

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

ШОДИКУЛОВА ГУЛАНДОМ ЗИКРИЯЕВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ
КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ
(Монография)**

Самарканд – 2025

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

«УТВЕРЖДАЮ»
**Председатель научно –
технического совета
Министерства здравоохранения**
_____ **Ш.К. Атаджанов**
«_____» _____ **2025 г.**

ШОДИКУЛОВА ГУЛАНДОМ ЗИКРИЯЕВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ
КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ
(Монография)**

Самарканд – 2025

Составитель:

Г.З. Шодикулова заведующая кафедрой Внутренних болезней №3 Самаркандского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор

Рецензенты:

З.А. Насырова доцент кафедры Внутренних болезней №2 и кардиологии Самаркандского Государственного медицинского университета, DSc

Д.А. Набиева заведующая кафедрой госпитальной, факультетской терапии №1 и профессиональных болезней Ташкентской медицинской Академии, д.м.н., профессор

В монографии освещены результаты исследования по дифференцированному подходу диагностики ревматологических заболеваний, в частности решения проблем оптимизации диагностики системной красной волчанки на основании молекулярно-генетических исследований, способствующих ранней диагностики, профилактике осложнений, и стокой ремиссии системной красной волчанки. Представлены основные сведения современной диагностики, классификации, генетический анализ факторов риска развития, а также предрасполагающие факторы тяжелого течения системной красной волчанки.

Монография ориентирована на врачей ревматологов, терапевтов, врачей общей практики, дерматологов, а также докторантов, ординаторов, резидентов магистратуры и студентов медицинских ВУЗов.

Монография рассмотрена на Ученом Совете Самаркандского государственного медицинского университета. Протокол № ____ от «__» _____ 2025 года

Ученый секретарь PhD, доцент

Очилов У.У.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ		4
ВВЕДЕНИЕ		7
Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ		18
1.1.	Современные взгляды на классификацию, диагностику и лечение системной красной волчанки	18
1.2.	Молекулярные основы функционирования системы цитокинов при системной красной волчанке.	47
1.3	Новый подход к лечению системной красной волчанки. Генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы JAK-киназы.	63
Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		70
2.1	Общая характеристика обследованных больных	70
2.2	Методы исследования	75
Глава III. АССОЦИАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ, ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ		87
3.1	Особенности клинического течения СКВ	87
3.2	Лабораторно-инструментальные показатели СКВ	98
3.3	Состояние иммунологического статуса у больных с СКВ	112
Глава IV. АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СКВ		121
4.1	Распространенность и прогностическое значение полиморфных локусов генов TNF α (308G/A), IL 1 β , IL4, IL6, IL10 у пациентов с СКВ.	122
4.2	Степень различий в частотах полиморфных локусов между группой пациентов СКВ и здоровыми по генам TNF α (308G/A), IL 1 β , IL4, IL6, IL10.	128
4.3	Распространенность и прогностическое значение полиморфных локусов гена интерлейкина IL4 (C-589T) у пациентов с СКВ	138
4.4	Распространенность и прогностическое значение полиморфных локусов гена интерлейкина IL6 (174C/G) у пациентов с СКВ	146
4.5	Распространенность и прогностическое значение полиморфных локусов гена интерлейкина IL10 (C-592A) у пациентов с СКВ	153
4.6	Особенности и оценка значимости ген-генных взаимодействий при СКВ	186
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		218
ВЫВОДЫ		246

	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	247
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	248

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

РА - ревматоидный артрит

АС - анкилозирующий спондиллоартрит

РЗ - ревматические заболевания

АНА- антинуклеарные антитела

СС - системная склеродермия

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

TNF- α - фактор некроза опухоли-альфа

CAPS - криопирин-ассоциированные периодические синдромы

TRAPS - наследственный моногенный периодический лихорадочный синдром

CANDLE - хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры

АСРА - associate certified project accountant

АЦА - анти-цитруллиновые антитела

СРБ - С-реактивный белок

HAQ - health assessment questionnaire

ЦНС - центральная нервная система

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

УЗИ - ультразвуковое исследование

АТ - антитела

СС - серонегативные спондилоартриты

МНС - major histocompatibility complex

HLA - лейкоцитарные антигены человека

ГКС – Глюкокортикоиды

НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты

ММФ - микофенолата мофетил

ИМФДГ- инозинмонофосфатдегидрогеназа

ЭТЦ – Этанерцепт

ТЦЗ - Тоцилизумаб
ТФР - традиционные факторы риска
СДЛА - систолическое давление в легочной артерии
ПЦР - полимеразная цепная реакция
АСР– Американская коллегия ревматологов
АГ – артериальная гипертензия
АСЛО – антистрептолизин О
АЦЦП - антитела к циклическим цитруллинированному пептиду
АИЗ – аутоиммунные заболевания
БПВП – базисные противовоспалительные препараты
ВАШ - визуальная аналоговая шкала
DAS28 - Disease Activity Score 28
EURLAR –Европейский альянс ассоциаций ревматологов
IL6– интерлейкин 6
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИФА - иммуноферментный анализ
Ig – иммуноглобулин
НДА - недифференцированный артрит
ОАК – общий анализ крови
ООЗБ - общая оценка здоровья больных
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РА - Ревматоидный артрит
РФ – ревматический фактор
RANKL - лиганд рецептора активатора транскрипционного фактора κВ
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СРБ - С-реактивный белок
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СКВ - системная красная волчанка
СЗСТ - смешанное заболевание соединительной ткани
ТПР 2 – толлподобный рецептор 2

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧБС - число болезненных суставов

ЧПС - число припухших суставов

ММП - матриксных металлопротеиназ

Hg – гемоглобин

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, ревматологические заболевания являются одной из ведущих причин инвалидности во всем мире. На сегодняшний день ревматологические заболевания встречаются у 1-5% населения, в результате чего существует вероятность 60% развития осложнений, а новый случай заболевания может быть выявлен в 8% в течение года. Поэтому на основе генетических исследований необходимо совершенствовать особенности ранней диагностики развития профилактики и лечения, уменьшить осложнения и оказать практическую помощь больным на различных основах медицинской помощи ревматологических заболеваний (РЗ), в том числе системной красной волчанки (СКВ), предотвратить и уменьшить осложнения, оказать практическую помощь больным на различных этапах медицинской помощи и разработать принципы своевременного выбора наиболее оптимального метода лечения одна из основных задач, решаемых в медицине.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение роли цитокинов в механизмах патогенетического развития СКВ, совершенствование методов ранней и дифференциальной диагностики, лечения и профилактики заболевания. В связи с этим проведен анализ распределения аллельных и генотипических форм генов аутоиммунных состояний IL17A, IL17F, IL 23 и генов цитокиновой системы таких как TNF α , IL 1 β , IL4, IL6, IL10 при СКВ, имеющие особое значение при формировании тяжести заболевания при артритах имеет оценка значения иммуногенетических факторов, с учетом генетической предрасположенности, прогнозирование этих патологий и проведение научных исследований, направленных на раннюю диагностику.

В нашей стране в соответствии с требованиями международных стандартов развития медицинской сферы посредством иммунологической и молекулярно-генетической диагностики проводятся комплексные мероприятия, направленные на профилактику и снижение развития СКВ и его осложнений, распространения различных системных заболеваний неизвестной этиологии, и

достигаются определенные результаты. В связи с этим определены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированной помощи в первичной медико-санитарной помощи...». Исходя из поставленных задач, необходимо определить частоту встречаемости генов аутоиммунной системы (IL17A, IL17F, IL23R) и генов цитокиновой системы (TNF α , IL 1b, IL4, IL6, IL10) при СКВ, а также изучить роль межгенотипического синергизма в развитии данного заболевания на разных уровнях среди населения за счет совершенствования использования современных технологий в распространении заболеваний, диагностике и лечении медицинских услуг, возможно снижение показателей смертности от осложнений ревматических заболеваний.

Получен ряд результатов по ранней диагностике ревматологических заболеваний, патогенетическим механизмам, иммуногенетическим аспектам, принципам лечения, в том числе следующие: Доказано, что интерлейкины, такие как IL17, IL23, играют ведущую роль в развитии заболеваний РА, СКВ, АС (Osaka University Graduate School of Japan, Япония); исследование биомаркеров антинуклеарных антител на ранних стадиях болезни СКВ считается новым критерием диагностики заболевания (Department of Physiology and Health Science, Ball State University, Muncie, США).

Решение этих проблем, является одной из основных задач сферы здравоохранения, что позволяет совершенствовать тактику ранней диагностики тяжести СКВ. Изучение традиционных, иммунологических и генетических факторов, является важным для ранней диагностики и правильного лечения для предотвращений осложнений.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

§ 1.1. Современные взгляды на классификацию, диагностику и лечение системной красной волчанки

Открытие механизмов реализации врожденного иммунитета является важнейшим достижением последних десятилетий в иммунологии. Иммуновоспалительные процессы составляют основу патогенеза широкого спектра ревматических заболеваний (РЗ) у взрослых и детей, включая ревматоидный артрит (РА), серонегативные артриты (СА), а также системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), болезнь Шегрена, системные васкулиты и др. [Дубинина Т.В. и соавторы, 2017].

Согласно статистике, примерно четверть всей популяции средней Азии страдает от ревматических заболеваний в зависимости от их этиологии. Процент аутоиммунных заболеваний в популяции не превышает 1-5% в зависимости от региона, а распространенность полиостеоартроза может достигать 60%. При этом СКВ может поражать людей вне зависимости от пола и возраста, однако в зависимости от конкретного заболевания гендерная пропорция может смещаться в пользу того или иного пола.

СКВ — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов.

По данным Justiz Vaillant AA и др. (2024) литература вариативна в отношении показателей распространенности и заболеваемости СКВ, причем разнородность объяснялись различиями в популяциях. Имеются данные свидетельствующие о распространенности заболевания от 72,1 до 74,4 на 100 000 человек и заболеваемости 5,6 на 100 000 человеко-лет среди преимущественно европеоидного и афроамериканского населения.

По результатам мета-анализа Fatoye, F. и др. (2022), распространенность и заболеваемость СКВ варьировались от 3,2 до 159 на 100 000 человек и 0,3-8,7 на 100 000 человек, соответственно.

Своевременная и точная диагностика СКВ имеет решающее значение для улучшения прогноза и качества жизни пациентов. В 2019 году Европейская антиревматическая лига (EULAR) и Американская коллегия ревматологов (ACR) разработали новые классификационные критерии СКВ, которые продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность в валидационных исследованиях (Abdurazzakova D.S., Matchanov S.X., 2024).

Обязательным условием применения классификационных критериев EULAR/ACR 2019 является наличие антинуклеарных антител (АНА) в титре $\geq 1:80$ на клетках HEp-2 или эквивалентного положительного результата альтернативного теста, выявленного когда-либо в ходе заболевания [Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019]. Положительный тест на АНА отражает характерную для СКВ потерю иммунологической толерантности к собственным ядерным антигенам.

Критерии EULAR/ACR 2019

Классификационные критерии EULAR/ACR 2019 включают 7 клинических и 3 иммунологических домена, каждый из которых оценивается в баллах в зависимости от диагностической значимости [Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019]. Диагноз СКВ устанавливается при наличии АНА в титре $\geq 1:80$ и суммарном количестве баллов ≥ 10 , при условии присутствия хотя бы одного клинического критерия.

При оценке классификационных критериев EULAR/ACR 2019 следует учитывать ряд важных принципов [Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019]. Во-первых, критерий не засчитывается, если для его объяснения имеется более вероятная причина, чем СКВ. Во-вторых, однократного выявления критерия достаточно для его учета, необязательно одновременное присутствие всех признаков. В-третьих, при подсчете общего количества

баллов в каждом домене засчитывается только один критерий с наивысшим количеством баллов.

Классификационные критерии EULAR/ACR 2019 валидированы для ранней диагностики СКВ и продемонстрировали высокую чувствительность (96,1%) и специфичность (93,4%) в когорте пациентов с подозрением на СКВ [Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019]. Однако Tedeschi SK и др. (2018) отмечают, что клиницист должен руководствоваться, в первую очередь, клиническим суждением и корректно применять инструмент в виде критериев, не забывая учитывать объективные признаки аутоиммунного заболевания [Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas D, et al., 2018].

Isenberg DA и колл. (2005) полагают, что классификационные критерии EULAR/ACR 2019 не предназначены для оценки активности СКВ или мониторинга эффективности терапии. Для этих целей разработаны специальные индексы, такие как SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и BILAG (British Isles Lupus Assessment Group).

Дифференциальная диагностика СКВ включает широкий спектр ревматических, инфекционных и онкологических заболеваний, в том числе ревматоидный артрит, системную склеродермию, синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром, васкулиты, саркоидоз, туберкулез, лимфомы и паранеопластические синдромы [Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W., 2017]. Тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования позволяют провести дифференциальный диагноз и верифицировать СКВ [Fava A, Petri M., 2019].

Классификационные критерии EULAR/ACR 2019 представляют собой надежный инструмент для ранней диагностики СКВ. Они учитывают широкий спектр клинических и иммунологических проявлений заболевания и позволяют количественно оценить их диагностическую значимость. Внедрение этих критериев в клиническую практику может способствовать улучшению исходов у пациентов с СКВ за счет своевременного начала адекватной терапии. Однако интерпретация критериев должна

осуществляться в контексте общей клинической картины и с учетом результатов дополнительных исследований. Дальнейшие исследования необходимы для валидации критериев EULAR/ACR 2019 в различных популяциях и оценки их влияния на тактику ведения пациентов с СКВ.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СКВ

Антинуклеарные антитела являются основными аутоантителами при СКВ. Скрининг антител к экстрагируемым ядерным антигенам (тест 01.02.15.160) также позволяет выявлять антинуклеарные антитела, однако обладает меньшей чувствительностью, поэтому рекомендуется его сочетать с обнаружением АНФ. Отрицательный результат скрининга болезней соединительной ткани (тест 01.02.15.245) практически исключает диагноз СКВ. Основным методом обнаружения АНА в соответствии с международными рекомендациями [7] является непрямая РИФ, после проведения которой, используются другие методы выявления антител, прежде всего иммуноблот антинуклеарных антител (тест 01.02.15.165). Основным механизмом индукции образования АНА, по всей видимости, является иммунный ответ против постклеточных структур, образующихся в результате апоптоза кератиноцитов, лимфоцитов и других клеток, который возникает при диффузных заболеваниях соединительной ткани. Так, в 1994 году было показано, что при индукции апоптоза культуры кератиноцитов основные антигены антинуклеарных антител накапливаются в составе нескольких популяций апоптотических телец на поверхности клетки. Эти апоптотические тельца, содержащие в своем составе антигены АНА, напоминают по структуре вирусные частицы, и способны индуцировать специфические иммунные ответы.

ANA наиболее характерны для пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Они обнаруживаются у 98 % больных ею, что позволяет считать это исследование основным тестом для диагностики СКВ. Высокая чувствительность АНА в отношении СКВ означает, что повторные отрицательные результаты делают диагноз "СКВ" сомнительным. При этом

отсутствие ANA полностью не исключает заболевания. У небольшой части больных ANA отсутствуют на момент появления симптомов СКВ, но возникают в течение первого года болезни. У 2 % больных антитела к ядерным антигенам не выявляются никогда. При отрицательном результате анализа у пациента с симптомами СКВ целесообразно провести более специфичные для СКВ лабораторные тесты, в первую очередь на антитела к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA). Выявление анти-dsDNA у пациента с клиническими признаками СКВ трактуется в пользу диагноза "СКВ" даже при отсутствии ANA.

В наших исследованиях мы изучали СКВ и на основании вышеуказанных критериев, сформировали диагноз наших пациентов. Однако, тщательное изучение проблемы требует тщательного изучения иммунологического статуса на молекулярно-генетическом уровне, для глубокого понимания клинического течения, предотвращения осложнений, выбора правильной тактики лечения, профилактики заболеваний.

§1.2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

В многочисленных исследованиях (Jin P. и др. (2004), Keen LJ (2002), Puzyrueva L.V. и др. (2016)), выполненных за последние 20 лет, продемонстрировано существование новых механизмов для формирования полиморфной структуры системы цитокинов [44, 273, 274, 275]. Цитокины выделяются на поверхность клетки и взаимодействуют с рецептором клетки, находящейся рядом. Таким образом, передается сигнал, который запускает дальнейшие реакции. Они активны в очень малых концентрациях. Их образование и секреция происходят кратковременно, в ответ на присутствие в организме антигена [35].

Существуют как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины. Провоспалительные цитокины характеризуются выработкой нескольких интерлейкинов (IL), IL-1, IL-2, IL-12, IL-17, IL-18, IFN γ и TNF- α .

Ключевыми провоспалительными цитокинами являются IL-1, IL-6 и TNF- α . Эти цитокины сигнализируют через рецепторы цитокинов I типа (CCR1), которые структурно отличаются от других типов рецепторов цитокинов. Они имеют решающее значение для координации клеточно-опосредованного иммунного ответа и играют решающую роль в модуляции иммунной системы.

Интерлейкин-1 (IL-1) – один из первых открытых цитокинов, регулятор процессов воспаления и иммунитета. Он синтезируется многими клетками организма, в первую очередь активированными макрофагами, кератиноцитами, стимулированными В-лимфоцитами и фибробластами. По мнению Kaneko, N. и др. (2019), изучивших основы физиологии интерлейкина-1, цитокин данной группы имеют широкий спектр функций в иммунной системе: инициируют и регулируют иммунные процессы, участвуют в развитии острого и хронического воспаления, в резорбции костной ткани. Семейство IL-1 включает в себя 3 гомологичных белка: интерлейкин-1–альфа и -1–бета (IL-1A и IL-1B), которые являются провоспалительными белками, и IL-1RN (IL-1 receptor antagonist), молекула которого обладает противовоспалительным действием [35, 276].

Вышеприведенные авторы соглашаются в том, что при проведении иммуномодулирующей терапии, так как, контролируя уровни провоспалительных цитокинов в ходе проводимой терапии, можно оценить ее эффективность и прогнозировать исход воспалительного процесса [35, 276, 277].

С. Ю. Никулина и др. (2014) утверждают, что при РЗ преобладает Т-клеточный (лимфоцитарный) тип иммунного ответа, характеризующийся гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), IL-8, IL-10, фактор некроза опухоли альфа (TNFA- α) [87, с.11-18]. Согласно данным последних лет, полиморфизм генов цитокинов оказывает существенное влияние на предрасположенность к ряду аутоиммунных заболеваний (РА, системная красная волчанка), способы лечения и

эффективность терапии, и это во многом может быть связано с наследованием [87, с.11-18; 127, с.733-741].

В работах Н.Г. Гусевой и др. (2013) раскрыт диагностический потенциал **Интерлейкина-4 (ИЛ-4)** - одного из Th2 зависимых цитокинов, предположительно участвующий в развитии склеродермического фиброза. Его избыточная экспрессия обнаружена в коже [60, с.18-24], мононуклеарных клетках периферической крови и клетках бронхоальвеолярного лаважа больных ССД. Доказано стимулирующее влияние ИЛ-4 на синтез коллагена фибробластами склеродермически измененной кожи, активация синтеза фибронектина и тенасцина [60, с.18-24].

По мнению Зияевой Ф.К. и др. (2024), Мазурова В.И. и др. (2022) и Мирахмедовой Х. Т. И др. (2022) среди цитокинов, ассоциирующихся с прогрессированием иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ), одну из центральных ролей играет **интерлейкин 6 (ИЛ-6)** [32, с.92-96; 55, с.22-31; 57, с.383-389]. Установлено, что ИЛ-6 функционирует как аутокринный, паракринный и гормоноподобный регулятор нормальных и патологических биологических процессов, которые условно можно разделить на иммуновоспалительные и системные [32, с.92-96; 55, с.22-31; 103, с.161-165].

По данным Мазурова В.И. и др. (2022) и Шодикуловой Г.З. и др. (2024) ИЛ-6 играет важную роль в развитии и прогрессировании системной красной волчанки. Этот цитокин принимает участие в дифференцировке CD4/CD8-Т-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток, продукции аутоантител В-лимфоцитами, повышает выживаемость плазмобластов. Установлено увеличение мочевого экскреции ИЛ-6 при волчаночном нефрите, а также числа мононуклеарных клеток, синтезирующих ИЛ-6, при системной красной волчанке [Мазуров В.И., Беляева И.Б., Самигуллина Р.Р., Чудинов А.Л., Дадалова А.М., 2022; Шодикулова Г.З., Пулатов У.С., Хасанов О.Г., 2023].

Сташкевич, Д. С (2016), изучив достаточное количество кандидатных генов, выделил определенные генетические профили полиморфных генов цитокинов. Например, индивиды с вариантами генов, отвечающими за

высокую продукцию $IFN\gamma$, высокое содержание $TNF\alpha$ и низкое - $IL-10$, имеют ассоциацию с воспалительными процессами. Такие генотипы имеют функциональную важность, т.к. дают возможность объяснить индивидуальную восприимчивость ко многим аутоиммунным, инфекционным заболеваниям [96, с.51-52].

Wallace, D. J (2015) и Zhu, L (2018) в рамках общей проблемы изучения генома человека особое место отводят проблеме выявления генов, ответственных за возникновение мультифакториальных заболеваний, к числу которых относится и системная красная волчанка (СКВ).

Изучение интерлейкина-10 (IL-10), начатое Iyer SS и др. (2010) и продолженное Saraiva M и др. (2020), выявило, что данный иммунорегуляторный цитокин подавляет синтез провоспалительных цитокинов, усиливает пролиферацию В-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов, подавляет антиген-специфическую Т-клеточную пролиферацию и экспрессию антигенов HLA II класса [245, 246, 247, 250, 278, 279]. Wallace, D. J. (2015) установлено, что вклад генетического компонента в межиндивидуальную изменчивость секреции $IL-10$ превышает 70 % и что эта вариабельность коррелирует с различиями в структуре промоторной части гена $IL-10$ [239, с.616-620].

Таким образом, результаты ряда работ свидетельствуют о потенциальной значимости полиморфизма гена $IL-10$ в формировании предрасположенности к СКВ.

По данным Lowes MA и др. (2014), дополненным Adamopoulos IE и др. (2015), семейство $IL-17$ представлено следующими цитокинами: $IL-17A$, $IL-17B$, $IL-17C$, $IL-17D$, $IL-17E$, $IL-17F$. Следует отметить, что $IL-17A$ и $IL-17F$ продуцируются большим количеством лимфоцитов, включая $\gamma\delta T$ -клетки, НК- и НКТ-клетки, а также типичные Th 17-клетки, что отражает участие $IL-17$ в механизмах врожденного и приобретенного иммунитета [93, с.48-53; 135, с.1339-1350; 187, с.1-15]. Среди цитокинов семейства $IL-17$, именно $IL-17A$ имеет решающее значение в индукции патологической резорбции кости

посредством прямой активации предшественников остеокластов в процессе формирования АС [93, с.48-53; 113, с.1284-92; 135, с.1339-1350; 187, с.1-15].

ИЛ-23 — это регуляторный цитокин, который влияет на дифференцировку, миграцию и жизнеспособность субпопуляций Т-клеток (например, Th17 и Tc17) и незрелых субпопуляций иммунных клеток, являющихся источником эффекторных цитокинов, включая ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22, участвующих в воспалительном каскаде. В исследованиях *in vivo* Colebatch AN и др. (2013) было показано, что селективная блокада ИЛ-23 нормализует выработку этих цитокинов. В присутствии ИЛ-23 повышается выживаемость Th17-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17 и родственные ему цитокины.

Термин **ФНО (фактор некроза опухоли)** был предложен в 1975 г. Назван так по своему основному биологическому эффекту - способности оказывать цитотоксическое действие на опухолевую клетку в условиях *in vivo*. Данный цитокин относится к гликопротеинам и обладает молекулярной массой 17 400 кДа. Его образуют макрофаги, эозинофилы и естественные киллеры (14% лимфоцитов). В сыворотке крови здоровых людей ФНО-альфа практически не определяется. Его уровень возрастает при инфицировании, поступлении в организм бактериальных эндотоксинов.

Таким образом, цитокины играют важнейшую роль в регуляции иммунного ответа организма. Эти небольшие белковые молекулы служат медиаторами межклеточных взаимодействий, координируя различные аспекты иммунного ответа. В данном обзоре мы рассмотрим несколько ключевых цитокинов, их источники, рецепторы, клетки-мишени и основные функции.

IL-1 является мощным провоспалительным цитокином, преимущественно продуцируемым макрофагами, В-клетками и дендритными клетками [142, с.8-27]. Его рецептор, CD121a, экспрессируется на широком спектре клеток, включая В-клетки, НК-клетки и Т-клетки. IL-1 обладает пирогенным эффектом, стимулирует воспаление, а также способствует

пролиферации и дифференцировке различных иммунных клеток, включая клетки костного мозга [154, с.1003-1018]. IL-4 является ключевым регулятором адаптивного иммунитета. Продуцируемый преимущественно CD4+ Т-клетками, IL-4 взаимодействует с рецептором CD124 на поверхности В-клеток, Т-клеток и макрофагов. Этот цитокин стимулирует пролиферацию В-клеток и цитотоксических Т-клеток, усиливает экспрессию молекул МНС класса II и способствует продукции антител классов IgG и IgE [173]. IL-6 – это многофункциональный провоспалительный цитокин, продуцируемый CD4+ Т-клетками, макрофагами и фибробластами. Его рецепторы, CD126 и CD130, экспрессируются на В-клетках и плазматических клетках. IL-6 играет ключевую роль в дифференцировке В-клеток и продукции антител [226].

В отличие от вышеупомянутых цитокинов, IL-10 обладает противовоспалительными свойствами. Продуцируемый Т-клетками, В-клетками и макрофагами, IL-10 взаимодействует с рецептором CDw210 на поверхности В-клеток и макрофагов. Основная функция IL-10 заключается в ингибировании продукции провоспалительных цитокинов и подавлении функции мононуклеарных клеток, что способствует регуляции иммунного ответа [196, с.871-891].

IL-17, продуцируемый клетками Th17, является провоспалительным цитокином, взаимодействующим с рецептором IL-17R на моноцитах и нейтрофилах. Этот цитокин играет важную роль в привлечении моноцитов и нейтрофилов к месту инфекции. Активация IL-17 запускает каскад продукции других цитокинов и хемокинов, включая IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β и MCP-1, что усиливает воспалительный ответ [178].

TNF- α – это мощный провоспалительный цитокин, преимущественно продуцируемый макрофагами. Он взаимодействует с рецепторами CD120a и CD120b на поверхности различных клеток, включая макрофаги. TNF- α активирует клетки-фагоциты и может вызывать эндотоксический шок при чрезмерной продукции [226].

§1.3. НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ. ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ИНГИБИТОРЫ JAK-КИНАЗЫ.

Современная медицина ознаменовалась существенным прогрессом в изучении аутоиммунных заболеваний, для терапии которого разработаны свыше 10 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител и рекомбинантных белковых молекул, подавляющих активность важнейших провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т и В лимфоцитов, участвующих в патогенезе аутоиммунного воспалительного процесса, а также точечный (таргетный) ингибитор киназ (ингибитор JAK-киназы). По мнению Г. Г. Раднаева (2017) ГИБП привели не только к существенному улучшению результатов течения, но и позволили более полно понять сущность аутоиммунных заболеваний. Концепция окончательно сформулирована EULAR (Европейской антиревматической лигой) в 2010 году.

Микофеноловая кислота (Селлсепт) - Иммунодепрессант, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы - микофенолата мофетил (ММФ) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (МФК). В своем обзоре Ferreira PCL и др. (2020) отмечают, МФК - мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), который подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов *de novo*. Механизм, путем которого МФК подавляет ферментную активность ИМФДГ, по-видимому, связан с тем, что МФК структурно имитирует как ко-фактор никотинамиддинуклеотидфосфата, так и катализирующую молекулу воды. Это препятствует окислению ИМФ в ксантозо-5-монофосфат – важнейший этап биосинтеза гуанозиновых нуклеотидов *de novo*. МФК оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза

пуринов de novo, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма [18, 284].

В первом десятилетии XXI в. в расшифровке механизмов развития и разработки подходов к фармакотерапии РЗ достигнут значительный прогресс [Е.Л. Насонов, Л.Н. Денисов, М.Л. Станислав, 2013]. Были созданы принципиально новые противовоспалительные средства, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП), применение которых, благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания, позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии.

Левилимаб - рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 подкласса IgG1. По данным Mazurov VI и др. (2021), а также Lomakin NV и др. (2021), изучивших на практике препарат Левилимаб, данное лекарственное средство связывается и блокирует как растворимые (рИЛ6Р), так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (мИЛ6Р). Блокада обеих форм рецептора позволяет предотвратить реализацию ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада, препятствует активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, и избыточной продукции других провоспалительных цитокинов. ИЛ-6 является ключевым элементом синдрома массивного высвобождения цитокинов (синдром цитокинового шторма, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или синдром активации макрофагов), который может привести к острому респираторному дистресс-синдрому, полиорганной недостаточности и являться причиной летального исхода. У пациентов с РА на фоне лечения левилимабом снижается выраженность воспалительной реакции в суставах, что подтверждено при гистологическом исследовании (значимое снижение выраженности воспалительных и дегенеративных изменений хрящевой ткани) [Mazurov VI and co-authors, 2021].

Белимумаб Стимулятор В-лимфоцитов (BLyS, также известен как BAFF и TNFSF13), относящийся к лигандам семейства ФНО. Подавляет апоптоз В-лимфоцитов и стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины. У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) наблюдается избыточная экспрессия BLyS, что приводит к повышению уровня BLyS в плазме крови. Существует значительная корреляционная связь между степенью активности СКВ (при оценке по индексу активности системной красной волчанки в модификации Рациональной оценки безопасности эстрогенов при красной волчанке (SELENA-SLEDAI) и уровнем BLyS в плазме крови (<https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2269>).

Белимумаб является человеческим моноклональным антителом класса IgG1 λ , которое специфически связывается с растворимым BLyS человека и подавляет его биологическую активность. Белимумаб связывается с В-лимфоцитами не напрямую, но за счет связывания с BLyS и его нейтрализации белимумаб подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, в т.ч. аутореактивных, и снижает дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины. представляет

Патогенез СКВ во многом связан с нарушением иммунологической толерантности В-клеток к собственным антигенам, поэтому именно В-клетки являются важной «мишенью» для генно-инженерной биологической терапии этого заболевания. Блокада активности В-клеток может быть достигнута ингибированием активности стимулятора В-лимфоцитов (B-lymphocyte stimulator; BLyS) рекомбинантным человеческим моноклональным антителом белимумабом. Препарат связывает и таким образом нейтрализует растворимый BLyS, что приводит к снятию блока на развитие апоптоза и подавлению пролиферации и дифференцировки аутореактивных В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела [М.И. Каледа, И.П. Никишина, А.В. Фирса, 2023].

Ингибиторы янус-киназ. По мнению Chou EH (2019), в отличие от генно-инженерных биологических препаратов, полностью блокирующих функцию определенного провоспалительного цитокина, например, ИЛ-6, ингибиторы янус-киназ модулируют активность различных биологически активных молекул, полная блокада которых может привести к развитию тяжелого иммунодефицита и нарушению гомеостаза [137, с.953-62]. К ним относятся филготиноиб, упадацитиноиб, итацитиноиб, солцитиноиб и др. Shawky AM и др. (2022) полагают, что применение селективных ингибиторов JAK1 может привести к улучшению результатов лечения СКВ и других аутоиммунных заболеваний, прежде всего за счет повышения его безопасности, так как некоторые побочные эффекты тсБПВП развиваются в результате блокады других янус-киназ [294]. Необходимы прямые сравнительные исследования ингибиторов янус-киназ для оценки возможных преимуществ отдельных препаратов этой группы. В настоящее время нет оснований считать, что селективность действия на определенные янус-киназы ассоциируется с повышением эффективности и/или безопасности у больных СКВ [74].

РЕЗЮМЕ ПО ПЕРВОЙ ГЛАВЕ

Таким образом, иммуновоспалительные процессы составляют основу патогенеза широкого спектра ревматических заболеваний (РЗ) у взрослых и детей, включая ревматоидный артрит (РА), серонегативные артриты (СА), а также системную красную волчанку (СКВ) и др. Оценка роли иммуногенетических факторов в генезе развития РЗ представляется одним из наиболее перспективных направлений современной ревматологии. Будучи многофакторной патологией, в патогенезе РЗ доказано воздействие окружающих внешних факторов и различных модификаций генов-регуляторов иммунного ответа и цикла фолатов. В этом плане, на сегодня существуют достоверные результаты исследований, доказывающие взаимное влияние генов цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа. Между тем, результаты исследований по оценке иммуногенетических

механизмов инициации СКВ сравнительной оценке эффективности проводимого лечения с учетом иммуногенетических особенностей заболевания не имеют однозначных выводов, поэтому дополнительные исследования в этом направлении необходимы и актуальны.

Сташкевич, Д. С. (2016) подчеркивает, при применении рекомбинантных цитокинов как лекарственных препаратов они воспроизводят биологические эффекты эндогенных цитокинов, способны влиять на патогенез различных заболеваний, поэтому являются средствами патогенетической терапии иммунозаместительного типа действия. Известна их фармакокинетика при использовании обычных и пролонгированных лекарственных форм и подтверждена зависимость выраженности клинических и иммунокорректирующих эффектов от используемых доз [96, с.51-52].

Для некоторых цитокиновых препаратов (преимущественно для рекомбинантных интерферонов) имеются международные стандарты назначения и российские методические рекомендации по лечению иммунных нарушений, но в нашей стране это достаточно неизучено. Основная цель проведения иммунозаместительной терапии рекомбинантными цитокинами — активация иммунореактивности организма посредством коррекции дефектных звеньев иммунной системы и реализация индуктивного воздействия применяемых пептидных медиаторов на цитокиновую сеть, что позволяет в условиях проведения цитокинотерапии добиваться значимых клинических эффектов.

Мы считаем, что адекватный анализ накопленных клинических данных уже теперь позволяет установить ряд, не учитывавшийся ранее существенных патогенетических особенностей РЗ и механизмов действия различных ГИБП. В данной работе обсуждаются важные аспекты, обладающие как теоретической, так и практической значимостью, знание которых может способствовать более рациональному выбору этих препаратов. Более того, сравнение эффективности различных ГИБП

позволяет лучше понять механизмы патогенеза отдельных ревматических заболеваний.

Согласно современным представлениям, основой большинства системных ревматических заболеваний является воспалительный процесс, связанный с аутоиммунными нарушениями. Хотя в клинической практике все анализируемые препараты демонстрируют сочетание иммунодепрессивного и противовоспалительного действия, крайне важно определить доминирующее свойство конкретного ГИБП.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Общая характеристика обследованных больных.

Исследования проведены за период 2021-2023 гг. на базе Самаркандского городского медицинского объединения и 1 – многопрофильной клинике №1 Самаркандского государственного медицинского университета.

Для проведения настоящей работы использован комплексный подход, включающий клинические, лабораторные, ультразвуковые, рентгенологические и статистические методы исследования.

В соответствии с планируемыми клинико-лабораторными обследованиями, диагнозом и разработанными составлен критерии включения и исключения в исследования.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с ревматологическими заболеваниями
2. Возраст пациентов от 25 до 45 лет
3. Информированное согласие на участие в исследовании
4. Пациенты, имевшие наследственную предрасположенность к ревматологическим заболеваниям в анамнезе.
5. Отсутствие тяжёлой соматической патологии.

Критерии исключения:

1. Пациенты с печеночной недостаточностью.
2. Пациенты с почечной недостаточностью.
3. Гормонально-зависимые пациенты
4. Тяжелая соматическая патология.
5. Пациенты с наследственными и врожденными заболеваниями крови.

Всего обследовано 103 пациента с диагнозом системная красная волчанка (СКВ). Также в зависимости от молекулярно-генетических исследований полиморфизма генов IL1 β (31T/C), IL4 (C-589T), IL6 (174C/G),

IL10 (C-592A), IL17A (G197A), IL17F (161His/Arg), TNF- α (308G/A), IL23 (G/A) мы разделили пациентов на несколько групп (таблица 2.1.1)

Таблица 2.1.1

Принцип формирования групп для молекулярно-генетических исследований

Группы	Заболевания	Гены
1 группа	Ревматологические заболевания n=172	IL1 β (31T/C), IL4 (C-589T), IL6 (174C/G), IL10 (C-592A), IL17A (G197A), IL17F (161His/Arg), TNF- α (308G/A), IL23 (G/A)
2 группа	Системная красная волчанка n=35	
3 группа	Здоровый контроль (n=98)	

Каждый пациент был проинформирован с целью и методами проводимого исследования, добровольно согласился на их участие в научном исследовании.

В основном, заболевание было характерно для возрастной группы 35-40 лет (41,6%), преобладали женщины чем мужчины, на 2,5 раза.

Диагноз СКВ устанавливали на основании критерии ACR/EULAR 2019г.

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач были применены инструментальные, клиничко-лабораторные и статистические методы.

Клинические исследования заключались в выяснении жалоб, ознакомлением с историями болезнями, амбулаторными картами, изучении анамнестических данных и протокол первичного осмотра, особенностей течения заболевания у разной категории больных. В перечень инструментальных исследований входило проведение рентгенографии суставов, ЭКГ на аппарате «Mindray, Китай», УЗИ внутренних органов Mindray Resona I9 и доплер - ЭхоКГ.

В настоящее время диагностика заболевания невозможна без определения различных компонентов физического, эмоционального и

социального состояния пациента. В связи с этим в ревматологии принята комплексная оценка суставного синдрома с помощью индекса Ричи (Ritchi), определение числа болезненных и припухших суставов, функционального индекса HAQ, комбинированных индексов, отражающих активность заболевания (DAS) в различных модификациях. Для определения числа болезненных суставов (ЧБС) оценивались 68 суставов, градация 0-1 балл, где 0 - нет боли, 1 - есть боль. Суставной индекс Ричи (1968г) представляет собой суммарное числовое выражение интенсивности боли в суставах при пальпации, градация 0-3 балла, где 0 - нет боли, 1 - боль выражена слабо, 2 - умеренная выраженность боли, 3 - боль выражена сильно. Обычно для определения данного индекса оценивается 53 сустава, максимально возможное его значение составляет 78 баллов, так как некоторые суставы объединяются в группы. В последнее время наиболее популярным показателем, характеризующим степень функциональной недостаточности суставов, является индекс Health Assessment Questionnaire (HAQ). HAQ предоставляет исследователю больше информации относительно функциональных возможностей пациента в повседневной жизни.

HAQ включает 20 вопросов, относящихся к активности пациента в повседневной жизни, сгруппированных в 8 шкал по 2-3 вопроса в каждой. Ответы на вопросы HAQ смоделированы наподобие ACR -функциональных классов. Для каждого вопроса выбран 4-х уровневый ответ со счетом от 0 до 3, где более высокий счет показывает большие функциональные ограничения: "0"-без труда, "1"-с небольшим затруднением, "2"-с большим трудом, "3"- не могу выполнить совсем. Для подсчета индекса по каждой шкале выбирается максимальный ответ [7].

Выраженность боли при РЗ оценивалась в баллах на основании визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Методика Визуально-аналоговой шкалы

Пациенту предлагают разместить линию, перпендикулярно пересекающую визуально-аналоговую шкалу в той точке, которая

соответствует его интенсивности боли. С помощью линейки, измеряется расстояние (мм) между «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить», обеспечивая диапазон оценок от 0 до 100. На основании распределения баллов рекомендована следующая классификация: нет боли (0–4 мм), слабая боль (5–44 мм), умеренная боль (45–74 мм), сильная боль (75–100 мм). Длительность измерения интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале занимает меньше 1 мин (рис. 2.2.1) [13].



Рисунок 2.2.1 Методика Визуально-аналоговой шкалы [40].

Оценка активности РА производилась при помощи международных индексов степеней активности DAS28, которая рассчитывается по формуле:

$$\text{DAS-28} = 0,56 * \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 * \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70 * \ln \text{СОЭ} + 0,014 * \text{ООЗБ}$$

где **ЧБС** – число болезненных суставов; **ЧПС** – число припухших суставов; **СОЭ** – скорость оседания эритроцитов, мм/ч; **ООЗБ** – общая оценка здоровья больным.

Высокой активности соответствуют значения $\text{DAS28} > 5,1$, умеренной – диапазон DAS28 от 3,2 до 5,1, низкой – $\text{DAS28} < 3,2$, ремиссии – $\text{DAS28} < 2,6$. Величина каждого из этих показателей в составе DAS-28 отражает его реальную клиническую значимость.

Всем пациентам определялись традиционные факторы риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выполнена трансторакальная ЭхоКГ, по показаниям — суточное мониторирование ЭКГ и АД. Оценивались следующие параметры ЭхоКГ: диастолическая и систолическая функции ЛЖ, фракция выброса (ФВ), толщина миокарда ЛЖ, размеры камер сердца,

систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), состояние перикарда, сердечных клапанов.

В целях выявления поражения внутренних органов при СКВ провели ультразвуковое исследование почек, плевральной полости.

Лабораторные исследования заключались в оценке показателей общего анализа крови (концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и СОЭ), биохимических показателей крови (общего белка, АЛТ, АСТ, креатинин, остаточный азот, мочевины) и мочи, иммунологических показателей (АНА) на биохимическом анализаторе «Mindray, Китай» с использованием реактивов фирмы «HUMAN» (Германия).

Кровь для исследования всех параметров забирали из локтевой вены в специальную пробирку, содержащую 3,8% цитрата натрия, центрифугировали при 3000—4000 об/мин (1200 g) в течение 15 минут, в результате получали бедную тромбоцитами плазму, которую переносили в другую пробирку, где хранили до проведения исследования. Замороженные образцы плазмы хранились при температуре от -20 до -16°C.

Исследование ревматоидного фактора. Количественное определение ревматоидного фактора основано на реакции агглютинации между находящимся в образце РФ и человеческими гамма-глобулинами, покрывающими латексные частички реагента. Степень агглютинации зависит от концентрации РФ в образце и вызывает пропорциональное изменение оптической плотности.

Исследование Антител к ядерным антигенам (ANA).

Антитела к ядерным антигенам (ANA) – это гетерогенная группа аутоантител, направленных против компонентов собственных ядер. Они являются маркером аутоиммунных заболеваний и определяются для их диагностики, оценки активности и контроля за их лечением. Референсные значения: 0-1 у.е.

Исследование провоспалительных интерлейкинов в крови.

Для исследования иммунного статуса при ревматологических заболеваниях, методом ИХЛ, мы провели исследование IL1 β , IL6, α -ФНО. За 2 – 3 суток до взятия крови мы рекомендовали всем пациентам соблюдать режим по питанию, исключить алкоголь, занятия спортом, посещение бани, сауны. Кровь брали натощак в вакуумную пробирку с разделительным гелем (желтая крышка), строго до метки, указанной на этикетке пробирки. После взятия пробы крови в вакуумные пробирки с гелем, перемешали путем переворачивания 5 – 6 раз. Промаркировали пробирку: Ф.И.О. пациента, порядковый номер образца. После взятия крови пробирку с гелем для получения сыворотки (с желтой крышкой) оставили на столе в течение 20 – 30 минут, после чего отцентрифугировали.

В таблице 2.2.1 представлены диапазоны нормальных значений исследованных цитокинов.

Таблица 2.2.1

Показатели нормальных значений для исследованных параметров цитокинового звена иммунитета

№п/п	Название	Единицы измерения пг/мл	
		Минимальное значение	Максимальное значение
1	IL-1 β	0	17,50
2	TNF α	0	12,30
3	IL-6	0	27,50
4	IL-17A	0	14,20

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории медицинской генетики РСНПМЦ Гематологии (Республика Узбекистан, Ташкент).

Данная часть работы состояла из нескольких этапов:

1. Забор периферической крови.
2. Выделение геномной ДНК из лимфоцитов ПК пациентов и КГ
3. Проведение ПЦР. (RT ПЦР и стандартный ПЦР)
4. Проведение электрофореза и визуализация результатов (при необходимости).

В ходе выполнения работы было исследовано 8 полиморфных вариантов генов. Генетическое исследование и анализ полученных данных проводился согласно принципам GRIPS с целью повышения прозрачности, качества прогнозирования рисков.

Для изоляции ДНК из периферической крови использовали комплект реагентов «АмплиПрайм РИБО-преп» («AmpliSens», Россия). Концентрации выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (NanoDropTechnologies, США) при длине волны A260/280 нм. Чистота всех образцов выделенной препарата ДНК, определяемая отношением A260/280, составила, 1.7/1.8.

Далее был произведен процесс выделения ДНК. Были использованы реагенты ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА для выделения ДНК. Производилась маркировка шести пробирок для амплификации объемом 0,2 мл для каждого анализируемого образца (доступно по 6 пробирок), отрицательного контрольного образца (K-), положительного контрольного образца «K+ DQ FAM» и положительного контрольного образца «K+ DQ HEX».

После того, как встряхнули пробирки со смесями для амплификации в течение 3–5 с, поставили пробирки в центрифугу в течение 1–3 с на микроцентрифуге-вортексе. Внесли в промаркированные пробирки по 20 мкл соответствующей смеси для амплификации. Встряхнули пробирки с ПЦР-буфером и полимеразой ТехноТақ МАХ в течение 3–5 с и поставили на центрифугу в течение 1–3 с на микроцентрифуге-вортексе.

Установили все пробирки в блок детектирующего амплификатора. Запустили программное обеспечение RealTime_PCR в режиме «Работа с прибором». При первом проведении ПЦР загрузили файл «IL.ini». При последующих постановках добавили в протокол тест «IL», было указано количество и идентификаторы образцов, в том числе отрицательных и положительных контрольных образцов, отметили расположение пробирок на матрице термоблока в соответствии с их установкой и провели ПЦР.

Регистрация и учёт результатов ПЦР проводилось автоматически программным обеспечением для амплификаторов детектирующих. Специфичности генов для каждого образца определялось программным обеспечением автоматически с учетом совокупности результатов по каждой пробирке для этого образца. Математический анализ полученных результатов проведен с помощью программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Для оценки различий в частоте генотипов между исследуемыми группами применен точный критерий Фишера. Определялось соответствие генотипических распределений в изученных группах равновесию Харди-Вайнберга с помощью теста « χ^2 ». При этом значимыми считались различия между группами при значении $p < 0,05$.

Функциональные методы исследования: ультразвуковое исследование проводилось с помощью ультразвукового оборудования исследования на аппарате, «Mindray DC-60» (Китай). При этом проведена оценка состояния внутренних органов, для выяснения системного поражения при РЗ.

Рентгенографию суставов и грудной клетки проводили в ЦБ ГМО в кабинете рентген диагностики, с помощью цифрового аппарата, работающего по принципу рентгеновского излучения «DIGIRAD Floor Mounted Type». Проведена оценка тяжести поражения суставов, наличие остеопороза, остеофитов, определили рентгенологические стадии РЗ.

Статистические методы исследования

Полученные результат подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Excel, Statistica for Windows 6.0». Проверку нормальности распределения количественных параметров проводили с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка [42, с.12]. Вычисляли среднеарифметическую (M), среднего квадратного отклонения (δ), ошибки средней арифметической (m), выборочного стандартного отклонения (S). Сравнение параметрических вариантов после предварительной оценки правильности распределения выборок (соответствия

его нормальному распределению) проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) [42, с.12]. Данные считали достоверными при $p < 0,05$. Анализ прогностических факторов (P) проводили путем определения чувствительности (Ч), специфичности (С), диагностической точности (ДТ), относительного риска (ОР) прогнозируемого исхода в группе фактор–положительных пациентов, ОР иного исхода в группе фактор–положительных пациентов, коэффициента асимметрии, рассчитанной на основе теоремы Байеса. Статистическая обработка выполнена непараметрической методом. Апостериорную вероятность события высчитывали с помощью теоремы Байеса, по следующей формуле: $P = P(D_1) \cdot P(S_1/D_1) \cdot P(S_n/D_1) : \text{Числитель} + (P(D_2) \cdot P(S_1/D_2) \cdot P(S_n/D_2))$,

Где:

P – вероятность правильности диагноза или прогноза;

$P(D_1)$ – частота заболевания в обследуемой группе;

$P(S_1/D_1) \cdot P(S_n/D_1)$ – частота признаков S_1-S_n – в обследуемой группе;

$P(D_2)$ – частота заболевания в группе сравнения;

$P(S_1/D_2) \cdot P(S_n/D_2)$ – частота признаков S_1-S_n – в группе сравнения;

числитель – числовое значение выражения, представленное в числителе.

Вероятность правильности диагноза и прогноза считается достоверной, если она равна или превышает 0,8 [64, с.1215].

Проверку статистических гипотез о различиях для количественных и порядковых переменных проводили с применением критерия Краскелла–Уоллиса, в случаях категориальных переменных (абсолютных и относительных частот, долей) критерий хи – квадрат (χ^2) с поправкой Йетса, учитывая степени свободы (df) [64, с.1215]. Для оценки относительного риска был проведен анализ таблиц сопряженности: отношение шансов (ОШ) и двустороннее 95% доверительные интервалы (ДИ). Достигнутый уровень значимости (p) приведен как $p < 0,0001$, рассчитывался с учетом его критического значения 5% ($p < 0,05$) [64, с.1215].

Определение зависимости между показателями осуществлялось с помощью корреляционного анализа Пирсона (p) [56, с.54-60, 42, с.10-15]. Правильность результатов лабораторных данных выявляли с использованием формулы:

$$A = \frac{\text{Заданная величина} - \text{Истинная величина}}{\text{Заданная величина}} \cdot 100$$

Отклонение результатов в пределах $\pm 3\sigma$ считалось допустимым, и результаты лабораторных тестов расценивались как удовлетворительные.

Прогностические критерии оценивали по показателям:

Чувствительность (в %) = истинно положительный результат $\cdot 100\%$ / истинно положительный результат + ложноотрицательный результат;

Специфичность (в%) = истинно отрицательный результат $\cdot 100\%$ / истинно отрицательный результат + ложноположительный результат;

Диагностическая точность = истинно положительный результат + истинно отрицательный результат $\cdot 100\%$ / ложноположительный результат + истинно положительный результат + ложноотрицательный результат.

Полученные данные подвергали статистической обработке в программной сфере Microsoft Windows с использованием пакетов программ Microsoft Excel–2007 и Statistica, V6. Полученные данные обрабатывались в виде $M \pm m$. Достоверность различий определяли по t – критерию Стьюдента и считали значимыми при $P < 0,05$. Коэффициент корреляции (r) между антропометрическими группами рассчитывали по Пирсону.

ГЛАВА III. АССОЦИАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ, ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

§ 3.1. Особенности клинического течения СКВ

Нами проведен анализ встречаемости заболевания в зависимости от возрастной категории, которое показало высокий процент встречаемости заболеваний в средней возрастной группе.

Проведенные исследования показали, что распределение мужчин и женщин достоверно отличалось, где выявлено что, часто заболевание встречался у лиц женского пола. В основном, заболевание было характерно для возрастной группы 35-40 лет (41,6%). Но, были проанализированы некоторые отличительные особенности, которые были связаны с различными сроками перехода репродуктивного возраста, а также зрелостью гормонального фона.

Больные с СКВ состояли из 103 больных: 101 женщин (94,3%) и 2 мужчин (5,7%). Основная часть больных — пациенты от 18 до 39 лет (62%). Интервал с манифестации СКВ до включения в исследование составлял до 1 года у 17 человек, от 1 до 9 лет — у 78, более 10 лет — у 8 (Таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1

Общая характеристика пациентов СКВ, включенных в наблюдение

Параметры	Количество больных	
	n	%
<i>Пол:</i>		
-женский	101	94.3
-мужской	2	5.7
$\chi^2=160,8; P<0,001$		
<i>Течение заболевания</i>		
-острое	9	8,7
-подострое	26	25,2
-хроническое	68	70
$\chi^2=9,95; P<0,01$ (сравнение острого и подострого течения) $\chi^2=80,75; P<0,001$ (сравнение острого и хронического течения) $\chi^2=41,18; P<0,001$ (сравнение подострого и хронического течения)		

Клиническая оценка активности СКВ в зависимости от формы заболевания показала соответствие уровня боли по ВАШ 53,2 мм; число болезненных суставов (ЧБС) 12,6 раз соответственно.

Аналогичная картина наблюдалась и в отношении числа припухших суставов (ЧПС) и утренней скованности. Их значения при СКВ - 4,2 и 33,7 минут (таблица 3.1.5).

Среди пациентов с СКВ наиболее часто наблюдались поражение кожи у 96 (93,2%), почек у 84 (81,6%), фотосенсибилизация у 101 (98%) соответственно. Среди пациентов с поражением почек у 16 из 103 человек был нефротический синдром с протеинурией более 3 г в сутки, гипопроteinемией и гипоальбуминемией, гиперлипидемией (холестерин более 6,5 ммоль/л), у 45 из которых выявлялись отеки (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2

Клинические симптомы, выявленные на момент осмотра у больных с СКВ

СИМПТОМЫ	Абс (чел) n=103	%
1. Поражение кожи «симптом бабочки»	96	93,2%
2. Фотосенсибилизация	101	98%
3. Язвенные высыпания на поверхности тела	28	27,2%
4. Артралгии	87	84%
5. Висцеральные поражения:		
- Перикардиты	29	28%
- Плевриты	15	16%
- Волчаночный нефрит	84	81,6%

У 10 больных (12%) проявления со стороны нервной системы характеризовались органическими мозговыми синдромами (нарушение памяти, ориентации), мигренеподобными головными болями, неподдающимися купированию анальгетиками, интеллектуально-амнестическими нарушениями, а также явлениями полинейропатии.

По нашим исследованиям, также определяли ограничение функциональной активности по НАQ – индексу. Результаты исследования показали, что, функциональная сохранность отмечалась у – 84,50% (87) пациентов, так как выраженность поражения суставов у данных пациентов

протекал легче, 1 балл отмечалось всего лишь у 15,5% (16) пациентов, эти пациенты с относительным трудом могли выполнять физический труд (рис.3.1.1).

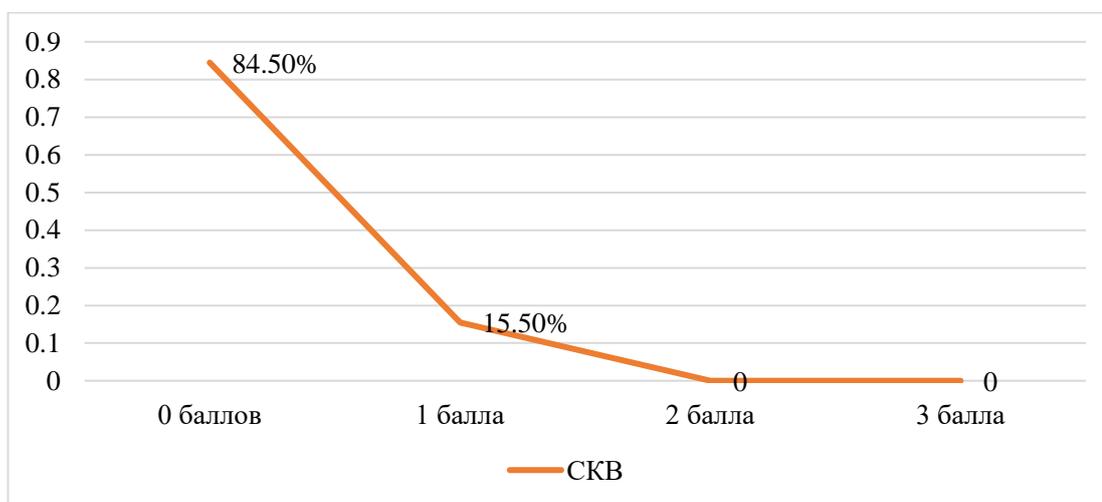


Рисунок 3.1.4. Ограничение функциональной активности по НАQ – индексу.

Далее, с учетом среднего уровня СОЭ пациенты разделены по степеням активности. У пациентов с СКВ наиболее выраженная степень активность, встречалась II степень соответственно (таблица 3.1.3).

В то же время оценка активности РА по средним значениям СОЭ и DAS28, также показала наибольшие цифры в отношении пациентов с РА. В частности, если медиана этих показателей среди больных с РА составила 30,2 мм/ч и 5,1, то при СКВ и АС они были равны 46,8 мм/ч и 4,8 соответственно.

Таблица 3.1.9

Показатели степени активности РА, СКВ, АС

Степени активности	СОЭ мм/час	РФ	DAS28
Системная красная волчанка			4,53
I	До 20 – 14,29%	Положительный – 1,13%	
II	20-40 – 57,1%	Отрицательный – 98,87%	
III	Выше 40 – 28,57%		

Как видно на этой таблице, при СКВ, чаще РФ бывает отрицательным, но специфический показатель является анализ крови на АНА.

Таким образом, приведенные данные показывают больший процент поступающих больных с наиболее высокой активностью заболевания,

установленной по среднему уровню СОЭ, по шкале DAS28, степени функциональной недостаточности суставов по шкале HAQ. Поступление пациентов с более высокой степенью активности СКВ, связано с несвоевременным обращением больных в лечебные учреждения.

§ 3.2. Лабораторно-инструментальные показатели СКВ

Следующим этапом нашей работы было проведение лабораторных исследований, включавших изучение особенностей показателей общего анализа крови, состояние биохимических показателей крови, наличие ревматоидного фактора (РФ), специфичный анализ для СКВ антинуклеарные антитела (АНА), а также для оценки иммунного статуса, было проведено исследование провоспалительных цитокинов IL1 β , IL6, α -ФНО, IL17A. В наших исследованиях результаты показали, что у пациентов с СКВ было обнаружено железодефицитная анемия по уровням снижения гемоглобина до до 70,5 г/л (при значениях в контроле 128,3 г/л); Как видно, наиболее выраженные отклонения этих показателей от контрольных значений установленная лейкопения, тромбоцитопения, свидетельствует о более тяжелом течении заболевания.

Изучая показатели обмена железа у больных, бкли выявлены признаки наличия железодефицита, что подтверждалось снижением уровня сывороточного железа на $5,5 \pm 2,1$ мкмоль/л, наибольший сдвигами этих показателей говорит о нарастании поражения почек (Таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1

Показатели общего анализа крови и обмена железа у пациентов с РЗ

Показатели	СКВ n=103	Контроль n=98	P1	P2	P3
Нв, г/л	70,5 \pm 1,7	128,3 \pm 1,8	<0,001	<0,001	<0,001
Железо сыворотки (мкм/л)	12,5 \pm 2,1	28,7 \pm 2,01	<0,001	<0,001	<0,01
Лейкоциты (мкл)	3,9 \pm 1,2	6,0 \pm 1,5	>0,5	>0,2	>0,5

Тромбоциты (мкл)	70±1,22	294±1,12	<0,001	<0,001	<0,001
Лимфоциты (%)	27±1,18	31±0,05	<0,001	<0,01	>0,2

Примечание: P1, P2, P3 – достоверность различий показателей пациентов СКВ в сравнении с контрольной группой.

Со стороны биохимических показателей крови отклонение от контрольных значений установлено только в отношении СРБ, который почти в 1,5 и 2,0 раза был выше нормы (5,0) у пациентов с СКВ (9,81). В отношении остальных показателей, хотя они и находились в пределах референсных значений, все же обнаружено снижение содержания общего белка – 58,3 г/л, по сравнению с контрольной группой – 78,8 г/л. Увеличение мочевины, креатинина и остаточного азота было заметно больше, в отличие от группы контроля (рис.3.2.1).

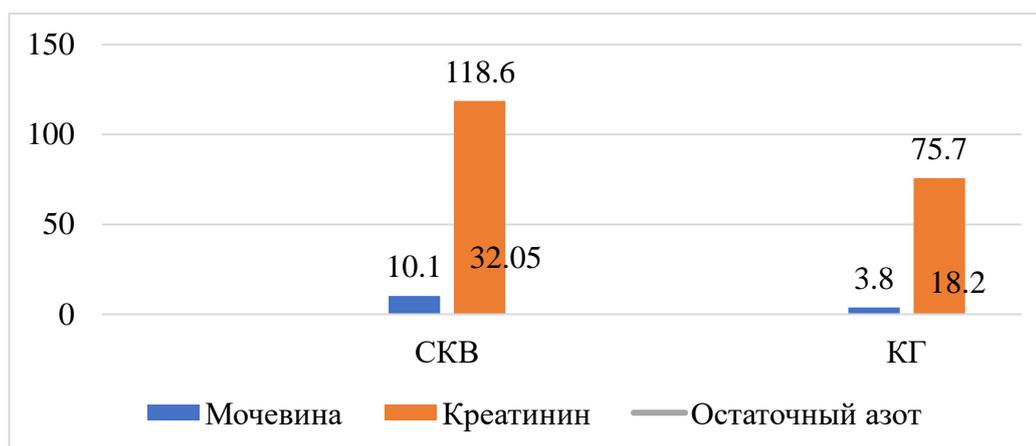


Рисунок 3.2.1. Показатели почечной пробы при СКВ.

Как видно по нашим исследованиям, повышение почечной пробы, было заметно увеличено, что является показателем поражения почек при СКВ.

Всем пациентам проводили общий анализ мочи, с целью выявления протеинурии (таб.3.2.2).

Таблица 3.2.2

Показатели общего анализа мочи у больных с РЗ

Показатели	СКВ n=103 (100%)	КГ n=98 (100%)	p1	p2	p3
Протеинурия 0,66 до 3,0 г	87 (84,4)	4 (4,1)	<0,001	<0,001	<0,001

3,0 г и	16 (15,5)	0	<0,01	<0,001	>0,2
Гематурия больше 3 в п/з	92 (89,3)	0	<0,001	<0,001	<0,05
Лейкоцитурия больше чем 3- 5 в п/з	65 (63,1)	2 (2,04)	<0,001	<0,001	>0,05
Цилиндрурия больше 3 в п/з	73 (70,8)	0	<0,001	<0,001	<0,01
Снижение СКФ менее 70 мл/мин	8 (7,8)	0	>0,05	<0,01	-

Примечание: p_1 , p_2 , p_3 – достоверность различий показателей пациентов СКВ в сравнении с контрольной группой.

Среди пациентов с поражением почек протеинурия с изменением мочевого осадка отмечалась 87 (84,4%), при этом отмечались такие изменения как, протеинурия более 3,0 грамм в сутки, в частности, у больных с СКВ этот показатель встречался у большинство исследуемых 16 (15,5%), в отличие от других заболеваний, эти изменения характерны при волчаночном нефрите. Кроме протеинурии также отмечались такие изменения как гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, но больше всего привлекло внимание то что, у 13 пациентов было выявление снижение СКФ менее 70 мл/мин. Учитывая практически здоровых лиц, поражения почек не выявлялось, но наличие лейкоцитурии и протеинурии на 6% говорит о допустимых ошибках при сдаче анализа мочи. Эти данные указывают на то, что действительно, при СКВ характерны изменения в почках, такие как волчаночный нефрит и т.д.

Важным анализом при СКВ является, анализ на АНФ. Антинуклеарный фактор (АНФ, другое название: антинуклеарные антитела, АНА) – это гетерогенная группа аутоантител, направленных против компонентов собственных ядер. В критериях EULAR/ACR 2019 года указано, что положительный тест на АНА/АНФ — это главный показатель для постановки диагноза СКВ, что является важнейшим отличием этих критериев от предыдущих. У наших исследованных титр АНА был значительно высоким в отличие от КГ, у больных с СКВ в среднем было 1:640 титров, то есть на 4 раза

больше чем в КГ. По нашим результатам исследования, положительные показатели по определению АНА входили в число диагностических критериев СКВ, которые применялись для оценки активности, прогноза и характеристики клинико-лабораторных субтипов заболевания, также они служили предикторами развития СКВ на доклинической стадии (таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3

Уровень АНА в зависимости от течения СКВ

	Диагностическое значение	Прогностическое значение	Ассоциация с субтипами СКВ (частота обнаружения)
АНА при остром течении СКВ	93-98% (титр 1:580)	49-78% (титр 1:160)	Волчаночный нефрит (100%) Дискоидная волчанка (35%)
АНА при подостром течении СКВ	72-88% (титр 1:450)	50% (титр 1:250)	Волчаночный нефрит (90%) Дискоидная волчанка (45%)
АНА при хроническом течении СКВ	80% (титр 1:160)	85% (титр 1:80)	Волчаночный нефрит (80%) Дискоидная волчанка (50%)

Исследование АНА на доклинической и ранней стадии СКВ, характеризующейся нечётко выраженными клиническими признаками и «обратимыми» нарушениями аутоиммунитета, позволила нам способствовать предупреждению заболевания за счёт модификации факторов риска (защита от УФ-облучения, приём витамина D и др.) и позволило своевременно начать адекватную противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию в дебюте болезни, что помогло увеличить вероятность достижения ремиссии и снизил риск прогрессирующего деструктивного поражения органов и тканей.

В результате исследований, мы оценили наших пациентов с СКВ по диагностическим критериям СКВ. Диагностические критерии СКВ EULAR/ACR 2019 года приведены в приложении 5.

По критериям EULAR/ACR 2019, состояние пациентов с СКВ, оценивался более 10 баллов, что подтверждает диагноз СКВ и указывает на тяжелое течение.

Таким образом, оценка результатов лабораторных исследований среди обследованных больных, позволила установить наличие ЖДА средней степени, увеличение СРБ, увеличение показателей почечных проб, а также повышение титров АНА. Различия в степени нарушения этих показателей позволяют их рассматривать в качестве лабораторных критериев, определяющие прогноз тяжелого течения РЗ.

Инструментальные исследования ревматологических заболеваний

В наших исследованиях, мы оценивали состояния внутренних органов у пациентов с СКВ, методами УЗИ, ЭКГ, ЭхоКГ.

У обследованных нами больных ЧСС колебалась в широких пределах: от 45 до 150 уд/мин, в среднем эти значения составили $83,0 \pm 0,37$; минимально - 45 уд./мин., максимально – 150 уд./мин. соответственно. Сердечно-сосудистые изменения встречались чаще, на ЭКГ признаки гипоксии или ишемии и блокада пучков Гисса встречались у 36,9% пациентов. По нашим наблюдениям у пациентов с выраженными проявлениями заболевания нарушение ритма сердца в виде синусовой аритмии было 23,3%, а АВ блокады встречались редко, 5,02% случаев у всех исследуемых. Клинически нарушение ритма сердца сочеталась сосудистыми и мышечными поражениями при СКВ.

Таким образом, клинические проявления зависят от состояния ССС. Это связано с изменениями электрической проводимости и ритма сердца. В тяжелых случаях они могут определять риск развития ишемической болезни сердца и внезапную смерть.

Проведенные исследования также показали нарушения сердечной гемодинамики. Имели тенденцию к повышению значения КДР и КСР, при этом они имели повышение нормативных показателей мы отмечали у 23,4% у пациентов. Показатель ФВ в среднем состоит из $62,9 \pm 0,143$ соответственно. Снижение данного показателя мы наблюдали у 16,19% среди обследованных

с диагнозом СКВ. В месте, с тем следует сказать, что отклонение в показателях сердечной гемодинамики, связано изменениями сосудистой стенки коронарных артерий.

При СКВ также подтвержденный ЭхоКГ исследованиями, перикардит, встречался у 29 (28%), тогда как плеврит - только у 15 (16%) больных.

Среди наших обследованных по данным УЗИ, встречались более серьезные поражения почек, люпус нефрит подтверждался наличием протеинурии и изменение паренхимы, уменьшение размеров почек на УЗИ у 61 (36,3%) (рис. 3.2.2).

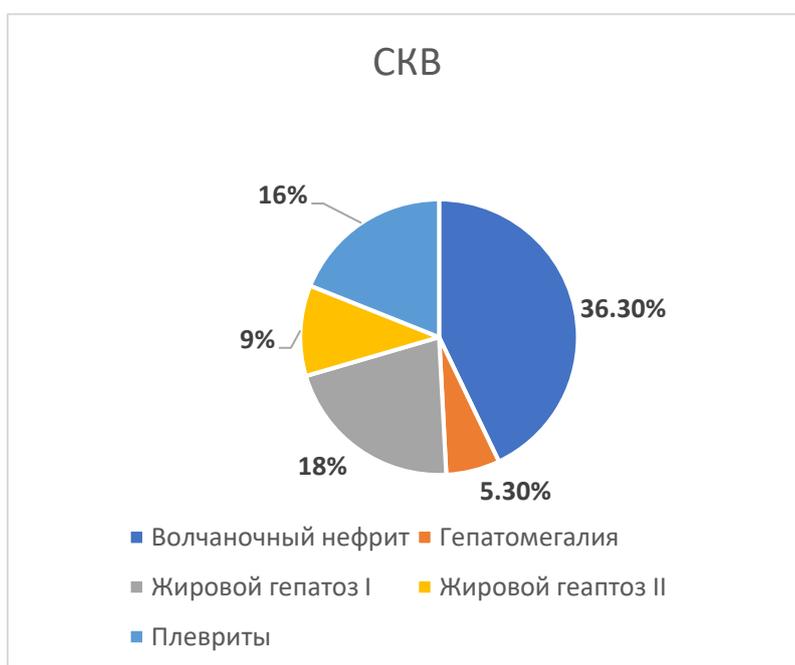


Рисунок 3.2.2. Показатели УЗИ при СКВ.

В заключение хотелось бы отметить, что у обследованных пациентов чаще всего клинические, инструментальные показатели характеризовались изменениями в ССС, легочной системы, почек и печени, что говорит о системном поражении внутренних органов при СКВ. У пациентов выявляются аритмии, блокады, признаки гипоксии, ишемии и другие. В тяжелых случаях они могут определять риск развития почечной недостаточности и внезапную смерть.

§3.3. Состояние иммунологического статуса у больных с СКВ

Течение СКВ зависит от выраженности воспалительных и аутоиммунных реакций в организме пациента. Суть патологического процесса при СКВ составляет системное аутоиммунное воспаление, которое с максимальной интенсивностью затрагивает синовиальную оболочку суставов. При аутоиммунных заболеваниях преобладает Т-клеточный (лимфоцитарный) тип иммунного ответа, характеризующийся гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, IL-10, фактор некроза опухоли альфа (TNFA- α). В связи этим, одной из задач нашего исследования явилось изучение уровня провоспалительных цитокинов и анализ их значения при наблюдении течения СКВ.

Для определения роли цитокинового статуса, было проведено обследование уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-17A и фактор некроза опухоли альфа (TNFA- α).

В результате проведенного исследования обнаружено статистически достоверное повышение концентраций IL-6, IL-17A, TNFA- α у больных СКВ по сравнению с контрольной группой ($p=0,03$ соответственно). Концентрация IL-1 β были пониженные. TNFA- α являются мощными индукторами синтеза еще одного провоспалительного цитокина - IL -6, концентрация которого тесно коррелирует с клиническими и лабораторными параметрами активности воспалительного процесса при СКВ (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1

Уровни цитокинов у больных с РЗ и КГ, $M \pm m$, пг/мл

Цитокины	СКВ (n=103)	АС (n=108)	Контрольная группа (n=98)	P1
IL -1 β	13,32 \pm 0,14	13,80 \pm 0,16	11,2 \pm 3,2	>0,2
IL -6	16,51 \pm 0,29	16,88 \pm 0,30	7,4 \pm 0,34	<0,001
IL -17A	8,95 \pm 0,17	9,28 \pm 0,20	5 \pm 0,11	<0,001
TNF- α	10,23 \pm	10,59 \pm	7,8 \pm 3,11	>0,2

	0,12	0,11		
--	------	------	--	--

Примечание: *P1*– достоверность различий показателей пациентов СКВ в сравнении с контрольной группой.

Анализ показал (таблица 3.3.1), что течение СКВ очевидно сопровождаются более высоким уровнем воспалительных и аутоиммунных реакций, что нашло подтверждение в виде значимо более высокого уровня цитокинов, так у пациентов с СКВ наблюдалось повышение уровня IL -6 на 2,5 раза и ФНО- α на 1,5 раза в сравнении с пациентами КГ группы ($P < 0,03$).

Проведен корреляционный анализ уровней цитокинов с клиническими и лабораторными проявлениями у больных с СКВ. Определялась положительная корреляция провоспалительных цитокинов с клинико-лабораторными проявлениями активности заболевания.

У пациентов с СКВ, выявлена статистически достоверная корреляция IL -1 β , IL - 6 и TNF- α с уровнем гемоглобина, СОЭ, со шкалой ВАШ, так же с уровнем АНА (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2

Корреляционный анализ концентрацией цитокинов с клиническими и лабораторными показателями у больных с СКВ

	Показатели цитокинов пг/мл		Уровень гемоглобина	СОЭ 20-40 мм/ч	ВАШ	АНА
СКВ n=103	IL -1 β	13,32 \pm 0,14	0,80*	0,82*	0,67*	0,71*
	IL -6	16,51 \pm 0,29	0,84*	0,80*	0,62*	0,76*
	IL -17A	8,95 \pm 0,17	0,34	0,32	0,44	0,11
	TNF- α	10,23 \pm 0,12	0,74*	0,61*	0,49*	0,90*

Примечание: * - достоверность корреляционной связи $p < 0,05$.

Из данных приведенных в табл. 3.3.2 следует сказать, что выявленные высоко значимые положительные корреляционные взаимосвязи между сывороточными уровнями IL-1 β , IL-6, IL -17A, TNF- α с одной стороны, то есть содержанием ключевых провоспалительных цитокинов, и с другой стороны клиническими и лабораторными показателями обследованных пациентов подтверждают предположение о повышении продукции провоспалительных цитокинов в ответ на активности и тяжелого течения заболевания у больных с СКВ.

По нашим исследованиям был разработан алгоритм ранней диагностики ревматологических заболеваний для выявления СКВ. Алгоритм позволяет провести дифференциальную диагностику ревматологических заболеваний и прогнозировать неблагоприятное течение и предотвратить возможные осложнения данной патологии. Алгоритм можно использовать в таких отраслях как ревматология, терапия, семейная медицина и в поликлинической практике, для ранней диагностики, прогноза течения и предупреждения осложнений СКВ (рисунок 3.3.1).



Рисунок 3.3.1 Алгоритм ранней диагностики ревматологических заболеваний

Таким образом, поддержание и хронизация воспаления во многом зависит от способности клеток к высокой их продукции и это может быть обусловлено наличием определенных генетических профилей, характеризующихся наследованием комбинаций аллельных вариантов генов цитокинов.

Резюме к 3 главе.

Таким образом, при изучении клинического, лабораторного и инструментального исследования РЗ, нами проведен анализ встречаемости заболевания в зависимости от возрастной категории, которое показало высокий процент встречаемости заболеваний для возрастной группы 35-40 лет (41,6%), по распределению мужчин и женщин, выявлено что, часто заболевание встречался у лиц женского пола.

По нашей работе приведенные данные показывают больший процент поступающих больных с наиболее высокой активностью заболевания, установленной по среднему уровню СОЭ, по шкале DAS28, по критериям степени функциональной недостаточности суставов по шкале HAQ. Поступление пациентов с более высокой степенью активности РЗ, связано с несвоевременным обращением больных в лечебные учреждения.

При нашем исследовании выявление АНА на доклинической и ранней стадии СКВ, характеризующейся нечётко выраженными клиническими признаками и «обратимыми» нарушениями аутоиммунитета, позволила нам способствовать предупреждению заболевания за счёт модификации факторов риска (защита от УФ-облучения, приём витамина D и др.) и позволило своевременно начать адекватную противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию в дебюте болезни, что помогло увеличить вероятность достижения ремиссии и снизил риск прогрессирующего деструктивного поражения органов и тканей. Различия в степени нарушения этих показателей позволяют их рассматривать в качестве лабораторных критериев, определяющие прогноз тяжелого течения СКВ.

Состояние иммунологического статуса, позволило провести корреляционный анализ концентрацией цитокинов с клиническими и лабораторными показателями, что позволило выявить важную роль провоспалительных цитокинов в патогенезе СКВ. Полученные данные имеют важную роль для проведения ранней диагностики, правильного применения адекватной терапии для предотвращения осложнений и достижения ранней ремиссии СКВ.

Таким образом, приведенный нами клинические исследования и проведенные анализы могут свидетельствовать, что причиной СКВ могут быть не только факторы риска и их развития, но и выявленные нами повышение цитокинов и обнаружение маркёров ранней диагностики, которые помогут предотвратить осложнения. Следует заключить, что изучение клинико-инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических показателей в зависимости от клинической формы СКВ показало их значимую роль в реализации тяжести патологических процессов, что выступает в качестве патогенетической основы для усовершенствования критериев прогноза вероятности повышенного риска развития и тяжести течения заболевания.

Установлено что, воспалительные изменения при СКВ, которые были выше перечислены могут является причиной не только тяжелого течения СКВ, но возникновений грозных осложнений, которые могут привести к снижению работоспособности и инвалидизации населения, это в свою очередь может повлиять на экономическое развитие страны.

ГЛАВА IV. АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СКВ

§ 4.1. Распространенность и прогностическое значение полиморфных локусов генов TNF α (308G/A), IL 1 β , IL4, IL6, IL10 у пациентов с СКВ.

Анализ распределения наблюдаемых (H_o) и ожидаемых (H_e) частот генотипов по полиморфным локусам гена фактора некроза опухоли альфа - TNF α (308G/A) определяли с помощью равновесия Харди–Вайнберга (РХВ) с вычислением критерия χ^2 (Таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1

Распределение генотипов полиморфного гена фактора некроза опухоли альфа - TNF α (308G/A) по РХВ у пациентов с РЗ и здоровых

Здоровый контроль, (n=98)			
Генотипы	Частота		достоверность
	H_o	H_e	
G/G	0.89	0.89	$\chi^2=0.35; P=0.532; df=1$
G/A	0.11	0.11	
A/A	0.00	0.00	
Всего	1.00	1.00	
Пациенты с РЗ, (n=172)			
Генотипы	Частота		достоверность
	H_o	H_e	
G/G	0.92	0.92	$\chi^2=0.31; P=0.552; df=1$
G/A	0.08	0.08	
A/A	0.00	0.00	
Всего	1.00	1.00	

В обследованной когорте здоровых наблюдаемые (H_o) и ожидаемые (H_e) частоты генотипов G/G (0.89 против 0.89), G/A (0.11 против 0.11) и A/A (0.00 против 0.00) по полиморфным локусам гена фактора некроза опухоли альфа - TNF α (308G/A) имели одинаковые значения и не отклонялись от канонического распределения ($\chi^2=0.35; p=0,532; df=1$).

Аналогично, в группе пациентов с АЗ проанализированные наблюдаемые (H_o) и ожидаемые (H_e) частоты генотипов G/G (0.92 против 0.92), G/A (0.08 против 0.08) и A/A (0.00 против 0.00) по полиморфным локусам гена фактора некроза опухоли альфа - TNF α (308G/A) также за счет

одинаковых долей не отклонялись от их канонического распределения ($\chi^2=0.31$; $p=0,552$; $df=1$) (Таблица 4.1.1).

Изучая гетерозиготность по полиморфному гену фактора некроза опухоли, альфа - TNF α (308G/A) в группах пациентов с РЗ и здоровых выявлен индекс гетерозиготности равный 0.04 и 0.06 соответственно, который показывает отсутствие избытка и дефицита между наблюдаемыми и ожидаемыми гетерозиготами в изученных группах (Таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2

Анализ гетерозиготности по полиморфному гену фактора некроза опухоли альфа - TNF α (308G/A) у пациентов с РЗ и здоровых

Группы	H_o	H_e	D^*
Пациенты с РЗ (n=172)	0.08	0.08	0.04
Здоровый контроль (n=98)	0.11	0.11	0.06

Примечание: $D=(H_o - H_e)/H_e$

Изучение распространенности полиморфных локусов по гену фактора некроза опухоли альфа - TNF α (308G/A) во всех группах пациентов и здоровых показало наличие всего лишь двух вариантов генотипов: основного G/G и гетерозиготного G/A при отсутствии случаев носительства мутантной гомозиготы A/A (0.0%).

В основной группе пациентов с РЗ выявлены частоты аллелей G и A в 95.9% и 4.1% случаях при носительстве генотипов G/G и G/A в 91.9% и 8.1% случаях соответственно.

В группе пациентов с СКВ частоты аллелей G и A регистрировались в 94.3% и 5.7% случаях, а варианты генотипов G/G и G/A в 88.6% и 11.4% случаях соответственно (Таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2

Распределение полиморфных локусов гена фактора некроза опухоли альфа - TNF α (308G/A) у пациентов с РЗ и здоровых

Аллели и генотипы	1-я	2-я	3-я
	основная	группа с	контрольная

	группа с РЗ, (n=172)	СКВ, (n=35)	группа, (n=98)
	% (abs)	% (abs)	% (abs)
G	95.9 (330)	94.3 (66)	94.4 (185)
A	4.1 (14)	5.7 (4)	5.6 (11)
G/G	91.9 (158)	88.6% (31)	88.8 (87)
G/A	8.1 (14)	11.4 (4)	11.2 (11)
A/A	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

Анализируя характер различий в распределении полиморфных локусов гена фактора некроза опухоли, альфа - TNF α (308G/A) с расчётами точного критерия Фишера, шанса развития, значений доверительного интервала и достоверности нами получены результаты свидетельствующие об отсутствии ассоциации изученного полиморфизма гена с риском развития РЗ.

В основной группе с РЗ доказательством отсутствия значимой связи между риском развития заболевания и полиморфными локусами гена фактора некроза опухоли альфа - TNF α (308G/A) служили установленные статистически не достоверные различия в полиморфных локусах по сравнению со здоровыми (аллель А – 4.1% против 5.6%; $\chi^2=0.7$; P=0.5; OR=0.7; 95%CI: 0.32 - 1.6; генотипы G/G – 91.9% против 88.8%; $\chi^2=0.7$; P=0.5; OR=1.4; 95%CI: 0.62 - 3.27 и G/A – 8.1% против 11.2%; $\chi^2=0.7$; P=0.5; OR=0.7; 95%CI: 10.31 - 1.61) (Таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3

Степень различий в частотах полиморфных локусов между основной группой с РЗ и здоровыми по гену фактора некроза опухоли альфа - TNF α (308G/A)

Аллели и генотипы	Показатель				χ^2	P	OR	95%CI
	1-я основная группа с РЗ		5-я контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
G	330	95.9	185	94.4	0.7	0.5	1.4	0.63 - 3.14
A	14	4.1	11	5.6	0.7	0.5	0.7	0.32 - 1.6
G/G	158	91.9	87	88.8	0.7	0.5	1.4	0.62 - 3.27
G/A	14	8.1	11	11.2	0.7	0.5	0.7	0.31 - 1.61

В группе с СКВ и здоровых отсутствие статистических достоверных различий между распределением полиморфных локусов гена фактора некроза опухоли альфа - TNF α (308G/A) (аллель А – 5.7% против 5.6%; $\chi^2<3.84$; P=0.98;

OR=1.0; 95%CI: 0.31 – 3.31; генотипы G/G – 88.6% против 88.8%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.98; OR=1.0; 95%CI: 0.29 – 3.3 и G/A – 11.4% против 11.2%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.98; OR=1.0; 95%CI: 0.3 – 3.44) также доказывало отсутствие самостоятельного участия изученного гена в патогенезе развития СКВ (Таблица 4.1.4).

Таблица 4.1.4

Степень различий в частотах полиморфных локусов между группой пациентов с СКВ и здоровыми по гену фактора некроза опухоли альфа - TNF α (308G/A)

Аллели и генотипы	Показатель				χ^2	P	OR	95%CI
	2-я группа с СКВ		3-я контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
G	66	94.3	185	94.4	0.0	0.98	1.0	0.3 - 3.19
A	4	5.7	11	5.6	0.0	0.98	1.0	0.31 - 3.31
G/G	31	88.6	87	88.8	0.0	0.98	1.0	0.29 - 3.3
G/A	4	11.4	11	11.2	0.0	0.98	1.0	0.3 - 3.44

Таким образом, анализируя особенности распределения полиморфных локусов гена фактора некроза опухоли альфа - TNF α (308G/A) среди пациентов с РЗ и здоровыми обнаружено отсутствие носительства мутантной гомозиготы A/A, возможно связанное с элиминацией этого варианта генотипа во время эмбрионального развития. Помимо этого, установленное отсутствие статистически достоверных различий между частотами аллелей и генотипов по изученному генам между всеми исследованными группами доказывают об отсутствии их ассоциации с риском РЗ и роли в качестве генетического фактора, принимающего участие в запуске аутоиммунных процессов.

§ 4.2. Распространенность и прогностическое значение полиморфных локусов гена интерлейкина IL 1 β (31T/C) у пациентов с СКВ

По полиморфным локусам гена интерлейкина IL1 β (31T/C) распределение наблюдаемых (H_o) и ожидаемых (H_e) частот генотипов не имело отклонений по равновесию Харди–Вайнберга (РХВ, P=0.8) (Таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1

Распределение генотипов полиморфного гена интерлейкина IL 1 β (31T/C) по РХВ у пациентов с РЗ и здоровых

Здоровый контроль, (n=98)			
Генотипы	Частота		достоверность
	H_o	H_e	
T/T	0.66	0.67	$\chi^2=0.04$; P=0.8; df=1
T/C	0.31	0.3	
C/C	0.03	0.03	
Всего	1.00	1.00	
Пациенты с РЗ, (n=172)			
Генотипы	Частота		достоверность
	H_o	H_e	
T/T	0.55	0.52	$\chi^2=5.7$; P=0.02; df=1
T/C	0.33	0.4	
C/C	0.12	0.08	
Всего	1.00	1.00	

К примеру в группе здоровых наблюдаемые (H_o) и ожидаемые (H_e) частоты генотипов T/T (0.66 против 0.67), T/C (0.31 против 0.30) и C/C (0.03 против 0.03) по генетическому полиморфизму интерлейкина IL 1 β (31T/C) между собой имели различия не достигавшие статистически достоверного уровня ($\chi^2=0.04$; p=0.8; df=1). Однако, по изученному генетическому полиморфизму среди пациентов с РЗ различия между наблюдаемыми (H_o) и ожидаемыми (H_e) частотами T/T (0.55 против 0.52), T/C (0.33 против 0.4) и C/C (0.12 против 0.08) за счет большей встречаемости неблагоприятных форм наблюдаемых частот генотипов T/C и C/C имели статистически достоверные различия ($\chi^2=5.7$; p=0.02; df=1), т.е. в данном случае имело место отклонения изученных частот генотипов от их канонического распределения (Таблица 4.2.1).

В отношении наблюдаемой гетерозиготности по полиморфному гену интерлейкина IL 1 β (31T/C) в группах пациентов с РЗ и здоровых по сравнению с ожидаемой гетерозиготностью обнаружены отклонения в индексе гетерозиготности (-0.18 и 0.02 соответственно), что свидетельствует о наличие избытка наблюдаемых гетерозигот по сравнению с их ожидаемыми частотами в обеих изученных группах (Таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2

Анализ гетерозиготности по полиморфному гену интерлейкина IL 1β (31T/C) у пациентов с РЗ и здоровых

Группы	H _o	H _e	D *
Пациенты с РЗ (n=172)	0.33	0.4	-0.18
Здоровый контроль (n=98)	0.31	0.3	0.02

Примечание: $D=(H_o - H_e)/H_e$

Анализ результатов распространенности полиморфных локусов по гену интерлейкина IL 1β (31T/C) как в группах пациентов, так и здоровых выявил наличие случаев носительства всеми тремя возможными вариантами генотипов.

Оценивая характер распределения аллелей и генотипов по гену интерлейкина IL 1β (31T/C) в основной группе пациентов с РЗ установлено число случаев с аллельными (Т - 71.8% и С - 28.2%) и генотипическими вариантами (Т/Т – 55.3%, Т/С – 33.1% и С/С – 11.6%) Таблица 4.2.3

Таблица 4.2.3

Распределение полиморфных локусов гена интерлейкина IL 1β (31T/C) у пациентов с РЗ и здоровых

Аллели и генотипы	Группы		
	1-я основная группа с РЗ, (n=172)	2-я группа с СКВ, (n=35)	3-я контрольная группа, (n=98)
	% (abs)	% (abs)	% (abs)
Т	71.8 (247)	55.7 (39)	81.6 (160)
С	28.2 (97)	44.3 (31)	18.4 (36)
Т/Т	55.3 (95)	37.1 (13)	66.3 (65)
Т/С	33.1 (57)	37.1 (13)	30.6 (30)
С/С	11.6 (20)	25.7 (9)	3.1 (3)

Проведенный анализ результатов распределения полиморфных локусов гена интерлейкина IL 1β (31T/C) в группах пациентов и здоровых показывает наличие повышения частот неблагоприятных вариантов аллеля и генотипов

среди пациентов с РЗ за счет преобладания при СКВ. Увеличение случаев носительства неблагоприятными вариантами аллелей и генотипов при РА и СКВ возможно связано с их участием в механизмах реализации аутоиммунных процессов.

Оценивая значимость различий между изученными полиморфными локусами гена интерлейкина IL 1 β (31T/C) по вычислению точного критерия Фишера, шанса развития, значений доверительного интервала и достоверности мы получили результаты доказывающие наличие ассоциативных связей между изученным генетически маркером и риском развития РЗ.

В сравнении со здоровыми в 1-ой группе пациентов с РЗ между риском развития заболевания и полиморфными локусами гена интерлейкина IL 1 β (31T/C) обнаружена статистически достоверная связь в отношении неблагоприятного аллеля С (28.2% против 18.4%; $\chi^2=6.5$; P=0.03; OR=1.7; 95%CI: 1.14 - 2.68) и генотипа С/С (11.6% против 3.1%; $\chi^2=5.9$; P=0.03; OR=4.2; 95%CI: 1.31 - 13.21). В то же время, за счет увеличения неблагоприятного влияния этих маркеров снижалась протективная активность благоприятных аллеля Т (71.8% против 81.6%; $\chi^2=6.5$; P=0.03; OR=0.6; 95%CI: 0.37 - 0.88) и генотипа Т/Т (55.3% против 66.3%; $\chi^2=3.2$; P=0.1; OR=0.6; 95%CI: 0.37 - 1.05). Между изученными группами в частотах гетерозиготы Т/С статистически значимых отличий не установлено (33.1% против 30.6%; $\chi^2=0.2$; P=0.7; OR=1.1; 95%CI: 0.66 - 1.92) (Таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4

Степень различий в частотах полиморфных локусов между основной группой с РЗ и здоровыми по гену интерлейкина IL 1 β (31T/C)

Аллели и генотипы	Показатель				χ^2	P	OR	95%CI
	1-я основная группа с РЗ		3-я контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
Т	247	71.8	160	81.6	6.5	0.03	0.6	0.37 - 0.88
С	97	28.2	36	18.4	6.5	0.03	1.7	1.14 - 2.68
Т/Т	95	55.3	65	66.3	3.2	0.10	0.6	0.37 - 1.05

T/C	57	33.1	30	30.6	0.2	0.70	1.1	0.66 - 1.92
C/C	20	11.6	3	3.1	5.9	0.03	4.2	1.31 - 13.21

Таким образом, результаты доказывают, что неблагоприятные аллель С и генотип С/С по гену интерлейкина IL 1 β (31Т/С) ассоциируются с развитием РЗ повышая риск их развития статистически достоверно в 1.7 ($\chi^2=6.5$; P=0.03) и 4.2 ($\chi^2=5.9$; P=0.03) раза соответственно.

В сравнении со здоровыми в группе пациентов с СКВ различия между полиморфными локусами гена интерлейкина IL 1 β (31Т/С) отличались наибольшей выраженностью характеризуясь высокой статистически достоверной связью между неблагоприятными аллелем С (44.3% против 18.4%; $\chi^2=18.4$; P=0.01; OR=3.5; 95%CI: 1.98 – 6.29) и генотипом С/С (25.7% против 3.1%; $\chi^2=16.1$; P=0.01; OR=11.0; 95%CI: 3.41 - 35.28) с риском развития СКВ.

Более того, среди пациентов с СКВ наблюдалось достоверное снижение защитного действия основных аллеля Т (55.7% против 81.6%; $\chi^2=18.4$; P=0.01; OR=0.3; 95%CI: 0.16 - 0.5) и генотипа Т/Т (37.1% против 66.3%; $\chi^2=9.1$; P=0.01; OR=0.3; 95%CI: 0.14 - 0.66). Тогда как в частотах гетерозиготы Т/С статистически значимых отличий установлено не было (37.1% против 30.6%; $\chi^2=0.5$; P=0.5; OR=1.3; 95%CI: 0.6 – 3.0) (Таблица 4.2.5).

Таблица 4.2.5

Степень различий в частотах полиморфных локусов между группой пациентов с СКВ и здоровыми по гену интерлейкина IL 1 β (31Т/С)

Аллели и генотипы	Показатель				χ^2	P	OR	95%CI
	2-я группа с СКВ		3-я контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
T	39	55.7	160	81.6	18.4	0.01	0.3	0.16 - 0.5
C	31	44.3	36	18.4	18.4	0.01	3.5	1.98 - 6.29
T/T	13	37.1	65	66.3	9.1	0.01	0.3	0.14 - 0.66
T/C	13	37.1	30	30.6	0.5	0.50	1.3	0.6 – 3.0
C/C	9	25.7	3	3.1	16.1	0.01	11.0	3.41 - 35.28

Таким образом, установленные статистически достоверные различия в частотах неблагоприятных аллеля С и генотипа С/С по гену интерлейкина IL 1 β (31Т/С) между группами пациентов с СКВ и здоровыми доказывают, что

эти маркеры ассоциируются с развитием СКВ повышая риск её развития в 3.5 ($\chi^2=18.4$; $P=0.01$) и 11.0 ($\chi^2=16.1$; $P=0.01$) раз соответственно.

Сравнивая результаты распределения полиморфных локусов гена интерлейкина IL1 β (31T/C) между группами пациентов, обнаружена статистически достоверная разница в частотах благоприятных аллеля T (74.8% против 55.7%; $\chi^2=9.0$; $P=0.01$; OR=2.4; 95%CI: 1.35 – 4.12) и генотипа T/T (58.3% против 37.1%; $\chi^2=4.7$; $P=0.05$; OR=2.4; 95%CI: 1.08 – 5.15) имевшие более высокие значения. Отсутствие значимых различий в распределение полиморфных локусов гена интерлейкина IL 1 β (31T/C) между исследованными группами показывает отсутствие его роли в качестве самостоятельного маркера.

При СКВ констатирован факт и снижения протективной активности благоприятных аллеля T (55.7% против 79.4%; $\chi^2=8.8$; $P=0.01$; OR=0.3; 95%CI: 0.16 - 0.68) и генотипа T/T (37.1% против 64.7%; $\chi^2=5.2$; $P=0.03$; OR=0.3; 95%CI: 0.12 - 0.85). Статистически достоверные различия в распределение полиморфных локусов по гену интерлейкина IL 1 β (31T/C) установленные между группами пациентов с СКВ еще раз доказывают роль изученного гена в увеличении риска СКВ в 3.1 ($\chi^2=8.8$; $P=0.01$) и 5.5 ($\chi^2=5.1$; $P=0.03$) раза соответственно.

Таким образом, статистический анализ результатов распределения полиморфных локусов гена интерлейкина IL 1 β (31T/C) среди пациентов с РЗ и здоровыми показывает, что неблагоприятные аллель С и генотип С/С достоверно значимо повышают риск развития АЗ в 1.7 ($\chi^2=6.5$; $P=0.03$) и 4.2 ($\chi^2=5.9$; $P=0.03$) раза соответственно, СКВ в 3.5 ($\chi^2=18.4$; $P=0.01$) и 11.0 ($\chi^2=16.1$; $P=0.01$) раз.

§ 4.3. Распространенность и прогностическое значение полиморфных локусов гена интерлейкина IL4 (С-589Т) у пациентов с СКВ

Результаты распределения наблюдаемых (H_o) и ожидаемых (H_e) генотипических частот по полиморфным локусам гена интерлейкина IL4 (С-

589T) характеризовались отсутствием отклонений по равновесию Харди–Вайнберга (РХВ) в группах пациентов с РЗ и здоровых (Таблица 4.3.1).

Таблица 4.3.1

Распределение генотипов полиморфного гена интерлейкина IL4 (С-589Т) по РХВ у пациентов с РЗ и здоровых

Здоровый контроль, (n=98)			
Генотипы	Частота		достоверность
	Н _о	Н _е	
С/С	0.55	0.54	$\chi^2=0.33$; P=0.543; df=1
С/Т	0.37	0.39	
Т/Т	0.08	0.07	
Всего	1.00	1.00	
Пациенты с АЗ, (n=172)			
Генотипы	Частота		достоверность
	Н _о	Н _е	
С/С	0.55	0.55	$\chi^2=0.01$; P=0.886; df=1
С/Т	0.38	0.39	
Т/Т	0.07	0.07	
Всего	1.00	1.00	

Наблюдаемые (Н_о) и ожидаемые (Н_е) генотипические частоты С/С (0.55 против 0.54), С/Т (0.37 против 0.39) и Т/Т (0.08 против 0.07) по полиморфным локусам гена интерлейкина IL4 (С-589Т) в группе здоровых ($\chi^2=0.33$; P=0.543; df=1) и пациентов с АЗ ($\chi^2=0.01$; P=0.886; df=1) распределялись в соответствии с их каноническим распределением (Таблица 4.3.1).

В соответствии с этой закономерностью гетерозиготность по полиморфному гену интерлейкина IL4 (С-589Т) в группах пациентов с РЗ и здоровых не имела значимых различий. В частности, за счет незначительного дефицита наблюдаемых гетерозигот в обеих выявлен индекс гетерозиготности равный -0.01 и -0.06 соответственно (Таблица 4.3.2).

Таблица 4.3.2

Анализ гетерозиготности по полиморфному гену интерлейкина IL4 (С-589Т) у пациентов с РЗ и здоровых

Группы	Н _о	Н _е	D *
Пациенты с РЗ (n=172)	0.38	0.39	-0.01
Здоровый контроль (n=98)	0.37	0.39	-0.06

Примечание: $D=(H_o - H_e)/H_e$

В ходе анализа распространенности полиморфных локусов по гену интерлейкина IL4 (C-589T) как в группах пациентов с РЗ, так и здоровых наблюдались случаи с носительством всех возможных вариантов генотипов (C/C, C/T и T/T).

Среди пациентов 1-ой группы с РЗ выявлены частоты аллельных вариантов С и Т определялись в 73.8% и 26.2% случаях, при этом частоты генотипов C/C, C/T и T/T были определены в 54.6%, 38.4% и 7.0% случаях соответственно.

Анализируя распределение полиморфных локусов по гену интерлейкина IL4 (C-589T) в зависимости от заболевания при сопоставлении результатов в здоровой группе выраженных различий замечено. Так, если частоты аллеля С и Т при СКВ составили 70.0% а также 30.0%, то аналогичные в здоровой группе определялись в 73.5% и 26.5% случаях.

Аналогичная закономерность наблюдалась и в частотах генотипов C/C, C/T и T/T, которые при СКВ зарегистрированы соответственно у 48.5%, 42.9% и 8.6% обследованных (Таблица 4.3.2).

Таблица 4.3.2

Распределение полиморфных локусов гена интерлейкина IL4 (C-589T) у пациентов с РЗ и здоровых

Аллели и генотипы	Группы		
	1-я основная группа с РЗ, (n=172)	2-я группа с СКВ, (n=35)	3-я контрольная группа, (n=98)
	% (abs)	% (abs)	% (abs)
С	73.8 (254)	70.0 (49)	73.5 (144)
Т	26.2 (90)	30.0 (21)	26.5 (52)
С/С	54.6 (94)	48.5 (17)	55.1 (54)
С/Т	38.4 (66)	42.9 (15)	36.7 (36)
Т/Т	7.0 (12)	8.6 (3)	8.2 (8)

Между тем, несмотря на отсутствие выраженных различий в распределении частот аллелей и генотипов по гену интерлейкина IL4 (C-589T) между изученными группами все же имелись отличия в виде преобладания частот мутантных вариантов аллеля Т и генотипа Т/Т при СКВ при снижении

частот основных аллеля С и генотипа С/С. Такое различие возможно связано с их участием в запуске аутоиммунных процессов, способствующих развитию СКВ. Однако, для таких утверждений необходимо проведение сравнительных статистических расчетов с определением точного критерия Фишера, шанса развития, доверительного интервала и значения достоверности.

Проведение этих расчетов с определением значимости различий между частотами полиморфных локусов гена интерлейкина IL4 (С-589Т) в 1-ой основной группе с РЗ по сравнению со здоровыми отличий достигавших статистически достоверный уровень не обнаружено (аллель Т – 26.2% против 26.5%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.66-1.46; генотипы С/С – 54.7% против 55.1%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.6 – 1.62; С/Т – 38.4% против 36.7%; $\chi^2 = 0.1$; P=0.8; OR=1.1; 95%CI: 0.64 - 1.79 и Т/Т – 7.0% против 8.2%; $\chi^2 = 0.1$; P=0.8; OR=0.8; 95%CI: 0.33 - 2.14) (Таблица 4.3.3).

Таблица 4.3.3

Степень различий в частотах полиморфных локусов между основной группой с РЗ и здоровыми по гену интерлейкина IL4 (С-589Т)

Аллели и генотипы	Показатель				χ^2	P	OR	95%CI
	1-я основная группа с РЗ		3-я контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
С	254	73.8	144	73.5	0.0	0.95	1.0	0.68 - 1.52
Т	90	26.2	52	26.5	0.0	0.95	1.0	0.66 - 1.46
С/С	94	54.7	54	55.1	0.0	0.95	1.0	0.6 - 1.62
С/Т	66	38.4	36	36.7	0.1	0.80	1.1	0.64 - 1.79
Т/Т	12	7.0	8	8.2	0.1	0.80	0.8	0.33 - 2.14

Следовательно, отсутствие значимых различий в распределении полиморфных локусов гена интерлейкина IL4 (С-589Т) между 1-ой основной группой с РЗ и здоровыми доказывают отсутствие ассоциации изученного гена с риском РЗ.

Различия в частотах полиморфных локусов гена интерлейкина IL4 (С-589Т) между 2ой группой с СКВ и здоровыми также не имели достоверный характер (аллель Т – 30.0% против 26.5%; $\chi^2 = 0.3$; P=0.6; OR=0.8; 95%CI: 0.46 - 1.54; генотипы С/С – 48.6% против 55.1%; $\chi^2 = 0.4$; P=0.6; OR=1.2; 95%CI: 0.65

- 2.17; C/T – 42.9% против 36.7%; $\chi^2=0.4$; P=0.6; OR=0.8; 95% CI: 0.36 - 1.67 и T/T – 8.6% против 8.2%; $\chi^2<3.84$; P=0.95; OR=1.3; 95% CI: 0.59 - 2.83), что свидетельствует об отсутствии самостоятельного участия изученного полиморфизма гена в реализации СКВ (Таблица 4.3.5).

Таблица 4.3.5

Степень различий в частотах полиморфных локусов между группой пациентов с СКВ и здоровыми по гену интерлейкина IL4 (C-589T)

Аллели и генотипы	Показатель				χ^2	P	OR	95% CI
	2-я группа с СКВ		3-я контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
C	49	70.0	144	73.5	0.3	0.60	0.8	0.46 - 1.54
T	21	30.0	52	26.5	0.3	0.60	0.8	0.46 - 1.54
C/C	17	48.6	54	55.1	0.4	0.60	1.2	0.65 - 2.17
C/T	15	42.9	36	36.7	0.4	0.60	0.8	0.36 - 1.67
T/T	3	8.6	8	8.2	0.0	0.95	1.3	0.59 - 2.83

Таким образом, статистический анализ результатов распределения полиморфных локусов гена интерлейкина IL4 (C-589T) проведенный между группами пациентов с РЗ и здоровых показал отсутствие достоверной ассоциации изученного генетического маркера с риском развития аутоиммунных заболеваний таких как СКВ ($\chi^2<3.84$; P>0.05). Следовательно, полиморфные локусы гена интерлейкина IL4 (C-589T) не являются самостоятельными генетическими предикторами риска развития изученных СКВ.

§ 4.4. Распространенность и прогностическое значение полиморфных локусов гена интерлейкина IL6 (174C/G) у пациентов с СКВ

Изучение характера распределения частот генотипов гена интерлейкина IL6 (174C/G) в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга в контрольной здоровой группе показало наблюдаемую (H_o) частоту генотипов C/C, C/G, G/G равную 0.74, 0.22 и 0.03, а ожидаемые (H_e) их частот при этом составили 0.73, 0.24 и 0.02. При этом различия между H_o и H_e частотами генотипов оказались статистически не достоверными, а значит их распределение соответствовало по РХВ ($\chi^2=0.68$; P=0.39; df=1) (Таблица 4.4.1).

Таблица 4.4.1

**Распределение генотипов полиморфного гена интерлейкина IL6
(174C/G) по РХВ у пациентов с РЗ и здоровых**

Здоровый контроль, (n=98)			
Генотипы	Частота		достоверность
	Н _о	Н _е	
C/C	0.74	0.73	$\chi^2=0.68$; P=0.39; df=1
C/G	0.22	0.24	
G/G	0.03	0.02	
Всего	1.00	1.00	
Пациенты с РЗ, (n=172)			
Генотипы	Частота		достоверность
	Н _о	Н _е	
C/C	0.73	0.70	$\chi^2=8.47$; P=-0.012; df=1
C/G	0.22	0.28	
G/G	0.06	0.03	
Всего	1.00	1.00	

В то же время анализируя характер распределения между Н_о и Н_е частотами генотипов в группе пациентов с РЗ наблюдался избыток двух наблюдаемых вариантов основного и мутантного гомозиготных генотипов и дефицит гетерозиготы по сравнению с их ожидаемыми частотами (0.73 против 0.70; 0.22 против 0.28; 0.06 против 0.03 ($\chi^2=8.47$; P=-0.012; df=1) (Таблица 4.4.1).

В отношении гетерозиготности по полиморфному гену интерлейкина IL6 (174C/G) в группах пациентов с РЗ (0.22 против 0.28) и здоровых (0.22 против 0.24) выявлен дефицит наблюдаемых гетерозигот по сравнению с их ожидаемыми частотами (D* = -0.22 и -0.08) (Таблица 4.4.2).

Таблица 4.4.2

**Анализ гетерозиготности по полиморфному гену интерлейкина IL6
(174C/G) у пациентов с РЗ и здоровых**

Группы	Н _о	Н _е	D *
Пациенты с РЗ (n=172)	0.22	0.28	-0.22
Здоровый контроль (n=98)	0.22	0.24	-0.08

Примечание: D=(Н_о -Н_е)/Н_е

Оценивая частоты аллелей и генотипов по гену интерлейкина IL6 (174C/G) в группах пациентов по отношению к их частотам в здоровой группе при регистрации трех вариантов генотипов, мы не обнаружили выраженных сдвигов. Так, если в основной группе пациентов с РЗ частоты аллелей G и A определялись в 83.4% и 16.6% случаях, то при СКВ в 82.9% и 17.1% случаях соответственно, то в здоровой группе их частоты оказались равными 85.7% и 14.3%.

Оценивая частоту генотипов в основной группе обнаружены доли для вариантов C/C, C/G и G/G равные 72.7%, 21.5% и 5.8%, которые при СКВ составили – 68.6%, 28.6% и 2.8% соответственно. Аналогичные для здоровой группы составили 74.5%, 22.4% и 3.1% (Таблица 4.4.3).

Таблица 4.4.3

Распределение полиморфных локусов гена интерлейкина IL6 (174C/G) у пациентов с РЗ и здоровых

Аллели и генотипы	Группы		
	1-я основная группа с РЗ, (n=172)	2-я группа с СКВ, (n=35)	3-я контрольная группа, (n=98)
	% (abs)	% (abs)	% (abs)
C	83.4 (287)	82.9 (58)	85.7 (168)
G	16.6 (57)	17.1 (12)	14.3 (28)
C/C	72.7 (125)	68.6 (24)	74.5 (73)
C/G	21.5 (37)	28.6 (10)	22.4 (22)
G/G	5.8 (10)	2.8 (1)	3.1 (3)

Сравнивая полученные результаты распределения полиморфных локусов гена интерлейкина IL6 (174C/G) между группами, мы получили данные, показывающие наличие статистически недостоверных различий между основной группой и здоровыми несмотря на преобладание частот мутантных вариантов аллеля G и генотипа G/G при РЗ в 1.2 (16.6% против 14.3%; $\chi^2=0.5$; P=0.5; OR=0.5; 95%CI: 0.73 - 1.95) и 2.0 раза (5.8% против 3.1%; $\chi^2=1.0$; P=0.4; OR=2.0; 95%CI: 0.54 - 7.12). Между тем, характер различий между основным гомозиготным (72.7% против 74.5%; $\chi^2=0.1$; P=0.8; OR=0.9;

95%CI: 0.52 - 1.6) и гетерозиготным (21.5% против 22.4%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.9; OR=0.9; 95%CI: 0.52 - 1.72) генотипами также был недостоверным (Таблица 4.4.4).

Таблица 4.4.4

Степень различий в частотах полиморфных локусов между основной группой с РЗ и здоровыми по гену интерлейкина IL6 (174C/G)

Аллели и генотипы	Показатель				χ^2	P	OR	95%CI
	1-я основная группа с РЗ		3-я контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
C	287	83.4	168	85.7	0.5	0.50	0.8	0.51 - 1.37
G	57	16.6	28	14.3	0.5	0.50	1.2	0.73 - 1.95
C/C	125	72.7	73	74.5	0.1	0.80	0.9	0.52 - 1.6
C/G	37	21.5	22	22.4	0.0	0.90	0.9	0.52 - 1.72
G/G	10	5.8	3	3.1	1.0	0.40	2.0	0.54 - 7.12

Отсутствие статистически значимых различий в распределении полиморфных локусов изученного гена между группой пациентов с РЗ и здоровыми доказывает отсутствие ассоциации гена интерлейкина IL6 (174C/G) с риском развития РЗ.

В группе с СКВ и здоровых явное отсутствие статистических достоверных различий между распределением полиморфных локусов гена интерлейкина IL6 (174C/G) (аллель G – 17.1% против 14.3%; $\chi^2 = 0.3$; P=0.6; OR=1.2; 95%CI: 0.59 - 2.6; генотипы C/C – 68.6% против 74.5%; $\chi^2 = 0.5$; P=0.5; OR=0.7; 95%CI: 0.32 - 1.74; C/G – 28.6% против 22.4%; $\chi^2 = 0.5$; P=0.5; OR=1.4; 95%CI: 0.58 - 3.3 и G/G – 2.9% против 3.1%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.98; OR=0.9; 95%CI: 0.09 - 9.26) также свидетельствовало об отсутствии самостоятельного участия этого генетического маркера в повышении риска развития СКВ (Таблица 4.4.6).

Таблица 4.4.6

Степень различий в частотах полиморфных локусов между группой пациентов с СКВ и здоровыми по гену интерлейкина IL6 (174C/G)

	Показатель	χ^2	P		
--	------------	----------	---	--	--

Аллели и генотипы	2-я группа с СКВ		3-я контрольная группа				OR	95%CI
	abs	%	abs	%				
C	58	82.9	168	85.7	0.3	0.60	0.8	0.39 - 1.69
G	12	17.1	28	14.3	0.3	0.60	1.2	0.59 - 2.6
C/C	24	68.6	73	74.5	0.5	0.50	0.7	0.32 - 1.74
C/G	10	28.6	22	22.4	0.5	0.50	1.4	0.58 - 3.3
G/G	1	2.9	3	3.1	0.0	0.98	0.9	0.09 - 9.26

Таким образом, статистический анализ результатов распределения полиморфных локусов гена интерлейкина IL6 (174C/G) проведенный между группами пациентов с РЗ и здоровых доказывает отсутствие достоверной ассоциации изученного генетического маркера с риском развития аутоиммунных заболеваний таких как СКВ ($\chi^2 < 3.84$; $P > 0.05$). Однако, при СКВ прослеженная явная тенденция к увеличению частоты между гетерозиготой C/G, что показывает увеличение риска среди носителей этого генотипа в 3.0 раза ($\chi^2 = 3.0$; $P = 0.1$). Следовательно, представленные данные свидетельствуют о возможной роли мутантной гетерозиготы C/G в риске развития СКВ.

§ 4.5. Распространенность и прогностическое значение полиморфных локусов гена интерлейкина IL10 (C-592A) у пациентов с СКВ

Результаты оценки характера распределения наблюдаемых (H_o) и ожидаемых (H_e) частот генотипов по полиморфным локусам гена интерлейкина IL10 (C-592A) при равновесии Харди–Вайнберга (РХВ) в группах пациентов с РЗ и здоровых представлены в таблице 4.5.1 (Таблица 4.5.1).

Таблица 4.5.1

Распределение генотипов полиморфного гена интерлейкина IL10 (C-592A) по РХВ у пациентов с РЗ и здоровых

Здоровый контроль, (n=98)			
Генотипы	Частота		достоверность
	H_o	H_e	
C/C	0.67	0.67	$\chi^2 = 0.01$; $P = 0.888$; $df = 1$
C/A	0.30	0.29	
A/A	0.03	0.03	

Всего	1.00	1.00	
Пациенты с РЗ, (n=172)			
Генотипы	Частота		достоверность
	H_o	H_e	
C/C	0.73	0.69	$\chi^2=11.05$; P=-0.043; df=1
C/A	0.21	0.28	
A/A	0.06	0.03	
Всего	1.00	1.00	

Из представленных данных видно, что в здоровой группе наблюдаемые (H_o) и ожидаемые (H_e) частоты генотипов C/C (0.67 против 0.67), C/A (0.30 против 0.29) и A/A (0.03 против 0.03) по изученному гену имели характер соответствия их от каноническому распределению ($\chi^2=0.01$; P=0.888; df=1).

В группе же пациентов с РЗ проанализированные наблюдаемые (H_o) частоты генотипов C/C (0.73), G/A (0.21) и A/A (0.06) по полиморфным локусам гена интерлейкина IL10 (C-592A) имели некоторые отличия от их ожидаемых (H_e) частот (C/C - 0.69, C/A - 0.28 и A/A - 0.03) ($\chi^2=11.05$; P=-0.043; df=1) (Таблицу 4.5.1).

Вместе с этим, в отношении гетерозиготности по полиморфному гену интерлейкина IL10 (C-592A) в группах пациентов с РЗ обнаружен индекс дефицит наблюдаемой гетерозиготности (-0.25), а в здоровой группе напротив незначимое преобладание наблюдаемой гетерозиготности (0.01) (смотрите Таблицу 4.5.2).

Таблица 4.5.2

Анализ гетерозиготности по полиморфному гену интерлейкина IL10 (C-592A) у пациентов с РЗ и здоровых

Группы	H_o	H_e	D *
Пациенты с РЗ (n=172)	0.21	0.28	-0.25
Здоровый контроль (n=98)	0.3	0.29	0.01

Примечание: $D=(H_o - H_e)/H_e$

Распределение частот аллелей и генотипов по гену интерлейкина IL10 (C-592A) отличались рядом особенностей. Так, в основной группе пациентов с РЗ выявлены частоты аллелей С и А в 83.1% и 16.9% случаях при

носителем генотипов C/C, C/A и G/A в 72.7%, 20.9% и 6.4% случаях соответственно (Таблицу 4.5.3).

Таблица 4.5.3

Распределение полиморфных локусов гена интерлейкина IL10 (C-592A) у пациентов с РЗ и здоровых

Аллели и генотипы	Группы		
	1-я основная группа с РЗ, (n=172)	2-я группа с СКВ, (n=35)	3-я контрольная группа, (n=98)
	% (abs)	% (abs)	% (abs)
C	83.1 (286)	90.0 (63)	82.1 (162)
A	16.9 (58)	10.0 (7)	17.9 (35)
C/C	72.7 (125)	82.8 (29)	67.3 (66)
C/A	20.9 (36)	14.3 (5)	29.6 (29)
A/A	6.4 (11)	2.9 (1)	3.1 (3)

Тогда как в группе пациентов с СКВ частоты аллелей C и A составили уже 90.0% и 10.0%, а варианты генотипов C/C, C/A и G/A – 82.8%, 14.3% и 2.9% соответственно, то в группе пациентов с СА аллели C и A регистрировались в 86.8% и 1%3.2 случаях, тогда как варианты генотипов C/C, C/A и G/A определялись в 79.4%, 14.7% и 5.9% случаях соответственно. При такой динамике распределения полиморфных локусов изученного гена в группе здоровых частоты аллелей C и A определены в 82.1% и 17.9% случаях, а варианты генотипов C/C, C/A и G/A в 67.3%, 29.6% и 3.1% случаях соответственно (Таблица 4.5.3).

Таким образом, из приведенных данных, мы видим, что в распределении аллельных и генотипических вариантов по гену интерлейкина IL10 (C-592A) выше всех частоты мутантного аллеля A и генотипа AA регистрировались при СКВ. Анализируя характер различий в распределении полиморфных локусов гена интерлейкина IL10 (C-592A) в основной группе пациентов с РЗ по сравнению со здоровыми получены данные, доказывающие отсутствие ассоциативных связей между частотами аллелей и генотипов риском развития РЗ. Свидетельством этому служили наблюдаемые статистически не

достоверные различия в полиморфных локусах между изученными группами (аллель А – 16.9% против 17.9%; $\chi^2=0.1$; P=0.8; OR=0.9; 95%CI: 0.59 - 1.48; генотипы С/С – 72.7% против 67.3%; $\chi^2=0.9$; P=0.4; OR=1.3; 95%CI: 0.75 - 2.21; С/А – 20.9% против 29.6%; $\chi^2=0.2$; P=0.6; OR=0.7; 95%CI: 0.36 - 1.11 и А/А – 6.4% против 3.1%; $\chi^2=1.4$; P=0.3; OR=2.2; 95%CI: 0.61 – 7.73) (Таблица 4.5.4).

Таблица 4.5.4

Степень различий в частотах полиморфных локусов между основной группой с РЗ и здоровыми по гену интерлейкина IL10 (С-592А)

Аллели и генотипы	Показатель				χ^2	P	OR	95%CI
	1-я основная группа с РЗ		3-я контрольная группа					
	abs	%	abs	%				
С	286	83.1	161	82.1	0.1	0.80	1.1	0.68 - 1.7
А	58	16.9	35	17.9	0.1	0.80	0.9	0.59 - 1.48
С/С	125	72.7	66	67.3	0.9	0.40	1.3	0.75 - 2.21
С/А	36	20.9	29	29.6	2.6	0.20	0.6	0.36 - 1.11
А/А	11	6.4	3	3.1	1.4	0.30	2.2	0.61 - 7.73

В группе с СКВ по сравнению со здоровыми различия между полиморфными локусами гена интерлейкина IL10 (С-592А) также не достигали статистически достоверного уровня. Однако, со стороны частоты основного аллеля С и генотипа С/С прослеживалась тенденция к увеличению их частот в 2.0 (90.0% против 82.1%; $\chi^2=2.4$; P=0.2; OR=2.0; 95%CI: 0.84 - 4.58), и 2.3 раза (82.9% против 67.3%; $\chi^2=3.0$; P=0.1; OR=2.3; 95%CI: 0.9 - 6.1) соответственно. В то время как со стороны частот неблагоприятных аллеля А (10.0% против 17.9%; $\chi^2=2.4$; P=0.2; OR=0.5; 95%CI: 0.22 - 1.2) и генотипов С/А (14.3% против 29.6%; $\chi^2=3.2$; P=0.1; OR=0.4; 95%CI: 0.14 - 1.1) и А/А (2.9% против 3.1%; $\chi^2<3.84$; P=0.98; OR=0.9; 95%CI: 0.09 - 9.26) различия не отличались статистической значимостью (Таблица 4.5.5).

Таблица 4.5.5

Степень различий в частотах полиморфных локусов между группой пациентов с СКВ и здоровыми по гену интерлейкина IL10 (С-592А)

	Показатель	χ^2	P		
--	------------	----------	---	--	--

Аллели и генотипы	2-я группа с СКВ		3-я контрольная группа				OR	95%CI
	abs	%	abs	%				
C	63	90.0	161	82.1	2.4	0.20	2.0	0.84 - 4.58
A	7	10.0	35	17.9	2.4	0.20	0.5	0.22 - 1.2
C/C	29	82.9	66	67.3	3.0	0.10	2.3	0.9 - 6.1
C/A	5	14.3	29	29.6	3.2	0.10	0.4	0.14 - 1.1
A/A	1	2.9	3	3.1	0.0	0.98	0.9	0.09 - 9.26

Анализируя вышеприведенные результаты анализа распределения полиморфных локусов гена интерлейкина IL10 (C-592A) между группами пациентов с РЗ и здоровых стал очевидным факт отсутствия достоверной ассоциации между изученным генетическим маркером и риском развития аутоиммунных заболеваний таких как СКВ ($\chi^2 < 3.84$; $P > 0.05$).

Вместе с тем, носительство неблагоприятной гомозиготы A/A была проявлялось тенденцией к снижению риска СКВ среди носителей основным аллелем C в 2.0 ($\chi^2 = 2.4$; $P = 0.2$) и генотипом C/C в 2.3 раза ($\chi^2 = 3.0$; $P = 0.1$) по сравнению со здоровыми.

§4.6. Особенности и оценка значимости ген-генных взаимодействий при ревматологических заболеваниях

После оценки отдельной независимой роли генетического компонента (TNF α (308G/A), IL 1 β (31T/C), IL4 (C-589T), IL6 (174C/G), IL10 (C-592A), в механизмах инициации СКВ нами проведён анализ роли ген-генных взаимодействий при данной патологии (Таблица 4.6.1).

Таблица 4.6.1

Результаты сочетанного носительства неблагоприятных гомо- и гетерозиготных локусов среди выборки пациентов с СКВ и здоровых.

Сочетание неблагоприятных локусов	Проанализированные группы					
	1-я основная с РЗ, n=172		2-я с СКВ, n=35		3-я контрольная, n=98	
	n	%	n	%	n	%
2-х	55	32.0	15	47.1	36	36.7
3-х	46	26.7	11	35.3	21	21.4
4-х	17	9.9	2	11.8	6	6.1
5-ти	2	1.2	1	2.9	0	0.0
6-ти	0	0.0	0	0.0	0	0.0
7-ми	0	0.0	0	0.0	0	0.0
8-ми	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Благоприятные локусы	9	5.2	0	0	9	9.2
всего	172	100.0	35	100.0	98	100.0

По результатам, представленным в таблице 4.6.1 установлено, что среди всех исследованных групп было обнаружено одновременное носительство неблагоприятных гомо- и гетерозиготных локусов по двум, трём и четырём генам. Наряду с этим, носительство неблагоприятных гомо- и гетерозиготных локусов по пяти генетическим полиморфизмам было характерно лишь для пациентов основной группы (1.2%), а также пациентов с СКВ (2.9%) при отсутствии таких сочетаний в контроле (0.0%).

Носительство же неблагоприятных гомо- и гетерозиготных локусов по шести, семи и восьми генетическим полиморфизмам ни в одной исследованной группе установлено не было (0.0%).

Анализируя значимость межгенных взаимодействий благоприятных локусов в основной группе пациентов с РЗ в отношении к контролю, было выявлено отсутствие значимых различий (5.2% против 9.2%; $\chi^2=1.6$; $P=0.5$; $OR=0.5$; 95%CI:0.209-1.42) (Таблица 4.6.2).

Таблица 4.6.2

Значимость межгенных взаимодействий благоприятных локусов генетических полиморфизмов среди пациентов основной и контрольной выборок

Группы	Благоприятные локусы		Достоверность
	п	%	
1-я основная группа с РЗ, n=172	9	5.2	$\chi^2=1.6$; $P=0.5$; $OR=0.5$; 95%CI:0.209-1.42
3-я контрольная группа, n=98	9	9.2	

Оценивая особенности межгенных взаимодействий неблагоприятных локусов в основной группе пациентов с РЗ в отношении к контролю, было обнаружено, что сочетание неблагоприятных локусов по двум генетическим полиморфизмам за счёт отсутствия статистически значимых различий между изученными группами не повышают риск развития РЗ (32.0% против 36.7%; $\chi^2=0.6$; $P=0.4$; $OR=0.8$; 95%CI:0.48-1.36) (Таблица 4.6.3).

Таблица 4.6.3

Значимость межгенных взаимодействие неблагоприятных локусов по двум, трём, четырём и пяти генетическим полиморфизмам среди пациентов основной и контрольной выборок

Группы	Сочетание неблагоприятных гомо- и гетерозиготных локусов					
	2-х		3-х		4-х и 5-ти	
	п	%	п	%	п	%
1-я основная группа, n=172	55	32.0	46	26.7	19	11.1
3-я контрольная группа n=98	36	36.7	21	21.4	6	6.1
Достоверность	$\chi^2=0.6$; $P=0.4$; $OR=0.8$; 95%CI:0.48-1.36		$\chi^2<3.84$; $P>0.05$		$\chi^2=1.8$; $P=0.2$; $OR=1.9$; 95%CI:0.733- 4.94	

Более того, отсутствие роли межгенных взаимодействий неблагоприятных локусов в увеличении риска развития РЗ было обнаружено и при сочетании по трём генетическим полиморфизмам. Об этом свидетельствует отсутствие достоверных различий в одновременном носительстве неблагоприятных локусов по трём генам между основной и контрольной группами (26.7% против 21.4%; $\chi^2 < 3.84$; $P > 0.05$) (Таблица 4.6.3).

Помимо этого, в ходе расчётов мы не смогли установить значимую ассоциацию между межгенными взаимодействиями неблагоприятных локусов по четырём и пяти полиморфным генам с повышением риска развития РЗ по сравнению с контролем, хотя число показатель шанса развития в основной группе с РЗ достигал почти двух (11.1% против 6.1%; $\chi^2 = 1.8$; $P = 0.2$; $OR = 1.9$; 95% CI: 0.733- 4.94) (Таблица 4.6.3).

Случаи сочетанного носительства благоприятных локусов во 2-й группе с СКВ практически не обнаруживались при том, что такое носительство в контрольной группе обнаруживалось в 9.2% случаях. Вместе с тем, между обеими группами было выявлено достоверное увеличение протективного влияния сочетанного носительства благоприятными локусами среди здоровых в отношении риска начала СКВ (0.0% против 9.2%; $\chi^2 = 3.4$; $P = 0.06$) (Таблица 4.6.4).

Таблица 4.6.4

Значимость межгенных взаимодействий благоприятных локусов генетических полиморфизмов среди пациентов основной и контрольной выборки

Группы	Благоприятные локусы		Достоверность
	п	%	
2-я группа с СКВ, n=35	0	0.0	$\chi^2 = 3.4$; $P = 0.06$; OR < 1.0
3-я контрольная группа, n=98	9	9.2	

В то же время в межгенные сочетания неблагоприятных локусов в группе пациентов с СКВ в сравнении с контролем, по двум ($\chi^2 < 3.84$; $P > 0.05$), трём ($\chi^2 = 1.4$; $P = 0.2$; $OR = 1.7$; 95% CI: 0.710- 3.977), четырем и пяти ($\chi^2 < 3.84$;

P>0.05) полиморфным генам не отличались наличием статистически значимых различий (Таблица 4.6.5).

Таблица 4.6.5

Значимость межгенных взаимодействие неблагоприятных локусов по двум, трём, четырём и пяти генетическим полиморфизмам среди пациентов с СКВ и контрольной выборки

Группы	Сочетание неблагоприятных гомо- и гетерозиготных локусов					
	2-х		3-х		4-х и 5-ти	
	п	%	п	%	п	%
2-я группа с СКВ, n=35	15	47.1	11	35.3	3	8.6
3-я контрольная группа n=98	36	36.7	21	21.4	6	6.1
Достоверность	$\chi^2 < 3.84$; P>0.05		$\chi^2 = 1.4$; P=0.2; OR=1.7; 95% CI: 0.710- 3.977		$\chi^2 < 3.84$; P>0.05	

Таким образом, результаты статистического анализа сочетанного носительства благоприятных локусов между изученными группами свидетельствуют об их протективной роли в отношении увеличения риска СКВ, тогда как одновременное носительство неблагоприятных локусов по двум ($\chi^2 < 3.84$; P>0.05), трём ($\chi^2 < 3.84$; P>0.05), четырем и пяти ($\chi^2 < 3.84$; P>0.05) полиморфным генам не ассоциируется с достоверным увеличением риска СКВ.

Таким образом, проанализированные результаты сочетания благоприятных и неблагоприятных межлокусных взаимодействий генов TNF α (308G/A), IL 1 β (31T/C), IL4 (C-589T), IL6 (174C/G), IL10 (C-592A) позволили выявить ряд особенностей, которые характеризовались следующими:

- межгенные взаимодействия в благоприятных локусах изученных генов оказывают протективную (защитную) роль в отношении увеличения риска СКВ ($\chi^2 = 3.4$; P=0.06);

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день, по данным Всемирной организации здравоохранения, «...ревматологические заболевания встречаются у 1-5% населения, в результате чего существует вероятность 60% развития осложнений, а новый случай заболевания может быть выявлен в 0,02% в течение года...» [GBD 2019: Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019]. Ревматологические заболевания являются одной из ведущих причин инвалидности во всем мире. Их происхождение проявляется развитием аутоиммунного процесса в результате нарушений в иммунной системе. Поэтому на основе генетических исследований необходимо совершенствовать особенности ранней диагностики развития профилактики и лечения, уменьшить осложнения и оказать практическую помощь больным на различных основах медицинской помощи ревматологических заболеваний (РЗ), в том числе системной красной волчанки (СКВ), предотвратить и уменьшить осложнения, оказать практическую помощь больным на различных этапах медицинской помощи и разработать принципы своевременного выбора наиболее оптимального метода лечения — одна из основных задач, решаемых в медицине.

Все ревматические заболевания можно первично классифицировать на воспалительные и не воспалительные. К первой группе относятся ревматоидный артрит, реактивный артрит, подагрический артрит (подагра), заболевания группы спондилоартрита (анкилозирующий спондилит, аксиальный, периферический и псориатический спондилоартриты), а также системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты и аутовоспалительные заболевания (CAPS-, TRAPS-, CANDLE-синдромы и другие. Не воспалительные ревматоидные заболевания: дегенеративные заболевания позвоночника, фибромиалгия, остеоартрит, остеопороз.

Несмотря на знание изученность эпидемиологии РЗ, многие патогенетические механизмы, приводящие к нарушению толерантности

иммунной системы и запускающие аутоиммунные процессы в организме все еще остаются малоизвестными. В настоящее время в некоторой степени определены механизмы лишь для небольшого числа аллелей, участвующих в запуске аутоиммунных заболеваний.

По данным авторов зарубежных стран, с развитием генетических технологий выявлены сотни локусов риска аутоиммунных заболеваний. Однако, большая часть предполагаемых причинных вариантов находятся в не кодирующих областях, поэтому при изучении вовлеченности тех или иных генов в патогенез СКВ, необходимы новые подходы для понимания того, как генетические варианты влияют на запуск аутоиммунных процессов.

Согласно определению Ассоциации ревматологов России, СКВ – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. В основе патогенеза заболевания лежат множественные нарушения врожденного и приобретенного иммунитета, в результате которых происходит патологическая активация В-лимфоцитов с последующим синтезом аутоантител к множеству антигенов, по некоторым данным их насчитывается более 180. Почти у 95% больных СКВ обнаруживаются антиядерные антитела. Помимо этого, В-лимфоциты также участвуют в синтезе цитокинов и презентации антигена Т-лимфоцитам. В результате активированные лимфоциты и иммунные комплексы формируют воспалительный процесс в тканях. Эти данные подтверждают ведущую роль цитокинов в развитии СКВ.

Таким образом, иммуновоспалительные процессы составляют основу патогенеза широкого спектра ревматических заболеваний (РЗ) у взрослых и детей, включая системную красную волчанку (СКВ). Не вызывает сомнения, что цитокины являются важнейшими мишенями иммунодиагностики широкого круга заболеваний человека. Исследования такого ряда в Узбекистане не проводились, поэтому мы определили не только раннюю

диагностику на основании молекулярно-генетических исследований аутоиммунного состояния и воспаления. Все вышеперечисленные факторы явились обоснованием для проведения данного исследования – поисковых подходов диагностики, профилактики возможных осложнений ревматологических заболеваний.

Согласно, плана исследования, были обследованы – 103 больных с диагнозом системная красная волчанка (СКВ), средний возраст которых составило 35-40 лет (41,6%). Согласно данным литературы, для СКВ характерно часто для лиц женского пола (94,3%). Но, были проанализированы некоторые отличительные особенности, которые были связаны с различными сроками перехода репродуктивного возраста, а также зрелостью гормонального фона.

На следующем этапе исследования нами было проведено изучение встречаемости признаков, характеризующих суставной синдром, у больных с СКВ при динамическом наблюдении отмечалось преобладание асимметричного варианта поражения мелких суставов кистей. HAQ - первый инструмент, специально созданный для самооценки больным РА основных функциональных нарушений. HAQ равен среднему арифметическому сумм максимальных ответов по каждой шкале с учетом дополнительных вопросов. Минимальное значение может быть равно — 0, (минимальное пороговое значение), максимальное -3 баллам [7]. Результаты исследования показали, что, функциональная сохранность отмечалось у 84,50% (87) пациентов, так как выраженность поражения суставов у данных пациентов протекал легче чем.

Иммунологическое обследование особенно актуально на ранних стадиях болезни, когда серологическое обследование является единственным доступным методом объективизации клинических предположений. Иммунный ответ при СКВ направлен против нуклеопротеиновых антигенов, т.е. комплексов нуклеиновых кислот и белков. В настоящее время описаны около 200 разновидностей антител к нуклеопротеинам и рибонуклеиновым кислотам, которые получили название антинуклеарные антитела (АНА) [25].

И так, следующим этапом нашей работы было проведение лабораторных исследований, включавших изучение особенностей показателей общего анализа крови, состояние биохимических показателей крови, наличие ревматоидного фактора (РФ), специфичный анализ для СКВ антинуклеарные антитела (АНА), а также для оценки иммунного статуса, было проведено исследование провоспалительных цитокинов IL1 β , IL6, IL-17A, α -ФНО. В наших исследованиях результаты показали, что в группе пациентов с СКВ было обнаружено железодефицитная анемия по уровням снижения гемоглобина до 70,5 г/л (при значениях в контроле 128,3 г/л). Изучая показатели обмена железа у больных с РЗ выявлены признаки наличия железодефицита среди обследованных больных, что подтверждалось снижением уровня сывороточного железа при СКВ $5,5 \pm 2,1$ мкмоль/л с наибольшими сдвигами этих показателей, в связи нарастанием поражения почек.

Среди пациентов с РЗ поражением почек протеинурия с изменением мочевого осадка отмечалась у больных с СКВ у 87 (84,4%), при СКВ отмечалась протеинурия более 3,0 грамм в сутки, эти изменения характерны при волчаночном нефрите. Эти данные указывают на то, что действительно, при СКВ характерны нефропатии, такие как волчаночный нефрит, амилоидоз почек и т.д. Важным анализом при СКВ является, анализ на АНФ. В критериях EULAR/ACR 2019 года указано, что положительный тест на АНА/АНФ — это главный показатель для постановки диагноза СКВ, что является важнейшим отличием этих критериев от предыдущих. У наших исследованных титр АНА был значительно высоким в отличие от КГ, у больных с СКВ в среднем было 1:640 титров, то есть на 4 раза больше чем в КГ. В наших исследованиях, мы также оценивали состояния внутренних органов у пациентов с РЗ, методами УЗИ, ЭКГ, ЭхоКГ.

При СКВ сердечно-сосудистые изменения встречались чаще, на ЭКГ признаки гипоксии или ишемии и блокада пучков Гисса встречались 7,14%. По нашим наблюдениям у пациентов с выраженными проявлениями

нарушение ритма сердца в виде синусовой аритмии было 23,3%, а АВ блокады встречались редко, 5,02% случаев. Клинически нарушение ритма сердца сочеталась сосудистыми и мышечными поражениями СКВ.

Учитывая эти заключения, мы изучили показатели сердечной гемодинамики у пациентов с СКВ. Повышение нормативных показателей мы отмечали у 23,4% у пациентов с СКВ. Снижение ФВ мы наблюдали у 16,19% среди обследованных с диагнозом СКВ. Следует сказать, что значения САД и ДАД у многих сохранялись в пределах возрастной нормы, но у 12 (11,4%) поднималась до 140-150/90-100 мм.рт.ст., у 28 (26,7%) снижалась 90-100/50-60 мм.рт.ст. обследованных соответственно. В месте, с тем следует сказать, что отклонение в показателях сердечной гемодинамики у пациентов с СКВ, связано изменениями сосудистой стенки коронарных артерий. При СКВ также подтвержденный ЭхоКГ исследованиями, перикардит, встречался у 29 (28%), тогда как плеврит - только у 15 (16%) больных. Среди наших обследованных по данным УЗИ, у пациентов с СКВ встречались более серьезные поражения почек, люпус нефрит подтверждался наличием протеинурии и изменение паренхимы, уменьшение размеров почек на УЗИ у 61 (36,3%) соответственно. Таким образом, у обследованных пациентов чаще всего клинические, инструментальные показатели характеризовались изменениями в ССС, легочной системы, почек и печени, что говорит о системном поражении внутренних органов при СКВ. У пациентов выявляются аритмии, блокады, признаки гипоксии, ишемии и другие. В тяжелых случаях они могут определять риск развития почечной недостаточности и внезапную смерть.

Провоспалительные цитокины характеризуются выработкой нескольких интерлейкинов (IL), IL-1, IL-2, IL-12, IL-17, IL-18, IFN γ и TNF- α . Ключевыми провоспалительными цитокинами являются IL-1, IL-6 и TNF- α . Они имеют решающее значение для координации клеточно-опосредованного иммунного ответа и играют решающую роль в модуляции иммунной системы. Провоспалительные цитокины обычно регулируют рост, активацию и дифференцировку иммунных клеток, а также направление иммунных клеток к

очагам инфекции с целью контроля и уничтожения внутриклеточных патогенов, включая вирусы. При СКВ преобладает Т-клеточный (лимфоцитарный) тип иммунного ответа, характеризующийся гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), IL-8, IL-10, фактор некроза опухоли альфа (TNF α). В результате проведенных исследований также стало известно, что ведущая роль в патогенезе РЗ принадлежит провоспалительным цитокинам – IL-1 и фактору TNF α , которые потенцируют каскад воспалительных реакций локально и поддерживают многие системные проявления СКВ.

Проведен корреляционный анализ уровней цитокинов с клиническими и лабораторными проявлениями у больных с РЗ. Определялась положительная корреляция провоспалительных цитокинов с клинико-лабораторными проявлениями активности СКВ. Следует сказать, что выявленные высоко значимые положительные корреляционные взаимосвязи между сывороточными уровнями IL-1 β , IL-6, IL-17A, TNF α с одной стороны, то есть содержанием ключевых провоспалительных цитокинов, и с другой стороны клиническими и лабораторными показателями во всех группах обследованных пациентов подтверждают предположение о повышении продукции противовоспалительных цитокинов в ответ на активности и тяжелого течения заболевания у больных с СКВ. Выявленные достоверные различия в содержании IL-6 между группами больных, по-видимому, отражают истощение подобных компенсаторных гомеостатических механизмов, опосредующих регуляторный противовоспалительный потенциал, по мере прогрессирования заболевания.

Таким образом, приведенный нами клинические исследования и проведённые анализы могут свидетельствовать, что причиной СКВ могут быть не только факторы риска и их развития, но и выявленные нами повышение цитокинов и обнаружение маркёров ранней диагностики, которые помогут предотвратить осложнения. Следует заключить, что изучение клинико-инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических

показателей в зависимости от клинической формы СКВ показало их значимую роль в реализации тяжести патологических процессов, что выступает в качестве патогенетической основы для усовершенствования критериев прогноза вероятности повышенного риска развития и тяжести течения заболевания.

Установлено что, воспалительные изменения при СКВ, которые были выше перечислены могут является причиной не только тяжелого течения СКВ, но возникновений грозных осложнений, которые могут привести к снижению работоспособности и инвалидизации населения, это в свою очередь может повлиять на экономическое развитие страны.

Анализ генетических маркеров развития и прогнозирования некоторых ревматологических заболеваний. Несмотря на знание изученность эпидемиологии РЗ, многие патогенетические механизмы, приводящие к нарушению толерантности иммунной системы и запускающие аутоиммунные процессы в организме все еще остаются малоизвестными. В настоящее время в некоторой степени определены механизмы лишь для небольшого числа аллелей, участвующих в запуске аутоиммунных заболеваний. С развитием генетических технологий выявлены сотни локусов риска аутоиммунных заболеваний [96, с. 916]. Однако, большая часть предполагаемых причинных вариантов находятся в не кодирующих областях [116, с. 52-72], поэтому при изучении вовлеченности тех или иных генов в патогенез РЗ, необходимы новые подходы для понимания того, как генетические варианты влияют на запуск аутоиммунных процессов [195, с. 1036-1045]. Анализируя особенности распределения полиморфных локусов гена фактора некроза опухоли, альфа - **TNF α (308G/A)** среди пациентов с РЗ и здоровыми обнаружено отсутствие носительства мутантной гомозиготы A/A, возможно связанное с элиминацией этого варианта генотипа во время эмбрионального развития. Статистический анализ результатов распределения полиморфных локусов гена интерлейкина **IL 1 β (31T/C)** среди пациентов с РЗ и здоровыми показывает, что неблагоприятные аллель С и генотип С/С достоверно значимо повышают риск

развития РЗ в 1.7 ($\chi^2=6.5$; $P=0.03$) и 4.2 ($\chi^2=5.9$; $P=0.03$) раза соответственно, СКВ в 3.5 ($\chi^2=18.4$; $P=0.01$) и 11.0 ($\chi^2=16.1$; $P=0.01$) раз. Далее, изучая полиморфизм генов **IL4** анализ результатов распределения полиморфных локусов проведенный между группами пациентов, отмечалась явная тенденция к увеличению частоты между гетерозиготой C/G среди пациентов с СКВ, что показывает увеличение риска СКВ среди носителей этого генотипа в 3.0 раза ($\chi^2=3.0$; $P=0.1$). Следовательно, представленные данные свидетельствуют о возможной роли мутантной гетерозиготы C/G в риске развития СКВ. Статистический анализ результатов распределения полиморфных локусов гена интерлейкина **IL6 (174C/G)** проведенный между группами пациентов с РЗ и здоровых доказывает отсутствие достоверной ассоциации изученного генетического маркера с риском развития СКВ ($\chi^2<3.84$; $P>0.05$). Анализируя распределение полиморфных локусов гена интерлейкина **IL10 (С-592А)** между группами пациентов с РЗ и здоровых, стал очевидным факт отсутствия достоверной ассоциации между изученным генетическим маркером и риском развития аутоиммунных заболеваний таких как СКВ ($\chi^2<3.84$; $P>0.05$). Вместе с тем, носительство неблагоприятной гомозиготы А/А проявлялось тенденцией к снижению риска СКВ среди носителей основным аллелем С в 2.0 ($\chi^2=2.4$; $P=0.2$) и генотипом С/С в 2.3 раза ($\chi^2=3.0$; $P=0.1$).

Таким образом, следует заключить, что изучение клинико-инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических показателей в зависимости от клинической формы СКВ показало их значимую роль в реализации тяжести патологических процессов, что выступает в качестве патогенетической основы для усовершенствования критериев прогноза вероятности повышенного риска развития и тяжести течения заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Нами было выявлено, что больший процент поступающих больных характеризовались более высокой активностью заболевания по уровню СОЭ, DAS28 и ВАШ ($P < 0,001$), а также степени функциональной недостаточности суставов по шкале HAQ; так среди больных РЗ высокая активность патологии отмечалась у 28,6%.

2. Оценка результатов лабораторных исследований среди обследованных больных с СКВ позволила установить наличие АХЗ средней степени, увеличение СРБ, увеличение показателей почечных проб, повышение титров АНА ($P < 0,01$). Различия в степени нарушения этих показателей позволяют их рассматривать в качестве лабораторных критериев, определяющих прогноз тяжелого течения СКВ.

3. Нами выявлено достоверные положительные корреляционные взаимосвязи между сывороточными уровнями IL-1 β , IL-6, IL-17A, TNF- α провоспалительных цитокинов, и клиническими, лабораторными показателями во всех группах обследованных пациентов, что подтверждает повышение продукции провоспалительных цитокинов в ответ на активность и тяжелое течение заболевания у больных с СКВ. Выявленные достоверные различия в содержании IL-6 в группах больных, по-видимому, отражают истощение компенсаторных гомеостатических механизмов, опосредующих регуляторный противовоспалительный потенциал, по мере прогрессирования заболевания.

4. Выявлена значимая ассоциация между риском развития различных РЗ и носительством функционально неблагоприятных генотипических вариантов генов-цитокинов IL1 β , IL4, IL6, IL10, у больных с СКВ.

5. Анализ результатов распределения полиморфных локусов гена интерлейкина IL 1 β (31T/C) среди пациентов с СКВ и относительно здоровых лиц показывает, что неблагоприятные аллели С и генотип С/С достоверно

значимо повышают риск развития в 1.7 ($\chi^2=6.5$; $P=0.03$) и 4.2 ($\chi^2=5.9$; $P=0.03$) раза соответственно.

6. Распределение полиморфных локусов гена интерлейкина IL6 (174C/G) в группах пациентов с РЗ и здоровых лиц доказывает наличие тенденции к увеличению риска СКВ в 3.0 раза ($\chi^2=3.0$; $P=0.1$) за счёт мутантного гомозиготного G/G и гетерозиготного C/G генотипов среди пациентов.

7. Сочетание благоприятных и неблагоприятных межлокусных взаимодействий генов TNF α (308G/A), IL 1 β (31T/C), IL4 (C-589T), IL6 (174C/G), IL10 (C-592A) позволили выявить ряд особенностей: межгенные взаимодействия в благоприятных локусах изученных генов оказывают протективный (защитный) эффект в отношении увеличения риска СКВ ($\chi^2=3.4$; $P=0.06$).

8. Разработан алгоритм ранней диагностики для выбора эффективного лечения СКВ, за счет комплексной оценки состояния аутоиммунного статуса и цитокиновой системы на основании полученных результатов. Установлена важность роли изучения клинико-инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических показателей в зависимости от клинической формы СКВ, которые, выступают в качестве патогенетической основы для усовершенствования критериев прогноза вероятности повышения риска развития и тяжести течения заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Маткомиллов Ж.А., Алиахунова М.Ю., Каримов М.М. Эффективность комплексного лечения и реабилитации больных с ревматическими заболеваниями. Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент. – 2024. – С.109-114.
2. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2015. Современная ревматология. 2015;9(4):25- 36
3. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Москва, 2019. 70 с.
4. Амирджанова В. Н. Шкалы боли и НАQ в оценке пациента с ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2006. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/shkaly-boli-i-haq-v-otsenke-patsienta-s-revmatoidnym-artritom> (дата обращения: 09.08.2024)].
5. Амирджанова В.Н., Погожева Е.Ю., Каратеев Д.Е. Валидация русскоязычной версии Health Assessment Questionnaire (НАQ). Научно-практическая ревматология. 2004;(2):59-64.
6. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Клюквина Н.Г. и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):404–411.
7. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Александров А.Е., Добровольский А.Э. Опыт применения микофенолата мофетила у больного системной красной волчанкой// ЖУРНАЛ: ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ, Том: 5Номер: 3 Год: 2006 Страницы: 88-92
8. Владислав Щепкин <https://static1-repo.aif.ru/1/5b/1187917/d6a6b31985333b723649f3a0a24babe1.jpg>
9. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) <https://anest-rean.ru/international-scale/visual-analog-scale-vas-for-pain/>

10. Г. Дорнер и др. Биосимиляры в ревматологии // Ann Rheum Dis. – 2013. – № 72. – С. 322–328.
11. Герцог О.А., Сенников С.В., Коненкова Л.П., Зонова Е.В., Королев М.А., Сизиков А.Э., Козлов В.А. Полиморфизм генов IL1b(-3953) и TNFa(-308) в патогенезе ревматоидного артрита// Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 52-57.
12. Гуляев Сергей Викторович Врач-ревматолог, терапевт, нефролог Кандидат медицинских наук <https://www.mediccity.ru/directions/>
13. Диагностические критерии СКВ (EULAR/ACR 2019) <https://autoimmun.ru/guide/diffuznye-bolezni-soedinitelnoy-tkani/-diagnosticheskie-kriterii-skv-eular-acr-2019/>
14. Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков «Современные стандарты лабораторной диагностики воспалительных ревматических заболеваний», Москва, 2013г.
15. Е.Л. Насонов, Л.Н. Денисов, М.Л. Станислав, Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний//Научно-практическая ревматология (51) №5, 2013г. С.545-552.
16. Е.Л. Насонов, С.К. Соловьев по поручению группы экспертов АРР. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки (утверждены 05.10.2013) Ассоциация ревматологов России, Москва. Рекомендации по лечению системной красной волчанки. – 2013. – С.4
17. Иваницкий Л.В., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Совершаева Е.П., Борисов Е.Н., Никифорова Н.В., Мухин Н.А. Влияние полиморфизма генов воспалительных цитокинов на активность и особенности клинической картины системной красной волчанки. Клиническая фармакология и терапия. 2013;5:24-29.

18. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Давыдов О.С. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты// Научно-практическая ревматология. 2016. № 5. С. 693–704.

19. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1). <https://doi.org/10.14412/rjtao20180>.

20. Каримов М. Ш., Шукурова Ф. Н., Парпиева Д. А. Особенности лечения артритов, ассоциированных с хроническими вирусными гепатитами: сравнительный анализ клинической эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов// Журнал теоретической и клинической медицины, Ташкент. №3– 2020. – С.60-65

21. Клиническая лабораторная диагностика <http://www.studentlibrary.ru/doc/ISBN9785970421314-0000.html>

22. Клиническая фармакология [Электронный ресурс] / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970431351.html>.

23. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонова Е.Л. М.,2010. 752с.

24. Коненков В. И. Лимфология / Коненков В. И., Бородин Ю. И., Любарский М. С.. — 2012 г. Шифр: В-6473.

25. Коненков В.И., Голованова О.В., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Зонова Е.В., Королев М.А., Леонова Ю.Б., Халайджи Н.А., Лапсина С.А. Распределение аллельных вариантов промоторных участков генов цитокинов и гена фактора роста сосудистого эндотелия среди здоровых людей и пациентов с ревматоидным артритом в популяции европеоидного населения

России // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 9. – С. 9-14.

26. Коненков В.И., Королев М.А., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Убшаева Ю.Б. Полиморфизм гена фактора роста сосудистого эндотелия ФРСЭ -2578А/С в комбинации с полиморфизмами генов цитокинов среди пациентов с ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 3 (51). – С. 240-245

27. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Чернявский А.М., Караськов А.М. Возрастная и половая динамика структуры цитокиновых генных сетей населения России // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 9. – С. 15-21.

28. Королёва Елена Сергеевна, врач-невролог первой квалификационной категории. ТомоГрад, Россия [<https://xn--76-bkclg9bnbtp.xn--p1ai/kak-opisat-golovnuyu-bol.html>], 2024

29. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Самигуллина Р.Р., Чудинов А.Л., Дадалова А.М., Участие интерлейкина 6 в формировании патогенетических механизмов иммуновоспалительных заболеваний «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ» Том: 18 Номер: 8 Год: 2022 Страницы: 22-31

30. Медяникова И.В., Гудинов Ж.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции // Научно-практический журнал «Акушерство и гинекология». – 2012. - С.10-15

31. МирахмедоваХ. Т., АбдуллаевУ. С., СолиховМ. У. Main meanings of immunological disorders in psoriatic arthritis//Art of Medicine Volume-2 International Medical Scientific Journal – 2022.С.383-389

32. Мякоткин В.А. Генетические аспекты ревматических болезней. Вест. РАМН, 1998, 12, 39 – 43

33. Мякоткин В.А. Достижения и перспективы в идентификации генов предрасположенности к ревматическим заболеваниям. В кн.: Избранные

лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А.Насоновой, Н.В. Бунчука. М., 2001, 20 – 28

34. Н.Г. Гусева, Т.А. Невская, М.Н. Старовойтова Проблема активности при системной склеродермии СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ №2 2013 ЛЕКЦИЯ, С. 18-24

35. Насонов Е.Л. Перспективы лечения ревматических заболеваний в начале 21 века. Терапевтический архив. 2011;(5):5–9.

36. Насонов ЕЛ. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17. Современная ревматология №3 2013 С.5–14

37. Насонов ЕЛ. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. Терапевтический архив. 2001;(8):43–6.

38. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с.

39. Насонов, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков «Современные стандарты лабораторной диагностики воспалительных ревматических заболеваний», Академик РАМН Е.Л., Москва, 2013г. – С.368-376

40. Насонова В.А. Справочник по ревматологии: 2-е изд. - Л., Медицина, 2013, с. 25

41. Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В., Лиля А.М. СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, МОНИТОРИНГ, методические рекомендации, 2022г. С.6-24

42. Ризамухамедова М.З., Зияева Ф.К. Системная красная волчанка и кардиоваскулярная патология: современные взгляды. // Вестник Ташкентской медицинской академии, №2, 2022. - С. 160-163

43. Рузибакиев Р.С., Wells R.S. The Eurasian heartland: a continental perspective on Y-chromosome diversity// Proc Natl AcadSci USA 98:10244-10249

44. С.К. Соловьева, А.В. Торгашина. Лечение волчаночного нефрита // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 24 (248). — С. 1623–1627.]
45. Смирнова СВ, Смольникова МВ, Барило АА. Концентрация IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α в сыворотке крови больных псориазом и псориатическим артритом. Цитокиныивоспаление. 2015; 14 (1): 9-12.
46. Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значение методик, основанных на счете рентгенологических изменений. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):175-181. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-175-181.
47. Смольникова М.В., Барило А.А., Смирнова С.В. Полиморфизм генов цитокинов (IL17A И IL17F) при псориазе и псориатическом артрите// ЖУРНАЛ: СИБИРСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ, Номер: 5 (113) Год: 2018 Страницы: 48-53
48. Солодухин К. А. Клинико-патогенетические варианты течения ишемической болезни сердца у лиц с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани: методология диагностики и особенности лечебной тактики: диссертация д.м.н.: 14.00.06 ГОУВПО "Военно-медицинская академия" - Санкт-Петербург, 2006. – С. 235.
49. Соломин Вяч.Ю., Соломин Вит. Ю., Федотов В.К. Алгоритмизация расчетов подометрического индекса при диагностике продольного плоскостопия // Омский научный вестник №3 (32) 2005. – С. 200-203
50. Сташкевич, Д. С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учеб. пособие [Текст] / Д. С. Сташкевич, Ю. Ю. Филиппова, А. Л. Бурмистрова. — Челябинск: Цицеро. 2016г стр. 51-52
51. Творогова Т.М., Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2012. - №24. С. 1215

52. Умаров А.Э., Солиева Н.А., Мирахмедова Х.Т., Обновленные рекомендации по медикаментозному лечению ревматоидного артрита // Вестник Ташкентской медицинской академии, №2, 2022. - С. 167-170
53. Фактор некроза опухоли (ФНО-альфа) <https://klinika-evromed.ru/services/faktor-nekroza-opuholi-fno-alfa>
54. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева). Москва, апрель 2013 г. Ассоциация ревматологов России, Москва, С.12
55. Филоненко С.П., Полякова Ю.В. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. Украинский ревматологический журнал. 2012;47(1):22-32.
56. Хамраева Н.А. Эффективность синхронной интенсивной терапии на течение системной красной волчанки // Журнал кардиореспираторных исследований, №-SI-1.1 2023 Самарканд. С.204-206
57. Шодикулова Г.З., Искандарова Ф.И. Нарушения баланса цитокинов в механизме развития недифференцированного артрита // Вестник Ташкентской медицинской академии, №5, 2024. - С. 161-165
58. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С., Хасанов О.Г. Состояние периферической системы крови больных ревматоидным артритом в зависимости от полиморфизма гаптоглобина // Журнал кардиореспираторных исследований, №-SI-1.1 2023 Самарканд, С.207-210
59. A. Polachek, Z.Touma, M.Anderson, L.Eder. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies Arthritis Care Res., 69 (2017), pp. 67-74.
60. Abdurazzakova D.S., Matchanov S.X. Study of the effect of complex therapy with Golimumab in rheumatoid arthritis on articular destruction // Вестник Ташкентской медицинской академии, №5, 2024. - С. 58-61
61. Adamopoulos IE, Suzuki E, Chao CC, Gorman D, Adda S, Maverakis E, Zarbalis K, Geissler R, Asio A, Blumenschein WM, McClanahan T, De Waal

Malefyt R, Gershwin ME, Bowman EP. IL-17A gene transfer induces bone loss and epidermal hyperplasia associated with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74(6):1284-92. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204782

62. Agrawal S, Bhagat SS, Dasgupta B. Improvement in diagnosis and management of musculoskeletal conditions with one-stop clinic-based ultrasonography. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):53-56. DOI: 10.1007/s10165-008-0122-4.

63. Agliardi C. et al. VDR Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Autoimmunity: A Narrative Review // *Biology*. – 2023. – T. 12. – №. 7. – C. 916.

64. Amaya-Uribe L. et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review // *Journal of autoimmunity*. – 2019. – T. 99. – C. 52-72.

65. Alana M. Nevares, MD. MSD MANUAL // Bone, joint, and muscle disorders/autoimmune disorders of connective tissue/systemic lupus erythematosus (SLE) The University of Vermont Medical Center Reviewed/Revised Oct 2022

66. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584

67. Aletha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S100-S108.

68. Andreoli L., Gerardi M.C., Fernandes M., et al. Disease activity assessment of rheumatic diseases during pregnancy: a comprehensive review of indices used in clinical studies. *Autoimmun Rev*. 2018;18(2):164–176. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.008

69. Antunes M, Scirè CA, Talarico R, et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019;4(Suppl 1):e000786. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000786.

70. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-1159. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.

71. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412. DOI: 10.1002/art.40930.

72. Augustin M, Abeysinghe S, Mallya U, Qureshi A, Roskell N, McBride D, Papavassillis C, Gelfand J. Secukinumab treatment of plaque psoriasis shows early improvement in DLQI response - results of a phase II regimen-finding trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016; 30(4):645-9. DOI: 10.1111/jdv.13478

73. B. Lockshin, Y. Balagula, J.F. Merola. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis *J. Am. Acad. Dermatol.*, 79 (2018), pp.345-352.

74. Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1137-1147. DOI: 10.1093/rheumatology/keq437.

75. Barnes, E. L. Are anti-tumor necrosis factor trough levels predictive of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease?: A systematic review and meta-analysis / E. L. Barnes, J. R. Allegretti // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2016. – № 50 (9). – Pp. 733-741.

76. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 9;19(2): pii: E530. DOI: 10.3390/ijms1902053

77. Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, et al. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A- producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol.* 2011;131(9):1853–1860
78. Braun J., Kiltz U., Sarholz M. et al. Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of clinical outcomes // *Expert Rev Clin Immunol.* — 2015. — P. 1–12.
79. Bruce B., Fries J.F. The HAQ. *Clin.Exp. Rheum.* 2005; 23 (suppl.39): s14- 18.
80. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol.* 2003;30(1):167-178.
81. Buratti S., Szer I.S., Spenser C.H., et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus // *J. Rheum.* — 2001. — V. 28. — P. 2103–2108
82. Cassidi J. T., Petty R. E. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* Toronto, W. B. Saunders Company. 2002. 819 p
83. Cesare A, Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th 17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *The Journal of Investigative Dermatology.* 2009; 129 (6): 1339–1350.DOI: 10.1038/jid.2009.59
84. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *TherAdv Chronic Dis.* 2018;9(5):111–119.
85. Choy EH. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(6):953-62
86. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804-814. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203158.
87. Crowson C.S., Rollefstad S., Ikdahl E., et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *A*

Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA)
Ann Rheum Dis. 2018;77(1):48–54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211735

88. Darke C, Coates E. One-tube HLA-B27/B2708 typing by flow cytometry using two "Anti-HLA-B27" monoclonal antibody reagents. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010 Jan;78(1):21–30.

89. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:196. DOI: 10.1186/s13075-016-1093-z.

90. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8-27.

91. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect* 2019;7(6):e00537.

92. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet.* 2019;393(10188):2332-2343. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5.

93. Eskdale J., Kube D. A second polymorphic dinucleotide repeat in the 5', flanking region of the human IL10 gene. *Immunogenetics*, 1996, 45, 82-83

94. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. *Hand Clin.* 2011;27(1):1-10. DOI: 10.1016/j.hcl.2010.09.006.

95. Eyre S., Bowes J., Diogo D., Lee A., Barton A., Martin P., Zhernakova A., Stahl E., Viatte S., McAllister K., Amos C.I., Padyukov L., Toes R.E., Huizinga T.W., Wijmenga C., Trynka G., Franke L., Westra H.J., Alfredsson L., Hu X., Sandor C., de Bakker P.I., Davila S., Khor C.C., Heng K.K., Andrews R., Edkins S., Hunt S.E., Langford C., Symmons D. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, № 12. – P. 1336-1340.

96. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
97. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019;96:1-13. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.11.001.
98. Felten R, Sagez F, Gavand PE, et al. 10 most important contemporary challenges in the management of SLE. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000303. DOI: 10.1136/lupus-2018-000303.
99. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):573-586. DOI: 10.1002/art.30129.
100. Fu Y.F., Liu G.L. Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine // *Clin. Nephrol*. — 2001. — V. 55. — P. 318–321
101. G.K. Hansson. Inflammation and atherosclerosis: the end of a controversy *Circulation*, 136 (2017), pp. 1875-1877.
102. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39(6):1003-1018.
103. Gelber C.A., Nousari H.C., Wigley F.M. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases // *J. Rheum*. — 2000. — V. 27. — P. 1542–1545.
104. Genest G., Spitzer K.A., Laskin C.A. Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1109–1115. DOI: :10.3899/jrheum.171152
105. Giat E., Ehrenfeld M., Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases // *Autoimmunity reviews*. – 2017. – T. 16. – №. 10. – C. 1049-1057
106. Gutierrez-Arcelus M., Rich S. S., Raychaudhuri S. Autoimmune diseases—connecting risk alleles with molecular traits of the immune system // *Nature Reviews Genetics*. – 2016. – T. 17. – №. 3. – C. 160-174.

107. Junttila IS. Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front Immunol.* 2018;9:888.
108. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63 Suppl 11: S 240–252
109. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605–1613
110. I. M. Miller, T.Skaaby, C.Ellervik, G.B.Jemec. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis *Br. J. Dermatol*, 169 (2013), pp. 1180-1187.
111. Incidence and risk factors for adalimumab and infliximab anti-drug antibodies in rheumatoid arthritis: a European retrospective multicohort analysis / J. Quistrebert, S. Hässler, D. Bachelet // *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* – 2018. – № 48 (6). – Pp. 967-975.
112. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(7):902-906. DOI: 10.1093/rheumatology/keh624
113. Is therapeutic drug monitoring for anti-tumor necrosis factor agents in adults with inflammatory bowel disease ready for standard of care? A systematic review and meta-analysis / R. Shah, G. R. Hoffman, M. El-Dallal [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2020. – № 14 (8). – Pp. 1057-1065.
114. J. E. Gehin, G. L. Goll, D. J. Warren [et al.] // Associations between certolizumab pegol serum levels, anti-drug antibodies and treatment response in patients with inflammatory joint diseases: data from the NOR-DMARD study / *Arthritis Research and Therapy.* – 2019. – № 21 (1). – P. 256.

115. J.A.Husted, A.Thavaneswaran, V.Chandran, D.D.Gladman. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J.Rheumatol.*, 40 (2013), pp. 1349-1356.
116. J.A.Singh, G.Guyatt, A.Ogdie, et al. Special article: 2018 American college of rheumatology/National Psoriasis foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis *Arthritis Care Res.*, 71 (2019), pp. 2-29.
117. Jovanovic D.V., Martel-Pelletier J., Di Battista J.A., et al.// *Arthritis Rheum.* - 2020. - Vol. 43. - P. 1134-1144.
118. Junttila IS. Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front Immunol.* 2018;9:888.
119. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus (SLE). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 4, 2021.
120. K.M.Fagerli, L.Kearsley – Fleet, L.K.Mercer, et al. Malignancy and mortality rates in patients with severe psoriatic arthritis requiring tumor-necrosis factor alpha inhibition: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register *Rheumatol. (Oxford, England)*, 58 (2019), pp. 80-85.
121. Karim M.Y., Alba P., Cuadrado M.J., et al. Is there a role for Mycophenolate mofetil in the treatment of refractory SLE? Abstr. 1367 (ACR 65Bth Annual Scient. Meeting, 2001).
122. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16039. DOI: 10.1038/nrdp.2016.39.
123. Kinanah Yaseen, MD, Cleveland Clinic MSD MANUAL//Bone, joint, and muscle disorders/autoimmune disorders of connective tissue/Ankylosing spondylitis/ The University of Vermont Medical Center Reviewed/Revised November 2022
124. Kingdon E.J., McLean A.G., Psimenou E., et al. The safety and efficacy of Mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a pilot study // *Lupus.* — 2001. — V. 10. — P. 606–611.

125. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(7):1478-1487. DOI: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1478::AID-ANR10>3.0.CO;2-M.
126. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3908061.
127. L. Eder, Y.Wu, V.Chandran, R.Cook, D.D.Gladman. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis *Ann. Rheum. Dis.*, 75(2016), pp. 1680-1686.
128. Lazarus M., Hajeer A.H., Turner D., et al.// *J. Rheumatol.* - 2017. - Vol.24. - P.2314-7
129. Lee K.S., Ro Y.J., Ryoo Y.W., Kwon H.S. Regulation of interleukin-4 on collagen gene expression in systemic sclerosis fibroblast culture. *J. Dermatol. Sci.*, 1996, 12(2), 110-117
130. Liao K.P. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(2):136–140. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.07.006
131. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annual Review of Immunology.* 2014; (32):227-55. DOI:10.1146/annurev-immunol-032713-120225
132. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):18-24. DOI: 10.1136/ard.2008.094870.
133. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, et al. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2015;1:e000017. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000017

134. Mathieu S, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: a 2018 meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):e57. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213317.
135. Mazzone R. et al. The emerging role of epigenetics in human autoimmune disorders //Clinical epigenetics. – 2019. – T. 11. – C. 1-15
136. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):183
137. Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial / E. Ducourau, T. Rispens, M. Samain [et al.] // *RMD Open.* – 2020. – № 6. – P. e001047.
138. Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Open.* 2017; 15;3(1):e000284. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000284
139. Moltó A, Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:62. DOI: 10.3389/fmed.2018.00062.
140. Moser K.L, Asundi H.Y.N., Koelsch G. et al. Evidence for racial differences in genetic linkage to multiple loci spanning chromosome 1q in human systemic lupus erythematosus (SLE). *Materials of American College of Rheumatology (ACR), 61-st National Scientific Meeting, Washington, November 8-12, 1997, abstr.1706, 932- 937*
141. Munguia-Realpozo P., Mendoza-Pinto C., Sierra Benito C., et al. Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmun Rev.* 2019;18(10):102371. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102371
142. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797-808. DOI: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008.

143. Orrù V. et al. Complex genetic signatures in immune cells underlie autoimmunity and inform therapy // *Nature genetics*. – 2020. – T. 52. – №. 10. – С. 1036-1045.
144. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity*. 2019;50(4):871-891.
145. Paran, D. Is B cell-targeted therapy effective in systemic lupus erythematosus? / D. Paran, Y. Naparstek // *The Israel Medical Association journal*. — 2015. — Vol. 17. — No. 2. — P. 98-103.
146. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):565-579. DOI: 10.1038/s41584-020-0480-7.
147. Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2137-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203824
148. Pontarini, E. Treatment with belimumab restores B cell subsets and their expression of B cell activating factor receptor in patients with primary Sjogren's syndrome / E. Pontarini [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2015. — Vol. 54. — No. 8. — P. 1429-1434.
149. Pope J, Combe B. Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Autoimmune Dis*. 2013;3:65–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.4236%2Fojra.2013.32011>.
150. Prajzlerova K, Grobelna K, Pavelka K, et al. An update on bio- markers in axial spondyloarthritis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(6):501-9. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.002
151. R. Holland, W. Tillett, E. Korendowych, et al. Validation of the psoriatic arthritis impact of disease (PsAID) questionnaire and its potential as a single-item outcome measure in clinical practice *Ann. Rheum. Dis.*, 77 (2018), pp. 343-347

152. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:128-33. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.015
153. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(11):1945-1961. DOI: 10.1093/rheumatology/kex260.
154. Reveille JD. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(6):1009-18. doi: 10.1007/s10067-015-2949-3
155. Roth, D. A. Elevated BLYS levels in patients with systemic lupus erythematosus: associated factors and responses to belimumab / D. A. Roth [et al.] // *Lupus.* — 2016. — Vol. 25. — No. 4. — P. 346-354.
156. Rouhin Sen; Amandeep Goyal; John A. Hurley. Seronegative Spondyloarthropathy. National Library of Medicine (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459356/>). Last Update: July 17, 2023
157. Ryu, S. Associates and predictors of pleurisy or pericarditis in SLE / S. Ryu, W. Fu, M. A Petri // *Lupus science and medicine.* — 2017. — Vol. 4. — No. 1. — P. e000221.
158. Salmon-Ehr V., Serpier H., Nawrocki B. Expression of IL-4 in scleroderma skin specimens and scleroderma fibroblast cultures. Potential role in fibrosis. *Arch. Dermatol.*, 1996, 132(7), 802-806
159. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017;390(10089):73-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4.
160. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2 (2): 175–184.
161. Seo BY, Won DI. Flow cytometric human leukocyte antigen-B27 typing with stored samples for batch testing. *Ann Lab Med.* 2013 May;33(3):174-83.

162. Shodikulova G. Z. et al. The Correlation among Osteoporosis, Calcium-Phosphore Metabolism and Clinical Symptoms of Main Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – C. 4185-4190.

163. Simonetta, F. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab / F. Simonetta [et al.] // Joint, Bone, Spine. — 2017. — Vol. 84. — No. 2. — P. 235-236.

164. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023-2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.

165. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):3-15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.

166. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.

167. Song H. et al. Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease //Jama. – 2018. – T. 319. – №. 23. – C. 2388-2400.

168. Stafford I. S. et al. A systematic review of the applications of artificial intelligence and machine learning in autoimmune diseases //NPJ digital medicine. – 2020. – T. 3. – №. 1. – C. 30.

169. Stratton R.J., Wilson H., Black C.M. Pilot study of antiBthymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recentBonset diffuse scleroderma // J. Rheum. — 2001. — V. 40. — P. 84–88

170. Surace A. E. A., Hedrich C. M. The role of epigenetics in autoimmune/inflammatory disease //Frontiers in immunology. – 2019. – T. 10. – C. 466419.

171. Syrbe U, Callhoff J, Conrad K, Poddubnyy D, et al. Serum adipokine levels in patients with ankylosing spondylitis and their relationship to clinical

parameters and radiographic spinal progression. *Arthritis Rheum.* 2015;67(3):678-85.doi: 10.1002/art.38968

172. Taraborelli M, Cavazzana I, Martinazzi N, et al. Organ damage accrual and distribution in systemic lupus erythematosus patients followed-up for more than 10 years. *Lupus.* 2017;26(11):1197-1204. DOI: 10.1177/0961203317693096.

173. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295.

174. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3908061.

175. Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas D, et al. Developing and Refining New Candidate Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Classification: An International Collaboration. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(4):571-581. DOI: 10.1002/acr.23317.

176. Tesar, V. Belimumab in the management of systemic lupus erythematosus — an update / V. Tesar, Z. Hruskova // Expert opinion on biological therapy. — 2017. — Vol. 17. — No. 7. — P. 901-908.

177. Touma, Z. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBSERVE Canada Study / Z. Touma [et al.] // Rheumatology international. — 2017. — Vol. 37. — No. 6. — P. 865-873.

178. Tselios K., Gladman D.D., Su J., et al. Evolution of Risk Factors for Atherosclerotic Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Longterm Prospective Study. *J Rheumatol.* 2017;44(12):1841–1849. DOI: 10.3899/jrheum.161121

179. Tselios, K. Increase of peripheral T regulatory cells during remission induction with cyclophosphamide in active systemic lupus erythematosus / K. Tselios [et al.] // International journal of rheumatic diseases. — 2014. — Vol. 17. — No. 7. — P. 790-795.

180. Turner MD (2014) Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 1843:2563–2582.
181. Uroda K., Shinkai H. Downregulated of decorin expression in dermal fibroblasts by interleukin-4. *Arch. Dermatol. Res.*, 1997, 289, 476-480.
182. Van den Brandt S., Zbinden A., Baeten D., et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):64. DOI: 10.1186/s13075-017-1269-1
183. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5 Suppl 101):S40-S44.
184. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-991. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
185. Vital, E. M. Brief report: responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus / E. M. Vital [et al.] // *Arthritis and rheumatism.* — 2015. — Vol. 67. — No. 6. — P. 1586-1591.
186. W. Liu, Y. H. Wu, L. Zhang et al. Efficacy and safety of TNF- α inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis // *Scientific Reports.* – 2016. – № 6. – Pp. 32768.
187. Wallace, D. J. The evolution of drug discovery in systemic lupus erythematosus / D. J. Wallace // *Nature reviews. Rheumatology.* — 2015. — Vol. 11. — No. 10. — P. 616-620.
188. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1599-1613. DOI: 10.1002/art.41042.

189. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):954-960. DOI: 10.1136/ard.2007.084459.
190. Wu H. et al. The pathogenic role of dysregulated epigenetic modifications in autoimmune diseases // *Frontiers in immunology.* – 2019. – Т. 10. – С. 2305
191. Xu, B. The ratio of circulating follicular T helper cell to follicular T regulatory cell is correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus / B. Xu [et al.] // *Clinical immunology.* — 2017. — Vol. 183. — P. 46-53.
192. Yang L, Li B, Dang E, et al. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. *J Dermatol Sci.* 2016;81(2):85–92.
193. Yaniv, G. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients / G. Yaniv [et al.] // *Autoimmunity reviews.* — 2015. — Vol. 14. — No. 1. — P. 75-79.
194. Yusof, M. Y. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus / M. Y. Yusof [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2017. — Vol. 76. — No. 11. — P. 1829–1836.
195. Z E Omarbekova, R L Ivanova, I A Guseva, V A Myakotkin
Полиморфизм гена интерлейкина-10 у больных системной красной волчанкой и здоровых лиц казахской популяции// *Работы конкурса молодых ученых на конгрессе ревматологов России, 2023.* С.30-32;
196. Zeichner JA, Armstrong A. The Role of IL-17 in the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* 2016; 9(6 Suppl 1):3- 6. PMID: PMC5395242

197. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S47-S58. DOI: 10.1002/acr.20575.

198. Zhu, L. Altered frequencies of memory B cells in new-onset systemic lupus erythematosus patients / L. Zhu [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2018. — Vol. 37. — No. 1. — P. 205-212.

199. Zlotnik A, Yoshie O (2012) The Chemokine Superfamily Revisited. *Immunity*, 36:705-16.

200. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Sep 25;5(10):e594-e610. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00211-4. PMID: 37795020; PMCID: PMC10546867.

201. He, Y., Ge, C., Moreno-Giró, À. et al. A subset of antibodies targeting citrullinated proteins confers protection from rheumatoid arthritis. *Nat Commun* 14, 691 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36257-x>

202. Singh JA. Treatment Guidelines in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022 Aug;48(3):679-689. doi: 10.1016/j.rdc.2022.03.005. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35953230.

203. Prasad P, Verma S, Surbhi, Ganguly NK, Chaturvedi V, Mittal SA. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem*. 2023 Jan;478(1):69-88. doi: 10.1007/s11010-022-04492-3. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35725992.

204. Edwards CJ, Kiely P, Arthanari S, Kiri S, Mount J, Barry J, Mitchell CR, Field P, Conaghan PG. Predicting disease progression and poor outcomes in

patients with moderately active rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatol Adv Pract*. 2019 Feb 15;3(1):rkz002. doi: 10.1093/rap/rkz002. PMID: 31431990; PMCID: PMC6649936.

205. Greenmyer JR, Stacy JM, Sahnoun AE, Beal JR, Diri E. DAS28-CRP Cutoffs for High Disease Activity and Remission Are Lower Than DAS28-ESR in Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Sep;2(9):507-511. doi: 10.1002/acr2.11171. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32862564; PMCID: PMC7504477.

206. Pertsinidou E, Saevarsdottir S, Manivel VA, et al. In early rheumatoid arthritis, anticitrullinated peptide antibodies associate with low number of affected joints and rheumatoid factor associates with systemic inflammation // *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:277-287.

207. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. [Updated 2023 Aug 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>

208. Fatoye, F., Gebrye, T. & Mbada, C. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 42, 2097–2107 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05183-4>

209. Kaleda MI, Salugina SO, Nikishina IP, Arefieva AN. Clinical variants of skin and mucous membrane lesions in systemic lupus erythematosus with juvenile onset. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):100-108. <https://doi.org/10.14412/19967012-2023-2-100-108>

210. Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, Pulido S, Rodriguez-Salas G, Londono J. A Practical Perspective of the Hematologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2022 Mar 7;14(3):e22938. doi: 10.7759/cureus.22938. PMID: 35399432; PMCID: PMC8986464.

211. Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S, Sarmast ST, Kataria S, Mohamed KH, Khalid MZ, Saeeduddin MO, Shiza ST, Ahmad S, Awais A, Singh R. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis,

Management, and Current Challenges. *Cureus*. 2021 Sep 14;13(9):e17969. doi: 10.7759/cureus.17969. PMID: 34667659; PMCID: PMC8516357.

212. Yap, D.Y.H.; Lai, K.N. Pathogenesis of Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus—The Role of Autoantibodies and Lymphocytes Subset Abnormalities. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 7917-7931. <https://doi.org/10.3390/ijms16047917>

213. Zagelbaum Ward NK, Linares-Koloffon C, Posligua A, Gandrabur L, Kim WY, Sperber K, Wasserman A, Ash J. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Overview of the Incidence, Risk Factors, Diagnostic Criteria, Pathophysiology and Treatment Options. *Cardiol Rev.* 2022 Jan-Feb 01;30(1):38-43. doi: 10.1097/CRD.0000000000000358. PMID: 32991394.

214. Shin JI, Lee KH, Park S, Yang JW, Kim HJ, Song K, Lee S, Na H, Jang YJ, Nam JY, Kim S, Lee C, Hong C, Kim C, Kim M, Choi U, Seo J, Jin H, Yi B, Jeong SJ, Sheok YO, Kim H, Lee S, Lee S, Jeong YS, Park SJ, Kim JH, Kronbichler A. Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2022 Nov 13;11(22):6714. doi: 10.3390/jcm11226714. PMID: 36431192; PMCID: PMC9698564.

215. Alharbi S. Gastrointestinal Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Open Access Rheumatol.* 2022 Oct 17;14:243-253. doi: 10.2147/OARRR.S384256. PMID: 36281321; PMCID: PMC9587305.

216. Dammacco R, Procaccio P, Racanelli V, Vacca A, Dammacco F. Ocular Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: The Experience of Two Tertiary Referral Centers. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(8):1154-1165. doi: 10.1080/09273948.2018.1501495. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30096011.

217. Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin Exp Med.* 2018 May;18(2):135-149. doi: 10.1007/s10238-017-0479-9. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29243035.

218. Alamanos Y, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence of spondyloarthritis subtypes: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 May-

Jun;39(3):660-667. doi: 10.55563/clinexprheumatol/yycy0o. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32896268.

219. Ouardi NE, Djossou JH, Taoubane L, Ghassem MA, Toufik H, Majjad A, Sadni S, Hmamouchi I, Abouqal R, Bahiri R, Allali F, Bouchti IE, Ghozlan I, Hassikou H, Harzy T, Ichchou L, Mkinsi O, Niamane R, Maghraoui AE, Achemlal L. Extra-Articular Manifestations in Patients with Ankylosing Spondylitis: Baseline Characteristics from the RBSMR Study. *Mediterr J Rheumatol*. 2022 Sep 30;33(3):316-321. doi: 10.31138/mjr.33.3.316. PMID: 36531422; PMCID: PMC9727470.

220. Agrawal P, Tote S, Sapkale B (January 19, 2024) Diagnosis and Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Cureus* 16(1): e52559. doi:10.7759/cureus.52559

221. Jin P, Panelli MC, Marincola FM, Wang E. Cytokine polymorphism and its possible impact on cancer. *Immunol Res*. 2004;30(2):181-90. doi: 10.1385/IR:30:2:181. PMID: 15477659.

222. Keen LJ. The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor gene polymorphism. *Transpl Immunol*. 2002 Aug;10(2-3):143-6. doi: 10.1016/s0966-3274(02)00061-8. PMID: 12216945.

223. Puzyryova L.V., Safonov A.D. CYTOKINES GENETIC POLYMORPHISM: THE PAST AND THE FUTURE // *Russian Journal of Infection and Immunity*. - 2016. - Vol. 6. - N. 2. - P. 103-108. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108

224. Kaneko, N., Kurata, M., Yamamoto, T. et al. The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflamm Regener* 39, 12 (2019). <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0101-5>

225. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011 Aug;22(4):189-95. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.10.001. Epub 2011 Oct 22. PMID: 22019906; PMCID: PMC3714593.

226. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(1):23-63. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30. PMID: 22428854; PMCID: PMC3410706.
227. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med.* 2020 Jan 6;217(1):e20190418. doi: 10.1084/jem.20190418. PMID: 31611251; PMCID: PMC7037253.
228. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, Ralandison S, Gasque P. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 10;20(20):5023. doi: 10.3390/ijms20205023. PMID: 31658782; PMCID: PMC6834162.
229. Padda IS, Goyal A. Leflunomide. [Updated 2023 Jun 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557799/>
230. Ben Ali M, Hedfi A, Almalki M, Karachle PK, Boufahja F. Toxicity of hydroxychloroquine, a potential treatment for COVID-19, on free-living marine nematodes. *Mar Pollut Bull.* 2021 Jun;167:112361. doi: 10.1016/j.marpolbul.2021.112361. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33873039; PMCID: PMC8049378.
231. Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/>
232. Ferreira PCL, Thiesen FV, Pereira AG, Zimmer AR, Fröhlich PE. A short overview on mycophenolic acid pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Transplant.* 2020 Aug;34(8):e13997. doi: 10.1111/ctr.13997. Epub 2020 Jun 28. PMID: 32484985.
233. Segarra Medrano A, Vila Presas J, Pou Clavé L, Majó Masferrer J, Camps Doménech J. Efficacy and safety of combined cyclosporin A and mycophenolate mofetil therapy in patients with cyclosporin-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrologia.* 2011;31(3):286-91. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Feb.10870. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21468162.

234. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008 Nov;23(11):2013-20. doi: 10.1007/s00467-008-0899-6. Epub 2008 Jul 12. PMID: 18622632; PMCID: PMC7462920.

235. van Gelder T. How cyclosporine reduces mycophenolic acid exposure by 40% while other calcineurin inhibitors do not. *Kidney Int.* 2021 Dec;100(6):1185-1189. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.036. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34284043.

236. Mazurov VI, Korolev MA, Prystrom AM, Kunder EV, Soroka NF, Kastanayan AA, Povarova TV, Plaksina TV, Antipova OV, Kretchikova DG, Smakotina SA, Tciupa OA, Puntus EV, Raskina TA, Shilova LN, Kropotina TV, Nesmeyanova OB, Popova TA, Vinogradova IB, Linkova YN, Dokukina EA, Plotnikova AV, Pukhtinskaia PS, Zinkina-Orikhan AV, Ereemeeva AV, Lutckii AA. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(4):13-23. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-13-23>

237. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, Mazurov VI, Musaev GH, Moiseeva OM, Pasechnik ES, Popov VV, Smolyarchuk EA, Gordeev IG, Gilyarov MY, Fomina DS, Seleznev AI, Linkova YN, Dokukina EA, Ereemeeva AV, Pukhtinskaia PS, Morozova MA, Zinkina-Orikhan AV, Lutckii AA. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res.* 2021 Dec;70(10-12):1233-1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34586459; PMCID: PMC8479713.

238. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018

Jan;9(1):5-21. doi: 10.1177/2040622317738910. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29344327; PMCID: PMC5761942.

239. Eshwar, V., Kamath, A. Assessment of safety profile of secukinumab in real-world scenario using United States food and drug administration adverse event reporting system database. *Sci Rep* 14, 1222 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50013-7>

240. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 83–98. e4.

241. Cinats A, Heck E, Robertson L. Janus Kinase Inhibitors: A Review of Their Emerging Applications in Dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2018 May;23(3):5-9. PMID: 29772037.

242. Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, Abdelazeem AH, Gouda AM. A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors. *Pharmaceutics.* 2022 May 6;14(5):1001. doi: 10.3390/pharmaceutics14051001. PMID: 35631587; PMCID: PMC9146299.