

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

САДИКОВА АРОФАТ МУХИДДИН КИЗИ

**ЮВЕНИЛ РЕВМАТОИД АРТРИТНИ КЛИНИК, ДИАГНОСТИК ВА
ПРОГНОСТИК МЕЗОНЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

14.00.09 – Педиатрия

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

Тошкент – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Садикова Арофат Мухиддин кизи

Ювенил ревматоид артритни клиник, диагностик ва прогностик мезонлари.....

3

Садикова Арофат Мухиддин кизи

Клинико-диагностические и прогностические критерии ювенильного ревматоидного артрита.....

23

Sadikova Arofat Mukhiddin qizi

Clinical, diagnostic and prognostic criteria of juvenile rheumatoid arthritis.....

43

Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works

50

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

САДИКОВА АРОФАТ МУХИДДИН КИЗИ

**ЮВЕНИЛ РЕВМАТОИД АРТРИТНИ КЛИНИК, ДИАГНОСТИК ВА
ПРОГНОСТИК МЕЗОНЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

14.00.09 – Педиатрия

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

Тошкент – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.1.PhD/Tib2740 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (хулоса)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.immuno.uz) ва “ЗиёНет” ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар

Рузбакиева Малика Руслановна
тиббиёт фанлари доктори

Ашурова Дилфуза Ташпулатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Миррахимова Мактуба Хабибуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Исмаилова Гули Аманджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил “” _____ соат даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс: 99871-207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс: 99871-207-08-30).

Диссертация автореферати 2025 йил “” _____ юборилган.
(№ _____ “ ” _____ 2025 й. рақамли реестр баённомаси).

Т.У. Арипова

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

Х.М. Хатамов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
Илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.А. Исмоилова

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ювенил ревматоид артрити болалар ҳаёт сифати пасайиши, юқори даражадаги ногиронлик, жамият ва оилага сезиларли ижтимоий-иқтисодий зарар келтирадиган касалликлардан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра «...ювенил ревматоид артритининг турли мамлакатларда тарқалганлиги 14 ёшгача бўлганларда 100000 болага 45,8 ҳолатда, бирламчи касалланиш эса 100000 болага 12,6 ҳолатда учрамоқда»¹. Болалар ревматологик касалликлар ичида ювенил ревматоид артрити олдинги ўринлардан бирини эгаллайди. Болаларда ювенил ревматоид артрити учраш даражасининг юқорилиги, патогенезининг мураккаблиги ва касаллик оқибатларининг оғирлиги ўз навбатида, уни эрта ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида, болалар соматик касалликлари, жумладан ювенил ревматоид артритларни клиник кўринишларини замонавий ташхислаш, прогнозлаш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада аҳоли орасида ювенил ревматоид артритларни барвақт ташхислаш, учраш даражаси ва ривожланиш омилларини аниқлаш, беморлар биокимёвий ва иммунологик ҳолати ўзгаришларини аниқлаш, болаларда ювенил ревматоид артрит шакли ва кечиши вариантга боғлиқ гормонал ҳолат хусусиятларини аниқлаш, касалликка ирсий мойиллигини аниқлаш, молекуляр-генетик маркерларини аниқлаш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда болалик давридаги патологик ҳолатларни эрта ташхислаш, ювенил ревматоид артритни клиник, диагностик ва прогностик мезонларини ишлаб чиқиш ҳамда керакли профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан болаларда учрайдиган ревматологик касалликларни олдини олиш, эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти та устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, болаларда ювенил ревматоид артрит касаллигини барвақт аниқлаш, прогнозлаш ва касалланиш даражасини камайтириш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

¹ WHO. World health statistics, 2019. <http://www.globalrevmoarthritisreport.org/>

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

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

Тадқиқотнинг 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. Болалар ва ўсмирларда ЮРАнинг турли жиҳатлари бўйича кўплаб тадқиқотлар олиб борилганига қарамай, касалликнинг этиологияси, патогенези, шунингдек, даволаш масалалари тадқиқотчи ва амалиётчи шифокорлар диққат-эътиборидаги мавзу бўлиб қолмоқда. Ювенил ревматоид артрит (ЮРА) кўплаб тадқиқотлар мавзуси ҳисобланади, аммо ҳозирги кунгача унинг патогенезини тушунишда, айниқса иммуногенетик жиҳатлар контекстида сезиларли бўшлиқлар мавжуд. Аутоиммун касалликлардаги яллиғланиш жараёнлари генетик омилларнинг мураккаб ўзаро таъсири билан боғлиқ бўлиб, улар орасида ИЛ-17А гени (rs2275913) ва D витамини рецепторининг гени (VDR rs1544410) муҳим рол ўйнайди (McDonald S, Reed R, Baricevic—Jones I 2019, J, Li J, Yao X, et al.2020, Kumar R, Piantoni S, Boldini M, Garrafa E, Bazzani C, Fredi M, et al.2021).

Илгари ўтказилган тадқиқотлар VDR гени полиморфизмларининг бронхиал астма, целиакия ва инсулинга боғлиқ қандли диабет каби аутоиммун касалликлар билан боғлиқлигини аниқлади. Шунга қарамай, ушбу генетик ўзгаришларнинг ЮРА билан оғриган беморларда яллиғланиш ва аутоиммун бузилишлар механизмларига таъсири тўғридан-тўғри далиллар чекланганлигича қолмоқда. Яллиғланишга хос цитокинни кодловчи ИЛ-17А гени яллиғланиш реакцияларини бошлаш ва қўллаб-қувватлашда муҳим рол ўйнайди, аммо унинг ЮРА клиник оқимига таъсири янада ўрганишни талаб қилади (Макаров С. Ю. 2017, Ли́ла АМ, Олюнин ЮА, Гордеев АВ. 2020, Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Ли́ла АМ. 2020).

Ўзбекистонда ЮРА ривожланишида генетик омилларнинг ролини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар ҳам олиб борилмоқда, бу минтақанинг этник ва географик хусусиятлари нуктаи назаридан айниқса муҳимдир (Амирджанова

ВН, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ. 2018, Фейсханова Л. И., Ибрагимова Л. Г., Тютюгина Ю. В.2020).

Мавжуд маълумотларга қарамай, илгари ўтказилган тадқиқотлар генетик маркерларнинг ЮРА патогенезига таъсирини янада ўрганиш зарурлигини кўрсатмоқда, бу эса ушбу касалликни прогноزلаш, ташхис қўйиш ва индивидуал даволашга илмий асосланган ёндашувларни яратиш имконини беради. Шундай қилиб, ЮРАнинг клиник-диагностик, иммунологик ва иммуногенетик жиҳатларини, шу жумладан популяция хусусиятларини ўрганиш комплекс ёндашув ва фанлараро ёндашувни талаб қиладиган долзарб вазифа бўлиб қолмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01980006703 «Болаларда туғма ва орттирилган касалликларнинг диагностикаси, даволаш ва олдини олиш усулларини такомиллаштириш» (2022-2026 йй.) амалий лойихаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ювенил ревматоид артритни клиник, диагностик ва прогностик мезонларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ювенил ревматоид артритнинг клиник кечиши хусусиятларини аниқлаш;

ювенил ревматоид артрит билан касалланган болаларда иммун жавоб медиаторлари ва D витамин миқдорини аниқлаш;

ювенил ревматоид артрит билан касалланган болаларда IL-17A rs2275913 ва VDR rs1544410 аллеллари ҳамда генотиплари учрашини аниқлаш;

citoкинлар ва D витамини миқдори билан IL-17A rs2275913-A/A ҳамда VDR rs1544410 генлари полиморфизм маркерлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш;

ювенил ревматоид артрит билан касалланган болаларда IL-17A rs2275913 ва VDR rs1544410 генотиплари хусусиятлари билан касаллик рецидивлари частотаси орасидаги корреляцион боғлиқликни аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2020-2023 йиллар давомида Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникаси назоратида бўлган ювенил ревматоид артрит (ЮРА) ташхиси қўйилган 3-16 ёшдаги 106 нафар бемор ва 66 нафар амалий амалий соғлом болалар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бемор ва соғлом болалар вена қони ва қон зардоби иммунологик, биокимёвий ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, иммунологик, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ювенил ревматоид артритнинг серонегатив шакли серопозитив шаклига нисбатан кўпроқ учраши ҳамда касалликнинг клиник кечиши, касаллар ёши ва citoкинлар миқдорлари ўртасида ўзаро ишончли боғлиқлик борлиги IL-8

ва IL-17A цитокинлари миқдорининг ортиши фонида IFN- γ миқдорининг камайиши аниқланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб болаларда ювенил ревматоид артрит ривожланиши билан IL-17A генининг rs2275913 G-197A полиморфизми ўртасида ишонарли боғлиқлиги сабабли G/A ва A/A генотиплари мавжудлиги IL-17A миқдорининг ортишига олиб келиши, айниқса A/A генотипли беморларда яллиғланиш жараёни G/A ва G/G генотипларига нисбатан кучайиши аниқланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб болаларда ювенил ревматоид артрит ривожланиши VDR rs1544410 гени полиморфик варианты учраши билан тўғри пропорционал боғлиқлиги йўқлиги, аммо A/A генотипи витамин D миқдорининг қондаги энг паст даражаси ва ASLO ва CRP нинг юқори кўрсаткичлари билан коррегирланганлиги сабабли унинг кучли яллиғланиш жавоби билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб болаларда ювенил ревматоид артрит рецидивлари ривожланишида IL-17A rs2275913 ва rs1544410 VDR BsmI c.IVS7 генетик маркерлари муҳим предикторлар эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ювенил ревматоид артрит касаллигида IL-8, IL-17A ва IFN- γ цитокинлари ҳамда D витамини миқдорларини аниқлаш асосланган;

ювенил ревматоид артрит касаллиги ривожланишида IL-17A rs2275913-A/A ҳамда VDR rs1544410 генлари полиморфизм маркерлари учраши ахамияти аниқланган;

ювенил ревматоид артрит рецидивлари ривожланишида IL-17A rs2275913 ва rs1544410 VDR BsmI c.IVS7 генетик маркерлари муҳим предикторлар эканлиги исботланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий ахамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий ахамияти ювенил ревматоид артритни клиник, диагностик ва прогностик мезонларини ишлаб чиқиш ювенил ревматоид артритнинг клиник кечиши IL-8 ва IL-17A цитокинлари миқдорининг ортиши фонида IFN- γ миқдорининг камайиши аниқланганлиги, касаллик ривожланиши билан IL-17A генининг rs2275913 G-197A полиморфизми ўртасида ишонарли боғлиқлиги сабабли G/A ва A/A генотиплари мавжудлиги IL-17A миқдорининг ортишига олиб келиши, айниқса A/A генотипли беморларда яллиғланиш жараёни G/A ва G/G генотипларига нисбатан кучайиши аниқланганлиги, VDR rs1544410 гени A/A генотипи витамин D миқдорининг қондаги энг паст даражаси ва ASLO ва CRP нинг юқори кўрсаткичлари билан боғлиқлиги исботланганлиги ва

рецидивлари ривожланишида IL-17A rs2275913 ва rs1544410 VDR BsmI c.IVS7 генетик маркерлари муҳим предикторлар эканлиги исботланганлиги ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ювенил ревматоид артрит касаллигида касаллар ёши ва цитокинлар миқдорлари ўртасида ўзаро ишончли боғлиқлик борлиги, серонегатив шакли серопозитив шаклига нисбатан кўпроқ учраши ва IL-8, IL-17A ва IFN- γ цитокинлари ҳамда D витамини миқдорларини аниқлаш асосланганлиги, касаллик ривожланишида IL-17A rs2275913-A/A ҳамда VDR rs1544410 генлари полиморфизм маркерлари учраши аҳамияти аниқланганлиги ва рецидивлари ривожланишида IL-17A rs2275913 ва rs1544410 VDR BsmI c.IVS7 генетик маркерлари муҳим предикторлар эканлиги исботланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Ювенил ревматоид артритни клиник, диагностик ва прогностик мезонларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилиги: илк бор ювенил ревматоид артритнинг серонегатив шакли серопозитив шаклига нисбатан кўпроқ учраши ҳамда касалликнинг клиник кечиши, касаллар ёши ва цитокинлар миқдорлари ўртасида ўзаро ишончли боғлиқлик борлиги IL-8 ва IL-17A цитокинлари миқдорининг ортиши фонида IFN- γ миқдорининг камайиши аниқланганлиги бўйича «Ювенил ревматоид артритли болаларда клиник-иммунологик маркерларнинг прогностик аҳамияти» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятни мувофиқлаштириш бўлимининг 2022-йил 23-декабрдаги 8н-м/1557-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Самарқанд вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 4.09.2024 йилдаги 131-И-сонли, Наманган вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 4.09.2024 йилдаги 131-И-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 25-сентябрдаги №6-сонли маълумотномаси); *иккинчи илмий янгилиги:* илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши, эрта ташхис қўйиш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, ногиронлик даражасини пасайтиришга ва ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иккинчи илмий янгилиги:* илмий натижаларнинг Самарқанд ва Наманган вилоятлари болалар кўп тармоқли тиббиёт марказлари амалий фаолиятларига жорий этилиши ювенил ревматоид артритли болаларда клиник-иммунологик маркерларини аниқлаш усулини қўллаш стационарда даволаниш кунларини камайтиришга ва даволашга ҳар бир болага нисбатан сарфланган маблағнинг 500000 сумгача тежалишига асосланган. *Хулоса:* ювенил ревматоид артритнинг серонегатив шакли серопозитив шаклига нисбатан кўпроқ учраши ҳамда касалликнинг клиник кечиши, касаллар ёши ва цитокинлар миқдорлари ўртасида ўзаро ишончли боғлиқлик борлиги асосланган.

иккинчи илмий янгилиги: илк бор ўзбек миллатига мансуб болаларда ювенил ревматоид артрит ривожланиши билан IL-17A генининг rs2275913 G-197A полиморфизми ўртасида ишонарли боғлиқлиги сабабли G/A ва A/A генотиплари мавжудлиги IL-17A миқдорининг ортишига олиб келиши, айниқса A/A генотипли беморларда яллиғланиш жараёни G/A ва G/G генотипларига нисбатан кучайиши аниқланганлиги бўйича «Ювенил ревматоид артритли болаларда клиник-иммунологик маркерларнинг прогностик аҳамияти» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятни мувофиқлаштириш бўлимининг 2022-йил 23-декабрдаги 8н-м/1557-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Самарқанд вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 4.09.2024 йилдаги 131-И-сонли, Наманган вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 4.09.2024 йилдаги 131-И-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 25-сентябрдаги №6-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши, эрта ташхис қўйиш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, ногиронлик даражасини пасайтиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Самарқанд ва Наманган вилоятлари болалар кўп тармоқли тиббиёт марказлари амалий фаолиятларига жорий этилиши ювенил ревматоид артритли болаларда клиник-иммунологик маркерларини аниқлаш усулини қўллаш стационарда даволаниш кунларини камайтиришга ва даволашга ҳар бир болага нисбатан сарфланган маблағнинг 500000 сумгача тежалишига асосланган. *Хулоса:* ўзбек миллатига мансуб болаларда ювенил ревматоид артрит ривожланиши билан IL-17A генининг rs2275913 G-197A полиморфизми ўртасида ишонарли боғлиқлиги сабабли G/A ва A/A генотиплари мавжудлиги IL-17A миқдори ва яллиғланиш жараёнига боғлиқлиги асосланган.

учинчи илмий янгилиги: илк бор ўзбек миллатига мансуб болаларда ювенил ревматоид артрит ривожланиши VDR rs1544410 гени полиморфик варианты учраши билан тўғри пропорционал боғлиқлиги йўқлиги, аммо A/A генотипи витамин D миқдорининг қондаги энг паст даражаси ва ASLO ва CRP нинг юқори кўрсаткичлари билан коррегирланганлиги сабабли унинг кучли яллиғланиш жавоби билан боғлиқлиги исботланганлиги бўйича «Ювенил ревматоид артритли болаларда клиник-иммунологик маркерларнинг прогностик аҳамияти» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятни мувофиқлаштириш бўлимининг 2022-йил 23-декабрдаги 8н-м/1557-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Самарқанд вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 4.09.2024 йилдаги 131-И-сонли, Наманган вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 4.09.2024 йилдаги 131-И-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 25-сентябрдаги №6-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши, эрта ташхис қўйиш, даволаш тактикасини

оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, ногиронлик даражасини пасайтиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Самарқанд ва Наманган вилоятлари болалар кўп тармоқли тиббиёт марказлари амалий фаолиятларига жорий этилиши ювенил ревматоид артритли болаларда клиник-иммунологик маркерларини аниқлаш усулини қўллаш стационарда даволаниш кунларини камайтиришга ва даволашга хар бир болага нисбатан сарфланган маблағнинг 500000 сумгача тежалишига асосланган. *Хулоса*: ўзбек миллатига мансуб болаларда ювенил ревматоид артрит ривожланиши VDR rs1544410 гени полиморфик варианты учрашига боғлиқлиги йўқлиги, аммо A/A генотиби витамин D, ASLO ва CRP миқдорларига боғлиқлиги асосланган.

тўртинчи илмий янгилиги: илк бор ўзбек миллатига мансуб болаларда ювенил ревматоид артрит рецидивлари ривожланишида IL-17A rs2275913 ва rs1544410 VDR BsmI c.IVS7 генетик маркерлари муҳим предикторлар эканлиги исботланганлиги бўйича «Ювенил ревматоид артритли болаларда клиник-иммунологик маркерларнинг прогностик аҳамияти» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятни мувофиқлаштириш бўлимининг 2022-йил 23-декабрдаги 8н-м/1557-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Самарқанд вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 4.09.2024 йилдаги 131-И-сонли, Наманган вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 4.09.2024 йилдаги 131-И-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 25-сентябрдаги №6-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши, эрта ташхис қўйиш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, ногиронлик даражасини пасайтиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Самарқанд ва Наманган вилоятлари болалар кўп тармоқли тиббиёт марказлари амалий фаолиятларига жорий этилиши ювенил ревматоид артритли болаларда клиник-иммунологик маркерларини аниқлаш усулини қўллаш стационарда даволаниш кунларини камайтиришга ва даволашга хар бир болага нисбатан сарфланган маблағнинг 500000 сумгача тежалишига асосланган. *Хулоса*: ўзбек миллатига мансуб болаларда ювенил ревматоид артрит рецидивлар ривожланиши предикторлари IL-17A rs2275913 ва rs1544410 VDR BsmI c.IVS7 генетик маркерлари эканлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та халқаро илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАСИНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

«Кириш» бўлимида тадқиқотнинг долзарблиги ва аҳамияти асослаб берилган, мақсад, вазифалар, объект ва предметлар аниқланган, тадқиқотнинг республика илмий ва технологик ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, илмий янгилик ва тадқиқот натижаларининг амалиётдаги қиймати ёритилган. Шунингдек, тадқиқот натижаларининг соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилингани, чоп этилган ишлар ҳақида маълумотлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг биринчи боби **«Ювенил ревматоид артрит муаммосининг замонавий ҳолати ва уни коррекция қилиш йўналишлари»** диссертация мавзуси бўйича илмий тадқиқотларнинг батафсил шарҳи келтирилган ва муаммонинг ўрганилганлик даражаси аниқланган. Шу бобда ЮРАнинг этиопатогенези, хавф омиллари, тарқалиш тезлиги ва диагностикаси, иммуногенетик жиҳатлари, шунингдек, замонавий терапия усуллари ҳақидаги замонавий қарашлар баён этилган ва ҳал этилмаган масалалар белгиланган.

Иккинчи бобида– **«Тадқиқотда фойдаланилган материаллар ва усуллар»** – тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ тадқиқот материаллари ва усуллари баён этилган.

Қўйилган вазифаларни ҳал этиш учун 2021–2023 йилларда Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникаси кардиоревматология булимида кўриқдан ўтказилган ва даволанган, ёшлари 3-16 ёш оралиғида бўлган 106 бола текширувдан ўтказилди. Тадқиқотда клиник, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллар қўлланилди.

Барча беморларга тўлиқ клиник текширув ўтказилди, шу жумладан лаборатория ва инструментал текширувлар амалга оширилди. Солиштирма гуруҳ сифатида 20 нафар шартли соғлом шахслар текширилди ва 66 нафар шартли соғлом шахслар молекуляр-генетик таҳлиллар учун танлаб олинди.

Диагноз ревматик касалликларнинг диагностикаси ва терапияси бўйича халқаро консенсусга (МКБ-10) мувофиқ клиник-функционал маълумотлар асосида қўйилди. Диагнозлар анамнез, клиник, лаборатория (ОАК, ОАМ, БХ, СРБ, РФ, АСЛО) ва инструментал (рентгенография, эхокардиография, УЗИ) усуллар ёрдамида верификация қилинди. Алоҳида эътибор патологик жараённинг давомийлиги, ўтган ва ҳамроҳлик қилувчи касалликларга қаратилди.

Иммун ҳолатни баҳолашда цитокинлар (IL-8, IL-17A, IFN γ) ва СРБ кўрсаткичлари ўрганилди. IL-8, IL-17A ва IFN γ даражасини аниқлаш учун уч босқичли «сэндвич» – ИФА усулининг тури қўлланилди.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар ЮРА билан хаста бўлган 93 болада IL-17A ва VDR генларининг полиморфизмларини аниқлаш учун ўтказилди.

Олинган маълумотлар Фишер-Стьюдентнинг вариацион статистика усули ва Пирсоннинг χ^2 мезони асосида статистик таҳлил қилинди. Тадқиқ этилган полиморфизмларнинг генотиплари Харди-Вайнберг мувозанатига мувофиқлиги Фишернинг аниқ тестидан (Вейр, 1995) фойдаланган ҳолда текширилди.

Учинчи бобда – **«Ювенил ревматоид артритнинг клиник кечиш хусусиятлари»** – ювенил ревматоид артрит билан хаста бўлган болаларни текшириш натижалари келтирилган.

ЮРА билан болаларнинг ёш гуруҳлари таҳлилида қуйидаги натижалар олинди: 3-7 ёшдаги болалар 12,3% (n=13) ни, 7-14 ёшдаги болалар 55,7% (n=59) ни, 14 ёш ва ундан катта болалар эса 32,1% (n=34) ни ташкил қилди.

Гендер таҳлилида болаларнинг 51,9% ўғил болалар, 48,1% қиз болалардан иборат бўлиб, ўғил болалар нисбатан кўпроқ экани аниқланди.

Ювенил ревматоид артрит (ЮРА) клиник симптомларини таҳлил қилиш натижасида ёшга оид жиддий фарқлар аниқланди. 3–6 ёшли болаларда кўпроқ бўғимларда ҳаракат чекланиши ва шишлар кузатилган бўлса, ўсмирларда бўғимлардаги оғриқлар, умумий ҳолсизлик ва тахикардия устунлик қилди. Иштаҳа пасайишининг тез-тез учраш ҳолати барча ёш гуруҳларида юқори бўлиб, 7–13 ёшли болаларда 71,2% га етди. Оёқ бўғимларидаги оғриқлар энг кўп тарқалган симптом бўлиб, 91,2% ўсмирларда учраган ва кичик ёшдаги болаларга нисбатан 1,32 марта кўпроқ кузатилган. Тутиб қолиш синдроми кам учрайдиган белгилардан бўлиб, ўрта ёшдаги болаларнинг 1,69% да ва ўсмирларнинг 2,94% да қайд этилди.

Ювенил ревматоид артрит билан хасталанган болаларда ҳамроҳ касалликларни таҳлил қилиш натижасида ёшга хос аниқ фарқлар аниқланди. Дисметаболик нефропатия 3–6 ёшли болаларда кўпроқ (7,69%) қайд этилган бўлиб, ёш катталашган сари унинг тез-тез учраш ҳолати пасайган. Камқонлик энг кўп кичик ёшдаги болаларда (100%) кузатилган, бироқ ёш ўсиши билан унинг учраш ҳолати камайиб, 7–13 ёшли болаларда 62,7% ва ўсмирларда 52,9% ни ташкил этган. Офтальмологик патология эса ёш ортган сари кўпайиб, ўсмирларда 17,6% га етган, бу кичик ёшли болаларга нисбатан 2,29 марта кўпдир. Барча ёш гуруҳларида энг кўп учрайдиган касалликлар ЛОР-органлар хасталиклари бўлиб, улар 7–13 ёшли болаларда 89,8% га етган. Юрак-қон томир тизими касалликлари ёш ортган сари кўпайиб, ўсмирларда 52,9% ҳолатда қайд этилган.

Ювенил ревматоид артрит билан хасталанган болалардаги гематологик ва яллиғланиш кўрсаткичларини таҳлил қилиш натижасида ёшга хос аниқ фарқлар аниқланди. Камқонлик энг кўп 3–7 ёшли болаларда (71,4%) кузатилган бўлиб, 7–14 ёшли болаларда (38,7%) ва 14 ёшдан катта ўсмирларда (44,4%) камроқ учраган. Лейкоцитоз ёш ортган сари камайиб борган: у 3–7 ёшли болаларда 28,6%, ўрта ёшдаги болаларда 20,9% ва ўсмирларда 19,4% ҳолатда қайд этилган. Лимфоцитоз эса кўпроқ 7–14 ёшли болаларда (25,8%) кузатилган бўлиб, кичик ёшли болаларда (14,3%) ва ўсмирларда (13,9%) камроқ учраган. Эритроцитлар чўкиш тезлиги энг юқори 3–7 ёшли болаларда (57,1%) бўлган, ўрта ёшдаги болаларда (29,03%) пасайган, аммо ўсмирларда қисман ошиб, 44,4% ни ташкил этган.

Ювенил ревматоид артрит билан хасталанган болаларда биокимёвий кўрсаткичларни таҳлил қилиш натижасида умумий оқсил, калций, АЛТ, АСТ ва билирубин миқдорларида ёшга хос фарқлар аниқланди. Умумий оқсил даражасининг пасайиши энг кўп кичик ёшли болаларда (14,2%) кузатилган бўлиб, ўсмирларда (13,9%) ва ўрта ёшдаги болаларда (9,68%) камроқ учраган. Калций миқдорининг энг катта пасайиши 7–14 ёшли болаларда (83,9%) қайд этилган, бу кўрсаткич кичик ёшли болаларда (78,6%) ва ўсмирларда (72,2%) биров пастроқ бўлган. АЛТ даражасининг ошиши энг кўп 7–14 ёшли болалар гуруҳида (38,7%) кузатилган, ўсмирларда (27,8%) ва кичик ёшли болаларда (21,4%) камроқ учраган. АСТ даражасининг ошиши 7–14 ёшли болаларда (3,22%) ва ўсмирларда (2,78%) қайд этилган, лекин кичик ёшли болаларда кузатилмаган. Билирубин даражасининг ошиши фақат кичик ёшли болаларда (7,14%) учраб, ёш ўтиши билан камайиб борган ва ўсмирларда аниқланмаган.

Кўшимча натижалар: С-реактив оқсил даражаси болаларнинг 46,2%ида юқори бўлган. АСЛО даражаси болаларнинг 59,4%ида ошган. Ревматоид фактор даражаси болаларнинг 35,8%ида юқори бўлган ($P<0,001$). Лактоферрин даражаси ревматоид патологияларда пасайган, ЮРА билан болаларда у $345\pm 11,2$ нг/мл ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса $423,0\pm 8,3$ нг/мл ($P<0,01$).

Тадқиқот гуруҳидаги барча болаларда қондаги витамин D миқдори аниқланди. Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, ювенил ревматоид артрит (ЮРА) билан хасталанган барча болаларда витамин D танқислиги мавжуд бўлиб, энг паст даража 29,2% болаларда ($n=31$) кузатилган.

ЮРА билан хасталанган болаларда витамин D миқдорининг ёш ва серологик хусусиятга боғлиқлиги аниқланди. 7–13 ёшли болалар гуруҳида серонегатив болаларда витамин D миқдори $13,7\pm 0,42$ нг/мл ни ташкил этган бўлса, серопозитив болаларда $15,5\pm 0,62$ нг/мл ни ташкил этган. 14–16 ёшли ўсмирларда бу кўрсаткич серонегативларда $14,3\pm 0,58$ нг/мл гача, серопозитивларда эса $15,7\pm 0,67$ нг/мл гача ошган. Ёш гуруҳларини солиштириш натижасида серонегатив болаларда витамин D даражаси 1,04

марта ошгани, серопозитив болаларда эса ўзгаришлар минимал бўлиб, 1,01 марта ошгани аниқланди. Демак, витамин D миқдори ёшдан қатъи назар серопозитив болаларда юқориқ даражада сақланиб қолади.

Ювенил ревматоид артрит билан оғриган болаларда қорин бўшлиғи аъзоларининг ультратовуш текшируви таҳлили жигарда 16,04% ҳолатда, ўт қопида — 5,66% ва шунингдек, буйракларда — 5,66% беморда яллиғланиш ўзгаришлари мавжудлигини кўрсатди. Бундан ташқари, 3,77% беморда буйракларда сув-туз мувозанатининг бузилиши кузатилди.

Кейинчалик, биз электрокардиографик диагностика маълумотларини таҳлил қилдик. Аниқланишича, юрак реполяризациясининг бузилиши 9,43% беморларда, Гисс шохларининг блокадаси — 27,4%, гипертрофия — 1,89%, синус тахикардияси эса 4,72% болаларда кузатилган.

Ювенил ревматоид артрит билан оғриган болаларда бўғим шикастланиши турларини таҳлил қилиш шунини кўрсатдики, 3–6 ёшли серонегатив болаларда олигоартикуляр тур полиартикуляр турга нисбатан 3 марта кўпроқ учрайди (46,2% қарши 15,4%). Серопозитив болаларда эса аксинча, полиартикуляр тур кўпроқ учрайди (23,1%), бу эса 1,5 марта юқориқ кўрсаткичдир. 7–13 ёшли гуруҳда серонегатив болаларда олигоартикуляр тур полиартикуляр турга нисбатан 5,8 марта кўпроқ учрайди (49,2% қарши 8,47%, $p < 0,05$), серопозитив болаларда эса фарқ минимал (20,3% қарши 22%). 14–16 ёшли ўсмирларда серонегатив беморларда олигоартикуляр тур устунлик қилади (38,2%), бу кўрсаткич полиартикуляр турга нисбатан 4,3 марта юқори ($p < 0,05$). Серопозитив болаларда эса, аксинча, полиартикуляр тур 1,57 марта кўпроқ учрайди (32,4% қарши 20,6%, $p < 0,05$).

Рентгенологик маълумотларни таҳлил қилиш натижалари қуйидагиларни кўрсатди: 8,49% беморларда бўғимлараро ораликнинг қисқариши, 6,60% беморларда суяк эрозияси белгилари, 4,72% беморларда анкилоз ва 25,5% беморларда остеопороз кузатилди.

Шундай қилиб, ювенил ревматоид артрит (ЮРА) билан оғриган болаларни таҳлил қилиш натижалари клиник, лаборатор ва рентгенологик хусусиятларда ёш ва серологик фарқлар мавжудлигини кўрсатди. Серонегатив кичик ёшли болаларда олигоартикуляр тури кўпроқ учрайди, серопозитив ўсмирларда эса полиартикуляр тури устунлик қилади. Барча ёш гуруҳлари учун умумий белгилари бўғимлардаги оғрик, иштаҳанинг пасайиши ва ЛОР-касалликларнинг юқори тез-тез учраши ҳисобланади. Қон таҳлили анемия кичик ёшли болаларда кўпроқ учрашини (71,4%) ва катта ёш гуруҳларда камайишини кўрсатди, лейкоцитоз ва эритроцитлар чўкиш тезлигининг ошиши эса энг кўпроқ кичик ёшли болаларда кузатилди. Биокимёвий таҳлил умумий оқсил, кальций ва D витамини даражасининг пасайганини аниқлади, бунда охиригининг дефицити барча ЮРА билан оғриган болаларда кузатилиб, серонегатив беморларда энг паст даражада бўлган.

Рентгенограммада кўп ҳолларда остеопороз (25,5%) ва бўғимлараро ораликнинг қисқариши (8,49%) қайд этилган, бу эса ЮРАда кескин дегенератив ўзгаришлар мавжудлигини кўрсатади.

Диссертациянинг тўртинчи “**Ювенил ревматоид артритнинг иммунологик жиҳатлари**” бобида патологияси бўлган беморларни иммунологик текширув натижалари келтирилган.

Ювенил ревматоид артритнинг турли шакллариغا эга болаларда IL-8 даражасини таққослаш шуни кўрсатдики, 14 ёш ва ундан катта ёшдаги серопозитив шаклга эга болаларда IL-8 концентрацияси 7-14 ёшдаги болаларга нисбатан 1,85 баравар юқори ($38,3 \pm 4,06$ пг/мл ва $20,9 \pm 3,12$ пг/мл). Худди шундай тенденциялар 14 ва ундан катта ёшда бўлган болаларда ($29,5 \pm 3,23$ пг / мл) 7 ёшдан 14 ёшгача бўлган тенгдошларига қараганда ($17,2 \pm 2,07$ пг / мл) юқори бўлган IL-8 даражалари серонегатив ЮРА бўлган гуруҳда 1,52 марта ($P \leq 0,05$) юқори ҳолда қайд этилган. Умуман олганда, ёш билан ЮРА нинг серопозитив ва серонегатив шаклларида IL-8 даражасининг ошиши кузатилади, бу яллиғланиш жараёнининг ривожланишини кўрсатиши мумкин.

Ювенил ревматоид артрит (ЮРА) аниқланган болаларда IL-17A даражасини ўрганишда ЮРА нинг серопозитив шакли бўлган 14 ва ундан катта ёшда бўлган болалар гуруҳида ($41,25 \pm 5,14$ пг / мл), IL-17A даражаси 7 ёшдан 14 ёшгача ($30,25 \pm 4,61$ пг/мл) ЮРА нинг серопозитив шакли бўлган бир хил ёшдаги болаларга қараганда юқори бўлиб, улардан 1,37 марта ошганлиги кузатилди. ЮРА нинг серонегатив шакли бўлган 14 ва ундан катта ёшда бўлган болаларнинг иккинчи гуруҳи ($38,3 \pm 4,83$ пг / мл) IL-17A даражасига эга бўлиб, улар 7 ёшдан 14 ёшгача бўлган ЮРА нинг серонегатив шакли бўлган болалардаги даражадан сезиларли даражада фарқ қилади ($23,25 \pm 2,57$ пг/мл), улардан 1,65 баравар кўп ($P \leq 0,05$) (1-расм).



1-расм. ЮРА бўлган болаларда IL-17A даражасини таққослаш турли ёш гуруҳлари, пг/мл $P \leq 0,05$

Ювенил ревматоид артрит (ЮРА) билан оғриган болаларда интерферон гамма даражасини таҳлил қилиш барча гуруҳларда ушбу цитокин етишмовчилигини аниқлади, аммо энг аниқ танқислик иккинчи гуруҳнинг

серопозитив шакли бўлган 14 ва ундан катта ёшда бўлган болаларда кузатилди ($9,3 \pm 1,13$ пг/мл). Болаларнинг биринчи гуруҳида, шаклидан қатъи назар, интерферон-гамма ишлаб чиқариш ўртача $12,4 \pm 1,95$ пг/мл ни ташкил этди, бу назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан 1,55 марта статистик жиҳатдан сезиларли даражада паст эди ($P < 0,05$). Ушбу маълумотлар ЮРАнинг турли шакллари ва ёшга боғлиқ хусусиятларга эга бўлган болаларнинг иммунитет ҳолатини баҳолашда интерферон-гамма даражасини ҳисобга олиш муҳимлигини кўрсатади.

Илмий тадқиқотнинг асосий вазифаларидан бири кўриб чиқиладиган кўрсаткичлар ўртасидаги муносабатларни ўрганиш эди. Тадқиқотимиз 8 та асосий иммунологик параметрларни таҳлил қилдик: IL-8, IL-17A, IFN γ , CPO, АСЛО, РФ, D витамини, лактоферрин. Қийматлар ўртача ($p = 0,3-0,69$) ва юқори даража ($p = 0,7-1,0$) билан аниқланди.

Ювенил ревматоид артритли болаларда асосий гуруҳнинг 8 та иммунологик кўрсаткичларининг корреляцион таҳлили 28 та муносабатларни аниқлади, улардан 4 таси тўғридан-тўғри ва 4 таси тескари боғлиқликдир.

Диссертациянинг **“Ювенил ревматоид артрити билан оғриган болаларда молекуляр генетик тадқиқотлар”** деб номланган бешинчи бобида ўрганиладиган патологияни молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Тадқиқотимиз доирасида 66 нафар соғлом болалардан иборат назорат гуруҳига нисбатан ювенил ревматик артрит (ЮРА) ташхиси қўйилган 93 нафар ўзбек миллатига тегишли болаларда IL-17A ген полиморфизмини (G-197A) молекуляр-генетик баҳолаш ўтказилди. Аллеллар ва генотипларнинг тарқалишини таҳлил қилишда гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқлар аниқланди. Аллел А ЮРА билан оғриган беморларнинг 31,2% да ва назорат гуруҳидаги 15,5% да топилган ($OR = 2,538$; $\chi^2 = 10,72$; $p = 0,0005$), бу унинг касаллик хавфи ортиши билан боғлиқлигини кўрсатади. Гетерозигота GA генотиби беморларнинг 38,71% да, назорат гуруҳида 24,24% ($OR = 1,974$; $\chi^2 = 3,671$; $p = 0,02$) ва гомозигота AA генотиби 11,83% ва 3,03% мос равишда аниқланган ($OR = 3,98$; $\chi^2 = 3,98$; $p = 0,02$). Шу билан бирга, GG генотиби ЮРА (49,46%) билан оғриган беморларга нисбатан соғлом болаларда (72,73%) кўпроқ учрайди, бу унинг мумкин бўлган ҳимоя ролини кўрсатади ($OR = 0,367$; $\chi^2 = 8,645$; $p = 0,0001$).

Генетик хавф омилларининг ролини янада чуқурроқ ўрганиш мақсадида худди шу намунада VDR полиморфизми (BsmI с.IVS7 G>A) баҳоланди. Ушбу полиморфизмнинг аллеллари ва генотипларининг частотаси гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатмади. Шундай қилиб, G аллели ЮРА бўлган болаларнинг 74,73% ва назорат гуруҳидаги 80,30% да ($OR = 0,725$; $\chi^2 = 1,355$; $p = 0,12$) ва А аллели - мос равишда 25,27% ва 19,70% да топилган. ($OR = 1,379$; $\chi^2 = 1,355$; $p = 0,12$). GG, GA ва AA генотиплари ҳам статистик жиҳатдан муҳим фарқларни кўрсатмади.

IL-17A (G-197A) ва VDR (BsmI с.IVS7 G>A) полиморфизмлари ўртасидаги ген-ген ўзаро таъсирини таҳлил қилиш қизиқарли бўлди.

VDR учун G/A генотиби ИЛ-17А учун G/A генотиби ташувчиларнинг 75% да, A/A ташувчиларнинг 36,4% да ва GG ташувчиларнинг атиги 13% да топилган ($p < 0,001$). VDR генотиби A/A кам учрайди: ИЛ-17А G/A ташувчиларнинг 2,8%, A/A ташувчиларнинг 18,2% ва G/G ташувчиларнинг 4,3%. Кўпинча, VDR учун G/G генотиби ИЛ-17А (82,6%) учун G/G билан бирлаштирилди, бу бошқа гуруҳлардан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилади ($p < 0,001$). Ушбу натижалар яллиғланиш жараёнларини тартибга солишда ИЛ-17А ва VDR полиморфизмлари ўртасидаги мумкин бўлган ўзаро таъсирни кўрсатади.

Тадқиқот шуни кўрсатдики, ИЛ-17А (G-197А) нинг турли генотипларининг ташувчилари ИЛ-17А ситокинини ишлаб чиқариш даражасида сезиларли даражада фарқланади. A/A генотиби бўлган беморларда ИЛ-17А даражаси $52,42 \pm 4,95$ пг/мл ни ташкил этди, бу G/A ($36,52 \pm 7,25$ пг/мл) ва G/G ($21,12 \pm 4,09$ пг/мл) генотипларини ташувчиларга қараганда анча юқори. Олинган маълумотлар статистик аҳамиятга эга ($p < 0,001$), бу G-197А полиморфизмининг ИЛ-17А ифодасига таъсирини кўрсатади ва яллиғланиш реакциясининг кучайиши билан боғлиқ омил сифатида А аллелининг ролини тасдиқлайди.

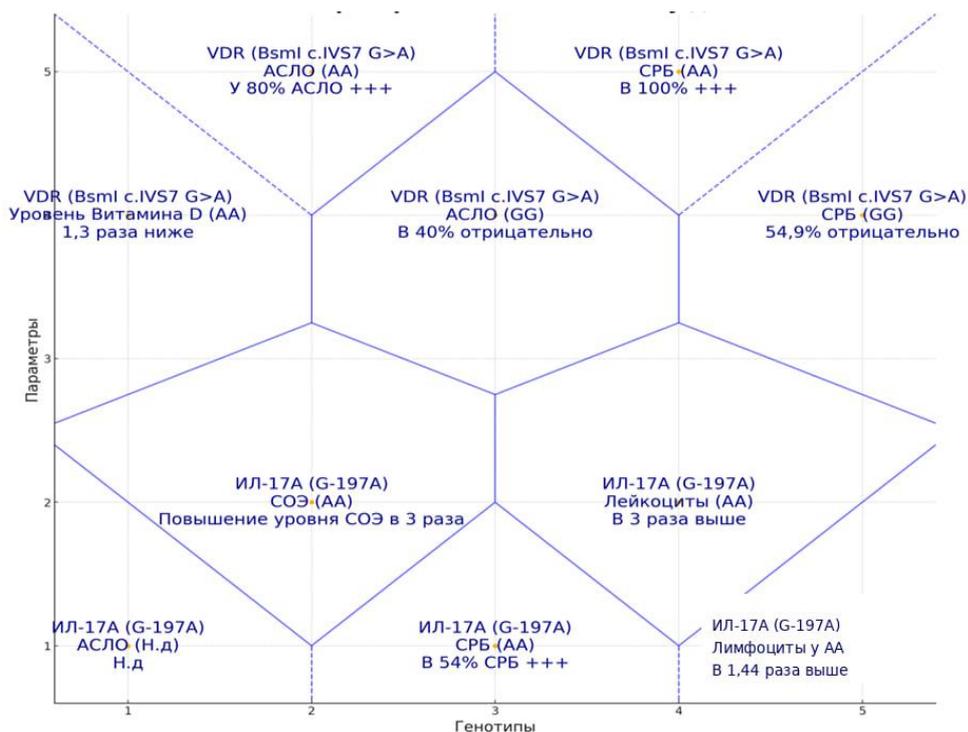
ИЛ-17А полиморфизми (G-197А) АСЛО даражаси ўртасидаги муносабатлар таҳлили шуни кўрсатдики, G/G генотипининг ташувчилари кўпинча салбий АСЛО даражасини кўрсатдилар. 43,5% A/A генотипининг ташувчилари эса юқори даражага эга (++ ва +++). Бирок, гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар йўқ эди ($p = 0,125$). Ушбу натижалар ИЛ-17А полиморфизмининг АСЛО даражаларига мумкин бўлган таъсирини кўрсатади, аммо каттароқ намуналарда тасдиқлашни талаб қилади.

Турли генотипли беморларда эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ) даражаси бўйича олинган маълумотлар ҳам сезиларли фарқларни кўрсатади. A/A генотипига эга бўлган беморларда ўртача ЭЧТ 26,00 мм / соатни ташкил этди, бу G/A ва G/G генотиплари бўлган беморларга қараганда сезиларли даражада юқори, ҳар иккала гуруҳда ўртача 7,00 мм / соат. Статистик таҳлил гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатди ($p < 0,001$), А аллелининг яллиғланиш фаоллиги ошиши билан боғлиқлигини тасдиқлайди.

Шунга ўхшаш натижалар лейкоцитлар даражаси тўғрисидаги маълумотларга мос келади: A/A генотиби ташувчиларда лейкоцитлар даражаси $12,10 \times 10^9$ /л ни ташкил этди, бу G/A ($7,65 \times 10^9$ /л) ва генотип ташувчилардаги қийматлардан ошиб кетади. G/G ($6,75 \times 10^9$ /л). Бу фарқлар статистик жиҳатдан ҳам аҳамиятли эди ($p < 0,001$). Биргаликда олинган далиллар шуни кўрсатадики, А аллели, айниқса гомозиготли A/A шаклида, ЭЧТ ва лейкоцитлар даражасининг ошиши билан намоён бўладиган кучли яллиғланиш билан боғлиқ.

Яллиғланишнинг яна бир белгиси бўлган С-реактив оксил (СРО) даражасини таҳлил қилиш гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқлар мавжудлигини тасдиқлади.

A/A генотипига эга бўлган беморларда юқори даражадаги СРО (+++) кўпинча қайд этилган, бу беморларнинг 54,5 фоизида, СРО (+) ва (++) паст даражалари бўлган гуруҳда кузатилган. G/A ва G/G генотипларининг ташувчилари устунлик қилган. Статистик таҳлил G/A ва A/A ($p = 0,017$), G/A ва G/G ($p = 0,041$) ва A/A ва G/G ($p = 0,017$) гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқларни аниқлади, бу A аллелининг ташувчилари аниқ яллиғланиш реакциясига кўпроқ мойил бўлишини тасдиқлайди. Яллиғланиш жараёнларини ва СРО ишлаб чиқаришни кучайиши ИЛ-17A нинг экспрессияси билан боғлиқ бўлган механизм бўлиши мумкин.



Расм 2. ЮРА билан оғриган болаларда ИЛ-17А (G-197A) ва VDR (BsmI c.IVS7 G>A) генотипларининг клиник лаборатор кўрсаткичлари билан ассоциацияси таҳлили

Бундан ташқари, турли генотипли беморларда лимфоцитлар даражаси ўрганилди. G/A генотипига эга бўлганларда лимфоцитларнинг ўртача даражаси $36,22 \pm 11,18$ ни ташкил қилди, 95% ишончли интервали (ИИ) 32,44 дан 40,00 гача ($n = 36$). A/A генотипи бўлганларда энг юқори даража қайд этилди - $49,36 \pm 3,78$, 95% ИИ 46,83 дан 51,90 гача ($n = 11$). G/G генотипи бўлган гуруҳда эса энг паст даража аниқланди - $34,27 \pm 14,16$, 95% ИИ 30,07 дан 38,48 гача ($n = 46$).

IL-17A (G-197A) генининг полиморфизми лимфоцитлар даражасидаги статистик аҳамиятга эга фарқларни кўрсатди. G/A ва A/A гуруҳлари, шунингдек, A/A ва G/G гуруҳлари ўртасида статистик аҳамиятга эга ($p < 0,001$) фарқлар аниқланди. A/A генотипига эга бўлганларда лимфоцитлар даражасининг энг юқори экани қайд этилди, бу мазкур вариантнинг яллиғланиш жараёнлари ва иммун жавоб хусусиятлари билан боғлиқлигини кўрсатиши мумкин. Шундай қилиб, тадқиқот натижалари IL-17A (G-197A)

генининг яллиғланиш жавобининг асосий клиник-лаборатория кўрсаткичларига таъсир этишини тасдиқлади, буларга ИЛ-17А даражаси, ЭЧТ, лейкоцитлар, лимфоцитлар ва СРО киради. А аллели ташувчилари, А/А гомозигот шакли, яллиғланиш белгиларининг юқори даражаларини намоён этди, бу мазкур маркерларнинг ошиши билан тасдиқланди. Бу натижалар ИЛ-17А генининг ЮРА каби яллиғланиш касалликларининг патогенезидаги аҳамиятини кўрсатади ва янги диагностика ҳамда терапевтик ёндашувларни ривожлантириш учун асос бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Тадқиқот давомида Витамин D даражасига VDR (BsmI c.IVS7 G>A) ген полиморфизмнинг таъсири ўрганилди. G/G генотипига эга болаларда витамин D даражаси энг юқори (15,13), G/A генотипида ўртача (14,35), ва А/А генотипида эса энг паст (11,90) бўлди. Бу фарқлар статистик аҳамиятли эканлиги қайд этилди ($p = 0,017$; $p_{G/G - A/A} = 0,028$).

АСЛО даражасини таҳлили VDR BsmI c.IVS7 G>A генотиплари билан боғлиқ статистик муҳим фарқларни кўрсатди. А/А генотипи юқори даражадаги (+++) АСЛО билан (80%) боғлиқлиги, G/G генотипи паст даражадаги (+) АСЛО билан боғлиқ экани аниқланди ($p = 0,004$; $p_{A/A - G/G} = 0,002$). Шунингдек, С-реактив оксил (СРО) даражаси А/А генотипида 100% ҳолларда юқори даражада (+++) бўлганлиги, G/A ва G/G генотиплари эса паст даражада ёки мавжуд эмаслиги билан ажралиб турганлиги қайд этилди ($p < 0,001$; $p_{G/A - A/A} < 0,001$; $p_{A/A - G/G} = 0,004$).

Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги (ЭЧТ) ва лейкоцитлар даражасида VDR BsmI c.IVS7 G>A генотиплари ўртасида статистик сезиларли фарқлар аниқланмади (ЭТТ: $p = 0,835$; лейкоцитлар: $p = 0,319$). Бироқ А/А генотипи бироз юқори лейкоцит даражасини кўрсатди. Лимфоцитлар даражаси ҳам генотиплар ўртасида аҳамиятли фарқлар кўрсатмади ($p = 0,488$).

Тадқиқот натижалари G/G ва G/A генотипларининг юқори витамин D даражаси ва паст яллиғланиш жавоблари, жумладан, АСЛО ва СРБ паст даражалари билан боғлиқлигини кўрсатди. А/А генотипи эса юқори яллиғланиш маркерлари билан боғланган бўлиб, бу витамин D рецептори функциясидаги бузилиш билан боғлиқ бўлиши мумкин. VDR BsmI полиморфизмнинг таъсири қўшимча тадқиқотларни талаб этади. Ушбу натижалар генетик полиморфизмларнинг иммун жавоб ва витамин D даражасига таъсиридаги аҳамиятини тасдиқлаб, клиник жиҳатдан муҳим ўрин тутди.

Ювенил идиопатик артритнинг қайталаниш тезлигини ўрганиш генетик маркерлар ИЛ-17А G-197А ва VDR (BsmI c.IVS7 G>A), шунингдек, ИЛ-17А даражаси билан боғлиқлигини кўрсатди. Аммо D витамини даражаси касаллик қайталанишига сезиларли таъсир кўрсатмади.

ИЛ-17А G-197А генотипларига қараб қайталаниш тезлигини таҳлил қилиш сезиларли фарқларни аниқлади ($p < 0,001$). G/A генотипи бўлган беморларда 45,6% да йилига 2 марта, 47,6% да 3 ёки ундан кўп марта такрорланиш кузатилган. А/А генотипининг ташувчилари учун йилига 3 ёки ундан кўп марта такрорланиш даражаси 52,4% ни ташкил этди, шу билан бирга

йилига 1 ёки 2 марта такрорланадиган гуруҳларда ушбу генотипга эга бўлган бирорта ҳам бемор аниқланмаган. G/G генотиби, аксинча, қайталанишларнинг минимал частотаси билан боғлиқ эди: бу генотипли беморларнинг 100% йилига бир марта, 54,4% - йилига 2 марта, 3 ёки ундан кўп қайталанишлар билан касалланганларда бу генотип учрамади ($p < 0,001$). Ушбу маълумотлар G/A ва A/A генотипларининг ташувчилари учун ноқулай прогнозни кўрсатади, G/G генотипини эса ҳимоя қилувчи деб ҳисоблаш мумкин.

ИЛ-17А даражалари ҳам рецидив тезлиги билан боғлиқ ($p < 0,001$). Йилига бир марта қайталаниш билан оғриган беморларда ИЛ-17А нинг ўртача даражаси 21,10 пг/мл (квартиллараро диапазон: 19,35-23,00), йилига икки марта қайт қилиш билан касалланган беморларда - 25,90 пг/мл (квартиллараро диапазон: 21,10-36,20)) ва йилига 3 ёки ундан кўп марта қайталанишлар билан ИЛ-17А даражаси 44,30 пг/мл етди (кварталлараро диапазон: 33,40-52,30). Барча гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар кузатилди: йилига 3 ёки ундан ортиқ марта 1 ва 2 марта такрорланиш ўртасидаги таққослаш учун $p < 0,001$ ва йилига 1 ва 2 қайталаниш ўртасидаги таққослаш учун $p = 0,015$. Шундай қилиб, кўтарилган ИЛ-17А даражаси қайталаниш тезлигини ошириш учун хавф белгиси сифатида ишлатилиши мумкин.

VDR (BsmI c.IVS7 G>A) генотиплари бўйича қайталаниш кўрсаткичларининг таҳлили G/A генотипининг юқори қайталаниш даражаси билан боғлиқлигини кўрсатди ($p = 0,005$). Ушбу генотипли беморларда йилига бир марта такрорланиш частотаси 6,7%, йилига 2 марта - 40,4% ва йилига 3 ва ундан кўп марта - 61,9% ни ташкил этди. A/A генотиби фақат йилига 2 марта (5,3%) ва йилига 3 ёки ундан кўп марта (9,5%) қайталаниш даражаси билан топилган, 1 та қайталиш билан гуруҳда бутунлай учрамади. G/G генотиби қайталанишларнинг паст частотаси билан боғлиқ эди: бу генотипли беморларнинг 93,3% йилига бир марта, 54,4% - йилига 2 марта, 3 ёки ундан ортиқ қайталаниш билан унинг улуши 28,6% ни ташкил этди. 1 ва 2 қайталанишли гуруҳлар ўртасидаги фарқлар сезиларли эди ($p = 0,042$), шунингдек, 1 ва 3 ёки ундан ортиқ қайталанишли гуруҳлар ўртасида ($p = 0,002$).

D витамини даражалари қайталаниш даражасига кўра сезиларли фарқ кўрсатмади ($p = 0,913$). Йилига бир марта қайталаниш билан оғриган беморларда D витаминининг ўртача даражаси $14,31 \pm 3,30$ нг/мл (95% ДИ: 12,48-16,13), йилига икки марта такрорланган беморлар учун - $14,59 \pm 2,56$ нг/мл (95% ДИ: 13,91 -15,27) ва йилига 3 ёки ундан кўп марта такрорлаш билан- $14,68 \pm 2,65$ нг/мл (95% ДИ: 13,48-15,89). Бу тадқиқот намунасида D витаминининг қайталаниш даражасига чекланган таъсирини кўрсатиши мумкин.

Таҳлил натижасида ИЛ-17А G-197А ва VDR (BsmI c.IVS7 G>A) генетик маркерлари ЮРА рецидивлари частотасининг муҳим предикаторлари эканлиги аниқланди. ИЛ-17А G-197А нинг G/A ва G/A генотиплари ва VDR (BsmI c.IVS7 G>A) нинг G/A генотиплари ташувчилари йилига 3 ёки ундан кўп марта қайталаниш хавфини оширади, бу уларнинг яллиғланиш

жараёнлари бўйича таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. ИЛ-17А даражаси, шунингдек, қайталанишлар сонига мутаносиб равишда ортиб бораётган унинг частотаси билан сезиларли боғлиқликни кўрсатди. Аксинча, D витамини даражаси қайталаниш даражасига сезиларли таъсир кўрсатмади.

Ушбу натижалар ЮРА кечишини башорат қилишда генетик белгиларнинг муҳимлигини ва уларнинг даволаш ва профилактика учун шахсий ёндашувларни ишлаб чиқишга таъсирини таъкидлайди.

ХУЛОСА

1. Тадқиқот гуруҳида серонегатив шакли, яъни ревматоид фактори (РФ) мавжуд бўлмаган ҳолатлар кўпроқ учради (59,4%), серопозитив шакли эса 40,6% беморларда қайд этилди. Касаллик кўпинча 7–14 ёшдаги болаларда ривожланиб (55,7%), ўғил болаларда озгина устунлик (51,9%) кузатилди. Асосий клиник кўринишлар қуйидагиларни ўз ичига олади: бўғимларда оғрик (79,2%), ҳаракат чекланиши (64,65%) ва интоксикация белгилари (37,2%). Энг кўп учрайдиган ҳамроҳ патологиялар: ЛОР аъзолари касалликлари (88,7%), юрак-қон томир тизими касалликлари (46,2%) ва анемия (64,15%) болаларда аниқланган.
2. 14–16 ёшдаги болалар гуруҳида ($P < 0,05$) серопозитив шакли билан касалланганларда интерферон- γ ($9,3 \pm 1,13$ пг/мл)нинг энг юқори даражадаги етишмовчилиги кузатилди.
3. ИЛ-17А даражаси ишончли равишда юқори бўлгани қайд этилди: 7–14 ёшдаги болалар гуруҳида ўртача деярли 2,5 баробарга, иккинчи гуруҳда эса 3,5 баробарга юқори, назорат гуруҳи билан солиштирилганда ($P < 0,05$).
4. ИЛ-17А rs2275913 генининг А/А генотиби ва ЮРА ривожланиш хавфи ўртасида боғлиқлик аниқланган, аммо VDR rs1544410 маркерининг аллеллари ва генотиpleri ўртасида аҳамиятли боғлиқлик қайд этилмаган.
5. Қон зардобида ИЛ-17 даражасининг юқори бўлиши (2,5 баробар) ИЛ-17А rs2275913 генининг А/А генотиби ташувчилари учун хос бўлган, VDR rs1544410 генининг А/А генотиби эса D витамини миқдорининг энг паст даражаси билан боғлиқ бўлган, G/А генотиби ташувчиларига нисбатан.
6. Ген-ген ассоциацияларни ўрганиш жараёнида хавфли генотиплар комбинацияларига эга бўлган беморларда юқори хавф аниқланган: ИЛ-17А rs2275913 генининг А/А – VDR rs1544410 генининг А/А 40% ҳолларда, ИЛ-17А rs2275913 генининг G/А – VDR rs1544410 генининг А/А эса 20% ҳолларда учраган.
7. ИЛ-17А G-197А ва VDR BsmI c.IVS7 G>А генетик маркерлари ушбу тадқиқот доирасида ЮРА рецидивларини прогноз қилишда муҳим кўрсаткичлар сифатида баҳоланган.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

САДИКОВА АРОФАТ МУХИДДИН КИЗИ

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ
КРИТЕРИИ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

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

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

Ташкент–2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан №В2024.1.PhD/Tib2741

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

Научный руководители

Рузикакиева Малика Руслановна
доктор медицинских наук

Ашурова Дилфуза Ташпулатовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты

Миррахимова Мактуба Хабибуллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Исмаилова Гули Аминджановна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация

Бухарский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я. Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 год.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2025 года).

Т.У. Арипова

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

Х.М. Хатамов

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

А.А. Исмаилова

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней,

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) остается одной из наиболее значимых проблем детской ревматологии, так как приводит к снижению качества жизни детей, высокой инвалидизации, а также значительным социально-экономическим потерям для семьи и общества. По данным Всемирной организации здравоохранения «...распространенность ЮРА среди детей до 14 лет составляет 45,8 случаев на 100 000 детей, а первичная заболеваемость – 12,6 случаев на 100 000 детей»¹. Среди всех ревматологических заболеваний у детей ювенильный ревматоидный артрит занимает одно из ведущих мест. Высокая распространенность заболевания, сложность его патогенеза и тяжесть последствий требуют совершенствования мер ранней диагностики и лечения, а также их внедрения в клиническую практику.

На международном уровне особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование методов современной диагностики, прогнозирования и лечения соматических заболеваний у детей, включая ювенильный ревматоидный артрит. Актуальными направлениями исследований в данной области являются: ранняя диагностика ЮРА, изучение факторов риска и распространенности заболевания, определение биохимических и иммунологических изменений у больных, исследование особенностей гормонального статуса в зависимости от формы и варианта течения ЮРА, выявление генетической предрасположенности, определение молекулярно-генетических маркеров заболевания. Кроме того, одной из актуальных задач специалистов является разработка клинических, диагностических и прогностических критериев ЮРА, а также эффективных профилактических мероприятий.

В Узбекистане реализуются широкомасштабные программы, направленные на совершенствование системы социальной защиты и здравоохранения, в том числе на профилактику, раннюю диагностику и снижение осложнений ревматологических заболеваний у детей. В рамках стратегии развития Новый Узбекистан на 2022–2026 годы среди семи приоритетных направлений предусмотрено «...повышение качества медицинского обслуживания населения, включая улучшение работы первичной медицинской помощи»². Особое значение в данном контексте приобретает повышение качества медицинских услуг, создание благоприятной среды для здоровья, ранняя диагностика и прогнозирование ЮРА, а также снижение уровня заболеваемости среди детей.

1 WHO. World health statistics, 2019. <http://www.globalrheumatismreport.org/>

2 Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года №ПФ-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, установленных в УП-60 от 28 января 2022 года Президента Республики Узбекистан «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы» и УП-6610 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения»ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 гг.», Указу Президента Республики Узбекистан № УП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также другими нормативно-правовыми документами данной сферы.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является предметом многочисленных исследований, однако до настоящего времени остаются значительные пробелы в понимании его патогенеза, особенно в контексте иммуногенетических аспектов. Воспалительные процессы при аутоиммунных заболеваниях обусловлены сложными взаимодействиями генетических факторов, среди которых полиморфизмы гена IL-17A (rs2275913) и гена рецептора витамина D (VDR rs1544410) играют важную роль (McDonald S, Reed R, Baricevic—Jones I 2019, J, Li J, Yao X, et al.2020, Kumar R, Piantoni S, Boldini M, Garrafa E, Bazzani C, Fredi M, et al.2021).

Ранее проведенные исследования выявили связь полиморфизмов гена VDR с развитием таких аутоиммунных заболеваний, как бронхиальная астма, целиакия и инсулинозависимый сахарный диабет. Тем не менее, прямые доказательства влияния этих генетических вариаций на механизмы воспаления и аутоиммунных нарушений у пациентов с ЮРА остаются ограниченными. Ген IL-17A, кодирующий провоспалительный цитокин, играет ключевую роль в иницировании и поддержании воспалительных реакций, однако его влияние на клиническое течение ЮРА требует дальнейшего изучения (Макаров С. Ю. 2017, Ли́ла АМ, Олюнин ЮА, Гордеев АВ. 2020, Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Ли́ла АМ. 2020).

В Узбекистане также проводятся исследования, направленные на изучение роли генетических факторов в развитии ЮРА, что особенно важно в контексте этнической и географической специфики региона (Амирджанова ВН, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ. 2018, Фейсханова Л. И., Ибрагимова Л. Г., Тютюгина Ю. В.2020).

Несмотря на имеющиеся данные, исследования, проведенные ранее, показывают необходимость дальнейшего изучения влияния генетических маркеров на патогенез ЮРА, что позволит создать научно обоснованные подходы к прогнозированию, диагностике и персонализированному лечению данного заболевания. Таким образом, изучение клинико-диагностических, иммунологических и иммуногенетических аспектов ЮРА, включая особенности популяционной рестрикции, остается актуальной задачей, требующей комплексного подхода и междисциплинарного подхода.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена на основании плана научно исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института (03.191, № 01980006703) «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных заболеваний у детей (2022-2026)».

Цель исследования: Цель исследования заключается в разработке клинических, диагностических и прогностических критериев ювенильного ревматоидного артрита.

Задачи исследования:

изучить особенности клинического течения ювенильного ревматоидного артрита

изучить уровень медиаторов иммунного ответа и витамина D у детей с ювенильным ревматоидным артритом

изучить распределение аллелей и генотипов IL-17A rs2275913 и VDR rs1544410 у детей с ювенильным ревматоидным артритом

изучить взаимосвязь между уровнем цитокинов, витамина D и полиморфными маркерами генов IL-17A rs2275913-A/A и VDR rs1544410

изучить корреляцию частоты рецидивов ювенильного ревматоидного артрита у детей с генотипическими особенностями IL-17A rs2275913 и VDR rs1544410

Объектом исследования стали 106 пациентов с ювенильным ревматоидным артритом у детей находившиеся на стационарном лечении клиники ТашПМИ в период с 2020-2023 гг. и 20 практически здоровых лиц.

Предмет исследования: явились венозная кровь и сыворотка крови пациентов для иммунологических, биохимических и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования: были использованы общеклинические, иммунологические, биохимические и молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлено, что серонегативная форма ювенильного ревматоидного артрита встречается чаще, чем серопозитивная, а также выявлена достоверная взаимосвязь между клиническим течением заболевания, возрастом пациентов и уровнем цитокинов. Установлено, что на

фоне повышения концентрации IL-8 и IL-17A наблюдается снижение уровня IFN- γ .

впервые выявлена достоверная связь между развитием ювенильного ревматоидного артрита у детей узбекской национальности и полиморфизмом rs2275913 G-197A гена IL-17A. Наличие генотипов G/A и A/A способствует увеличению уровня IL-17A, причем у пациентов с A/A генотипом воспалительный процесс выражен более интенсивно по сравнению с носителями G/A и G/G генотипов.

впервые установлено, что развитие ювенильного ревматоидного артрита у детей узбекской национальности не имеет прямой пропорциональной связи с полиморфным вариантом гена VDR rs1544410. Однако наличие A/A генотипа коррелирует с наиболее низким уровнем витамина D в крови, а также с повышенными показателями ASLO и CRP, что свидетельствует о его связи с выраженным воспалительным ответом.

впервые доказано, что генетические маркеры IL-17A rs2275913 и rs1544410 VDR BsmI c.IVS7 являются значимыми предикторами развития рецидивов ювенильного ревматоидного артрита у детей узбекской национальности.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

изучены особенности клинического течения, уровень цитокинов и витамина D у детей с ЮРА. Определена взаимосвязь между уровнем цитокинов, витамина D и полиморфными маркерами генов цитокинов и VDR.

обосновано определение индекса прогноза течения заболевания на основе соотношения уровня цитокинов (IL-17A, IFN- γ) при оценке клинического течения и назначении терапии у детей с ЮРА;

обосновано определение генотипа G197A гена IL-17A и гена VDR, являющегося важным прогностическим критерием ювенильным ревматоидного артрита;

Достоверность результатов исследования использование современных методов и подходов в исследовательской работе, совместимость теоретических сведений с полученными результатами, методологическая точность проведенных обследований, адекватность количества больных, обоснованность клиническим, урологическим, иммунологическим и статистическим методами исследования, сравнение результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, заключение, полученное на основании подтверждения результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется возможностью раскрытия новых аспектов патогенеза ювенильного ревматоидного артрита путем разработки клинических, диагностических и прогностических критериев заболевания. Установлено, что клиническое течение ювенильного ревматоидного артрита характеризуется повышением уровней цитокинов IL-8 и IL-17A на фоне снижения уровня IFN- γ . Выявлена достоверная связь между развитием заболевания и полиморфизмом гена IL-17A rs2275913 G-197A, при котором

наличие генотипов G/A и A/A приводит к увеличению уровня IL-17A, причем у пациентов с генотипом A/A воспалительный процесс протекает более выражено по сравнению с носителями G/A и G/G генотипов. Доказано, что наличие A/A генотипа гена VDR rs1544410 связано с наиболее низким уровнем витамина D в крови, а также с повышенными показателями ASLO и CRP. Кроме того, подтверждено, что генетические маркеры IL-17A rs2275913 и rs1544410 VDR BsmI c.IVS7 являются значимыми предикторами развития рецидивов ювенильного ревматоидного артрита.

Практическая значимость результатов исследования заключается в выявлении достоверной взаимосвязи между возрастом пациентов и уровнями цитокинов при ювенильном ревматоидном артрите, а также в установлении более высокой частоты серонегативной формы заболевания по сравнению с серопозитивной. Исследование основано на определении уровней цитокинов IL-8, IL-17A, IFN- γ и витамина D, а также на установлении значимости полиморфных маркеров генов IL-17A rs2275913-A/A и VDR rs1544410 в развитии заболевания. Кроме того, доказано, что генетические маркеры IL-17A rs2275913 и rs1544410 VDR BsmI c.IVS7 являются важными предикторами рецидивов заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по разработке клинических, диагностических и прогностических критериев ювенильного ревматоидного артрита:

первая научная новизна: впервые установлено, что серонегативная форма ювенильного ревматоидного артрита встречается чаще, чем серопозитивная форма, а также выявлена достоверная взаимосвязь между клиническим течением заболевания, возрастом пациентов и уровнями цитокинов. Установлено, что на фоне повышения концентрации IL-8 и IL-17A наблюдается снижение уровня IFN- γ . По этим данным разработаны методические рекомендации «Прогностическая значимость клинико-иммунологических маркеров у детей с ювенильным ревматоидным артритом», утвержденные Заключением отдела координации научной деятельности Министерства здравоохранения от 23 декабря 2022 года (№ 8н-м/1557). Предложение внедрено в клиническую практику согласно приказам Самаркандского многопрофильного детского медицинского центра (№ 131-И от 4.09.2024) и Наманганского многопрофильного детского медицинского центра (№ 131-И от 4.09.2024), подтвержденным справкой Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения (№ 6 от 25 сентября 2024 года); *социальная эффективность:* внедрение научных результатов в клиническую практику способствует ранней диагностике, оптимизации тактики лечения, снижению частоты осложнений, повышению качества медицинской помощи, уменьшению инвалидизации и улучшению качества жизни пациентов; *экономическая эффективность:* внедрение результатов в практику Самаркандского и Наманганского многопрофильных детских медицинских центров позволяет применять метод выявления клинико-иммунологических маркеров ювенильного ревматоидного артрита, что сокращает длительность стационарного лечения и приводит к экономии средств в размере до 500 000 сумов на одного ребенка. *Вывод:* подтверждено, что серонегативная форма ювенильного ревматоидного

артрита встречается чаще, чем серопозитивная, а также установлена достоверная взаимосвязь между клиническим течением заболевания, возрастом пациентов и уровнями цитокинов.

вторая научная новизна: впервые установлена достоверная связь между развитием ювенильного ревматоидного артрита у детей узбекской национальности и полиморфизмом rs2275913 G-197A гена IL-17A. Выявлено, что наличие генотипов G/A и A/A приводит к повышению уровня IL-17A, при этом у пациентов с генотипом A/A воспалительный процесс выражен сильнее, чем у носителей G/A и G/G. На основе этих данных разработаны методические рекомендации «Прогностическая значимость клинико-иммунологических маркеров у детей с ювенильным ревматоидным артритом», утвержденные Заключением отдела координации научной деятельности Министерства здравоохранения от 23 декабря 2022 года (№ 8н-м/1557). Предложение внедрено в клиническую практику согласно приказам Самаркандского многопрофильного детского медицинского центра (№ 131-И от 4.09.2024) и Наманганского многопрофильного детского медицинского центра (№ 131-И от 4.09.2024), подтвержденным справкой Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения (№ 6 от 25 сентября 2024 года); *социальная эффективность:* внедрение научных данных в клиническую практику способствует ранней диагностике, оптимизации тактики лечения, снижению частоты осложнений, повышению качества медицинской помощи, уменьшению инвалидизации и улучшению качества жизни пациентов; *экономическая эффективность:* внедрение результатов в практику Самаркандского и Наманганского многопрофильных детских медицинских центров позволяет применять метод выявления клинико-иммунологических маркеров ювенильного ревматоидного артрита, что сокращает длительность стационарного лечения и приводит к экономии средств в размере до 500 000 сумов на одного ребенка. *Вывод:* установлена достоверная связь между развитием ювенильного ревматоидного артрита у детей узбекской национальности и полиморфизмом rs2275913 G-197A гена IL-17A, подтверждено, что наличие генотипов G/A и A/A способствует увеличению уровня IL-17A и усилению воспалительного процесса.

третья научная новизна: впервые показано, что развитие ювенильного ревматоидного артрита у детей узбекской национальности не имеет прямой пропорциональной связи с полиморфизмом rs1544410 гена VDR. Однако установлено, что носители A/A-генотипа имеют самый низкий уровень витамина D в крови, а также повышенные показатели ASLO и CRP, что указывает на связь данного генотипа с выраженным воспалительным ответом. По этим данным разработаны методические рекомендации «Прогностическая значимость клинико-иммунологических маркеров у детей с ювенильным ревматоидным артритом», утвержденные Заключением отдела координации научной деятельности Министерства здравоохранения от 23 декабря 2022 года (№ 8н-м/1557). Предложение внедрено в клиническую практику согласно приказам Самаркандского многопрофильного детского медицинского центра (№ 131-И от 4.09.2024) и Наманганского многопрофильного детского медицинского центра (№

131-И от 4.09.2024), подтвержденным справкой Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения (№ 6 от 25 сентября 2024 года); *социальная эффективность*: внедрение научных данных в клиническую практику способствует ранней диагностике, оптимизации тактики лечения, снижению частоты осложнений, повышению качества медицинской помощи, уменьшению инвалидизации и улучшению качества жизни пациентов; *экономическая эффективность*: внедрение результатов в практику Самаркандского и Наманганского многопрофильных детских медицинских центров позволяет применять метод выявления клиничко-иммунологических маркеров ювенильного ревматоидного артрита, что сокращает длительность стационарного лечения и приводит к экономии средств в размере до 500 000 сумов на одного ребенка. *Вывод*: установлено, что полиморфизм rs1544410 гена VDR не имеет прямой связи с развитием ювенильного ревматоидного артрита у детей узбекской национальности, однако генотип A/A ассоциирован с низким уровнем витамина D и повышенными маркерами воспаления (ASLO, CRP).

четвертая научная новизна: Впервые доказано, что генетические маркеры IL-17A rs2275913 и VDR BsmI c.IVS7 rs1544410 являются важными предикторами развития рецидивов ювенильного ревматоидного артрита у детей узбекской национальности. На основании этих данных разработаны методические рекомендации «Прогностическое значение клиничко-иммунологических маркеров у детей с ювенильным ревматоидным артритом», утвержденные Заключением отдела координации научной деятельности Министерства здравоохранения от 23 декабря 2022 года (№ 8н-м/1557). Данные рекомендации внедрены в практику Самаркандского и Наманганского многопрофильных детских медицинских центров согласно приказам от 4 сентября 2024 года (№ 131-И). Внедрение научных результатов позволяет прогнозировать течение заболевания, разрабатывать персонализированные стратегии лечения, снижать частоту рецидивов и повышать качество медицинской помощи; *социальная эффективность*: внедрение научных данных в клиническую практику способствует ранней диагностике, оптимизации лечебной тактики, снижению риска осложнений, повышению качества медицинской помощи, снижению уровня инвалидизации и улучшению качества жизни пациентов; *экономическая эффективность*: внедрение научных данных в практику Самаркандского и Наманганского многопрофильных детских медицинских центров и использование метода определения клиничко-иммунологических маркеров у детей с ювенильным ревматоидным артритом позволяет сократить продолжительность госпитализации и снизить затраты на лечение каждого пациента на сумму до 500 000 сумов. *Вывод*: научно обосновано, что предикторами развития рецидивов ювенильного ревматоидного артрита у детей узбекской национальности являются генетические маркеры IL-17A rs2275913 и rs1544410 VDR BsmI c.IVS7.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 20 научных работ, из них 10 журнальных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, в частности, 3 - в республиканских и 7 - в зарубежных журналах.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **«Введении»** обоснованы актуальность и важность исследования, определены цель, задачи, объект и предметы исследования, показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение, даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы **«Современное состояние проблемы ювенильного ревматоидного артрита и пути её коррекции»** диссертации приведен подробный обзор научных исследований по теме диссертации и определена степень изученности проблемы. В обзоре описаны современные представления об этиопатогенезе, факторах риска, частоты распространения и диагностики ЮРА, его иммуно-генетические аспекты, а также современные методы терапии, определены нерешенные вопросы.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика обследованных детей, материалы и методы, использованные в исследовании»** диссертации в соответствии с целями и задачами работы описаны материалы и методы исследования.

Для решения поставленной задачи было проведено комплексное обследование 106 больных детей от 3-16 лет с ювенильным ревматоидным артритом, которые были обследованы и получали лечение в период 2021 – 2023 гг. на базе кардиоревматологии клиники Ташкентского педиатрического медицинского института. В работе были использованы клинические, иммунологические, молекулярно-генетические, статистические методы.

Все больные прошли полное клиническое обследование, включая лабораторные и инструментальные исследования. В качестве группы сравнения было обследовано 20 условно здоровых лиц и 66 условно здоровых лиц для молекулярно-генетических исследований.

Диагноз устанавливался по клинико-функциональным данным в соответствии с международным консенсусом (МКБ-10) по диагностики и терапии ревматических заболеваний. Диагнозы верифицированы на основании тщательного сбора анамнеза, клинических, лабораторных (ОАК, ОАМ, БХ, СРБ, РФ, АСЛО), инструментальных (рентгенография, эхокардиография,

ультразвуковое исследование) методах. Особое внимание уделялось давности патологического процесса, перенесенным и сопутствующим заболеваниям.

Оценка иммунного статуса включала в себя изучение показателей цитокинов (IL-8, IL-17A, IFN γ) СРБ.

Для определения содержания IL-8, IL-17A, IFN γ в сыворотке крови исследуемых групп пользовались методом трехстадийного «сэндвича» – разновидность трехфазного ИФА.

Молекулярно-генетические исследования проводились 98 детям с ЮРА для определения полиморфизма гена IL-17A и VDR.

Полученные данные подвергались статистической обработке методом вариационной статистики по Фишеру-Стьюденту и использовали критерий χ^2 Пирсона. Распределение генотипов исследованных полиморфизмов проверяли на соответствие ожидаемого при равновесии Харди-Вайнберга с помощью точного теста Фишера (Вейр, 1995).

В третьей главе **«Особенности клинического течения ювенильного ревматоидного артрита»** диссертации представлены результаты обследования больных детей с ЮРА.

При анализе полученных данных по возрасту детей с ЮРА нами были получены следующие результаты: дети от 3 до 7 лет составили 12,3% (n=13), от 7 до 14 лет – 55,7% (n=59), от 14 лет и старше было 32,1% (n=34).

При анализе гендерной принадлежности выявлено незначительное превалирование мужского пола (51,9%) по сравнению с женским (48,1%).

Анализ клинических симптомов ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) выявил значительные возрастные различия. У детей 3–6 лет чаще отмечались ограничения движений суставов и отеки, тогда как у подростков преобладали боли в суставах, общая слабость и тахикардия. Частота снижения аппетита оставалась высокой во всех возрастных группах, достигая 71,2% у детей 7–13 лет. Боли в суставах ног были наиболее распространенным симптомом, встречаясь у 91,2% подростков, в 1,32 раза чаще, чем у младших детей. Судорожный синдром оставался редким проявлением, регистрировался только у 1,69% детей среднего возраста и 2,94% подростков.

Анализ сопутствующих заболеваний у детей с ювенильным ревматоидным артритом выявил выраженные возрастные особенности. Дисметаболическая нефропатия чаще регистрировалась у детей 3–6 лет (7,69%), с последующим снижением частоты в старших группах. Анемия была наиболее распространенной у младших детей (100%), однако с возрастом ее частота уменьшалась до 62,7% у детей 7–13 лет и 52,9% у подростков. Офтальмологическая патология увеличивалась с возрастом, достигая 17,6% у подростков, что в 2,29 раза выше, чем у младших детей. Заболевания ЛОР-органов оставались наиболее распространенными во всех возрастных группах, достигая 89,8% у детей 7–13 лет. Частота сердечно-сосудистых заболеваний увеличивалась с возрастом, регистрируясь у 52,9% подростков.

Анализ гематологических и воспалительных показателей у детей с ювенильным ревматоидным артритом выявил выраженные возрастные различия.

Анемия была наиболее распространена у детей 3–7 лет (71,4%) и реже встречалась у детей 7–14 лет (38,7%) и подростков старше 14 лет (44,4%). Лейкоцитоз снижался с возрастом, регистрируясь у 28,6% младших детей, 20,9% детей среднего возраста и 19,4% подростков. Лимфоцитоз чаще наблюдался у детей 7–14 лет (25,8%), реже у младших детей (14,3%) и подростков (13,9%). Скорость оседания эритроцитов была наивысшей у детей 3–7 лет (57,1%), снижалась у детей среднего возраста (29,03%) и частично увеличивалась у подростков (44,4%).

Анализ биохимических показателей у детей с ювенильным ревматоидным артритом выявил возрастные различия в уровнях общего белка, кальция, АЛТ, АСТ и билирубина. Снижение уровня общего белка чаще отмечалось у младших детей (14,2%), реже у подростков (13,9%) и детей среднего возраста (9,68%). Уровень кальция был наиболее снижен у детей 7–14 лет (83,9%) по сравнению с младшими детьми (78,6%) и подростками (72,2%). Повышенные уровни АЛТ чаще фиксировались в группе 7–14 лет (38,7%), реже у подростков (27,8%) и детей младшей группы (21,4%). Повышение уровня АСТ отмечалось у 3,22% детей среднего возраста и 2,78% подростков, но не наблюдалось у младших детей. Повышение билирубина регистрировалось только у младшей группы (7,14%) и снижалось с возрастом, не фиксируясь у подростков.

По результатам наших исследований, уровень С-реактивного белка у 46,2% детей с ЮРА был повышен. В нашем исследовании уровень АСЛО был повышенным у 59,4% детей с ЮРА. Анализ результатов концентрации РФ выявил повышение его уровня у 35,8% детей с ЮРА. ($P < 0,001$).

К БОФ кроме СРБ, компонентов комплемента относят еще и лактоферрин, уровень которого снижен при ревматоидной патологии, причем более глубокий дефицит наблюдался у детей с ЮРА ($345 \pm 11,2$ нг/мл против $423,0 \pm 8,3$ нг/мл в контроле), ($P < 0,01$).

В изучаемой группе у всех детей было проведено определение содержания уровня витамина D в сыворотке крови. Полученные нами данные показывают, что у всех детей с ЮРА наблюдается нехватка содержания витамина D и наименьший его уровень наблюдается у 29,2% детей ($n=31$).

У детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) выявлена зависимость уровня витамина D от возраста и серологического статуса. В группе 7–13 лет уровень витамина D у серонегативных детей составил $13,7 \pm 0,42$ нг/мл, а у серопозитивных — $15,5 \pm 0,62$ нг/мл. У подростков 14–16 лет этот показатель повысился до $14,3 \pm 0,58$ нг/мл у серонегативных и до $15,7 \pm 0,67$ нг/мл у серопозитивных. При сравнении возрастных групп у серонегативных детей отмечено увеличение уровня витамина D в 1,04 раза, а у серопозитивных изменения были минимальными — 1,01 раза. Таким образом, уровень витамина D остается выше у серопозитивных детей независимо от возраста.

Проведенный анализ ультразвукового исследования органов брюшной полости у детей с ювенильным ревматоидным артритом показал наличие воспалительных изменений в печени в 16,04% случаев, в желчном пузыре — у 5,66%, а также в почках — у 5,66% больных. Кроме того, наблюдались нарушения водно-солевого обмена в почках у 3,77% пациентов.

В дальнейшем мы проанализировали данные, полученные при электрокардиографической диагностике. Установлено, что нарушение реполяризации сердца наблюдалось у 9,43% пациентов, блокада пучков Гисса — у 27,4%, гипертрофия — у 1,89%, а синусовая тахикардия — у 4,72% детей, страдающих от ювенильного ревматоидного артрита.

Анализ типов поражения суставов у детей с ювенильным ревматоидным артритом показал, что в возрастной группе 3–6 лет у серонегативных детей олигоартикулярный тип встречается в 3 раза чаще полиартикулярного (46,2% против 15,4%), тогда как у серопозитивных чаще встречается полиартикулярный тип (23,1%) с разницей в 1,5 раза. В группе 7–13 лет у серонегативных детей олигоартикулярный тип преобладает в 5,8 раза над полиартикулярным (49,2% против 8,47%, $p < 0,05$), а у серопозитивных различия минимальны (20,3% против 22%). У подростков 14–16 лет у серонегативных преобладает олигоартикулярный тип (38,2%), в 4,3 раза превышая частоту полиартикулярного ($p < 0,05$). У серопозитивных детей в этой возрастной группе, напротив, полиартикулярный тип встречается в 1,57 раза чаще, чем олигоартикулярный (32,4% против 20,6%, $p < 0,05$).

При анализе рентгенологических данных мы обнаружили следующее: сокращение межсуставных щелей было отмечено у 8,49% пациентов, признаки эрозии костей — у 6,60%, анкилоз — у 4,72%, а остеопороз наблюдался у 25,5% изученных детей, страдающих от ювенильного ревматоидного артрита.

Таким образом, анализ детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) выявил значительные возрастные и серологические различия в клинических, лабораторных и рентгенологических характеристиках. Преобладание олигоартикулярного типа поражения суставов наблюдается у серонегативных детей младшего возраста, в то время как полиартикулярный тип чаще встречается у серопозитивных подростков. Общими симптомами для всех возрастных групп остаются боли в суставах, снижение аппетита и высокая частота ЛОР-заболеваний. Анализ крови показал, что анемия чаще встречалась у младших детей (71,4%), с уменьшением частоты в старших возрастных группах, а лейкоцитоз и повышение скорости оседания эритроцитов были наиболее выражены у детей младшей возрастной группы. Биохимическое исследование выявило снижение уровня общего белка, кальция и витамина D, причем дефицит последнего фиксировался у всех детей с ЮРА, с более низкими уровнями у серонегативных пациентов. На рентгенограммах часто фиксировались остеопороз (25,5%) и сокращение межсуставных щелей (8,49%), что указывает на выраженные дегенеративные изменения при ЮРА.

В четвертой главе диссертации **«Иммунологические аспекты ювенильного ревматоидного артрита»** представлены результаты иммунологического обследования больных с ЮРА.

Сравнение уровня IL-8 у детей с различными формами ювенильного ревматоидного артрита показало, что концентрация IL-8 в 1,85 раз выше у детей с серопозитивной формой в возрастной категории от 14 лет и старше ($38,3 \pm 4,06$ пг/мл) по сравнению с детьми возрастной группы от 7 до 14 лет

(20,9±3,12 пг/мл). Аналогичные тенденции были отмечены в группе с серонегативной формой ЮРА, где уровни IL-8 у детей в возрасте от 14 лет и старше (29,5±3,23 пг/мл) были выше, чем в группе детей от 7 до 14 лет (17,2±2,07 пг/мл), превышая их в 1,52 раза ($P \leq 0,05$). В целом, наблюдается увеличение уровня IL-8 как в серопозитивной, так и в серонегативной форме ЮРА в старшей группе детей, что может свидетельствовать о прогрессировании воспалительного процесса

В исследовании уровня IL-17A у детей с ювенильным ревматоидным артритом было выявлено, что в группе детей от 14 лет и старше с серопозитивной формой ЮРА (41,25±5,14 пг/мл) уровень IL-17A был выше, чем у детей с серопозитивной формой ЮРА в группе от 7 до 14 лет (30,25±4,61 пг/мл), превышая их в 1,37 раз. Вторая группа детей от 14 лет и старше с серонегативной формой ЮРА (38,3±4,83 пг/мл) имела уровни IL-17A, достоверно отличающиеся от уровней у детей с серонегативной формой ЮРА от 7 до 14 лет (23,25±2,57 пг/мл), превышая их в 1,65 раз ($P \leq 0,05$). (рис.1).

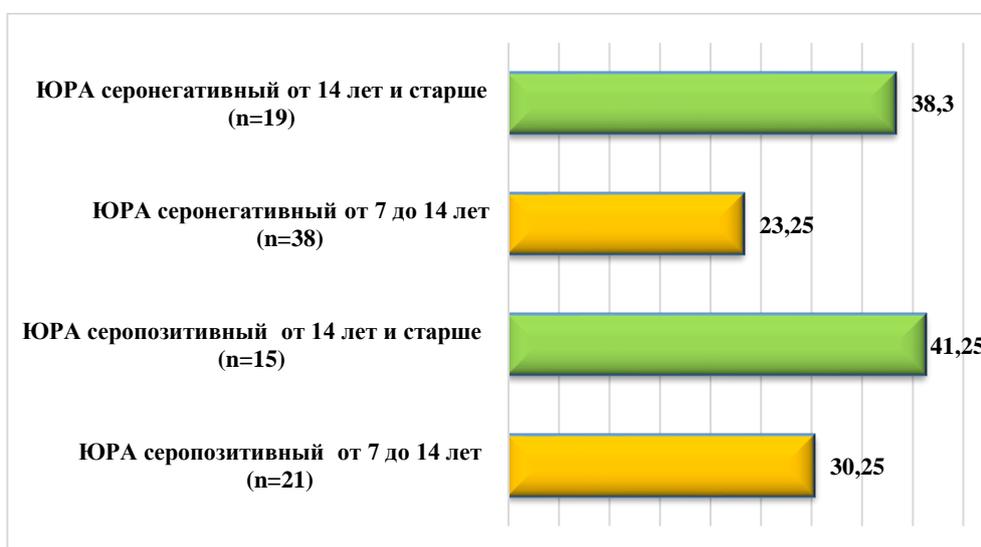


Рис.1. Сравнение уровня IL-17A у детей с ЮРА разных возрастных групп, пг/мл $P \leq 0,05$

Анализ уровня интерферона- γ у детей с ювенильным ревматоидным артритом выявил дефицит этого цитокина во всех группах, однако наиболее выраженный дефицит наблюдался у детей второй группы в возрасте от 14 лет и старше с серопозитивной формой ЮРА (9,3±1,13 пг/мл). В первой группе детей с ЮРА, независимо от формы, выработка интерферона- γ составляла в среднем 12,4±1,95 пг/мл, что было статистически значимо ниже, чем значения контрольной группы, в 1,55 раза ($P < 0,05$). Эти данные указывают на важность учета уровня интерферона- γ при оценке иммунного статуса у детей с различными формами ЮРА и возрастными особенностями.

Одной из главных задач научного исследования является изучение связей между рассматриваемыми показателями. В нашем исследовании проанализированы 8 основных иммунологических показателей: IL-8, IL-17A, INF γ , СРБ, АСЛО, РФ, Витамин D, лактоферрин. Значения определяли со средней ($r=0,3-0,69$) и высокой степенью ($r=0,7-1,0$).

Корреляционный анализ 8 иммунологических параметров у детей с ювенильным ревматоидным артритом выявил 28 взаимосвязей, из которых 4 были прямые и 4 - обратные связи. Значений с высокой степенью ($r=0,7-1,0$) выявлено не было.

В пятой главе диссертации «Молекулярно-генетические исследования у детей с ювенильным ревматоидным артритом» представлены результаты молекулярно-генетического исследования у больных с изученной патологией.

В рамках нашего исследования была проведена молекулярно-генетическая оценка полиморфизма гена IL-17A (G-197A) rs2275913 у 93 детей узбекской национальности с диагнозом ювенильный ревматоидный артрит в сравнении с контрольной группой из 66 здоровых детей. Анализ распределения аллелей и генотипов выявил значительные различия между группами аллельных вариантов. Аллель А встречался у 31,2% пациентов с ЮРА и у 15,5% в контрольной группе ($OR = 2,538$; $\chi^2 = 10,72$; $p = 0,0005$), что свидетельствует о его ассоциации с повышенным риском заболевания. Гетерозиготный генотип GA был обнаружен у 38,71% пациентов против 24,24% в контрольной группе ($OR = 1,974$; $\chi^2 = 3,671$; $p = 0,02$), а гомозиготный генотип AA — у 11,83% и 3,03% соответственно ($OR = 3,98$; $\chi^2 = 3,98$; $p = 0,02$). В то же время генотип GG чаще встречался у здоровых детей (72,73%) по сравнению с пациентами с ЮРА (49,46%), что указывает на его возможную протективную роль ($OR = 0,367$; $\chi^2 = 8,645$; $p = 0,0001$).

Для дальнейшего изучения роли генетических факторов риска была проведена оценка полиморфизма VDR (BsmI c.IVS7 G>A) rs1544410 в той же выборке. Частота аллелей и генотипов данного полиморфизма не показала значимых различий между группами. Так, аллель G встречался у 74,73% детей с ЮРА и у 80,30% в контрольной группе ($OR = 0,725$; $\chi^2 = 1,355$; $p = 0,12$), а аллель A — у 25,27% и 19,70% соответственно ($OR = 1,379$; $\chi^2 = 1,355$; $p = 0,12$). Генотипы GG, GA и AA также не продемонстрировали статистически значимых различий.

Интересным оказался анализ ген-ген взаимодействия между полиморфизмами IL-17A (G-197A) rs2275913 и VDR (BsmI c.IVS7 G>A) rs1544410.

Генотип G/A по VDR (BsmI c.IVS7 G>A) rs1544410 был обнаружен у 75% носителей генотипа G/A по IL-17A (G-197A) rs2275913, у 36,4% носителей A/A и только у 13% носителей G/G ($p < 0,001$). Генотип A/A по VDR встречался редко: у 2,8% носителей G/A по IL-17A, у 18,2% носителей A/A и у 4,3% носителей G/G. Наиболее часто генотип G/G по VDR сочетался с G/G по IL-17A (82,6%), что статистически значимо отличалось от других групп ($p < 0,001$). Эти результаты указывают на возможное взаимодействие между полиморфизмами IL-17A и VDR в регуляции воспалительных процессов.

Проведённое исследование продемонстрировало, что носители различных генотипов IL-17A (G-197A) значительно различаются по уровню продукции цитокина IL-17A. У пациентов с генотипом A/A уровень IL-17A в сыворотке крови составил $52,42 \pm 4,95$ пг/мл, что значительно превышает

показатели у носителей генотипов G/A ($36,52 \pm 7,25$ пг/мл) и G/G ($21,12 \pm 4,09$ пг/мл). Полученные данные статистически значимы ($p < 0,001$), что свидетельствует о влиянии полиморфизма G-197A на экспрессию IL-17A и подтверждает роль аллеля A как фактора, ассоциированного с усиленным воспалительным ответом.

Анализ взаимосвязи между полиморфизмом IL-17A (G-197A) и уровнем антистрептолизина-О (АСЛО), показал, что носители генотипа G/G чаще демонстрировали отрицательные показатели АСЛО (43,5%), в то время как у носителей генотипа A/A наблюдались повышенные уровни (++ и +++). Тем не менее, статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 0,125$). Эти результаты указывают на возможное влияние полиморфизма IL-17A на уровень АСЛО, однако требуют подтверждения на более крупных выборках.

Полученные данные об уровне скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у пациентов с различными генотипами также свидетельствуют о значительных различиях. У пациентов с генотипом A/A медиана СОЭ составила 26,00 мм/ч, что значительно выше, чем у пациентов с генотипами G/A и G/G, у которых медиана составила 7,00 мм/ч в обеих группах. Статистический анализ показал значимые различия между группами ($p < 0,001$), подтверждая связь аллеля A с усилением воспалительной активности.

Подобные результаты согласуются с данными уровня лейкоцитов: у носителей генотипа A/A уровень лейкоцитов составил $12,10 \times 10^9/л$, что превышает показатели у носителей генотипов G/A ($7,65 \times 10^9/л$) и G/G ($6,75 \times 10^9/л$) в 1,58 и 1,79 раз соответственно. Эти различия также оказались статистически значимыми ($p < 0,001$). В совокупности, данные свидетельствуют о том, что аллель A, особенно в гомозиготном генотипе A/A, ассоциирован с более выраженным воспалительным процессом, который проявляется в виде повышения уровня СОЭ и лейкоцитов.

Анализ уровня С-реактивного белка (СРБ), ещё одного маркера воспаления, подтвердил наличие значимых различий между группами.

У пациентов с генотипом A/A наиболее часто фиксировался высокий уровень СРБ (+++), что наблюдалось у 54,5% пациентов, тогда как в группе с низким уровнем СРБ (+) и (++) преобладали носители генотипов G/A и G/G. Статистический анализ выявил значимые различия между группами G/A и A/A ($p = 0,017$), G/A и G/G ($p = 0,041$), а также A/A и G/G ($p = 0,017$), подтверждая, что носители аллеля A более подвержены выраженному воспалительному ответу. Вероятным механизмом может быть усиленная экспрессия IL-17A, которая стимулирует воспалительные процессы и продукцию СРБ.

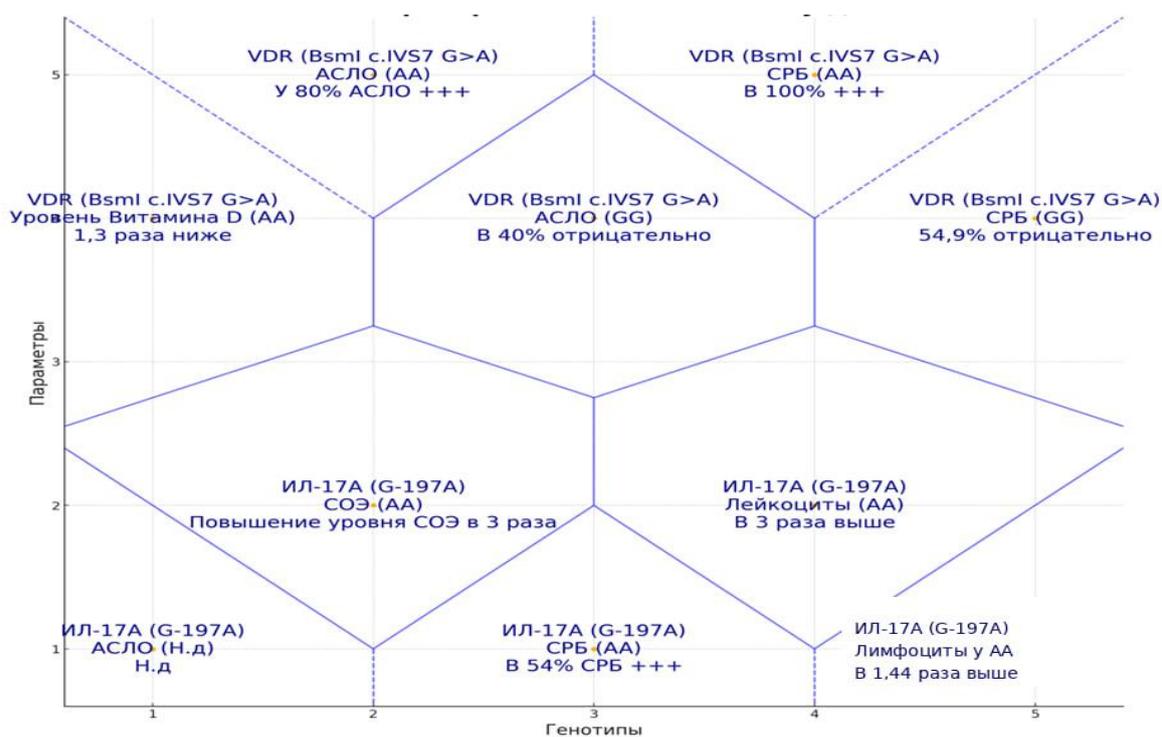


Рис.2. Ассоциация генотипов IL-17A G-197A и VDR BsmI c.IVS7 G>A с клинико-лабораторными показателями у детей с ЮРА

Дополнительно был исследован уровень лимфоцитов у пациентов с различными генотипами. Для носителей генотипа G/A средний уровень лимфоцитов составил $36,22 \pm 11,18$, с 95% доверительным интервалом (ДИ) от 32,44 до 40,00 ($n = 36$). У носителей генотипа A/A наблюдался самый высокий уровень — $49,36 \pm 3,78$, с 95% ДИ от 46,83 до 51,90 ($n = 11$). В группе с генотипом G/G уровень был самым низким — $34,27 \pm 14,16$, с 95% ДИ от 30,07 до 38,48 ($n = 46$).

Статистически значимые различия выявлены между уровнями лимфоцитов в группах G/A и A/A, а также A/A и G/G ($p < 0,001$). Эти данные демонстрируют, что генетический полиморфизм IL-17A G-197A оказывает влияние на уровень лимфоцитов. Наибольшие уровни наблюдаются у носителей генотипа A/A, что может указывать на связь этого варианта с воспалительными процессами и особенностями иммунного ответа. Таким образом, проведённое исследование демонстрирует, что полиморфизм гена IL-17A (G-197A) оказывает значительное влияние на ключевые клинико-лабораторные показатели воспалительного ответа, включая уровень IL-17A, СОЭ, лейкоцитов, лимфоцитов и СРБ. Носители аллеля A, особенно в гомозиготной форме A/A, проявляют более выраженные воспалительные реакции, что подтверждается повышением уровня указанных маркеров. Эти результаты подчёркивают роль IL-17A в патогенезе воспалительных заболеваний, таких как ЮРА, и могут служить основой для разработки новых диагностических и терапевтических подходов.

Далее была изучена взаимосвязь полиморфизма VDR (BsmI c.IVS7 G>A) с уровнем витамина D в группе детей с ювенильным ревматоидным артритом.

Было установлено, что генотипы VDR BsmI c.IVS7 G>A оказывают влияние на уровень витамина D. Генотип G/G демонстрировал наивысший уровень витамина D (15,13), генотип G/A показал средний уровень (14,35), а генотип A/A характеризовался наименьшим уровнем (11,90). Различия между показателями оказались статистически значимыми ($p = 0,017$; $p_{G/G - A/A} = 0,028$).

Анализ уровня АСЛО выявил значимые различия в зависимости от генотипов VDR BsmI c.IVS7 G>A. Высокие уровни АСЛО (+++) чаще всего наблюдались у носителей генотипа A/A (80%), тогда как генотип G/G ассоциировался с низкими уровнями (+). Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,004$; $p_{A/A - G/G} = 0,002$). Уровень С-реактивного белка также варьировал в зависимости от генотипа. У носителей A/A исключительно высокие уровни СРБ (+++) встречались в 100% случаев, тогда как G/A и G/G чаще ассоциировались с низкими или отсутствующими уровнями СРБ. Различия между группами имели высокую статистическую значимость ($p < 0,001$; $p_{G/A - A/A} < 0,001$; $p_{A/A - G/G} = 0,004$).

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) не показала статистически значимых различий между генотипами ($p = 0,835$). Аналогично, уровень лейкоцитов не показал статистически значимых различий между генотипами VDR BsmI c.IVS7 G>A ($p = 0,319$), однако генотип A/A демонстрировал несколько более высокий уровень лейкоцитов. Уровень лимфоцитов также не имел значимых различий между генотипами ($p = 0,488$). Средние уровни составили: для G/A – $37,81 \pm 13,60$ (95% доверительный интервал: 33,28 – 42,34, $n = 37$), для A/A – $36,20 \pm 12,15$ (95% ДИ: 21,11 – 51,29, $n = 5$) и для G/G – $34,40 \pm 12,87$ (95% ДИ: 30,78 – 38,02, $n = 51$).

Результаты исследования подчеркивают, что генотипы G/G и G/A VDR BsmI c.IVS7 G>A связаны с более высокими уровнями витамина D и менее выраженной воспалительной реакцией, включая низкие уровни АСЛО и СРБ. Напротив, генотип A/A ассоциировался с более выраженными воспалительными маркерами, такими как высокий показатель АСЛО и СРБ, что может быть связано с нарушением функциональности рецептора витамина D. Генотипы A/A и G/A IL-17A rs2275913 признаны неблагоприятными в исследуемой группе, в то время как влияние VDR BsmI требует дальнейшего изучения. Полученные данные акцентируют важность роли генетических полиморфизмов в регуляции иммунного ответа и уровня витамина D, что имеет важное клиническое значение.

Проведённое исследование частоты рецидивов ювенильного идиопатического артрита показало связь с генетическими маркерами IL-17A G-197A и VDR BsmI c.IVS7 G>A, а также с уровнем IL-17A, в то время как уровень витамина D значительного влияния на частоту рецидивов не продемонстрировал.

Анализ частоты рецидивов в зависимости от генотипов IL-17A G-197A выявил значимые различия ($p < 0,001$). У пациентов с генотипом G/A рецидивы 2 раза в год наблюдались у 45,6%, а 3 и более раза в год — у 47,6%.

Для носителей генотипа А/А частота рецидивов 3 и более раза в год составила 52,4%, при этом ни одного пациента с этим генотипом не было выявлено в группах с 1 или 2 рецидивами в год. Генотип G/G, напротив, был ассоциирован с минимальной частотой рецидивов: 100% пациентов с этим генотипом имели рецидивы только 1 раз в год, 54,4% — 2 раза в год, а при частоте рецидивов 3 и более раза в год данный генотип не встречался ($p < 0,001$). Эти данные указывают на неблагоприятный прогноз для носителей генотипов G/A и A/A, в то время как генотип G/G можно рассматривать как защитный.

Уровень IL-17A также коррелировал с частотой рецидивов ($p < 0,001$). У пациентов с рецидивами 1 раз в год медианный уровень IL-17A составил 21,10 пг/мл (межквартильный размах: 19,35–23,00), у пациентов с рецидивами 2 раза в год — 25,90 пг/мл (межквартильный размах: 21,10–36,20), а при рецидивах 3 и более раза в год уровень IL-17A достигал 44,30 пг/мл (межквартильный размах: 33,40–52,30). Статистически значимые различия наблюдались между всеми группами: $p < 0,001$ для сравнения между рецидивами 3 и более раза в год с 1 разом и 2 раза в год, а также $p = 0,015$ для сравнения между 1 и 2 рецидивами в год. Таким образом, повышение уровня IL-17A может использоваться как маркер риска увеличения частоты рецидивов.

Анализ частоты рецидивов в зависимости от генотипов VDR BsmI c.IVS7 G>A показал, что генотип G/A ассоциирован с более высокой частотой рецидивов ($p = 0,005$). У пациентов с этим генотипом частота рецидивов 1 раз в год составила 6,7%, 2 раза в год — 40,4%, а 3 и более раза в год — 61,9%. Генотип A/A встречался только при частоте рецидивов 2 раза в год (5,3%) и 3 и более раза в год (9,5%), полностью отсутствуя в группе с 1 рецидивом. Генотип G/G был ассоциирован с низкой частотой рецидивов: 93,3% пациентов с этим генотипом имели рецидивы только 1 раз в год, 54,4% — 2 раза в год, а при 3 и более рецидивах его доля составила 28,6%. Различия между группами с 1 и 2 рецидивами были значимыми ($p = 0,042$), как и между группами с 1 и 3 и более рецидивами ($p = 0,002$).

Уровень витамина D не продемонстрировал значимых различий в зависимости от частоты рецидивов ($p = 0,913$). Средний уровень витамина D для пациентов с рецидивами 1 раз в год составил $14,31 \pm 3,30$ нг/мл (95% доверительный интервал: 12,48–16,13), для пациентов с рецидивами 2 раза в год — $14,59 \pm 2,56$ нг/мл (95% ДИ: 13,91–15,27), а при рецидивах 3 и более раза в год — $14,68 \pm 2,65$ нг/мл (95% ДИ: 13,48–15,89). Это может указывать на ограниченное влияние витамина D на частоту рецидивов в изученной выборке.

В результате проведенного анализа выявлено, что генетические маркеры **IL-17A G-197A** и **VDR BsmI c.IVS7 G>A** являются значимыми предикторами частоты рецидивов ЮРА. Носители генотипов **G/A** и **A/A** по **IL-17A G-197A** и **G/A** по **VDR BsmI c.IVS7 G>A** имеют повышенный риск рецидивов 3 и более раза в год, что может быть связано с их влиянием на воспалительные процессы. Уровень IL-17A также показал значимую корреляцию с частотой рецидивов, увеличиваясь пропорционально их числу. В отличие от этого,

уровень витамина D не продемонстрировал значительного влияния на частоту рецидивов.

Эти результаты подчеркивают важность генетических маркеров в прогнозировании течения ЮРА и их значение для разработки персонализированных подходов к лечению и профилактике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В исследуемой выборке серонегативная форма, при которой отсутствует ревматоидный фактор (РФ), встречается чаще (59,4%), тогда как серопозитивная форма отмечается у 40,6% пациентов. Наиболее часто заболевание развивается у детей в возрасте 7–14 лет (55,7%), с небольшим преобладанием мальчиков (51,9%). Основные клинические проявления включают боли в суставах (79,2%), ограничения движений (64,65%) и признаки интоксикации (37,2%). Наиболее частыми сопутствующими патологиями являлись заболевания ЛОР-органов в 88,7% случаев, сердечно-сосудистой системы — в 46,2%, анемия у 64,15% детей.
2. В группе детей в возрасте от 14 до 16 лет ($P < 0,05$) с серопозитивной формой наблюдался наиболее выраженный дефицит интерферона- γ ($9,3 \pm 1,13$ пг/мл).
3. В уровне IL-17A наблюдалось достоверное его повышение в среднем почти в 2,5 раза в группе детей от 7 до 14 лет и в 3,5 раза во второй группе детей с ЮРА соответственно, по сравнению с контрольной группы ($P < 0,05$).
4. Выявлена взаимосвязь генотипа A/A IL-17A rs2275913 и риска развития ЮРА в исследуемой выборке, тогда как не было выявлено значимой ассоциации аллелей и генотипов маркера VDR rs1544410.
5. Повышенный уровень ИЛ-17 в сыворотке крови (в 2,5 раза) характерен для носителей A/A гена IL-17A rs2275913, тогда как генотип A/A гена VDR rs1544410 ассоциирован с наиболее низкими показателями уровня витамина D в крови по сравнению с носителями G/A генотипа гена VDR rs1544410.
6. При изучении ген-ген ассоциаций выявлен высокий риск у носителей неблагоприятных комбинаций генотипов, A/A гена IL-17A rs2275913- A/A гена VDR rs1544410 встречается в 40% из всех сочетаний с участием неблагоприятного генотипа A/A, а комбинация G/A гена IL-17A rs2275913- A/A гена VDR rs1544410 у 20%.
7. Генетические маркеры IL-17A G-197A и VDR BsmI c.IVS7 G> A являются значимыми предикторами частоты рецидивов ЮРА в данной выборке.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT THE INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

SADIKOVA AROFAT MUKHITDIN KIZI

**CLINICAL, DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC CRITERIA OF
JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS**

14.00.36 – Allergology and Immunology

14.00.09 - Pediatric

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

TASHKENT – 2025

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the Suprema Attestation Commission under by Ministry of Higher Education, Science and Innovation of Republic Uzbekistan №. B2024.1.PhD/Tib2741.

The dissertation was completed at the Tashkent pediatric medical institute.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.immuno.uz) and the Information and Educational Portal “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Scientific adviser:	Ruzibakieva Malika Ruslanovna Doctor of Medical Sciences
	Ashurova Dilfuza Tashpulatovna Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Mirrakhimova Maktuba Khabibullaevna Doctor of Medical Sciences, Professor
	Ismailova Guli Aminjanovna Doctor of Medical Sciences, Professor
Leading organization:	Bukhara State Medical Institute

Protection will be held " _____ " _____ 2025 at _____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc. 02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel/Fax: (99871) 207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number _____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 207-08-30))

Abstract of the thesis sent out on « _____ » _____ 2025 y.
(Mailing report number _____ on « _____ » _____ 2025 y).

T.U. Aripova

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

H.M. Khatamov

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

A.A. Ismailova

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

INDRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: to study the clinical and immunological features and the relationship between the level of cytokines, vitamin D and polymorphic markers of cytokine genes and VDR in children with JRA.

The object of the study: 106 patients with juvenile rheumatoid arthritis in children who were hospitalized at the TashPMI clinic in the period from 2020-2023 and 20 practically healthy individuals became the subjects.

The scientific novelty of the research is as follows:

For the first time, a significant relationship was established between the IL-17A gene polymorphism rs2275913 G-197A and the development of juvenile rheumatoid arthritis (JRA). It was found that the GA and AA genotypes are associated with increased production of IL-17A, which leads to a more pronounced inflammatory response in patients with the A/A genotype, compared with the G/A and G/G genotypes. This is confirmed by higher levels of IL-17A and inflammatory markers, such as ESR and CRP, in patients with the A/A genotype. It was found that the polymorphic variant of VDR rs1544410 is not directly associated with the development of JRA, but the A/A genotype of the VDR rs1544410 gene is associated with the lowest levels of vitamin D in the blood compared to carriers of the G/A genotype of the VDR rs1544410 gene. For the first time, it was revealed that the A/A genotype for VDR rs1544410 correlates with higher levels of antistreptolysin O (ASLO) and CRP, which may indicate a link between this genotype and an increased inflammatory response in autoimmune reactions associated with JRA. For the first time, a gene-gene association was studied, where a high risk was revealed in carriers of unfavorable combinations of genotypes, so the combination A/A of the IL-17A gene rs2275913-A/A of the VDR rs1544410 gene occurs in 40% of all combinations involving the unfavorable genotype A/A, and the combination G/A of the IL-17A gene rs2275913-A/A of the VDR rs1544410 gene in 20%. For the first time, it was revealed that genetic markers IL-17A rs2275913 and rs1544410 VDR BsmI c.IVS7 are significant predictors of the frequency of relapses of JRA in children of the Uzbek population. A proportional relationship was revealed between the prognosis of the course of the disease, the development of complications and changes in the level of cytokine system indicators (IL-17A, IFN- γ) in children with juvenile rheumatoid arthritis. It was revealed that in children with JRA there is a direct proportional relationship between pro-inflammatory cytokines IL-8 and IL-17A. It was found that the imbalance in the synthesis of cytokines is more pronounced in older age groups of children with a seropositive form of JRA

Implementation of research results. Based on the results of a scientific study on the clinical diagnostic and prognostic criteria of juvenile rheumatoid arthritis in children:

methodological recommendations "Prognostic value of clinical and immunological markers in children with juvenile rheumatoid arthritis" were developed and approved (approved at a meeting of the Expert Council of the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan on March 6, 2024, protocol No. PhD 3 u-t / 007). The implementation

of scientific results contributed to the optimization of the therapeutic approach, a decrease in the number of exacerbations per year, an improvement in the premorbid background, prediction of the outcome of the disease and an increase in the quality of life;

The obtained scientific results on the prognostic values of clinical and immunological markers in children with juvenile rheumatoid arthritis were introduced into the practical activities of the healthcare system, including the Tashkent Pediatric Medical Institute and the private clinic "KIMYO" (approved at the meeting of the Expert Council of the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan on May 13, 2024, protocol No. PhD 4t-1 / 1005). The introduction of scientific results into clinical practice will contribute to early diagnosis, optimization of treatment tactics, reduction in the development of complications, improvement of the quality of medical care, reduction in the duration of inpatient treatment and reduction of disability.

The significance of scientific novelty: The first scientific novelty: for the first time, the seronegative form of juvenile rheumatoid arthritis is more common than the seropositive form, and the presence of a reliable correlation between the clinical course of the disease, the age of patients, and the levels of cytokines, as well as a decrease in the level of IFN- γ against the background of an increase in the levels of IL-8 and IL-17A cytokines, has been confirmed by the development of a methodological recommendation "Prognostic significance of clinical and immunological markers in children with juvenile rheumatoid arthritis" (Conclusion No. 8n-m/1557 of the Department for Coordination of Scientific Activities of the Ministry of Health dated December 23, 2022).

Introduction of scientific innovation into practice: this proposal was introduced into practice by orders No. 131-I dated 4.09.2024 on the Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and No. 131-I dated 4.09.2024 on the Namangan Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (Reference No. 6 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated September 25, 2024).

The social effectiveness of scientific innovation lies in: the introduction of scientific results into clinical practice allows for early diagnosis, optimization of treatment tactics, reduction of the development of complications, improvement of the quality of medical care, reduction of disability and improvement of the quality of life

The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the introduction of scientific results into the practical activities of children's multidisciplinary medical centers of Samarkand and Namangan regions, the use of the method of determining clinical-immunological markers in children with juvenile rheumatoid arthritis is based on reducing the days of inpatient treatment and saving up to 500,000 sums of money spent on treatment for each child.

Conclusion: the seronegative form of juvenile rheumatoid arthritis is more common than the seropositive form, and there is a reliable correlation between the clinical course of the disease, the age of the patients and the amount of cytokines.

The significance of scientific novelty: for the first time, due to the reliable association between the development of juvenile rheumatoid arthritis in children of Uzbek ethnicity and the rs2275913 G-197A polymorphism of the IL-17A gene, the presence of G/A and A/A genotypes leads to an increase in the amount of IL-17A, and especially the inflammatory process in patients with the A/A genotype is more pronounced than in patients with the G/A and G/G genotypes. A methodological recommendation "Prognostic significance of clinical and immunological markers in children with juvenile rheumatoid arthritis" has been developed (confirmed by the conclusion of the Department for Coordination of Scientific Activities of the Ministry of Health dated December 23, 2022 No. 8n-m/1557).

Introduction of scientific innovation into practice: this proposal was introduced into practice by orders No. 131-I dated 4.09.2024 on the Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and No. 131-I dated 4.09.2024 on the Namangan Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (Reference No. 6 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated September 25, 2024)

The social effectiveness of scientific innovation lies in: the introduction of scientific results into clinical practice allows for early diagnosis, optimization of treatment tactics, reduction of the development of complications, improvement of the quality of medical care, reduction of disability and improvement of the quality of life

The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the implementation of scientific results in the practical activities of children's multidisciplinary medical centers of Samarkand and Namangan regions is based on the fact that the use of the method for determining clinical and immunological markers in children with juvenile rheumatoid arthritis reduces the number of days of hospitalization and saves up to 500,000 soums in the cost of treatment per child.

Conclusion: due to the significant correlation between the development of juvenile rheumatoid arthritis in children of Uzbek ethnicity and the rs2275913 G-197A polymorphism of the IL-17A gene, the presence of G/A and A/A genotypes is based on the dependence of the amount of IL-17A and the inflammatory process.

The significance of scientific novelty: for the first time, it has been proven that the development of juvenile rheumatoid arthritis in children of Uzbek ethnicity is not directly proportional to the occurrence of the VDR rs1544410 gene polymorphic variant, but is associated with a strong inflammatory response due to the A/A genotype, which is correlated with the lowest levels of vitamin D in the blood and high levels of ASLO and CRP. A methodological recommendation "Prognostic significance of clinical and immunological markers in children with juvenile rheumatoid arthritis" has been developed (conclusion No. 8n-m/1557 of the Department for Coordination of Scientific Activities of the Ministry of Health dated December 23, 2022).

Introduction of scientific innovation into practice: this proposal was introduced into practice by orders No. 131-I dated 4.09.2024 on the Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and No. 131-I dated 4.09.2024 on the Namangan Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (Reference No. 6 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated September 25, 2024).

The social effectiveness of scientific innovation lies in: the introduction of scientific results into clinical practice allows for early diagnosis, optimization of treatment tactics, reduction of the development of complications, improvement of the quality of medical care, reduction of disability and improvement of the quality of life.

The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the implementation of scientific results in the practical activities of children's multidisciplinary medical centers of Samarkand and Namangan regions is based on the fact that the use of the method for determining clinical and immunological markers in children with juvenile rheumatoid arthritis reduces the number of days of hospitalization and saves up to 500,000 soums in the cost of treatment per child.

Conclusion: the development of juvenile rheumatoid arthritis in children of Uzbek ethnicity is not associated with the presence of the VDR rs1544410 gene polymorphic variant, but is associated with the A/A genotype, vitamin D, ASLO and CRP levels.

The significance of scientific novelty: for the first time, a methodological recommendation "Prognostic significance of clinical-immunological markers in children with juvenile rheumatoid arthritis" has been developed (approved by the conclusion of the Department for Coordination of Scientific Activities of the Ministry of Health dated December 23, 2022 No. 8n-m/1557), based on the fact that the IL-17A rs2275913 and rs1544410 VDR BsmI c.IVS7 genetic markers are important predictors of the development of juvenile rheumatoid arthritis relapses in children of Uzbek ethnicity.

Introduction of scientific innovation into practice: this proposal was introduced into practice by orders No. 131-I dated 4.09.2024 on the Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and No. 131-I dated 4.09.2024 on the Namangan Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (Reference No. 6 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated September 25, 2024).

The social effectiveness of scientific innovation lies in: the introduction of scientific results into clinical practice allows for early diagnosis, optimization of treatment tactics, reduction of the development of complications, improvement of the quality of medical care, reduction of disability and improvement of the quality of life.

The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the implementation of scientific results in the practical activities of children's multidisciplinary medical centers in Samarkand and Namangan regions is based on the fact that the use of the method for determining clinical and immunological

markers in children with juvenile rheumatoid arthritis reduces the number of days of hospitalization and saves up to 500,000 soums in the cost of treatment per child.

Conclusion: It is based on the fact that the predictors of the development of juvenile rheumatoid arthritis relapses in children of Uzbek ethnicity are the genetic markers IL-17A rs2275913 and rs1544410 VDR BsmI c.IVS7.

The structure and scope of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. A.M. Sadikova, D.T. Ashurova, N.Ya. Fayzullayeva, G.M. Aripova. Clinical featurus of juvinile rheumatoid arthritis // New day in medicine, 2021- №6.- С.303-310. (14.00.00; №22)
2. A.M. Sadikova, D.T. Ashurova, N.Ya. Fayzullayeva. The clinical and immunological features of juvenile rheumatoid arthritis // Педиатрия. 2024- №1.- С.30-34. (14.00.00; №16)
3. D.T. Ashurova, A.M. Sadikova, N.Ya. Fayzullayeva, M R Ruzibakiyeva. Comparative assessmrent of indicators cytokine status in children with juvenile rheumatoid arthritis// European Journal of Business Startup and Open Society, 2023- №2.- С.135-141, SJIF Impact Factor 5.6.
4. A.M. Sadikova, M R Ruzibakiyeva, N.Ya. Fayzullayeva. Molecular genetic studies in children with juvenile rheumatoid arthritis // Miasto Prysztosci Kielce 2023- №6. -С.45-53. SJIF Impact Factor 6.2.
5. A.M. Sadikova M.R. Ruzibakiyeva. Cytokine status in juvenile rheumatoid arthritis in children of school age // European journal of molecular medicine, 2024 – P.24-28. SJIF Impact Factor 5.3.
6. A.M. Sadikova D.T. Ashurova M.R. Ruzibakiyeva. Clinical and immunological aspects of juvenile rheumatoid arthritis // European journal of molecular medicine, 2024 – P.32-37. SJIF Impact Factor 5.3.
7. Sadikova A.M., Yusupov S.S. Modern ideas about the clinical and immunological features of modern juvenile rheumatoid arthritis and methods of its therapy // Eurasian Research Bulletin, Volume 19, 2023 – P. 170-175. SJIF Impact Factor 7.9.

II бўлим (II часть; II part)

8. Садикова А.М. Клинические особенности Ювенильного Ревматоидного Артрита // Научно-практическая конференция «Лидеры педиатрии будущего» Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, 2023.-С.251-252.
9. A.M. Sadikova, D.T. Ashurova, N.Ya. Fayzullayeva. Clinical features of juvenile rheumatoid arthritis // XII International Scientific and Practical Conference Scientific horizon in the contex of social crises held on February 26-28, 2023 in Tokyo,Japan – С. 395-396
10. A.M. Sadikova, D.T. Ashurova, N.Ya. Fayzullayeva. Clinical and immunological features of juvenile rheumatoid arthritis // XII International Scientific and Practical Conference Scientific horizon in the contex of social crises held, 2023 in Tokyo,Japan – P. 395-396
11. Ashurova D.T., Sadikova A.M., Ruzibakieva M.R., Fayzullayeva N.Ya.

Clinical diagnostic and prognostic criteria of juvenile rheumatoid arthritis // XI Ежегодная международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины» и «V спутниковый форум по общественному здоровью и Политике здравоохранения» Март 2024, Баку, С.93-94

12. Ruzibakieva M.R., Ashurova D.T. Sadykova A.M. Raufov A.A. Clinical diagnostic and prognostic criteria of juvenile rheumatoid arthritis // Scientific collection «interconf» № 111 proceedings of the 1 st international scientific and practical conference innovative development in the global science, Boston - 2022 - P.317-323

13. A. M. Sadikova., M. R. Ruzibakiyeva. Correlation of cytokine levels in children with juvenile rheumatoid arthritis (jra) aged 7 to 14 years // E- Global Congress, Hosted online from Dubai, U. A. E., E - Conference. 2024 – P. 13-14.

14. A. M. Sadikova., M. R. Ruzibakiyeva. Evaluation of cytokine profile in adolescents with juvenile rheumatoid arthritis aged 15 to 18 years // 30th - International Conference on Research in Humanities, Applied Sciences and Education, Hosted from Berlin, Germany, 2024 – P. 27-28

15. Садикова А.М., Ашурова Д.Т., Рузибакиева М.Р., Файзуллаева Н.Я. Прогностическое значение клинико-иммунологических маркеров у детей с ювенильным ревматоидным артритом // Методические рекомендации. 2024. 22 с.

Avtoreferat «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» jurnali
tahririyatida tahrirdan o‘tkazilib, o‘zbek, ingliz va rus tillaridagi matnlar
o‘zaro muvofiqlashtirildi.