

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РИХСИЕВА ЛОБАРХОН МАХМУДЖАНОВНА

**АКСИАЛ СПОНДИЛОАРТРИТДА УМУРТҚА ПОҒОНАСИ
РЕМОДЕЛЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Рихсиева Лобархон Махмуджановна

Аксиал спондилоартритда умуртқа поғонаси ремоделланишининг
клиник-иммунологик жиҳатлари..... 3

Рихсиева Лобархон Махмуджановна

Клинико-иммунологические особенности ремоделирования
позвоночника при аксиальным спондилоартрите..... 21

Rixsiyeva Lobarxon Maxmudjanovna

Clinical and immunological features of spinal remodeling in axial
spondyloarthritis..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 44

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РИХСИЕВА ЛОБАРХОН МАХМУДЖАНОВНА

**АКСИАЛ СПОНДИЛОАРТРИТДА УМУРТҚА ПОҒОНАСИ
РЕМОДЕЛЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК
ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2023.4.PhD/Tib.4052 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Абдурахманова Наргиза Мирза-Бахтиярхоновна тиббиёт фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	Шодиккулова Гуландон Зикрияевна тиббиёт фанлари доктори, профессор Алиахунова Мавжуда Юсуповна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Таянч-ҳаракат тизими аутоиммун касалликлари узоқ муддатли бўғим синдроми билан намоён бўлувчи ва эрта ногиронликка олиб келувчи касалликлар жумласига киради. Европа антиревматик лига (EULAR) маълумотиغا кўра дунёда «аксиал спондилоартрит (аксСпА) катта ёшдаги аҳоли ўртасида 0,1–1,5% вазиятларда, бўғим касалликлари кесимида 5% гача учраб, ҳасталанишнинг янги ҳолатлари 100000 аҳолига нисбатан йилига 7-14 тани ташкил қилади»¹. Касаллик кўпинча навқирон ёшда пайдо бўлиб, унинг тиббий ва ижтимоий аҳамияти беморлар меҳнат қобилиятининг йўқолиб бориши натижасида эрта ногиронлик ривожланиши ва уларнинг ҳаёт сифатига жиддий таъсир кўрсатиши билан долзарб ҳисобланиб, тиббиётдаги ечими топилиши зарур бўлган муҳим муаммо ҳисобланади.

Дунёда аксСпАнинг патогенетик, клиник-иммунологик хусусиятларини ўрганиш, касалликни эрта ташхислаш ва даволаш-профилактика тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган қатор илмий изланишлар олиб борилмоқда. Жумладан, аксСпА патогенетик ривожланишида интерлейкин 17/23 ўқининг аҳамияти, касаллик даволашда селектив интерлейкин-17 ингибиторлари юқори самарадорлигини ўрганиш, умуртқа поғонасида анкилозни олдини олишга қаратилган чора-тадбирларни такомиллаштириш кабилар ўрганилиб келмоқда.

Бугунги кунда 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 вазифалар белгиланган². Ушбу вазифаларнинг амалга оширилиши натижасида оилавий шифокорлар ва ревматологлар томонидан кўрсатилаётган тиббий ёрдам ва кўрик ҳамда патронаж тизимини юксалтириш билан бирга аксиал спондилоартритни эрта босқичларда аниқлаш, касалликни самарали даволашга ва ёш аҳоли орасида эрта ногиронлик шаклланишини олдини олиш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018-йил 7-декабрдаги “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги 5590-сонли ПФ, 2020-йил 12-ноябрдаги “Тиббий профилактика ишлари

¹ Bohn, Rhonda et al. “Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature.” *Clinical and experimental rheumatology* vol. 36,2 (2018): 263-274.

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

самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги 4891-сонли ПҚ, 2021-йил 25-майдаги “Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги 5124-сонли ПҚ, 2021-йил 28-июлдаги “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида” 5199-сонли ПҚ, шунингдек, ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти ижроси 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.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.

Сўнгги йилларда дунёнинг ривожланган давлатларида аксСпАни ўрганиш бўйича бир қатор тадқиқотлар олиб борилган. Бугунги кунга қадар жаҳонда аксСпАнинг патогенетик механизмлари ҳақида маълум илмий тушунчалар ишлаб чиқилган: касаллик патогенезида ERAP1, IL-23R, RUNX3 ген ассоциациялари ўрганилган (B. Paul Wordsworth, 2021); аксиал спондилоартритда иммун генларни фаоллигига таъсир қилувчи эпигенетик ўзгаришлар, яъни ДНК метилланишини микроРНК эксперссиясига таъсир қилиши (Min Xiao, 2022); айрим ичак бактериялари ва ичак дисбактериози аксиал спондилоартрит ривожланишида ва касаллик келиб чиқишидаги ўрни ўрганилган (Zi-Yi Song, 2022), замонавий даво воситалари - ген инженер биологик препаратлар касалликни фаоллигини камайтиришда хусусан, умуртқа поғонасида шаклланувчи анкилозланиш жараёнини секинлашишида юқори самарадорлиги аниқланган (S. Ramiro, 2023).

Ўзбекистонда сўнгги йилларда аксСпАни ўрганишга бағишланган қатор илмий ишлар олиб борилмоқда. Улар асосан аксСпАдаги клиник, ёки иммуногенетик, ёки юрак-қон томир бузилишларига бағишланган. Бу ишлар, хусусан, COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморларда клиник-иммунологик ўзгаришлар, касалликни эрта ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш (Абдурахманова, 2022), COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморларда эндотелиал дисфункция хусусиятлари (Рахимова М.Б., 2023), анкилозловчи спондилоартрит радиографик ривожланишида клиник-иммуногенетик кўрсаткичларнинг ўрни (Саидрасулова Г.Б., 2024); аксиал спондилоартритда суяк минерал зичлигининг ҳолати ва таргет терапия танлаш тамойиллари (Мухаммадиева С.М., 2024); спондилоартритлар билан кечувчи реактив артритда IL17A, IL18 ген полиморфизмлари тарқалиши (Халметова Ф.И., 2024) ва бошқаларни ўрганишдан иборат.

Бироқ, юқоридаги илмий адабиёт манбаларидаги маълумотлар, аксиал спондилоартрит билан оғриган беморларда умуртқа поғонасидаги

тузилмавий ўзгаришлари клиник- патогенетик хусусиятлари, умуртқа ремоделланишининг клиник-рентгенологик таснифи тўлиқ ўрганилмаганлигини тасдиқлайди. Шунингдек, аксСпАни умуртқа поғонасининг суяк-бўғим тузилмаси зарарланишидаги ўзгаришларни башоратлаш чора-тадбирлари ишлаб чиқилмаганлигидан далолат беради. АксСпАда умуртқа поғонасининг анкилозланиши асосан ёш, меҳнатга лаёқатли аҳоли қатламининг ҳаёт сифатини пасайишига, доимий ногиронлик ва меҳнат қобилиятини йўқолишига олиб келишини ҳисобга олиб, ушбу касалликни эрта аниқлаш, умуртқа поғонасида кечувчи тузилмавий ўзгаришларни башоратлаш ҳамда ўз вақтида даволаш амалий аҳамиятга эга.

Диссертация тадқиқотининг у бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг «Ички касалликларни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги усулларини излаш. Профилактиканинг оқилона усуллари» №011800229 (2022-2025 йй.) номли илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Аксиал спондилоартритга чалинган беморларда умуртқа поғонасида тузилмавий ўзгаришлар ва касалликнинг клиник кечишига суякнинг морфогенетик протеинлари (ВМР-7), 2 тур коллаген С телопептиди (CartiLaps) ва интерлейкин-17А силжиши ҳамда унинг миқдорига кўра даволашни мувофиқлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

аксиал спондилоартритга чалинган беморларда умуртқа поғонаси зарарланишига кўра касалликнинг клиник белгилари ва кечишини таҳлил қилиш;

аксиал спондилоартритга чалинган беморларда 7-тур суякнинг морфогенетик протеини ва CartiLaps ларнинг умуртқа поғонасида тузилмавий шикастланишига кўра ўзгаришини аниқлаш;

аксиал спондилоартритга чалинган беморлар қон зардобадаги интерлейкин-17 ва унинг 7-тур суякнинг морфогенетик протеини даражаси билан боғлиқлигини аниқлаш;

аксиал спондилоартритли беморларнинг қон зардобадаги 7-тур суякнинг морфогенетик протеини, интерлейкин-17 ва CartiLaps ларнинг даражасини умуртқа поғонаси суяк-бўғим тузилмалари зарарланишига ва касаллик фаоллигига боғлиқлигига кўра таҳлил қилиш;

аксиал спондилоартритга чалинган беморларда қон зардобадаги 7-тур суяк морфогенетик протеинининг даражасига кўра даволашни мувофиқлаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида аксиал спондилоартрит билан оғриган 100 нафар беморлар ва назорат гуруҳини ревматологик анамнезга эга бўлмаган 30 нафар соғлом кўнгиллилар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида аксиал спондилоартритнинг клиник кўриниши, яллиғланиш олди цитокинлар кўрсаткичлари, суяк метаболизмининг маркерлари ҳамда сўровнома натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, клиник-функционал, биокимёвий, иммунологик, рентгенологик, яллиғланиш олди цитокинлари, 2 тур коллаген С телопептиди (CartiLaps), 7-тур суякнинг морфогенетик протеини (BMP-7) концентрациясини аниқлаш ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

аксиал спондилоартритда интерлейкин-17А миқдорини ортиб бориши сабабли суяк морфогенетик протеини 7-турининг фаолланиши аниқланган;

аксиал спондилоартритда суяк морфогенетик протеини 7-тури ва 2 тур коллаген С телопептиди (CartiLaps) умуртқа поғонаси тоғай ва суяк тўқимасидаги тузилмавий ўзгаришларга таъсир қилиши сабабли уларни ремоделланиш шаклланишидаги ўрни аниқланган;

аксиал спондилоартритда суяк морфогенетик протеини 7-турининг фаолланиши негизда умуртқа поғонаси суяк тўқимасидаги яллиғланиш жараёнининг авжланиши ремоделланиш ривожланишига олиб келиши аниқланган ҳамда унинг прогностик аҳамияти исботланган;

аксиал спондилоартритда суякнинг морфогенетик протеини 7-турининг даражасига кўра мувофиқлаштирилган давонинг касаллик клиник ремиссияланишини таъминланишидаги ўрни асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

интерлейкин-17 ва 7-тур суякнинг морфогенетик протеини (BMP-7), 2 тур коллаген С телопептиди (CartiLaps) даражасини ўрганиш ёрдамида умуртқа поғонасидаги суяк тузилмаси ўзгаришларини авжланиш даражасини башоратловчи “Аксиал спондилоартритда умуртқа поғонаси ремоделланишининг тезлигини башоратлаш ва даво чораларини мувофиқлаштириш учун дастур” (15.10.2023 дан DGUN№28498) яратилган;

аксиал спондилоартритда умуртқа поғонасининг деструкциясини эрта аниқлаш усули учун рационализатор таклиф ишлаб чиқилган (23.12.2023, №1417);

соғлиқни сақлаш тизимининг бирламчи бўғинида ишловчи оилавий шифокорлар учун турли спондилоартритлар, жумладан аксиал спондилоартрит билан оғриган беморларда эрта ва қиёсий ташхис қўйиш ҳамда беморларни кузатиш алгоритми таклиф этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқот жараёнида замонавий усуллар ва ёндашувлардан фойдаланиш, назарий маълумотларни олинган натижаларга мослиги, ўтказилган текширувларнинг услубий тўғрилиги, беморлар сонини 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.

Тадқиқотнинг илмий натижалари интерлейкин-17 миқдори ошиб бориши негизда 7-тур суякнинг морфогенетик протеини ва 2 тур коллаген С телопептидларнинг фаоллашуви аксиал спондилоартритда умуртқа поғонасида ремоделланишга ҳамда тузилмавий ўзгаришларга сабаб бўлиши исботланиши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, аксиал спондилоартрит билан оғриган беморларда интерлейкин-17, 7-тур суякнинг морфогенетик протеини ва 2 тур коллаген С телопептидларнинг миқдорига қараб умуртқа поғонаси тузилмавий ўзгаришларни прогнозлашга, даво ва профилактика чораларини эрта бошланиши касалликнинг авжланишини олдини олиш, эрта ногиронлик ривожланишини муддатини узайтириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга эришилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Аксиал спондилоартритни тиббиётнинг бирламчи тизимида эрта ташхислаш чораларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган:

биринчи илмий янгилик: аксиал спондилоартритда интерлейкин-17А миқдорини ортиб бориши сабабли суяк морфогенетик протеини 7-турининг фаолланиши аниқланган ва Ибн Сино номли шаҳар 1-сон клиник шифохонаси ревматология бўлими бўйича 15.04.2024 йилдаги 108-сонли буйруқ, 3-сон клиник шифохонаси бўйича 3.04.2024 йилдаги 23-сонли буйруқ, Тошкент вилояти Тошкент тумани 22-сон ва 75-сон оилавий поликлиникалари бўйича 3.04.2024 йилдаги 315-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: касалликнинг эрта даврида интерлейкин-17 миқдори аниқланиш орқали, суяк морфогенетик протеини 7-турининг фаолланиши башоратланиб, умуртқа поғонасининг ремоделланиши тезлиги аниқланган ва даво чоралари мувофиқлаштирилган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: аксиал спондилоартритда интерлейкин-17А миқдорини эрта аниқланиши умуртқа ремоделланишини эрта башоратлашга имкон берган ва натижада даволаш чора-тадбирларини мувофиқлаштириш орқали беморларнинг меҳнат қобилиятини сақлаб қолиш ва шифохонада даволаниш кунларини камайтириб, ҳаёт сифатини яхшилашга эришилган. Хулоса: аксиал спондилоартритда беморлар қон зардобидида интерлейкин-17 ни аниқлаш орқали умуртқа ремоделланиш тезлиги башоратланган, бу эса даволаш усулларини мувофиқлаштириб, беморларнинг шифохонада даволаниш кунларини камайтириш, меҳнат қобилиятини сақлаб қолиш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: аксиал спондилоартритда суяк морфогенетик протеини 7-тури ва 2 тур коллаген С телопептиднинг умуртқа поғонаси тоғай ва суяк тўқимасидаги тузилмавий ўзгаришларга таъсир қилиши сабабли уларни ремоделланиш шаклланишидаги ўрни аниқланганлиги

бўйича олинган илмий натижалар асосида Ибн Сино номли шаҳар 1-сон клиник шифохонаси ревматология бўлими бўйича 15.04.2024 йилдаги 108-сонли буйруқ, 3-сон клиник шифохонаси бўйича 3.04.2024 йилдаги 23-сонли буйруқ, Тошкент вилояти Тошкент тумани 22-сон ва 75-сон оилавий поликлиникалари бўйича 3.04.2024 йилдаги 315-сонли буйруқлари билан амалиётга тадбиқ этилган. *Тиббий ижтимоий самарадорлиги:* мазкур илмий янгилик суяк морфогенетик протеини 7-тури ва 2 тур коллаген С телопептиднинг эрта аниқланиши асосида умуртқа поғонасининг тоғай ва суяк тўқимасидаги тузилмавий ўзгаришларни тезлигини башоратлашга, даво чораларини мувофиқлаштиришга ва беморларнинг ногиронлигининг олдини олишга хизмат қилган. *Тиббий иқтисодий самарадорлиги:* умуртқа поғонаси тузилмавий ўзгаришларни башоратлаш усули қўлланилиши беморларда стационар давога эҳтиёжликни 70% га камайтирган. Хулоса: аксиал спондилоартритда умуртқа поғонаси тузилмавий ўзгаришларни тезлигини башоратлаш асосида тегишли даво чораларини эрта қўлланилиши беморларнинг ижтимоий фаоллигини узок сақлашга, шифохонада даволаниш муддатини камайтириб, битта бемор ҳисобидан бюджет маблағи тежалишига эришилди;

учинчи илмий янгилик: аксиал спондилоартритда суяк морфогенетик протеини 7-турининг фаолланиши негизида умуртқа поғонаси суяк тўқимасидаги яллиғланиш жараёнининг авжланиши ремоделланиш ривожланишига олиб келиши аниқланган ҳамда унинг прогностик аҳамияти исботланганлиги бўйича олинган илмий натижалар асосида Ибн Сино номли шаҳар 1-сон клиник шифохонаси ревматология бўлими бўйича 15.04.2024 йилдаги 108-сонли буйруқ, 3-сон клиник шифохонаси бўйича 3.04.2024 йилдаги 23-сонли буйруқ, Тошкент вилояти Тошкент тумани 22-сон ва 75-сон оилавий поликлиникалари бўйича 3.04.2024 йилдаги 315-сонли буйруқлари билан амалиётга тадбиқ этилган. *Тиббий ижтимоий самарадорлиги:* суяк морфогенетик протеини 7-турининг аниқланиши негизида умуртқа поғонаси суяк тўқимаси яллиғланиш ва ремоделланиш жараёнини прогноزلаш асосида навқирон ёшдаги беморларнинг ногиронлигини олдини олишда ва узок муддат меҳнат қобилиятини сақлаиб қолишига имкон берган. *Тиббий иқтисодий самарадорлиги:* аксиал спондилоартритли беморлар умуртқа поғонасини ремоделланишини башоратлаш асосида, мувофиқлаштирилган даволаш-профилактика тадбирларига комплекс ёндашиш натижасида касаллик авжланиши ҳамда асоратлар ривожланишини секинлаштириш, меҳнатга лаёқатсизлик кунларини камайишига, беморларни даволаш учун сарфланадиган бюджет ҳамда бюджетдан ташқари маблағларни тежаш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: - аксиал спондилоартритда суякнинг морфогенетик протеини 7-турининг даражасига кўра мувофиқлаштирилган давонинг касаллик клиник ремиссияланишини таъминланишидаги ўрни асосланганлиги Ибн Сино номли шаҳар 1-сон

клиник шифохонаси ревматология бўлими бўйича 15.04.2024 йилдаги 108-сонли буйруқ, 3- сон клиник шифохонаси бўйича 3.04.2024 йилдаги 23-сонли буйруқ, Тошкент вилояти Тошкент тумани 22- сон ва 75-сон оилавий поликлиникалари бўйича 3.04.2024 йилдаги 315-сонли буйруқлари билан амалиётга татбиқ этилган. *Тиббий ижтимоий самарадорлиги:* мазкур илмий янгилик аксиал спондилоартрит билан оғриган беморларни суякнинг морфогенетик протеини 7-турининг даражасига кўра даволаш усуллари мувофиқлаштириш орқали касалликнинг клиник ремиссияланишига эришилган, бу эса беморлар ногиронлигини олдини олишга ва ҳаёт сифатини оширишга имкон берган. *Тиббий иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: беморларда клиник ремиссиянинг таъминланиши натижасида шифохонада даволаниш сонини ва кунларининг қисқаришига, ҳар бир бемор учун бюджет ҳамда бюджетдан ташқари маблағлар ҳисобидан тежаб қолишга имкон берган. Хулоса: касалликнинг клиник ремиссиясига эришиш орқали беморларнинг ижтимоий ҳаётини яхшилаш, ҳаёт сифатини ошириш ва ҳар бир бемор учун бюджет ҳамда бюджетдан ташқари маблағлар ҳисобидан тежаб қолишга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 3 таси Республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Унинг ҳажми 100 бетни ташкил этади

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 ҳамда амалий натижалари баён қилинган, ишнинг назарий ҳамда амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Аксиал спондилоартритнинг патогенези, ташхислаш ва даволаш ҳақидаги замонавий тушунчалари (адабиётлар шарҳи)”** номли биринчи бобида аксиал спондилоартрит муаммосининг назарий жиҳатлари кўриб чиқилган, илмий маълумотлар

тизимлаштирилган, касалликнинг патогенези, клиник хусусиятлари ҳамда ушбу патологияни даволашни замонавий ёндашувлари ҳақидаги янгича ғоялар баён этилган. АксСпА билан оғриган беморлар умуртқа поғонаси суяк-тузилмасига таъсири тўғрисидаги замонавий адабиёт манбалари ўрганилган ва таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **“Аксиал спондилоартрит билан касалланган беморларнинг клиник тавсифи, тадқиқотнинг материал ва усуллари”** номли иккинчи бобида тадқиқот материал ва усуллари, беморларнинг клиник тавсифи, тадқиқот дизайни, тадқиқот натижаларига статистик ишлов беришда фойдаланилган усуллар келтирилган. Тадқиқот ишининг асосини аксСпА билан оғриган 100 нафар беморларнинг текширув натижалари ташкил этди. Назорат гуруҳига шу ёшдаги, ревматологик анамнезга эга бўлмаган, 30 нафар соғлом кўнгиллилар олинди. Тадқиқот иши 2022 йилдан 2025 йилгача бўлган даврда Тошкент шаҳар Ибн Сино номли шаҳар 1-сон клиник шифохонасида ўтказилди. Ушбу даврда беморларнинг ўртача ёши $34,98 \pm 8,6$ (18 дан 70 ёшгача) бўлди. Кузатув гуруҳидаги беморларда касаллик давомийлиги 1 ойдан 25 йилгача, ўртача $7,2 \pm 3,8$ йилни ташкил қилди.

Кузатувдаги беморлардан оғриққа 100-миллиметрли визуал аналогли шкала (ВАШ) ёрдамида баҳо берилди, касалликнинг фаоллиги BASDAI ва ASDAS шкалалари ёрдамида аниқланди, оғриқли энтезисларни баҳолаш MASES шкаласи ёрдамида ўтказилди, беморлар функционал фаоллиги эса BASFI индекси ёрдамида баҳоланди, BASMI метрологик индексдан умуртқа ва чаноқ-сон бўғими ҳаракатчанлигини объектив баҳолашда фойдаланилди. Беморларнинг барчасида умуртқа поғонаси ремоделланишини аниқлаш мақсадида умуртқа поғонаси обзорли рентгенологик тасвири олинди ва/ёки МРТ/МСКТ ўтказилди, улар асосида mSASSS ва BASRI-spine шкалалари ўрганилди.

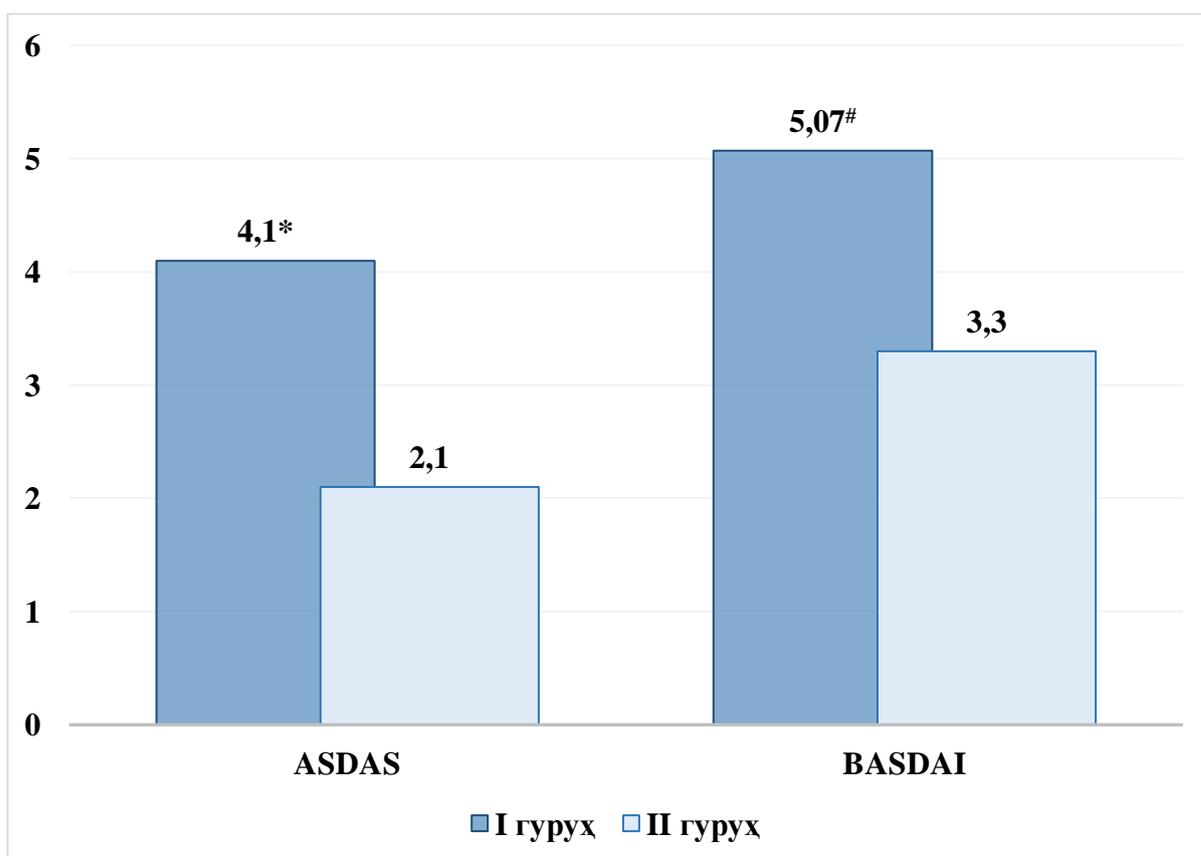
Кенгайтирилган клиник-иммунологик тадқиқотлардан яллиғланиш олди цитокинлари бўлган интерлейкин-17А, 7-тур суяк морфогенетик оксиди, суяк-бўғим метаболизмининг маркери бўлган 2 тур коллаген С телопептиди концентрацияси иммунфермент текшируви усули ёрдамида аниқланди.

Барча беморларда ҳаёт сифатини баҳолаш мақсадида аксСпА 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 **“Аксиал спондилоартрит билан касалланган беморларнинг клиник – лаборатор ва фенотипик-радиологик тавсифи”** деб аталиб, унда аксСпА билан касалланган 100 нафар беморларнинг клиник, биокимёвий ва функционал текширув натижалари таҳлил қилинган. Беморлар икки гуруҳга ажратилган: I гуруҳ – аксСпА билан касалланган касаллик фаоллиги юқори бўлган 52 нафар беморлар, II гуруҳ – аксСпА билан касалланган касаллик фаоллиги паст бўлган 48 нафар беморлар ташкил қилди. I гуруҳдаги беморларнинг

ўртача ёши $32,6 \pm 8,1$ йилни, II гуруҳ $35,9 \pm 9,4$ ёшни ташкил этди. Иккала гуруҳ беморларининг асосий шикоятлари эрталабки қарахлик бўлиб, у I гуруҳдагиларнинг 92,3%, II гуруҳдагиларни 37,5% кузатилди; белда оғрик I гуруҳда 82,6%, II гуруҳнинг 52,08% қайд этилди; бўғимлардаги шиш (касалликнинг периферик зараланиши кузатилганида) I -26,9% ҳамда II гуруҳнинг 18,7% беморларида кузатилди; ҳаракат чекланиши I – 52,3%, II –гуруҳнинг 30,2% беморларида аниқланди.

Касалликнинг фаоллик даражаси таҳлил қилинганда, ASDAS шкаласи бўйича I гуруҳда $4,1 \pm 0,49$ балл ва II гуруҳда $2,1 \pm 0,69$ баллни ташкил қилди. BASDAI бўйича ҳам I гуруҳда юқори фаоллик ($5,07 \pm 0,93$), ҳамда II гуруҳда паст фаоллик ($3,3 \pm 0,75$) аниқланди (1-расм).



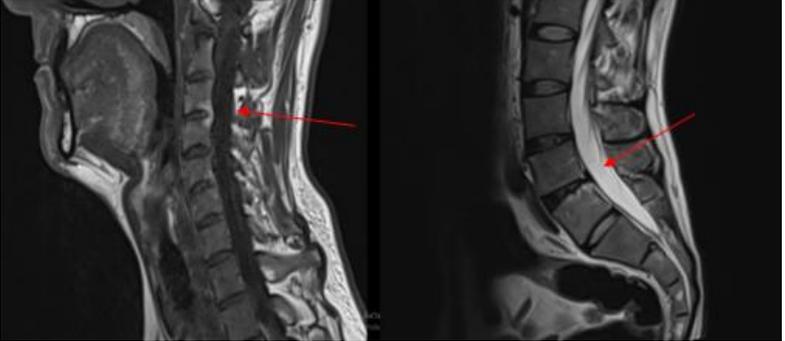
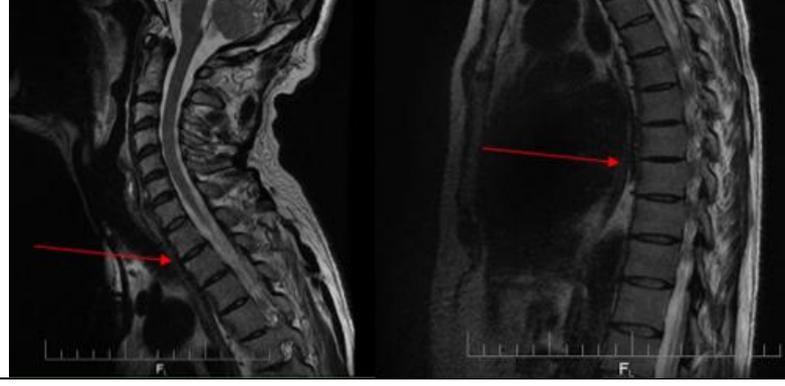
1-расм. Тадқиқот гуруҳларида касаллик фаоллиги кўрсаткичлари

(Кўрсаткичларнинг ишонарли фарқи: * # $p < 0,05$ - I гуруҳ II гуруҳга нисбатан)

ASQoI саволномаси орқали АксСпА билан оғриган беморларда ўтказилган сўровномада қуйидаги натижалар кузатилди: I гуруҳда ҳаёт сифати (ХС) $11,2 \pm 2,7$, II гуруҳда $5,9 \pm 1,04$ бўлиб, солиштирилганда I гуруҳда яққол пасайганлиги аниқланди.

Ушбу боб иккинчи қисмида умуртқа поғонаси радиографик таҳлиллари натижасида аксиал спондилоартритда умуртқа поғонасида тузилмавий ўзгаришлар учраш частотаси ўрганилиб, умуртқани “хариталаш” усули таклиф қилинган. Бу усулда беморда нафақат спондилит, синдесмофитоз, суяк кўприкларининг ўсиши ва бирикиши ҳамда анкилоз, балки умуртқа бўғимлари ва пайларининг ҳолатига ҳам эътибор берилиши зарурлигини

инобатга олинishi таклиф қилинган. Олинган натижаларга кўра умуртқа зарарланишига кўра касалликнинг 7 хил фенотипик-радиографик (бўйин; кўкрак; бел; бўйин ва бел, бўйин ва кўкрак; бел ва кўкрак; умуртқани барча қисмлари яъни бўйин, кўкрак ва бел) кўринишлари ўрганилган.

Кўриниш номи ва умуртқа зарарланиш тури	МРТ тасвири
1-кўриниш Бўйин ва бел зарарланиши.	
2-кўриниш Бел зарарланиши	
3- кўриниш Бўйин зарарланиши	
4-кўриниш бўйин ва кўкрак	

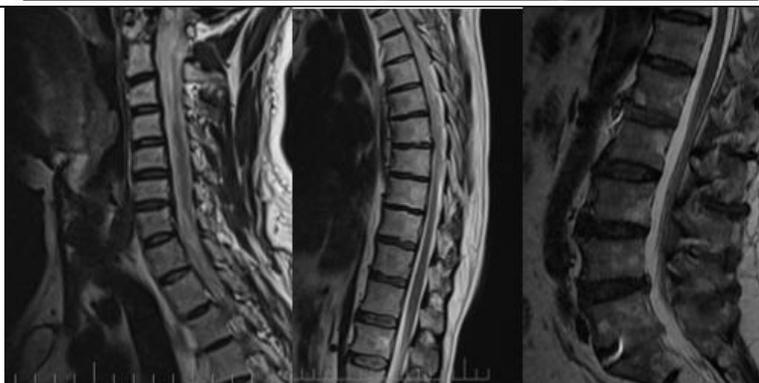
5-кўриниш
Кўкрак зарарланиши



6 кўриниш
Кўкрак ва бел зарарланиши



7-кўриниш
бўйин, кўкрак ва бел

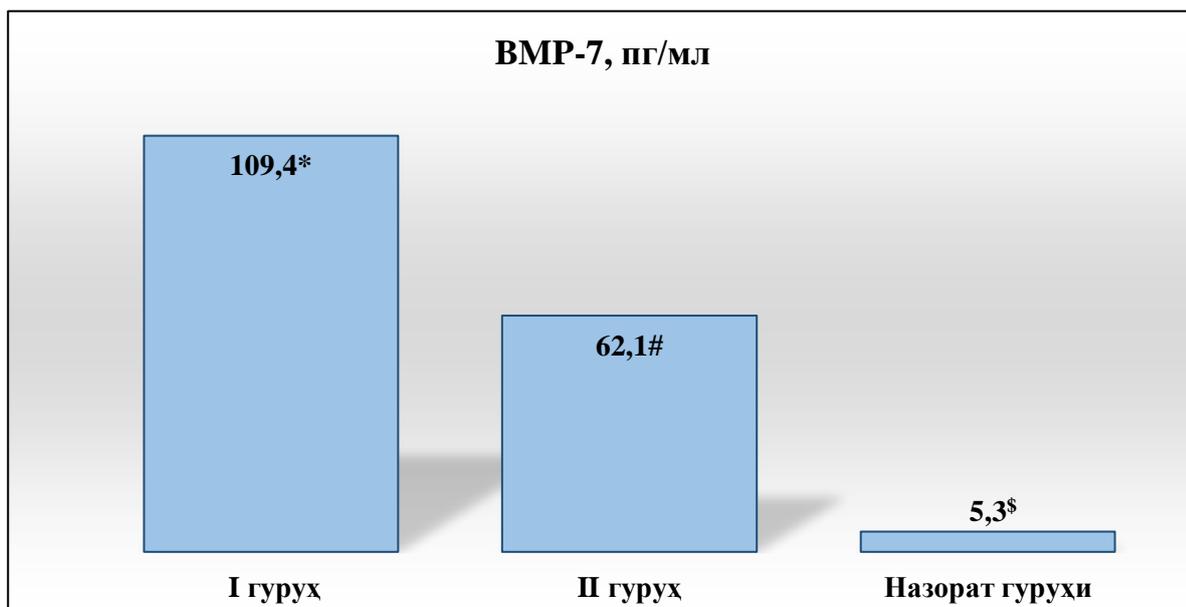


Диссертациянинг “Аксиал спондилоартритли беморларда умуртқа поғонаси тузилмавий шикастланишининг клиник-иммунологик тавсифи ва даво чораларини мувофиқлаштириш” номли тўртинчи бобда беморларда яллиғланиш олди цитокини интерлейкин - 17А, 2 тур коллаген С телопептиди, 7-тур суякнинг морфогенетик протеини ларнинг ўртача миқдорлари гуруҳлараро ва назорат гуруҳи билан солиштирилиб ўрганилган.

Қон зардобда ИЛ-17А концентрацияси I гуруҳда ($95,7 \pm 29,4$ пг/мл; $p < 0,001$), II гуруҳ ($34,3 \pm 13,6$ пг/мл; $p < 0,001\#$) беморлари ва назорат гуруҳига ($5,1 \pm 1,25$ пг/мл; $p < 0,001$) нисбатан ишонарли даражада юқори рақамлар қайд этилди. Бу эса касаллик фаоллиги ўрта ва паст бўлган ҳолатларда ҳам умуртқада зарарланиш интесивлиги паст даражада бўлса ҳам лекин давом этиши ҳақида далолат беради.

2 тур коллаген С телопептиди I гуруҳ беморларида $2,34$ нг/млни ($p < 0,001$), II гуруҳ беморларида $0,92$ нг/млни ва соғломларда $0,31$ нг/млни ташкил қилди. 2 тур коллаген С телопептиди I гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан ишонарли даражада $7,5$ баробар ($p < 0,001$) ва II гуруҳга нисбатан $2,5$ баробар ($p < 0,05$) ошганлиги аниқланди.

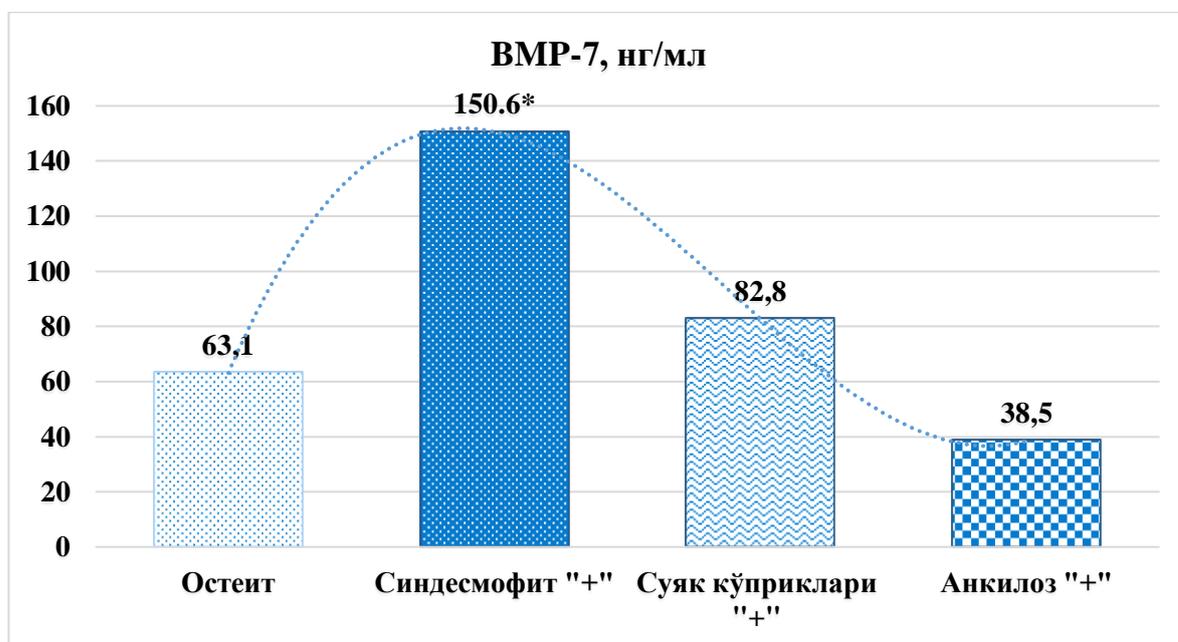
Беморларда 7-тур суякнинг морфогенетик протеини миқдори ўрганилганда I гуруҳда $109,4 \pm 16,5$ пг/мл, II гуруҳда $62,1 \pm 5,8$ пг/мл; ($p < 0,001$) назорат гуруҳида $5,3 \pm 2,8$ пг/мл ($p < 0,001$) ташкил қилди. Тадқиқотда 7-тур суякнинг морфогенетик протеини миқдори ўрганилганда I гуруҳда назорат гуруҳига қараганда 20 баробар ошганлиги ва II гуруҳга нисбатан 12 баробар ошганлиги аниқланди. Бу эса касаллик фаоллиги юқори бўлиши фонида 7-тур суякнинг морфогенетик протеини кўп миқдорда ишлаб чиқарилиши суякланиш жараёнини авжланишига таъсир қилиши мумкинлиги ҳақида далолат беради.



2-расм. Тадқиқот гуруҳларида BMP-7 концентрацияси

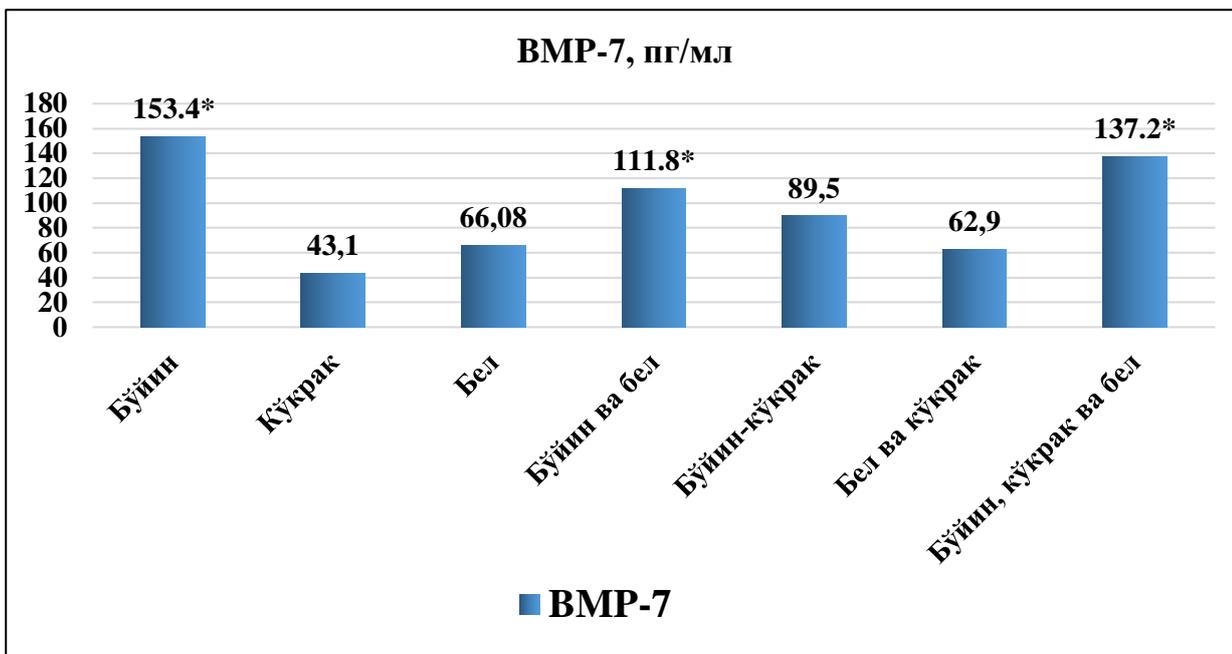
Изоҳ: $p < 0,05$: # - I ва II гуруҳлар ўртасида; * - I гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасида, \$- II гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасида

7-тур суякнинг морфогенетик протеини ни умуртқа поғонасидаги ремоделланиш жараёнига таъсирини ўрганиш мақсадида умуртқада босқичма-босқич ўзгаришлар юз беришида маркернинг даражасини ўрганиб чиқдик. Касаллик илк даврларида умуртқада яллиғланиш яъни остейт ривожланганда 7-тур суякнинг морфогенетик протеини нинг ўртача даражаси $63,1 \pm 5,4$ нг/мл ни ташкил қилган бўлса, синдесмофит шаклланган даврда ишонарли даражада жуда юқори ($p < 0.05$) миқдорда бўлиши ($150,6 \pm 11,5$ нг/мл), “суяк кўприклари” шаклланаётган беморларда унинг миқдори камайиши ($82,8 \pm 7,3$ нг/мл) ва анкилоз шаклланган беморларда унинг миқдори ($38,5$ нг/мл) кескин камайиши аниқланди, яъни касаллик ривожланган даврда бу маркернинг энг юқори концентрацияси кузатилди ва вақт ўтиши кечки босқичида анкилоз шаклланганга унинг миқдорининг қонда пасайиши кузатилди. Бу маълумотлар 7-тур суякнинг морфогенетик протеини юқори фаоллиги фонида суякларнинг авжланиши ва тўлиқ анкилоз шаклланганда эса унинг аксинча фаоллиги камайиши ҳақида далолат беради (3-расм).



3-расм. Аксиал спондилоартритда ВМР-7 миқдорининг умуртқа ремоделланишига кўра ўзгариши

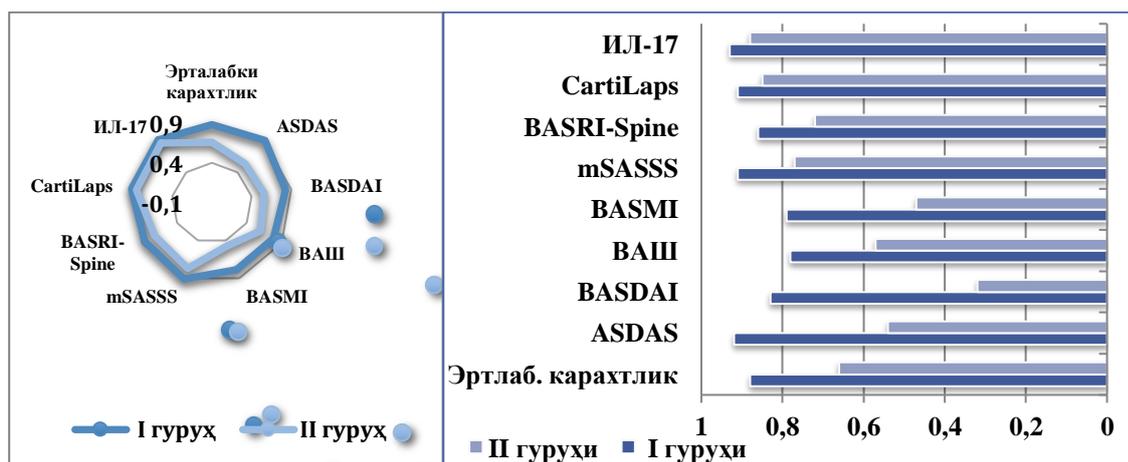
АксСпАда умуртқа поғонаси турли қисмлари зарарланиши устунлиги бўйича ВМР-7 миқдори таҳлил қилинди. 4-расмда кўриниб турганидек, 7-тур суякнинг морфогенетик протеини нинг даражаси аксСпА беморларда энг юқори даражада яққаланган бўйин зарарланишида кузатилди ($p < 0.05$) ва энг кам даражада яққаланган кўкрак зарарланишида кузатилди. Умуртқа яққаланган бўйин қисми зарарланишида ВМР-7 юқори даражада бўлиши аксарият беморларда айнан анкилоз энг кўп даражада шу қисмида кузатилиши билан тавсифланади ва аксинча кўкрак қисмда анкилоз ривожланиши камдан кам ҳолатда учраши ҳам 7-тур суякнинг морфогенетик протеини паст миқдорда бўлиши билан боғлиқ.



4-расм. Аксиал спондилоартритли беморларда умуртқа поғонасининг турли фенотипик зарарланишларида ВМР-7 даражасини ўзгариши

Изоҳ: * $p < 0.05$: умуртқа кўкрак қисми зарарланишига нисбатан

Биомаркерларнинг ўзаро боғлиқлигини кўрсатувчи кўп омилли математик анализ орқали, 7-тур суякнинг морфогенетик протеини ни касаллик фаоллиги, ASDAS, BASRI-spine, mSASSS, каби белгилар билан кучли мусбат корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. 7-тур суякнинг морфогенетик протеини юқори фаоллиги натижасида умуртқа поғонасида суякланиш жараёни жадал кечиши ва анкилозланиш тез ривожланиши аниқланган (5-расм).



5-расм. Аксиал спондилоартрит клиник-функционал белгиларини тадқиқот гуруҳларида ВМР-7 билан корреляцион боғлиқлиги

Бобнинг иккинчи қисмида аксиал спондилоартритга чалинган беморларнинг даволаш натижалари баён қилинган. Беморлар бир қисми базис даво олган ва бир қисми базис давога қўшимча равишда ген инженер биологик препарат-секукинумаб схема бўйича қабул қилишган. Даволаш

фонида секукинумаб қабул қилган беморларда ВАШ , ASDAS, ASAS-20, ASAS-40 индекслари бўйича ижобий динамикага эришилганлиги кўрсатилган.



Илмий тадқиқот илмий маҳсулоти сифатида “Аксиал спондилоартритда умуртқа поғонаси ремоделланишининг тезлигини башоратлаш ва даво чораларини мувофиқлаштириш учун ЭХМ дастур” ишлаб чиқилди. Бу дастур ёрдамида 7-тур суякнинг морфогенетик протеини, интерлейкин- 17 ва 2 тур коллаген С телопептиди миқдори асосида умуртқа поғонаси структур ремоделланиш тезлигини прогнозлаш имконини яратади.

Дастур ревматологлар, оилавий поликлинаклар, қишлоқ оилавий поликлинаклари, қишлоқ врачлик пунктларидаги (ҚВП) оилавий шифокорлари учун мўлжалланган.

Тадқиқот натижаларини клиник амалиётга тадбиқ этилиши соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғини шароитида аксиал спондилоартритни эрта аниқлаш имконини берди, самарали танлаб олинган усуллар ногиронликни эрта шаклланиши ва касаллик прогрессирланишини олдини олишга, меҳнат қобилиятини узок муддатга сақлаб қолишга, даволаш, текширув ва ташхислашга сарфланадиган пул ни тежашга, аксСпА билан касалланган беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам берди.



**6-расм. Аксиал спондилоартритда умуртқа поғонаси
ремоделланишининг тезлигини башоратлаш ва даво чораларини
мувофиқлаштириш учун ЭХМ дастур**

ХУЛОСАЛАР

1. Аксиал спондилоартритга чалинган беморларда умуртқа поғонаси зарарланишига кўра 7 хил фенотипик гуруҳларга ажратилиши, ҳар бир гуруҳ ўзига хос касаллик кечишини башоратлаш имконини яратади. Изолирланган бўйин зарарланишли фенотип касалликни агрессив шакли ҳисобланиб, анкилоз хавфи энг юқори бўлади. Умуртқа поғонаси кўкрак қисми изолирланган шакли эса энг хавфсиз ҳисобланиб, ушбу шаклда минимал анкилозланиш хавфи бўлади.

2. Аксиал спондилоартритга чалинган беморларнинг қон зардобадаги 7-тур суякнинг морфогенетик протеини ва CartiLaps даражасининг юқори бўлиши касаллик эрта даврларида яққол бўлиб, аксинча касаллик кечки босқичларида умуртқа поғонасида анкилоз ривожланган бу кўрсаткичлар пасайиши билан кечади.

3. Аксиал спондилоартритли беморларда интерлейкин -17 нинг миқдори ортиб бориши негизида 7-тур суякнинг морфогенетик протеинининг кўп миқдорда ишлаб чиқарилиши, умуртқадаги тузилмавий ўзгаришлар жадаллигига ва анкилоз ривожланишига олиб келиниши аниқланди

4. Аксиал спондилоартритли беморларда умуртқа поғонаси суяк-бўғим тузилмалари зарарланиши, қисқа муддат ичида рентгенологик ўзгаришларни авжланишида 7-тур суякнинг морфогенетик протеини, CartiLaps ва интерлейкин- 17ни ўрни аниқланиб, BASDAI ва ASDAS билан тўғри корреляцияси мавжудлиги ўрганилди.

5. Аксиал спондилоартритли беморларда базисли антиревматик терапия билан бир қаторда интерлейкин-17 ингибиторлари- секукинумабни қўллаш орқали турғун клиник ремиссияга (ASAS-20 ва ASAS-40, ASDAS) эришиш ва умуртқанинг функционал имкониятларини яхшилаш мумкин. Шу билан бир қаторда, улар ҳаёт сифати, хусусан, саломатликнинг ижтимоий, жисмоний ва психологик жиҳатлари динамикасига ижобий таъсир кўрсатади.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

РИХСИЕВА ЛОБАРХОН МАХМУДЖАНОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ АКСИАЛЬНЫМ
СПОНДИЛОАРТРИТЕ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ - 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2023.4.DSc/Tib.4052.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Абдурахманова Наргиза Мирза-Бахтиярхоновна доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	Шодиккулова Гуландон Зикрияевна доктор медицинских наук, профессор Алиахунова Мавжуда Юсуповна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета 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 (зарегистрирована, № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 год.

(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2025 года)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.Л. Аляви

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Аутоиммунные заболевания опорно-двигательного аппарата относятся к числу заболеваний, проявляющихся длительным суставным синдромом и приводящих к ранней инвалидности. По данным Европейской антиревматической лиги (EULAR), «аксиальный спондилоартрит (аксСпА) встречается у 0,1–1,5% взрослого населения во всем мире, составляя до 5% всех заболеваний суставов, с ежегодной заболеваемостью 7–14 новых случаев на 100 000 населения¹». Заболевание часто проявляется в молодом возрасте, а его медико-социальная значимость особенно актуальна в связи с ранним развитием инвалидности и серьезным влиянием на качество жизни пациентов в результате утраты ими трудоспособности, что делает его важной медицинской проблемой, требующей решения.

В настоящее время во всем мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение патогенетических, клинических и иммунологических особенностей аксСпА, улучшение ранней диагностики заболевания, совершенствование лечебно-профилактических мероприятий. В частности, изучается значение оси интерлейкин 17/23 в патогенетическом развитии аксСпА, изучается высокая эффективность селективных ингибиторов интерлейкина-17 в лечении заболевания, совершенствуются мероприятия, направленные на профилактику анкилоза позвоночника.

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, предотвращение заболеваний, формирование системы медицинской стандартизации и создание высокотехнологичных моделей диагностики и лечения...»². Осуществление этих задач, наряду с повышением уровня медицинской помощи, диспансеризации и системы патронажа, оказываемой семейными врачами и ревматологами, также позволит выявить на ранних стадиях аксиальный 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 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», от 12 ноября 2020 года ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», от 25 мая 2021 года

¹ 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.

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

ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», от 28 июля 2021 года №ПП 5199 “О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения”, а также выполнение настоящего диссертационного исследования в определенной мере служит реализации задач, определенных в других нормативных правовых документах, принятых 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».

Степень изученности проблемы.

В последние годы в развитых странах мира проведен ряд исследований, посвященных изучению аксСпА. К настоящему времени сформированы определенные научные представления о патогенетических механизмах аксСпА в мире: изучены ассоциации генов ERAP1, IL-23R, RUNX3 в патогенезе заболевания (В. Paul Wordsworth, 2021); изучены эпигенетические изменения, влияющие на активность иммунных генов при аксиальном спондилоартрите, т.е. влияние метилирования ДНК на экспрессию микроРНК (Min Xiao, 2022); изучена роль некоторых кишечных бактерий и дисбактериоза кишечника в развитии и происхождении аксиального спондилоартрита (Zi-Yi Song, 2022), а также установлена высокая эффективность современных лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов в снижении активности заболевания, в частности, в замедлении процесса развития анкилозирования позвоночника (S. Ramiro, 2023).

В последние годы в Узбекистане проводятся ряд научных работ, посвященных изучению аксСпА. Они в основном сосредоточены на клинических, иммуногенетических или сердечно-сосудистых нарушениях при аксСпА. В этих работах, в частности, рассмотрены клиничко-иммунологические изменения у больных анкилозирующим спондилитом, перенесших COVID-19, с разработкой ранней диагностики, профилактических мер и оптимизацией лечения заболевания (Н.М. Абдурахманова, 2022), особенностями эндотелиальной дисфункции у больных анкилозирующим спондилитом, перенесших COVID-19 (Рахимова М.Б., 2023); изучена роль клиничко-иммуногенетических показателей в рентгенологическом развитии анкилозирующего спондилита (Саидрасулова Г.Б., 2024); изучены состояние минеральной плотности костной ткани при аксиальном спондилоартрите и принципы выбора таргетной терапии (Мухаммадиева С.М., 2024); изучены распределение полиморфизмов генов IL17A, IL18 при реактивном артрите, ассоциированном со спондилоартритом (Халметова Ф.И., 2024) и др. и другие.

Однако, данные, приведенных выше научных литературных источников подтверждают, что клиничко-патогенетические особенности структурных

изменений позвоночника, а также клинико-рентгенологическая классификация ремоделирования позвоночника у больных аксиальным спондилоартритом изучены недостаточно. Учитывая, что анкилозирование позвоночника при аксСпа приводит к снижению качества жизни, стойкой инвалидизации и утрате работоспособности преимущественно у молодого и трудоспособного населения, имеет важное практическое значение в раннем выявлении и своевременном лечении 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» (2022-2025 гг.) №011800229.

Целью исследования является установление взаимосвязей между сдвигами костного морфогенетического белка – 7 типа (ВМР-7), С-телопептида коллагена типа- 2 и интерлейкина-17А со структурными изменениями позвоночника и клиническим течением заболевания, а так же в зависимости от их уровня оптимизация лечения у пациентов с аксиальным спондилоартритом.

Задачи исследования:

проанализировать клинические проявления и течение заболевания у больных аксиальным спондилоартритом в зависимости от уровня поражения позвоночника;

определить изменения костного морфогенетического белка 7 -типа (ВМР-7) и CartiLaps у больных аксиальным спондилоартритом в зависимости от структурных повреждений позвоночника;

определение взаимосвязей между уровнями сывороточного интерлейкина-17 и ВМР-7 у пациентов с аксиальным спондилоартритом;

определение уровня костного морфогенетического белка 7-го типа, интерлейкина-17 и CartiLaps в сыворотке крови пациентов с аксиальным спондилоартритом в зависимости от поражения костно-суставных структур позвоночника и активности заболевания;

индивидуальный подход к лечению на основе уровня сывороточного ВМР-7 у пациентов с аксиальным спондилоартритом.

Объектом исследования были 100 пациентов с аксиальным спондилоартритом. Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев без отягощенного ревматологического анамнеза.

Предметом исследования явились особенности клинической картины аксиального спондилита, особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета, показатели провоспалительных цитокинов, маркеры костного метаболизма, вопросы первичной, вторичной и третичной профилактики заболевания, особенности лечебной тактики.

Методы исследований. В исследовании были использованы общеклинические, клинико-функциональные, биохимические, иммунологические, рентгенологические, изучение концентрации

провоспалительных цитокинов, маркеров обмена костно-хрящевой системы и статистические методы исследования

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

установлено, что повышение уровня интерлейкина-17А приводит к активации костного морфогенетического белка 7-типа при аксиальном спондилоартрите;

установлена роль костного морфогенетического белка 7-типа (BMP-7) и CartiLaps в формировании ремоделирования вследствие их влияния на структурные изменения в позвоночнике и костной ткани при аксиальном спондилоартрите;

установлено, что обострение воспалительного процесса в костной ткани позвоночника при аксиальном спондилоартрите, основанное на активации костного морфогенетического белка 7-го типа, приводит к развитию ремоделирования, а также доказана его прогностическая значимость;

обоснована роль оптимизированного лечения в зависимости от уровня костного морфогенетического белка 7- типа в обеспечении клинической ремиссии при аксиальном спондилоартрите.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана «Программа прогнозирования темпов ремоделирования позвоночника и координации лечебных мероприятий при аксиальном спондилоартрите» (DГУ №28498 от 15.10.2023 г.), позволяющая прогнозировать степень прогрессирования структурных изменений костной ткани позвоночника путем исследования уровней интерлейкина-17 и костных морфогенетических белков BMP-7, CartiLaps;

разработано рационализаторское предложение «Метод ранней диагностики деструкции позвоночника при аксиальном спондилоартрите» (23.12.2023, № 1417);

предложен алгоритм ранней и сравнительной диагностики и наблюдения за пациентами с различными спондилоартритами, включая аксиальный спондилит, для семейных врачей и ревматологов, работающих в первичной медико-санитарной помощи.

Достоверность результатов исследования обоснована использованием современных методов и инструментов, достаточным количеством пациентов, с применением в исследованиях современных лабораторных методов, осуществлением на основе клинических, иммунологических, инструментальных и статистических методов исследований, с учетом всех необходимых видов цифровой информации с использованием современных компьютерных технологий, а также адекватностью и практической реализацией теоретических и практических исследований и в заключении подтверждёнными уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научные результаты исследования позволили расширить степень теоретических знаний по клиническим особенностям течения аксиального спондилоартрита на фоне коронавирусной инфекции, обусловленных

иммунологическими изменениями, внесли ясность в понимании роли приема базисной терапии в предотвращении тяжелого течения каронавирусной инфекции у больных аксСпА.

Практическая значимость исследования заключается в том, что, у больных аксСпА и раннее назначение лечебных и профилактических мероприятий позволяют предотвратить прогрессирование заболевания, отсрочить раннюю инвалидизацию и улучшить качества жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования.

На основании полученных научных результатов ранней диагностики аксСпА в системе первичного звена здравоохранения и совершенствования лечебно-профилактических мероприятий у больных аксиальным спондилоартритом разработано:

первая научная новизна: выявлено что, активация костного морфогенетического белка 7-го типа происходит за счет повышения концентрации интерлейкина-17А при аксиальном спондилоартрите и внедрена в практическую деятельность ревматологического отделения городской клинической больницы №1 им. Ибн Сино согласно приказу №108 от 15.04.2024 г.; также согласно приказу №23 от 03.04.2024г. внедрена в городскую клиническую больницу №3, а по приказу №315 от 03.04.2024 г. внедрена в семейные поликлиники №22 , №75 и Центральную больницу Ташкентского района Ташкентской области. Социальная значимость научной новизны заключается в следующем: проанализировав уровень интерлейкина-17 на ранних стадиях заболевания, способствует прогнозированию активации костного морфогенетического белка 7-го типа, и способствует определению скорости ремоделирования позвоночника, а также оптимизировать дальнейшие лечебные мероприятия. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: раннее определение уровня интерлейкина-17А при аксиальном спондилоартрите позволило спрогнозировать раннее ремоделирование позвоночника, и как следствие, оптимизировать лечебные мероприятия, что в дальнейшем позволило сохранить трудоспособность пациентов и сократить сроки госпитализации и улучшить их качество жизни *Заключение:* определение уровня интерлейкина-17 в сыворотке крови больных аксиальным спондилоартритом , позволило спрогнозировать скорость ремоделирования позвоночника, что в свою очередь позволило оптимизировать методы лечения, сократить сроки госпитализации пациентов, сохранить трудоспособность и улучшить качество жизни;

вторая научная новизна: выявленна взаимосвязь костного морфогенетического белка 7 типа (ВМР-7) и CartiLaps в формировании ремоделирования путем их влияния на структурные изменения позвоночника и костной ткани при аксиальном спондилоартрите и соответственно внедрены приказом №108 от 15.04.2024 г. в практику ревматологических отделений городской клинической больницы № 1 имени Ибн Сино, приказом №23 от 03.04.2024г. для городской клинической больницы №3, приказом №315 от 03.04.2024 г. для семейных поликлиник

№22, №75 и Центральной больницы Ташкентского района Ташкентской области. *Медико-социальная эффективность*: данная научная новизна, основанная на раннем выявлении ВМР-7 и CartiLaps, позволила прогнозировать темпы структурных изменений хрящевой и костной ткани позвоночника, оптимизировать лечебные мероприятия и предупреждать инвалидизацию пациентов. *Медико-экономическая эффективность*: прогнозирование структурных изменений позвоночника позволило снизить потребность пациентов нуждающихся в стационарном лечении на 70%. Заключение: прогнозирование темпов структурных изменений позвоночника при аксиальном спондилоартрите, основанных на раннем применении соответствующих лечебных мероприятий, позволяет поддерживать социальную активность пациентов в течение длительного времени, сократить сроки стационарного лечения и сэкономить бюджетные средства за счет данной группы пациентов;

третья научная новизна: установлено, что при аксиальном спондилоартрите активация костного морфогенетического белка 7-го типа приводит к развитию ремоделирования костной ткани позвоночника, и доказана его прогностическая значимость данного процесса. На основании полученных научных результатов, было внедрено в практику ревматологических отделений городской клинической больницы №1 имени Ибн Сино приказом №108 от 15.04.2024 г., приказом №23 от 03.04.2024 г., приказом № 315 от 03.04.2024 г. для семейных поликлиник №22, №75 и Центральной больницы Ташкентского района Ташкентской области. *Медико-социальная эффективность*: на основе выявления уровня костного морфогенетического белка 7-го типа, имеется возможность прогнозирования процесса воспаления и ремоделирования костной ткани позвоночника, что в дальнейшем способствует предотвращению инвалидизации пациентов молодого возраста и сохранение их трудоспособности на длительный период. *Медико-экономическая эффективность*: на основе прогнозирования ремоделирования позвоночника у пациентов с аксиальным спондилоартритом, в результате комплексного подхода и оптимизации лечебно-профилактических мероприятий, удалось замедлить прогрессирование заболевания и развитие дальнейших осложнений, сократить период нетрудоспособности, а также сэкономить бюджетные и внебюджетные средства, затрачиваемые на лечение данной группы пациентов;

четвертая научная новизна: обоснована роль терапии, учитывающая уровень костного морфогенетического белка 7-го типа при аксиальном спондилоартрите, в обеспечении клинической ремиссии заболевания, что утверждено приказом №108 городской клинической больницы №1 имени Ибн Сино от 15.04.2024г., приказом №23 от 03.04.2024 г. городской клинической больницы №3, приказом № 315 от 03.04.2024 г. для семейных поликлиник №22, №75 и Центральной больницы Ташкентского района Ташкентской области. *Медико-социальная эффективность*: данная научная новизна способствовала клинической ремиссии заболевания, путем оптимизации методов лечения больных аксиальным спондилоартритом по

уровню определения костного морфогенетического белка 7- типа, что в дальнейшем позволило предотвратить инвалидизацию и улучшить качество жизни пациентов. *Медико-экономическая эффективность* заключается в следующем: в результате обеспечения длительной клинической ремиссии пациентов с данной патологией, позволило сократить количество дней госпитализации, сэкономить бюджетные и внебюджетные средства. Заключение: достижение клинической ремиссии заболевания позволило улучшить социальную жизнь пациентов, повысить их качество жизни и сэкономить соответственно бюджетные и внебюджетные средства.

Апробация результатов исследования. Основные результаты данного исследования были обсуждены на четырех, в том числе двух международных и двух республиканских научно-практических конференций.

Публикация результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликовано 15 научных работ, 6 статей из которых опубликованы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, для публикации основных результатов диссертаций, из которых 3 статьи в республиканских и 3 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций списка цитируемой литературы. Объем диссертации составляет 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи данного исследования, тщательно охарактеризованы объект и предмет исследования, предоставлено обоснование необходимости проведения исследования в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику здравоохранения; сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о патогенезе, клинике, диагностике и методах лечения аксиального спондилоартрита (обзор литературы)»** представлен обзор теоретических аспектов касаемых проблем аксиального спондилоартрита (аксСПА) и систематизирована научная информация, также описаны современные представления о патогенезе, клинической особенности болезни, а также о современных подходах в лечении данной патологии. Изучены и проанализированы ряд современных литературных источников о влиянии изменений структуры костной ткани позвоночника у больных с АкСПА.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика, материалы и методы исследования больных аксиальным спондилоартритом»** приводится дизайн исследования, материалы и методы исследований, клиническая характеристика больных, использованные методы статистической обработки результатов данного

исследования. В основу работы положены результаты клинического обследования 100 пациентов с аксСпА. Контрольная группа включала в себя 30 практически здоровых добровольцев, аналогичного среднего возраста, без отягощенного ревматологического анамнеза. Исследование проводилось в период с 2022 по 2025 года включительно в 1-Городской клинической больнице имени Ибн Сины. Средний возраст пациентов на момент исследования составил $34,98 \pm 8,6$ лет (от 18 до 70 лет). Длительность заболевания в исследуемых группах варировал от 1 месяца до 25 лет, при среднем показателе длительности $7,2 \pm 3,8$ года.

Пациентам, участвовавшим в данном исследовании, оценивали болевой синдром согласно 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ), активность заболевания – по шкалам BASDAI и ASDAS, болезненность энтезисов – по шкале MASES, функциональную активность пациентов – по индексу BASFI, а метрولوجический индекс BASMI использовался для объективной оценки подвижности позвоночника и тазобедренных суставов. Всем пациентам проводилась обзорная рентгенография позвоночника и/или МРТ/МСКТ для выявления ремоделирования позвоночника, на основании чего в дальнейшем изучались шкалы mSASSS и BASRI-spine.

В ходе расширенных клинико-иммунологических исследований методом иммуноферментного анализа, определялась концентрация уровня провоспалительных цитокинов интерлейкина-17А, костного морфогенетического белка 7-го типа (BMP-7) а также маркера метаболизма костной ткани и суставов CartiLaps.

Для оценки качества жизни пациентов, проводилось анкетирование по специально разработанному с акс-СпА опроснику ASQoI, а динамика эффективности проводимого лечения оценивалась в процентном отношении по критериям ASAS (ASAS20 и ASAS40).

В третьей главе диссертации **«Клинико-лабораторная, фенотипическо-радиографическая характеристика больных аксиальным спондилоартритом»**, посвящена анализу результатов клинического, биохимического и функционального обследования у 100 пациентах с аксСпА. Пациенты были разделены на две группы: в группу I вошли 52 пациента с высокой активностью аксСпА, а группа II состояла из 48 пациентов с низкой активностью аксСпА. Основными предъявляемыми жалобами пациентов в обеих группах были: утренняя скованность, которая наблюдалась у 92,3% пациентов I группы и 37,5% у пациентов II группы; боль в спине отмечалась у 82,6% пациентов I группы, и 52,08% у пациентов II группы; припухлость суставов (с периферическим поражением) наблюдалась у 26,9% пациентов I группы и 18,7% пациентов у II группы соответственно; ограничение движения суставов выявлено у 52,3% пациентов I группы, против 30,2% пациентов II группы.

Анализ уровня активности заболевания по шкале ASDAS составил $4,1 \pm 0,49$ балла в I группе и $2,1 \pm 0,69$ балла во II группе. По данным BASDAI

также выявлена высокая активность заболевания в I группе ($5,07 \pm 0,93$) и низкая активность во II группе ($3,3 \pm 0,75$) (рис. 1).

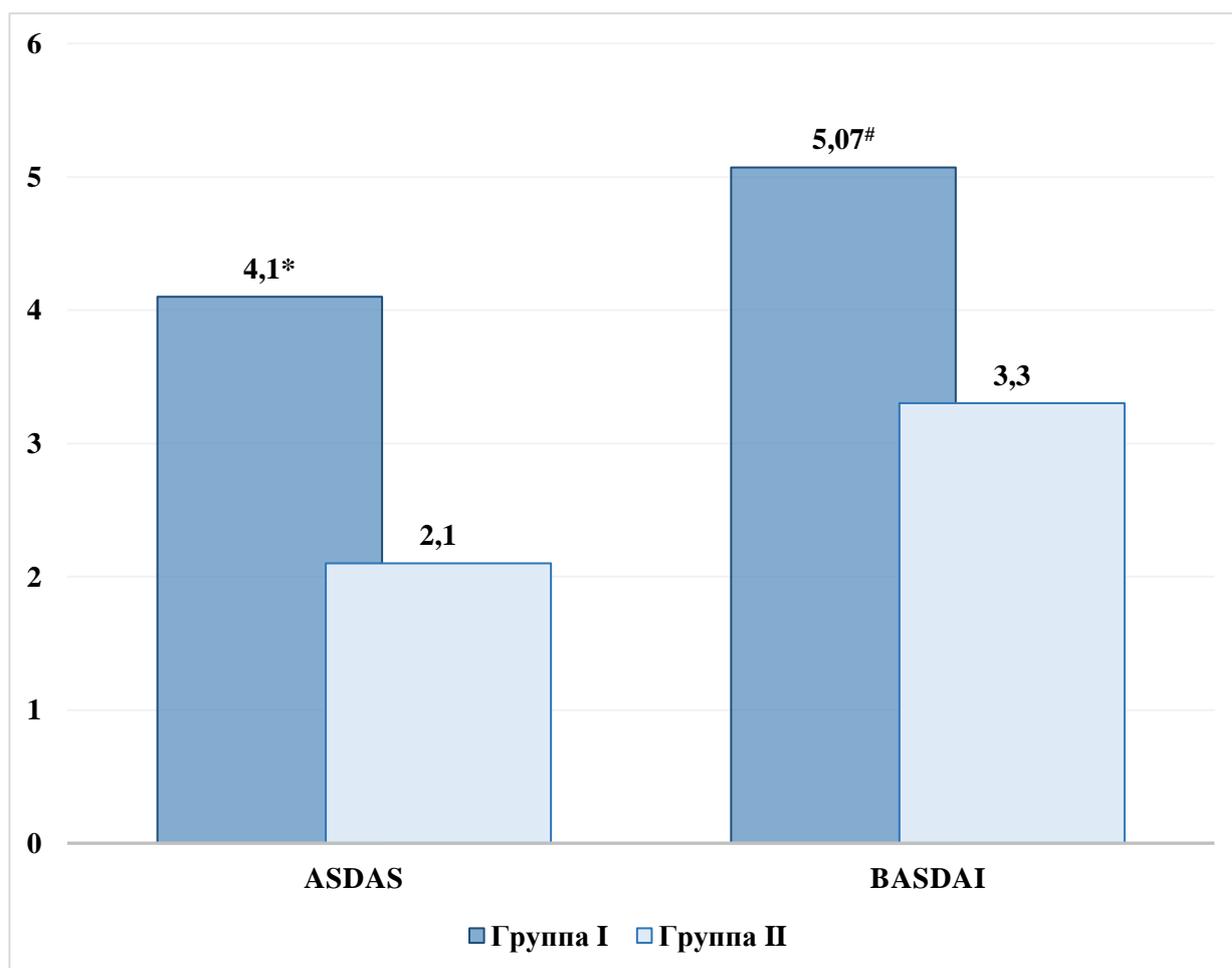
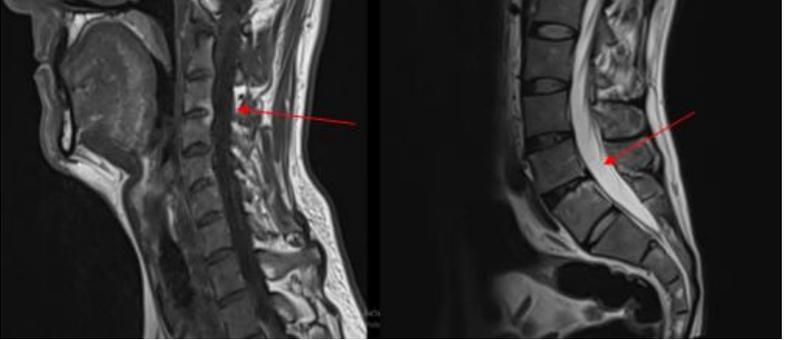


Рис. 1. Показатели активности заболевания в исследуемых группах

(Примечание: * # $p < 0,05$ - разница показателей между группой I по сравнению с группой II)

При обследовании пациентов с АксСпА с использованием опросника ASQoI получены следующие результаты: качество жизни (КЖ) в группе I составило $11,2 \pm 2,7$, во группе II – $5,9 \pm 1,04$, что при сравнении отмечено достоверное снижение показателя в группе I.

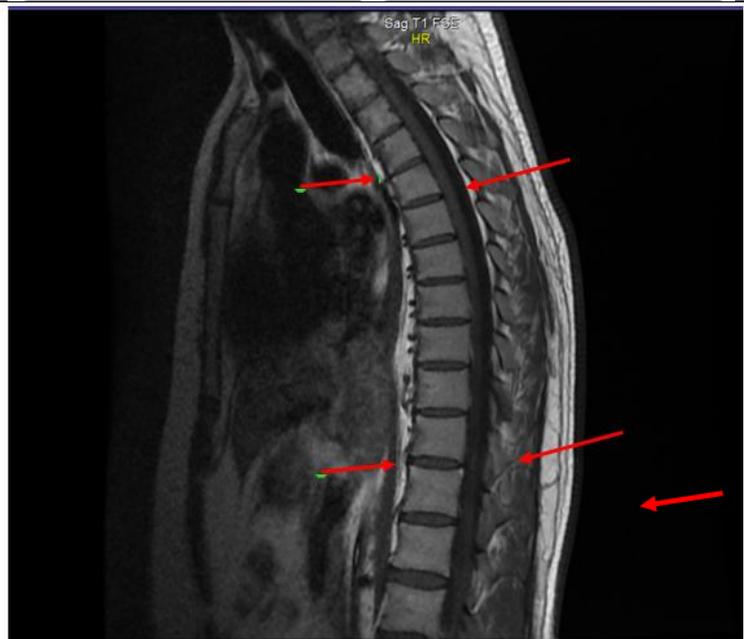
Вторая часть главы посвящается изучению частоты структурных изменений позвоночника при аксиальном спондилоартрите, благодаря результатам рентгенологического анализа позвоночника, а также методу «картографии» позвоночника. Данный метод указывает на то, что следует обратить внимание не на только наличие у пациента спондилита, синдесмофитии, разрастания и сращения костных мостиков, акса, но и на состояние суставов и связок позвоночника. По полученным результатам было изучено 7 различных фенотипических и рентгенологических проявлений заболевания, в зависимости от зоны поражения позвоночника (шея; грудь; спина; шея и спина, шея и грудь; спина и грудь; все отделы позвоночника, т.е. шея, грудь и спина).

Название фенотипического проявления и типа поражения позвоночника	МРТ картина
1-проявление Поражение шейного и поясничного отделов	
2-проявления Поражение поясничного отдела	
3- проявление Поражение шейного отдела	
4 - проявление Поражение шейного и грудного отделов	

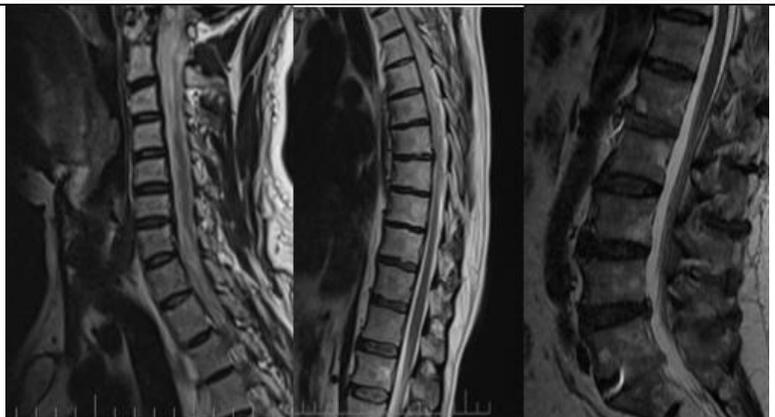
5 - проявление
Поражение грудного
отдела



6 - проявление
Поражение грудного и
поясничного отделов



7 - проявление
Поражение шейного,
грудного, поясничного
отделов позвоночника



В четвертой главе диссертации под названием «Клинико-иммунологическая характеристика структурных повреждений позвоночника у больных аксиальным спондилоартритом оптимизация лечебных мероприятий» изучены средние уровни провоспалительного цитокина интерлейкина-17А, CartiLaps и ВМР-7 у пациентов и проведено их сравнение между группами и с контрольной группой.

Концентрация ИЛ-17А в сыворотке крови была достоверно выше у пациентов I группы ($95,7 \pm 29,4$ пг/мл; $p < 0,001$), по сравнению со II группой ($34,3 \pm 13,6$ пг/мл; $p < 0,001$) и контрольной группой соответственно ($5,1 \pm 1,25$ пг/мл; $p < 0,001$). Это также свидетельствует о том, что даже при умеренной либо низкой активности заболевания, интенсивность поражения позвоночника хоть и на низком уровне, но присутствует.

Уровень CartiLaps составил 2,34 нг/мл у пациентов I группы ($p < 0,001$), 0,92 нг/мл у пациентов II группы и 0,31 нг/мл у здоровых лиц соответственно. Уровень CartiLaps достоверно увеличился в 7,5 раза ($p < 0,001$) и 2,5 раза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой в I и II группах.

Уровень ВМР-7 у пациентов I группы составил $109,4 \pm 16,5$ пг/мл, $62,1 \pm 5,8$ пг/мл у пациентов II группы ($p < 0,001$) и $5,3 \pm 2,8$ пг/мл в контрольной группе ($p < 0,001$) (рис. 2). Исследование показало, что уровень ВМР-7 увеличился в 20 раз в I группе по сравнению с контрольной группой и в 12 раз по сравнению со II группой. Это позволяет предположить, что повышенная продукция ВМР-7 при высокой активности заболевания может влиять на прогрессирование оссификации.

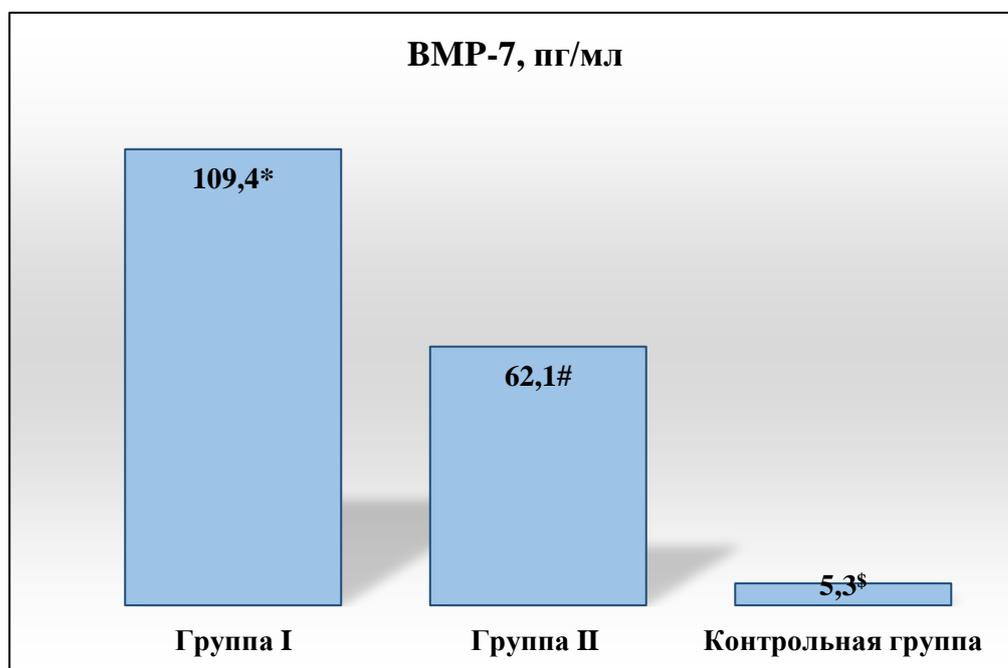


Рис. 2. Концентрация ВМР-7 в исследуемых группах

Примечание: $p < 0,05$: # - между группами I и II; * - между группой I и контрольной группой, \$- между группой II и контрольной группой

С целью изучения влияния ВМР-7 на процессы ремоделирования, нами было изучена концентрация маркера при различных стадиях поражения позвоночника при аксСПА. На ранних стадиях заболевания, при развитии воспалительного процесса в позвоночнике (остеит), средний уровень ВМР-7 составлял $63,1 \pm 5,4$ нг/мл, при этом в период формирования синдесмофитов он был достоверно выше ($p < 0,05$) ($150,6 \pm 11,5$ нг/мл), у пациентов с формированием «костных мостиков» его количество снижалось ($82,8 \pm 7,3$ нг/мл), а у пациентов с формированием анкилоза его количество резко снижалось ($38,5$ нг/мл), то есть наибольшая концентрация данного маркера наблюдалась в период развития заболевания, а на поздних стадиях формирования анкилоза его количество в крови снижалось. Эти данные свидетельствуют о том, что на фоне высокой активности ВМР-7 усиливается оссификация, а при формировании полного анкилоза, наоборот, снижается его активность (рис. 3).

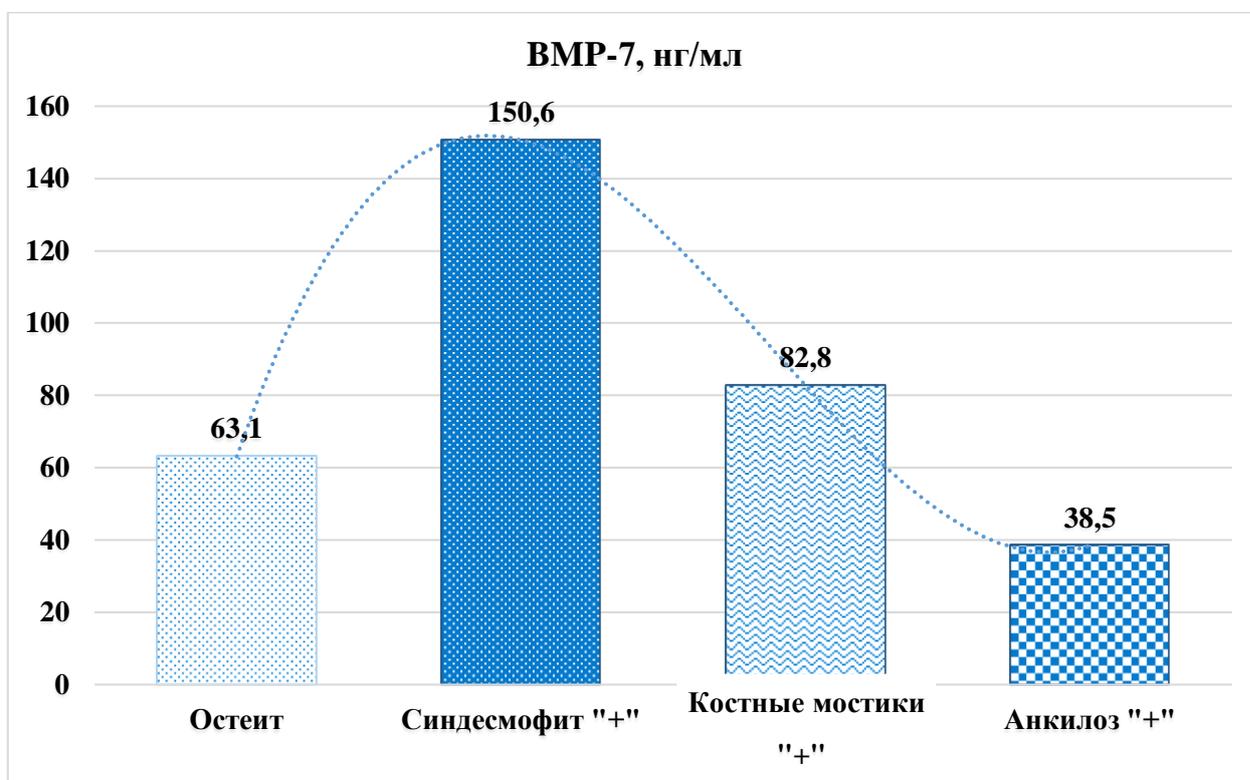


Рис. 3. Изменения уровня ВМР-7 при аксиальном спондилоартрите в зависимости от ремоделирования позвоночника

При аксСПА уровень ВМР-7 анализировался в зависимости от распространенности поражения различных отделов позвоночника. Как видно на рис. 4, самый высокий уровень ВМР-7 наблюдался у пациентов с аксСПА с изолированным поражением шейного отдела позвоночника ($p < 0,05$), а самый низкий — при изолированном поражении грудного отдела. Высокий уровень ВМР-7 при изолированном поражении шейного отдела позвоночника характеризуется тем, что у большинства пациентов анкилоз наблюдается в этом отделе позвоночника в наибольшей степени, и тот факт наоборот, что анкилоз в грудном отделе развивается в редких случаях, также связан с низким уровнем ВМР-7.

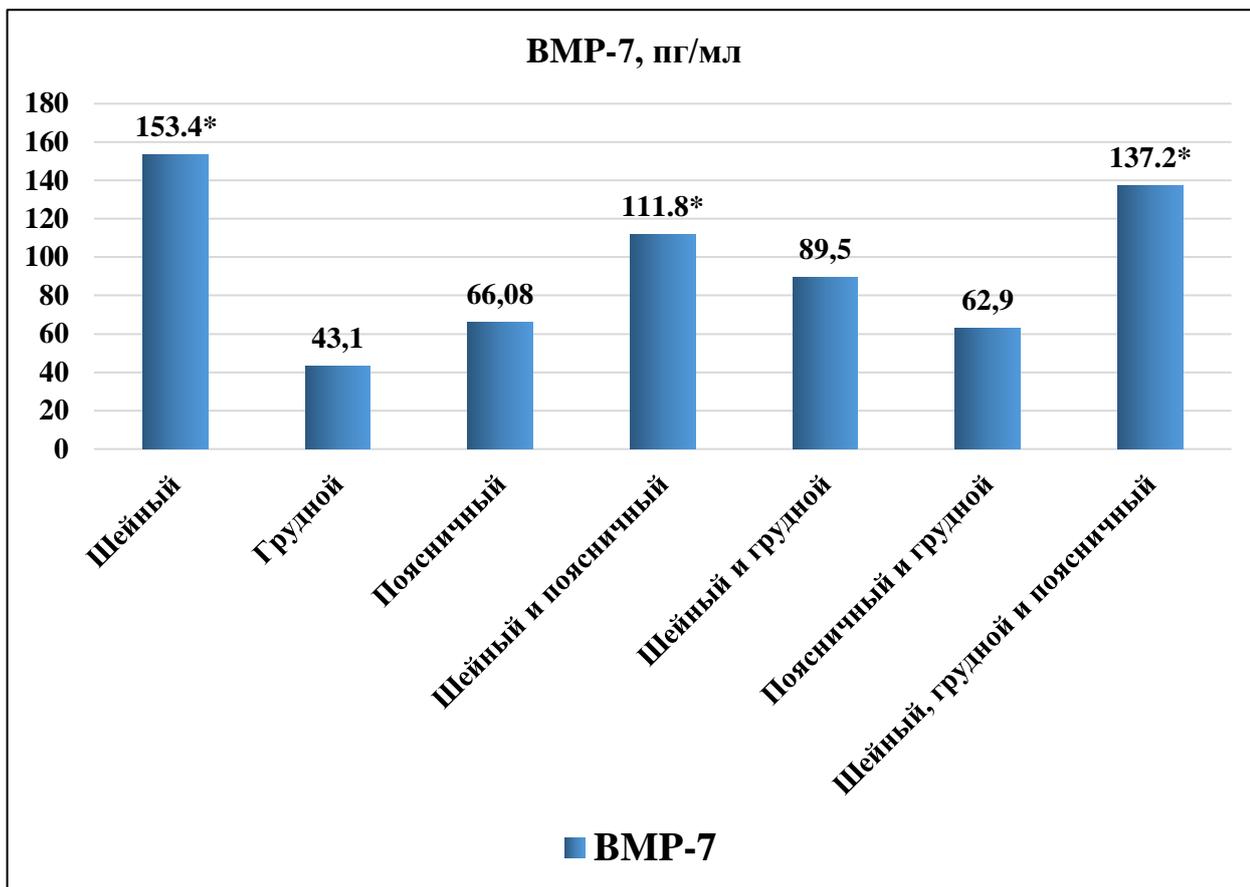


Рис. 4. Изменение уровня ВМР-7 у пациентов с аксиальным спондилоартритом с различными фенотипическими поражениями позвоночника

Примечание: * $p < 0,05$: относительно поражения грудного отдела позвоночника

Многофакторный математический анализ выявил сильную положительную корреляционную взаимосвязь между ВМР7 и активностью заболевания по ASDAS, радиологическими индексами BASRI-Spine и mSASSS, маркерами метаболизма костей и суставов CartiLaps. В результате высокой активности ВМР-7 было установлено ускорение процесса оссификации в позвоночнике и быстрое развитие анкилоза.

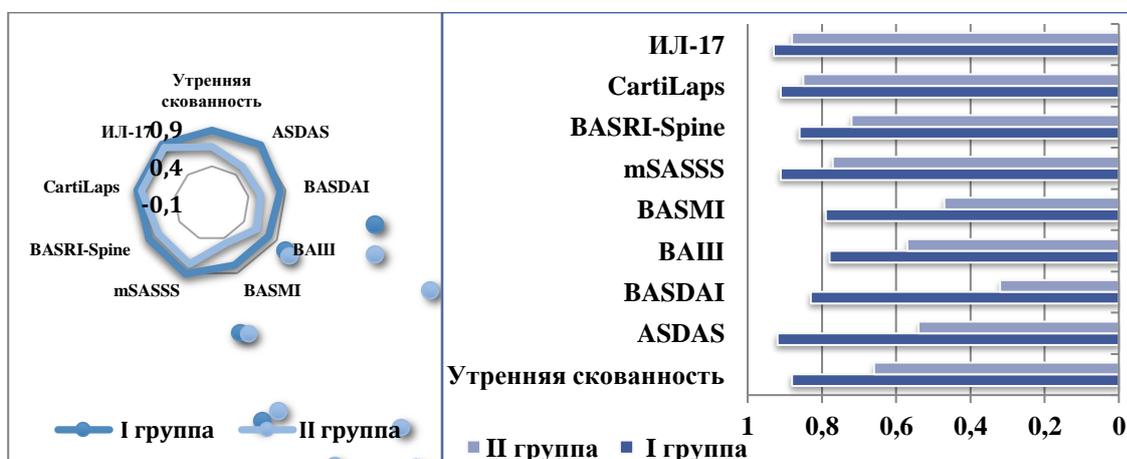


Рис. 5. Корреляционная связь клинико-функциональных признаков аксиального спондилоартрита с ВМР-7 в исследуемых группах

Во второй части главы описаны результаты лечения пациентов с аксиальным спондилоартритом. Часть пациентов получала базисную терапию, а часть – генно-инженерный биологический препарат секукинумаб в дополнение к базисной терапии по схеме. Показано, что у пациентов, получавших в ходе лечения секукинумаб, достигнута положительная динамика индексов BAII, ASDAS, ASAS-20 и ASAS-40.



В качестве научного продукта исследования была разработана «ЭВМ программа для прогнозирования скорости ремоделирования позвоночника и оптимизации лечебных мероприятий при аксиальном спондилоартрите». Эта программа позволяет прогнозировать скорость структурного ремоделирования спинного мозга на основе уровней ВМР-7, интерлейкина-17 и CartiLaps.

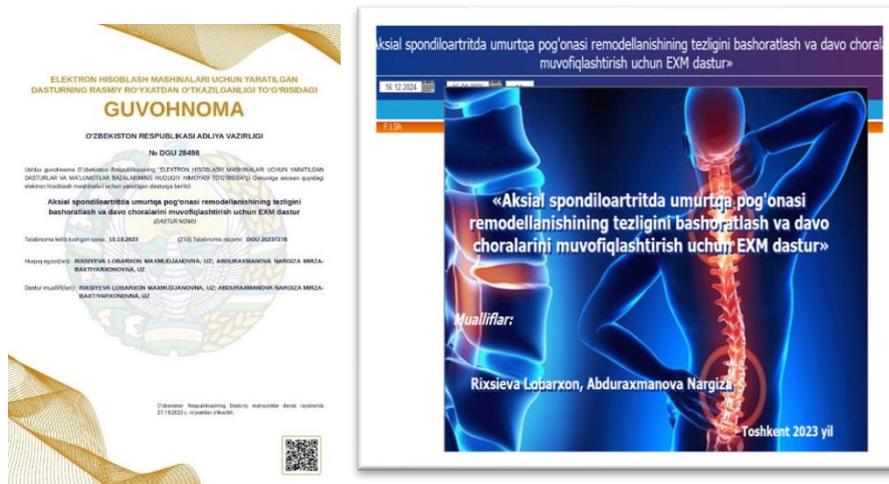


Рис. 6. ЭВМ программа для прогнозирования скорости ремоделирования позвоночника и координации лечения аксиального спондилоартрита

Программа предназначена для врачей-ревматологов, семейных поликлиник, сельских семейных поликлиник, семейных врачей сельских врачебных пунктов (СВП).

Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволило обеспечить раннее выявление аксиального спондилоартрита в условиях первичной медико-санитарной помощи, эффективно подобранные методы способствовали предупреждению ранней инвалидизации и прогрессирования заболевания, сохранению длительной трудоспособности, экономии средств, затрачиваемых на лечение, обследование и диагностику, а также повышению качества жизни больных аксСпА.

ВЫВОДЫ

1. С помощью фенотипическо-радиологического классифицирования поражения позвоночника на 7 различных групп, имеется возможность прогнозировать особенности течения аксиального спондилоартрита. Фенотип с изолированным поражением шейного отдела позвоночника является самым агрессивным, с высоким риском развития анкилоза. Фенотип с поражением грудного отдела позвоночника является самым благоприятным, то есть с минимальным риском развития анкилоза.

2. У пациентов с аксиальным спондилоартритом на ранних стадиях заболевания отмечается повышение уровня костного морфогенетического белка 7-го типа и CartiLaps в сыворотке крови, и наоборот, эти показатели снижаются по мере развития анкилоза на поздних стадиях заболевания.

3. У больных аксиальным спондилоартритом повышенная продукция костных морфогенетических белков (BMP-7) в периоды высокой патологической активности интерлейкина-17 приводят к ускорению структурных изменений в позвоночнике и развитию его анкилозирования.

4. Определена роль костного морфогенетического белка 7-го типа, CartiLaps и интерлейкина-17 в поражении костно-суставных структур позвоночника и быстрым прогрессировании рентгенологических изменений у больных аксиальным спондилоартритом, а также изучена их прямая корреляция с индексами BASDAI и ASDAS.

5. У пациентов с аксиальным спондилоартритом применение ингибиторов ИЛ-17 секукинумаба на фоне базисной противоревматической терапии, позволяет добиться стойкой клинической ремиссии (ASAS-20 и ASAS-40, ASDAS) и улучшить функциональные возможности позвоночника. При этом они оказывают положительное влияние на качество жизни, в частности, на динамику социальных, физических и психологических аспектов здоровья.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

RIXSIYEVA LOBARXON MAXMUDJANOVNA

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF SPINAL
REMODELING IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS**

14.00.05 – Internal diseases

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

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for №B2023.4.DSc/Tib4052.

The dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Abdurakhmanova Nargiza Mirza-Baxtiyarkhonovna**
Doctor of Medical Sciences, Associate professor

Official opponents: **Shodikulova Gulandon Zikriyaevna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Aliakhunova Mavjuda Yusupovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers**

The defense of the dissertation will take place on «_____» _____ 2025 y., at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. _____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2025 year.
(mailing report №. _____ on «_____» _____ 2025 year).

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.L. Alavi

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the PhD)

The aim of the study is to establish a correlation between the levels and dosage of bone morphogenetic proteins (BMP-7), telopeptide of type 2 collagen (CartiLaps) and interleukin-17A with structural changes in the spine and the clinical course of the disease in patients with axial spondyloarthritis.

The task of the research are:

to analyze the clinical manifestations and course of the disease in patients with axial spondyloarthritis depending on the level of spinal damage;

to determine the changes in bone morphogenetic proteins (BMP-7) and telopeptides of type 2 collagen (CartiLaps) in patients with axial spondyloarthritis depending on the structural damage to the spine;

to analyze serum levels of BMP-7 and c-telopeptides of type 2 collagen (CartiLaps) in patients with axial spondyloarthritis depending on the progression of the disease;

to determine the correlation between serum IL-17 and BMP-7 levels in patients with axial spondyloarthritis;

individualized treatment approach based on serum BMP-7 levels in patients with axial spondyloarthritis.

The object of the research were 100 patients with axial spondylitis. The control group consisted of 30 practically healthy volunteers without a burdened rheumatological history.

The scientific novelty of the dissertation research is as follows:

the pathogenetic significance of bone morphogenetic protein (BMP-7) and C telopeptides of type 2 collagen in the remodeling of the spine under the influence of interleukin-17A in axial spondyloarthritis was determined;

the prognostic significance of bone morphogenetic proteins (BMP-7) in the development of structural changes in the spine in axial spondyloarthritis was proven;

the role of bone morphogenetic proteins (BMP-7) in predicting the rate of remodeling of the vertebral endplates in axial spondyloarthritis was substantiated;

the role of the spine mapping system in the early detection of inflammatory changes in the spine in axial spondyloarthritis was substantiated.

Implementation of the research results.

Based on the obtained scientific results on early diagnosis of axial spondyloarthritis in the primary healthcare system and improvement of treatment and preventive measures in patients with axial spondylitis:

the first scientific novelty: it was revealed that activation of bone morphogenetic protein type 7 occurs due to an increase in the concentration of interleukin-17A in axial spondylitis and was introduced into the practical activities of the rheumatology department of City Clinical Hospital No. 1 named after Ibn Sina according to order No. 108 dated 04/15/2024; also according to order No. 23 dated 04/03/2024 it was introduced in City Clinical Hospital No. 3, and according to order No. 315 dated 04/03/2024 it was introduced in family clinics No. 22, No. 75 and the Central Hospital of Tashkent district of Tashkent region. The social significance of

this scientific innovation is as follows: by analyzing interleukin-17 levels in the early stages of the disease, it helps predict the activation of bone morphogenetic protein type 7, and helps determine the rate of spinal remodeling, as well as optimize subsequent treatment measures. The economic effectiveness of this scientific innovation is as follows: early determination of interleukin-17A levels in axial spondyloarthritis allowed for the prediction of early spinal remodeling, and, as a result, optimized treatment measures. This subsequently preserved patients' ability to work, reduced hospitalization time, and improved their quality of life. Conclusion: Determining interleukin-17 levels in the blood serum of patients with axial spondyloarthritis allowed for the prediction of the rate of spinal remodeling, which in turn optimized treatment methods, reduced hospitalization time, preserved patients' ability to work, and improved their quality of life;

the second scientific novelty: the relationship between bone morphogenetic protein type 7 (BMP-7) and CartiLaps in the formation of remodeling through their influence on structural changes in the spine and bone tissue in axial spondyloarthritis was revealed and, accordingly, introduced by order No. 108 dated 04/15/2024 into the practice of the rheumatology departments of City Clinical Hospital No. 1 named after Ibn Sina, by order No. 23 dated 04/03/2024 for City Clinical Hospital No. 3, by order No. 315 dated 04/03/2024 for family clinics No. 22, No. 75 and the Central Hospital of Tashkent District, Tashkent Region. Medical and social effectiveness: This scientific innovation, based on the early detection of BMP-7 and CartiLaps, allowed us to predict the rate of structural changes in the spinal cartilage and bone tissue, optimize treatment options, and prevent patient disability. Medical and economic effectiveness: predicting structural changes in the spine reduced the need for inpatient treatment by 70%. Conclusion: Predicting the rate of structural changes in the spine in axial spondyloarthritis, based on the early application of appropriate treatment options, allows us to maintain patients' social activity for a long time, reduce the duration of inpatient treatment, and save budget funds for this group of patients;

third scientific novelty: it was established that in axial spondyloarthritis, activation of bone morphogenetic protein type 7 leads to the development of spinal bone remodeling, and its prognostic significance for this process was demonstrated. Based on the obtained scientific results, it was introduced into the practice of the rheumatology departments of the City Clinical Hospital No. 1 named after Ibn Sina by Order No. 108 dated April 15, 2024, Order No. 23 dated April 3, 2024, Order No. 315 dated April 3, 2024 for family clinics No. 22, No. 75 and the Central Hospital of Tashkent District, Tashkent Region. Medical and social effectiveness: based on identifying the level of bone morphogenetic protein type 7, it is possible to predict the process of inflammation and remodeling of bone tissue of the spine, which subsequently helps prevent disability in young patients and maintain their ability to work for a long period. Medical and economic efficiency: Based on the prediction of spinal remodeling in patients with axial spondyloarthritis, a comprehensive approach and optimization of treatment and preventive measures allowed us to slow the progression of the disease and the development of further complications, reduce

the period of disability, and save budgetary and extra-budgetary funds spent on the treatment of this group of patients;

the fourth scientific novelty: the role of therapy taking into account the level of bone morphogenetic protein type 7 in axial spondylitis in ensuring clinical remission of the disease is substantiated, which is approved by Order No. 108 of City Clinical Hospital No. 1 named after Ibn Sina dated 04/15/2024, Order No. 23 dated 04/03/2024 of City Clinical Hospital No. 3, Order No. 315 dated 04/03/2024 for Family Polyclinics No. 22, No. 75 and the Central Hospital of Tashkent District of Tashkent Region. Medical and social effectiveness: this scientific novelty contributed to the clinical.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, seven chapters, a conclusion, findings, practical recommendations, a list of references. The volume of the dissertation is 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1 Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Рихсиева Л.М. Оценка уровня интерлейкина-17 у больных аксиальным спондилоартритом // Журнал инфекция, иммунитет и фармакология. 2023. – №2. – С.180-188 (14.00.00; №15)

2 Абдурахманова Н.М., Рихсиева Л.М. Показатели маркеров ремоделирования кости при аксиальном спондилоартрите у больных с коморбидной патологией // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 2023. – №5. – 120-124 ст. (14.00.00; №13)

3 Abdurakhmanova N.M., Rixsiyeva L.M. Influence of interleukin-17 on spinal remodeling in patients with axial spondyloarthritis// Journal of Modern Educational Achievements. Vol 12. 2023. p. 351-358. (Global Impact factor SJIF 2025 = 8.252).

4 Rikhsieva L., Abdurakhmanova N., Kh. Akhmedov, Sh. Musayeva, S.Buranova, A.Botirbekov. Assessment of the Level of Interleukin- 17 in Patients with Axial Spondyloarthritis// Migration Letters. Volume: 20, No: S8 (2023), pp. 1520-1528. (Scopus)

5 Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Рихсиева Л.М. Значение маркера ремоделирования костей BMP-7 при аксиальном спондилоартрите // Вестник Ташкентской медицинской академии, 2024. – №11. – 90-93 ст. (14.00.00; №13)

6 Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh, Rixsiyeva L, Norbotayev O., Ochilov I. Role of bone morphogenetic protein- BMP-7 in spine remodeling in axial spondyloarthritis. The Bioscan. Vol. 20 No. 3 (2025) (Web of Science).

II бўлим (II часть; II part)

1 Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Рихсиева Л.М. Современные аспекты аксиального спондилоартрита// Вестник Ташкентской медицинской академии, 2024. – №3. – 11-15 ст. (14.00.00; №13)

2 Абдурахманова Н.М., Рихсиева Л.М. Оценка взаимосвязи уровня интерлейкина-17а с повреждением позвоночника у больных аксиальным спондилоартритом. MedUnion Vol.2, Issue 9, 2023, p.60-68

3 Rixsiyeva L.M., Akhmedov Kh.S., Botirbekov A.N., Turaev I.A., Raximov S.S. Changes in C-telopeptide Collagen-II level in patients with ankylosing spondyloarthritis after COVID-19. Journal of Modern Educational Achievements 2023, Volume 3.

4 Рихсиева Л.М., Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Ботирбеков А.Н. Уровень биомаркера ремоделирования кости-СТХ- II у больных анкилозирующим спондилоартритом перенесших COVID-19. International

scientific and practical conference «Clinical pharmacology: problems of modern pharmacotherapy». Tashkent 2023 yil 27 aprel.

5 Рихсиева Л.М., Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Ботирбеков А.Н. Влияние перенесенного COVID-19 на некоторые показатели гуморального иммунитета у больных с анкилозирующим спондилоартритом. International scientific and practical conference. «Clinical pharmacology: problems of modern pharmacotherapy». Tashkent 2023 yil 27 aprel.

6 Rixsiyeva L.M., Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S. The effect of BMP-7 on the rate of progression of bone-structural changes in patients with axial spondyloarthritis. “Klinik farmakologiyaning bugungi kuni va rivojlanish istiqbollari” VI Markaziy Osiyo Kongressi. Tezislar to‘plami. Tashkent 28-29 Oktabr, 2024. 2-b.

7 Рихсиева Л.М., Абдурахманова Н.М. Ботирбеков А.Н. Уровень биомаркера ремоделирования кости - СТХ- II у больных аксиальным спондилоартритом при коморбидных состояниях. “Klinik farmakologiyaning bugungi kuni va rivojlanish istiqbollari” VI Markaziy Osiyo Kongressi. Tezislar to‘plami. Tashkent 28-29 Oktabr, 2024. 18 b.

8 Rixsiyeva L.M., Abdurakhmanova N.M. Indicators of cartilage collagen degradation markers in patients with axial spondyloarthritis. International conference on world science and research. USA. 2025. p. 79-84.

9 Рихсиева Л.А., Абдурахманова Н.М. “Умумий амалиёт шифокори амалиётида спондилоартрит билан кечувчи касалликларни эрта ташхислаш алгоритми” // Услубий тавсиянома. Тиббиёт нашриёти матбаа уйи МЧЖ, - 2023. - 20 б.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 12 сентября 2025 года
Объем – 2,2 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 4979 - 2025. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru