Iskandarova Farida Ismoilovna – Ph.D., assistent
Samarqand Davlat tibbiyot universiteti (Samarqand, O‘zbekiston)

REVMATOID ARTRIT RIVOJLANISHINING ERTA DAVRIDA YALLIG‘LANISH OLDI SITOKINLARNING AHAMIYATI

Kirish. *Bugungi kunda revmatoid artrit (RA) rivojlanishining dastlabki bosqichlarida tashxislash muammosi revmatologiyaning dolzarb muammolaridan biri bo‘lib qolmoqda. Shu sababli, autoimmun kasalliklarni erta tashxislash, xususan, bo‘g‘im sindromi bo‘lgan bemorlarda immunologik tekshiruvlar asosida RA rivojlanishi, asoratlarni oldini olish va kamaytirish maqsadida bemorlarni tibbiy yordamning turli bosqichlariga kiritish, davolash usullarini ishlab chiqish tibbiyotda yechimini kutayotgan muammolar qatoriga kiradi.*

Maqsad. *TNF-α va IL6 yallig‘lanish sitokinlari darajasini baholash, erta RAda ushbu ko‘rsatkichlarning diagnostik ahamiyatini o‘rganish.*

Materiallar va metodlar: *Tadqiqotga 103 nafar bemor kiritilgan. Barcha tekshirilgan bemorlar quyidagi guruhlarga bo‘lingan: asosiy guruhni rivojlangan RA (53 bemor) va erta RA (50 bemor) bo‘lgan bemorlar, nazorat guruhini erta RA va rivojlangan RA bilan og‘rigan bemorlar guruhi bilan jinsi va yoshi bo‘yicha taqqoslanadigan deyarli sog‘lom shaxslar (n=20) tashkil etdi.*

Natijalar. *Tadqiqotlar tahlili shuni ko‘rsatdiki, RA bilan og‘rigan bemorlarda TNF-α darajasi NDA bilan og‘rigan bemorlarga nisbatan 40% ga, IL6 esa 25% ga oshgan (P<0,01). I guruh bemorlarida TNF-α ≥33,9 va IL6 ≥12,8 ning sezilarli darajada yuqori chastotasi kuzatildi, bu RA va NDAda ushbu ko‘rsatkichlarning yuqori diagnostik aniqligi va o‘ziga xosligini isbotlaydi.*

Xulosa. *Shunday qilib, RAni NDA bosqichida erta aniqlash uchun yallig‘lanish oldi sitokinlari O‘NO-α va IL6 darajasini o‘rganish kasallikni bashorat qilish, asoratlar chastotasini kamaytirishga yordam beradigan ushbu ko‘rsatkichlarning yuqori diagnostik aniqligi va o‘ziga xosligini isbotlaydi.*

Kalit so`zlar: *Revmatoid artrit, differensiallashmagan artrit, yallig‘lanish oldi sitokinlari.*

Iskandarova Farida Ismoilovna – Ph.D., assistant
Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

THE SIGNIFICANCE OF INFLAMMATORY CYTOKINS IN THE EARLY STAGE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Abstract. *Today, one of the pressing problems in rheumatology remains the problem of diagnosing RA in its early stages. Therefore, early diagnosis of autoimmune diseases, in particular, the development of RA in patients with articular syndrome based on immunological studies, the introduction of patients at various stages of medical care for the purpose of prevention and reduction of complications, and the development of treatment methods are among the tasks requiring solutions in medicine.*

Aim. *Assessment of the levels of pro-inflammatory cytokines TNF-α and IL6, study of the diagnostic value of these indicators in early RA.*

Materials and methods: *103 patients were included in the study. All examined patients were divided into the following groups: the main group consisted of patients with advanced RA (53 patients) and early RA (50 patients), the control group consisted of practically healthy individuals (n=20), comparable in gender and age to the group of patients with early RA and advanced RA.*

Results. *Analysis of the studies showed that in RA patients, an increase in the level of TNF-α by 40% and IL6 by 25% was observed compared to patients with NDA (P<0.01). In patients of group I, a significantly higher frequency of TNF-α ≥33.9 and IL6 ≥12.8 was observed, which proves the high diagnostic accuracy and specificity of these indicators in RA and NDA.*

Conclusion. *Thus, for the early detection of RA at the stage of NDA, the study of the levels of pro-inflammatory cytokines TNF-α and IL6 proves the high diagnostic accuracy and specificity of these indicators, which contribute to the prognosis of the disease, a decrease in the frequency of complications.*

Keywords: *Rheumatoid arthritis, undifferentiated arthritis, pro-inflammatory cytokines.*

Искандарова Фарида Исмоиловна – Ph.D., ассистент
Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)

ЗНАЧЕНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА РАННЕМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Введение. *На сегодняшний день одной из актуальных проблем ревматологии остается проблема диагностики ревматоидного артрита (РА) на ранних этапах его развития. Поэтому ранняя диагностика аутоиммунных заболеваний в частности развитие РА у больных с суставным синдромом на основании иммунологческих исследований, введение больных на различных этапах медицинской помощи с целью профилактики и уменьшения осложнений, разработка методов лечения, относятся к числу задач, требующих решения в медицине.*

Цель. *Оценка уровней провоспалительных цитокинов ФНО-α и IL6, изучение диагностической ценности данных показателей при раннем РА.*

Материалы и методы: *В исследование были включены 103 пациента. Все обследуемые пациенты были определены в следующие группы: основную группу составляли больные с развернутой РА (53 больных) и ранней РА (50 больных), группу контроля составили практически здоровые лица (n=20), сопоставимые по полу и возрасту с группой больных ранней РА и развернутой РА.*

Результаты. *Анализ исследований показал, что у больных с РА наблюдалось повышение уровня ФНО-α на 40%, а IL6 на 25% в сравнении в сравнении с пациентами НДА (P<0,01). У пациентов I группы наблюдалась значимо большая частота встречаемости ФНО-α ≥33,9 и IL6 ≥12,8, что доказывает высокую диагностическую точность и специфичность данных показателей при РА и НДА.*

Заключение. *Таким образом, для раннего выявления РА на этапе НДА исследование уровней провоспалительных цитокинов ФНО-α и IL6, доказывает высокую диагностическую точность и специфичность данных показателей, которые способствуют прогнозированию заболевания, снижению частоты осложнений.*

Ключевые слова: *Ревматоидный артрит, недифференцированный артрит, провоспалительные цитокины.*

Kirish. Jahonda revmatoid artrit (RA) rivojlanishining patogenetik mexanizmlarida sitokinlarning rolini o‘rganish, kasallikni erta va differensial tashxislash, davolash va profilaktika usullarini takomillashtirishga qaratilgan qator ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda [1]. Shu munosabat bilan, erta va rivojlangan RA bilan og‘rigan bemorlarda yallig‘lanish sitokinlari darajasini tahlil qilish, kasallik kechishining og‘irligini shakllantirishda immunologik omillarning ahamiyatini baholash, davolashning maqbul usullarini tanlash, kasallik shakllanishining dastlabki bosqichlarida uni bashorat qilish va tashxislashga qaratilgan ilmiy tadqiqotlarni o‘tkazish alohida ahamiyat kasb etadi [3].

Kasallikning dastlabki bosqichida, odamda hali ko‘rinadigan alomatlar bo‘lmaganida, uning qonida yallig‘lanishni keltirib chiqaradigan turli moddalar darajasi allaqachon ko‘tarilishi mumkin. Bunga yallig‘lanish oldi sitokinlari, yallig‘lanish mediatorlari va autoantitanalar kiradi. Bu davrda revmatoid artritning rivojlanishida asosiy rol o‘ynaydigan sitokinlar va xemokinlarning yuqori konsentratsiyasini aniqlash mumkin [4].

Asosiy sitokinlardan biri o‘sma nekrozi omili-α (O‘NO-α) va interleykin 6 (IL6) hisoblanadi [10]. Yallig‘lanish o‘chog‘ida, ba’zi hollarda esa butun organizmda FNO-α ekspressiyasi darajasining sezilarli darajada oshishi turli xil autoimmun kasalliklarning, xususan, RAning rivojlanishiga olib keladi [5].

Shunday qilib, RAni erta aniqlash uchun kasallikni bashorat qilish, asoratlar chastotasini kamaytirishga yordam beradigan yallig‘lanish oldi sitokinlari TNF-α va IL6 darajasini o‘rganish zarur.

Tadqiqotning maqsadi yallig‘lanish oldi sitokinlari TNF-α va IL6 darajasini baholash, erta va rivojlangan RAda ushbu ko‘rsatkichlarning diagnostik ahamiyatini o‘rganishdan iborat.

— **Material va metodlar.**

— Barcha klinik tadqiqotlar 2022-2024-yillarda SamDTU 1-ko‘p tarmoqli klinikasi bazasida o‘tkazildi. Tadqiqotga 103 nafar bemor kiritilgan. Barcha tekshirilgan bemorlar quyidagi guruhlarga ajratildi:

I guruhni 2010-yildagi ACR/EULAR mezonlariga muvofiq rivojlangan RA tashxisi qo‘yilgan 48,45±10,46 yoshdagi 53 nafar bemor, 10 nafar (18,9%) erkak va 43 nafar (81,1%) ayol tashkil etdi.

II guruhga 50 nafar bemor kiritilgan bo‘lib, ularning 2 nafari (4,0%) erkaklar, 48 nafari (96,0%) ayollar bo‘lib, ularning o‘rtacha yoshi 44,2±12,25 ni tashkil etdi. Ushbu bemorlar NDA bilan tekshiruv guruhiga kiritilgan va yakuniy tashxis qo‘yilgunga qadar 12 oy davomida dinamikada kuzatilgan.

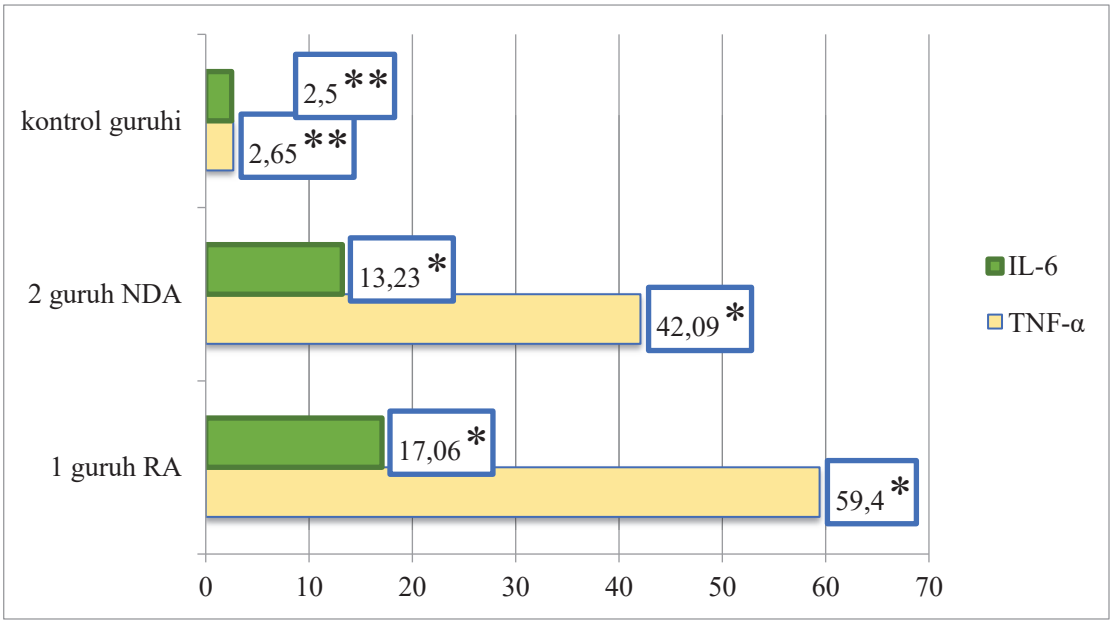
Nazorat guruhini jinsi va yoshi bo‘yicha RA va NDA bilan og‘rigan bemorlar guruhi bilan taqqoslanadigan deyarli sog‘lom shaxslar (n=20) tashkil etdi.

Qon zardobida TNF-α va IL6 sitokinlari konsentratsiyasi darajasini baholash uchun Bio-PlexTM 2100 (Bio-Rad, AQSH) ikki lazerli tizimida sitoflyuorimetriya usulidan foydalanildi.

To‘plangan ma’lumotlarni tahlil qilish va boshqarish Microsoft Excel va SPSS 26 versiyasi dasturiy ta’minoti yordamida amalga oshirildi. Ma’lumotlar ko‘rsatkichlari o‘rtacha arifmetik (M) va standart og‘ish (SD) ko‘rinishida taqdim etilgan. Normal taqsimotga ega bo‘lgan ikkita tanlanma o‘rtasidagi farqlarning statistik ahamiyatini tekshirish uchun Styudentning t-mezoni qo‘llanildi. Diagnostik usulning samaradorligini baholash uchun ROC tahlilidan foydalanildi, bu testning sezgirligi va o‘ziga xosligi o‘rtasidagi bog‘liqlikni vizualizatsiya qilish imkonini beradi.

Tadqiqot natijalari. Kasallikning kechishida sitokin holatining rolini aniqlash uchun yallig‘lanish

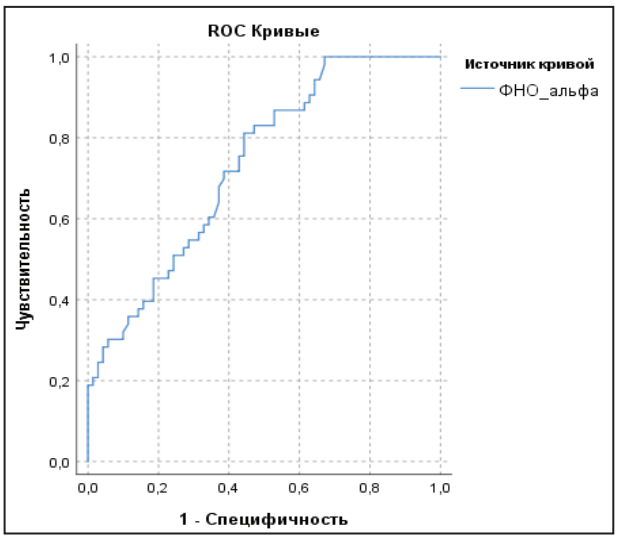
oldi sitokinlari TNF-α va IL6 darajasini tekshirish o‘tkazildi. Tahlil shuni ko‘rsatdiki (1-rasm), RAning kechishi, shubhasiz, yallig‘lanish va autoimmun reaksiyalarning yuqori darajasi bilan birga keladi, bu sitokinlarning sezilarli darajada yuqori darajasi ko‘rinishida tasdiqlandi, chunki I guruh bemorlarida II guruh bemorlariga nisbatan TNF-α darajasining 40% ga, IL6 darajasining 25% ga oshishi kuzatildi (P<0,01).



1-rasm. **I-II guruh bemorlarida sitokin holatining qiyosiy tahlili**

*Izoh: guruhlar o‘rtasidagi ma’lumotlarga nisbatan farqlar - * - p<0,01, ** - p<0,001*

TNF-α, IL6 ni aniqlashning sezgirligi va o‘ziga xosligi o‘rtasidagi bog‘liqlikni yaqqol ifodalash uchun RA va NDA bilan og‘rigan bemorlarda ROC egri chizig‘i. tuzildi.



2-rasm. **RA va NDAda TNF-α darajasining diagnostik samaradorligining ROC egri chizig‘i (AUC=0,733)**

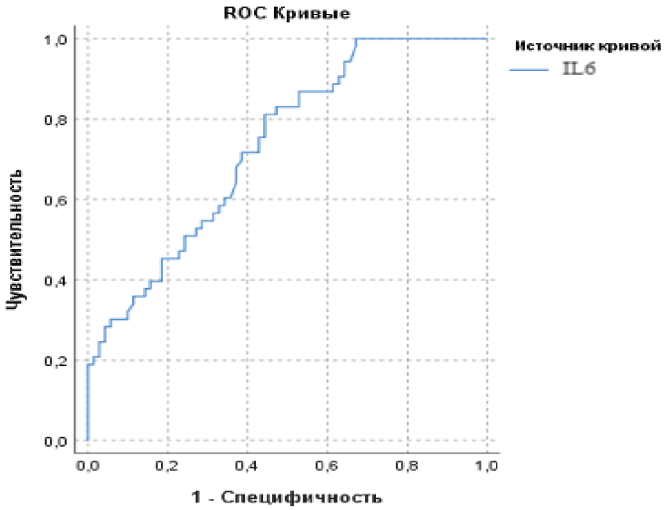
RA va NDAda FNO-α ko‘rsatkichlarining diagnostik qiymatini aniqlashda ROC-tahlildan foydalanishning ko‘rgazmaliligi uchun ushbu statistik ko‘rsatkichni grafik va raqamli tasvirlash misoli keltirilgan. Ushbu tadqiqotda AUC-ROC egri chizig‘i ostidagi maydon 0,733 ga teng (2-rasm), bu ushbu usulning yuqori diagnostik samaradorligini ko‘rsatadi.

ROC-egri chizig‘ini tuzishda va egri chiziq koordinatalarini tahlil qilishda (1-jadval) RA diagnostikasida ko‘rsatkichning diagnostik ahamiyati - TNF-α ≥33,9 pg/ml, sezgirlik - 71,7% va o‘ziga xoslik - 61,4% ekanligi aniqlandi.

1-jadval.

RA diagnostikasida TNF-α darajasining diagnostik ahamiyati

Egri chiziq koordinatalari		
TNFα (pg/ml)	**Sezuvchanlik**	**1 – o‘ziga xoslik**
13,6900	0,943	0,643
14,8950	0,925	0,643
15,9250	0,906	0,643
16,2850	0,906	0,629
16,5350	0,887	0,629
17,1700	0,887	0,614
17,8650	0,868	0,614
18,3600	0,868	0,600
18,9600	0,868	0,586
19,3600	0,868	0,571
19,5500	0,868	0,557
19,9200	0,868	0,543
20,2200	0,868	0,529
20,4500	0,849	0,529
21,6000	0,830	0,529
23,1500	0,830	0,514
23,9250	0,830	0,500
24,9250	0,830	0,486
25,9200	0,830	0,471
26,8400	0,811	0,471
27,7200	0,811	0,457
29,2000	0,811	0,443
30,5500	0,792	0,443
30,7000	0,774	0,443
31,6000	0,755	0,443
32,4500	0,755	0,429
32,5050	0,736	0,429
32,6050	0,717	0,429
33,1500	0,717	0,400
33,9000	0,717	0,386
34,4500	0,698	0,386
34,7500	0,679	0,371



3-rasm. **RA va NDAda IL6 darajasining diagnostik samaradorligining ROC-egri chizig‘i (AUC=0,814)**

RA va NDAda IL6 ko‘rsatkichlarining diagnostik qiymatini baholash uchun ROC-tahlilidan foydalanildi, uning natijalari ham vizual, ham raqamli ko‘rinishda taqdim etildi. Tadqiqot davomida 3-rasmdagi ROC (AUC-ROC) egri chizig‘i ostidagi 0,814 ga teng bo‘lgan maydon ushbu usulning diagnostika qilishda yuqori samaradorligini ko‘rsatadi, bu ikki holatni farqlashda uning yuqori sezgirligi va o‘ziga xosligini tasdiqlaydi.

ROC-egri chizig‘ini tuzishda va egri chiziq koordinatalarini tahlil qilishda (2-jadval) RA diagnostikasida ko‘rsatkichning diagnostik ahamiyati - IL6 ≥12,8 pg/ml, sezgirlik - 75,5% va o‘ziga xoslik - 70,0% ekanligi aniqlandi.

2-jadval.

RA diagnostikasida IL6 tarkibi gradatsiyalarining diagnostik qiymati

Egri chiziq koordinatalari		
IL6 (pg/ml)	**Sezuvchanlik**	**1 – o‘ziga xoslik**
8,8000	1,000	0,586
9,1500	0,981	0,571
9,5000	0,981	0,557
9,6200	0,981	0,514
9,7200	0,981	0,500
10,0950	0,943	0,500
10,5950	0,925	0,500
10,9400	0,925	0,471
11,1100	0,925	0,457
11,1700	0,925	0,443
11,2350	0,906	0,443
11,3350	0,906	0,429
11,4500	0,906	0,414
11,5500	0,887	0,371
11,7000	0,868	0,343
11,8900	0,849	0,343
12,0400	0,849	0,329
12,2500	0,830	0,329
12,4250	0,811	0,329
12,4750	0,792	0,329
12,5500	0,792	0,314
12,6250	0,774	0,314
12,7750	0,755	0,300
13,0000	0,736	0,300
13,1050	0,717	0,286
13,1550	0,717	0,271
13,3000	0,698	0,257
13,4500	0,679	0,243
13,5500	0,679	0,214
13,6500	0,660	0,214

RA, NDA diagnostikasida sitokin profili ko‘rsatkichlarini aniqlashning diagnostik ahamiyatini aniqlash maqsadida o‘tkazilgan ROC-egri chiziqlari tahlili shuni ko‘rsatdiki (3-jadval), TNF-α ≥33,9 pg/ml, IL6≥12,8 pg/ml darajasini aniqlash RA diagnostikasida yuqori sezuvchanlik va nisbatan yuqori o‘ziga xoslikka ega.

3-jadval.

RAda gumoral immunitet va sitokin profili parametrlarining ROC tahlilining yakuniy jadvali

№	Ko`rsatkichlar	Diagnostic ahamiyati	AUC	Sezuvchanlik	1 – o‘ziga xoslik
1	TNF-α (pg/ml)	≥33,9	0,733	71,7	61,4
2	IL6 (pg/ml)	≥12,8	0,814	75,5	70,0

RA, NDA diagnostikasida sitokin profili ko‘rsatkichlarini aniqlashning diagnostik ahamiyati aniqlangandan so‘ng, I-II guruh bemorlarida TNF-α, IL6 ko‘rsatkichlari qiyosiy o‘rganildi (4-jadval). Jadvaldan ko‘rinib turibdiki, RA bilan og‘rigan bemorlarda FNO-α ≥33,9 (χ2=4,24; P=0,039; OR=2,34; CI 95%: 1,03-5,29) va IL6 ≥12,8

(χ2=11,94; P=0,001; OR=4,25; CI 95%: 1,83-9,85), bu RA va NDAda ushbu ko‘rsatkichlarning yuqori diagnostik aniqligi va o‘ziga xosligini isbotlaydi.

4-jadval.

I-II guruh bemorlarida TNF-α, IL6 diagnostik diapazonlarining qiyosiy tavsifi

Показатель	1 guruh (n=53)		2 guruh(n=50)		χ2	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
TNF-α ≥33,9 (pg/ml)	38	71,7	26	52,0	4,24	0,039	2,34	1,03	5,29
IL6 ≥12,8 (pg/ml)	40	75,5	21	42,0	11,94	0,001	4,25	1,83	9,85

Shunday qilib, yuqoridagi barcha parametrlarda AUC maydonining yuqori qiymati RA va NDA diagnostikasida sitokin profilining ushbu parametrlarini aniqlashning yuqori diagnostik ahamiyatini isbotlaydi.

ADABIYOTLAR

1. Chen Z. et al. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis //Nature Reviews Rheumatology. – 2019. – Т. 15. – №. 1. – С. 9-17.
2. Ismagilovna I. F. Features of the manifestation of articular syndrome in rheumatoid arthritis //Confrencea. – 2023. – Т. 4. – №. 04. – С. 150-151.
3. Mankia K, Emery P. Preclinical rheumatoid arthritis. Progress toward prevention. Arthritis Rheum. 2016;68:779-88.doi: 10.1002/art.39603
4. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Int J Mol Sci. 2021 Oct 10;22(20):10922. doi: 10.3390/ijms222010922. PMID: 34681582; PMCID: PMC8539723.
5. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann. Rheum. Dis. 2020; 79 (6): 685–699.
6. Алиева К. К., Ахмедова Н. А., Арипов Ш. Ш. Прогнозирование риска переломов у женщин фертильного возраста с ревматоидным артритом : дис. – Санкт-Петербург, 2022.
7. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):797-806.
8. Искандарова Ф. И. Особенности клинического течения ревматоидного артрита на разных этапах его развития //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2025. – №. 21 [2]. – С. 219-221.
9. Исмоиловна И.Ф. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом и его коррекция генно-инженерными биологическими препаратами. – 2022.
10. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. Вестник РАМН. 2015; 70 (2): 169–182. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310)
11. Шодикулова, Г. З., Бабамурадова, З. Б., & Искандарова, Ф. И. (2024). Патогенетическая значимость нарушения баланса цитокинов в изучении особенностей развития и течения недифференцированного артрита на этапах развития ревматоидного артрита. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*, *3*, 2.
12. Юлдашева Г.Б. ревматоидный артрит // Экономика и социум. 2023. №4-1 (107). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/revmatoidnyy-artrit-4 (дата обращения: 19.09.2024).