

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**АБДУРАХМАНОВА НАРГИЗА МИРЗА-БАХТИЯРХОНОВНА**

**COVID-19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА АНКИЛОЗЛОВЧИ  
СПОНДИЛОАРТРИТНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ДАВОЛАШ-ПРОФИЛАКТИКА ЧОРАЛАРИНИ  
ОЛИБ БОРИШДА ЯНГИЧА ЁНДАШУВЛАР**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2022**

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

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)**

**Абдурахманова Наргиза Мирза-Бахтиярхоновна**

COVID-19 ўтказган беморларда анкилозловчи спондилоартритнинг  
клиник-иммунологик хусусиятлари ва даволаш-профилактика  
чораларини олиб боришда янгича ёндашувлар..... 3

**Абдурахманова Наргиза Мирза-Бахтиярхоновна**

Клинико-иммунологические особенности и новые подходы лечебно-  
профилактических мер при анкилозирующим спондилоартрите у  
больных, перенесших COVID–19..... 25

**Abdurakhmanova Nargiza Mirza-Baxtiyarkhanovna**

Clinical and immunological features and new approaches to  
treatment and prevention measures for ankylosing spondylitis  
in patients with COVID-19..... 49

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 53

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**АБДУРАХМАНОВА НАРГИЗА МИРЗА-БАХТИЯРХОНОВА**

**COVID-19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА АНКИЛОЗЛОВЧИ  
СПОНДИЛОАРТРИТНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ДАВОЛАШ-ПРОФИЛАКТИКА ЧОРАЛАРИНИ  
ОЛИБ БОРИШДА ЯНГИЧА ЁНДАШУВЛАР**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2022**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.2.DSc/Tib686 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.ziyo.net](http://www.ziyo.net)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

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

**Расмий оппонентлар:**

**Шодикулова Гуландон Зикрияевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Захидова Машкура Зияматовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Касимов Илхом Асамович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент давлат стоматология институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 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 2022 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2022 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

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

**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.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, суяк-мушак тизими касалликлари бутун дунёда ногиронликка олиб келувчи етакчи омиллардан биридир. 2020-йилда пандемияга сабаб бўлган COVID-19 нафақат ўпкани шикастлаши, балки беморларда мавжуд бўлган коморбид ҳолатларни, хусусан, аутоиммун ревматологик касалликларни оғирлаштириши билан ҳам тавсифланади. Америка ревматологлар ассоциацияси маълумотларига кўра, «...анкилозловчи спондилоартрит аҳоли ўртасида 0,1-1,5% учраб, касаллик негизида умуртқа поғонаси, думғаза-ёнбош бўғимининг аутоиммун зарарланиши ётиб, навқирон ва ўрта ёшдаги беморларни ногиронликка олиб келувчи ижтимоий касаллик ҳисобланади...»<sup>1</sup>. Унинг тиббий-ижтимоий аҳамияти ёш аҳолида эрта ногиронлик ривожланиш хавфининг юқорилиги билан боғлиқ бўлиб, бу ўз навбатида юқори иқтисодий ҳаражатларга сабаб бўлади. Шунинг учун бугунги кунда анкилозловчи спондилоартрит (АС) ўз ечимини кутаётган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда COVID-19ни АС кечишига ва қабул қилинган базисли давога, коронавирус инфекцияси кечишига иммунодепрессант хусусиятга эга ген-инженерли давонинг таъсирини ўрганиш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Иккала касаллик патогенетик механизмларини ўхшашлиги ҳақида тобора кўпроқ маълумотлар пайдо бўлмоқда. COVID-19 ўтказган беморларда АС клиник кечиши ва кучайиш сабабларини аниқлаш; иммунологик ўзгариш хусусиятларини таққослаш; АСнинг эрта ташхислашда Anti-CD74 ролини баҳолаш; коронавирус инфекциясини ҳисобга олган ҳолда АСни даволаш, профилактика 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 вазифалар белгиланган<sup>2</sup>. Ушбу вазифаларнинг амалга оширилиши натижасида оилавий шифокорлар ва ревматологлар томонидан кўрсатилаётган тиббий ёрдам ва кўрик ҳамда патронаж тизимини юксалтириш билан бирга анкилозловчи спондилоартритни эрта босқичларда аниқлаш, касалликни самарали даволашга ва ёш аҳоли орасида эрта ногиронлик шаклланишини олдини олиш имконини беради.

---

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

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 26-мартдаги “Ўзбекистон Республикасида коронавирус инфекцияси кенг тарқалишини олдини олишга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” 4649-сонли ПҚ, 2021-йил 28-июлдаги “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида” 5199-сонли ПҚ, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2020-йил 4-августдаги “Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларга тиббий ёрдам кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида” 461-сонли қарори, 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.

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

Анкилозловчи спондилоартрит патогенетик, иммунологик ва клиник хусусиятларини баҳолашга ва даволашни оптималлаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий ўқув юртларида, 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), Сеченов Университети (Россия), Тошкент тиббиёт академиясида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Анкилозловчи спондилоартрит 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 Hospital of Matera, Италия); касаллик ривожланишида “интерлейкин-17/интерлейкин-23 ўқи” АС патогенетик занжиридаги етакчи ўрни исботланган (Osaka University Graduate School of Medicine, Япония); ичак

---

<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)

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 шакилланувчи анкилозланиш жараёнини секинлаштиришда юқори самарадорлиги аниқланган (Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Нидерландия);

Жаҳонда анкилозловчи спондилоартритни эрта ташхислаш, патогенетик ва иммуногенетик механизмларни аниқлаш, даволаш ва касаллик сабабли эрта ногиронликни олдини олиш чора-тадбирларини такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: COVID-19 пандемия даврида иммунодепрессив хусусиятларга эга бўлган АС даволашда қўлланувчи базисли антиревматик дори воситаларни коронавирус оғир кечиш хавфига таъсирини ўрганиш; тиббиётнинг бирламчи бўғинида анкилозловчи спондилоартритни оилавий шифокорлар томонидан эрта ташхислашни такомиллаштириш; анкилозловчи спондилоартритни рентгенологик белгиларини авжланиш тезлигига ген-инженер биологик препаратларни таъсирини ўрганиш; анкилозловчи спондилоартритни даволаш-ташхислаш ва профилактика чора-тадбирлари мажмуасини такомиллаштириш, кабилар шулар жумласидандир.

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

Ўзбекистонда сўнгги йилларда АСни 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 спондилоартритда минераллар алмашинуви бузилишининг клиник-патогенетик аҳамияти ва уни коррекциялаш йўллари (Набиева Д.А., 2022); АС нинг клиник кечиши билан иммуногенетик кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлиги, юрак-қон томир тизими ҳолати, HLA-B27 ген полиморфизми хусусиятлари (Исламова Д.Н., 2022) ва бошқаларни ўрганишдан иборат.

Бирок, юқоридаги илмий адабиёт манбаларидаги маълумотлари, COVID-19 анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда касалликнинг клиник кечишига, иммун статусдаги ўзгаришларга ва яллиғланиш олди цитокинлари ҳолатига, касалликни авжланишига таъсирини тўлиқ ўрганилмаганлигини тасдиқлайди. Шунингдек, АСни эрта ташхисида Anti-CD74 маркерининг ўрни тўлиқ аниқланмаган, умуртқа поғонасининг суяк-бўғим тузилмаси зарарланишидаги ўзгаришлар ва ногиронлик ривожланишини башоратлаш усуллари, коронавирус инфекцияси билан касалланишни ҳисобга олган ҳолда даволаш ҳамда профилактика чора-тадбирлари ишлаб чиқилмаганлигидан далолат беради.

АСда 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 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 усуллари» №011800229 (2019-2022 йй.) номли илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** COVID–19 ўтказган беморларда анкилозловчи спондилоартритнинг клиник белгилари, кечиш хусусиятлари, суяк-бўғим тизими зарарланиши ва иммунологик ўзгаришлар кучайишини баҳолаш, ҳамда даволаш-профилактика чораларини мукамаллаштиришдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

COVID–19 ўтказган беморларда анкилозловчи спондилоартритни клиник кечишини проспектив таҳлилини ўтказиш;

COVID–19 ни АС кечишига, иммунологик ўзгаришларнинг таъсирини ҳамда уларнинг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш;

COVID–19 ўтказган беморларда яллиғланиш ва яллиғланиш олди цитокинларини (ИЛ-17, ИЛ–6,  $\alpha$ -ЎНО) ҳисобга олган АС кечишини башоратловчи предикторларни аниқлаш;

COVID–19 ўтказган АС га чалинган беморларда кузатилган тизимли яллиғланишда Anti-CD74 маркерининг ўрнини аниқлаш;

COVID-19 ўтказган АС ли беморларда суяк-бўғим тизимидаги тузилмавий ўзгаришларни ривожланишида C-telopeptide of Type II collagen ўрнини аниқлаш;

COVID-19 ўтказган АС ли беморларда барқарор ремиссиясига эришишга йўналтирилган даволаш - профилактика чора-тадбирлари мажмуасини яратиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган 211 нафар беморлар ва назорат гуруҳини ревматологик анамнезга эга бўлмаган 40 нафар соғлом кўнгиллилар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида COVID–19 ўтказган беморларда анкилозловчи спондилоартритнинг клиник кўриниши, хужайравий ва гуморал иммунитет ҳолатининг хусусиятлари, яллиғланиш олди цитокинлар

кўрсаткичлари, суяк метаболизмининг маркерлари ҳамда сўровнома натижалари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумий клиник, клиник-функционал, биокимёвий, иммунологик, рентгенологик, яллиғланиш олди цитокинлари, Anti-CD74, C-telopeptide of type II collagen (CTX-II) концентрациясини аниқлаш ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

анкилозловчи спондилоартритга чалинган беморларда COVID–19 негизда Т-хужайравий ҳимояланиш жараёни ва улардаги дифференциацияловчи антигенлар (CD3+, CD4+ ва CD20+) экспрессияси бузилишлари аниқланган ҳамда уларнинг цитокин профиллари (ИЛ-6 ва ИЛ-17) номуносивиблигидаги ўрни асосланган;

умуртқа поғонасида деструктив ўзгаришлар ривожланишида интерлейкин-17 ва C-telopeptide of type II collagen маркерларининг патогенетик аҳамияти аниқланган;

анкилозловчи спондилоартритда яллиғланиш олди цитокинларини COVID-19 туфайли ортиб боришида Anti-CD74 ўрни асосланган ва унинг прогностик аҳамияти исботланган;

анкилозловчи спондилоартритда COVID–19 туфайли умуртқада юзага келган специфик “жомсимон” шаклдаги яллиғланишли ўзгаришларни эрта аниқлашда умуртқа поғонасининг хариталаш тизими ўрни асосланган;

COVID–19 негизда ривожланган анкилозловчи спондилоартритнинг оғир ва турғун фаоллик билан кечувчи шакллари даволашда базис воситалардан ИЛ-17 ингибиторлари қўлланилганда даво самарадорлигига ижобий таъсири асосланган

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ишлаб чиқилган "Анкилозловчи спондилоартритда ногиронлик индекси" ёрдамида АС га чалинган беморларда умуртқа поғонасининг анкилозланиши ва ногиронлик хавфини башоратлаш имкони яратилган;

интерлейкин-17 ва CTX-II даражасини ўрганиш ёрдамида умуртқа поғонасидаги суяк тузилмаси ўзгаришларини авжланиш даражасини башоратловчи “COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморларда суяк структур ўзгаришларни прогрессирланишини эрта аниқлаш” ((11.10.2022 дан FAP №02141) усули ишлаб чиқилган;

анкилозловчи спондилоартритда COVID–19 туфайли юзага келган умуртқа поғонасидаги ўзгаришларни эрта аниқлаш учун суяк-бўғим тузилмасини хариталаш тизими ишлаб чиқилган;

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

COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморлар учун тавсия этилган алгоритмлар ёрдамида даво ва профилактика чораларини модификациялаш, даволаш самарадорлигини ошишига ва эрта ногиронликни олдини олишга олиб келган.

**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 иммунологик ўзгаришлар туфайли каронавирус инфекцияси негизида анкилозловчи спондилоартритни клиник кечиш хусусиятлари бўйича назарий билимларни кенгайтириш имконини берди, COVID-19 ўтказган АС билан оғриган беморларда каронавирус инфекциясини оғир кечишини олдини олишда базисли давони қабул қилиш тушунчасига аниқлик киритилди. Anti-CD74 биомаркерини ўрганиш унинг АСни эрта ташхислашдаги ўрнини аниқлаштиришга имкон яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, АС билан оғриган беморларда COVID-19 ўтказганлиги ҳақидаги маълумотларга асосланиб, 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.** Анкилозловчи спондилоартритни тиббиётнинг бирламчи тизимида эрта ташхислаш ва COVID-19 ўтказган ҳамда унга чалинган беморларда даволаш-профилактика чораларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган:

анкилозловчи спондилоартритни эрта ташхислаш бўйича олинган илмий натижалар асосида “Умумий амалиёт шифокори амалиётида спондилоартрит билан кечувчи касалликларни эрта ташхислаш алгоритми” номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 8 апрелдаги 8н–з/154-сон маълумотномаси) Мазкур услубий тавсиянома бирламчи бўғинда анкилозловчи спондилоартритни эрта ташхислаш, бошқа спондилоартритлар билан кечувчи касалликлар билан дифференциал диагностика ўтказиш имконини берган;

коронавирус ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморларда даволаш-профилактика чораларини самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалар асосида “COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритга чалинган беморларда даволаш-профилактика чоралари алгоритми” номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 8 апрелдаги 8н–з/154-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморларда бўғим тузилмаларидаги ўзгаришларни олдини олиш имконини берган;

касалликни эрта аниқлаш, қиёсий ташхис ўтказиш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини эрта бошлаш мақсадида олинган илмий

натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан, 3-шаҳар клиник шифохонаси, Тошкент шаҳридаги 13-оилавий поликлиника, Тошкент вилояти Тошкент туманидаги 21- ва 22-сонли қишлоқ оилавий поликлиникалари фаолиятига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 24 сентябрь 08344-сонли хулосаси). Олинган илмий натижаларини клиник амалиётга жорий этилиши, соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғинида анкилозловчи спондилоартритни эрта аниқлаш, ногиронликни ва касаллик зўрайишини олдини олиш, узоқ муддатга меҳнат қobiliятини сақлаб қолиш, COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларни даволаш, текшириш ва ташхислаш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга сарф қилинадиган маблағни тежаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та, жумладан, 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан 8 таси Республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, етти боб, хотима, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Унинг ҳажми 200 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 ва амалий натижалари баён қилинган, ишнинг назарий ҳамда амалий аҳамияти очиқ берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Анкилозловчи спондилоартритнинг патогенези, ташхислаш ва даволаш ҳақидаги замонавий ғоялар (адабиётлар шарҳи)”** номли биринчи бобида АС муаммосининг назарий жиҳатлари кўриб чиқилган, илмий маълумотлар тизимлаштирилган, касалликнинг патогенези, клиник хусусиятлари ҳамда ушбу патологияни даволашни замонавий ёндашувлари ҳақидаги янгича ғоялар баён этилган. COVID-19 АС билан оғриган беморлар умуртка поғонаси суяк-тузилмасига таъсири тўғрисидаги замонавий адабиёт манбалари ўрганилган ва 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

ишининг асосини АС билан оғриган 211 нафар беморларнинг текширув натижалари ташкил этди. Назорат гуруҳига шу ёшдаги, ревматологик анамнезга эга бўлмаган, 40 нафар соғлом кўнгиллилар олинди. Тадқиқот иши 2020 йилдан 2022 йилгача бўлган даврда Тошкент шаҳридаги 3-шаҳар клиник шифохонаси ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасида ўтказилди. Ушбу даврда беморларнинг ўртача ёши  $40,71 \pm 13,2$  (18 дан 60 ёшгача) бўлди. Кузатув гуруҳидаги беморларда касаллик давомийлиги 1 ойдан 25 йилгача, ўртача  $8,29 \pm 6,65$  йилни ташкил қилди. Беморларнинг 39 нафарини (19%) касалланганига 2 йилгача бўлганлиги, 2 йилдан 5 йилгача - 54 (26%) ҳамда 5 йилдан ортиқ – 118 нафар (56%) беморларда аниқланди. 211 нафар беморларнинг 37 (17,6%) нафарини аёллар, 174 (82,4%) нафарини эркаклар ташкил қилди, касалликнинг аксиал шакли 147 нафар (69,7%) беморларда, периферик шакли - 64 (30,3%) нафарида кузатилган. АС билан оғриган беморларнинг 71,5% HLA-B27 аллель ташувчиси эди.

Касаллик анамнези маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, АСнинг 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  $5,3 \pm 3,6$  йилни ташкил этган. Бу вақт ичида бемор турли шифокорларга, хусусан, невропатологга мурожаат қилган ва кўпинча остеохондроз, люмбаго, "диск чурраси" ташхиси билан даволанган ва даволашда минимал самарага эришилган. Беморларнинг атиги 15,1% да АС ташхиси биринчи белгилар пайдо бўлганидан бошлаб илк даврда тасдиқланган, ҳар бешинчи бемор (19,8%) ўз ташхисини ўртача икки йилдан сўнг билган. Уларнинг 1/4 қисми (23,6%) - 4 йилдан сўнг ва 41,5% - касаллик бошланишидан 5 йил ва ундан кўпроқ вақт ўтгач ташхис аниқланган. Дастлабки босқичда беморларнинг атиги 15,1% да АС тахмин қилинган, аммо бошқа тахминий ташхислар ҳам мавжуд бўлган: диск чурраси, остеохондроз, остеоартрит, реактивли артрит, дифференциацияланмаган артрит, псориастик артрит ва бошқа касалликлар.

Кузатувдаги беморлардан касалликнинг фаоллиги ҳамда бўғим синдроминанинг яққоллиги ASDAS ва BASDAI шкаласи ёрдамида аниқланди, функционал фаоллиги эса BASFI индекси ёрдамида баҳоланди, оғриқли энтезисларни баҳолаш MASES шкаласи ёрдамида ўтказилди, BASMI метрولوлик индексидан 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.

Кенгайтирилган иммунограмма текшируви Иммунология ва одам геномикаси институтининг лабораториясида бажарилди ҳамда иммунитетнинг хужайравий ва гуморал бўғинлари ўрганилди. COVID-19 IgM

ва IgG антитаначаларининг мавжудлиги иммунохемилюминисцент анализ (ИХЛА) усулида, суяк метаболизмининг маркери бўлган СТХ-II концентрацияси, АС ни эрта ташхислашнинг янги маркери - Anti-CD74, яллиғланиш олди цитокинлари бўлган интерлейкин-17А, интерлейкин-6,  $\alpha$ -ўсма некроз омили ( $\alpha$ -ЎНО) иммунфермент текшируви усули ёрдамида аниқланди.

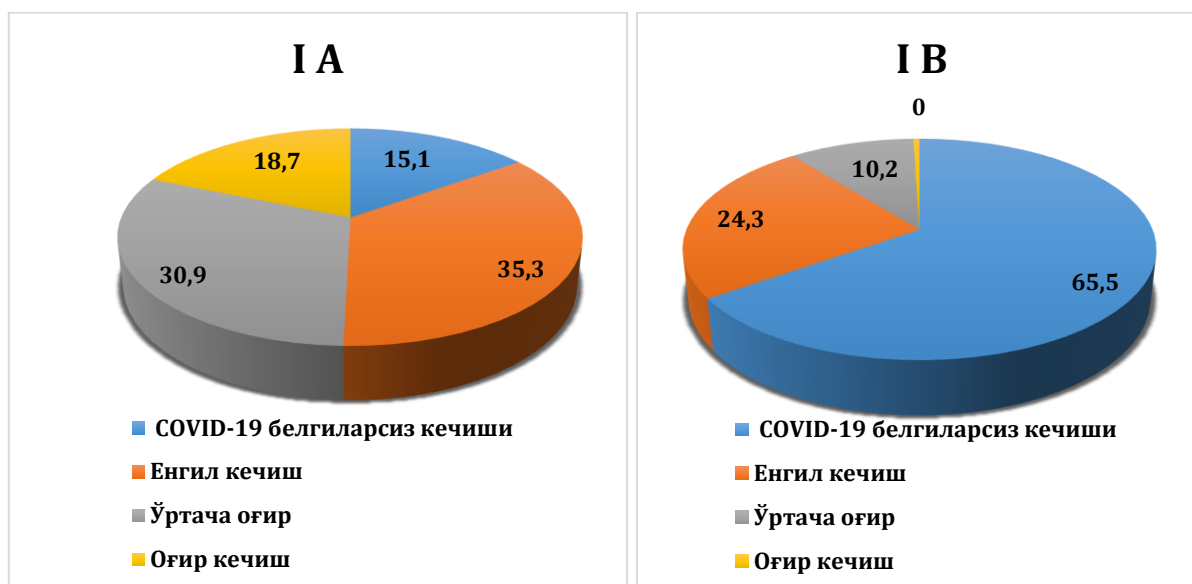
Барча беморларда ҳаёт сифатини баҳолаш мақсадида SF-36 саволномаси ҳамда АС билан касалланган беморлар учун махсус тайёрланган ASQol саволномаси бўйича сўровнома ўтказилди, даволаш динамикаси ASAS (ASAS20 ва ASAS40) мезонларига мувофиқ равишда фоиз нисбатида баҳоланди.

Диссертациянинг учинчи боби **"COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларнинг клиник тавсифи"** деб аталиб, унда АС билан касалланган 211 нафар беморларнинг клиник, биокимёвий ва функционал текширув натижалари таҳлил қилинган. Беморлар уч гуруҳга ажратилган: IA гуруҳ – базисли даво олмаган COVID-19 ўтказган АС билан касалланган 48 нафар беморлар, IB гуруҳ - COVID-19 ўтказган ҳамда базисли даво олган 43 нафар беморлар, II гуруҳ – АС билан касалланган, аммо анамнезида COVID-19 бўлмаган 120 нафар беморлар ташкил қилди. IA гуруҳидаги беморларнинг ўртача ёши  $42,2 \pm 13,3$  йилни, I B гуруҳи -  $41,4 \pm 10,1$ , II гуруҳ  $40,2 \pm 8,3$  ёшни ташкил этди. Уччала гуруҳ беморларининг асосий шикоятлари эрталабки қарахтлик бўлиб, у IA гуруҳидагиларнинг 88,6%, IB - 65,10%, II гуруҳдагиларни 49,5% кузатилди; белда оғриқ IA гуруҳда 95,1%, IB - 75,2% ҳамда II гуруҳнинг 53,01% қайд этилди; бўғимлардаги шиш (касалликнинг периферик шакли билан касалланган беморларда) IA -56,1%, IB - 43,10% ҳамда II гуруҳнинг 36,4% беморларида кузатилди; ҳаракат чекланиши IA - 74,3%, IB - 57,3%, II –гуруҳнинг 40,2% беморларида аниқланди.

COVID-19 кечиши таҳлил этилганида IA ва IB гуруҳларида фарқ аниқланди: базисли давода бўлган беморларда (IB гуруҳ) коронавирус инфекциясининг оғир кечиши кузатилмади ҳамда касалликнинг белгиларсиз шаклини учраши устунлик қилди (65,5%); АС бўйича даво олмаган беморларда эса (IA гуруҳ) ўта кам ҳолатларда коронавирус инфекциясининг белгиларсиз шакли (15,1%), тенг даражада касалликнинг енгил ва ўрта оғирликдаги шакллари ҳамда 18,7% беморларда оғир шакли кузатилди (1-расм).

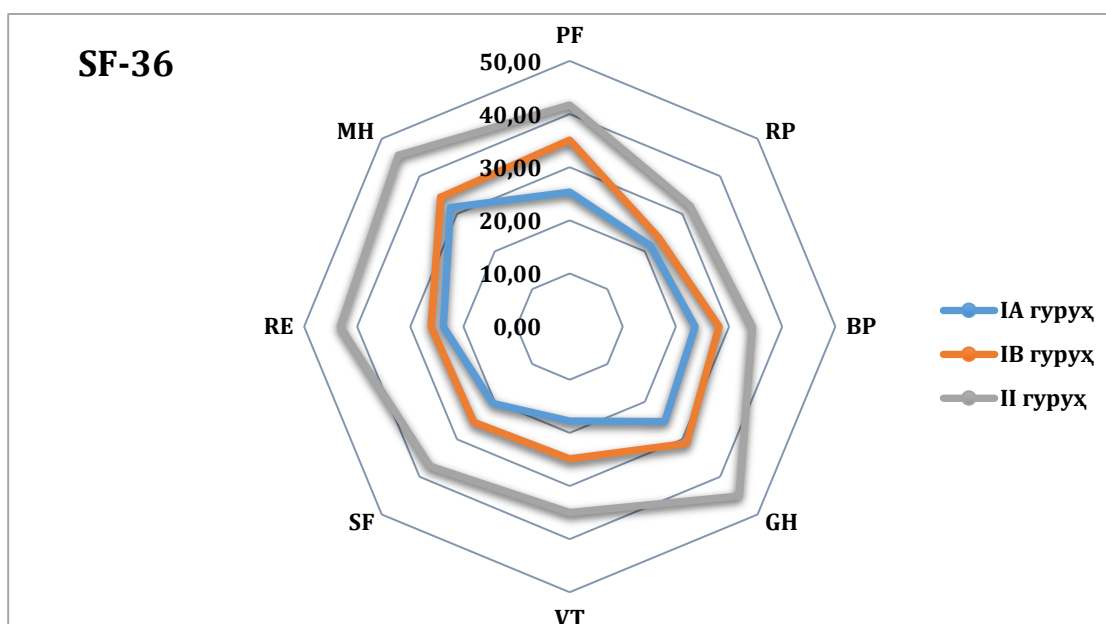
АС билан касалланган IA ва IB гуруҳдаги беморларда COVID-19 нинг асосий клиник белгиларидан иситма (75,1% ва 28,1%), интоксикацион синдром (49,6% ва 30,0%), таъм билишнинг бузилиши (59,3% ва 27,7%), хид билишни бузилиши (64,6% ва 32,2%), ўпкани зарарланиши (39,4% ва 13,2%), астено-депрессив синдром (67,4% и 22,1%) мос равишда кузатилди.

Касалликнинг фаоллик даражаси таҳлил қилинганда, ASDAS ва BASDAI бўйича ўта юқори фаоллик IA гуруҳида  $4.6 \pm 0,71$  балл ва  $5.6 \pm 1,2$  балл, ўрта-юқори фаоллик IB гуруҳида  $3,1 \pm 0,39$  балл ва  $4,3 \pm 0,69$  балл ҳамда ўртача фаоллик II гуруҳда  $2,4 \pm 0,57$  балл ва  $3,7 \pm 0,75$  балл аниқланди.



**1-расм. Анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларда COVID-19 кечиши**

ВАШ бўйича оғриқ синдроми IA гуруҳида яққол ( $8,04 \pm 1,09$ ), IB ўртача яққолликда ( $5,97 \pm 1,02$ ) ҳамда II гуруҳида сезиларсиз ( $4,1 \pm 1,20$ ) даражада баҳоланди. MASES бўйича оғриқли этезислар индекси IA гуруҳидаги беморларда  $9,04 \pm 3,3$ , IB гуруҳида -  $6,12 \pm 2,5$  ҳамда II гуруҳида  $3,3 \pm 1,01$  тенг бўлди.



**2-расм. Тадқиқот гуруҳларида SF-36 саволномаси кўра беморларнинг ҳаёт сифати**

SF-36 саволномаси бўйича ўтказилган тадқиқот IA гуруҳидаги беморларда ҳаёт сифатининг жисмоний ва руҳий таркибий қисмларини яққол даражада, IB гуруҳидаги беморларда ўртача ҳамда II гуруҳида сезиларсиз даражада пасайганлигини кўрсатди (2-расм).

ASQoI саволномаси ёрдамида AC билан оғриган беморларда ўтказилган сўровномада қуйидаги натижалар кузатилди: IA гуруҳида ҳаёт сифати (ХС)  $12,5 \pm 3,2$ , IB гуруҳида  $8,2 \pm 1,78$  ва II гуруҳида  $6,3 \pm 0,8$  бўлиб, солиштирганда

якқол пасайганлиги аниқланди. COVID-19 ўтказган АС билан оғриган беморларда ASQoI саволномаси таҳлил қилинганда, 100% ҳолатларда уй ишларини бажаришда қийинчиликлар, чарчоқ, оила ёки дўстлар билан ҳар қандай тадбирларга боришда қийинчиликлар мавжуд бўлди. Беморларнинг 20% дан камроғида чорасизлик ва йиғлаш истаги борлиги қайд этилди.

Диссертациянинг **“COVID -19 ўтказган АС билан оғриган беморларнинг клиник ва иммунологик тавсифи”** номли тўртинчи бобида тадқиқот гуруҳларида иммун ҳолати, яллиғланиш олди цитокинлари:  $\alpha$ - ЎНО, интерлейкин-6, интерлейкин-17 ҳақида маълумотлар келтирилган.



**3-расм. Тадқиқот гуруҳларида иммун ҳолат кўрсаткичлари**

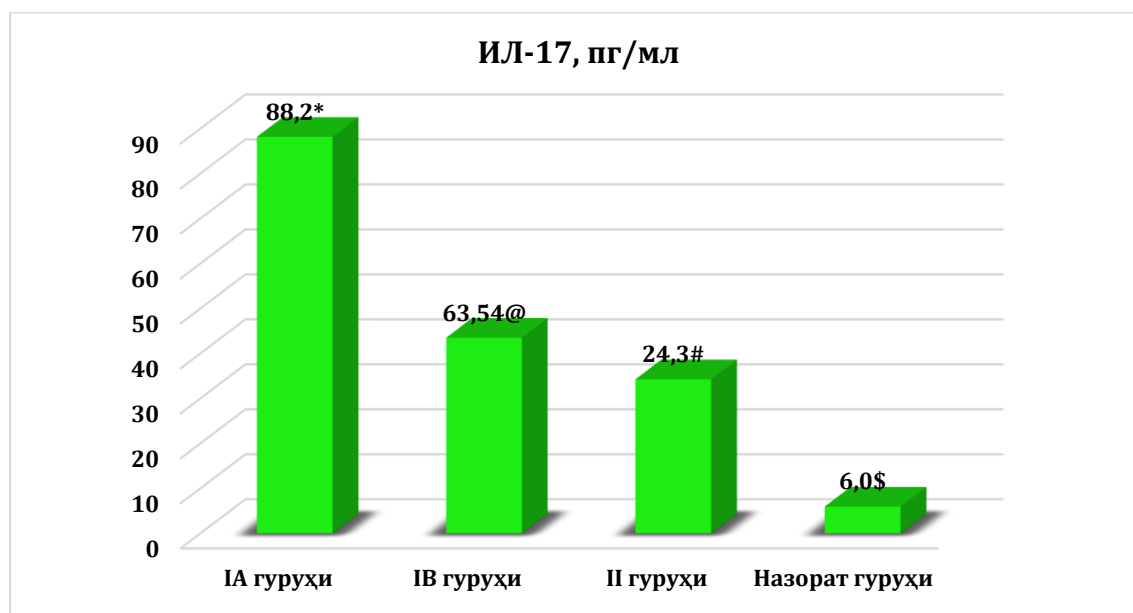
Иммунитетнинг ҳужайравий бўғини ўрганилганида, IA гуруҳида  $31,7 \pm 9,3\%$  CD3 қийматини, IB  $34,4 \pm 6,6\%$  ва II  $54,3 \pm 5,7\%$  гуруҳлар ҳамда соғлом кишиларга ( $59,8 \pm 2,5\%$ ) нисбатан сезиларли пасайганлиги ( $p < 0,05$ ) аниқланди. CD4 қиймати эса назорат гуруҳига нисбатан ( $36,7 \pm 3,1\%$ ) барча гуруҳларда мос равишда  $20,4 \pm 1,9\%$ ,  $23,8 \pm 3,1$  ва  $31,2 \pm 2,2\%$ ) статистик ишонарли равишда пасайди ( $p < 0,05$ ). CD8 кўрсаткичи ўрганилганида, IA ( $17,1 \pm 1,6\%$ ) ва IB ( $19,9 \pm 2,2\%$ ) гуруҳларда кўрсаткич қиймати II ( $23,7 \pm 2,4\%$ ) ва назорат гуруҳига ( $26,4 \pm 2,1\%$ ) нисбатан ишонарли даражада пасайганлиги кузатилди ( $p < 0,05$ ). CD16 эса назорат гуруҳига ( $16,2 \pm 1,5\%$ ) нисбатан уччала гуруҳларда кўтарилиши (мувофиқ равишда  $23,2 \pm 2,7\%$ ,  $21,1 \pm 1,6\%$  ва  $19,5 \pm 1,8\%$ ) ( $p < 0,05$ ) аниқланди, бунда CD20 даражаси уччала гуруҳларда ҳам меъёр даражасида қолди (мувофиқ равишда  $19,5 \pm 2,01\%$ ,  $20,3 \pm 3,1$  ва  $21,2 \pm 2,4\%$ ). CD38 ва CD95 даражаси бўйича гуруҳлар ўртасида фарқ кузатилди ҳамда IA (мувофиқ равишда  $35,1 \pm 3,1\%$  ва  $28,5 \pm 2,7\%$ ) ва IB (мувофиқ равишда  $31,4 \pm 3,9\%$  ва  $25,1 \pm 2,05\%$ ) гуруҳларда II (мувофиқ равишда  $27,9 \pm 2,7\%$  ва  $23,1 \pm 1,9\%$ ) ва назорат гуруҳларига (мувофиқ равишда  $21,4 \pm 1,9\%$  ва  $18,7 \pm 1,4$ ) нисбатан юқори бўлди ( $p < 0,05$ ). Иммунорегуляция индекси

CD4/CD8 (ИРИ) эса IA ( $1,1 \pm 0,8$ ) ва IB ( $1,2 \pm 0,9$ ) гуруҳларида II ( $1,5 \pm 0,5$ ) гуруҳга нисбатан ишонарли равишда паст бўлди ( $p < 0,05$ ). 3-расмда келтирилганидек, I ва II гуруҳ беморларида Т - лимфоцитларнинг умумий миқдори билан бир қаторда унинг субпопуляциялари бўлган - Т хелпер ва Т-супрессорлар миқдорини ҳам назорат гуруҳига нисбатан ишонарли равишда пастлиги кузатилди. Бунда, В-лимфоцитларнинг миқдори барча гуруҳларда меъёр даражасида бўлди. Табиий киллерлар эса IA гуруҳда II гуруҳга нисбатан ишонарли равишда юқори бўлди ( $p < 0,05$ ) (3-расм).

Қон зардобида ИЛ-6 концентрацияси ўрганилганда, IA гуруҳ ( $17,02 \pm 9,2$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) ва IB гуруҳ беморларда ( $12,35 \pm 3,4$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) унинг миқдори II ( $5,17 \pm 4,08$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) ва назорат гуруҳига ( $1,93 \pm 0,89$  пг/мл) нисбатан статистик ишонарли даражада юқорилиги қайд этилди, ИЛ-6 кўрсаткичлари таққослаш гуруҳидан 3,2 баравар ва амалий соғлом кўнгиллилардан иборат назорат гуруҳи натижаларидан 8,8 баравар юқори бўлди ( $p < 0,001$ ).

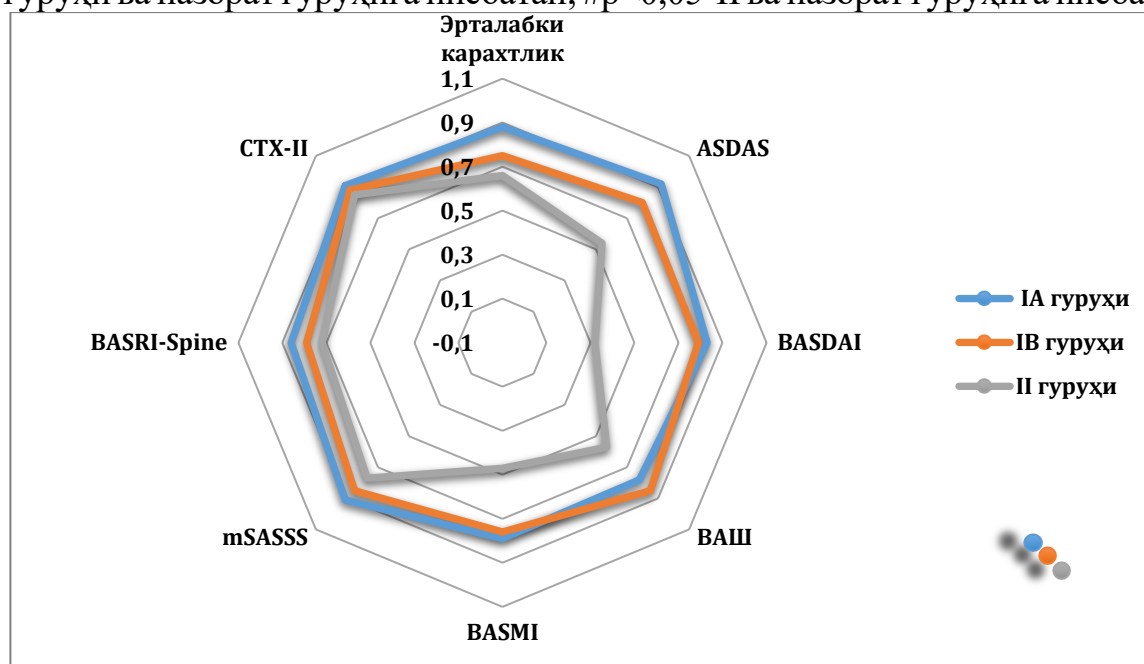
Қон зардобида  $\alpha$ -ЎНО концентрацияси ўрганилганда, унинг миқдори IA гуруҳда ( $11,8 \pm 8,4$  пг/мл) бошқа гуруҳларга- IB гуруҳ ( $7,07 \pm 1,17$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), II гуруҳ ( $4,1 \pm 1,46$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) ва назорат гуруҳига ( $1,12 \pm 0,58$  пг/мл ( $p < 0,001$ )) нисбатан статистик ишонарли юқори рақамларда бўлди. ЎНО- $\alpha$  эса қиёсий гуруҳларда 2,8 баробарга ҳамда амалий соғлом кўнгиллилардан иборат назорат гуруҳи натижаларига нисбатан 10,5 баробарга юқори бўлди ( $p < 0,001$ ).

Қон зардобида ИЛ-17А концентрацияси IA гуруҳида ( $88,2 \pm 49,4$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), IB гуруҳ ( $63,54 \pm 12,6$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), II гуруҳ ( $24,3 \pm 13,6$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) беморлари ва назорат гуруҳига ( $6,00 \pm 1,25$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) нисбатан ишонарли даражада юқори рақамлар қайд этилди, ИЛ-17 концентрацияси ушбу қиёсий гуруҳларда 2,5 баробарга ҳамда амалий соғлом кўнгиллиларга нисбатан 14,7 баробарга юқори бўлди ( $p < 0,001$ ), бу эса ўтказилган COVID-19 негизида яққол ва турғун яллиғланиш жараёни бўлишидан далолат беради (4-расм)



4-расм. Тадқиқот гуруҳларида ИЛ-17 А концентрацияси

(Кўрсаткичларнинг ишонарли фарқи: \* $p < 0,001$  - IA гуруҳи назорат гуруҳига ва IA гуруҳи II гуруҳга нисбатан, @  $p < 0,001$  IB ва II гуруҳлар ўртасида; \$  $p < 0,001$  IB гуруҳи ва назорат гуруҳига нисбатан; # $p < 0,05$  II ва назорат гуруҳига нисбатан)

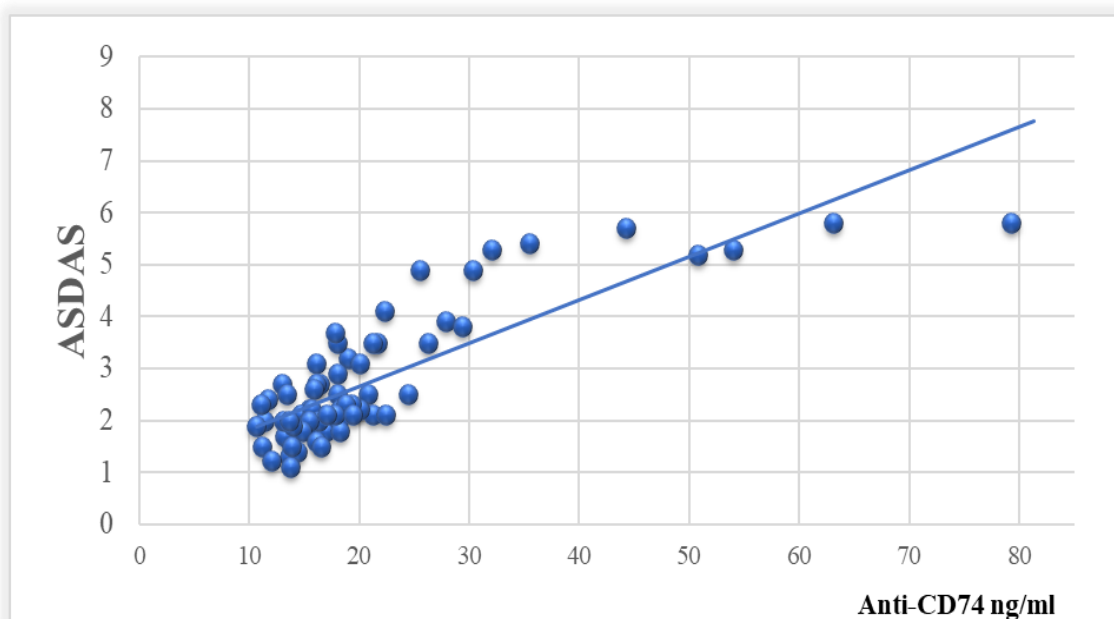


**5-расм. Анкилозловчи спондилоартрит клиник-функционал белгиларини ўрта тадқиқот гуруҳларида ИЛ-17А билан корреляцион боғлиқлиги**

Кўпфакторли математик таҳлил ИЛ-17Ани касаллик фаоллиги (ASDAS, BASDAI), ВАШ бўйича оғриқ синдроми, эрталабки қарахтлик, BASMI метрологик индекси, BASRI-SPINE ва mSASSS рентгенологик индекслари, CTX-II суяк-бўғим метаболизми маркерлари касаллик патогенезидаги ўрнини тасдиқловчи IA, IB гуруҳ билан кучли мусбат, II гуруҳ билан кучли ва мўтадил корреляцион боғлиқлик аниқланди (5-расм).

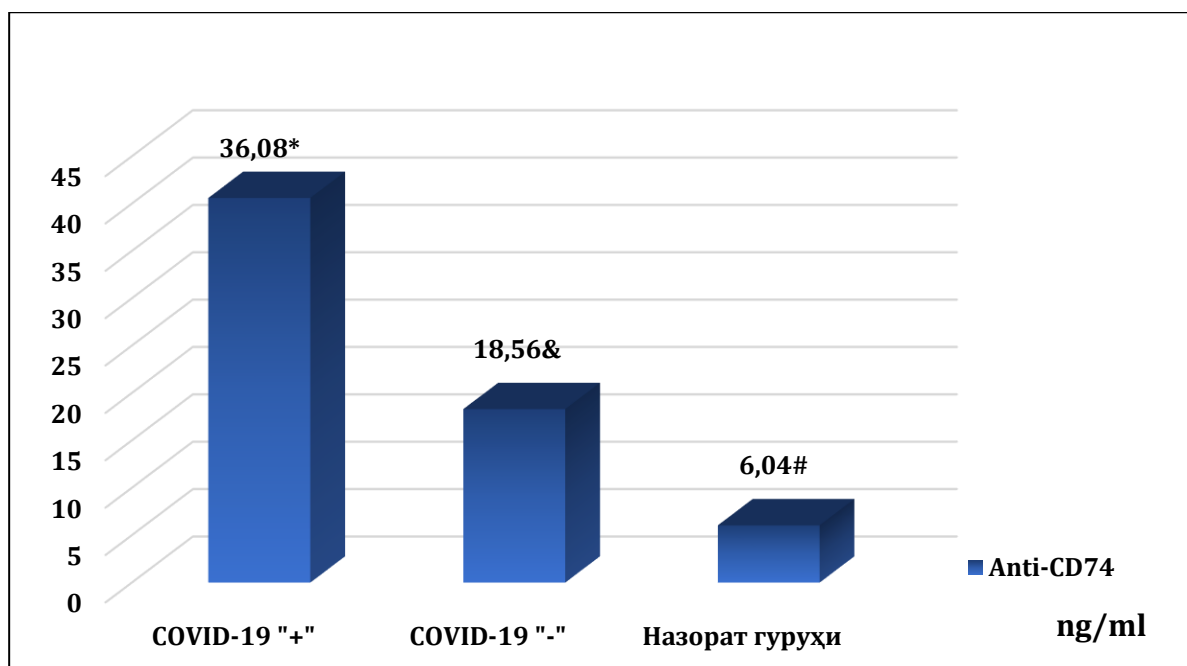
Диссертация ишининг бешинчи боби **Anti-CD-74 ни аҳамияти ва анкилозловчи спондилоартритни эрта ташхислаш масалаларига** бағишланган. Тадқиқотимизда биз, бутун дунёда муҳокама қилинаётган анкилозловчи спондилоартритни эрта ташхислашда ёрдам берувчи янги маркер Anti-CD74ни клиник аҳамиятини ўргандик. Anti-CD74 даражасини ўрганишда қуйидаги натижалар маълум бўлди: АС билан касалланган беморларда кўрсаткичнинг қиймати ишонарли даражада юқори бўлди ( $p < 0,001$ ) ҳамда унинг ўртача қиймати  $27,5 \pm 16,38$  ng/ml ( $n=70$ ) ташкил этди. Назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич  $6,04 \pm 0,59$  ng/ml ( $n=30$ ) тенг бўлди. Соғлом кишиларнинг 6,6% ( $n=2$ ) Anti-CD74 юқори даражаси ҳамда АС билан оғриган беморларнинг 7,1% ( $n=5$ ) унинг миқдори меъёрга бўлганлиги кузатилди.

Anti-CD74 миқдори ASDAS-ЭЧТ даражаси билан қиёсланганида юқори ижобий корреляция аниқланди ( $r=0.82$ ). Бу эса, касалликнинг фаоллик даражаси қанчалик юқори бўлса, Anti-CD74 миқдори шунча юқори бўлишини кўрсатади (6-расм).



**6-расм. Anti-CD74 концентрациясини анкилозловчи спондилоартрит фаоллигига боғлиқлиги**

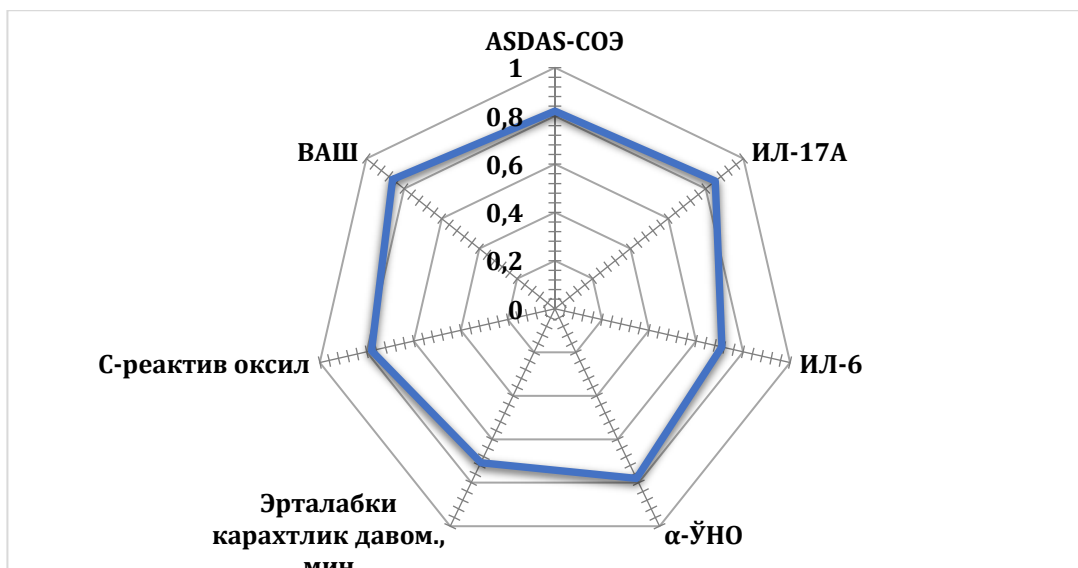
COVID-19 ўтказган беморларда Anti-CD74 миқдори назорат гуруҳига қараганда 5,9 ( $36,08 \pm 19,25$  нг/мл) баробар ортиши ва COVID-19 ўтказмаган беморларга қараганда 1,9 ( $18,15 \pm 3,88$  нг/мл) мартаба ошиши кузатилди (7-расм).



**7 - расм. COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморларда Anti-CD74 миқдори**

(Кўрсаткичларни ишонарлик фарқи : \*  $p < 0,001$  - COVID "+" ва COVID "-" гуруҳлари; # -  $p < 0,001$  COVID "+" ва назорат гуруҳи ўртасида; & -  $p < 0,05$  COVID "-" ва назорат гуруҳи ўртасида)

Кўп омилли математик таҳлил Anti-CD74ни ASDAS-ЭЧТ, С-реактив оксил, эрталабки қарахтлик давомийлиги, ВАШ, ИЛ-6, ИЛ-17А,  $\alpha$ -ЎНО билан кучли мусбат корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди (8-расм).



**8- расм. Anti-CD74ни анкилозловчи спондилоартрит клиник-лаборатор белгилари билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги**

Биз, спондилоартрит билан кечувчи касалликларни эрта ва қиёсий ташхислаш алгоритмини ишлаб чиқиб, унинг асосида “Умумий амалиёт шифокори фаолиятида спондилоартритни эрта ташхислаш бўйича электрон ҳисоблаш машинаси дастури”ни ишлаб чиқиб, 31.03.2021 йилдаги DGU 10977 рақамли рўйхатга олиш гувоҳномаси олинди.

Умумий амалиёт шифокори амалиётида спондилоартрит билан кечув

Savolnoma

Сана 01.08.2022

ФИО [Redacted]

Саклаб қолиш

1 2 3 4 5 6 7 **Натижа**

| Белгилар                                                                            | Ха                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 1. Беморда 30 дақиқагача давом этувчи эрталабки қарахтлик борми?                    | <input type="checkbox"/> |
| 2. Беморда 1 соатдан ортиқ давом этувчи эрталабки қарахтлик борми?                  | <input type="checkbox"/> |
| 3. Беморда белдаги оғриқлар борми?                                                  | <input type="checkbox"/> |
| 4. Бемор белдаги оғриқлар билан бирга тизза бўғимларида ҳам оғриқ борми?            | <input type="checkbox"/> |
| 5. Бемор белдаги оғриқлар билан бирга, қўл панжаларида шиш ва оғриқ борми?          | <input type="checkbox"/> |
| 6. Бемор белида тунги оғриқлар борми?                                               | <input type="checkbox"/> |
| 7. Бемор умуртқа поғонасида ҳаракат чекланиши борми?                                | <input type="checkbox"/> |
| 8. Беморда Кушелевский 1,2,3 синамалари мусбатми?                                   | <input type="checkbox"/> |
| 9. Беморда Форестье синамаси мусбатми?                                              | <input type="checkbox"/> |
| 10. Беморда икки томонлама сакроилит белгилари борми?                               | <input type="checkbox"/> |
| 11. Беморда Шобер синамаси мусбатми?                                                | <input type="checkbox"/> |
| 12. Беморда Отто синамаси мусбатми?                                                 | <input type="checkbox"/> |
| 13. Беморда ҳозирги пайтда (ёки анамнезида) кўз ёшланиши, увеит, иридоциклит борми? | <input type="checkbox"/> |

Умумий амалиёт шифокори амалиётида спондилоартрит билан кечув

Savolnoma

Сана 01.08.2022

ФИО Кидирбаев Б 1996 й.

Саклаб қолиш

1 2 3 4 5 6 7 **Натижа**

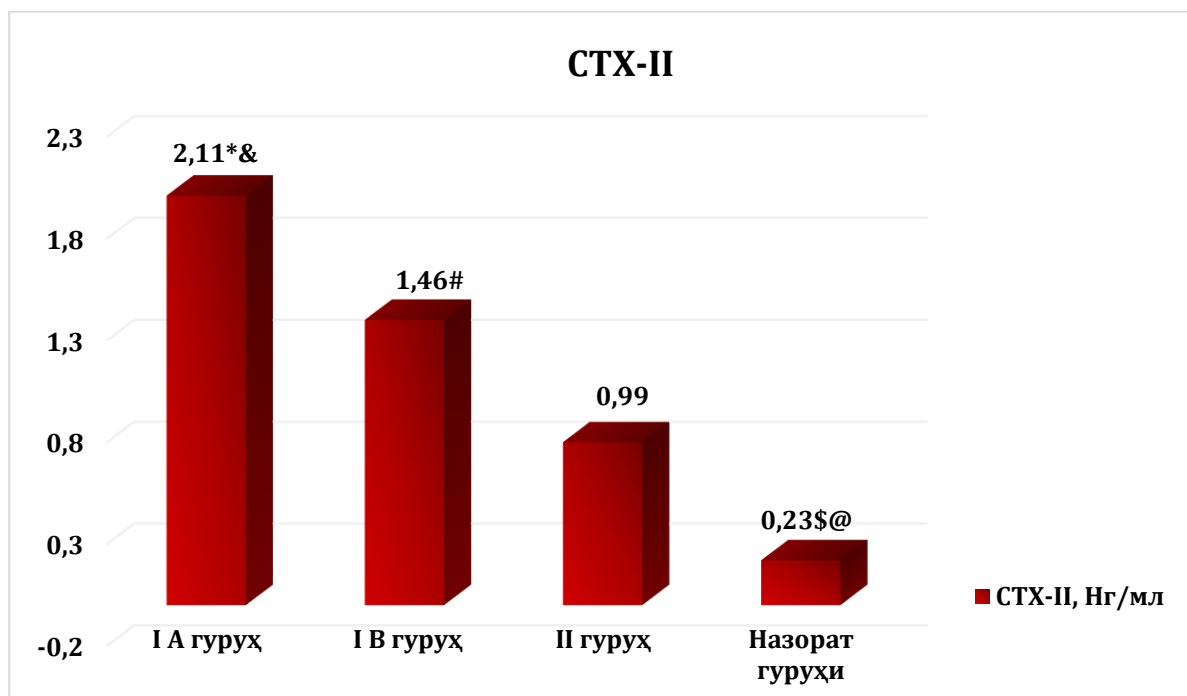
|                                                                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Беморда анкилозловчи спондилоартрит эҳтимоли АС                                                                       | 95% |
| Диагнозни тасдиқлаш учун умумий қон таҳлили, ревмо синамалар, тос суяклар рентгенографияси, HLB 27 текширувлари керак |     |
| Беморни ревматолог билан ҳамкорликда олиб бориш керак                                                                 |     |

**9-расм. Анкилозловчи спондилоартрит ташхислашнинг тавсия этилган ЭХМ дастурида саволномани тўлдириш ва олинган натижа намунаси**

Дастур оилавий поликлиникалар, қишлоқ оилавий поликлиникалари, қишлоқ врачлик пунктларидаги (ҚВП) оилавий шифокорлари учун мўлжалланган. У спондилоартрит билан кечадиган қуйидаги 6 та касалликни ўз ичига олади: анкилозловчи спондилоартрит, реактив артрит (Рейтер касаллиги), псориастик артрит, силли артрит, бруцеллёзли артрит. Шифокор беморни текширгандан сўнг ЭХМ дастурни шаклини тўлдиради, беморнинг Ф.И.Ш. ёзади, шикоятлар, анамнез маълумотлари ҳамда объектив кўрик бўйича саволларига жавоб беради, натижада дастур спондилоартрит келтириб чиқарадиган 6 та касалликдан бирини эҳтимоллини %ларда беради, шунингдек, кейинги текширув режасини тавсия қилади, беморни қайси тор мутахассис билан бирга олиб боришини белгилаб беради (9-расм).

Диссертация ишининг олтинчи бобида **“COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларда суяк-тузилмаси ўзгаришларининг ҳолати”** суяк метаболизмнинг маркери бўлган СТХ-II ни, унга АС гуруҳидаги рентгенологик ўзгаришларни ўрганиш натижалари келтирилган. Олинган натижаларга асосланиб, COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларда суяк-тузилмаси шикастланиши зўрайишини эрта аниқлаш усули ишлаб чиқилган ва АС авжланиши туфайли ривожланадиган ногиронлик хавфини ҳисоблаш формуласи яратилган.

СТХ-II даражаси IA гуруҳда  $2,11 \pm 0,37$  ng/mL ( $p < 0,001$ ), IB гуруҳда -  $1,46 \pm 0,14$  ng/mL, II гуруҳда -  $0,99 \pm 0,18$  ng/mL ҳамда назорат гуруҳида  $0,23 \pm 0,12$  ng/mL тенг бўлди.



**10-расм. Тадқиқот гуруҳларида СТХ-II даражаси**

(Кўрсаткичларнинг ишонарли фарқи: \* $p < 0,001$  - IA ва II гуруҳга нисбатан, # - IB ва II гуруҳлар ўртасида; & - IA ва IB гуруҳлари ўртасида; \$ - IA ва назорат гуруҳи ўртасида; @ - IB ва назорат гуруҳи ўртасида)

IA гуруҳидаги беморлар қонидаги СТХ-II даражасини сезиларли даражада ошиши умуртқа поғонасининг тоғай қисмини зарарланишидан ҳамда АС билан касалланган беморларда COVID-19 таъсирида суяк-тузилмаси шикастланишини яққол авж олганини кўрсатади. Тадқиқотимиз натижалари шуни кўрсатдики, COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморларда ИЛ-17А миқдори 90 ng/ml дан ошиши билан, АС per se касаллардан фарқлироқ СТХ-II миқдори  $1,5 \pm 0,5$  нг/млдан ошиши билан фарқ қилиб, рентгенологик BASRI-spine ва mSASSS ( $p < 0,05$ ) индекслари билан юқори корреляция мавжудлиги аниқланди.

Олинган маълумотларга асосланиб, биз "COVID-19 ўтказган АС билан касалланган беморларда суяк-тузилмаси зарарланишини зўрайишини эрта аниқлаш" усулини (11.10.2022 дан FAP №02141) ва формулалар ёрдамида "Анкилозловчи спондилоартритнинг ногиронлик индекси" ни ишлаб чиқдик. АС билан касалланган беморларда суяк-тузилмаси зарарланишини зўрайишини эрта аниқлаш" усули веноз қонда интерлейкин 17 ва Cross Linked C-telopeptide of Type II Collagen текширилиб, ИЛ-17 миқдори 90 нг/млдан ва СТХ-II  $1,5$  нг/млдан юқори бўлиши суяк-тузилмавий ўзгаришларни жадаллиги ва анкилозланиш хавфи юқорилигидан; ИЛ-17 40-89 нг/мл ва СТХ-II  $1,0-1,4$  нг/мл бўлиши суяк тузилмавий ўзгаришларни ўрта ривожланиш тезлиги, анкилозланиш ўртача хавфи билан; ИЛ-17 40 нг/млдан пастлиги ва СТХ-II  $1,0$  нг/млдан пастлиги суяк тузилмавий ўзгаришларни паст тезликда, анкилозаланиш хавфи пастлиги ҳақида далолат беради.

### Ногиронлик индекси АС+COVID19 =

$$\frac{\text{ASDAS} \times \text{ИЛ-17А}^2 \times \text{СТХ-II}}{100}$$

Градация: 0-20 Ногиронликнинг паст хавфи

20-40 Ногиронликнинг ўртача хавфи

40 ва ундан юқори Ногиронликнинг юқори хавфи

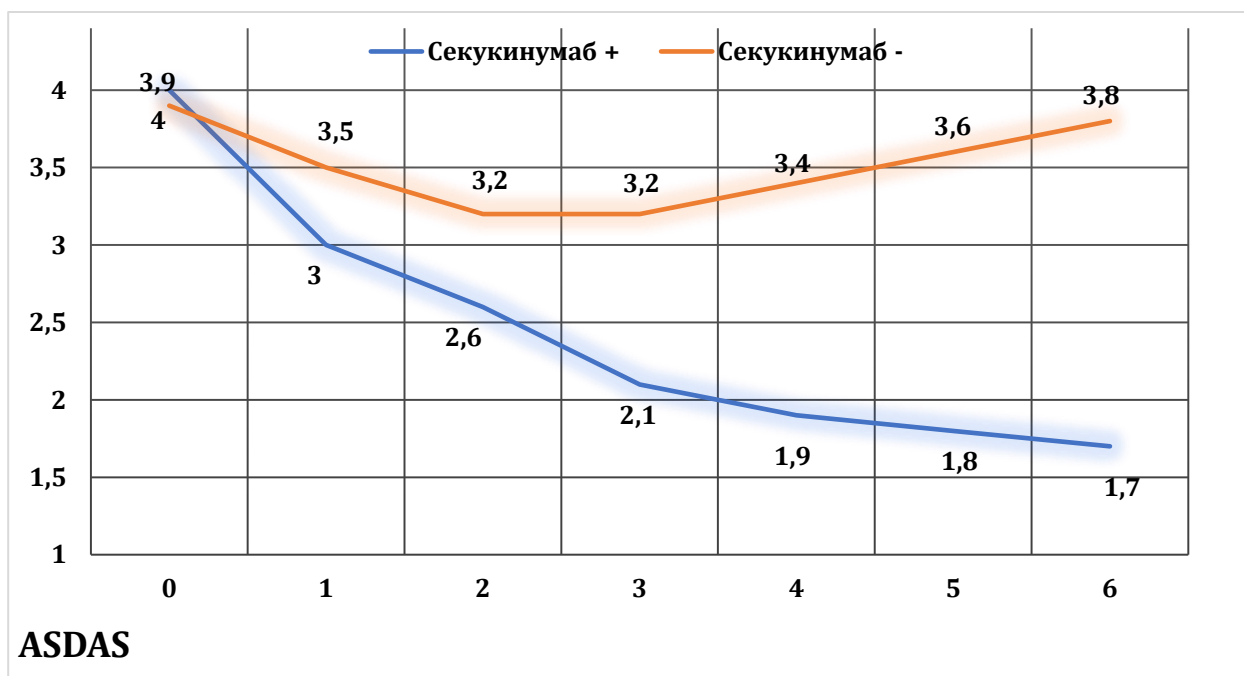
### 11-расм. «Анкилозловчи спондилоартритнинг ногиронлик индекси» ни ҳисоблаш формуласи

ASDAS бўйича касаллик фаоллиги, интерлейкин-17 ва СТХ-II даражасига қараб АС билан касалланган беморларда ногиронлик хавфини ҳисоблаш учун муаллифлик формуласи таклиф этилди (11-расм). Олинган натижага қараб, АС билан оғриган беморларда умуртқа поғонасининг анкилозланиши натижасида ривожланадиган ногиронликнинг паст, ўрта ва юқори хавфини баҳолаш мумкин бўлади.

Диссертациянинг еттинчи боби “COVID-19 ўтказган АС билан оғриган беморларда даволаш ва профилактика чоралари комплексига” бағишланган. Ушбу бобда даволаш бўйича маълумотлар, АСнинг учта ўрганилаётган гуруҳларни узоқ муддатли кузатувда клиник жавоб динамикаси келтирилган. COVID-19 ўтказганини ҳисобга олган ҳолда АСни даволашнинг янги усуллари, шунингдек, бирламчи, иккиламчи, учламчи профилактикаси бўйича самарали чоралар ишлаб чиқилди.

Тадқиқотдаги учта гуруҳ беморлар касалхона шароитида ностероидли яллиғланишга қарши дори воситалари, инъекция ва бўғим ичига инъекция шаклидаги глюкокортикостероидлардан (ГКС) иборат анъанавий даво ҳамда сульфасалазин, (уни кўтара олмаслик ёки самара кузатилмаган вақтда - лефлуномид, метотрексат), зарур бўлса, ЎзР ССВ томонидан тавсия этилган ген-инженерли биологик дори воситаларидан иборат базисли даво қабул қилишди. Биринчи гуруҳдаги беморларнинг бир қисмига ген-инженерли биологик доридан бири бўлган интерлейкин – 17 рецепторини блокловчи – секукинумаб (n=20) буюрилди. Секукинумаб 300 мг дозадан тери остига инъекция кўринишида ҳафтасига 1 мартаба, 2-4 ҳафтага буюрилди. Биринчи гуруҳдаги қолган беморлар эса секукинумабсиз анъанавий давони қабул қилдилар. Секукинумаб билан даволаниш пайтида 6 ой давомида динамик кузатув ўтказилди ҳамда ушбу муддатда касалликнинг паст фаоллигига эришилди.

Секукинумаб олмаган ва фақат анъанавий даво олган беморларда фаолликнинг биров пасайишидан кейин яна ўсиши кузатилди (12-расм).



12-расм. Секукинумаб қабул қилган ва қабул қилмаган ІА гуруҳ беморларида ASDAS динамикаси

ASAS20 доирасида даволашга нисбатан жавоб динамик назоратда ўрганилганида, даволашнинг учинчи ойида COVID-19 ўтказган секукинумабни қабул қилмаган беморларнинг атиги 19,5% да йигирма фоизга

яхшиланиш аниқланди, ҳолбуки бу кўрсаткичлар секукинумабни қабул қилган гуруҳида анча юқори бўлди ҳамда 39,1% ни ташкил этди. Бир йиллик кузатувнинг охирига келиб, ушбу қийматлар секукинумаб қабул қилмаган беморларда 54,1% га, ва секукинумаб қабул қилган беморлар гуруҳида эса 91,2% гача етди.

Биз томондан ўтказилган тадқиқот асосида, шунингдек, ушбу беморларни бошқариш бўйича ҳорижий тавсияларни ҳамда ўтказилган COVID-19 ни ҳисобга олган ҳолда АС билан касалланган беморларни даволаш ва профилактика чоралари алгоритми яратилди (13-расм).



**13-расм. «АС+COVID-19» даволаш-профилактика чоралари алгоритми**

Тадқиқот натижаларини клиник амалиётга тадбиқ этилиши соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғини шароитида анкилозловчи спондилоартритни эрта аниқлаш имконини берди, самарали танлаб олинган усуллар ногиронликни эрта шаклланиши ва касаллик прогрессириланишини олдини олишга, меҳнат қобилиятини узок муддатга сақлаб қолишга, даволаш, текширув ва ташхисотга сарфланадиган пулни тежашга, COVID-19 бошдан ўтказган АС билан касалланган беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам берди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Коронавирус инфекцияси анкилозловчи спондилоартрит кечишига салбий таъсир кўрсатиб, касалликнинг клиник ремиссияси давомийлиги қисқаришига сабаб бўлади. COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморларда касалликнинг клиник кечиши бўғим синдроми авжланишининг юқори фаоллиги билан ифодаланади.

2. COVID-19 ўтказган беморларда анкилозловчи спондилоартрит яққол иммунологик ўзгаришлар билан кечади, яъни Т хужайравий иммунитетнинг пасайиши (CD 3+, CD 4+, CD8+) ва В хужайравий иммунитетни ошиши кузатилади

3. COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморларда умуртқа поғонаси суяк-бўғим тузилмалари зарарланиши қисқа муддат ичида рентгенологик ўзгаришларни авжланиши ҳамда ИЛ- 17, BASDAI ва ASDAS билан тўғри корреляцияси мавжудлиги аниқланди.

4. COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморларда АС *per se* дан фарқлироқ, Anti-CD74 миқдори кескин ошиши кузатилади. Бу кўрсаткич яллиғланиш олди цитокинлари билан тўғри корреляцияга эга бўлганлиги, прогностик аҳамияти мавжудлиги ҳақида далолат беради.

5. COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморларда СТХ-II миқдорининг кескин ошишининг қайд этилиши, патологик жараёнга умуртқанинг тоғай қисми ҳам жалб этилганидан далолат беради.

6. COVID-19 фонида умуртқа тана қисми суяк тўқимасининг ўзига хос тузилмавий ўзгаришлари юз бериб, “жомсимон” шаклга эга бўлади. Бу ҳолат ИЛ-17 нинг юқори кўрсаткичлари фонида умуртқа тоғай қисмининг эрта зарарланиши билан боғлиқ бўлиб, СТХ-II кўрсаткичлари билан ҳам тўғри корреляцион боғланишга эга.

7. ИЛ 17 нинг 90 нг/млдан ва СТХ-II нинг 1,5 нг/млдан юқори бўлиши COVID-19 ўтказган беморлар умуртқасининг анкилозланишга юқори ҳавфи мавжудлигини англатади. Бу ҳолат мазкур касалликда суяк тузулмавий ўзгаришларнинг авжланишидан далолат беради.

8. COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморларда базисли антиревматик терапия билан бир қаторда ИЛ-17 ингибиторлари-секукинумаб ва коллаген пептидларини 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  
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**АБДУРАХМАНОВА НАРГИЗА МИРЗА-БАХТИЯРХОНОВНА**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И НОВЫЕ  
ПОДХОДЫ ЛЕЧЕБНО- ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР ПРИ  
АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ У БОЛЬНЫХ,  
ПЕРЕНЕСШИХ COVID–19**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

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

**ТАШКЕНТ -2022**

**Тема диссертации докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2022.2.DSc/Tib686.**

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.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Научный консультант:**

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

**Официальные оппоненты:**

**Шодикулова Гуландон Зикрияевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Захидова Машкура Зияматовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Касимов Илхом Асамович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Ташкентский государственный  
стоматологический институт**

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 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](mailto: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 «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года.  
(протокол рассылки № \_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года)

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

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

**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 ВОЗ заболевания костно-мышечной системы являются ведущим фактором инвалидизации во всем мире. COVID-19 давший началу пандемии в 2020 году, характеризуется не только поражением легких, но и ухудшением уже имеющихся коморбидных состояний больных, в частности аутоиммунных ревматологических заболеваний. 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 заболевание связано с высоким риском развития ранней инвалидизации молодого населения, которая в свою очередь приводит к высоким экономическим затратам, по этой причине сегодня анкилозирующий спондилоартрит (АС) является очень серьезной проблемой, требующей ее решения.

В настоящее время в мире ведется ряд научных исследований с целью изучения влияния перенесенного COVID-19 на течение анкилозирующего спондилоартрита, влияние получаемой базисной терапии, генно-инженерной терапии, являющимися иммунодепрессантами, на течение коронавирусной инфекции. Все больше данных свидетельствуют о схожести патогенетических механизмов обоих заболеваний. Изучение влияние перенесенного COVID-19 на клиническое течение и прогрессирование анкилозирующего спондилоартрита; анализ особенностей иммунологических сдвигов; установление роли Anti-CD74 в ранней диагностике АС; разработка лечебных, профилактических мероприятий с учетом перенесенной коронавирусной инфекции считается актуальной задачей на современной медицине.

На сегодняшний день в нашей стране предпринимаются масштабные комплексные меры, направленные на коренное улучшение качества оказываемой медицинской помощи и уделению 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 и системы патронажа оказываемой семейными врачами и ревматологами, также позволит выявлять на ранних стадиях анкилозирующий спондилоартрит, добиться эффективного лечения заболевания и предотвратить раннюю инвалидизацию среди молодого населения.

---

<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»

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 26 марта 2020 года ПП-4649 «О дополнительных мерах по предупреждению широкого распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан», от 28 июля 2021 года №ПП 5199 “О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения”, постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан за №461 от 4 августа 2020 года «О мерах по повышению эффективности оказания медицинской помощи больным, заразившимся коронавирусной инфекцией», 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 анкилозирующего 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), Университет Сеченова (Россия), Ташкентской Медицинской Академии (Узбекистан).

В вопросах ранней диагностики, в патогенетических механизмах, в иммуногенетических аспектах, в принципах лечения анкилозирующего 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, cyberleninka.ru, www.charite.de, www.ualberta.ca, www.ox.ac.uk, www.uvsq.fr, www.idipaz.es, www.uth.gr, www.uva.nl, www.unl.pt, www.english.ahmu.edu.cn, www.gbiomed.kuleuven.be, www.international.unimore.it, www.cu.edu.eg, www.qut.edu.au, www.sechenov.ru

анкилозирующего спондилоартрита (School of Basic Medical Science, Dalian Medical University, Китай); предполагается 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 в снижении 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 анкилозирующего спондилоартрита, в том числе научные исследования по следующим приоритетным направлениям: изучение влияния базисных противоревматических препаратов, применяемых при лечении АС, обладающих иммунодепрессивными свойствами в период пандемии COVID-19, на риск тяжелого течения коронавируса; совершенствование ранней диагностики анкилозирующего спондилоартрита семейными врачами в первичном звене здравоохранения; изучении влияния генно-инженерных биологических препаратов на скорость прогрессирования рентгенологических признаков анкилозирующего спондилоартрита; совершенствование комплекса мер лечебно-диагностических и профилактических мероприятий анкилозирующего спондилоартрита и др.

**Степень изученности проблемы.** В последние годы в развитых странах мира проведены ряд исследований по изучению АС. 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 (A.Marwa, 2020)

В последние годы Узбекистан является объектом многих научных работ, посвященных изучению, АС. Однако имеющие 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); клинико-патогенетическое значение нарушения минерального обмена и методы его коррекции у больных АС (Набиева Д.А., 2022); особенности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенности полиморфизма HLA-B27, взаимосвязь иммуновоспалительных показателей с клиническим течением АС (Исламова Д.Н., 2022) и другие.

Однако, данные из выше указанных источников научной литературы свидетельствуют, что изучение особенностей клинического течения, изменение иммунного статуса и провоспалительных цитокинов у больных АС перенесших COVID-19 не проводилось, до конца не изучена роль маркера Anti-CD74 в ранней диагностики АС, не разработаны способы прогнозирования инвалидизации и поражения костно-структурных изменений позвоночника. Не разработаны лечебно-профилактические мероприятия с учетом перенесенной коронавирусной инфекции. Не уделено внимание вопросам ранней диагностики АС и заболеваний сопровождающимся спондилоартритами в условиях первичного звена здравоохранения.

Учитывая, что анкилозирование позвоночника при АС приводит к снижению качества жизни, стойкой инвалидизации и утрате работоспособности преимущественно молодого, трудоспособного 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.

**Целью исследования** явилось изучение особенностей течения клинических проявлений, прогрессирования поражения костно-суставной системы и оценка иммунологических сдвигов, а также совершенствования лечебно-профилактических мер при анкилозирующем спондилоартрите у больных, перенесших COVID–19.

**Задачи исследования:**

провести проспективный анализ особенностей течения анкилозирующего спондилоартрита у больных, перенесших COVID–19;

изучить особенности иммунологических сдвигов и их влияние на течение АС на фоне перенесенного COVID–19;

установить прогностические предикторы течения АС с учетом изучения маркеров воспаления и провоспалительных цитокинов (ИЛ-17 и др.) у больных, перенесших COVID–19;

изучить значение Anti-CD74 в зависимости от уровня системного воспаления при АС у больных, перенесших COVID–19;

изучить роль C-telopeptide of Type II collagen в прогрессировании поражения костно-суставной системы у больных АС, перенесших COVID-19;

разработать комплекс лечебных - профилактических мероприятий, направленных на достижение стойкой ремиссии заболевания и быстрее восстановление двигательной активности и трудоспособности больных при АС, перенесших COVID–19.

**Объектом исследования** были 211 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом. Контрольную группу составили 40 практически здоровых добровольцев без отягощенного ревматологического анамнеза.

**Предметом исследования** явились особенности клинической картины анкилозирующего спондилита у больных перенесших COVID-19, 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, Anti-CD74, C-telopeptide of type II collagen (СТХ-II) и статистические методы исследования

**Научная новизна диссертационного исследования** заключается в следующем:

обоснована роль Т-клеточной защиты и экспрессии дифференцировочных антигенов (CD3+, CD4+ и CD20+) и их роль в дисбалансе цитокинового профиля (ИЛ-6 и ИЛ-17) у больных анкилозирующим спондилоартритом на фоне COVID-19;

установлена роль маркеров интерлейкин-17 и C-telopeptide of type II collagen в прогрессировании костно-структурных изменений позвоночника и их значение в патогенезе анкилозирующего спондилоартрита;

доказана прогностическая значимость и установлена роль Anti-CD74 в повышении провоспалительных цитокинов вследствие COVID-19 при анкилозирующем спондилоартрите;

обоснована роль системы картографии позвоночника при раннем выявлении специфических воспалительных изменений «корытообразной» формы на поверхности позвонка на фоне COVID-19, у больных анкилозирующим спондилоартритом;

обоснован положительный эффект применения базисной терапии ингибиторами ИЛ-17 в лечении тяжелых и персистирующих форм анкилозирующего спондилоартрита, развившегося на фоне COVID-19.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

Разработан авторский «индекс инвалидизации анкилозирующего спондилоартрита», с помощью которого можно прогнозировать риск анкилозирования позвоночника и инвалидизации больных АС;

с помощью изучения уровня интерлейкин-17 и СТХ-II был разработан метод прогнозирования степени прогрессирования костно-структурных изменений позвоночника (FAP №02141 от 11.10.2022);

разработана система картографии костно-суставной системы способствующая раннему выявлению изменений позвоночника, вызванных COVID-19, при анкилозирующем спондилоартрите;

предложен алгоритм ранней диагностики, дифференциальной диагностики и тактики введения больных сопровождающихся спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилоартрит, для семейных врачей работающих в условиях первичного звена здравоохранения;

модификация лечебных и профилактических мероприятий с помощью предложенных алгоритмов привела к повышению эффективности лечения и предотвращению ранней инвалидизации у больных анкилозирующим спондилоартритом перенесших COVID-19.

**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 анкилозирующего спондилоартрита на фоне коронавирусной инфекции, обусловленных иммунологическими изменениями, внесли ясность в понимании роли приема базисной терапии в предотвращении тяжелого течения коронавирусной инфекции у больных АС перенесших COVID-19. Исследования биомаркера Anti-CD74 позволили внести конкретизацию о его роле ранней диагностики АС.

Практическая значимость исследования заключается в том, что, на основании данных о перенесенном COVID-19 у больных АС 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 по ранней диагностике АС в системе первичного звена здравоохранения и совершенствования лечебно-профилактических мероприятий у больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19 разработаны:

утверждена методическая рекомендация “Умумий амалиёт шифокори амалиётда спондилоартрит билан кечувчи касалликларни эрта таъхислаш алгоритми” (справка Министерства здравоохранения 8н-з/154 от 8 апреля 2022 года); Данная методическая рекомендация позволила провести раннюю диагностику анкилозирующего спондилоартрита в первичном звене здравоохранения, провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями сопровождающимися спондилоартритами;

на основании полученных научных результатов по повышению эффективности лечения и профилактики у больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших коронавирус, разработана и утверждена методическая рекомендация “COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритга чалинган беморларда даволаш-профилактика чоралари алгоритми” (справка Министерства здравоохранения 8н-з/154 от 8 апреля 2022 года).

полученные научные результаты с целью раннего выявления, проведение дифференциальной диагностики, раннего начала лечебно- профилактических мероприятий внедрены в практическое здравоохранение, в частности в работу 3-городской клинической больницы, 13-семейной поликлинике города Ташкента, 21- и 22- сельских семейных поликлиниках Ташкентской области (Заключение Министерства здравоохранения 08344 от 24 сентября 2022 года). Внедрение в клиническую практику полученных результатов исследования способствовало раннему выявлению анкилозирующего спондилоартрита в условиях первичного звена здравоохранения, предупреждению ранней инвалидизации и прогрессированию заболевания, предотвращению ранней инвалидизации длительным сохранением трудоспособности, экономией денежных средств, затрачиваемых на лечение, обследование и диагностику, улучшению качества жизни больных АС перенесших COVID-19

**Апробация результатов исследования.** Основные результаты данного исследования были обсуждены на шести, в том числе трех международных и трех республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертационной работы опубликовано 20 научных работ, в том числе 12 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций, из них 8 в республиканских и 4 в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций списка цитируемой литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, раскрываются 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 анкилозирующего спондилоартрита (обзор литературы)»** представлен обзор теоретических аспектов проблем АС и систематизирована научная информация, описаны современные представления о патогенезе, клинических особенностях болезни, а также о современных подходах в лечении данной патологии. Рассмотрены и проанализированы современные литературные источники, где освещена информация о влиянии перенесенного COVID-19 на костно-структурные изменения позвоночника при АС.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика, материалы и методы исследования больных анкилозирующим**

**спондилоартритом»** приводится дизайн исследования, материалы и методы исследований, клиническая характеристика больных, использованные методы статистической обработки результатов исследования. В основу работы положены результаты обследования 211 пациентов с АС. Контрольная группа включала 40 практически здоровых добровольцев, аналогичного среднего возраста, без отягощенного ревматологического анамнеза. Исследования проводились в период с 2020 по 2022 годов в 3-Городской клинической больнице г. Ташкента и многопрофильной клиники ТМА. Средний возраст больных на момент исследования составил  $40,71 \pm 13,2$  лет (от 18 до 60 лет). Длительность заболевания больных исследуемых групп варьировала от 1 месяца до 25 лет при средней длительности  $8,29 \pm 6,65$  года. Из числа больных с анамнезом заболевания менее 2 лет болели 39 больных (19%), от 2-до 5 лет - 54 (26%) и более 5 лет – 118 пациентов (56%). Из 211 пациентов женщин было 37 (17,6%), мужчин 174 (82,4%), аксиальная форма встречалась у 147 пациентов (69,7%), периферическая форма у 64 (30,3%). Носительство аллеля HLA-B27 было выявлено у 71,5% пациента АС.

Изучение анамнестических данных болезни выявило, что средний возраст больных к моменту появления первых симптомов АС (начало болезни) составлял  $33,8 \pm 8,5$  года. Средний период между появлением первых симптомов, сопоставимых с АС, и установлением данного диагноза составлял  $6,3 \pm 3,6$  лет. За это время пациент обращался к разным специалистам, в частности, к невропатологам и зачастую лечился с диагнозом, остеохондроз, люмбаго, «грыжа диска» и с минимальным успехом в лечении. Оказалось, что в лишь у 15,1% больных диагноз АС был установлен в первый год от появления первых симптомов, каждый пятый больной (19,8%) узнал свой диагноз в среднем через два года, 1/4 больных (23,6%) — через 4 года и 41,5% больных — только через 5 лет и свыше от начала заболевания. Лишь у 15,1% больных на начальном этапе был заподозрен АС, однако встречались другие предварительные диагнозы: грыжа диска, остеохондроз, остеоартрит, реактивный артрит, недифференцированный артрит, псориатический артрит, и другие заболевания.

Активность болезни и выраженность суставного синдрома определялись шкалами ASDAS и BASDAI, для изучения функциональной активности больных АС использовался индекс BASFI, оценка болезненных энтезисов проводилось с помощью шкалы MASES, метрولوجический индекс BASMI использовался для объективной оценки подвижности позвоночника и тазобедренных суставов, при периферической формы болезни дополнительно проводился осмотр суставов по признакам наличия боли и припухлости в 44 периферических суставах, а также оценка боли осуществлялась по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Всем пациентам выполнялся обзорный снимок костей таза для выявления наличия изменений в крестцово-подвздошных суставах и определения стадии сакроилиита, и МРТ/МСКТ позвоночника для определения степени поражения позвоночника по шкале mSASSS.

Исследование развернутой иммунограммы проводилось в лаборатории института иммунологии и геномики человека с определением клеточного звена иммунитета и гуморального иммунитета. Исследование на наличие антител к COVID-19 IgM и IgG проводились методом ИХЛА, концентрация маркера костного метаболизма СТХ-II, нового маркера ранней диагностики АС - Anti-CD74, провоспалительных цитокинов интерлейкин-17 А, интерлейкин-6, ФНО- $\alpha$  проводилось методом ИФА.

Всем больным проводились анкетирование с учетом оценки качества жизни по опроснику SF-36 и специфическому опроснику разработанному для больных АС - ASQol, динамика лечения оценивалось в процентном соотношении, в соответствии с критериями ASAS (ASAS20, ASAS40 и ASAS60).

В третьей главе диссертации **«Клиническая характеристика больных анкилозирующим спондилоартритом перенесших COVID-19»**, анализируются результаты клинического, биохимического, функционального исследования 211 больных с АС. Больные были разделены на три группы: IA группа- 48 больных с АС, перенесшие COVID-19 которые не получали базисную терапию, I B группа 43 больных перенесших COVID-19 принимающих базисную терапию и II группа 120 больных, с АС в анамнезе которых не было перенесенной инфекции COVID-19. Средний возраст больных I A группы составил  $42,2 \pm 13,3$  лет, I B группы  $41,4 \pm 10,1$  лет и II группы  $40,2 \pm 8,3$  лет.

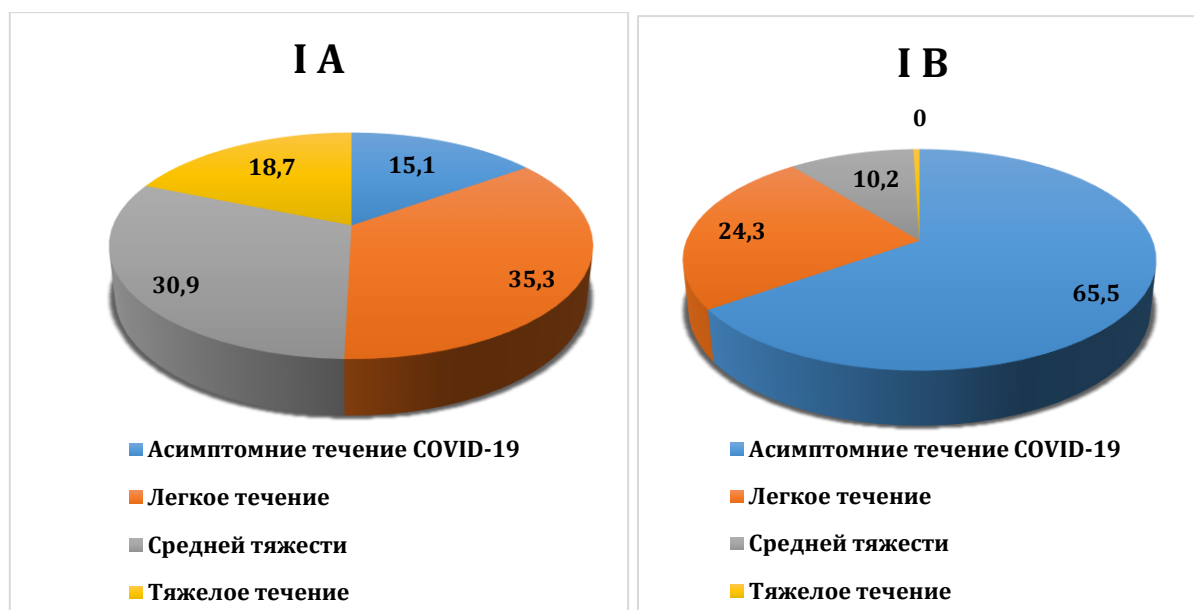
Основными жалобами больных в трех группах были такие, как утренняя скованность, которая наблюдалась у 88,6% больных IA группы, у 65,10% IB группы и 49,5% больных II группы; боль в спине отмечалась у 95,1% больных IA группы, у 75,2% IB группы и 53,01% больных II группы; припухлость суставов (у больных с периферической формой заболевания) у 56,1% больных IA группы, у 43,10% IB группы и 36,4% больных II группы; ограничение движений 74,3% IA группы, у 57,3% IB группы и у 40,2% II группы.

При изучении течения COVID-19 в группах IA и IB были выявлены различия: у пациентов находившимися на базисной терапии (группа IB) не наблюдалось тяжелого течения коронавирусной инфекции, и преобладали асимптомные формы (65,5%); у пациентов не получавших лечения по поводу АС (группа IA) в малом проценте наблюдалось асимптомное течение (15,1%), в равной степени встречалось легкое и средней тяжести течение, а тяжелое течение встречалось у 18,7% пациентов (рис.1).

Основными клиническими проявлениями COVID-19 у больных АС было наличие лихорадки (75,1% и 28,1%), интоксикационный синдром (49,6% и 30,0%), потеря вкуса (59,3% и 27,7%), потеря запаха (64,6% и 32,2%), поражение легких (39,4% и 13,2%), астено-депрессивный синдром (67,4% и 22,1%) соответственно в группах IA и IB.

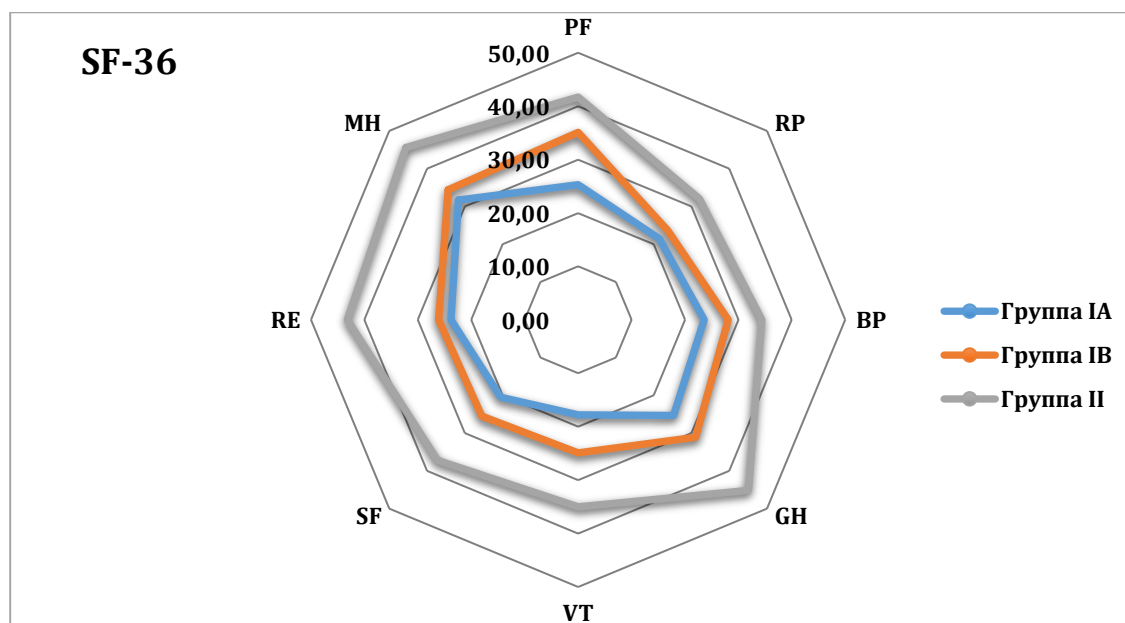
При рассмотрении активности заболевания была выявлена очень высокая активность по ASADAS и BASDAI ( $4.4 \pm 0,71$  и  $5.6 \pm 1,2$ ) в группе IA,

средневысокая активность в группе IB ( $3,1 \pm 0,39$  и  $4,3 \pm 0,69$ ) и средняя активность в группе II ( $2,4 \pm 0,57$  и  $3,7 \pm 0,75$ ).



**Рис.1. Течение COVID-19 у больных анкилозирующим спондилоартритом**

Болевой синдром по ВАШ был выраженный в группе IA ( $8,04 \pm 1,09$ ), умеренный в группе IB ( $5,97 \pm 1,02$ ) и незначительный в группе II ( $4,1 \pm 1,20$ ). Индекс болезненных этезисов MASES составил  $9,04 \pm 3,3$  в IA группе,  $6,12 \pm 2,5$  в группе IB и  $3,3 \pm 1,01$  в группе II.



**Рис.2. Качество жизни больных по опроснику SF-36 в исследуемых группах**

Исследования по опроснику SF-36 показало выраженное снижение у больных IA группы, умеренные в IB группе и незначительные во II группе физического и психологического компонента качества жизни (Рис.2.).

При анкетировании с помощью опросника ASQoI у больных AC были следующие результаты: в IA группе было выраженное снижение КЖ ( $12,5 \pm 3,2$ ) по сравнению с группой IB ( $8,2 \pm 1,78$ ) и II группой ( $6,3 \pm 0,8$ ). При анализе опросника ASQoI у больных AC перенесших COVID в 100% случаях отмечалось наличие затруднений в введении домашнего хозяйства, усталость, трудности в посещении каких либо мероприятий с семьей или друзьями. Менее 20% больных отмечали наличие беспомощности и желание по плакать.

В четвертой главе диссертации «Клинико-иммунологическая характеристика больных анкилозирующим спондилоартритом перенесших COVID-19» приводятся данные иммунного статуса, провоспалительных цитокинов: ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-6, интерлейкин-17 в исследуемых группах.



**Рис. 3. Показатели иммунного статуса в исследуемых группах**

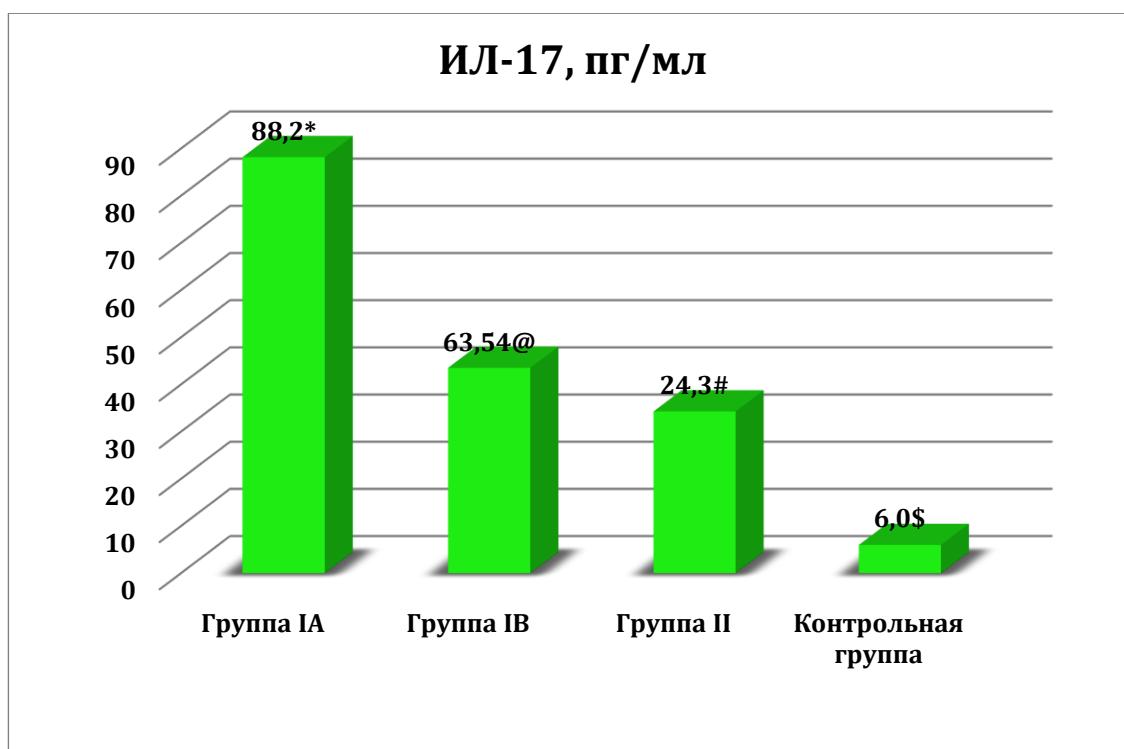
При изучении клеточного звена иммунитета было выявлено значительное снижение CD3 в группе IA группы ( $31,7 \pm 9,3\%$ ) по сравнению с группами IB ( $34,4 \pm 6,6\%$ ) и II ( $54,3 \pm 5,7\%$ ), а также со здоровыми лицами ( $59,8 \pm 2,5\%$ ) ( $p < 0,05$ ). CD4 был достоверно ( $p < 0,05$ ) снижен в группах IA и IB ( $20,4 \pm 1,9\%$ ,  $23,8 \pm 3,1$ ) по сравнению с группой II ( $31,2 \pm 2,2\%$ ) и контрольной группой  $36,7 \pm 3,1\%$ ). При исследовании количество CD8 было отмечено достоверное снижение ( $p < 0,05$ ) в группе IA ( $17,1 \pm 1,6\%$ ) и IB

(19,9±2,2%) группами по сравнению с группой II (23,7±2,4%) и контрольной группой (26,4±2,1%). При рассмотрении CD16 было обнаружено повышение их числа в трех группах (23,2±2,7%, 21,1±1,6 % и 19,5±1,8% соответственно) по сравнению ( $p<0,05$ ) с контрольной группой (16,2±1,5%), при этом уровень CD20 оставался в пределах нормы в трех группах (19,5±2,01%, 20,3±1,3 и 21,2±2,4% соответственно). Уровень CD38 и CD95 так же отличался и был повышен ( $p<0,05$ ) в группе IA (35,1±3,1% и 28,5±2,7% соответственно) и группе IB (31,4±3,9% и 25,1±2,05%) по сравнению с группой II (27,9±2,7% и 23,1±1,9% соответственно) и контрольной группой (21,4±1,9% и 18,7±1,4 соответственно). А индекс иммунорегуляции CD4/CD8 (ИРИ) был понижен в группе IA (1,1±0,8) и IB (1,2±0,9) по сравнению с группой II (1,5±0,5) ( $p<0,05$ ). Как видно из рис.3 в группе IA и группе IB был достоверно снижен как общий пул Т лимфоцитов, так и их субпопуляции - Т хелперов и Т-супрессоров по сравнению с контрольной группой. При этом В-лимфоциты были в пределах нормы во всех группах. Естественные киллеры были достоверно повышены в группе IA по сравнению с группой II ( $p<0,05$ ). (Рис.3)

Изучение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови показало достоверно высокие цифры в IA группе (17,02±9,2 пг/мл;  $p<0,001$ ) относительно группы IB (12,35±3,4 пг/мл;  $p<0,001$ ) и II группы (5,17±4,08 пг/мл;  $p<0,001$ ) и контрольной группы (1,93±0,89 пг/мл), что свидетельствует о более выраженном и стойком воспалительном процессе на фоне перенесенного COVID-19. Показатели ИЛ-6 в 3,2 раза превышали данные группы сравнения и в 8,8 раз превышали результаты контрольной группы практически здоровых добровольцев ( $p<0,001$ ).

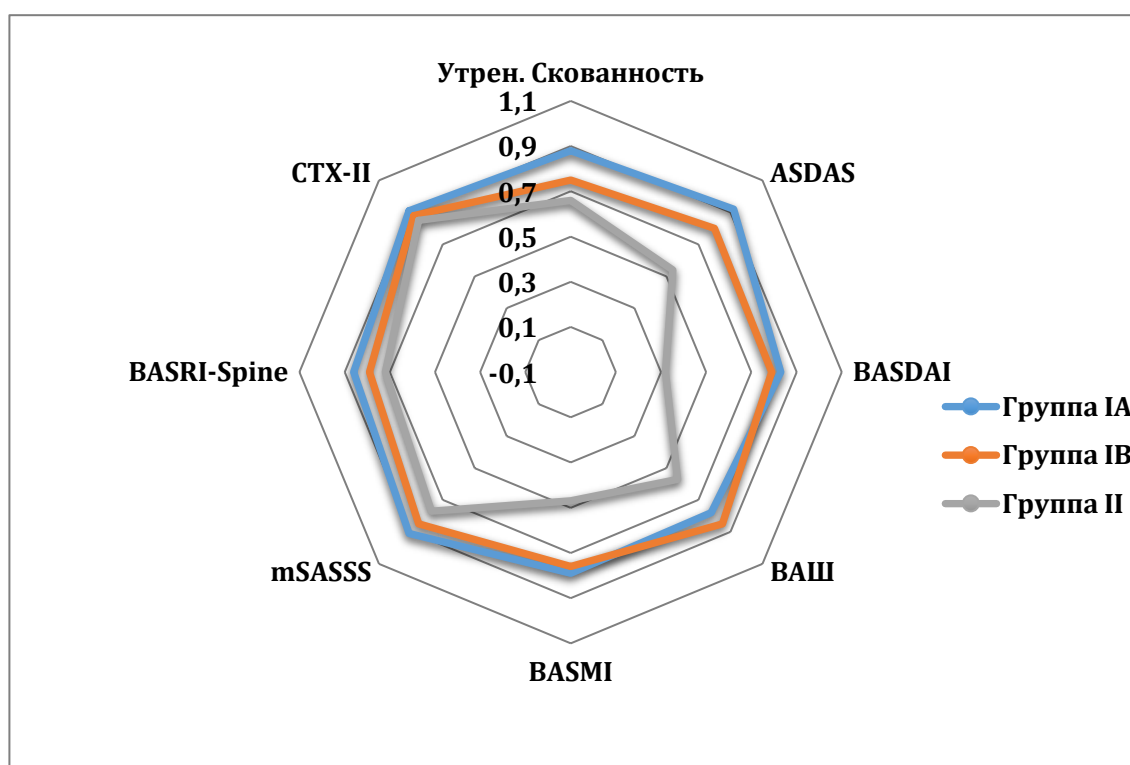
Изучение концентрации ФНО-α в сыворотки крови показало достоверно высокие цифры в IA группе (11,8±8,4 пг/мл) относительно IB (7,07±1,17 пг/мл;  $p<0,01$ ), II группы (4,1±1,46 пг/мл;  $p<0,01$ ) и контрольной группы (1,12±0,58 пг/мл,  $p<0,001$ ), показатели ФНО-α в 2,8 раза превышали данные группы сравнения и в 10,5 раз превышали результаты контрольной группы практически здоровых добровольцев ( $p<0,001$ )

Изучение концентрации ИЛ-17А в сыворотки крови показало достоверно высокие цифры в IA группе (88,2±49,4 пг/мл;  $p<0,001^*$ ) относительно IB (63,54±12,6 пг/мл;  $p<0,001^*$ ), II группы (24,3±13,6 пг/мл;  $p<0,001^*$ ) и контрольной группы (6,00±1,25 пг/мл;  $p<0,001^*$ ). Так, показатели ИЛ-17А в 2,5 раза превышали данные группы сравнения и в 14,7 раз превышали результаты практически здоровых добровольцев ( $p<0,001$ ) что так же свидетельствует о более выраженном и стойком воспалительном процессе на фоне перенесенного COVID-19 (рис.4)



**Рис 4. Концентрация ИЛ-17А в исследуемых группах**

(Достоверные различие показателей: \* $p < 0,001$  - IA группы по отношению к контрольной группе и IA группы по отношению к II группе; @  $p < 0,001$  IB и II группами; \$  $p < 0,001$  - IB группы по отношению к II и контрольной группе; # $p < 0,05$  между II и контрольной группой).

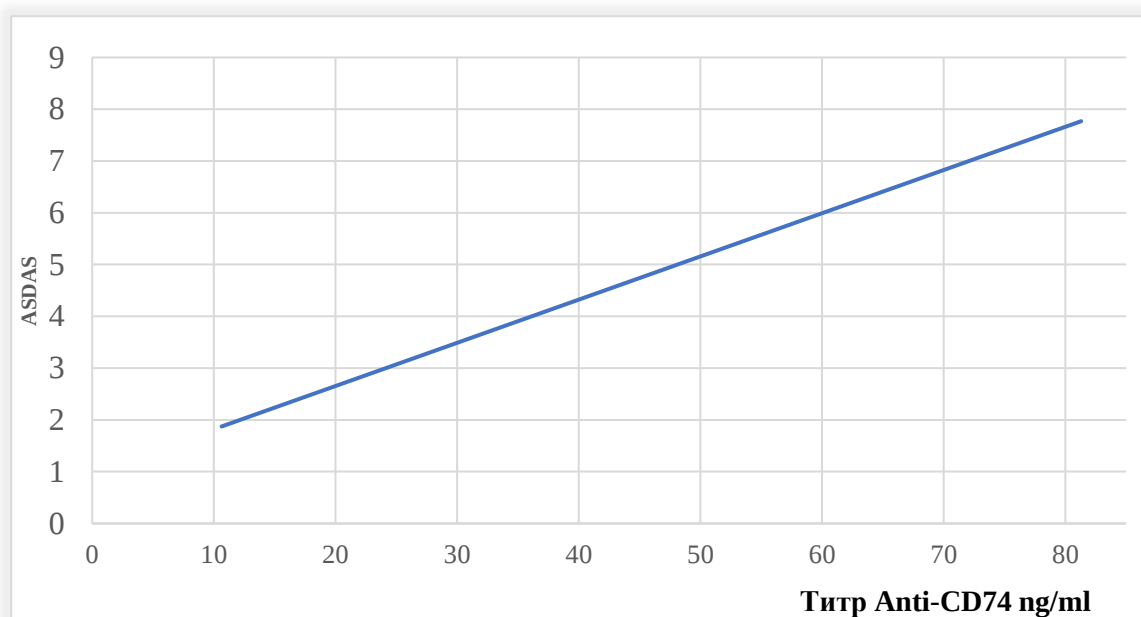


**Рис. 5. Корреляционная взаимосвязь между клинико-функциональными показателями анкилозирующего спондилоартрита и ИЛ-17А в трех исследуемых группах**

Многофакторный математический анализ показал между ИЛ-17А и признаками активности (ASDAS, BASDAI), болевого синдрома по ВАШ, утренней скованностью, метрولوجическим индексом BASMI, рентгенологическими индексами BASRI-SPINE, mSASSS, маркера костно-хрящевого метаболизма СТХ-II показал сильную положительную корреляционную взаимосвязь в группах IA, IB, сильную и умеренную связь в группе II, что подтверждает его роль в патогенезе АС (Рис.5).

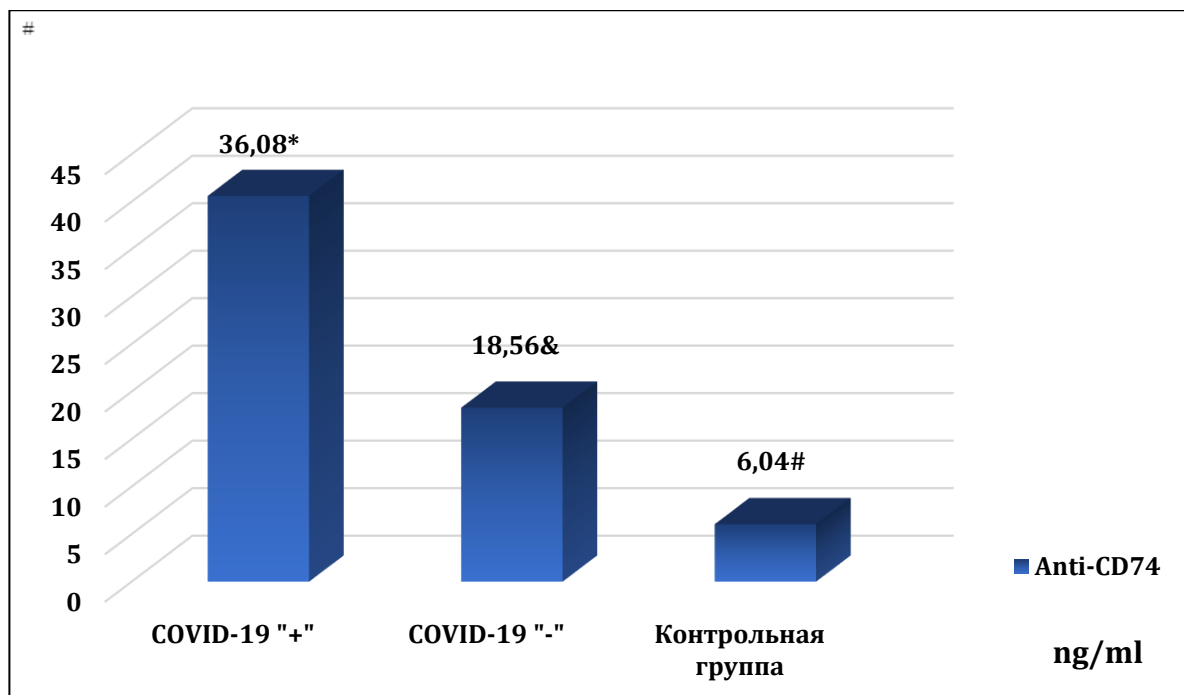
Пятая глава диссертационной работы посвящена **значению Anti CD74 вопросам ранней диагностики анкилозирующего спондилоартрита**. В нашей работе мы изучали новый обсуждаемый во всем мире маркер ранней диагностики анкилозирующего спондилоартрита Anti-CD74. При изучении уровня Anti-CD74 были выявлены следующие результаты: у больных АС показатель был достоверно повышен ( $p < 0,001$ ) и средняя цифра составила  $27,5 \pm 16,38$  ng/ml ( $n=70$ ), а в контрольной группе  $6,04 \pm 0,59$  ng/ml ( $n=30$ ), у 6,6% здоровых ( $n=2$ ) был выявлен повышенный уровень Anti-CD74 и у 7,1% пациентов ( $n=5$ ) титр был низким.

При сопоставлении титра Anti-CD74 с уровнем ASDAS-СОЭ мы выявили высокую положительную корреляцию ( $r=0.82$ ). Это говорит о том что чем выше активность заболевания тем выше титр Anti-CD74 (рис. 6).



**Рис.6. Концентрация Anti-CD74 а зависимости с от активности анкилозирующего спондилоартрита**

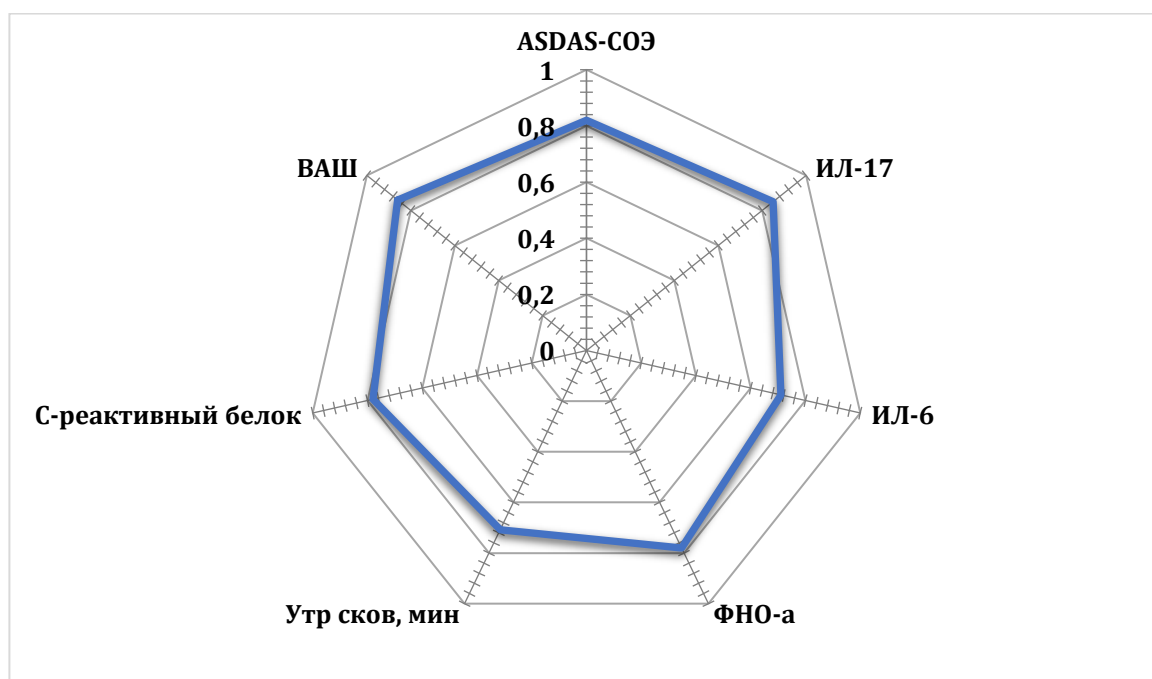
При изучении концентрации Anti-CD74 у больных перенесших COVID-19 наблюдалось увеличение его в 5,9 раз ( $36,08 \pm 19,25$  нг/мл ) по сравнению с контрольной группой и в 1,9 раз у больных не перенесших коронавирусную инфекцию ( $18,15 \pm 3,88$  нг/мл) (рис.7).



**Рис.7. Уровень Anti-CD74 у больных анкилозирующим спондилоартритом перенесших COVID-19**

(достоверные различие показателей: \*  $p < 0,001$  - COVID "+" и COVID "-" группами; # -  $p < 0,001$  между COVID "+" и контрольной гр; & -  $p < 0,05$  между COVID "-" и контрольной гр.)

При проведении многофакторного математического анализа было выявлено наличие сильной положительной корреляции Anti-CD74 с активностью заболевания по ASDAS-COЭ, С-реактивным белком, длительностью утренней скованности, ВАШ, ИЛ-6, ИЛ-17А, ФНО- $\alpha$  (рис.8).



**Рис.8. Корреляционный анализ Anti-CD74 с клинико-лабораторными признаками анкилозирующего спондилоартрита**

Нами был разработан (рис.9) алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний сопровождающимися спондилоартритами, на его основании разработана «ЭВМ программа ранней диагностики спондилоартритов в условиях общей врачебной практики» и получено свидетельство о регистрации DGU 10977 от 31.03.2021. Программа рассчитана для семейных врачей семейных поликлиник, сельских семейных поликлиник, сельских врачебных пунктов (СВП). В программе представлены 6 заболеваний, сопровождающихся спондилоартритами: анкилозирующий спондилоартрит, реактивный артрит (болезнь Рейтера), псориатический артрит, туберкулезный артрит, бруцеллезный артрит, спондилоарт. Врач осмотрев пациента заполняет форму пишет Ф.И.О пациента, отвечает на вопросы по поводу жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра в ЭВМ программе, в итоге программа выдает вероятность одного из 6 заболеваний вызывающих спондилоартрит в процентах, а так же рекомендует дальнейшие обследования и с каким узким специалистом необходимо ввести пациента.

ЭВМ программа ранней диагностики спондилоартритов в условиях общей врачебной практики (Savolnoma)

Дата: 03.10.2022

ФИО: Кидирбаев Б

Сохранить

Результат

| Признаки                                                                                                | Да                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 1. Есть ли у пациента утренняя скованность в спине до 30 минут                                          | <input type="checkbox"/> |
| 2. Есть ли у пациента утренняя скованность в спине более 1 часа?                                        | <input type="checkbox"/> |
| 3. Есть ли боли в позвоночнике?                                                                         | <input type="checkbox"/> |
| 4. Помимо болей в спине есть ли у пациента боли в коленных суставах?                                    | <input type="checkbox"/> |
| 5. Помимо болей в спине есть ли у пациента боли и припухлость в кистях рук?                             | <input type="checkbox"/> |
| 6. Есть ли у пациента ночные боли в спине?                                                              | <input type="checkbox"/> |
| 7. Есть ли у пациента ограничение движения в позвоночнике?                                              | <input type="checkbox"/> |
| 8. Положительные-ли пробы Кушелевский 1,2,3 у пациента?                                                 | <input type="checkbox"/> |
| 9. Положительные ли пробы Форестье у пациента?                                                          | <input type="checkbox"/> |
| 10. Имеется ли двухсторонний сакроилеит у пациента?                                                     | <input type="checkbox"/> |
| 11. Положительная- ли проба Шобера?                                                                     | <input type="checkbox"/> |
| 12. Положительная- ли проба Отто?                                                                       | <input type="checkbox"/> |
| 13. Есть ли в данный момент (или в анамнезе) у пациента покраснения слезотечение, увеиты, иридоциклиты? | <input type="checkbox"/> |

У больного вероятность анкилозирующего спондилоартрита АС 90%

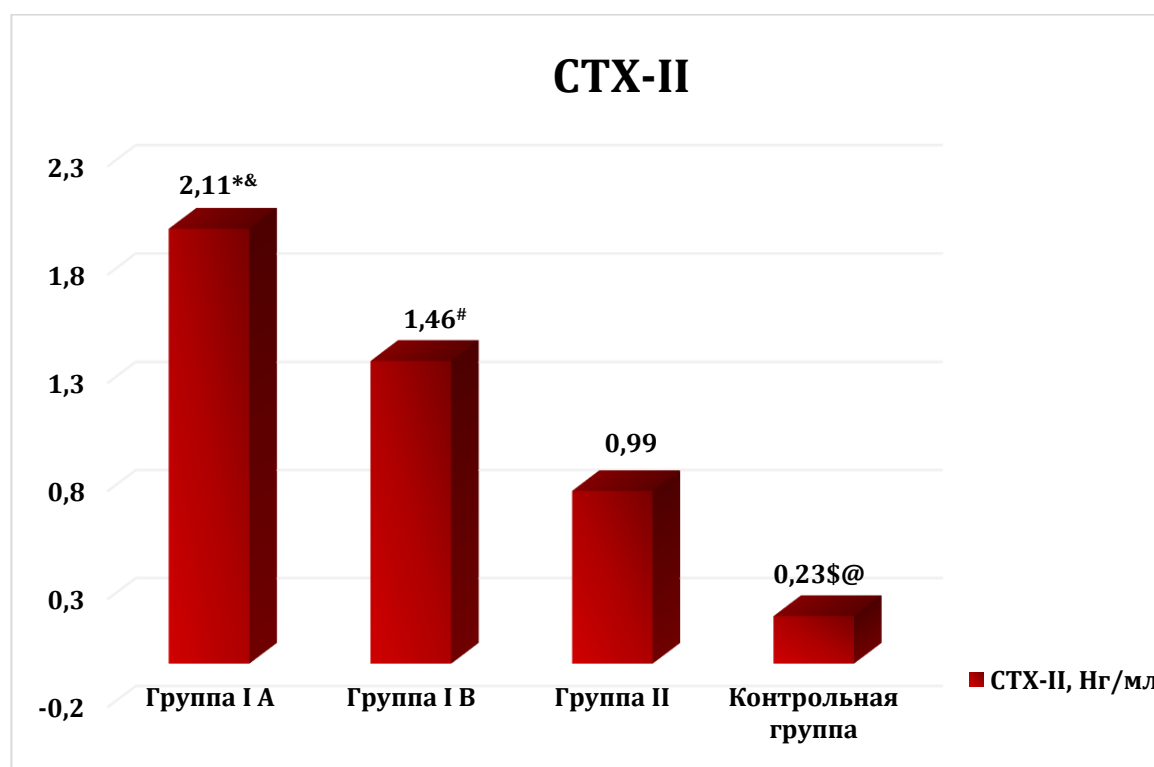
Для уточнения диагноза необходимо: общий анализ крови, ревмопробы, рентгенография костей таза, HLA B27

Рекомендовано совместное ведение пациента с ревматологом

**Рис. 9. Пример заполнения опросника и получение результата для диагностики анкилозирующего спондилоартрита в представленной ЭВМ программе**

В шестой главе диссертационной работы «Состояние костно-структурных изменений при анкилозирующим спондилоартрите у больных, перенесших COVID-19» представлены данные результаты исследований маркера костного метаболизма СТХ-II, рентгенологические изменения в трех группах АС. На основании полученных данных разработан способ раннего выявления прогрессирования костно-структурных изменений при анкилозирующим спондилоартрите у больных, перенёсших COVID-19 а так же разработана формула расчета риска инвалидизации вследствие прогрессирования АС.

Изучение маркера СТХ-II показало что в IA группе составил  $2,11 \pm 0,3$  ng/mL ( $p < 0,001$ ), IB  $1,46 \pm 0,14$  ng/mL в II группе  $0,99 \pm 0,18$  и в контрольной группе  $0,23 \pm 0,12$  ng/mL (Рис.10)



**Рис.10. Уровень СТХ-II в исследуемых группах**

Примечание: достоверные различие показателей  $p < 0,001$  \* - между IA и II группами; # - между IB и II группами; & - между IA и IB группами; \$ - между IA и контрольной группой; @ - между IB и контрольной группой.

Значительное повышение уровня СТХ-II в крови у пациентов IA группы говорит о разрушении хрящевой части позвоночника и выраженным прогрессированием поражения костно-структурных при АС вследствие перенесенного COVID-19. Как показали результаты наших исследований, с повышением уровня ИЛ-17А в крови выше 90 нг/мл у больных АС, перенесших COVID-19 отличался от больных АС per se очень высоким уровнем СТХ-II, т.е. он увеличился до  $1,5 \pm 0,5$  нг/мл, при этом была

выявлена высокая корреляция с рентгенологическими индексами BASRI-spine и mSASSS ( $p < 0,05$ ).

На основании полученных данных мы разработали «Способ раннего выявления прогрессирования костно-структурных изменений при анкилозирующем спондилоартрите у больных, перенесших COVID-19» (FAP №02141 от 11.10.2022) и с помощью формул рассчитали «Индекс инвалидизации АС». Способ раннего выявления прогрессирования костно-структурных изменений у больных анкилозирующим спондилоартритом перенесших COVID-19, включает исследование концентрации в венозной крови наличия таких биомаркеров как интерлейкин-17 (ИЛ-17), Cross Linked C-telopeptide of Type II Collagen (CTX-II), при повышении концентрации ИЛ-17 выше 90 нг/мл и CTX-II выше 1,5 нг/мл выявляется выраженное прогрессирование костно-структурных изменений и высокий риск анкилозирования; при повышении концентрации ИЛ-17 40-90 нг/мл и CTX-II 1,0-1,4 нг/мл выявляются средние темпы прогрессирования костно-структурных изменений и средний риск анкилозирования; при нормальных значениях обоих показателей значения ИЛ-17 ниже 40 нг/мл и CTX-II ниже 1,0 нг/мл выявляется умеренное прогрессирование костно-структурных изменений и низкий риск анкилозирования.

Предложена авторская формула вычисления риска инвалидизации пациентов АС вычисляемая на основании активности заболевания по ASDAS, уровню интерлейкин-17 и CTX-II. В зависимости от полученного результата можно судить и низком, среднем и высоком риском инвалидизации больных АС вследствие анкилозирования позвоночника (Рис.11).

**Индекс инвалидизации АС+COVID19 =**

$$\frac{\text{ASDAS} \times \text{ИЛ-17}^2 \times \text{CTX-II}}{100}$$

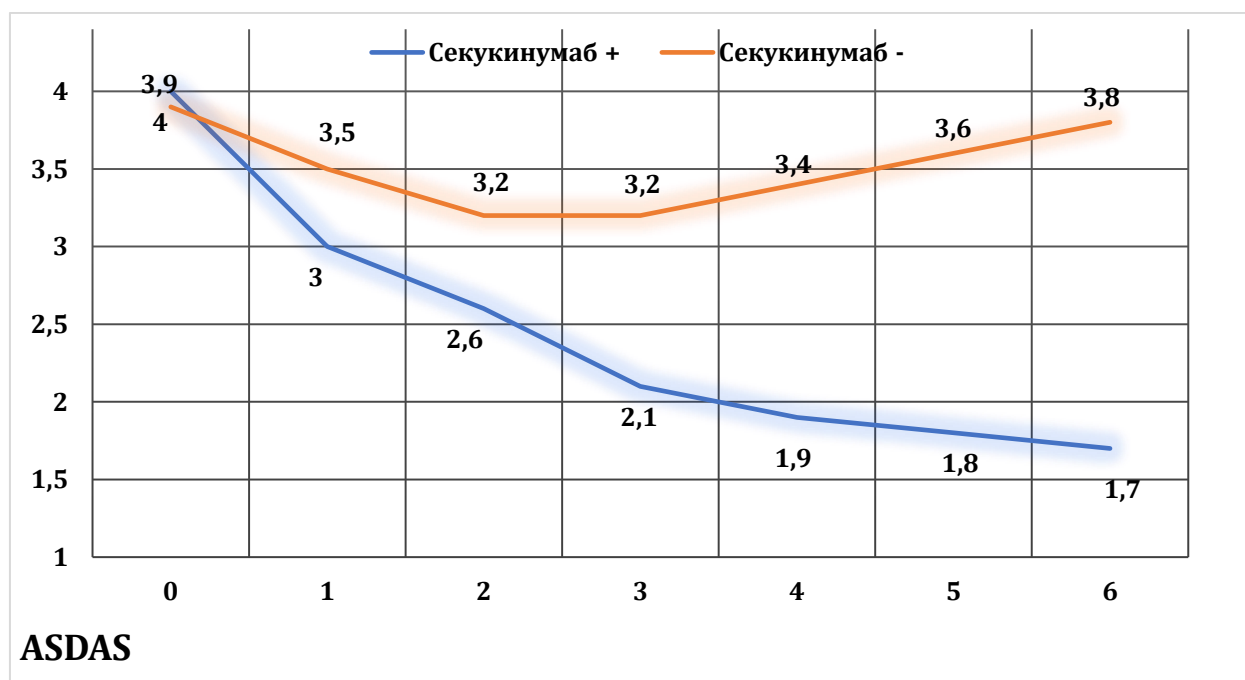
Градации: 0-20 Низкий риск инвалидизации  
20-40 средний риск инвалидизации  
40 и выше высокий риск инвалидизации

**Рис.11. Формула вычисления «индекса инвалидизации анкилозирующего спондилоартрита»**

Седьмая глава диссертационной работы посвящена **комплексным лечебно-профилактическим мероприятиям у больных анкилозирующим спондилоартритом перенесших COVID-19**. В данной главе изложены данные лечения, динамики клинического ответа при длительном наблюдении в трех исследуемых группах АС. Разработаны новые методы лечения АС, а также эффективные меры первичной, вторичной, третичной профилактики АС с учетом перенесенного COVID-19

Пациенты трех групп в условиях стационара получили традиционную терапию включающую нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды (ГКС) в инъекционной форме и в виде внутрисуставных инъекций, базисную терапию включающую сульфасалазин, (при его непереносимости или неэффективности - лефлуномид, метотрексат), при необходимости генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) согласно рекомендациям МЗРУ. Части больным первой группы из ГИБП был рекомендован блокатор рецепторов интерлейкина - 17 (ИЛ-17) –секукинумаб (n=20). Секукинумаб был рекомендован в дозировке 300 мг в виде подкожных инъекций 1 раз в неделю, в течении 2-4 недель. Остальные больные из первой группы получали стандартное лечение без секукинумаба. При динамическом наблюдении в течении 6 месяцев на фоне лечения секукинумабом была достигнута низкая активность заболевания, которая сохранялась в течении 6 месяцев.

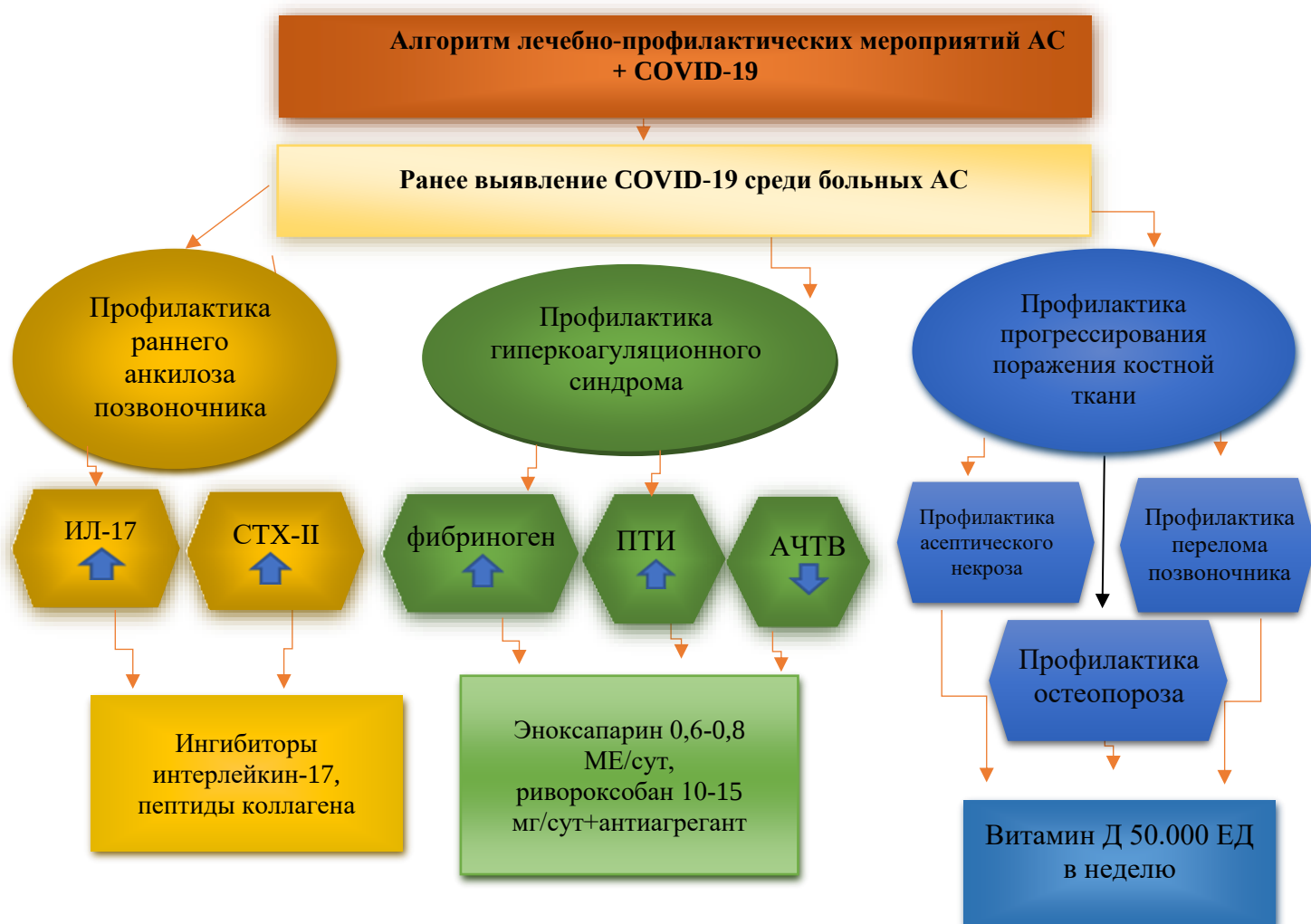
У пациентов, получивших стандартное лечение без секукинумаба, после не большого снижения активности вновь наблюдалось его повышение (рис.12).



**Рис.12. Динамика ASDAS в IA группе у больных получавших не получавших секукинумаб**

При изучении ответа на лечение при динамическом наблюдении в рамках ASAS20 на третий месяц лечения было выявлено 20% улучшение всего у 19,5% пациентов больных перенесших COVID-19 не получавших секукинумаб, тогда как эти цифры были намного выше и составили 39,1% у пациентов группы получавших секукинумаб. К концу годичного наблюдения эти цифры дошли до 54,1% в группе не получавших секукинумаб и до 91,2% у больных получавших секукинумаб.

На основании проведенных нами исследований, для врачей ревматологов и терапевтов мы разработали ЭВМ программу для выбора лечебной тактики в зависимости от уровня интерлейкин-17, активности заболевания по ASDAS и перенес ли пациент COVID-19 или нет (рис.13.).



**Рис. 13. Лечебно-профилактические рекомендации «АС+COVID-19»**

К дополнению к программе на основании проведенных нами исследований, нами был разработан алгоритм лечебно-профилактических мероприятий для пациентов АС, с учетом перенесенного COVID-19 (рис.13)

Внедрение в клиническую практику полученных результатов исследования способствовало раннему выявлению анкилозирующего

спондилоартрита в условиях первичного звена здравоохранения, эффективно подобранные методики способствовали предупреждению ранней инвалидизации и прогрессирования заболевания, с длительным сохранением трудоспособности, экономией денежных средств, затрачиваемых на лечение, обследование и диагностику, улучшение качества жизни больных АС перенесших COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Коронавирусная инфекция отрицательно влияет на течение анкилозирующего спондилоартрита и способствуют уменьшению длительности клинической ремиссии данной болезни. Так клиническое течение АС у больных перенесших COVID-19, характеризуется выраженной активностью заболевания и прогрессированием интенсивности суставного синдрома в отличие от АС *per se*.

2. Течение АС у больных, перенесших COVID-19 сопряжено с определенными иммунологическими изменениями. Так, оно сопровождается дефицитом Т-клеточного звена иммунитета (CD 3+, CD 4+, CD8+), что отражает глубину аутоиммунного процесса. При этом, наблюдается гиперпродукция и стабильное повышение провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-17), отягощая системное воспаление.

3. Поражение костно-суставных структур позвоночника при АС у больных, перенесших COVID-19 сопровождается возрастанием рентгенологических изменений в относительно короткое время и прямо коррелирует с уровнем повышения ИЛ-17, а также показателями шкал BASDAI и ASDAS.

4. У больных АС, перенесших COVID-19 в отличие от АС *per se* происходит резкое повышение уровня показателей Anti-CD74. При этом данный показатель имел прямую корреляцию с провоспалительными цитокинами, что свидетельствует о его прогностическом значении.

5. Стойкое повышение активности при АС у больных перенесших COVID-19 сопровождается резким повышением уровня СТХ-II, что свидетельствует о вовлечение хрящевой ткани позвонка в патологический процесс.

6. На фоне COVID-19 происходит характерное структурное изменение костной ткани тела позвонка, приобретающего «корытообразную» форму. Это связано с ранним поражением хрящевой структуры позвоночника, связанного с высоким уровнем ИЛ-17, что коррелирует с показателем СТХ-II.

7. Повышение уровня ИЛ-17 выше 90 нг/мл и СТХ-II выше 1,5 нг/мл указывает на высокий риск анкилозирования позвонка при АС у больных перенесших COVID-19. Это свидетельствует о прогрессирования костно-структурных изменений при данном заболевании.

8. Использование ингибитора ИЛ-17 – секукинумаба и пептидов коллагена у больных АС, перенесших COVID-19 на фоне базисной антиревматической терапии приводит к обеспечиванию стойкой клинической

ремиссии (ASAS-20 и ASAS-40, ASDAS) улучшают функциональные возможности суставов позвоночника. Они также достоверно способствуют положительной динамике показателей качества жизни, таких как физическое функционирование, социальные и психологические компоненты здоровья.

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

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**ABDURAKHMANOVA NARGIZA MIRZA-BAXTIYARXONOVNA**

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES AND NEW  
APPROACHES TO TREATMENT AND PREVENTION MEASURES FOR  
ANKYLOSING SPONDYLITIS IN PATIENTS WITH COVID-19**

**14.00.05 – Internal disease**

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

**TASHKENT – 2022**

**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 № B2022.2.DSc/Tib686.**

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](http://www.tma.uz)) and on the website of «ZiyoNet» Information-Educational Portal at ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific consultant:**

**Akhmedov Khalmurad Sadullayevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Shodikulova Gulandon Zikriyaevna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Zakhidova Mashkura Ziyamatovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Kasimov Ilkhom Asamovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:**

**Tashkent State Dental Institute**

The defense of the dissertation will be held on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022, 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](mailto: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 «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022.

(Registry record No. \_\_\_\_ dated «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022.)

**A.G. Gadaev**

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

**D.A. Nabieva**

Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, 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** was to study the features of the course of clinical manifestations, the progression of lesions of the osteoarticular system and the assessment of immunological changes, as well as the improvement of therapeutic and preventive measures for ankylosing spondylitis in patients who underwent COVID-19.

**The object of the research** were 211 patients with ankylosing spondylitis. The control group consisted of 40 practically healthy volunteers without a burdened rheumatological history.

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

substantiated the role of T-cell protection and expression of differentiation antigens (CD3+, CD4+ and CD20+) and their role in the imbalance of the cytokine profile (IL-6 and IL-17) in patients with ankylosing spondylitis against the background of COVID-19;

the role of markers interleukin-17 and C-telopeptide of type II collagen in the progression of bone-structural changes in the spine and their significance in the pathogenesis of ankylosing spondylitis has been established;

the prognostic significance has been proven and the role of Anti-CD74 in the increase in pro-inflammatory cytokines due to COVID-19 in ankylosing spondylitis has been established;

substantiates the role of the spinal cartography system in the early detection of specific inflammatory changes of the "trough-shaped" form on the surface of the vertebra against the background of COVID-19, in patients with ankylosing spondylitis;

the positive effect of the use of basic therapy with IL-17 inhibitors in the treatment of severe and persistent forms of ankylosing spondylitis that developed against the background of COVID-19 was substantiated.

**Implementation of the research results.** On the basis of scientific results, the results were obtained for the early diagnosis of AS in the nearest medical and preventive healthcare sector and with clinical preventive measures in patients with ankylosing spondylitis who underwent COVID-19:

prosecutor's methodological recommendation "Algorithms for early diagnosis of spondyloarthritis in general practitioner practice" (Certificate by Ministry of Health 8n-z / 154 of April 8, 2022 by the Ministry of Health); This methodological recommendation detects the appearance of a wound of ankylosing spondylitis in the primary link of health, reveals the identification of visible changes with accompanying spondyloarthritis;

regular methodological recommendation "Algorithm of treatment-preventive measures in patients with ankylosing spondylarthritis who have undergone COVID-19" (Certificate by Ministry of Health 8n-z / 154 of April 8, 2022 by the Ministry of Health); based on the scientific results of the effectiveness of the treatment and prevention of diseases in patients with ankylosing spondylitis who underwent coronavirus, the developed and regular methodological recommendation

obtained scientific results with subsequent identification, differential diagnosis, early start of treatment and preventive measures, introduction to practical healthcare, in particular in the work of the 3-City clinical hospital, 13-family polyclinics of the city of Tashkent, 21-, 22-family polyclinics of Tashkent (Certificate by Ministry of Health №08344 of September 24, 2022). Introduction into clinically effective statistics of the study of detection of ankylosing spondylitis in conditions of early link, early warning of early disability and disease progression, determination of early disability by long-term ability to work, saving money spent on treatment and examination, and detection of violations in the quality of life of AS survivors of COVID-19.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, seven chapters, a conclusion, practical recommendations, a list of cited literature. The volume of the dissertation is 200 pages.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С. Клинико-функциональные особенности течения анкилозирующего спондилоартрита у больных, перенесших COVID-19 // Журнал инфекция, иммунитет и фармакология. 2021. – №4. – С.20-23 (14.00.00; № 15)

2. Abdurakhmanova N.M., Kh.S.Akhmedov. Clinical Features of Ankylosing Spondylitis in Postcovidal Period // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2021. – №11(11). – P. 788-790. (14.00.00; № 2).

3. Абдурахманова Н.М. Алгоритм диагностики, дифференциальной диагностики и тактики введения больных с воспалительными болями в нижней части спины в условиях первичного звена здравоохранения. // J.Nevrologiya, 2021. – №4 (88). – С. 5-7 (14.00.00; № 4)

4. Abdurakhmanova N.M. High concentration of tumor necrosis factor in ankylosing spondylitis patients after COVID-19 // British Medical Journal, 2022. – Vol 1. – P. 4-7. (14.00.00; №6)

5. Абдурахманова Н.М., Х.С.Ахмедов, Р.И. Туракулов, Ф.С.Разакова. Уровень провоспалительного цитокина TNF-α у больных с анкилозирующим спондилоартритом перенесших COVID-19. // O'zbekiston terapiya axborotnomasi, 2022. – №1. – С. 115-118. (14.00.00; №7)

6. Abdurakhmanova N.M. Methods of secondary prevention in patients with ankylosing spondyloarthritis under COVID-19 // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 2022. – №2. – 24-28-b. (14.00.00; №13)

7. Абдурахманова Н.М. Оценка роли сывороточного интерлейкина - 6 при анкилозирующем спондилоартрите у больных перенесших COVID-19. // Tibbiyot va biologiya muammolari, 2022. – №2 (135). – С. 7-10. (14.00.00; №19)

8. Abdurakhmanova N.M. Quality of life in patients with ankylosing spondyloarthritis after COVID-19 // Biomeditsina va tibbiyot muammolari. – 2022. – 7 jild. – 2 son. – P. 95-100. (14.00.00; №24)

9. Абдурахманова Н.М. Особенности состояния иммунного статуса у больных анкилозирующим спондилоартритом после перенесенного COVID-19. // Tibbiyotda yangi kun. – 2022. – №2 (40). – С. 592-595. (14.00.00; №22)

10. Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S., Razzakova F.S. Influence of post-COVID-19 infection on the level of Interleukin-17 in patients with ankylosing spondylitis // Infektsiya, иммунитет i farmakologiya jurnali. – 2022. – №2. – P.36-42. (14.00.00; № 15)

11. Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S., Jabbarov O., Rakhimova M., Tagaeva M., Khalmetova F., Tursunova L. Clinical and diagnostic significance of Anti- CD74 in Uzbek ankylosing spondylitis patients // Journal of Positive School Psychology. – Vol 6. #6, – 2022. – P. 9358-9364 (Scopus)

12. Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S. Influence of accepting basic antirheumatic therapy for ankylosing spondyloarthritis on the clinical course COVID-19 // ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal. Vol. 12, – Issue 07, – July 2022 – P. 71-76. (Impact factor SJIF 2022 = 8.252).

## **II бўлим (II часть; part II)**

13. Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S. Features of clinical manifestations of ankylosing spondiloarthritis in patients with COVID-19. // Journal of Cardiorespiratory Research. Vol. 1/1. – 2021. – P.148.

14. Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С. Особенности клинических проявлений анкилозирующего спондилоартрита у больных, перенесших COVID-19. Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений. Таджикистан Сборник тезисов. - 2021. – С.374

15. Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S. Influence of pro-inflammatory cytokine - Interleukin-6 on the course of ankylosing spondylitis in patients after COVID-19 // Journal of Cardiorespiratory Research. 1/1. – 2022. – P.138

16. Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С. Уровень биомаркера ремоделирования кости- СТХ-II у больных анкилозирующим спондилоартритом перенесших COVID-19. // “Ички касалликлар диагностикаси ва даволашнинг долзарб муаммолари” халқаро илмий-амалий анжумани тезислар тўплами. Тошкент тиббиёт академияси. – 17 май 2022. – 28-б.

17. Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S. Effect of pro-inflammatory cytokine- Interleukin 6 on the course of ankylosing spondylitis in patients after COVID-19. // Annals of rheumatic diseases. The EULAR journal. – Vol 81, Sup 1. – 2022. – P.1533 (Scopus)

18. Abdurakhmanova N.M. Features of COVID -19 infection and its role in the course of ankylosing spondylitis. // “Sydney Conference-2022” International conference on advance research in humanities, sciences and education. Sydney. Australia. – 2022. – P.112-117.

19. Абдурахманова Н.М. “Умумий амалиёт шифокори амалиётида спондилоартрит билан кечувчи касалликларни эрта ташхислаш алгоритми” // Услубий тавсиянома. Тиббиёт нашриёти матбаа уйи МЧЖ, - 2021. - 20 б.

20. Абдурахманова Н.М. “COVID-19 o'tkazgan ankilozlovchi spondiloartritga chalingan bemorlarda davolash-profilaktika choralari algoritmi” // Услубий тавсиянома. Тиббиёт нашриёти матбаа уйи МЧЖ. - 2022. - 20 б.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



M U H A R R I R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ' L I M I

---

Разрешено к печати: 05 ноября 2022 года  
Объем – 2,6 уч. изд. л. Тираж – 80. Формат 60х84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 1852-2021. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru