

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.  
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**МУҲАММАДИЕВА СЕВАРА МУРОДУЛЛАЕВНА**

**АКСИАЛ СПОНДИЛОАРТИТ: СУЯК РЕМОДЕЛЯЦИЯСИ ВА ТАРГЕТ  
ТЕРАПИЯ ТАМОЙИЛЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2024**

**УЎТ: 616.72-002.77:612.018.6-008.74**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Муҳаммадиева Севара Муродуллаевна**

Аксиал спондилоартрит: суяк ремоделяцияси ва таргет терапия  
тамойиллари ..... 3

**Муҳаммадиева Севара Муродуллаевна**

Аксиальный спондилоартрит: ремоделяция костной ткани и аспекты  
таргетной терапии ..... 25

**Mukhammadieva Sevara Murodullaevna**

Axial spondyloarthritis: bone tissue remodeling and aspects of targeted  
therapy..... 46

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 50

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.1.DSc/Tib795 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Набиева Дилдорахон Абдумаликовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Ахмудов Халмурад Садуллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Алиохунова Мавжуда Юсуповна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Рустамова Умида Мухтаровна**  
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25; e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2024 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2024 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.Г. Гадаев**

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

**Н.И. Пулатова**

Илмий даражасини берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**А.Л. Аляви**

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

## КИРИШ (Фан доктори (DSc) диссертация аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, суяк-мушак тизими касалликлари бутун дунёда ногиронликка олиб келувчи етакчи омиллардан биридир. Аксиал спондилоартрит (аксСпА) атамаси радиографик бўлмаган ва рентгенографик аксиал спондилоартрит, яъни анкилозловчи спондилит сифатида маълум. Жараён, одатда, ҳаётнинг иккинчи ўн йиллигида бошланади, эркаклар ва аёллар касалланиш нисбати радиографик аксиал спондилоартритда иккига бир, норентгенологик аксиал спондилоартритда эса бирга бир нисбатда учрайди. “...анкилозловчи спондилит аҳоли ўртасида 0,1-1,5% ҳолларда учрайди, у умуртқа поғонаси, сакроилиак бўғимларнинг аутоиммун яллиғланишига асосланган, касаллик ёш ва ўрта ёшдаги беморларда ногиронликка олиб келадиган ижтимоий аҳамиятга эга...»<sup>1</sup>. Унинг тиббий-ижтимоий аҳамияти ёш аҳолида эрта ногиронлик ривожланиш хавфининг юқорилиги билан боғлиқ бўлиб, бу ўз навбатида юқори иқтисодий харажатларга сабаб бўлади. Шунинг учун бугунги кунда аксСпА ўз ечимини кутаётган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Дунёда аксиал спондилоартритда яллиғланиш ва янги суяк шаклланиши ўртасидаги ўзаро таъсир механизмлари ва уларни аниқлаш суякнинг узок муддатли структуравий шикастланишининг олдини олиш муаммоларига бағишланган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. АксСпА ривожланиш хавфининг асосий тан олинган омили - наслий мойиллик. АксСпА билан оғриган беморларнинг 90% идан кўпида HLA-B27 антигени аниқланади. Бироқ бу генни ташувчиларнинг кўпчилигида касаллик ривожланмаслиги ҳам мумкин. HLA-B27 нинг, бир-биридан ДНК таркибида биргина нуклеотид билан, шунингдек таниб олувчи оқсил эгатининг соҳасида 1-7 аминокислоталарнинг ўзгариши билан фарқ қилувчи 25 та аллеллари (В\*27001-В\*2723) мавжуд. АксСпА клиник кечиши ва кучайиш сабабларини аниқлаш; иммунологик ўзгариш хусусиятларини таққослаш; аксСпАнинг эрта ташхислашда цитокинларнинг ролини баҳолаш; суяк ремодуляцияси ўзгариш даражасини ҳисобга олган ҳолда уни даволаш чора-тадбирларини такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини тубдан яхшилаш, аҳоли саломатлигига эътибор қаратишга йўналтирилган кенг кўламли комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шу муносабат билан “...аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш самарадорлигини, сифатини ва улардан фойдаланиш имкониятини ошириш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш, касалликларни олдини олиш, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш ҳамда ташхис, даволаш ва тиббий ёрдам кўрсатишнинг юқори технологик моделларини яратиш...” бўйича қатор

---

<sup>1</sup> Jeffrey R. Curtis et al. The Annual Diagnostic Prevalence of Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis in the United States Using Medicare and MarketScan Databases. ACR Open Rheumatol. 2021 Nov; 3(11): 743–752.

вазифалар белгиланган<sup>2</sup>. Ушбу вазифаларнинг амалга оширилиши натижасида оилавий шифокорлар ва ревматологлар томонидан кўрсатилаётган тиббий ёрдам ҳамда кўрик ва патронаж тизимини юксалтириш билан бирга анкилозловчи спондилоартритни эрта босқичларда аниқлаш, касалликни самарали даволашга ва ёш аҳоли орасида эрта ногиронлик шаклланишини олдини олиш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамини аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологияларнинг ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий адабиётлар таҳлили<sup>3</sup>.**

Аксиал спондилоартрит патогенетик, иммунологик ва клиник хусусиятларини баҳолаш ва даволашни муқобиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий ўқув юртлирида, жумладан, University of Cincinnati Medical Center (АҚШ), Copenhagen Center for Arthritis Research, Charite University (Германия), University of Alberta (Канада), Cairo University (Миср), University of Oxford, University of Leeds (Буюк Британия), Queensland University of Technology (Австралия), University Medical Center, Université de Versailles (Франция), University of Padua, University of Modena & RE (Италия), La Paz University Hospital (Испания), Universidade Nova de Lisboa (Португалия), University Hospitals Leuven (Белгия), University of Amsterdam (Нидерландия), University of Thessaly (Греция), University Faculty of Medicine (Туркия), Anhui Medical University (Хитой), Сеченев Университети (Россия), Тошкент тиббиёт академиясида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Аксиал спондилоартритни эрта ташхислашда, патогенетик механизмларида, иммуногенетик жихатларида, даволаш тамойилларида бир қатор, жумладан қуйидаги натижалар олинган: даволовчи жисмоний тарбия машқлари юқори клиник самара берувчи номедикаментоз даво сифатида аҳамияти асосланган (San Carlo Hospital of Potenza and Madonna delle Grazie

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

<sup>3</sup> Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи қуйидаги манбалар асосида амалга оширилди: [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), [cyberleninka.ru](http://cyberleninka.ru), [www.charite.de](http://www.charite.de), [www.ualberta.ca](http://www.ualberta.ca), [www.ox.ac.uk](http://www.ox.ac.uk), [www.uvsq.fr](http://www.uvsq.fr), [www.idipaz.es](http://www.idipaz.es), [www.uth.gr](http://www.uth.gr), [www.uva.nl](http://www.uva.nl), [www.unl.pt](http://www.unl.pt), [www.english.ahmu.edu.cn](http://www.english.ahmu.edu.cn), [www.gbiomed.kuleuven.be](http://www.gbiomed.kuleuven.be), [www.international.unimore.it](http://www.international.unimore.it), [www.cu.edu.eg](http://www.cu.edu.eg), [www.qut.edu.au](http://www.qut.edu.au), [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Hospital of Matera, Италия); касаллик ривожланишида “интерлейкин-17/интерлейкин-23 ўқи” анкилозловчи спондилоартрит патогенетик занжиридаги етакчи ўрни исботланган (Osaka University Graduate School of Medicine, Япония); ичак дисбактериози анкилозловчи спондилоартрит ривожланишида ва касаллик келиб чиқишидаги ўрни ўрганилган (School of Basic Medical Science, Dalian Medical University, Хитой); Anti-CD74 биомаркери касаллик эрта рентген олди даврларида текширилиши касалликни ташхислашдаги янги меъзон сифатида тахмин қилинган (Ruhr University Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Германия); янги гуруҳ дори воситалари - таргет базисли яллиғланишга қарши ҳамда ген инженер биологик препаратлар касалликни фаоллигини камайтиришда хусусан, умуртқа поғонасида шаклланивчи анкилозланиш жараёнини секинлашишида юқори самарадорлиги аниқланган (Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Нидерландия);

Жаҳонда аксиал спондилоартритни эрта ташхислаш, патогенетик ва иммуногенетик механизмларни аниқлаш, даволаш ва касаллик сабабли эрта ногиронликни олдини олиш чора-тадбирларини такомиллаштириш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сўнгги йилларда дунёнинг ривожланган давлатларида аксСпАни ўрганиш бўйича бир қатор тадқиқотлар олиб борилган. Бугунги кунга қадар жаҳонда унинг патогенетик механизмлари ҳақида маълум илмий тушунчалар ишлаб чиқилган: аксСпАни интерлейкин-17, интерлейкин-23 каби яллиғланиш олди цитокинлар билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган (A. Ceribelli, 2021; Ch.Ritchlin, 2020); анкилозловчи спондилоартрит ва HLA-B27 аллель ташувчилари ўртасидаги ассоциация исботланган (B.Chen, 2017, N.Jah, 2020); анкилозловчи спондилоартрит ривожланишида ERAP-1, ERAP-2 ген полиморфизмларининг таъсири ўрганилган (L.Rahmavati 2022, M. Ebrazeh 2020); бир қатор йирик тадқиқотлар анкилозловчи спондилоартритни эрта ташхислашга ёрдам берувчи янги биомаркер - Anti-CD74 га бағишланган (A.Marwa, 2020).

Ўзбекистонда сўнгги йилларда анкилозловчи спондилит (АС)ни ўрганишга бағишланган қатор илмий ишлар олиб борилмоқда. Улар асосан АС даги клиник ёки иммуногенетик, ёки юрак-қон томир бузилишларига бағишланган. Бу ишлар, хусусан, АСда буйраклар шикастланишини ўзига хос хусусиятлари, сийдик чўкмасининг бузилиши ва дори воситаларини буйрак фаолиятига салбий таъсири (Наимова Ш.А., 2021); анкилозловчи спондилоартритнинг клиник кечиши билан иммуногенетик кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлиги, юрак-қон томир тизими ҳолати, HLA-B27 ген полиморфизми хусусиятлари (Исламова Д.Н., 2022); COVID-19 ўтказган беморларда анкилозловчи спондилоартритнинг клиник-иммунологик хусусиятлари ва даволаш-профилактика чораларини олиб боришда янги ёндашувлар (Ахмедов Х.С., Абдурахманова Н.М., 2022); анкилозловчи спондилоартритда минераллар алмашинуви бузилишининг клиник-патогенетик аҳамияти ва уни коррекциялаш йўллари (Пулатова Ш.Б., 2023); COVID-19 ўтказган беморларда эндотелиал

дисфункция негзида анкилозловчи спондилоартритнинг кечиш хусусиятлари (Рахимова М.Б., 2023) ва бошқаларни ўрганишдан иборат. Бироқ, юқоридаги илмий адабиёт манбаларидаги маълумотларда АксСпА билан оғриган беморларда касалликнинг эрта даврида клиник кечиши, иммун ҳолатдаги ўзгаришлар ва яллиғланиш олди цитокинларининг ўзгариши тўлиқ ўрганилмаганлигини тасдиқлайди. Шунингдек, аксСпАни эрта ташхисида суяк ремоделяциясини кўрсатувчи маркерларнинг ўрни тўлиқ аниқланмаган, умуртқа поғонасининг суяк-бўғим тузилмаси зарарланишидаги ўзгаришлар ва ногиронлик ривожланишини кечиктириш усуллари хисобга олган ҳолда даволаш чоралари ишлаб чиқилмаганлигидан далолат беради.

АксСпАда умуртқа поғонасининг анкилозланиши асосан ёш, меҳнатга лаёқатли эркак аҳоли қатламининг ҳаёт сифатини пасайишига, доимий ногиронлик ва меҳнат қобилиятини йўқолишига олиб келишини хисобга олиб, ушбу касалликни эрта аниқлаш ҳамда ўз вақтида даволаш амалий аҳамиятга эга.

**Диссертация тадқиқотининг у бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №011800229 «Ички касалликларни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги усуллари излаш. Профилактиканинг оқилона усуллари» (2019-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** аксиал спондилоартрит клиник кўринишларининг кечиш хусусиятлари ва таянч-ҳаракат тизими шикастланишларини баҳолаш, шунингдек, у билан касалланган беморларни эрта ташхислаш ҳамда иммунологик ўзгаришларнинг ривожланишини баҳолаган ҳолда таргет терапия чораларини такомиллаштиришдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

анкилозловчи спондилит ва норентгенологик аксСпА беморларда касалликнинг клиник кўриниши, фаоллиги, функционал бузилишларининг хусусиятларини таҳлил қилиш;

анкилозловчи спондилит ва норентгенологик аксСпА билан оғриган беморларда умуртқа поғонаси бел қисми ва сон суяги бўйни суяк минерал зичлигининг касаллик фаоллиги ва босқичи билан боғлиқлигини ўрганиш;

анкилозловчи спондилит ва норентгенологик аксСпА билан оғриган беморларда остеокальцин ва I-тип коллагеннинг C-телопептиди (CrossLaps), В-каппа ядроли омил фаоллаштирувчи рецепторининг лиганди (RANKL), остеопротегерин (OPG) даражаси каби остеопролиферация ва остеорезорбция биомаркерлари концентрациясининг ўзгаришини ва касаллик фаоллиги билан боғлиқлигини ўрганиш;

анкилозловчи спондилит ва норентгенологик аксСпА билан оғриган беморларда суяклар ремоделяцияси ва уни тартибга солиш ҳолатини, касалликнинг клиник ва рентгенологик ўзгаришлари билан боғлиқлигини баҳолаш;

ўсма некрози омили- $\alpha$  (ЎНО- $\alpha$ ) ингибитори билан даволанган аксиал спондилоартрит билан оғриган беморларда цитокинлар концентрациясининг

ўзгаришини касаллик фаоллиги ва структур ўзгаришлар билан боғлиқлигини аниқлаш;

интерлейкин-17А (ИЛ-17А) ингибитори билан даволанган аксиал спондилоартрит билан оғриган беморларда цитокинлар концентрациясининг касаллик фаоллиги ва структур ўзгаришлар билан боғлиқлигини баҳолаш;

аксиал спондилоартрит билан оғриган беморларда Янус-киназа ингибиторларининг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида аксиал спондилоартрит билан оғриган Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси ревматология, кардиоревматология, ихтисослашган артрологик амбулатор даволаш курси (ИАДК) бўлимларида стационар ва амбулатор даво олган 252 нафар беморлар ва назорат гуруҳини ревматологик анамнезга эга бўлмаган 70 нафар соғлом кўнгиллилар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида аксиал спондилоартрит билан касалланган беморларда анкилозловчи спондилит ва нр-аксСпАнинг клиник кўриниши ва иммунитет ҳолатининг хусусиятлари, яллиғланиш олди цитокинлари кўрсаткичлари, суяк метаболизмининг маркерлари, таргет даволашнинг самарадорлиги натижалари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумий клиник, клиник-функционал, биокимёвий, иммунологик, рентгенологик, яллиғланиш олди цитокинлари, суякнинг минерал зичлиги (СМЗ) Lunar Prodigy Primo (США) General Electric HEALTH CARE (2016 й.) икки энергияли рентген абсорбциометрия натижалари, суяк ремодуляцияси маркёрларини аниқлашда остеокальцин (ОК), CrossLaps, OPG ва RANKL концентрацияси ҳамда цитокинлар (ЎНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-17А) иммунофермент анализ усули, шунингдек статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

аксиал спондилоартрит билан оғриган беморларда касалликнинг дастлабки босқичларидаёқ суяк минерал зичлиги бузилишлари кузатилиши, ҳамда цитокин профили (ЎНО- $\alpha$ , ИЛ-6 ва ИЛ-17А) номутаносиблиги билан боғлиқлиги асосланган;

аксиал спондилоартрит суяк массасига тизимли салбий таъсир кўрсатиши ҳисобига беморларнинг сон суяги бўйнида, умуртқа поғонаси бел қисмида суяк минерал зичлигининг пастлиги аниқланган;

умуртқа поғонасида структур ўзгаришлар ривожланишида остеокальцин ва CrossLaps, RANKL, OPG даражаси ва сўнгги икки маркер нисбатининг диагностик аҳамияти асосланган;

аксиал спондилоартритда ЎНО- $\alpha$  ингибиторлари билан даволанган беморларда аниқ клиник ва лаборатор самара кузатилишига қарамасдан ИЛ-17А нинг юқори концентрацияси сабабли умуртқа поғонасидаги структур ўзгаришлар давом этиши аниқланган;

аксиал спондилоартритнинг аксиал шаклида дастлаб ИЛ-17А ингибиторларини қўллаш, нафақат касаллик фаоллигининг камайишига, балки умуртқа поғонасида структур ўзгаришларининг барқарорлашига ижобий таъсири асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

“Аксиал спондилоартритда суяк ремоделяциясини эрта ташхислаш” дастур ёрдамида касалликка чалинган беморларда умуртқа поғонасининг анкилозланишини эрта ташхислаш ва ногиронлик хавфини олдини олиш имкони яратилган;

ЎНО- $\alpha$ , ИЛ-17А ва OPG, CrossLaps даражаси, OPG/RANKL нисбатини ўрганиш ёрдамида умуртқа поғонасидаги ва периферик суяк тузилмаси ўзгаришларини эрта аниқлаш алгоритми ишлаб чиқилган;

аксиал спондилоартрит билан оғриган беморларда касалликнинг фаоллиги, скелетдан ташқари белгилари, цитокинлар профили даражасига қараб даволаш самарадорлигини ошишига ва касалликнинг асоратларини олдини олиш имкони яратилган;

аксиал спондилоартрит билан касалланган беморлар учун тавсия этилган алгоритмлар ёрдамида диагностика ва даво чораларини модификациялаш, даволаш самарадорлигини ошишига ва эрта ногиронликнинг олдини олишга олиб келиши асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқот жараёнида замонавий усуллар ва ёндашувлардан фойдаланиш, назарий маълумотларни олинган натижаларга мослиги, ўтказилган текширувларнинг услубий тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, унга статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги ҳамда тадқиқот натижаларини халқаро ва маҳаллий маълумотлар билан ўзаро мослиги, хотима ва олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти аксСпА да суяк қайта тикланиши туфайли иммунологик ўзгаришлар негизида касалликнинг клиник кечиш хусусиятлари, у билан оғриган беморларда иммун профилга нисбатан базисли давони қабул қилиш касалликнинг оғир кечишини, умуртқа ва суяк тизимида жиддий структур ўзгаришларни олдини олиш йўлларига аниқлик киритилганлиги, ЎНО- $\alpha$ , ИЛ-17, OPG ва CrossLaps даражаси, OPG/RANKL нисбатини ўрганиш ёрдамида нафақат касалликнинг фаоллиги пасайиши, балки умуртқа поғонасида синдесмофитлар ривожланишини тўхтатиш имконияти яратилиши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти аксСпА билан оғриган беморларда суяк ремодуляцияси кўрсаткичлари маълумотларига асосланиб, даво чораларини эрта бошланиши касалликнинг авжланишини ва асоратларининг олдини олиш, ногиронлик ривожланиши муддатини узайтириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга эришилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.**

Тошкент тиббиёт академиясининг Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2024 йил 24 апрелдаги 04/092 - сонли хулосасига кўра:

аксиал спондилоартритни эрта аниқлаш, қиёсий ташхис ўтказиш, даволаш чора-тадбирларини эрта бошлаш мақсадида олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан, Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 10.11.2023-йилдаги 99-сонли буйруқ,

Фарғона шаҳар тиббиёт бирлашмаси бўйича 16.11.2023-йилдаги 131-УМ-сонли буйруқ ҳамда Урганч шаҳар кўп тармоқли марказий поликлиникаси бўйича 25.12.2023-йилдаги 106-сон буйруқ билан амалиётга жорий этилган.

аксиал спондилоартрит билан оғриган беморларда суяк минерал зичлигининг ўзгаришини эрта ташхислаш касалликда қайтмас структур бузилишлар авж олиб боришининг олдини олиш ва бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 3 600 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 1 200 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

аксиал спондилоартрит билан касалланган беморларда касаллик фаоллигини ва суяк зичлиги бузилишини эрта ташхислаш касалликни даволаш чора тадбирларини мувофиқлаштиришга имкон берди. Натижада беморнинг шифохонада қолиш муддатини 14,8 кундан 10,07 кунгача қисқартириб шифохонада қолиш тўлов миқдори 178 минг сўмга камайтирган ва 70% беморларда касалликни ремиссия даврига ўтказишга имкон берган.

аксиал спондилоартрит билан касалланган беморларда диффуз суяк йўқотилиши маркерларини ва суяк минерал зичлигининг бузилишини эрта ташхислаш касалликни даволаш чора тадбирларини мувофиқлаштиришга имкон берди. Натижада беморда иммун яллиғланиш жараёнини камайтириш мақсадида базис дори воситаларни қўллаш тавсия этилган ва шифохонада бўлиш даврининг бир неча кунга қисқартирилиши ҳисобига дори-дармон кам талаб этилган.

аксиал спондилоартрит билан касалланган беморларда даволаш чора тадбирларини мувофиқлаштириш ремиссия даврини узайиши ва бюджетдан ташқари маблағларни 970 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

аксиал спондилоартрит билан оғриган беморларда ген-инженер биологик дори-воситаларни қўллаш тизимли асоратлар ривожланишини, ногиронлик ва касаллик зўрайишини олдини олиш, меҳнат қобилиятини узоқ муддатга сақлаб қолишига имконият берган

Олинган натижаларнинг амалиётга жорий этилиши аксиал спондилоартрит билан оғриган беморларда суяк минерал зичлигининг ўзгаришини эрта ташхислаш касалликнинг авж олиб боришини олдини олиш ва даволаш чора тадбирларни мувофиқлаштириш имкон берган. Муҳаммадиева Севара Муродуллаевнанинг “Аксиал спондилоартрит: суяк ремоделяцияси ва таргет терапия тамойиллари” мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академиясининг 2023 йил 2 ноябрдаги 09/10014- сонли хати юборилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 7 та, жумладан, 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 28 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14 та мақола, жумладан, 10 таси маҳаллий ва 4 таси халқаро илмий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олти боб, хотима, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 196 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, унинг мақсади, вазифалари, объект ҳамда предметлари белгиланган, Республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, ишнинг назарий ҳамда амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Аксиал спондилоартритни ташхислаш ва даволашга замонавий қарашлар (адабиётлар шарҳи)”** номли биринчи бобида аксСпА муаммосининг назарий жиҳатлари кўриб чиқилган, илмий маълумотлар тизимлаштирилган, касалликда суяк ремоделяциясининг патогенези, клиник хусусиятлари ҳамда ушбу патологияни ташхислашга замонавий ёндашувлари ҳақидаги сўнгги фикрлар баён этилган. аксСпА билан оғриган беморларда умуртқа поғонаси суяк-тузилмасига таъсири тўғрисидаги замонавий адабиёт манбалари ўрганилган ва таргет терапия тамойиллари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **“Беморларнинг клиник тавсифи, тадқиқот материаллари ва усуллари”** номли иккинчи бобида тадқиқот дизайни, унинг материал ва усуллари, беморларнинг клиник тавсифи, тадқиқот натижаларига статистик ишлов беришда фойдаланилган усуллар келтирилган. Тадқиқот учун Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси (ТТА КТК)нинг ревматология, кардиоревматология, артИАДК бўлимларида 2018-йилдан 2023-йилгача амбулатор ва стационар даво олган 25 дан 65 ёшгача (ўртача ёши  $37,6 \pm 11,7$ ) бўлган 252 нафар аксиал спондилоартрит (аксСпА) ташхиси билан даволанган беморлар киритилди. Назорат гуруҳига шу ёшдаги, ревматологик анамнезга эга бўлмаган, 70 нафар соғлом кўнгиллилар олинди. Тадқиқот мақсадидан келиб чиқиб, барча беморлар 2та гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ - 1984 й. ишлаб чиқилган модификацияланган Нью-Йорк клезонларига жавоб берувчи, анкилозловчи спондилит (АС)ли 176та бемор, 2-гуруҳ - 2009 й.да ишлаб чиқилган ASAS 2009й. мезонларига мос келувчи, яъни норентгенологик аксСпА (нр-аксСпА)ли 76 та бемор. 252 нафар беморларнинг 66 (26,2%) нафарини аёллар, 186 (73,8%) нафарини эркеклар ташкил қилди, касалликнинг аксиал шакли 165 нафар (65,48%) беморларда, периферик шакли - 87 (34,52%) нафарида кузатилган. АксСпА билан оғриган беморларнинг 225 нафарида (89,3%) HLA-B27 антигени аниқланди. Кузатув гуруҳидаги беморларда касаллик давомийлиги 1 йилдан 25 йилгача, ўртача  $13,9 \pm 7,5$  йилни ташкил қилди. Беморларнинг 76 нафарини (30,2%) касалланганига 5 йилгача

бўлганлиги, 5 йилдан 10 йилгача - 124 (49,2%) ҳамда 10 йилдан ортиқ – 118 нафар (20,6%) беморларда аниқланди.

Касаллик анамнези маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, аксСпАнинг илк белгилари пайдо бўлган вақтда беморларнинг ўртача ёши  $33,8 \pm 8,5$  ни ва касалликни биринчи белгилари пайдо бўлиши ҳамда ушбу ташхисни тасдиқланиши орасидаги ўртача давр  $9,4 \pm 4,6$  йилни ташкил этган. Кузатувдаги беморлардан касалликнинг фаоллиги ҳамда бўғим синдромининг яққоллиги ASDAS ва BASDAI шкаласи ёрдамида аниқланди, функционал фаоллиги эса BASFI индекси ёрдамида баҳоланди, оғриқли энтезисларни баҳолаш MASES шкаласи ёрдамида ўтказилди, BASMI метрологик индексдан умуртқа ва чанок-сон бўғими ҳаракатчанлигини объектив баҳолашда фойдаланилди. Касалликнинг периферик шаклида 44 та периферик бўғимларда оғриқ ва шиш белгилари мавжудлиги бўйича бўғимлар кўшимча равишда кўрикдан ўтказилди ҳамда оғриққа 100-миллиметрли визуал аналогли шкала (ВАШ) ёрдамида баҳо берилди. Беморларнинг барчасида думғаза-ёнбош бўғимида ўзгариш борлигини ҳамда сакроилиит даражасини аниқлаш мақсадида тос суягининг обзорли тасвири олинди, mSASSS шкаласи бўйича умуртқа поғонаси зарарланиш даражасини аниқлаш мақсадида эса умуртқа поғонасининг MPT/МСКТ ўтказилди.

Суякнинг минерал зичлиги (СМЗ) Lunar Prodigy Primo (АҚШ) General Electric HEALTH CARE (2016й.) икки энергияли рентген денситометрия аппарати ёрдамида аниқланди. ОП ташхиси (халқаро клиник денситометрия жамияти – ISCD тавсияларига мувофиқ) 50 ёшдан ошган эркакларда ОП ташхиси T- критерий -  $2,5$  SD дан кам бўлганда, 50 ёшдан кичик эркакларда - Z - критерий бўйича  $2,0$  SD дан паст бўлган қийматида қўйилди. Барча текширилган беморларда остеокальцин (ОК), CrossLaps ва остеокластогенезнинг асосий регуляторлари - OPG ва RANKL концентрацияси - қон зардобида иммунофермент анализ усули ёрдамида баҳоланди, яллиғланиш олди цитокинлари бўлган интерлейкин-17А, интерлейкин-6,  $\alpha$ -ўсма некроз омили ( $\alpha$ -ЎНО) иммунофермент текшируви усули ёрдамида аниқланди.

Барча беморларда ҳаёт сифатини баҳолаш мақсадида SF-36 саволномаси ҳамда АС билан касалланган беморлар учун махсус тайёрланган ASQoL саволномаси бўйича сўровнома ўтказилди, даволаш динамикаси ASAS (ASAS20 ва ASAS40) мезонларига мувофиқ равишда фоиз нисбатида баҳоланди.

Диссертациянинг учинчи боби “**Хусусий тадқиқотлар натижалари ва уларнинг муҳокамаси**” деб аталиб, унда аксСпА билан касалланган 252 нафар беморларнинг клиник, биокимёвий ва функционал текширув натижалари таҳлил қилинган. Беморлар иккита катта гуруҳга ажратилган: I гуруҳ – норентгенологик аксСпА билан касалланган 76 нафар беморлар, II гуруҳ – рентгенологик аксСпА, яъни АС билан касалланган 176 нафар беморлар ташкил қилди. I гуруҳидаги беморларнинг ўртача ёши  $38,2 \pm 11,5$  йилни, II гуруҳ  $32,4 \pm 3,8$  ёшни ташкил этди. Иккала гуруҳ беморларининг асосий шикоятлари эрталабки қарахтлик бўлиб, у I гуруҳидагиларнинг

86,4%, II гуруҳдагиларни 53,6% кузатилди; белда оғриқ I гуруҳда 74,4%, II гуруҳнинг 66,1% қайд этилди; бўғимлардаги шиш (касалликнинг периферик шакли билан касалланган беморларда) I - 56,1%, II гуруҳнинг 46,1% беморларида кузатилди; ҳаракат чекланиши I - 59,1%, II –гуруҳнинг 44,3% беморларида аниқланди.

Касалликнинг фаоллик даражаси таҳлил қилинганда, ASDAS ва BASDAI бўйича ўта юқори фаоллик I гуруҳида  $4,8 \pm 0,82$  балл ва  $5,6 \pm 1,4$  балл, ўрта-юқори фаоллик ҳамда ўртача фаоллик II гуруҳида  $3,4 \pm 0,41$  балл ва  $3,7 \pm 0,65$  балл аниқланди.

ВАШ бўйича оғриқ синдроми I гуруҳида яққол ( $8,12 \pm 1,09$ ), II гуруҳида сезиларсиз ( $6,6 \pm 1,32$ ) даражада баҳоланди. MASES бўйича оғриқли этезислар индекси I гуруҳидаги беморларда  $8,04 \pm 1,4$ , II гуруҳида  $7,1 \pm 0,51$  тенг бўлди.

АС билан оғриган беморларнинг ўртача ёши, касалликнинг бошланишидаги беморларнинг ўртача ёши, беморлар орасида эркакларнинг устунлиги аниқланди. АСнинг кеч ташхиси қўйилиши - касаллик бошланганидан кейин ўртача  $9,4 \pm 4,6$  йилга кечикиши эътибор талаб қилади. Рентгенологик ўзгаришларгача бўлган босқичда АС ташхисини қўйиш қийинлиги билан бир қаторда, терапевтлар, неврологлар ўртасида касалликнинг эрта клиник белгилари ҳақида билим етарлича эмаслиги, касалликнинг дастлабки босқичларида ташхисни қўйишни чеклаб қўйган кўринади.

АС билан даволанган беморларда умуртқа поғонаси бел қисми зарарланишининг клиник белгилари устунлик қилди. Умуртқа поғонасидаги яллиғланишли бел оғриғи юқори фоизларда аниқланди - 74,3% гача. Беморларнинг 1/3 қисмида сакроилиитнинг клиник симптоматикаси аниқланди ва 69,84% ҳолларда тос суяклари рентгенографияси билан ва 30,16%да МРТ да тасдиқланди, бу эса бу текширишнинг спондилоартрит ташхисидagi аҳамиятини оширади.

АксСпАда патологик жараёнга энтезларнинг (энтезит), периферик бўғимларнинг (артрит), кўп ҳолларда кўз (увеит) ва аорта равоғи (аортит)нинг тез-тез иштирок этиши ҳам хос. Бундай ҳолда касалликнинг прогнози нафақат таянч-ҳаракат тизими зарарланишига, балки бошқа аъзоларнинг зарарланиши (скелетдан ташқари кўринишлар (СТК)) билан аниқланиши мумкин. АксСпА билан оғриган беморларнинг деярли 42 фоизида СТКнинг ҳар қандайи учраши кузатилган, увеит ва юрак патологияси эса касалликнинг ёмон прогнози ва беморлар ногиронлигининг хавф омиллари деб ҳисобланади.

Беморларнинг ярмида кокситнинг клиник белгилари қайд этилди. Кўпгина тадқиқотчилар кокситни касалликнинг ёмон прогностик омилли сифатида қарайдилар. Бизнинг тадқиқотимизда чаноқ сон бўғимлари зарарланиши 120 нафар (47,6%) беморда аниқланди. Бошқа зарарланган бўғимларга келсак, асосан оёқ: тизза, болдир товон бўғимларининг артрити қайд этилди. Энтезитнинг тарқалиши - 9,5% учради. Камдан-кам ҳолларда 3та беморда дактилит аниқланди. Увеит беморларнинг 82 тасида (32,5%), асосан бир томонлама қайд этилди. Протеинурия билан намоён бўлган

нефропатия кўринишидаги буйрак шикастланиши 11та беморда (4,36%) аниқланган, аорта ва аорта қопқоғи шикастланиши нисбатан кам (2,77%) учради.

Спондилитнинг рентгенологик белгиларидан олдинги бўйлама бойламасининг оссификацияси (беморларнинг 42,8%да) аниқланди. Беморларнинг 14,3% "Бамбук" таёқчаси симптоми камроқ тарқалганлиги қайд этилди, бу эса узок муддатли спондилитни кўрсатади. Синдесмофитлар – беморларнинг 1/4 қисмида аниқланди, бундан кўриниб турибдики, бу белгининг аксСпАли беморларда спондилоартрит ташхисидаги ролини камайтирмайди. Беморларнинг 26,7% да умуртқа поғонасидаги дегенератив ўзгаришлар, шу жумладан диск чурраси 16,7% ҳолларда ва 21,4% ҳолларда диск протрузияси аниқланди. Ўрганилган 176 нафар беморларда рентгенограммада икки томонлама сакроилиит қайд этилди, хусусан 35,7% да СИБнинг тўлиқ анкилози аниқланди, бу эса анкилозловчи спондилоартритнинг кўп йилдан бери мавжудлигини кўрсатади. МРТ текшируви натижаларига кўра, спондилит ва сакроилиит белгилари билан бирга дегенератив ўзгаришлар, шу жумладан диск чурраси ва диск протрузияси аниқланган. Ўпкалар тириклик сиғими ва Iсонияда жадал чиқарилган нафас ҳажми (1ЖЧНХ) камайиши беморларнинг 27,1% да қайд этилди. Бу ўзгаришларнинг келиб чиқиш сабаби ҳам спондилит, ҳам умуртқа-қовурға ва қовурға-ўмров бўғимларнинг шикастланиши туфайли бўлиши мумкин.

Бир қатор ревматологлар остеопорозни (ОП) АСнинг кенг тарқалган асоратлари деб ҳисоблайди, аммо сўнгги йиллардаги баъзи нашрларда АСдаги ОП асорат сифатида эмас, балки коморбид ҳолат сифатида муҳокама қилинади. Шу муносабат билан аксСпА билан оғриган беморларда ОП ва остеопения (ОПе) диагностикаси ўзига хос хоссаларга эга.

Тадқиқотда иштирок этган аксарият беморлар 50 ёшдан кичик бўлганлари учун СМЗни баҳолаш учун Z-мезон ишлатилди. Беморларда денситометрия натижаси маълум нуқталарда Z-мезонининг энг кичик қиймати бўйича ҳисобга олинган. СМЗ кўрсаткичи сон суяги бўйни ва умуртқа поғонаси бел қисмида баҳоланди.

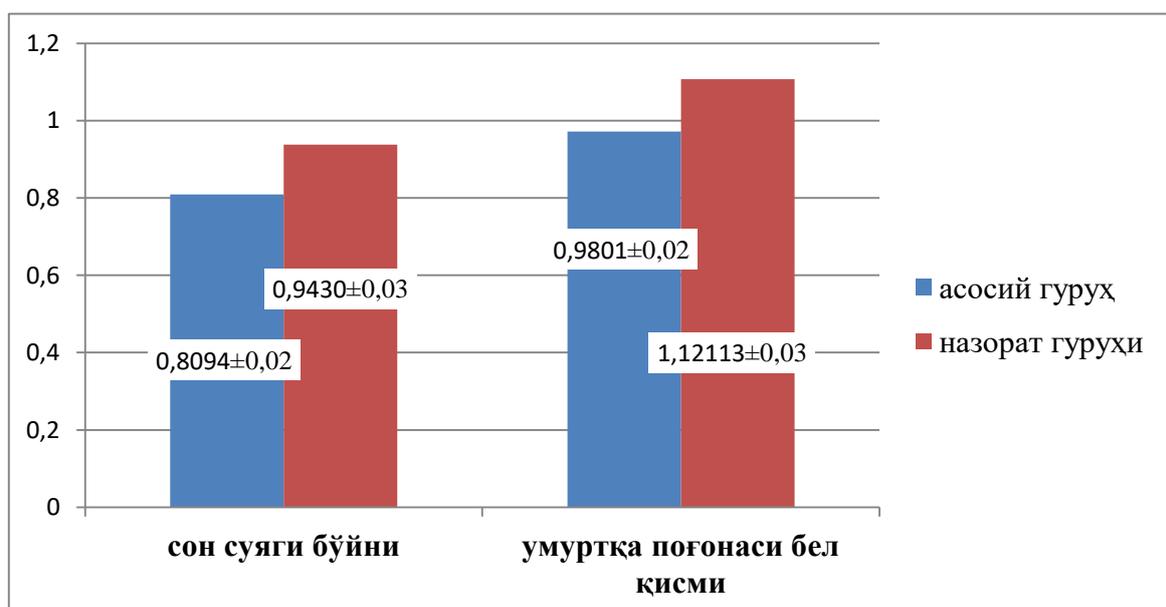
аксСпА билан оғриган беморларда назорат гуруҳи билан солиштириганда СМЗ нинг статистик жиҳатдан сезиларли пасайиши ҳам сон суяги бўйнида, ҳам бел умуртқасида аниқланди. Шундай қилиб, аксСпАли беморларда сон суяги бўйнининг СМЗ  $0,8094 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> ни, Z- мезон бўйича ва  $-1,41 \pm 0,16$  SDни, назорат гуруҳида эса мос равишда  $0,9430 \pm 0,03$  г/см<sup>2</sup>, ва  $-0,25 \pm 0,14$  SD ( $p < 0,05$  ва  $p < 0,05$ )ни ташкил қилди (расм 1).

АксСпА ли беморларда (асосий гуруҳ) бел умуртқасидаги СМЗ  $0,9801 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> ни ва  $-0,82 \pm 0,15$  SD бўлди, назорат гуруҳида эса  $1,1213 \pm 0,03$  г/см<sup>2</sup> ва  $-0,16 \pm 0,13$  SD, кўрсаткичлар билан таққослаганда – ( $p < 0,05$  ва  $p < 0,05$ ).

АС билан оғриган беморлар гуруҳида СМЗнинг нормал кўрсаткичлари 38,9% ҳолларда, назорат гуруҳида эса – 68,6% ҳолатда аниқланди. Асосий гуруҳдаги остеопеник синдром (ОПС) 147 та (58,3%)

беморларда: ОПе – 61та (24,2%) ва ОП – 86та (34,1%) топилган (расм 2). Назорат гуруҳида ОПС тадқиқотда қатнашганларнинг 22 тасида (31,4%) аниқланди: ОПе – 17та (22,8%) ва ОП – 6 та (8,6%) ҳолатда аниқланди.

Денситометрик параметрларни баҳолашда, АСнинг рентгенологик босқичидан қатъи назар барча беморларда сон суяги бўйнининг СМЗ ва Z-мезоннинг, назорат гуруҳи билан таққослаганда сезиларли пасайиши аниқланди. Бел умуртқасидаги кўрсаткичларни ўрганганда СМЗ ва Z-мезонларининг II ва III рентген босқичлари бўлган беморларда назорат гуруҳи билан таққосланганда сезиларли пасайди, IV босқичда эса СМЗ ва Z-мезонлари назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан сезиларли даражада фарқ қилмади.



**Расм 1.** Асосий ва назорат гуруҳидагиларнинг суяк минерал зичлиги ўртача кўрсаткичлари (г/см²)

Беморлар гуруҳида рентген босқичига кўра денситометрик кўрсаткичларни солиштирилганда, бел умуртқасида рентгенологик ўзгаришлар ривожланишига қараб ушбу кўрсаткичларнинг ҳам ошиши аниқланди. Сон суяги бўйнида АС рентген босқичининг ошиши билан денситометрик кўрсаткичларда сезиларли фарқлар олинмади.

Тадқиқотимиз натижаларига кўра бел умуртқасида энг паст денситометрик кўрсаткичлар АС нинг II рентгенологик босқичида аниқланди ва  $0,8512 \pm 0,02$  г/см² ни ташкил қилди, АС нинг IV радиологик босқичи бўлган беморларда энг юқори кўрсаткич:  $1,1003 \pm 0,03$  г/см² ( $p < 0,05$ ) ёки мос равишда –  $1,61 \pm 0,19$  SD ва  $-0,47 \pm 0,14$  SD ( $p < 0,05$ ) аниқланди.

Сон суяги бўйнида, ушбу параметрлар таққосланганда, кўрсаткичлардаги фарқлар ишончсиз бўлди. АС нинг II рентгенологик босқичида сон суяги бўйнида энг паст кўрсаткичлар СМЗ  $0,81021 \pm 0,03$  г/см² га бўлди, IV радиологик босқичида эса –  $0,8502 \pm 0,01$  г/см² ( $p = 0,063$ ), мос равишда  $-1,83 \pm 0,02$  SD ва  $-1,09 \pm 0,03$  SD ( $p = 0,072$ ) аниқланди.

Шундай қилиб, олинган натижалар АС билан оғриган беморларда рентгенологик ўзгаришларнинг ривожланиши билан умуртқа поғонаси бел қисмида денситометрик параметрларнинг ҳам ошишини кўрсатди.

АСнинг кечки босқичи бўлган беморларда умуртқа поғонасининг СМЗ даражаси соғлом одамларникидан сезиларли даражада фарқ қилмаслиги аниқланди.

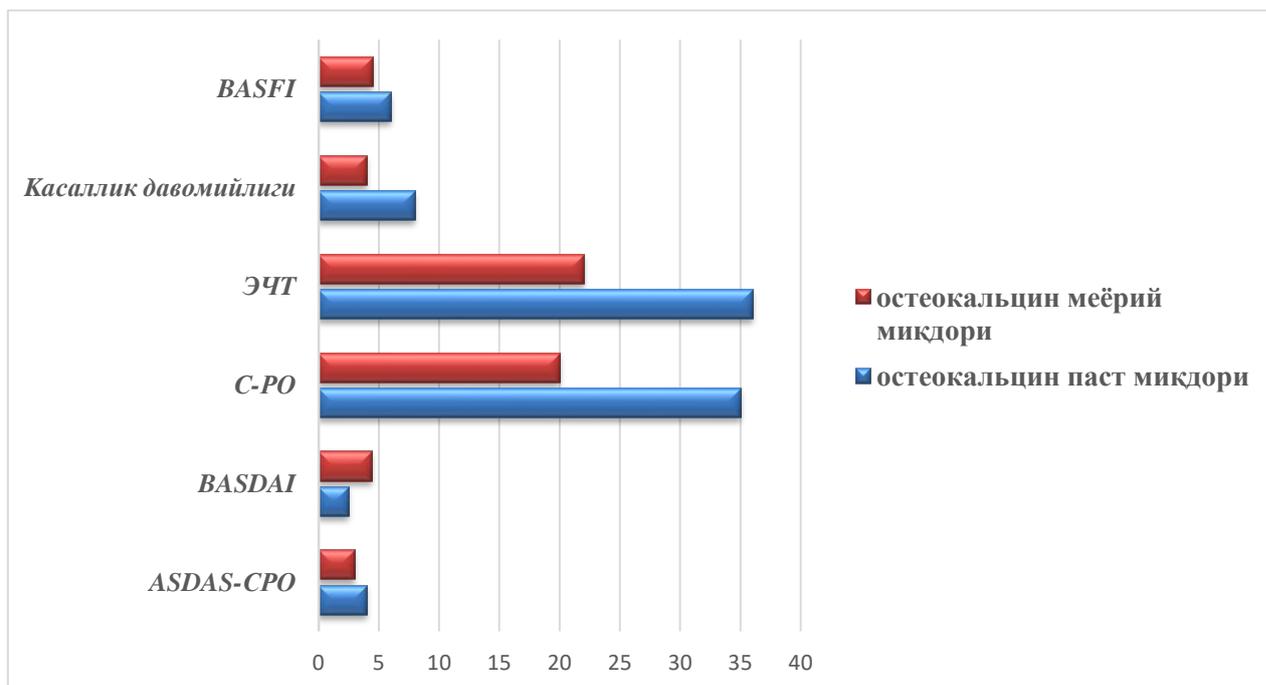
АксСпА билан оғриган беморларда касалликнинг эрта босқичларидаёқ суяк массасининг сезиларли пасайиши ҳақида санокли бўлсада далиллар мавжуд. Бизнинг тадқиқотимизда аксСпАнинг эрта босқичида бўлган беморларда ҳам сон суяги бўйнида, ҳам умуртқа поғонаси бел қисмида СМЗнинг пасайиши аниқланди.

АксСпАда диффуз суяк йўқотилишининг асосида RANK /Rank1 / OPG тизимидаги номуносивлик ётади, бу тизим орқали остеокластогенезга кўпчилик медиаторларнинг таъсири амалга оширилади. Ушбу патогенетик механизм ҳозирда аксСпАда ОП ривожланишининг етакчиларидан бири деб ҳисобланди.

Тадқиқот мақсадидан келиб чиқиб аксСпА билан оғриган беморларда суяк резорбциясининг маркёри - 1-тоифа коллаген С-терминал телопептидлари (CrossLaps) ўртача даражаси назоратдагидан юқори бўлди (мос равишда  $0,52 \pm 0,37$  ва  $0,37 \pm 0,18$  нг/мл;  $p > 0,05$ ). CrossLaps даражаси СМЗ пасайган беморларнинг 88 тасида (60%) ва нормал СМЗ гуруҳида - 52 та беморда (49,5%) назорат гуруҳи қийматларидан юқори бўлди ( $p > 0,05$ ). 2-расмда кўрсатилганидек, CrossLaps даражаси юқори бўлган беморларда ASDAS-CPO индекс фаоллиги нормал кўрсаткичга эга бўлганлар билан солиштириганда сезиларли даражада юқори эди (мос равишда  $3,5 \pm 0,9$  ва  $3,1 \pm 0,6$ ;  $p < 0,05$ ), BASDAI, BASFI индексларида, С-реактив оксил (СРО), ЭЧТ кўрсаткичларида ўсиш тенденцияси кузатилди, шунингдек яллиғланган бўғимлар сони ҳам кўплиги аниқланди. Денситометрия натижаларига кўра, уларда Т-мезони сезиларли даражада паст эди ( $-1,5 \pm 1,1$  ва мос равишда  $-1,0 \pm 0,6$ ;  $p < 0,05$ ). Юқори CrossLaps даги Z-критерий ҳам бироз пастроқ эди, аммо бу фарқ ишончсиз бўлди. аксСпА давомийлиги ошгани сайин ва радиологик ўзгаришларнинг ривожланиши билан CrossLaps даражасида бир оз ўсиш аниқланди: аксСпА II рентгенологик босқичи бўлган беморларда  $0,47 \pm 0,35$  нг/мл ни, ва IV босқичда -  $0,55 \pm 0,37$  нг/мл ни ташкил этди ( $p > 0,05$ ). аксСпА фаоллиги юқори бўлган беморларда CrossLaps миқдорининг ҳам сезиларли даражада юқорилиги аниқланди (BASDAI  $> 4,0$ ). Корреляция таҳлили CrossLaps даражаси ва аксСпА фаоллиги ўртасидаги сезиларли боғлиқликни аниқлади ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ).

аксСпА билан оғриган 89 та (35,3%) беморда суяк шаклланиши параметри ОК нинг даражаси назорат гуруҳидагилардан ҳам юқори эди, лекин кўпчиликда, яъни 163 та (64,7%) беморда пастроқ бўлгани учун, бутун гуруҳда ушбу параметрнинг пасайишига олиб келди (расм 2). Шу билан бирга, ОК нинг паст миқдори бўлган беморлар аксСпАнинг юқори фаоллиги билан ажралиб туради: уларда ASDAS-CPO индекси нормал ОК даражаси бўлган беморларга қараганда сезиларли даражада юқори бўлди (мос

равишда  $19,7 \pm 3,4$  ва  $26,4 \pm 2,6$ ;  $p < 0,05$ ), шунингдек BASDAI индекси, яллиғланган бўғимлар сони, СРО, ЭЧТ даражаси ошиш тенденцияси кузатилди. ОК концентрацияси паст бўлган беморларда аксСпА анамнези бироз узокроқ бўлганлиги ва аксСпА нинг кеч босқичдалиги аниқланди. Уларда BASFI функционал индекси нормал ОК даражаси бўлган беморларга нисбатан сезиларли даражада юқори эди (мос равишда  $6,4 \pm 1,3$  ва  $5,1 \pm 0,9$ ;  $p < 0,05$ ). аксСпАнинг жуда юқори фаоллиги бўлган беморларда ўртача фаолликдаги беморларга нисбатан ОК нинг даражаси сезиларли паст бўлди (мос равишда  $10,5 \pm 6,5$  ва  $16,9 \pm 5,1$  нг/мл);  $p < 0,05$ ).



**Расм 2.** Аксиал спондилоартритли беморларда остеокальцин даражаси бўйича кўрсаткичлар

аксСпА IV рентген босқичидаги беморларнинг қон зардобиди ОК концентрацияси II босқичли беморларга қараганда сезиларли даражада паст эди ( $9,7 \pm 8,1$  ва  $21,2 \pm 6,9$  нг/мл) мос равишда;  $p < 0,05$ ), бунинг сабаби аксСпА кечки босқичидаги беморларда ОП ва остеопениянинг юқори частотаси билан изоҳланади. аксСпА давомийлигининг ортиши билан ОК даражасининг бироз пасайиши ҳам қайд этилган. Тадқиқот натижалари ОК даражаси ва ASDAS-CPO ( $r = -0,23$ ;  $p < 0,05$ ), BASDAI ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ), BASFI ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ) индекслари, аксСпАнинг рентген босқичи ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ) ўртасидаги салбий корреляцияни кўрсатди. Шундай қилиб, биз томондан текширилган аксСпА билан оғриган беморларда суяк метаболизми суяк ҳосил бўлишининг пасайиши ва суяк тўқималарининг деградациясининг нисбатан ортиши билан характерланди. Шу билан бирга, суяк шаклланишини тавсифловчи ОК даражаси аксСпА фаоллиги кўрсаткичлари (ASDAS-CPO, BASDAI индекслари), аксСпА рентген босқичи, шунингдек BASFI индекси ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ) билан салбий боғлиқлиги аниқланди. Суяк резорбцияси кўрсаткичи CrossLaps эса аксСпА фаоллиги билан ижобий боғлиқ бўлиб, бу

аксСпА беморларда яллиғланишнинг суяк метаболизми бузилишида ва суяк зичлигининг пасайишида муҳим ролини кўрсатади.

аксСпАда остеокластогенезнинг асосий стимулятори - RANKL концентрацияси назорат рақамларидан сезиларли даражада фарқ қилмади, OPG даражаси эса АС билан оғриган беморларда назорат гуруҳига қараганда анча юқори бўлди ( $5,2 \pm 2,1$  ва мос равишда  $3,1 \pm 1,1$  пмол/м;  $p < 0,05$ ). аксСпА беморлар гуруҳида OPG/RANKL нисбати назорат гуруҳи билан солиштирилганда сезиларли даражада юқори эди ( $28,3 \pm 9,1$  ва  $17,1 \pm 7,2$  мос равишда;  $p < 0,05$ ).

аксСпА ва ОП беморларда OPG даражаси ва OPG/RANKL нисбати остеопения билан оғриган беморларга қараганда сезиларли даражада ошди (мос равишда  $7,0 \pm 2,1$  ва  $5,2 \pm 1,4$  пмол/л,  $p < 0,05$ ;  $31,7 \pm 10,5$  ва  $24,3 \pm 8,6$ ,  $p < 0,05$ ), бу суяк массаси йўқотишига жавобан компенсация бўлиши мумкин. OPG даражаси нормал СМЗ беморларда ОП бўлган беморларга қараганда бир оз пастроқ ва остеопения билан оғриган беморларга қараганда бироз юқорирок эди, ammo бу фарқлар аҳамиятли бўлмади.

OPG таркиби ва OPG/RANKL нисбати АС фаоллигининг турли даражаларида деярли бир хил бўлди. III у билан бирга, остеокластогенезнинг фаоллашиши кузатилди, OPG/RANKL нисбати ҳамда СРО ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ ) ва ЭЧТ ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,05$ ) билан манфий корреляция аниқланди, бу АС билан оғриган беморларда яллиғланиш фаоллиги ва остеокластогенез ўртасидаги боғлиқлик ҳақида ўйлаш имконини беради. OPG даражаси ва аксСпА давомийлиги ўртасида тескари боғлиқлик аниқланди ( $r = -0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

Шундай қилиб, аксСпАда касалликнинг юқори фаоллиги ва СМЗнинг пасайиши ўртасида боғлиқлик мавжуд. аксСпА билан оғриган беморларда суяк метаболизми суяк тўқималари деградациясининг кучайиши ва унинг шаклланишининг камайиши билан характерланади. Бу ҳодиса асосан касаллик фаоллиги юқори бўлган беморларда кузатилади. Бу эса, беморларга эрта яллиғланишга қарши даво олиб борилишини талаб этади.

Беморларни рентгенологик бўлмаган босқичда аниқлаш жуда муҳимдир. Янги ASAS мезонлари СпА ташхисини эрта босқичда, яъни қайта тикланадиган структуравий ўғаришлар босқичида қўйиш имконини беради. Касалликнинг эрта ташхиси АС учун тузилмани ўзгартирувчи деб ҳисобланадиган ностероид яллиғланишга қарши дорилар (НЯҚВ) билан патогенетик терапияни ўз вақтида бошлаш имконини беради, бу касалликнинг ривожланишини секинлаштиришга ва АС билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини сақлаб қолишга ёрдам беради.

ASAS/EULAR кўрсатмаларига кўра, касалликни ўзгартирувчи синтетик ёки базис яллиғланишга қарши дорилар (DMARDs) фақат АСнинг периферик шаклини даволаш учун, глюкокортикостероидлар (ГКС) эса бўғим ичига инъекция қилиш учун ишлатилади ва аксСпАни даволашда аҳамиятсиз рол ўйнайди. Замонавий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, аксСпА билан оғриган беморларнинг 40% дан ортиғи НЯҚВ ва синтетик DMARDs ларнинг самарасизлиги туфайли ген инженер биологик препаратларни қўллашни талаб этади.

Илмий ишимизда аскСпА оғриган беморларда ЎНО- $\alpha$  ингибитори - инфликсимаб (ИНФ) ва ИЛ17А ингибитори – секукинимаб (СЕК) препаратларининг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳоладик. Биз тадқиқотга сўнгги 3 ой давомида максимал дозаларда НЯҚВ, сульфасалазин, метотрексат, глюкокортикоидлар (ГК) қабул қилганига қарамасдан самара бўлмаган ва касалликнинг фаол босқичи (BASDAI фаоллик индекси  $>4$ ) 4 ҳафта давом этган беморларни жалб этдик. Шу мақсадда беморлар 2та гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ 43 нафар бемор (31 эркак, 12 аёл) ИНФни 5 мг/кг дозада/тана вазнига томир ичига 0, 2, 6 ҳафталарда ва кейинчалик ҳар 8 ҳафта олди. 2-гуруҳ 38та бемор (29 та эркак, 9 та аёл) СЕК 150мг т/о ҳар 30 кунда инъекция олди.

Бизнинг тадқиқотимиз натижалари аскСпА билан оғриган беморларнинг аксариятида ИФН ва СЕК юқори самарадорлигини кўрсатди. ИНФ ва СЕК билан даволашнинг 12-ҳафтаси охирида яққол клиник-лаборатор динамика: ЭЧТ ва СРО даражасининг 2 баробар камайиши, иккала гуруҳда ҳам гемоглобин даражаси ортиши кузатилди. 24- ва 48- ҳафтадан кейин беморларнинг 67 %да ЭЧТ доимий равишда паст бўлиб қолди. СРО даражаси 24 ҳафтадан кейин - 78% ва 48 ҳафтадан кейин - беморларнинг 72% да нормал ҳолатга қайтди.

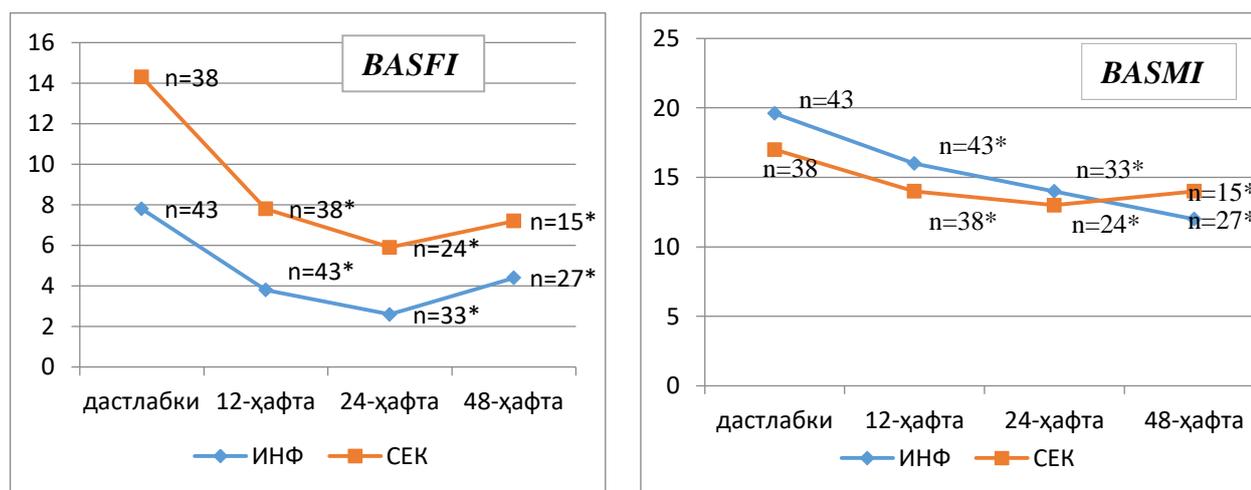
BASDAI индекси бўйича терапия самарадорлигининг анализи даволаш бошланганидан 12-, 24-, 48- ҳафта ўтгач касаллик клиник фаоллигининг сезиларли даражада камайганлигини кўрсатди. ИНФ гуруҳида BASDAI индекси 12-ҳафта охирида  $5,5 \pm 1,6$ , 24-ҳафтадан сўнг  $4,1 \pm 1,7$  ва 48-ҳафтадан сўнг  $3,8 \pm 1,8$  ни, СЕК гуруҳида –  $4,1 \pm 2,0$ ,  $3,1 \pm 1,3$  ва  $3,0 \pm 1,5$  ташкил қилди. 48 ҳафтадан сўнг шу индексининг яққол динамикаси ИНФ гуруҳида кузатилди. Қисман ремиссия (BASDAI  $<4$  балл) ИНФ гуруҳида 27 нафар беморда (62,8%), СЕК гуруҳида – 22та беморда (57,9%) эришилди.

ASDAS индексига кўра дастлаб аскСпА нинг юқори фаоллиги 1-гуруҳда 30 нафар беморда (69,8%) ва 15 нафар беморда (44,7%) аниқланган. 12 ҳафталик терапиядан сўнг касаллик фаоллиги ИНФ гуруҳида 67,4% беморларда (43 тадан 29 тасида) сезиларли даражада камайди ва тадқиқот охирида беморларнинг 51% ида (37тадан 17 тасида) минимал бўлди. СЕК гуруҳида 12-ҳафтадан сўнг ASDAS индекси бўйича кам фаоллик 52,6% беморларда (38 тадан 20 тасида), 24-ҳафтадан сўнг ўрта фаоллик 11 нафар беморда (28,95%), паст фаоллик – 27 та (71%) пациентларда аниқланди. Даво охирида иккала гуруҳда ҳам фаоллик индекси 2 марта камайди.

Жисмоний функцияни (BASFI индекси) 12 ҳафталик даволанишдан кейин яхшиланиши ИНФ ва СЕК гуруҳида аниқланган. ИНФ гуруҳида индекснинг ўртача икки баробар камайиши аниқланди ва  $4,1 \pm 2,1$  ни, СЕК қабул қилган беморларда  $3,5 \pm 2,4$  ни ташкил қилди. 24- ва 48-ҳафтадан сўнг иккала гуруҳда ҳам дастлабки кўрсаткичларга нисбатан функционал ҳолатнинг яхшиланиши аниқланди. 1-гуруҳда паст BASFI индекси 28 нафар (65,1%) беморларда аниқланган бўлса, 11 нафарида (25,6%) функционал ўзгаришлар аниқланмади, 2-гуруҳда эса мос равишда 22 та (57,9%) ва 9 та (23,7%) пациентларда аниқланди (3-расм).

BASMI индекси бўйича ҳам ижобий динамика кузатилди, ИНФ гуруҳида 12-ҳафталик даврдан сўнг  $16,1 \pm 7,3$ , СЕК гуруҳида  $14,2 \pm 4,9$ , 24-ҳафтадан сўнг мос равишда –  $14,1 \pm 5,3$  ва  $13,6 \pm 5,3$ , 48-ҳафтадан сўнг –  $13,6 \pm 4,8$  ва  $13,1 \pm 5,3$  тенг бўлди (3-расм).

ИНФ терапияси пайтида бўйин умуртқа поғонаси айланишининг  $34,8 \pm 13,7^\circ$  дан 12- ва 24- ҳафтадан кейин мос равишда  $40,3 \pm 12,6^\circ$  ва  $42,3 \pm 11,7^\circ$  гача ортиши  $p < 0,01$ ); кўкрак қафасининг нафас олиш экскурсияси ( $3,8 \pm 2,4$  дан  $4,4 \pm 1,2$  ва  $4,9 \pm 1,1$  см гача, мос равишда 24 ва 48 ҳафталар;  $p < 0,05$ ); бел умуртқа поғонасида эгилиш ( $11,5 \pm 5,7$  дан  $14,9 \pm 6,8$  гача ва  $17,1 \pm 5,2$  см гача) мос равишда 12- ва 48- ҳафталар;  $p < 0,05$ ) қайд этилди.



**Расм 3.** Жисмоний функция (BASFI) ва умуртқа поғонаси ҳаракатчанлиги (BASMI) индексларининг даво негизида динамикаси

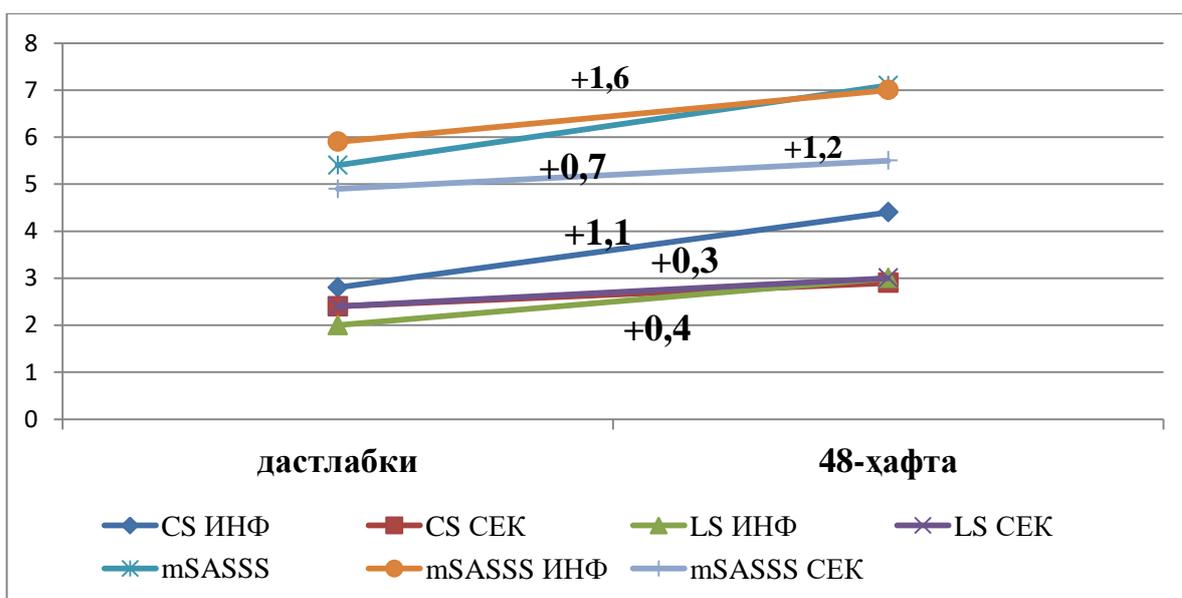
Ушбу илмий иш НЯҚВлар билан даволаш натижасида ремиссияга ёки касалликнинг паст фаоллигига эриша олмаган аксСпА билан оғриган беморларга ЎНО-α ингибиторларини буюришда сезиларли клиник ва лаборатор самарага эришиш мумкинлигини кўрсатади. Шу билан бирга, клиник жавобга қарамай, қон зардобиди ИЛ-17А концентрациясининг юқорилигича қолиши илмий қизиқиш уйғотади. ИЛ-17А концентрацияси терапия натижасида тўлиқ ва қисман ремиссияга эришганларда ҳамда даволаш самарасига эришмаган беморларда ҳам юқори даражада сақланиб қолиши аҳамиятлидир. ЎНО-α блокадаси фонида, клиник самарага эришилган СпА билан оғриган беморларда яллиғланиш бартараф этилган жойларда синдесмофитларнинг ўсишининг кучайиши - қизиқ факт ҳисобланади. ИЛ-17А нинг етарли концентрацияси бўлмаса, суяк тўқималарининг тикланиши мумкин эмас ва ИЛ-17А дефицитида эса минерал зичлиги пасайган суяк шаклланишига олиб келиши кўрсатилган.

Илмий ишимизнинг яна бир жиҳати ҳам муҳим, бу - ИЛ-17А нинг бошланғич даражасининг юқорилиги терапияга ёмон жавобнинг белгиси ва ЎНО-α ингибиторлари билан даволаш пайтида АСнинг клиник ремиссияси йўқлиги учун хавф белгиси бўлиб хизмат қилишини кўрсатди. Баъзи беморларда ЎНО-α ингибиторлари билан терапияга бирламчи етарли

даражада жавоб бермаслик ИЛ-17А концентрациясининг ортиши билан изоҳланиши мумкин.

ИНФ ва СЕКнинг беморлар томонидан қабул қилиниши қониқарли бўлди. НТ даволашнинг бутун даври давомида ИНФ гуруҳида 28% частота билан, СЕК қабул қилган беморларда 21% частота билан қайд этилди. Бизнинг тадқиқотимизда, ИНФ ва СЕК билан даволаш бошланганидан 24 ҳафта ўтгач, микобактерияли инфекцияни истисно қилиш учун диаскинтест ва кўкрак қафаси рентгенограммаси ўтказилди. Таҳлил натижаларига кўра ижобий тест аниқланмади. Бизнинг тадқиқотимизда ўлим ҳолати, хавфли ўсма ёки сил касаллиги ривожланиши қайд этилмади.

Шунингдек, антицитокин даво олган беморларда нафақат касаллик клиник ва лаборатор самарадорлиги, балки касаллик структур ривожланишининг ҳолати ҳам ўрганилди. Бунинг учун ИНФ ва СЕК қабул қилган беморларда дастлабки ва 48-ҳафтадан сўнг mSASSS усули ёрдамида умуртқа поғонасидаги пролифератив ўзгаришларнинг рентгенологик ривожланиши баҳоланди. Бунда СЕК қабул қилганларда бу жараён нисбатан стабиллашгани аниқланди. ИНФ қабул қилганларда эса нисбатан структур ўзгаришларнинг ўсиши аниқланиб, бўйин умуртқалари учун +1,1, бел умуртқалари учун +0,7 баллга тенг бўлди. СЕК қабул қилганларда эса, бўйин умуртқаларида +0,4, бел умуртқаларида +0,3 баллга тенг бўлди (4-расм).

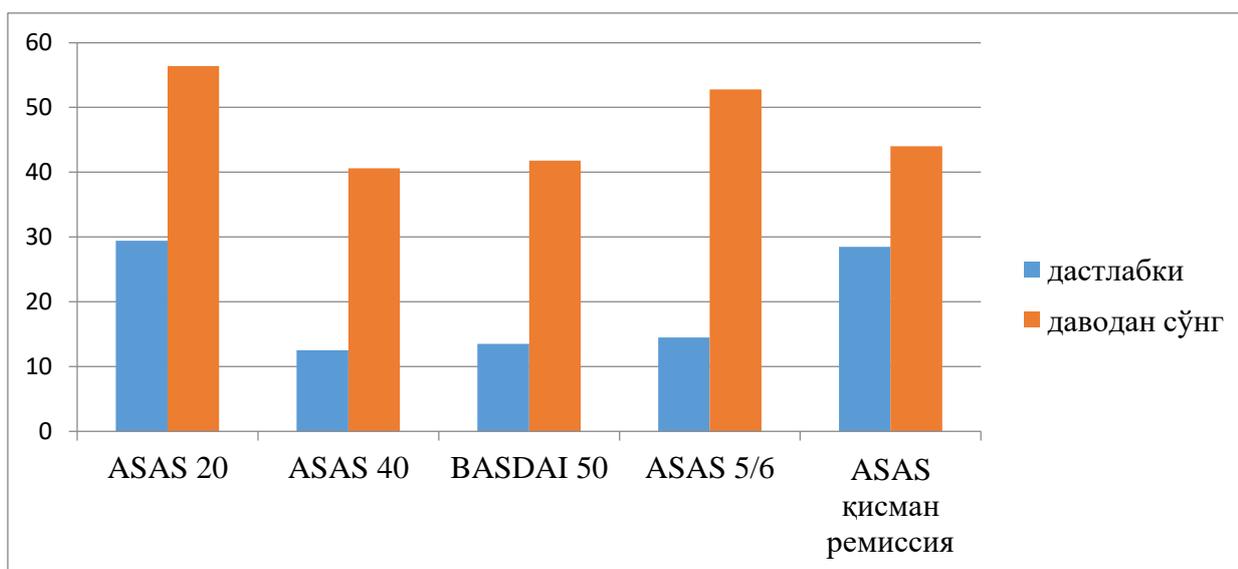


**Расм 4.** Антицитокин даво негизида умуртқа поғонасидаги пролифератив ўзгаришларнинг рентгенологик ривожланиши

Сакроилиитнинг динамикасини баҳолаш 48-ҳафтадан сўнг ИНФ қабул қилган беморларнинг 58%да, СЕК қабул қилганларнинг 65,8%да ўзгармади, ИНФ ва СЕК қабул қилганларда бу кўрсаткичнинг 1баллга ўсиши бир хил бўлди, 2 баллага ўсиши ИНФ гуруҳида 8та, СЕК қабул қилганларда 4 та беморда, 3 баллга ўсиши ИНФ гуруҳида 2 та беморда, СЕКда эса 1та беморда аниқланди. Бу натижалар ИНФ қабул қилганларда касалликнинг структур ўзгаришлари тўхтамаганлигини кўрсатди.

Фаоллиги юқори бўлган аксСпАли беморларда Янус-киназ ингибитори - Барицитиниб препарати (БАРИ)нинг 4мг (кунига 4 мгдан) самарадорлиги ва хавфсизлигини ўрганиш бўлди. Тадқиқот камида иккита НЯҚВ билан даволанишига қарамай, касаллик фаоллиги (BASDAI  $\geq 4$  балл ва бел оғриғи VAS  $\geq 4$  балл) бўлган 16 нафар АС билан оғриган беморларни ўз ичига олди. Барча беморларда юқори АС фаоллиги аниқланди, хусусан, ўртача ASDAS балли тахминан 3,8, BASDAI ўртача балли эса 6,9 эди. Тадқиқот давомида сульфасалазин ва ГКСларни барқарор дозаларда (преднизолон бўйича 10 мг/кун) қабул қилишга рухсат берилди, бироқ ҳар қандай ГИБВ билан терапия, шу жумладан ГИБВ анамнези, истисно мезони бўлди. Асосий самара ўлчови СпА ни ўрганиш бўйича халқаро ассоциация мезонларида 20% яхшиланиш (ASAS 20) бўлди. Бундан ташқари, препаратнинг самарадорлиги турли иккиламчи мезонлар, жумладан ASAS 40, ASAS 5/6, ASDAS, BASDAI 50 ва бошқалар, шунингдек, ҳаёт сифати динамикаси ASQoL сўровномаси ёрдамида баҳоланди.

Давонинг 12-ҳафтасида барицитиниб ASAS 20 жавоб даражасининг асосий натижалари бўйича сезиларли даражада ижобий бўлди: мос равишда 56,4% ва 29,4% ( $p < 0,001$ ; 5-расм). Барицитиниб гуруҳидаги юқори жавоб даражаси (ASAS 40) ҳам даво динамикасида статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори бўлди: мос равишда 40,6% ва 12,5% ( $p < 0,001$ ).



**Расм 5.** Спондилоартритларни ўрганиш бўйича халқаро ассоциация (ASAS) мезонлари бўйича давога жавоб самарадорлиги динамикаси

Барицитинибнинг самарадорлиги турли мезонлар асосида баҳоланган клиник жавоб тезлиги, паст фаоллик ёки АС ремиссиясини таҳлил қилиш орқали тасдиқланган (5-расм). Бундан ташқари, барицитиниб билан даволаш ASDAS индекси, СРО даражасининг пасайишига, ҳаёт сифатининг яхшиланишига (ASQoL), умуртқа поғонаси ҳаракатчанлигини (BASMI) ва функционал фаолиятнинг (BASFI) ошишишига олиб келди.

Тадқиқотида барицитиниб яхши қабул қилинди. 24 ҳафталик тадқиқот давомида ҳеч қандай жиддий асоратлар кузатилмади. Асосий салбий

ходисалар юқори нафас йўлларининг инфекциялари, назофарингит (2) ва диарея (2) бўлди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Бизнинг тадқиқотимизда АС ва нр-аксСпА гуруҳлари паст, ўртача ва юқори фаоллик даражалари частотасида сезиларли фарқ қилмади, бироқ нр-аксСпАдаги BASDAI, BASFI ва BASMI индекслари АСга нисбатан бироз паст кўрсаткичларни кўрсатди. Беморларнинг 69,1%ида сакроилиитнинг асимптоматик кечиши, 21%ида спондилит қайд этилди, бу аксСпА ташхисини қийинлаштиради. АксСпАда бўғимлар зарарланишидан сон бўғимларининг яллиғланиши устунлик қилди, 50% беморларда аниқланди.

2. Эрта аксСпА билан оғриган, касалликнинг қисқа давомийлиги (ўртача 21 ой) бўлган ёш (ўртача 27 ёш), беморларнинг 18%ида умуртқа поғонасида ва/ёки сон суяги бўйнида остеопения ташхиси қўйилди.

Бизнинг тадқиқотимизда, нр-аксСпА ва АС билан оғриган беморларда касалликнинг эрта босқичида ОП ва ОПе сон суяги бўйнига (26,8%) нисбатан умуртқа поғонасининг бел қисмида (46,5%) кўпроқ аниқланди.

3. Биз текширган аксСпА беморларда суяк шаклланишини тавсифловчи ОК даражаси касаллик фаоллиги кўрсаткичлари (BASDAI ва ASDAS-CPO, индекслари), аксСпА нинг рентгенологик босқичи, шунингдек BASFI индекси ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ) билан салбий боғлиқ бўлди. Чунончи CrossLaps эса касалликнинг фаоллиги билан мусбат боғлиқ бўлди.

4. аксСпАда касалликнинг юқори фаоллиги ва СМЗнинг пасайиши ўртасида боғлиқлик мавжуд. аксСпА билан оғриган беморларда суяк метаболизми суяк тўқималари деградациясининг кучайиши ва унинг шаклланишининг камайиши билан характерланади. Бу ҳодиса асосан касаллик фаоллиги юқори бўлган беморларда кузатилади. Ўткир фаза параметрларининг ошиши OPG/ RANKL нисбатининг пасайиши билан бирга келади. аксСпА билан оғриган беморларда остеокластогенез асосий блокатори OPG даражаси ва OPG/ RANKL нисбати назорат гуруҳи қийматлари билан солиштириганда ошганлиги аниқланди, аксСпА учун характерли оссификация жараёнини аниқлайди.

5. ИНФ билан даволанган беморларда 2ала АС ва нр-аксСпА гуруҳларда ҳам BASDAI ва BASMI индекслари бўйича аниқ клиник самарага эришилди, шунингдек умуртқа поғонаси ҳаракатчанлиги индекслари ҳамда BASFI индекси ҳам аниқ ижобий самара қайд этилди. ИНФ нинг беморлар томонидан қабул қилиниши қониқарли бўлди. НТ даволашнинг бутун даври давомида 28% частота билан қайд этилди. Бинобарин ИНФ билан даволаш бошланганидан 12 ҳафта ўтгач, BASDAI нинг 50% га камайиши 44% беморларда ( $p<0,05$ ); 24 ҳафтадан кейин - беморларнинг 63% ида ( $p<0,05$ ) эришилди, 48-ҳафтадан сўнг терапиянинг ижобий таъсири 70% ида сақланиб қолди.

6. Секукинумаб ИНФ билан давога етарлича жавоб бермаган беморларда аксСпА да самарали эканлиги исботланган. Бизнинг тадқиқотга жалб этилган беморларда юқори даражадаги яллиғланиш сустлиги, ИЛ-17А даражаси

юқорилиги сабабли ЎНО- $\alpha$  ингибиторларини қўллашда муваффақиятсизлик хавфи борлигини ҳисобга олиб, биз биринчи қатор дори сифатида ИЛ-17А (секукинумаб) дан фойдаландик, бу бизга аксСпА тавсияларига мувофиқ ASDAS баҳолаш бўйича, ҳар икки гуруҳдаги беморларда ҳам таянч-ҳаракат тизими фаолияти тикланган ҳолда касалликнинг нофаол ва клиник-лаборатор ремиссиясига эришишга имкон берди.

7. Фаоллиги юқори бўлган аксСпА билан оғриган беморларда, олиб борилган тадқиқотимиз натижалари, 4 мг/сут.да барицитиниб қўллаш плацебодан сезиларли даражада устун бўлиб, касаллик фаоллигининг тез ва барқарор ижобий ўзгаришларига, умуртқа поғонаси ҳаракатчанлиги ва функционал фаоллик кўрсаткичларининг яхшиланишига олиб келишини кўрсатди. Бу эса барицитинибни НЯҚВлар етарли даражада самарали бўлмаганда ёки ножўя таъсирлар кузатилганида биологик фаол дориларга алтернатива сифатида ишлатилиши мумкинлигини кўрсатади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02  
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**МУХАММАДИЕВА СЕВАРА МУРОДУЛЛАЕВНА**

**АКСИАЛЬНЫЙ СПОНДИЛОАРТИТ: РЕМОДЕЛЯЦИЯ КОСТНОЙ  
ТКАНИ И АСПЕКТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

**ТАШКЕНТ – 2024**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2023.1.DSc/Tib795.**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках ((узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб- странице по адресу [www.tma.uz](http://www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net).

**Научный консультант:**

**Набиева Дилдорахон Абдумаликовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Ахмедов Халмурад Садуллаевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Алиохунова Мавжуда Юсуповна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Рустамова Умида Мухтаровна**  
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

**Ведущая организация:**

**Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован № \_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года.  
(протокол рассылки № \_\_\_\_\_ от « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года)

**А.Г. Гадаев**

Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н.И. Пулатова**

Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**А.Л. Аляви**

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

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания опорно-двигательного аппарата являются одной из ведущих причин инвалидности во всем мире. Термин аксиальный спондилоартрит (аксСпА) известен как нерентгенографический и рентгенографический аксиальный спондилоартрит, то есть анкилозирующий спондилит. Процесс обычно начинается во втором десятилетии жизни, при этом соотношение заболеваемости мужчин и женщин составляет два к одному при рентгенологическом аксиальном спондилоартрите и один к одному при нерентгенографическом аксиальном спондилоартрите. По данным ассоциации Американских ревматологов «...анкилозирующий спондилоартрит встречается в 0,1-1,5% случаях среди населения, в основе его лежит аутоиммунное поражение позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений, заболевание имеет социальное значение приводя к инвалидизации больных молодого и среднего возраста...»<sup>1</sup>. Медицинское и социальное значение заболевания связано с высоким риском развития ранней инвалидизации молодого населения, которая в свою очередь приводит к высоким экономическим затратам, по этой причине сегодня аксиальный спондилоартрит (аксСпА) является очень серьезной проблемой, требующей ее решения.

Механизмы взаимодействия воспаления и образования новой кости до сих пор до конца не изучены. Но их выявление важно для предотвращения долгосрочного структурного повреждения кости. Основным признанным фактором риска развития аксСпА является генетическая предрасположенность. Антиген HLA-B27 выявляется более чем у 90% больных аксСпА. Определение причин клинического течения и обострения аксСпА; сравнение особенностей иммунологических изменений; оценка роли цитокинов в ранней диагностике аксСпА; учитывая уровень изменений ремоделирования кости, особое значение приобретает совершенствование мероприятий ее лечения.

На сегодняшний день в нашей стране предпринимаются масштабные комплексные меры, направленные на коренное улучшение качества оказываемой медицинской помощи и уделение внимания здоровью населения. В этом отношении поставлены задачи по «...повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, поддержке здорового образа жизни, предотвращению заболеваний, формированию системы медицинской стандартизации и созданию высокотехнологичных моделей диагностики и лечения...»<sup>2</sup>. Осуществление этих задач наряду с повышением уровня медицинской помощи, диспансеризации, семейными врачами и ревматологами, также позволит

<sup>1</sup> Jeffrey R. Curtis et al. The Annual Diagnostic Prevalence of Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis in the United States Using Medicare and MarketScan Databases. ACR Open Rheumatol. 2021 Nov; 3(11): 743–752.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»

выявлять на ранних стадиях анкилозирующий спондилоартрит, добиться эффективного лечения заболевания и предотвратить раннюю инвалидизацию среди молодого населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года №ПФ-60 «О новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы», от 25 мая 2021 года №ПП 5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сфера здравоохранения», от 25 апреля 2022 года №ПП-215 «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности оказания медицинских услуг», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

### **Обзор международных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.**

Научные исследования, направленные на оценку патогенетических, иммунологических и клинических особенностей аксиального спондилоартрита и на оптимизацию лечения проводились в ведущих научных центрах мира и высших учебных заведениях, в том числе в University of Cincinnati Medical Center (США), Copenhagen Center for Arthritis Research, Charite University (Германия), University of Alberta (Канада), Cairo University (Египет), University of Oxford, University of Leeds (Великобритания), Queensland University of Technology (Австралия), University Medical Center, Université de Versailles (Франция), University of Padua, University of Modena & RE (Италия), La Paz University Hospital (Испания), Universidade Nova de Lisboa (Португалия), University Hospitals Leuven (Бельгия), University of Amsterdam (Нидерланды), University of Thessaly (Греция), University Faculty of Medicine (Турция), Anhui Medical University (Китай), Университете имени Сеченова (Россия), Ташкентской Медицинской Академии (Узбекистан).

В вопросах ранней диагностики, в патогенетических механизмах, в иммуногенетических аспектах, в принципах лечения аксиального спондилоартрита были получены ряд результатов, в том числе: обоснована важность лечебной физкультуры в качестве высокоэффективного немедикаментозного лечения (San Carlo Hospital of Potenza and Madonna delle Grazie Hospital of Matera, Италия); доказана ведущая роль оси “интерлейкин-17/интерлейкин-23” в патогенетической цепочке развития анкилозирующего спондилоартрита (Osaka University Graduate School of Medicine, Япония); изучена роль кишечного дисбактериоза в развитии и происхождении

---

<sup>3</sup> Обзоры международных научных исследований по теме диссертации составлены на основании: [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), [cyberleninka.ru](http://cyberleninka.ru), [www.charite.de](http://www.charite.de), [www.ualberta.ca](http://www.ualberta.ca), [www.ox.ac.uk](http://www.ox.ac.uk), [www.uvsq.fr](http://www.uvsq.fr), [www.idipaz.es](http://www.idipaz.es), [www.uth.gr](http://www.uth.gr), [www.uva.nl](http://www.uva.nl), [www.unl.pt](http://www.unl.pt), [www.english.ahmu.edu.cn](http://www.english.ahmu.edu.cn), [www.gbiomed.kuleuven.be](http://www.gbiomed.kuleuven.be), [www.international.unimore.it](http://www.international.unimore.it), [www.cu.edu.eg](http://www.cu.edu.eg), [www.qut.edu.au](http://www.qut.edu.au), [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

анкилозирующего спондилоартрита (School of Basic Medical Science, Dalian Medical University, Китай); рекомендуется определение анти-CD74 на дорентгенологических стадиях заболевания в качестве нового маркера ранней диагностики заболевания (Ruhr University Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Германия); выявлена высокая эффективность новых групп препаратов: базисных противовоспалительных таргетных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для снижения активности заболевания, в частности, выявлена высокая эффективность в замедлении процесса формирования анкилозирования в позвоночнике (Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Нидерланды);

В мире проводятся научные исследования в области ранней диагностики, определения патогенетических и иммуногенетических механизмов заболевания, лечения и мер по предупреждению ранней инвалидизации аксиального спондилоартрита.

**Степень изученности проблемы.** В последние годы в развитых странах мира проведены ряд исследований по изучению аксСпА. К настоящему времени в мире уже сложилось определенное научное представление о патогенетических механизмах при АС: установлена взаимосвязь АС с провоспалительными цитокинами: интерлейкин-17, интерлейкин-23 (А. Ceribelli, 2021; Ch.Ritchlin, 2020); доказана ассоциация с носительством аллеля HLA-B27 и АС (B.Chen, 2017, N.Jah, 2020); установлено влияние полиморфизмов генов ERAP-1, ERAP-2 (L.Rahmavati 2022, M. Ebrazeh 2020); ряд крупных исследований посвящены изучению нового маркера ранней диагностики АС- Anti-CD74 (А. Marwa, 2020)

В последние годы Узбекистан является объектом многих научных работ, посвященных изучению, АС. Однако имеющиеся научные работы в основном касались либо клинических, либо иммуно-генетических, либо сердечно-сосудистых нарушений при АС. Эти работы демонстрируют в частности, особенности поражение почек, нарушение мочевого осадка и негативное влияние медикаментозной терапии на функцию почек при АС (Наимова Ш.А., 2021); особенности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенности полиморфизма HLA-B27, взаимосвязь иммуновоспалительных показателей с клиническим течением АС (Исламова Д.Н., 2022); клинко-иммунологические особенности и новые подходы лечебно-профилактических мер при анкилозирующим спондилоартрите у больных перенесших COVID-19 (Ахмедов Х.С., Абдурахманова Н.М., 2022); клинко-патогенетическое значение нарушения минерального обмена и методы его коррекции у больных АС (Пулатова Ш.Б., 2023); особенности течения анкилозирующего спондилоартрита на фоне эндотелиальной дисфункции у больных COVID-19 (Рахимова М.Б., 2023) и другие. Однако данные вышеуказанных источников научной литературы подтверждают, что раннее клиническое течение заболевания, изменения иммунного статуса и изменения провоспалительных цитокинов у больных АксСпА до конца не изучены. Это также свидетельствует о том, что роль маркеров, указывающих на костное ремоделирование, в ранней диагностике аксСпА до конца не

определена, а меры лечения не разработаны с учетом изменений в повреждении костно-суставной структуры позвоночника и способов задержки развития инвалидности. Учитывая, что анкилоз позвоночника при аксСпА приводит к снижению качества жизни, стойкой инвалидизации и утрате трудоспособности, преимущественно у молодого, трудоспособного мужского населения, имеет важное практическое значение раннее выявление и своевременное лечение данного заболевания.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской темы Ташкентской медицинской академии «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики и лечения внутренних болезней. Рациональные пути профилактики» (2019-2022 гг.) №011800229.

**Цель исследования** - оценить особенности течения клинических проявлений аксиального спондилоартрита и поражения опорно-двигательного аппарата, а также ранняя диагностика больных и совершенствование мер таргетной терапии путем оценки развития иммунологических изменений.

**Задачи исследования:**

анализ клинических проявлений, активности, особенностей функциональных расстройств у больных анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксСпА;

изучение у больных с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксСпА взаимосвязи минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости с активностью и стадией заболевания;

изучение изменений концентрации биомаркеров остеопролиферации и остеорезорбции, таких как остеокальцин и С-концевой телопептид коллагена I типа (CrossLaps), лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), остеопротегерин (OPG), у больных с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксСпА;

оценка состояния ремоделирования и регуляции костей у пациентов с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксСпА, также взаимосвязи с клиническими и рентгенологическими изменениями заболевания;

изучение взаимосвязи изменения концентрации цитокинов у больных с аксиальным спондилоартритом, пролеченных ингибитором фактора некроза- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), с активностью заболевания и структурными изменениями;

оценка концентрации цитокинов у пациентов с аксиальным спондилоартритом, пролеченных ингибитором интерлейкин-17А (ИЛ-17А), взаимосвязи с активностью заболевания и структурными изменениями;

оценка эффективности и безопасности ингибиторов янус-киназ у пациентов с аксиальным спондилоартритом

**Объектом исследования** были 252 пациента с аксиальным спондилоартритом проходившие стационарное и амбулаторное лечение в отделениях ревматологии, кардиоревматологии, специализированного артрологического курса амбулаторного лечения (СКАЛ) многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии и 70 здоровых добровольцев без ревматологического анамнеза.

**Предметом исследования** стали клинические проявления анкилозирующего спондилоартрита и нр-аксСпА, показатели иммунного статуса, показатели провоспалительных цитокинов, маркеры костного метаболизма, результаты таргетного лечения.

**Методы исследования.** В ходе исследования были выявлены общеклинические, клинико-функциональные, биохимические, иммунологические, рентгенологические изменения, результаты минеральной плотности костной ткани (МПК) с помощью двухэнергетического рентгеновского аппарата абсорбции Lunar Prodigy Primo (США) General Electric HEALTH CARE (2016г.), были оценены маркеры ремодуляции костей - остеокальцин (ОК), CrossLaps, концентрация OPG и RANKL, а также провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-17А) - методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови, а также использованы методы статистического исследования.

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

у больных с аксиальным спондилоартритом уже на ранних стадиях заболевания были выявлены нарушения минеральной плотности костей и обоснована связь с дисбалансом цитокинового профиля (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-17А);

в связи с системным негативным влиянием аксиального спондилоартрита на костную массу, у больных выявлена низкая минеральная плотность костной ткани в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника;

обосновано диагностическое значение остеокальцина и CrossLaps, RANKL, уровня OPG, соотношения OPG/RANKL в развитии структурных изменений позвоночника;

у больных аксиальным спондилоартритом, получавших ингибиторы ФНО- $\alpha$ , несмотря на четкие клинические и лабораторные результаты, было обнаружено, что продолжающиеся структурные изменения в позвоночнике, обусловлены высокой концентрацией ИЛ-17А;

обоснована положительная эффективность применения ингибиторов ИЛ-17А при аксиальной форме аксиального спондилоартрита не только на снижение активности заболевания, но и на стабилизацию структурных изменений позвоночника.

**Практические результаты исследования следующие:**

с помощью разработанной программы «Ранняя диагностика ремоделирования костей при аксиальном спондилоартрите» создана возможность предотвращения риска ранней диагностики и инвалидизации анкилоза позвоночника у больных с аксиальным спондилоартритом;

разработан алгоритм раннего выявления изменений в структуре позвоночника и периферической кости с использованием исследования ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17А, OPG и CrossLaps, соотношения OPG/RANKL;

обосновано повышение эффективности лечения и возможности профилактики осложнений аксиального спондилоартрита в зависимости от уровня активности заболевания, внескелетных симптомов, цитокинового профиля;

модификация диагностических и лечебных мер с помощью рекомендуемых схем для пациентов с аксиальным спондилоартритом привела к повышению эффективности лечения и профилактике ранней инвалидности.

**Достоверность результатов исследования**, обусловлена тем, что использованы современные методы и подходы в процессе исследования, соответствие теоретической информации полученным результатам, методологическая достоверность проведенных исследований, достаточность количества больных, ее обработка статистическими методами, а также взаимосвязь результатов исследования с международной и местной информацией, заключение и полученные в ходе исследования результаты были подтверждены уполномоченными структурами.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость исследования заключается в том, что на основе иммунологических изменений, обусловленных регенерацией костной ткани при аксСпА, изучена характеристика клинического течения заболевания, определены пути профилактики тяжелого течения заболевания и серьезных структурных изменений позвоночника и костной системы, уточнены способы патогенетического лечения с учетом иммунного профиля больных, страдающих этим заболеванием, исследование уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17А и OPG, CrossLaps, соотношения OPG/RANKL свидетельствует не только о снижении активности болезни, но и об остановке развития синдрома фиброзитов в позвоночнике.

Практическая значимость исследования заключается в том, что, исходя из данных показателей ремоделиции костей у больных с аксСпА, раннее начало лечения объясняется достижением предотвращения прогрессирования и осложнений заболевания, продлением сроков развития инвалидности и улучшением качества жизни пациентов.

#### **Внедрение результатов исследования.**

Согласно заключению Координационного экспертного совета Ташкентской медицинской академии от 24 апреля 2024 года №04/092:

полученные научные результаты с целью раннего выявления аксиального спондилоартрита, сравнительной диагностики и раннего начала лечебных мероприятий применяются в практике здравоохранения, в частности, приказ №99 от 11.10.2023 г. о многопрофильном медицинском центре Бухарской области, 16.11.2023 года по Ферганскому городскому медицинскому объединению Введен в практику приказом №131- УМ от 2023

года и приказом №106 от 25.12.2023 года по многопрофильной центральной поликлинике города Ургенча.

ранняя диагностика изменений минеральной плотности костной ткани у больных аксиальным спондилоартритом позволила предотвратить прогрессирование необратимых структурных изменений при заболевании и сэкономить бюджетные средства на 3 600 000 сум и внебюджетные средства на 1 200 000 сум за счет одного больного.

ранняя диагностика активности заболевания и нарушений плотности костной ткани у больных аксиальным спондилоартритом позволила скоординировать мероприятия по лечению заболевания. В результате продолжительность пребывания пациента в стационаре сократилась с 14,8 дней до 10,07 дней, размер оплаты пребывания в стационаре сократился на 178 тыс.сум, а 70% больных предоставили возможность перевода заболевания до периода ремиссии.

ранняя диагностика маркеров диффузной потери костной массы и нарушений минеральной плотности костной ткани у больных аксиальным спондилоартритом позволила согласовать меры лечения заболевания. В результате было рекомендовано применение базисных препаратов с целью уменьшения процесса иммунного воспаления у больного, а за счет сокращения времени пребывания в стационаре на несколько дней потребность в медикаментах снизилась.

координация лечебных мероприятий у больных аксиальным спондилоартритом позволила продлить период ремиссии и сэкономить внебюджетные средства на 970 тысяч сумов.

применение генно-инженерных биологических препаратов у больных аксиальным спондилоартритом позволило предотвратить развитие системных осложнений, инвалидности и обострения заболевания, надолго сохранить трудоспособность.

Внедрение полученных результатов в практику позволило на ранней стадии диагностировать изменения минеральной плотности костной ткани у больных аксиальным спондилоартритом, предотвратить прогрессирование заболевания и скоординировать лечебные мероприятия. С целью внедрения результатов научного исследования Мухаммадиевой Севары Муродуллаевны на тему «Аксиальный спондилоартрит: ремоделировании костной ткани и аспекты таргетной терапии» в другие лечебно-профилактические учреждения в Министерство здравоохранения отправлено письмо Ташкентской медицинской академии № 09/10014 от 2 ноября 2023 года.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе 3 международных и 4 республиканских.

**Опубликование результатов исследования.** Всего 28 научных работ по теме диссертации, из них 14 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 10 в республиканских и 4 в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа включает введение, шесть глав, заключения, выводы, список использованной литературы. Объем диссертации составляет 196 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснованы актуальность и необходимость проведенного исследования, определены его цели, задачи, объекты и предметы, указано на соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научные новшества и практические результаты, раскрыта теоретическая и практическая значимость работы, обоснованы достоверность полученных результатов, результаты исследования приведены в практику Республики Узбекистан «Об образовании», опубликованных работ и структуры диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные взгляды на диагностику и лечение аксиального спондилоартрита (обзор литературы)»** рассматриваются теоретические аспекты проблемы СпА, систематизирована научная информация, патогенез, клинические особенности заболевания и современные подходы к диагностике данной патологии. Были изучены современные источники литературы о влиянии на структуру костей позвоночника и проанализированы принципы таргетной терапии у больных аксСпА.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика больных, материалы и методы исследования»** представлены дизайн исследования, его материалы и методы, клиническая характеристика больных, методы, использованные при статистической обработке результатов исследования. В исследовании были включены 252 больных с аксСпА обратившиеся в отделения ревматологии, кардиоревматологии, артСКАЛ многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (МПК ТМА) с 2018 по 2023 годы, в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст  $37,6 \pm 11,7$ ). В контрольную группу вошли 70 здоровых добровольцев этого возраста, не имеющих ревматологического анамнеза. Исходя из цели исследования, все больные были разделены на 2 группы: 1-я группа - 176 пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), отвечающим модифицированным Нью-Йоркским критериям, разработанным в 1984 г., 2-я группа - 76 больных с нерентгенологическим СпА (нр-СпА), отвечающим критериям ASAS 2009 г. Из 252 больных 66 (26,2%) составили женщины, 186 (73,8%) - мужчины, аксиальная форма заболевания наблюдается у 165 (65,48%) больных, периферическая - у 87 (34,52%). Антиген HLA-B27 выявлен у 225 больных с АксСпА (89,3%). Продолжительность заболевания у наблюдаемых групп составила от 1 года до 25 лет, в среднем  $13,9 \pm 7,5$  года. У 76 больных (30,2%) продолжительность заболевания составило до 5 лет, от 5 до 10 лет – у 124 (49,2%) и свыше 10 лет – у 118 (20,6%) больных.

Анализ данных анамнеза заболевания показал, что средний возраст больных на момент появления первых симптомов СпА составил  $33,8 \pm 8,5$  лет, а средний период между появлением первых симптомов и подтверждением этого диагноза составил  $9,1 \pm 3,4$  года. Из числа наблюдаемых пациентов активность заболевания и выраженность суставного синдрома определялись с помощью шкалы ASDAS и BASDAI, а функциональная активность оценивалась с помощью индекса BASFI, оценка болезненных энтезисов проводилась с помощью шкалы MASES, а метрологический индекс BASMI был использован для объективной оценки подвижности позвоночника и тазобедренного сустава. При периферической форме заболевания были дополнительно обследованы 44 периферических суставов на наличие признаков боли и отека, а также оценена боль с помощью 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы. У всех больных с целью выявления изменений в подвздошно-крестцовом сочленение и степени сакроилиита было получено визуальное изображение костей таза, а по шкале mSASSS с целью определения степени поражения позвоночника была сделана МРТ/МСКТ позвоночника. Минеральная плотность кости (МПК) была определена с помощью двухэнергетического рентгеновского аппарата денситометрии Lunar Prodigy Primo (США) General Electric HEALTH CARE (2016г.). Диагноз остеопороза (ОП) (согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии - ISCD) был поставлен у мужчин старше 50 лет при диагнозе ОП ниже Т-критерия -  $2,5 SD$ , у мужчин моложе 50 лет - ниже  $2,0 SD$  по Z-критерию. У всех обследованных пациентов основные регуляторы остеокальцина (ОК), CrossLaps и остеокластогенеза - концентрация OPG и RANKL - оценивались с помощью иммуноферментного анализа сыворотки крови, провоспалительные цитокины - ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17А, ИЛ-6, выявлены с помощью иммуноферментного исследования. Для оценки качества жизни у всех пациентов был проведен опрос по опроснику SF-36 и ASQo1, специально подготовленному для пациентов с АС, динамика лечения была оценена в процентном соотношении в соответствии с критериями ASAS (ASAS20 и ASAS40).

Третья глава диссертации «**Результаты собственных исследований и их обсуждение**», в которой проанализированы результаты клинических, биохимических и функциональных исследований 252 больных с аксСпА. Больные разделены на две большие группы: I группа - 76 больных с нерентгенологическим аксСпА, II группа - 176 больных с рентгенологическим аксСпА/АС. Средний возраст больных I группы составил  $38,2 \pm 11,5$  года, II группы -  $32,4 \pm 3,8$  года. Основными жалобами больных обеих групп являются утренняя скованность, которое наблюдалось у 86,4% больных I группы и 53,6% больных II группы; боли в поясничной области позвоночника наблюдались в I группе - 74,4%, во II группе - 66,1% больных; отёк в суставах (у больных периферической формой заболевания) наблюдался у 56,1% в I, 46,1% больных II группы; ограничение движения выявлено у 44,3% больных, 59,1 % - у II группы.

При анализе уровня активности выявлено  $4,8 \pm 0,82$  балла и  $5,6 \pm 1,4$  балла в I группе по ASDAS и BASDAI,  $3,4 \pm 0,41$  балла и  $3,7 \pm 0,65$  балла во II группе. Болевой синдром по ВАШ выявлен в I группе ( $8,12 \pm 1,09$ ), во II группе ( $6,6 \pm 1,32$ ). По индексу MASES болевого энтезиса у пациентов I группы составил  $8,04 \pm 1,4$ , II группы -  $7,1 \pm 0,51$ .

Требует внимания поздняя диагностика АС - средняя задержка  $9,4 \pm 4,6$  года от начала заболевания. Помимо сложности диагностики аксСпА на стадии до рентгенологических изменений, недостаток знаний о ранних клинических признаках аксСпА среди терапевтов и неврологов, по-видимому, ограничивает диагностику на ранних стадиях заболевания.

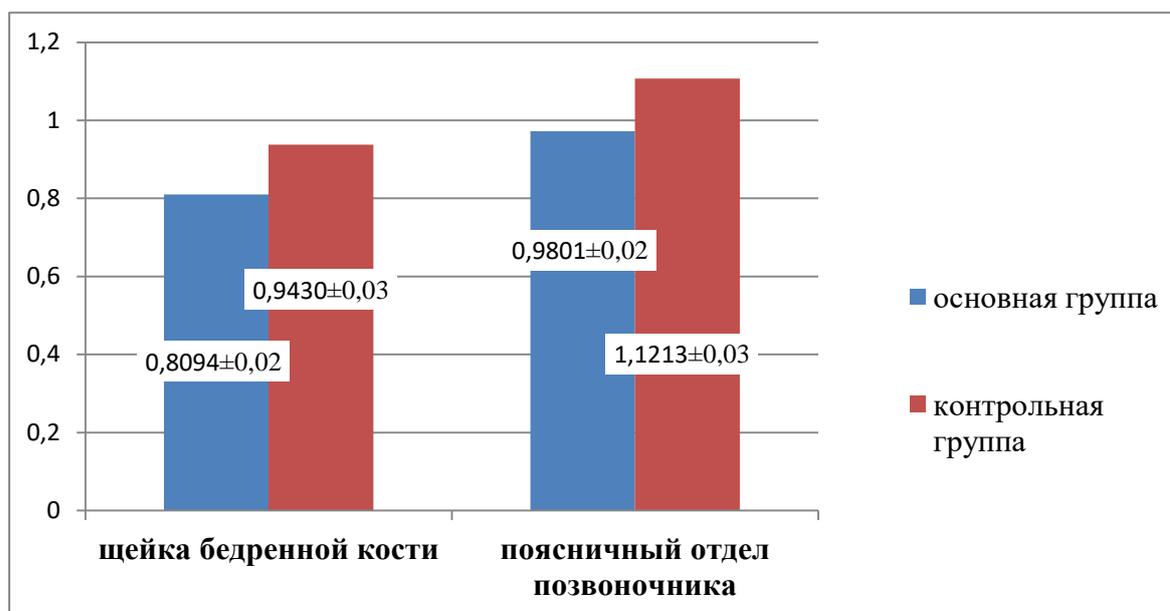
У пациентов с аксСпА, преобладали клинические признаки поражения поясничного отдела позвоночника. Воспалительные боли в спине в области позвоночника встречались в высоком проценте - до 74,3%. Клинические симптомы сакроилиита выявлены у 1/3 больных и подтверждены рентгенографией костей таза в 69,84% случаев и МРТ в 30,16% случаев, что повышает значимость этого исследования в диагностике спондилоартритов.

Клинические признаки коксита отмечены у половины больных. Многие исследователи считают коксит плохим прогностическим фактором заболевания. В нашем исследовании поражение тазобедренного сустава выявлено у 120 (47,6%) пациентов. Из других пораженных суставов отмечался артрит стоп: коленного, икроножного, пяточного суставов. Распространенность энтезитов - 9,5%. Редко дактилит выявлялся у 3 пациентов. Увеит отмечен у 82 больных (32,5%), преимущественно односторонний. Поражение почек в виде нефропатии, проявляющейся протеинурией, выявлено у 11 больных (4,36%), поражение аорты и аортального клапана встречалось сравнительно редко (2,77%).

Статистически значимое снижение МПК обнаружено как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника у пациентов с аксСпА по сравнению с контрольной группой. Так, у больных с аксСпА МПК шейки бедра составила  $0,8094 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> по Z-критерию и стандартное отклонение -  $1,41 \pm 0,16$  SD, а в контрольной группе -  $0,9430 \pm 0,03$  г/см<sup>2</sup> и -  $0,25 \pm 0,14$  SD соответственно ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

У больных АкСпА (основная группа) МПК в поясничном отделе позвоночника составила  $0,9801 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup> и  $-0,82 \pm 0,15$  SD, тогда как в контрольной группе -  $1,1213 \pm 0,03$  г/см<sup>2</sup> и  $-0,16 \pm 0,13$  SD, показатели сравнивали - ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ ).

В группе больных АС нормальные показатели МПК обнаружены в 38,9% случаев, а в контрольной группе - в 68,6% случаев. Остеопенический синдром (ОПС) в основной группе выявлен у 147 (58,3%) больных: ОПе - у 61 (24,2%) и ОП - у 86 (34,1%). В контрольной группе ОПС выявлен у 22 (31,4%) участников исследования: ОПе - в 17 (22,8%) и ОП - в 6 (8,6%) случаях.



**Рисунок 1.** Средние значения минеральной плотности костей (г/см<sup>2</sup>) в основной и контрольной группах.

При оценке денситометрических показателей выявлено достоверное снижение МПК и Z-критерия шейки бедра у всех пациентов, независимо от рентгенологической стадии АС, по сравнению с контрольной группой. При изучении показателей в поясничном отделе позвоночника МПК и Z-критерии у больных II и III рентгенологических стадий достоверно снижались по сравнению с контрольной группой, тогда как при IV стадии МПК и Z-критерии достоверно не отличались от показателей в контрольной группе.

При сравнении денситометрических показателей по рентгенологической стадии в группе больных установлено, что эти показатели также увеличиваются в зависимости от развития рентгенологических изменений в поясничном отделе позвоночника. Достоверных различий денситометрических показателей при увеличении рентгенологической стадии АС в шейке бедра не было получено.

По результатам нашего исследования наименьшие денситометрические показатели в поясничном отделе позвоночника определялись при II рентгенологической стадии АС и составляли  $0,8512 \pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>, наиболее высокий показатель у больных IV рентгенологической стадии АС:  $1,1003 \pm 0,03$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) или соответственно -  $1,61 \pm 0,19$  SD и -  $0,47 \pm 0,14$  SD ( $p < 0,05$ ).

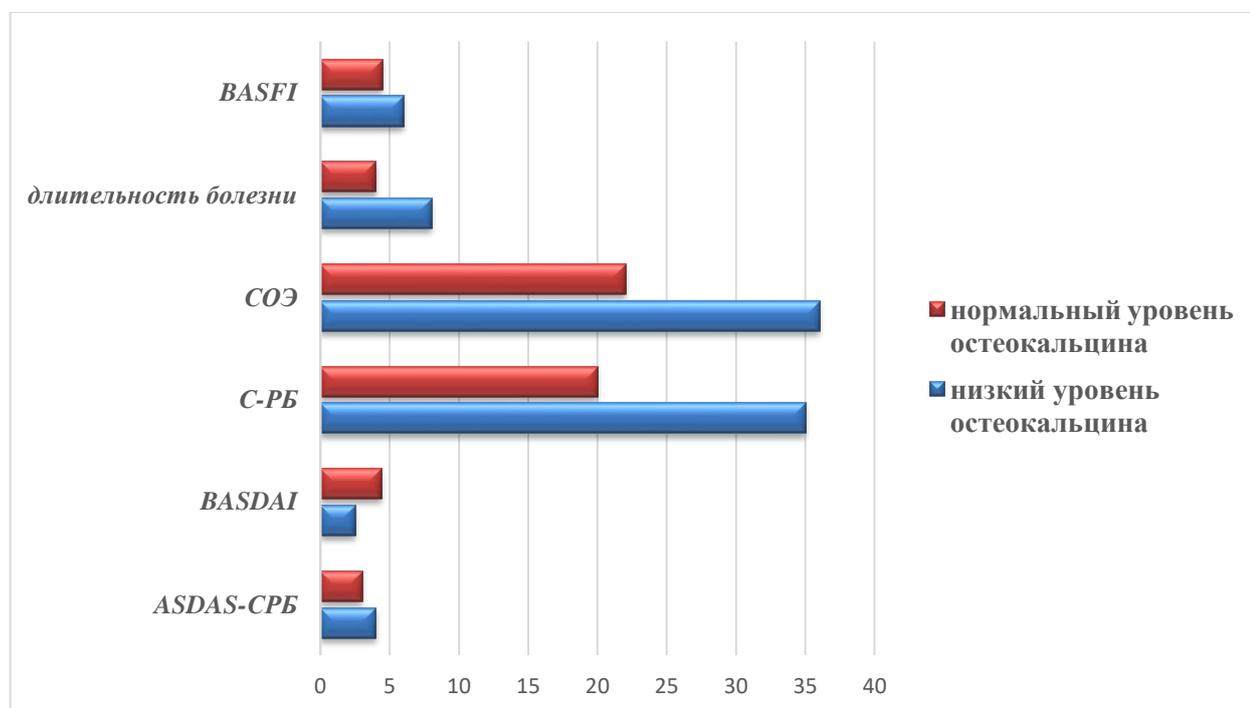
В шейке бедренной кости при сравнении этих показателей различия показателей были недостоверными. При II рентгенологической стадии АС наименьшие значения МПК в шейке бедренной кости составили  $0,81021 \pm 0,03$  г/см<sup>2</sup>, а при IV рентгенологической стадии обнаружено -  $0,8502 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup> ( $p = 0,063$ ), соответственно -  $1,83 \pm 0,02$  SD и  $-1,09 \pm 0,03$  SD ( $p = 0,072$ ).

Таким образом, полученные результаты показали увеличение денситометрических показателей в поясничном отделе позвоночника с

развитием рентгенологических изменений у больных АС. Установлено, что у больных поздней стадией АС уровень МПК позвоночника достоверно не отличается от такового у здоровых людей.

Имеются единичные данные о значительном снижении костной массы на ранних стадиях заболевания у пациентов с АкСПА. В нашем исследовании было обнаружено уменьшение МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника у пациентов с ранней стадией аксСПА.

У 89 (35,3%) больных аксСПА уровень параметра костеобразования - остеокальцина (ОК) был выше, чем в контрольной группе, но поскольку у большинства, то есть у 163 (64,7%) больных, он был ниже, это привело к снижению этого показателя во всей группе (рис. 2). В то же время больные с низким количеством ОК характеризовались высокой активностью аксСПА: у них индекс ASDAS-CPB был достоверно выше, чем у больных с нормальным уровнем ОК ( $19,7 \pm 3,4$  и  $26,4 \pm 2,6$ ;  $p < 0,05$ ), а также индекса BASDAI, количества воспаленных суставов, СРБ, тенденции к повышению уровня СОЭ. Было обнаружено, что пациенты с низкой концентрацией ОК имели несколько более длительный анамнез аксСПА и позднюю стадию аксСПА. У них функциональный индекс BASFI был достоверно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем ОК ( $6,4 \pm 1,3$  и  $5,1 \pm 0,9$  нг/мл соответственно;  $p < 0,05$ ). У больных с очень высокой активностью аксСПА по сравнению с больными с умеренной активностью уровень ОК был достоверно ниже ( $10,5 \pm 6,5$  и  $16,9 \pm 5,1$  нг/мл соответственно);  $p < 0,05$ ).



**Рисунок 2.** Показатели уровня остеокальцина у больных аксиальным спондилоартритом

Таким образом, при аксСПА существует корреляция между высокой активностью заболевания и снижением МПК. Костный метаболизм у

больных аксСпА характеризуется усилением деградациии костной ткани и снижением костеобразования. Данное явление преимущественно наблюдается у больных с высокой активностью заболевания. Это требует раннего противовоспалительного лечения пациентов.

Очень важно выявить больных на нерентгенологическом этапе. Новые критерии ASAS позволяют диагностировать СпА на ранней стадии, то есть на стадии обратимых структурных изменений. Ранняя диагностика заболевания позволяет своевременно начать патогенетическую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), которые считаются структурно-модифицирующими средствами аксСпА, что способствует замедлению прогрессирования заболевания и сохранению качества жизни пациентов.

Согласно рекомендациям ASAS/EULAR, модифицирующие заболевание синтетические или базисные противовоспалительные препараты (DMARD) используются только для лечения периферического АС, тогда как глюкокортикостероиды (ГК) используются для внутрисуставных инъекций и играют незначительную роль в лечении аксиального АС. Современные исследования показывают, что более 40% пациентов с АС нуждаются в использовании генно-инженерных биологических препаратов из-за неэффективности НПВП и синтетических БПВП.

В нашем исследовании мы оценили эффективность и безопасность ингибитора ФНО- $\alpha$  – инфликсимаба (ИНФ) и ингибитора IL-17A – секукинумаба (СЕК) у пациентов с аксСпА. В исследование были включены пациенты, получавшие НПВП, сульфасалазин, метотрексат, глюкокортикоиды (ГК) в максимальных дозах в течение последних 3 мес и имеющие активную стадию заболевания (индекс активности BASDAI >4) в течение 4 нед. Для этого пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — 43 пациента (31 мужчин, 12 женщин) получали ИНФ в дозе 5 мг/кг/массу тела внутривенно на 0, 2, 6 неделе и в дальнейшем каждые 8 недель. 38 пациентов 2-группы (29 мужчины, 9 женщин) получали инъекцию СЕК по 150 мг внутрь каждые 30 дней.

Результаты нашего исследования показали высокую эффективность ИНФ и СЕК у большинства больных аксСпА. В конце 12-й недели лечения ИНФ и СЕК наблюдалась четкая клиничко-лабораторная динамика: снижение уровня СОЭ и СРБ в 2 раза, повышение уровня гемоглобина в обеих группах. Через 24 и 48 недель у 67% пациентов наблюдался стойко низкий СОЭ. Уровень СРБ нормализовался через 24 недели - у 78% и через 48 недель - у 72% пациентов.

Анализ эффективности терапии по индексу BASDAI показал достоверное снижение клинической активности заболевания через 12, 24 и 48 недель после начала лечения. Индекс BASDAI в группе ИНФ составил  $5,5 \pm 1,6$  в конце 12-й недели,  $4,1 \pm 1,7$  после 24-й недели и  $3,8 \pm 1,8$  после 48-й недели, в группе СЕК –  $4,1 \pm 2,0$ ,  $3,1 \pm 1,3$  и  $3,0 \pm 1,5$ . Через 48 недель в группе ИНФ наблюдалась четкая динамика этого показателя. Частичная ремиссия

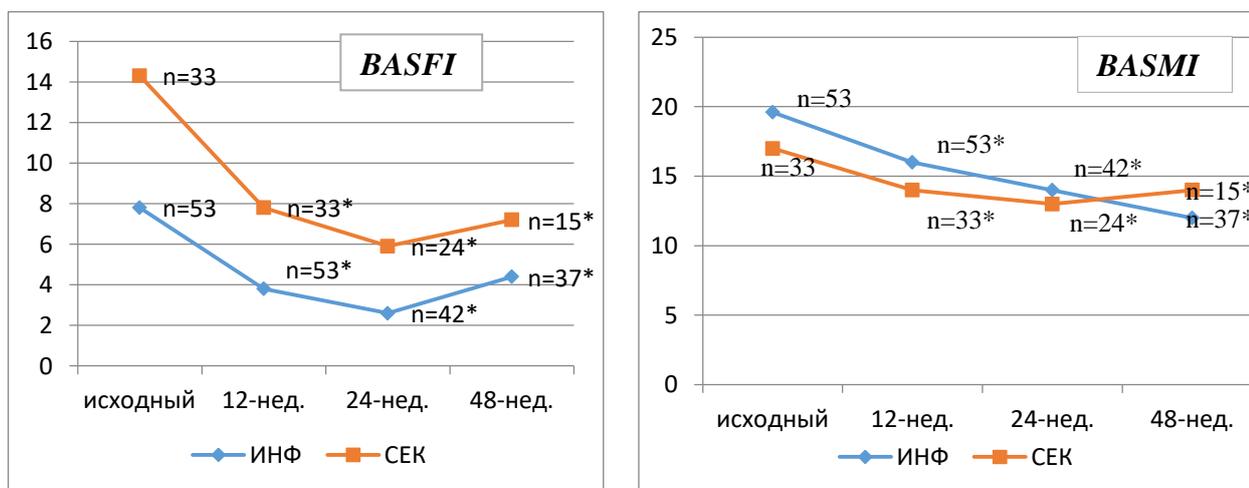
(BASDAI <4 баллов) достигнута у 27 больных (62,8%) в группе ИНФ, у 22 больных (57,9%) в группе СЕК.

По индексу ASDAS исходно высокая активность аксСпА выявлена у 30 больных (69,8%) в 1-й группе и у 17 больных (44,7%) во 2-й группе. Через 12 недель терапии активность заболевания значительно снизилась у 67,4% пациентов (29 из 43) в группе ИНФ и была минимальной у 51% пациентов (17 из 37) в конце исследования. В группе СЕК через 12 недель низкая активность по индексу ASDAS выявлена у 52,6% пациентов (20 из 38), через 24 недели умеренная активность выявлена у 11 пациентов (28,95%), низкая активность - у 27 (71%) больных. По окончании лечения индекс активности снизился в 2 раза в обеих группах.

Улучшение физической функции (индекс BASFI) через 12 недель лечения было обнаружено в группах ИНФ и СЕК. В группе ИНФ выявлено среднее удвоение показателя, которое составило  $4,1 \pm 2,1$ , а у больных, получавших СЕК  $3,5 \pm 2,4$ . После 24-й и 48-й недели в обеих группах выявлено улучшение функционального статуса по сравнению с исходными показателями. В 1-й группе низкий индекс BASFI выявлен у 28 (65,1%) больных, функциональные изменения не выявлены у 11 (25,6%), а во 2-й группе - у 22 (57,9%) и 9 (23,7%) пациентов соответственно (рис. 3).

Положительная динамика наблюдалась и по индексу BASMI:  $16,1 \pm 7,3$  в группе ИНФ через 12 нед лечения, в группе СЕК  $14,2 \pm 4,9$ , через 24 нед.  $14,1 \pm 5,3$  и  $13,6 \pm 5,3$  соответственно, через 48 недель были равны –  $13,6 \pm 4,8$  и  $13,1 \pm 5,3$  (рис. 3).

Увеличение ротации шейного отдела позвоночника с  $34,8 \pm 13,7^\circ$  на фоне терапии ИНФ до  $40,3 \pm 12,6^\circ$  и  $42,3 \pm 11,7^\circ$  через 12 и 24 нед соответственно ( $p < 0,01$ ); дыхательная экскурсия грудной клетки (от  $3,8 \pm 2,4$  до  $4,4 \pm 1,2$  и  $4,9 \pm 1,1$  см, 24 и 48 недель соответственно;  $p < 0,05$ ); сгибании поясничного отдела позвоночника от  $11,5 \pm 5,7$  до  $14,9 \pm 6,8$  и  $17,1 \pm 5,2$  см на 24 и 48 неделе соответственно ( $p < 0,05$ ).



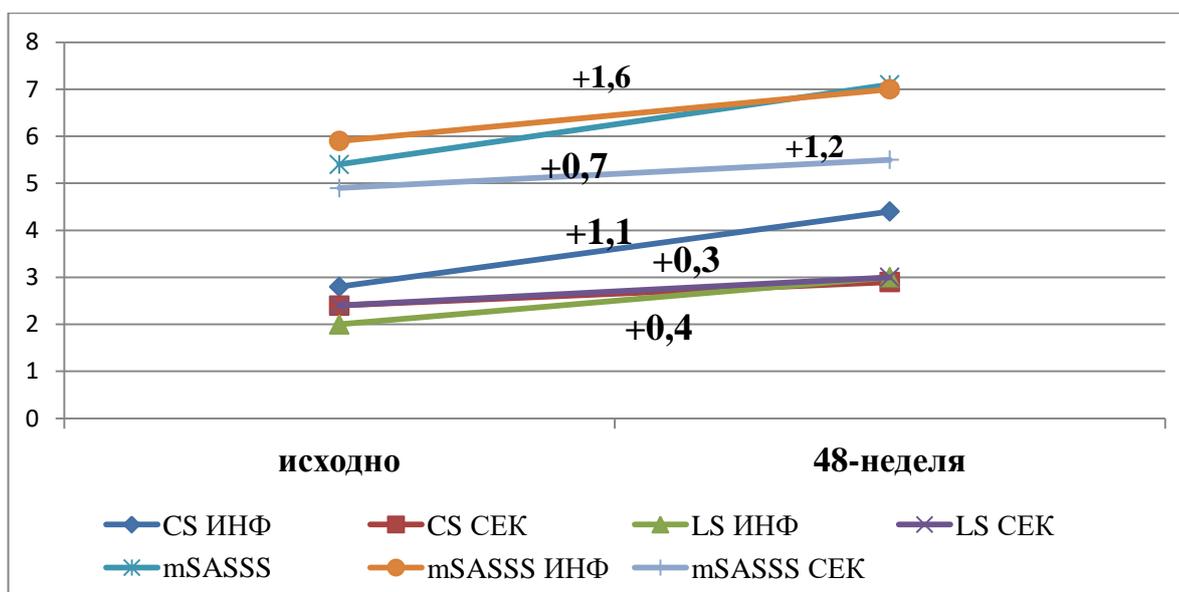
**Рисунок 3.** Динамика показателей физической функции (BASFI) и подвижности позвоночника (BASMI) на фоне лечения

Эта научная работа показывает, что существует значительная клиническая и лабораторная польза от назначения ингибиторов ФНО- $\alpha$  пациентам с аксСпА, у которых не достигнута ремиссия или низкая активность заболевания в результате лечения НПВП. Однако сохранение повышенных уровней IL-17A в сыворотке крови, несмотря на клинический ответ, представляет научный интерес. Показательно, что концентрация IL-17A остается на высоком уровне как у пациентов, достигших полной и частичной ремиссии в результате терапии, так и у пациентов, не достигших эффекта от лечения. Интересным фактом является повышенный рост синдесмофитов в местах ликвидации воспаления у больных СпА, добившихся клинического эффекта на фоне блокады ФНО- $\alpha$ . Без достаточных концентраций IL-17A восстановление костной ткани невозможно, а дефицит IL-17A, как было показано, приводит к образованию костной ткани со сниженной минеральной плотностью.

Еще одним важным аспектом нашей научной работы является то, что высокие исходные уровни IL-17A служат признаком плохой реакции на терапию и маркером риска отсутствия клинической ремиссии АС на фоне лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$ . У некоторых пациентов исходный недостаточный ответ на терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$  можно объяснить повышением концентрации IL-17A.

Принятие пациентами ИНФ и СЕК было удовлетворительным. Побочные явления (ПЯ) зарегистрированы с частотой 28% в группе ИНФ и с частотой 21% у больных, получавших СЕК, в течение всего периода лечения. В нашем исследовании через 24 недели после начала лечения ИНФ и СЕК проводили диаскинтест и рентгенографию органов грудной клетки для исключения микобактериальной инфекции. По результатам анализа положительный тест не определялся. В нашем исследовании случаев летального исхода, злокачественного новообразования и развития туберкулеза не было.

Также у пациентов, получавших антицитокиновую терапию, изучалась не только клиничко-лабораторная эффективность заболевания, но и состояние структурного развития заболевания. С этой целью методом mSASSS оценивали рентгенологическое развитие пролиферативных изменений в позвоночнике у пациентов, получавших ИНФ и СЕК исходно и через 48 недель. Было обнаружено, что этот процесс был относительно стабилизирован у тех, кто получал СЕК. У получавших ИНФ выявлено усиление структурных изменений, которое составило +1,1 балла для шейных позвонков и +0,7 балла для поясничных позвонков. У получавших СЕК он был равен +0,4 балла в шейных позвонках и +0,3 балла в поясничных позвонках (рис.4).

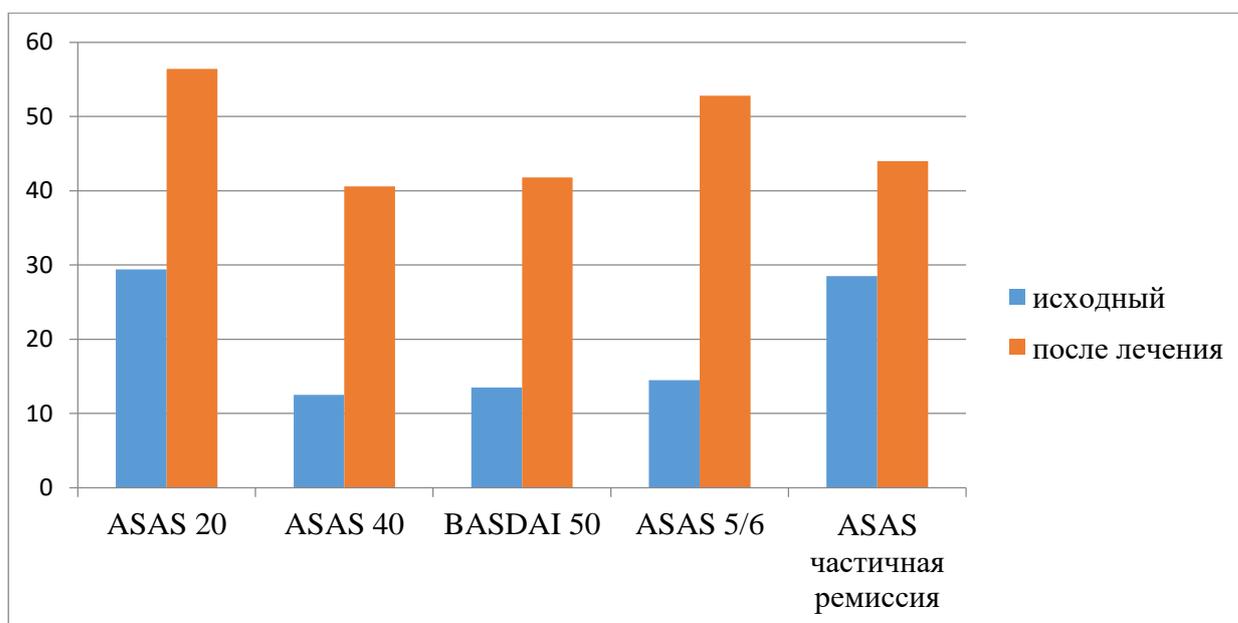


**Рисунок 4.** Рентгенологическое развитие пролиферативных изменений позвоночника на фоне антицитокинового лечения

Оценка динамики сакроилиита через 48 недель не изменилась у 58% больных, получавших ИИФ и у 65,8% получавших СЭК, прирост этого показателя на 1 балл был одинаковым у получавших ИИФ и СЭК, прирост на 2 балла составил 8 в группе ИИФ, 4 в группе приема СЭК у больного, прирост на 3 балла выявлен у 2 больных в группе ИИФ и у 1 больного в группе СЭК. Эти результаты показали, что у больных, получавших ИИФ, структурные изменения заболевания продолжались.

У пациентов с высокоактивным аксСпА изучена эффективность и безопасность ингибитора Янус-киназы – барицитиниба, препарата «БАРИСТАН» (БАРИ) 4мг (4 мг в сутки). В исследование были включены 16 пациентов с АС с активностью заболевания (оценка BASDAI  $\geq 4$  и боль в спине ВАШ  $\geq 4$ ), несмотря на лечение как минимум двумя НПВП. Высокая активность АС была обнаружена у всех пациентов, в частности, средний балл ASDAS составил около 3,8, средний балл BASDAI — 6,9. В ходе исследования приём сульфасалазина и ГК разрешались в стабильных дозах (10 мг/день на фоне преднизолона), но терапия любым ГИБП, включая ГИБТ в анамнезе, была критерием исключения. Первичным показателем результата было улучшение на 20% критериев Международной ассоциации по изучению СпА (ASAS 20). Кроме того, эффективность препарата оценивали с использованием различных вторичных критериев, в том числе ASAS 40, ASAS 5/6, ASDAS, BASDAI 50 и других, а также динамики качества жизни по опроснику ASQoL.

На 12-й неделе лечения БАРИ был значительно эффективным для первичного исхода по частоте ответа ASAS 20: 56,4% и 29,4% соответственно ( $p < 0,001$ ; рисунок 5). Высокий уровень ответа (ASAS 40) в группе БАРИ также был статистически значимо выше в динамике лечения: 40,6% и 12,5% соответственно ( $p < 0,001$ ).



**Рисунок 5.** Динамика ответа на лечение по критериям Международной ассоциации по изучению спондилоартрита (ASAS)

Начало действия барицитиниба было быстрым, и значительное увеличение частоты ответа по критериям ASAS 20 было отмечено в течение 4- недели после начала лечения.

Эффективность БАРИ была подтверждена анализом частоты клинического ответа, низкой активности или ремиссии АС, оцененной по различным критериям (рис. 5). Кроме того, лечение барицитинибом привело к снижению индекса ASDAS, СРБ, улучшению качества жизни (ASQoL), увеличению подвижности позвоночника (BASMI) и функциональной активности (BASFI).

В исследовании барицитиниб хорошо переносился. В ходе 24-недельного исследования серьезных осложнений не наблюдалось. Основными нежелательными явлениями были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит (2) и диарея (2).

## ВЫВОДЫ

1. Индексы BASDAI, BASFI и BASMI при нр-акСПА были несколько ниже, чем при АС. Однако группы АС и нр-акСПА достоверно не различались по частоте низких, средних и высоких уровней активности. Бессимптомное течение сакроилиита отмечено у 69,1% больных, спондилита – у 21%, что осложняет диагностику аксСПА. При АкСПА воспаление тазобедренного сустава преобладало над поражением других суставов, встречающимся у 50% больных.

2. У молодых (в среднем 27 лет) пациентов с ранним аксСПА, небольшой длительностью заболевания (в среднем 21 мес), у 18% больных диагностирована остеопения позвоночника и/или шейки бедренной кости.

На ранней стадии аксСПА снижение МПК обнаружено как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника, на ранней стадии заболевания более выражены ОП и ОПе в поясничном отделе позвоночника (46,5%) по сравнению с шейкой бедра (26,8%).

3. Костный метаболизм у обследованных нами больных аксСПА характеризовался снижением костеобразования и некоторым увеличением дегградации костной ткани. При этом уровень ОК, характеризующий костеобразование, отрицательно коррелировал с показателями активности заболевания (индексы ASDAS-СРБ, BASDAI), рентгенологической стадией аксСПА, а также индексом BASFI ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ). CrossLaps, индекс резорбции кости, положительно коррелировал с активностью заболевания, что указывает на роль воспаления в нарушении метаболизма костной ткани и снижении плотности костной ткани у пациентов с аксСПА.

4. При аксСПА существует корреляция между высокой активностью заболевания и снижением МПК. Костный метаболизм у больных аксСПА характеризуется усилением дегградации костной ткани и снижением костеобразования, что преимущественно наблюдается у больных с высокой активностью заболевания. Увеличение показателей острой фазы сопровождается снижением соотношения OPG/RANKL. У пациентов с аксСПА обнаружено повышение уровня OPG, основного блокатора остеокластогенеза, и соотношение OPG/RANKL по сравнению со значениями контрольной группы, что указывает на характерный для аксСПА процесс оссификации.

5. У пациентов, получавших ФНО- $\alpha$  - инфликсимаб (ИНФ), был достигнут четкий клинический эффект по индексам BASDAI и BASMI, что, в свою очередь, было связано с высокой исходной клинико-лабораторной активностью заболевания у пациентов. Отмечен также явный положительный эффект на функциональное состояние опорно-двигательного аппарата, что подтверждается динамикой показателей подвижности позвоночника и индекса BASFI. Побочные эффекты отмечались с частотой 28% в течение всего периода лечения. Через 12 нед после начала лечения ИНФ снижение активности заболевания BASDAI на 50% наблюдалось у 44% пациентов

( $p < 0,05$ ); через 24 нед - достигнуто у 63% больных ( $p < 0,05$ ), через 48 нед положительный эффект терапии сохранился у 70%.

6. Учитывая риск неэффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$  у пациентов нашего исследования из-за невысокого уровня воспаления, высокого уровня IL-17A, в качестве препарата первой линии мы использовали IL-17A (секукинумаб), который по оценке ASDAS, согласно рекомендациям аксСпА в обеих группах больных позволило достичь неактивной и клинико-лабораторной ремиссии заболевания с восстановлением активности опорно-двигательного аппарата.

7. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с высокоактивным аксСпА применение барицитиниба в дозе 4 мг/сут приводит к быстрому и стойкому положительному изменению активности заболевания, улучшению показателей подвижности позвоночника и функциональной активности. Эти данные позволяют предположить, что барицитиниб может использоваться в качестве альтернативы генно-инженерным биологическим препаратам, когда НПВП недостаточно эффективны или имеют побочные эффекты.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02  
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES  
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**MUKHAMMADIEVA SEVARA MURODULLAEVNA**

**AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: BONE TISSUE REMODELING  
AND ASPECTS OF TARGETED THERAPY**

**14.00.05 – Internal diseases**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc)  
ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKEHT – 2024**

**The theme of doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2023.1.DSc/Tib795.**

The dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» Information-Educational Portal at (www.ziynet.uz).

<b>Scientific consultant:</b>	<b>Nabieva Dildoraxon Abdumalikovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Akhmedov Khalmurad Sadullayevich</b> Doctor of Medical Sciences, Professor <b>Alioxunova Mavjuda Yusupovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor <b>Rustamova Umida Muxtarovna</b> Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher
<b>Leading organization:</b>	<b>Tashkent pediatric medical institute</b>

The defense of the dissertation will be held on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024, at \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. \_\_\_\_). Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878)150-78-14.

The abstract of the dissertation was distributed on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024.

(Registry record No. \_\_\_\_ dated « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024.)

**A.G. Gadaev**

Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**N.I. Pulatova**

Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, associate professor

**A.L. Alyavi**

Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

## **INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)**

**The aim of the research** is to study the characteristics of the clinical manifestations of axial spondyloarthritis and damage to the musculoskeletal system, as well as to improve targeted therapy measures with assessment of early diagnosis of patients and the development of immunological changes.

**The object of the research** were 252 patients with axial spondyloarthritis. The control group consisted of 70 practically healthy volunteers without a burdened rheumatological history.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

in patients with axial spondyloarthritis, already in the early stages of the disease, disorders of bone mineral density were identified and the connection with an imbalance in the cytokine profile (TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-17A) was substantiated;

due to the systemic negative effect of axial spondyloarthritis on bone mass, patients has been substantiated to have low mineral density of bone tissue in the femoral neck and lumbar spine;

the diagnostic significance of osteocalcin and CrossLaps, RANKL, OPG level, OPG/RANKL ratio in the development of structural changes in the spine was determined;

in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF- $\alpha$  inhibitors, despite clear clinical and laboratory results, it was found that ongoing structural changes in the spine were due to high concentrations of IL-17A;

substantiated the positive effectiveness of the use of IL-17A inhibitors in the axial form of axial spondyloarthritis, not only in reducing the activity of the disease, but also in stabilizing structural changes in the spine.

### **Implementation of the research results.**

According to the conclusion of the Coordination Expert Council of the Tashkent Medical Academy dated April 24, 2024 No. 04/092:

The scientific results obtained for the purpose of early detection of axial spondyloarthritis, comparative diagnosis and early initiation of treatment measures are used in healthcare practice, in particular, order No. 99 of October 11, 2023 on the multidisciplinary medical center of the Bukhara region, November 16, 2023 for the Fergana City Medical Association Put into practice by order No. 131-UM of 2023 and order No. 106 of December 25, 2023 at the multidisciplinary central clinic of the city of Urgench.

early diagnosis of changes in bone mineral density in patients with axial spondyloarthritis made it possible to prevent the progression of irreversible structural changes in the disease and save budgetary funds by 3,600,000 soums and extra-budgetary funds by 1,200,000 soums at the expense of one patient.

early diagnosis of disease activity and disorders of bone tissue density in patients with axial spondyloarthritis made it possible to coordinate measures for the treatment of the disease. As a result, the patient's length of stay in hospital was reduced from 14.8 days to 10.07 days, the amount of payment for hospital stay was reduced by 178 thousand soums, and 70% of patients were given the opportunity to transfer the disease to a period of remission.

early diagnosis of markers of diffuse bone loss and disorders of bone mineral density in patients with axial spondyloarthritis made it possible to coordinate measures for treating the disease. As a result, the use of basic drugs was recommended in order to reduce the process of immune inflammation in the patient, and by reducing the time of hospital stay by several days, the need for medications decreased.

coordination of treatment measures in patients with axial spondyloarthritis made it possible to extend the period of remission and save extra-budgetary funds by 970 thousand soums.

the use of genetically engineered biological drugs in patients with axial spondyloarthritis made it possible to prevent the development of systemic complications, disability and exacerbation of the disease, and to maintain working capacity for a long time.

The implementation of the results obtained in practice made it possible to diagnose changes in bone mineral density at an early stage in patients with axial spondyloarthritis, prevent the progression of the disease and coordinate treatment measures. Letter of the Tashkent Medical Academy dated November 2, 2023 No. 09/10014 was sent to the Ministry of Health on the topic “Axial spondyloarthritis: bone tissue remodeling and aspects of targeted therapy” by Mukhammadieva Sevara Murodullaevna on the introduction of scientific innovations. to other health care institutions.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, practical recommendations, a list of cited literature. The volume of the dissertation is 196 pages.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Nabieva D.A., Muhammadiyeva S.M., Miraxmedova X.X., Kengesbaeva M.S. Ankilozlovchi spondilitda osteoporozni davolashda alfakal'sidolning samaradorligi // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. 2022. – №2. – 118-120 betlar

2. Muhammadiyeva S.M., Nabiyeva D.A., Kengesbayeva M.S.. Ankilozlovchi spondilitning COVID-19 infeksiyasi fonida kechish xususiyatlari // Doktor axborotnomasi. 2022. – №3.1. (107). – 27-31 betlar.

3. Mukhammadieva S.M., Bekenova G.T., Abdiyeva YU.A. Effectiveness of vitamin D in the treatment of bone remodeling in ankylosing spondyloarthritis // European Journal of Molecular medicine, 2022. – Vol-2 No.2– P.12-16. (Impact factor SJIF 2022 = 6.552)

4. Mukhammadieva S.M., Nabieva D.A., Abduazizova N.X., Xidoyatova M.R. Clinical efficacy and tolerability of infliximab in patients with severe ankylosing spondylitis // Original Medicine, 2022. – Vol 1. Issue 1– P. 8-16. (Impact factor SJIF 2022 = 8.252)

5. Муҳаммадиева С.М., Набиева Д.А., Зияева Ф.К., Мирхамидов М.В., Ширанова Ш.А. Анкилозловчи спондилоартритни даволашда ўсма некрози омили ингибиторининг самарадорлигини баҳолаш // Биомедицина ва амалиёт журнали, 2023. – 8 жилд. – 2-сон. – 294-302 бетлар.

6. Набиева Д.А., Муҳаммадиева С.М., Хидоятлова М.Р., Ширанова Ш.А., Кенгесбаева М.С. Аксиал спондилоартритда суяк шаклланишидаги ўзгаришларни ташхислаш // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 2023. – №5. – 68-73-b.

7. Муҳаммадиева С.М., Набиева Д.А. Анкилозловчи спондилоартритли беморларни даволашда метилпреднизолоннинг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш // O'zbekiston tibbiyot jurnali, 2023. – №1. – 23-29-betlar.

8. Муҳаммадиева С.М., Шожалилов Ш.Ш., Исакова Э.И., Исакова М.Б., Иброхимов А.И. Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси ревматология бўлимида аксиал спондилоартрит клиник белгиларининг учраши// Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 2023. – №7. – 129-133b.

9. Sevara M. Mukhammadieva. Efficacy and safety of anti-inflammatory treatment in ankylosing spondyloarthritis // British View. – 2023. – Volume 8.– Issue 7.– P. 24-31.

10. Муҳаммадиева С.М., Набиева Д.А., Уракова З.У. Анкилозловчи спондилоартрит коксит билан бирга кечганида даволашга ёндашув (клиник ҳолат) //Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси, 2023. – №11. – 121-124-betlar.

11. Sevara M. Mukhammadieva. Osteoporosis - A Complication or Symptom of Axial Spondyloarthritis? // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2023. – Vol 13 (10), – P. 1550 - 1554 (Web of science)

12. Nabiyeva D.A., Muhammadiyeva S.M., Nurmuxamedova N.S. va b. Aksial spondiloartrit kasalligida uveit rivojlanishiga bazis yallig‘lanishga qarshi davo vositalarining ta‘sirini baholash // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 2024. – №3. – 137-139 b.

13. Мухаммадиева С.М., Умарова Г.Ш., Мирхамидов М.В., Уракова З.У. Аксиал спондилоартритли беморларда суяк минерал зичлигининг ўзгаришини баҳолаш// Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси, 2024. – №5. – 118-123 б.

14. Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М., Хидоятова М.Р., Ширанова Ш.А., Усмонова С.С. Аксиал спондилоартритли беморларда ИЛ-17А ингибитори самарадорлиги ва хавфсизлиги // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси, 2024. – №5. – 126-131 б.

## **II бўлим (II часть; part II)**

15. Мирахмедова Х.Х., Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М. Анкилозловчи спондилитда остеопонозни даволашда алфакальцидолнинг самарадорлиги // «Ички касалликларнинг долзарб муаммолари» халқаро терапевтлар форуми тезислари. Тошкент – 24–25 сентябрь 2021. – 99-100-б.

16. Мирахмедова Х.Х., Мухаммадиева С.М., Кенгесбаева М.С. Состояние костного метаболизма у больных анкилозирующим спондилитом // Сборник тезисов и докладов международной научно-практической конференции “Современная ревматология: новые подходы к диагностике и лечению”. Ташкент.– 2022. – 37-38-б.

17. Мухаммадиева С.М., Набиева Д.А. Эффективность ингибиторов ФНО- $\alpha$  в лечение увеита у больных анкилозирующим спондилоартритом // “Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины” Сборник тезисов. - 22-апрель, 2022 г. – С.142

18. Мухаммадиева С.М., Набиева Д.А., Хидоятова М.Р., Ширанова Ш.А., Ибрахимов А.И. Клиническая характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом и рентгенологическим аксиальным спондилоартритом// Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием “Боткинские чтения”, 20-21-апрель 2023. – С.175-176.

19. Мухаммадиева С.М., Набиева Д.А. Изучение эффективности адалимумаба в терапии аксиального спондилоартрита // Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием “Дни ревматологии”. – 20-21 октябрь 2022. – С. 101-102.

20. Мухаммадиева С.М., Кенгесбаева М.С. Изучение встречаемости остеопоноза у больных аксиальным спондилоартритом // Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием “Дни ревматологии”. – 20-21 октябрь 2022. – С. 102-103.

21. Муҳаммадиева С.М., Абдуазизова Н.Х., Ширанова Ш.А., Исроилов А.А. Анкилозловчи спондилоартритда скелетдан ташқари ўзгаришларни учрашини баҳолаш // “Ревматик касалликларни ташхислаш ва даволашнинг замонавий аспекти” халқаро илмий-амалий конференция материаллари тўплами. Тошкент тиббиёт академияси. – 7-8 июн 2023. – 29-б.

22. Муҳаммадиева С.М., Набиева Д.А., Матчанов С.Х., Нурмухамедова Н.С., Кенгесбаева М.С. Аксиал спондилоартритли беморларда яллиғланиш жараёни, остеопороз ва синдесмофитлар шаклланишини боғлиқлиги // “Ревматик касалликларни ташхислаш ва даволашнинг замонавий аспекти” халқаро илмий-амалий конференция материаллари тўплами. Тошкент тиббиёт академияси. – 7-8 июн 2023. – 30-б.

23. Kengesbaeva M.S., Muhammadiyeva S.M., Akramova N.T. Erta aksial spondiloartritda suyak mineral zichligi o‘zgarishini baholash // «Ichki kasalliklarni tashxislash va davolashda innovation texnologiyalar» Xalqaro terapevtlar anjumani tezislari, Toshkent – 19–20 may 2023. – 93-b.

24. Muhammadiyeva S.M., Kengesbaeva M.S., Matchanov S.X. Aksial spondiloartritda osteopenik sindrom kuzatilishi va uning kasallik faollik darajasi bilan bog‘liqligi // “Professor Tuxtasin Soliyevich Soliyev tavalludining 90-yilligiga bag‘ishlangan «Zamonaviy revmatologiyada fanlararo muammolar»” Xalqaro ilmiy-amaliy konferentsiya materiallarinig to‘plami, Toshkent - 2024–13b.

25. Muhammadiyeva S.M., Matchanov S.X., Kengesbaeva M.S. Aksial spondiloartritda qo‘llaniluvchi O‘NO- $\alpha$  ingibitorining kasallik klinik faolligi bilan bog‘liqligi baholash // “Professor Tuxtasin Soliyevich Soliyev tavalludining 90-yilligiga bag‘ishlangan «Zamonaviy revmatologiyada fanlararo muammolar»” Xalqaro ilmiy-amaliy konferentsiya materiallarinig to‘plami, Toshkent -2024–12 b.

26. Набиева Д.А., Муҳаммадиева С.М., Ширанова Ш.А. Аксиал спондилоартритда ностероид яллиғланишга қарши препаратларнинг самарадорлиги // Тиббиёт ва спорт, 2024. – №1. – 99-102 б.

27. Muhammadiyeva S.M., Nabiyeva D.A. “Aksial spondiloartritda suyak remodulyasiyasini erta tashxislash usuli” // Uslubiy tavsiyanoma // «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi», MCHJ, Toshkent - 2023. – 18 bet.

28. Nabiyeva D.A., Muhammadiyeva S.M. “Aksial spondiloartritni davolashda target terapiyani qo‘llash usuli” // Uslubiy tavsiyanoma // «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi», MCHJ, Toshkent - 2023. – 21 bet.