Төрегелді Шарманов атындағы Ұлттық медицина университеті» КеАҚ

АҢДАТПА

диссертациялық жұмыстың

арналған ізденіс академиялық PhD докторы дәрежелері
8D10102 – "Медицина" білім беру бағдарламасы бойынша

Тақырып**: "Анкилозды спондилитпен ауыратын науқастардың клиникалық-иммунологиялық статусы мен ауыз қуысы микробиомының ерекшеліктерін бағалау "**

ӘОЖ 579.61+578.7:616.721-002.77

ҰАҚ A61K 39/395; A61P19/02

Ғылыми кеңесші:PhD, қауымдастық.профессор
№2 ішкі аурулар кафедрасы
Мейрамова Ә.М.

Ғылыми кеңесші: phD, Associate Professor
at Nazarbayev University
School of Medicine Kunz J.

Шетелдік ғылыми кеңесші: phD, Maccabi Healthcare Services,
Ashkelon, Israel Zueva E.E.

Орындаушы: Абуова А.С.

Астана, 2026ж

Кафедра отырысында бекітілді ішкі аурулар №2

Хаттама № 12А бастап "23» маусым 2025 жылғы

Кафедра меңгерушісі _____ м.ғ.д., профессор Айнабекова Б.А.

Өзектілігі

Анкилоздаушы спондилит (АС) – патологиялық процеске жиі қатыса отырып, негізінен осьтік қаңқаға әсер ететін созылмалы, үдемелі қабыну ревматикалық ауруы энтездердің және перифериялық буындардың, сондай-ақ басқа органдар мен жүйелердің.

Әлемде жиілік анықталғаны анықталды анкилозды спондилит спондилит 0.1–0.5% құрайды [Ward M.M. et al., 2019]. АС негізінен ер адамдарда анықталады және осьтік қаңқаға әсер етеді жәнеіле-сакралдық буындардың [Garcia-Montoya L. et al., 2022]. Ауру көбінесе 45 жасқа дейін дебют жасайды, пациенттер ең еңбекке қабілетті жаста болғанда, мүгедектікке және өмір сүру сапасының айтарлықтай төмендеуіне әкеледі [Hwang M.C. et al., 2021].

Этиологиясы және патогенезі анкилозды спондилит қазіргі кезеңде спондилит жеткілікті түрде зерттелген. АС пайда болуының негізгі қауіп факторларына генетикалық бейімділік, жұқпалы агенттер және жарақаттық әсерлер жатады [Voruganti A. және т.б., 2020]. Қазіргі уақытта АС этиологиясындағы осы үш фактордан басқа, жағдай да қарастырыла бастады микробиома ішек, оның аутоиммунды патологиямен байланысы қазіргі уақытта зерттеушілердің жіті назарында болып отыр [Wang Y. et al., 2022].

Маңызды орын да аз емес иммунопатогенезде АС IL-23/IL-17 осінің белсендірілуімен, TNF-α, IL-6, IL-17 және IL-22 өндірісінің жоғарылауымен туа біткен және бейімделген иммундық жауаптың теңгерімсіздігін алады, бұл созылмалы қабынуды сақтайды. энтездерде және патологиялық жағдайға ықпал етеді остеопролиферациялар. Бұл туралы мәліметтер жинақталуда цитокиндік жылжулар шырышты тосқауылдардың микробтық сигналдарымен тығыз байланысты [Chen T. et al., 2024] .

Деректерге сәйкес Tavasolian F. et al АС патогенезінде олардың арасындағы байланыс үлкен рөл атқарады микробиоммен және иммундық жасушалар арқылы, бұл ауруды диагностикалау мен емдеудің жаңа тәсілі ретінде пайдаланылуы мүмкін.

Өзгерістер бойынша 29 зерттеудің жүйелі шолуына сәйкес микробиома орындалған АС бар емделушілерде ішектің Wang L. et al 2022 жылы келесі науқастарда анкилоздаушы спондилитпен құрамының елеулі айырмашылықтары анықталды микробиома ішектің сау адамдармен салыстырғанда. Бұл деректер 92 зерттеудің мета-талдау нәтижелерімен де расталады микробиома ревматикалық аурулары бар науқастардың ішектері, олардың жағдайында ең үлкен айырмашылық бар микробиома ішек дәл диагнозы бар науқастарда байқалды анкилоздаушы спондилит, атап айтқанда β-әртүрлілік көрсеткіштеріне сәйкес [Wang Y. et al., 2022].

Ішек, алайда, қатысатын жалғыз шырышты тосқауыл емес иммунопатогенез АС. Ауыз қуысы микробиотаның тағы бір маңызды резервуарын білдіреді, ол жүйелі қабынуға әсер ете алады және цитокиндік жауап. Бүгінгі күнге дейін зерттеу микробиома ауыз қуысы маңызды қуыстар анықталды биомаркерлер дамыту ревматоидты артрит, жүрек-қан тамырлары

аурулары, Альцгеймер ауруы сияқты аурулар, колоректалды қатерлі ісік және др [Rajasekaran J. et al., 2024]. Ол кезде зерттеу бойынша тек 4 басылым ғана белгілі болғанмикробиома бар пациенттердегі ауыз қуысының АС: Bisanz J. et al (Австралия, 17 науқас), Lv L. et al (Қытай, 37 науқас), Gill T. et al (АҚШ, 14 науқас), Stoll M. et al (АҚШ, 5 пациент). Бірақ біз Орталық Азия аймағында мұндай зерттеулерді таппадық, бұл осы тақырыптың өзектілігін көрсетеді.

Осылайша, бұл бағыттағы зерттеулер сөзсіз ғылыми және практикалық қызығушылық тудырады, өйткені олар АС-дағы иммунопатологиялық бұзылулардың сипаты туралы объективті ақпарат алуға мүмкіндік береді және ерте диагностика, белсенділікті бағалау, ауырлық дәрежесі үшін маңызды құрал бола алады. курс, ауруды болжау және терапияның тиімділігі.

Зерттеудің мақсаты: жағдайдың әсерін бағалау микробиома ауыз қуысының клиникалық ағымына және иммунологиялық пациенттердің профилі бастап анкилоздаушы спондилитпен емдеу.

Зерттеудің міндеттері:

1. Клиникалық ағымның ерекшеліктерін талдау анкилозды спондилит пациенттердің HLA B27 статусына және жынысына байланысты спондилит.
2. Иммунологиялық профильдің жай-күйін және иммунологиялық медиаторлардың зерттелетін топтағы пациенттердегі клиникалық және анамнестикалық көрсеткіштермен байланысын бағалау.
3. Жағдайын зерделеу микробиома бар науқастарда ауыз қуысының анкилоздаушы спондилитпен емдеу.
4. АС-мен ауыратын науқастардың иммунологиялық профилінің клиникалық және зертханалық көрсеткіштерімен және құрамымен байланысын зерттеу микробиома ауыз қуысының
5. Клиникалық, иммунологиялық және микробиомалық жүргізілетін емге байланысты зерттелетін пациенттердегі ерекшеліктер.
6. Ықтимал асқынулардың болжамды модельдерін әзірлеу анкилозды спондилит зерттелетін пациенттердегі спондилит

Материалдар зерттеулер:

Зерттеуге 140 адам қамтылды: 70 верификацияланған диагнозы бар пациенттерге анкилозды спондилит және бақылау тобы дені сау адамдар саны 70 адам.

Зерттеу дизайны: Бір сәттік бақылаулық аналитикалық қималық зерттеу.

Зерттеу әдістері:

1. Жалпы клиникалық әдістер: шағымдарды, ауру тарихын және өмірін жинау, органдар мен жүйелерді объективті тексеру.
2. BASFI индекстерінің көмегімен омыртқа мен буындардың функционалдық бұзылыстарын бағалау жүргізілді (the Bath Ankylosing

Spondylitis Functional Index), BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

3. BASDAI калькуляторының көмегімен аурудың белсенділік дәрежесін бағалау, (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

4. SF-36 (Short Form-36 Health Survey) және ASAS HI (ASAS Health Index) сауалнамалары арқылы өмір сүру сапасын бағалау.

5. Жалпы клиникалық зертханалық зерттеу әдістері: жалпы талдау қанның, биохимиялық қан анализі (ALT, AST, креатинин, жалпы ақуыз, CRP).

6. Иммунологиялық зерттеу: цитокиндерді анықтау және химокиндер sCD40L, EGF, Eotoxin, FGF2, FLT3L, Fractalkine, G-CSF, GM-CSF, GROa, IFNa2, IFNy, IL1a, IL1b, IL1RA, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL12(p40), IL12(p70), IL13, IL15, IL17A. IL17/IL25, IL17F, IL18, IL22, IL27, IP10, MCP1, MCP3, M-CSF, MDC, MIG, MIP1a, MIP1b, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, TGFa, TNFa, TNFb, VEGF-A.

7. Молекулалық-генетикалық зерттеу: HLA B27 анықтамасы.

8. Микробиологиялық зерттеу микробиома ауыз қуысы әдісімен әдіспен 16s реттілік.

9. Алынған деректерді өңдеудің статистикалық әдісі.

Зерттеудің негізгі тобына қосу критерийлері:

- 18-62 жас жылдың
- АС анықталған диагнозы критерийлерге сәйкес модификацияланған Жаңа-Йорк критерийлері және ASAS критерийлері бойынша
- ақпараттандырылған келісімнің болуы

Шеттету критерийлері:

- 18 жастан кіші және 62 жастан жоғары
-АС диагнозын қою үшін критерийлердің жеткіліксіз саны
-ауыр қатар жүретін соматикалық ауруларда және/немесе психикалық ауруларда
- жүктілік немесе лактация
- зерттеу материалын алғанға дейін соңғы 6 айда антибиотиктерді, пробиотиктерді қабылдау
- ауыз қуысының қабыну ауруларында

Ғылыми жаңалығы

Алғаш рет жағдайы зерттелді микробиома бар пациенттердің ауыз қуысының анкилоздаушы Орталық Азия аймағындағы спондилитпен.

Жылы алғаш рет әлемде зерттелгендер ерекшеліктері микробиома АС бар емделушілерде жынысына, HLA B27 статусына және аурудың клиникалық ағымына байланысты ауыз қуысы.

Әлемде алғаш рет өзара байланысты зерттеу жүргізілдіиммунологиялық бейіндегі жәнемикробиома зерттелетін науқастарда ауыз қуысының с анкилоздаушы спондилитпен емдеу.

Алынған нәтижелердің практикалық маңыздылығы.

Алынған мәліметтер фенотиптік ерекшеліктер туралы білімдерін толықтырды анкилозды спондилит спондилит және иммунологиялық маркерлердің рөлі этиопатогенезде АС (05.03.24ж. №43489 авторлық куәлік). Зерттеу нәтижелері жаңаларын анықтады микробиомалық маркерлер анкилозды спондилит спондилит және онымен байланысты метаболизм жолдары NCBI халықаралық мәліметтер базасында тіркелген Sequence Read Archive (SRA) рұқсат нөмірі бойынша BioProject PRJNA1358013. Ескере отырып, айнымалы токтың ағынын болжау бойынша алынған нәтижелер микробиомалық және иммунологиялық маркерлер зерттелген пациенттердегі нәтиженің ықтималдығын есептеуге мүмкіндік берді (авторлық куәлік 03.05.24 ж. №43485).

Қорғауға шығарылатын диссертацияның негізгі ережелері

1. Бар пациенттерде анкилоздаушы оң HLA B27 статусы бар спондилитпен және ер емделушілерде, HLA B27 статусына қарамастан, аурудың клиникалық ағымы ерте дебютпен, көріністермен сипатталды сакроилейта 4 кезең және НФС 3 кезең. Пациенттердің иммундық жағдайын зерттеу кезінде анкилоздаушы HLA-B27-оң статусы бар спондилитпен IL-17A цитокині деңгейінің, HLA-B27-теріс тобында GM-CSF факторының, ерлерде (HLA B27 статусына қарамастан) айтарлықтай жоғарылауы байқалады. - EGF және M-CSF факторларының сенімді жоғарылауы.
2. Іріктемеаралық әртүрлілік микробиома бар науқастарда ауыз қуысының анкилоздаушы спондилитпен индекс бойынша айтарлықтай ерекшеленеді unweighted UniFrac және санының артуымен сипатталады Actinobacteria түрлерге дейін барлық таксономиялық деңгейлерде 2 еседен астам. Микробиома Ерлер де, әйелдер де оң пациенттердің HLA-B27, сондай-ақ тұқымдас бактериялардың сенімді байытылуымен сипатталады Stomatobaculum және Neisseria oralis, ер жынысты науқастарда бактериялар санының статистикалық тұрғыдан айтарлықтай артуы байқалады Propionibacteriales және Absconditabacteriales (SR1), ал ауру әйелдерде босану бактериялары Rothia және Actinobacillus (LEfSe, LDA > 2,0, $p < 0,05$).
3. Бар пациенттерде анкилоздаушы синтетикалық базистік қабынуға қарсы препараттарды қабылдайтын спондилитпен түр бактерияларының салыстырмалы санының елеулі артуы байқалады Oribacterium sinus және Kingella sp. және арттыру қабынуға қарсы G-CSF және IL-17F маркерлері. Гендік-инженерлік биологиялық терапияны алатын емделушілерде айтарлықтай жоғарылау байқалады ретті бактериялардың Coriobacteriales және IL-5 цитокинінің жоғарылауы.

ҚОРЫТЫНДЫЛАР:

1. Бар пациенттерде анкилоздаушы оң HLA B27 бар спондилитпен және ер емделушілерде (HLA B27 мәртебесіне қарамастан) клиникалық ағым ерте дебютпен, көріністермен сипатталды сакроилейта 4 кезең және НФС 3

кезең.

2. Зерттелген емделушілерде төмендегілер айтарлықтай жоғары болды қабынуға қарсы иммуномедиаторлар: IL-17A деңгейі теріс HLA-B27-статусы бар емделушілермен салыстырғанда 2,46 есе жоғары болды (тиісінше 2,95 қарсы 1,2; U = 144; Z = -2,004; p = 0,045), HLA-B27-теріс топта - GM-CSF факторы HLA-B27-позитивті топпен салыстырғанда 9,31 есе жоғары болды (тиісінше 24,2 қарсы 2,6; U = 180; Z = -2,236; p = 0,025, Ерлерде HLA-B27 мәртебесіне қарамастан, EGF деңгейі салыстыру тобымен салыстырғанда 3,76 есе жоғары болды (109 [Q1-Q3: 38-148] қарсы 29 [Q1–Q3: 6,5–55]) және M–CSF деңгейі 2,77 есе жоғары болды (61 [Q1-Q3: 26-98] қарсы 22 [Q1—Q3: 9-49]). б.
3. Корреляциялық қатынастарды зерттеу кезінде: химокин MIG HLA-B27-позитивті емделушілерде (r = 0,381, p = 0,010) және HLA-B27-теріс емделушілерде (r = -0,781, p = 0,013) жоғары беріктіктің теріс корреляциясында дебют жасымен әлсіз күштің оң корреляциясына ие болды. . Науқас әйелдерде жоғары күштің оң корреляциясы анықталды қабынуға қарсы химокиндер MIP1a және цитокиндердің IFNy, Аурудың ұзақтығымен IP10 (тиісінше r = 0,605, p = 0,037, r = 0,599, p = 0,040 және r = 0,577, p = 0,049).
4. Салыстыру кезінде микробиома ауыз қуысының β-әртүрлілігі индексі бойынша бақылау тобынан айтарлықтай айырмашылықты анықтады unweighted UniFrac (PERMANOVA: F = 7,61, p = 0,001; ANOSIM R = 0,24, p = 0,001). Бар пациенттерде анкилоздаушы спондилитпен Actinobacteria түрге дейін барлық таксономиялық деңгейлерде айтарлықтай жоғары болды (негізгі топтағы медианалық үлес 9,46% (Q1-Q3: 5,37–14,27) және 4,67% (Q1-Q3: 5,37–14,27) бақылауларынан 2 еседен астам жоғары болды. 2,92-9,68) метаболизммен өте жоғары күштің оң корреляциялық байланысы бар инозитолфосфаттар (ko00562).
5. Ерекшеліктері микробиомалық оң пациенттердің HLA-B27 әртүрлілігінде тұқымдас бактериялар санының айтарлықтай өскенін көрсетті Stomatobaculum (5,00% (Q1–Q3: 1,00–12,00) қарсы 1,00% (Q1–Q3: 0,00–2,00) HLA-B27-теріс), оның ішінде түрлер Stomatobaculum longum (2,00 % (Q1–Q3: 0,00–6,00) қарсы 0,00% (Q1–Q3: 0,00–0,00)), сонымен қатар Neisseria oralis (22,00% (Q1–Q3: 4,00–44,00) қарсы 2,00% (Q1–Q3: 0,00–18,00)) (LDA > 2, p < 0,05). Еркектерде бактериялардың саны айтарлықтай көп екені байқалды Propionibacteriales және (әйелдерде 4,00% (Q1–Q3: 2,00–8,00) қарсы 2,00% (Q1–Q3: 1,00–4,00)) және Absconditabacteriales (SR1) (1,00% (Q1–Q3: 0,00–5,00) қарсы 0,00% (Q1–Q3: 0,00–1,00)), отбасылар Propionibacteriaceae (4,00 % (Q1–Q3: 2,00–8,00) қарсы 2,00 % (Q1–Q3: 1,00–4,00)) және Porphyromonadaceae (53,00 % (Q1–Q3: 26,00–160,00) 27,00% қарсы (Q1–Q3: 10,00–75,00)), сондай-ақ түр Porphyromonas (53,00 % (Q1–Q3: 26,00–160,00) қарсы 27,00 % (Q1–Q3: 10,00–75,00)). Әйелдерде босанудың салыстырмалы саны жоғары болды Rothia (212,00 % (Q1–Q3: 66,00–464,00) қарсы 106,00 % (Q1–Q3: 49,00–224,00)) және Actinobacillus (10,00 % (Q1–Q3: 1,00–90,00) қарсы 0,00 % (Q1–Q3: 0,00–

1,00).

6. Молшылықтың артуы Porphyromonadaceae және Saccharimonadaceae кілттердің шоғырлануының жоғарылауымен байланысты қабынуға қарсы медиаторлар. Отбасының көптігін арттыру Porphyromonadaceae IL-9 (r = 0,363; p = 0,006), MIP-1α (r = 0,345; p = 0,009), IL-8 (r = 0,325) концентрациясының жоғарылауымен байланысты болды.; p = 0,013), MIP-1β (r = 0,290; p = 0,029), EGF (r = 0,288; p = 0,030), IL-15 (r = 0,288; p = 0,030), IFN-γ (r = 0,267; p = 0,044) және IL-17F (r = 0,266; p = 0,045). Отбасының көптігін арттыру Saccharimonadaceae IL-9 (r = 0,394; p = 0,002), IP-10 (r = 0,321; p = 0,015), IL-8 (r = 0,277) жоғарылауымен корреляцияланған; p = 0,037), IL-6 (r = 0,272; p = 0,041) және GRO-α (r = 0,265; p = 0,047).
7. Алынатын ем түріне байланысты салыстырмалы талдау базистік емде АС бар емделушілерде деңгейлері бар екенін көрсетті қабынуға қарсы G-CSF және IL-17F маркерлері жоғары болды ГИБТ (45 (Q1–Q3:30-58) және 35 (Q1–Q3:22-53) және 10,5 (Q1–Q3: 8,8–15,7) және 9,4 (Q1–Q3: 8.8–15.7) қабылдайтын емделушілерге қарағанда. сәйкесінше 1-10,4F), ал гендік-инженерлік биологиялық терапияны алатын емделушілерде IL-52,4 деңгейі жоғары (Q1-Q3:22-53). 4,37 (Q1–Q3: 1,9–12,0) қарсы 2,4 (Q1–Q3: 0,9–3,0) қарсы).
8. Микробиомдық талдау көрсеткендей, АС тобында базалық терапия бойынша түрлердің салыстырмалы көптігі жоғары болды Oribacterium sinus (1,8% (Q1–Q3: 0,4–4,2) қарсы 0,3% (Q1–Q3: 0,0–0,9) ГИБТ пациенттерінде) және Kingella sp. (0,9 % (Q1–Q3: 0,2–2,1) қарсы 0,1 % (Q1–Q3: 0,0–0,4)). Гендік-инженерлік биологиялық терапия алатын емделушілерде ретті бактериялардың саны айтарлықтай көп болды Coriobacteriales (2,4% (Q1–Q3: 0,8–5,6) қарсы 0,6% (Q1–Q3: 0,1–1,5) базистік емде) (LDA > 2, p ≤ 0,05).
9. Пациенттердегі асқынуларды болжауды талдаудың жүргізілген әдістері анкилоздаушы спондилитпен даму ықтималдығының модельдерін құруға мүмкіндік берді сакроилейта және белгілі бір микробтық таксондар, цитокиндер, аурудың ұзақтығы, кәсіптік зияндылық және темекі шегу сияқты факторларды ескере отырып, бел омыртқасының анкилозы.

Жұмысты сынақтан өткізу. Диссертациялық жұмыс "Астана медицина университеті" КЕАҚ №2 ішкі аурулар кафедрасының отырысында сынақтан өтті, 2025 жылғы 23 маусымдағы №12А хаттама.

Жұмыс нәтижелері ұсынылды:

1) Зертханалық медицинаның ұлттық форумы және "Клиникалық тәжірибеге арналған зертханалық медицинадағы заманауи тенденциялар" халықаралық қатысуымен ғылыми-практикалық конференция, Астана, 21-22 қыркүйек 2023 ж.

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар. Зерттеудің негізгі нәтижелері сегіз басылымда, оның ішінде Қазақстан Республикасы Білім

және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған 3 басылымда, 3 (үш) квартиль Q1 (93) халықаралық рецензияланған мәліметтер базасына енгізілген халықаралық ғылыми басылымдарда жарияланды. процентильмен), Q3 (41 процентильмен, Q3 (37 процентильмен), конференция материалдарындағы 1 тезис. 2 авторлық куәлік алынды.

Зерттеу нәтижелерін денсаулық сақтау тәжірибесіне енгізу. Осы зерттеудің нәтижелері №2 ШЖҚ КМК медициналық-диагностикалық орталығында сынақтан өткізіліп, енгізілді,Астана қ..

Жұмыстың көлемі мен құрылымы.

Диссертация кіріспеден 150 беттен тұрады; әдебиеттерге шолу; материалдар мен әдістер бойынша бөлімдер; өз зерттеулерінің нәтижелерінен үш бөлімнен тұратын негізгі бөлім; қорытындылар; қорытындылар; 150 дереккөзден тұратын пайдаланылған әдебиеттер тізімі:Ағылшын тіліндегі 143 дереккөз және орыс тіліндегі 7 дереккөз. Диссертация мәтіні 15 кесте және 57 суретпен безендірілген.