

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**РАХИМОВА МАДИНА БОХОДИРОВА**

**COVID–19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯ  
ФОНИДА АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛОАРТРИТНИНГ КЕЧИШИ  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2023**

УЎК: 616.721-002.77-085.814.1: 578.834.1

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)**

**Рахимова Мадина Боходировна**

COVID–19 ўтказган беморларда эндотелиал  
дисфункция фонида анкилозловчи  
спондилоартритнинг кечиши хусусиятлари..... 3

**Рахимова Мадина Боходировна**

Особенности течения анкилозирующего  
спондилоартрита на фоне эндотелиальной дисфункции  
у больных, перенесших COVID-19..... 21

**Rakhimova Madina Bokhodirovna**

Features of the course of ankylosing spondylitis against  
the background of endothelial dysfunction in patients  
after COVID-19..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 43

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**РАХИМОВА МАДИНА БОХОДИРОВА**

**COVID–19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯ  
ФОНИДА АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛОАРТРИТНИНГ КЕЧИШИ  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясида B2022.2.PhD/Tib2676 рақам билан рўйхатга олинган.**

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

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Ахмедов Халмурад Садуллаевич</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Нуриллаева Наргиза Мухтархановна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Самарқанд давлат тиббиёт университети</b>

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

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

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2023 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

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

**А.Л. Аляви**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, бугунги кунда анкилозловчи спондилоартрит энг муҳим ижтимоий-иқтисодий муаммолардан бири ҳисобланади ва бутун дунё аҳолиси орасида ногиронликка олиб келувчи сабаблардан биридир. Европа антиревматик лигасининг маълумотларига кўра, «...анкилозловчи спондилоартрит (АС) билан касалланиш даражаси йилига 10 000 аҳолига нисбатан 0,1 дан 1,4% ни ташкил этади ва ушбу кўрсаткич эркакларда аёлларга нисбатан 2-4 баробар юқори»<sup>1</sup>. COVID-19 пандемияси бошланганидан бери аутоиммун ревматик касалликлар билан оғриган беморларни касалхонага ётқизиш даражаси умумий аҳоли сонига нисбатан 46% га ошган. Иммуносупрессив даво негизида иккиламчи инфекцияларга нисбатан берилувчанликни юқорилиги ушбу беморларда касалликнинг барқарорлашиш оқибатини ёмонлашувига олиб келади. Бу эса АС ни ташхислаш ва даволашда мунтазам ёндашувни ҳамда ушбу муаммони ҳал қилишда кейинги тадқиқотларни ўтказишни талаб қилади.

Дунёда бугунги кунга қадар анкилозловчи спондилоартритнинг кечишига COVID-19 нинг таъсири, шунингдек, унинг умумий патогенетик механизмга эга бўлган ҳамда АС билан оғриган беморларда нохуш асоратлар ривожланиши асосини ташкил қилган тизимли яллиғланиш негизида эндотелиал дисфункция ривожланишини баҳолаш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу билан бирга, эндотелий дисфункцияси (ЭД), тизимли яллиғланиш ва анкилозловчи спондилоартритнинг фаоллиги билан ўзаро боғлиқлиги, уларни эрта ташхислашда эндотелин-1 нинг аҳамияти, уни коррекциялаш усулларини, шунингдек, илгари COVID-19 ўтказган АС билан касалланган беморларни парваришлаш ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқиш амалий тиббиётнинг долзарб йўналишлари ҳисобланади.

Республикаimiz тиббиёт ходимлари олдида аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини ошириш, жумладан, уни халқаро стандартлар талабига мувофиқлигини таъминлаш бўйича қатор вазифалар қўйилган. «...Мамлакатимизда кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини ошириш, тиббий-ижтимоий хизматларнинг ҳаммапоблигини ва қўлламини таъминлаш, аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини тарғиб этиш, ташхислаш ва даволашнинг замонавий усулларини амалиётга жорий этиш...»<sup>2</sup> борасидаги муаммоларни ҳал этиш бўйича кенг кўламли комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шу билан бирга, соғлиқни сақлаш ходимлари томонидан ковиддан кейинги даврда беморлар реабилитациясини такомиллаштиришга қаратилган чора-тадбирларни амалга оширилмоқда. Шундан келиб чиққан ҳолда, анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда эндотелиал дисфункция

<sup>1</sup> World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2014/en/statistics.htm>; 2014

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

ташхисини такомиллаштириш, шунингдек, салбий асоратлар ривожланишини олдини олиш ва ногиронлик хавфини камайтириш учун амалиётда қўлланилаётган даволаш усулларини мувофиқлаштириш бўйича кейинги тадқиқотларни ўтказиш муҳим ҳисобланади.

Ушбу тадқиқот иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 22 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги 60-сонли ПҚ, 2021 йил 25 майдаги «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамани аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги 215-сонли ПҚ лари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги вақтда анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва ногиронлик ривожланишини олдини олишнинг муҳим вазифаларидан бири ушбу касалликни эрта ташхислаш билан бир қаторда, унинг кечишини оғирлаштирувчи омилларни ҳам аниқлаш ҳисобланади. I.Sari ва ҳаммуаллифлари томонидан олиб борилган мета-таҳлилда АС билан оғриган беморларда эндотелиал дисфункция негизида ривожланаётган нохуш ҳодисалар тўғрисидаги маълумотлар, шунингдек, уни АСни оғир кечишига мойилликни белгиловчи омил сифатида баҳо бериш натижалари келтирилган.

Бугунги кунда анкилозловчи спондилоартритнинг патогенетик механизмлари, коронавирусли инфекция негизида иммун жавоб хусусиятлари кенг ўрганилиб келинмоқда ҳамда таргет давони такомиллаштириш бўйича қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Яллиғланиш олди цитокинларининг, хусусан, интерлейкин-17А (ИЛ-17А) ва интерлейкин-23ни (ИЛ-23) АС патогенезида ҳал қилувчи аҳамиятини ўрганишга алоҳида эътибор қаратилган (Н. Tsukazaki, Т. Kaito, 2020); АС ривожланишининг патогенезида ичак микробиотининг ўрни исботланган (Mark C. Hwang, 2021, Tavasolian F., 2021); АС ва COVID-19да яллиғланиш олди цитокинлари, хусусан, интерлейкин-17А гиперпродукциясининг умумий патогенетик механизмлари белгиланган (I. S. Benlidai, 2020, Zhin Wang, 2021); АС билан оғриган беморларда ассиметрик диметиларгинин эндотелий вазифасини бузилишининг маркери сифатида ўрганиш соҳасида йирик тадқиқотлар олиб борилмоқда (Insi U, 2017, K. Fischer ва бошқ., 2022).

Ўзбекистонда охирги йилларда АС хусусиятларини ўрганишга бағишланган илмий ишлар сони кўпайди. Шунга қарамай, тадқиқотларнинг аксарияти иммуно-патогенетик механизмларни, суяк-бўғим тузилмаларнинг шикастланиш хусусиятларини, тизимли асоратларни ўрганиш, шунингдек даволашни оптималлаштириш соҳасида олиб борилмоқда. Бир қатор тадқиқотлар АС билан оғриган беморларда минераллар алмашинуви бузилишининг клиник ва патогенетик аҳамияти ва коррекциялаш усуллари

(Набиева Д.А., 2022); юрак-қон томир касалликлари учун хавф омилларининг хусусиятлари, HLA-B27 полиморфизми, АС да иммун-яллиғланиш кўрсаткичларига боғлиқ равишда суяк тузилмаларининг шикастланиш хусусиятлари (Ахмедов Х.С., Абдурахманова Н.М., 2022), АС да буйрак шикастланишининг хусусиятлари, сийдик чўкмасининг ўзгариши, шунингдек, АС кечишига буйрак шикастланишининг таъсирини ўрганиш (Наимова Ш.А., 2021) каби ишларда ўз аксини топган.

Юқорида келтирилган адабиётлар таҳлилидан хулоса қиладиган бўлсак, COVID-19 ўтказган АС билан оғриган беморларда эндотелий дисфункциясини, унинг маркерларини, тизимли яллиғланиш билан боғлиқлиги ва АС нинг тугалланиш оқибатларига таъсирини баҳолаш бўйича ишлар етарлича ўтказилмаган; бундан ташқари, эндотелиал дисфункцияни коррекциялаш, шунингдек, COVID-19 ўтказган беморларда АС ни даволашига эътибор қаратилмаган. Анкилозловчи спондилоартритнинг эрта ногиронликка олиб келиш хусусиятини ва эндотелиал дисфункцияни нохуш, хусусан юрак- қон томир, буйрак ходисаларнинг ривожланишида омил бўлишини инобатга олган ҳолда, касалликни эрта аниқлаш ва ўз вақтида даволаш амалий аҳамиятга эга.

**Диссертация мавзусининг бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий - тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.1500214-сон «Ички касалликлар ташхисоти, профилактикаси ва даволашни такомиллаштиришнинг янги усулларини ишлаб чиқиш» (2020-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** COVID-19 ўтказган АС билан оғриган беморларнинг клиник-иммунологик кўрсаткичларига эндотелий дисфункциясини таъсирини баҳолаш, шунингдек, даволаш ва олдини олиш чора-тадбирларини мувофиқлаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

COVID–19 ўтказган беморларда анкилозловчи спондилоартритнинг кечиш хусусиятларини проспектив тахлилини ўтказиш;

COVID–19 ўтказган АС билан оғриган беморларда эндотелий ҳолатини (вазорегулятор ва уни зарарланиш маркерларини) ҳамда уларни тизимли яллиғланишга таъсирини баҳолаш;

COVID–19 ўтказган АС билан оғриган беморларда яллиғланиш олди цитокинлари ва яллиғланиш маркерларининг хусусиятларини баҳолаш;

COVID–19 ўтказган АС билан оғриган беморларда ЭД негизида клиник ва иммунологик силжишларни эътиборга олган ҳолда касалликни олдини олиш усулларини мувофиқлаштириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2020-2022 йилларда Тошкент шаҳар 3 – клиник шифохонасининг ревматология бўлимида даволанган анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган 100 нафар беморлар ва назорат гуруҳини ревматологик анамнезга эга бўлмаган 30 нафар амалий соғлом кўнгиллилар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида COVID–19 ўтказган беморларда анкилозловчи спондилоартрит клиник белгиларининг хусусиятлари,

хужайравий ва гуморал иммунитет ҳолатининг хусусиятлари, яллиғланиш олди цитокинлари кўрсаткичлари, эндотелий дисфункцияси маркерлари ва вазорегулятор вазифасининг кўрсаткичлари, уни коррекциялаш усуллари ва АС ни даволаш ёндошувлари тамойиллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумий клиник, клиник-функционал, биокимёвий, иммунологик, иммунофермент, рентгенологик, ультратовуш ва статистик текширув усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгиллиги** қуйидагилардан иборат:

анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларда COVID-19 негизида эндотелий дисфункциясининг авжланиши эндотелин-1 ва эндотелийга боғлиқ вазодилатация кўрсаткичларини ҳаққоний силжишлари билан боғлиқлиги аниқланган;

COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларда томирлар эндотелий функцияси ( $\Delta D$ ,  $\Delta V_{ed}$ ,  $\Delta V_{ps}$  ва  $PI$ ) бузилиши ва унинг зўрайиб боришида гиперцитокинемиянинг ўрни асосланган;

анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларда COVID-19 негизида хужайравий иммунитетнинг  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  ва  $CD8^+$  дифференцияловчи антигенлари экспрессиясидаги ўзгаришлари ҳамда уларнинг томирлар эндотелий дисфункцияси ривожланишидаги аҳамияти аниқланган;

COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларда ИЛ-17А ни ингибирлаш ва эндотелий дисфункциясини коррекциялаш туфайли тизимли яллиғланиш жараёнини тикланиши аниқланган;

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда тизимли яллиғланишнинг авж олиб борилиши томир эндотелиал дисфункциясини ривожланишида муҳим ўрин эгаллаши исботланган;

даво чораларини мувофиқлаштириш орқали эндотелиал дисфункцияни коррекциялаш мақсадида ЭД маркери бўлган эндотелин-1 ва эндотелийга боғлиқ вазодилатация кўрсаткичларини яллиғланиш олди цитокинлари (ИЛ-17А ва  $\text{УНО-}\alpha$ ) билан бирга баҳолаш зарурлиги асосланган;

касаллик фаоллигини пасайтириш ва эндотелиал дисфункцияни коррекциялашга қаратилган даволаш ва олдини олиш чора-тадбирларини мувофиқлаштириш COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда даволаш самарадорлигини ошиши, ремиссия даврини узайиши ва эрта ногиронликнинг олдини олишга олиб келган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** илмий ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг иқтисодий жиҳатидан арзон ва ҳаммабоплиги, олинган маълумотларнинг клиник, биокимёвий, иммунофермент, ускунали ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, АС билан оғриган беморларда эндотелиал дисфункцияни клиник, патогенетик механизмларини таҳлил этиш, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқотнинг илмий аҳамияти эндотелиал дисфункцияни ва ўтказилган коронавирус инфекцияси негизда анкилозловчи спондилоартритнинг клиник кечиши хусусиятлари ва ЭД ривожланиш механизмлари ҳамда унинг иммун-яллиғланиш жараёнлари билан ўзаро боғлиқлигини ифодалаш билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти ИЛ-17А ни ингибирлаш ва эндотелиал дисфункцияни коррекциялаш орқали даволаш ва олдини олиш чоратадбирларини мувофиқлаштириш COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва эрта ногиронлик хавфини камайтириши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** COVID-19 ўтказган беморларда эндотелиал дисфункция фонида анкилозловчи спондилоартритнинг кечиши хусусиятлари ҳамда даволаш-профилактика чораларини мувофиқлаштириш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари Тошкент шаҳар 3-клиник шифохонаси бўйича 7.12.2022 йилдаги 46-сонли буйруқ ҳамда Тошкент вилояти 22-қишлоқ оилавий поликлиникаси бўйича 2.12.2022 йилдаги 14-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган.

COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда томирлар эндотелий функцияси бузилишини эрта ташхислаш касалликни авж олиб боришини олдини олиш ва бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 3 600 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 1 200 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди;

COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларда гиперцитокинемияни ва томирлар эндотелий функциясини бузилишини эрта ташхислаш касалликни даволаш чора тадбирларини мувофиқлаштиришга имкон берди. Натижада беморнинг шифохонада қолиш муддатини 14,8 кундан 10,07 кунгача қисқартириб шифохонада қолиш тўлов миқдори 178 минг сўмга камайтирган ва 70% беморларда касалликни ремиссия даврига ўтказишга имкон берган;

COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларда хужайравий иммунитетнинг дифференцияловчи антигенлари экспрессиясини ва томирлар эндотелий функциясини бузилишини эрта ташхислаш касалликни даволаш чора тадбирларини мувофиқлаштиришга имкон берди. Натижада беморда иммун яллиғланиш жараёнини камайтириш мақсадида базис дори воситаларни қўллаш тавсия этилган ва шифохонада бўлиш даврининг бир неча кунга қисқартирилиши ҳисобига дори-дармон кам талаб этилган;

COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларда даволаш чора тадбирларини мувофиқлаштириш ремиссия даврини узайиши ва бюджетдан ташқари маблағларни 960 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди

Олинган натижаларнинг амалиётга жорий этилиши натижасида бирламчи тиббий-санитария ёрдам босқичида анкилозловчи спондилоартрит ва эндотелиал дисфункцияни эрта ташхислаш, тизимли асоратлар ривожланишини, ногиронлик ва касаллик зўрайишини олдини олиш, меҳнат қобилятини узоқ муддатга сақлаб қолиш, касалликни даволаш ҳамда

текшириш учун сарфланадиган маблағларни тежаб қолиш, COVID-19 ўтказган АС билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Рахимова Мадина Боходировнанинг “COVID-19 ўтказган беморларда эндотелиал дисфункция фонида анкилозловчи спондилоартритнинг кечиши хусусиятлари” мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академиясининг 2022 йил 24 ноябрдаги 03/4824-сонли хати юборилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 2 та республика ва 2 та халқаро илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

Диссертациянинг **кириш** қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети шакллантирилган, республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, ишнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишонарлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда эндотелиал дисфункциясига замонавий қарашлар (адабиётлар шарҳи)**» номли биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётлар маълумотлари ёритилган. Тизимли яллиғланиш негизида эндотелиал дисфункцияни ривожланишининг патогенетик механизмлари тавсифланган, унинг бир қатор специфик маркерлари ҳамда ушбу маркерларнинг зарарланишни турли хил даражаларидаги аҳамияти, ЭД ва ўтказилган коронавирус инфекцияси негизида АС клиник кечиши хусусиятлари, замонавий нуқтаи назардан тизимли асоратларни ривожланишида эндотелиал дисфункциясининг аҳамияти, АСни даволаш ёндашувлари тизимли таҳлил қилинган. COVID-19 ни АС кечишига таъсири, шунингдек, унинг эндотелиал дисфункция бузилиши билан умумий патогенетик механизмларини ўрганиш бўйича маълумотлар таҳлил қилинди ва тақдим этилди.

Диссертациянинг «**Анкилозловчи спондилоартрит ва эндотелиал дисфункциясининг клиник, патогенетик ва иммунологик қирраларини баҳолашнинг материал ва усуллари**» номли иккинчи бобида тадқиқот дизайни, тадқиқотнинг материал ва усуллари, беморларнинг клиник тавсифи, тадқиқотда олинган натижаларга статистик ишлов беришда қўлланилган усуллар

ёритилган. Тадқиқот ишининг асосини АС билан касалланган 100 нафар беморлар ташкил қилди. Соғломлар гуруҳини эса аналогик ёшдаги ревматологик анамнезга эга бўлмаган 30 нафар амалий соғлом кўнгиллилар ташкил қилди. Тадқиқот иши 2020-2022 йилларда Тошкент шаҳридаги 3-шаҳар клиник касалхонасида ҳамда ТТА нинг кўп тармоқли клиникасида бажарилди. Ўз навбатида, беморлар иккита гуруҳга ажратилди – асосий ва назорат гуруҳлар. Асосий гуруҳни COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган 60 нафар беморлар ташкил қилди, беморларнинг ўртача ёши  $42,6 \pm 6,2$  бўлди, эркаклар - 53 (88,3%), аёллар - 7 (11,7%) нафар бўлди, тадқиқот даврига келиб АС билан касалланиш давомийлиги ўртача  $9,4 \pm 1,72$  йилни ташкил қилди. Назорат гуруҳни COVID-19 ўтказмаган АС билан оғриган 40 нафар беморлар ташкил қилиб, беморларнинг ўртача ёши  $44,2 \pm 5,8$  бўлди, гуруҳда эркаклар - 31 (77,5%), аёллар - 9 (22,5%) нафар бўлди, ушбу беморларда касаллик ўртача  $12,1 \pm 2,41$  йил давом этди. Асосий гуруҳ беморларида касалликнинг аксиал шакли 41 (68,3%) нафар беморларда, периферик шакли – 19 (31,7%) нафар беморларда ташхисланди, назорат гуруҳда эса АС нинг аксиал ва периферик шаклининг учраш даражаси мувофиқ равишда 23 (57,5%) ва 17 (42,5%) нафарни ташкил қилди. АС билан касалланган беморларнинг 86% да HLA-B27 аллелининг ташувчанлиги аниқланди.

Соғломлар гуруҳини 30 нафар амалий соғлом кўнгиллилар ташкил қилиб, уларнинг 19 (63,3%) нафари эркаклар ва 11 (36,7%) нафари аёллар бўлди, уларнинг ўртача ёши  $40,6 \pm 3,1$  бўлди.

Тадқиқотдаги беморларнинг анамнестик маълумотларига асосланиб АС ривожланишига олиб келувчи куйидаги хавф омиллари аниқланди: наслий мойиллик беморларнинг 16 (26,6%) нафарида аниқланган бўлса, илгари ўтказилган вирусли ёки бактериал инфекциялардан кейин АС нинг ривожланиши фақат 5 (9,4%) нафар беморларга хос бўлди, қаттиқ совуқ қотишдан кейин касалликнинг илк белгиларини пайдо бўлиши 14 (24,5%) нафар беморларга хос бўлган, 6 (10,7%) нафар беморларда АС ўтказилган жароҳатдан кейин юзага келган, 5 (11,4%) нафар беморлар оғир жисмоний меҳнат билан шуғулланишган ҳамда 10 (17,4%) нафар беморлар АС клиник белгиларини бошланишини ҳеч нима билан боғлашмайди.

Беморларни тор мутахассиларга мурожаатлари сони таҳлил қилинганида – беморлар энг кўп невролог, ревматолог ва терапевтларга мурожаат қилишган. Шу билан бирга, иккала гуруҳдаги беморларнинг кўпчилигига, мувофиқ равишда 76% (46) ва 72,5% (29) «умуртқанинг бел-думғаза соҳасининг остеохондрози» ташхиси қўйилган. Периферик бўғимларнинг артрити бўлган асосий ва назорат гуруҳдаги беморларда кўпинча «ревматоидли артрит» ташхиси қўйилган - мувофиқ равишда 13,3% (8) ва 15% (6), «реактив артрит» ташхиси эса мувофиқ равишда 8,3% (5) ва 7,5% (3) беморларга қўйилган.

Касалликнинг фаоллиги ҳамда бўғим синдромининг яққоллик даражаси ASDAS(CPO) ва BASDAI индекслари ёрдамида баҳоланилди, АС билан оғриган беморларнинг функционал фаоллиги BASFI индекси ёрдамида ўрганилди, оғриқли энтезисларни баҳолаш MASES шкаласи ёрдамида олиб борилди, метрологик BASMI индекси умуртқа ва чаноқ-сон бўғимлари

ҳаракатчанлилигини объектив баҳолаш учун қўлланилди, касалликнинг периферик шаклида қўшимча равишда 44 нафар периферик бўғимларда шиш ва оғриқ белгиси кўрик давомида ўрганилди ҳамда оғриқ 100-миллиметрли визуал аналогли шкала ёрдамида баҳоланилди (ВАШ). Тадқиқотдаги барча беморларга думғаза-ёнбош бўғимидаги ўзгаришни, сакроилеит босқичини аниқлаш мақсадида тос суягининг обзор тасвири олинди, суяк-бўғим тузилмаларининг зарарланишини баҳолаш мақсадида умуртқа поғонасининг MPT/МСКТ, mSASSS, BASRI-spine, BASRI-hips, BASRI-total шкаласи ёрдамида умуртқа зарарланишининг авж олиб бориши босқичи аниқланди.

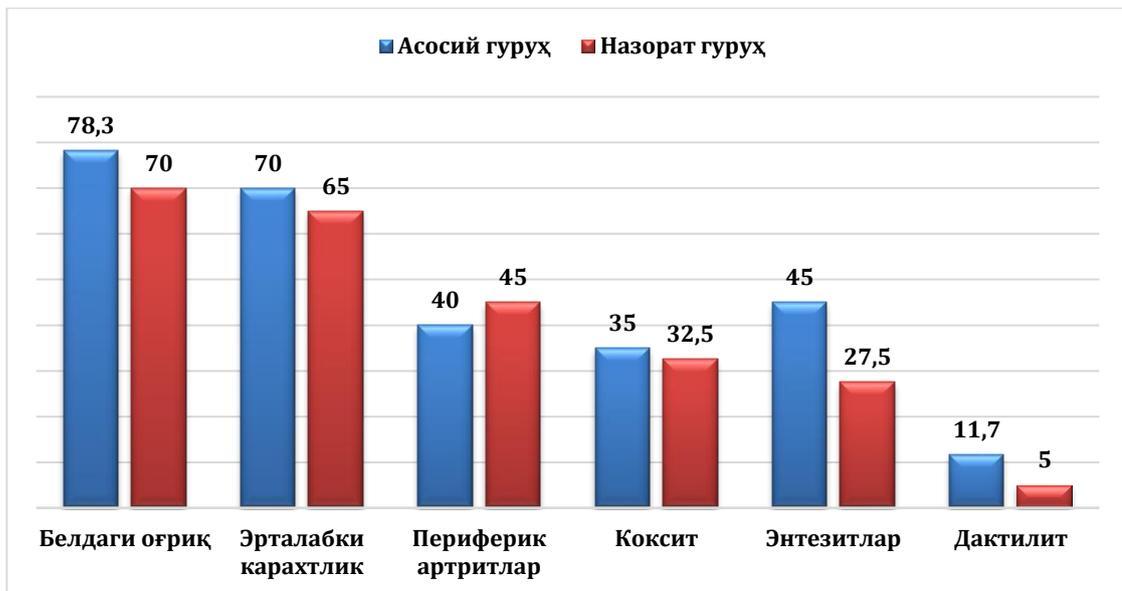
Иммунология ва одам геномикаси институтининг лабораториясида ёйилган иммунограмма текшируви ўтказилди, бунда ҳужайравий ва гуморал иммунитет ўрганилди. Беморларда COVID-19 IgM ва IgG антитаначалари иммунохемилюминисцент анализ (ИХЛА), эндотелиал дисфункция маркери бўлган эндотелин-1 миқдори, яллиғланиш олди цитокинлари бўлган интерлейкин-17А, ЎНО- $\alpha$  қон зардобидаги миқдори эса иммунофермент таҳлил усули ёрдамида аниқланди. Эндотелийнинг функционал ҳолати ўнг елка артериясида компрессион синама ёрдамида ультратовушли доплерография усули ёрдамида аниқланди.

Барча беморларда ҳаёт сифатини аниқлаш мақсадида EuroQol-5D саволномаси ёрдамида сўровнома ўтказилди, ўтказилган даволаш самарадорлигининг динамикаси фоиз нисбатида ASAS (ASAS20, ASAS40 ва ASAS60) мезонларига мувофиқ равишда баҳоланди, эндотелиал дисфункцияни коррекциялаш динамикаси эндотелин-1нинг миқдори ва елка артериясидаги доплер кўрсаткичларига асосланган ҳолда баҳоланди.

Диссертациянинг «**COVID-19 ўтказган беморларда АС белгиларининг клиник-лаборатор хусусиятлари**» номли учинчи бобида АС билан касалланган 100 нафар беморларнинг клиник, биокимёвий, функционал усул натижаларининг таҳлили келтирилган.

Асосий ва назорат гуруҳ беморларида касалликнинг илк пайдо бўлиш даври таҳлил этилганида маълум бўлдики, иккала гуруҳдаги мувофиқ равишда 68,3% (41) ва 65% (28) нафар беморларда касалликнинг илк белгилари умуртқа поғонасининг бел қисмидаги оғриқ синдроми билан бошланган. Шу билан бир қаторда, мувофиқ равишда 5% (3) ва 7,5% (3) беморлар умуртқанинг кўкрак қисмида, 11,7(7) ва 10% (4) беморлар мувофиқ равишда бўйин қисмида оғриқ сезишган. Касалликнинг яққоллик даражаси бўйича иккинчи ўринда пайдо бўлган белгига периферик бўғимлардаги оғриқ хос бўлиб, ушбу белги асосий гуруҳ беморларида яққол бўлди. Тизза бўғимидаги оғриқ асосий ва назорат гуруҳдаги мувофиқ равишда 20% (12) ва 17,5% (7) беморларда, елка бўғимидаги оғриқ – 8,3% (5) ва 10% (4) беморларда кузатилди.

Анкилозловчи спондилоартритнинг аксиал белгилари ўрганилганида, 47 (78,3%) нафар беморларда умуртқадаги яққол оғриқ, бўғимлардаги эрталабки қарахтлик 42 (70%) нафар беморларга хос бўлиб, асосий гуруҳдаги беморларда оғриқ давомийлиги ўртача  $96,7 \pm 19,2$  мин бўлди, ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳ беморларида мувофиқ равишда – 28 (70%), 26 (65%) ва  $68,4 \pm 11,3$  мин ташкил қилди.

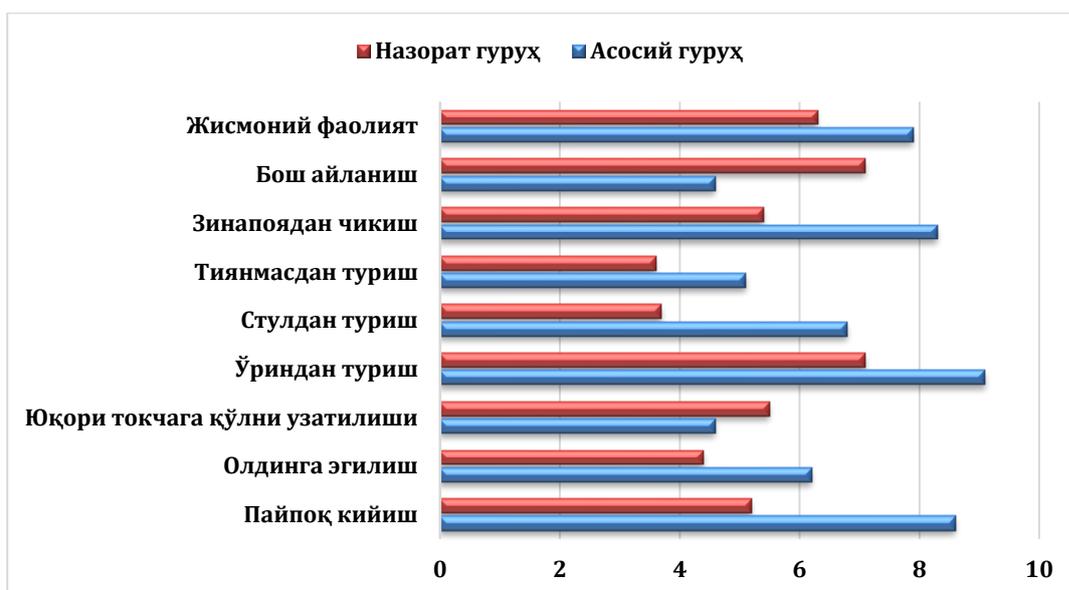


**1–расм. Кузатув гуруҳларда анкилозловчи спондилоартритнинг клиник белгиларининг тавсифи (%)**

Умуртқа поғонасида фронтал билан бир қаторда сагиттал текисликларда ҳаракатланишнинг чекланиши ҳам асосий гуруҳда назорат гуруҳга қараганда яққол бўлди ҳамда мувофиқ равишда 46 (76,7%) ва 22 (55%) нафар беморларда кузатилди. Асосий гуруҳдаги беморларда коксит - 35%, энтезит - 45% ва дактилит - 11,7% белгиларининг учраш даражаси назорат гуруҳга нисбатан ишонарли даражада юқори бўлди ( $p < 0,005$ ) ҳамда назорат гуруҳда мувофиқ равишда 32,5%, 27,5%, 5% бўлди (1-расм).

Ўрганилаётган гуруҳларда касалликнинг фаоллиги COVID-19 ўтказган беморларда ( $7,04 \pm 1,08$ ) COVID-19 ўтказмаган ( $4,0 \pm 0,81$ ) беморларга нисбатан ВАШ бўйича 1,5 баробарга юқори бўлди ( $p < 0,05$ ). BASDAI ва ASDAS(CPO) индекслари асосий гуруҳ беморларида касалликнинг ўта юқори фаоллигини ( $5,8 \pm 0,32$  ва  $4,9 \pm 0,45$ ) ҳамда назорат гуруҳда юқори фаолликни ( $4,1 \pm 0,621$  и  $3,2 \pm 0,61$ ) кўрсатди. BASDAI сўровномаси натижаларининг назорат тахлили шуни кўрсатдики, асосий гуруҳ беморларида бўйин, бел ва чаноқ-сон бўғимларидаги оғриқнинг яққоллик даражаси ( $6,7 \pm 0,43$ ), ҳафта давомида бўғимлардаги оғриқнинг учраш даражаси ( $7,1 \pm 0,47$ ) ҳамда эрталабки карахтликнинг давомийлиги ( $6,2 \pm 0,66$ ) назорат гуруҳ (мувофиқ равишда  $4,2 \pm 0,44$ ,  $4,1 \pm 0,71$  ва  $4,5 \pm 0,32$ ) беморларига нисбатан юқори балларда кузатилди.

Функционал фаоллик ўрганилганида, BASFI индексининг кўрсаткичлари асосий гуруҳ беморларда  $6,8 \pm 0,62$  назорат гуруҳ  $4,8 \pm 0,43$  беморларига нисбатан статистик ишонарли даражада юқори бўлди ( $p < 0,05$ ). Жумладан, асосий гуруҳ беморлари пайпоғини кийиш, ўриндан туриш, ортиқча қийинчиликларсиз зинапоядан кўтарилиш каби вазифаларни бажаришга ҳамда жисмоний фаолиятларни (физкультура, далада ишлаш ва ҳ.к.) бажаришга қийналган бўлса, назорат гуруҳ беморлари бошни айланиш, ўриндан туриш ҳамда меҳнат фаолиятларини бажаришга қийналишган (2-расм).



**2–расм. BASFI бўйича функционал фаолликни баҳолаш натижалари**

EuroQol-5D сўровномаси бўйича ҳаёт сифатини баҳолаш шуни кўрсатдики, COVID-19 билан касалланган беморлар кундалик вазифаларни бажаришда, ўзларига хизмат қилишда қийинчиликларга дуч келишган, ҳаракатланиш чекланганлиги ва оғриқ ва ноқулайлик ҳис қилган, бу эса ташвиш ва депрессияга олиб келган.

Ўрганилаётган гуруҳларда COVID-19нинг клиник кечиш хусусиятларини ўрганиш шуни кўрсатдики, беморларнинг 35,3% ва 30,9% да касаллик энгил ва ўртача оғирликда, кўпчилик беморларда интоксикация, иситма, таъм ва ҳидни йўқотиш белгилари билан кечган, йўтал ва астеник синдромлар эса камроқ даражада қайд этилган.

Суяк-бўғим тузилмалари ва умуртқа поғонасидаги ўзгаришларни ўрганиш шуни кўрсатдики, беморларда ковиддан кейинги даврда умуртқа поғонаси структурасидаги ўзгаришлар яққол даражада бўлган ҳамда асосий гуруҳ беморларида 56,7%-умуртқа танасининг остеопорози, синдесмофитлар-51,7%, суяк кўмигининг яллиғланишли шиши-26,7% ва анкилоз-23,3% билан намоён бўлган, назорат гуруҳда эса ушбу белгилар мувофиқ равишда 30,0%, 32,5%, 17,5% ва 12,5% кузатилди ( $p < 0,05$ ).

Иммунитетнинг ҳужайравий бўғинини ўрганишда CD3+ қийматини асосий гуруҳда ( $30,6 \pm 7,1\%$ ) назорат гуруҳ ( $55,2 \pm 8,4$ ) ва соғлом кишиларга ( $59,9 \pm 9,5\%$ ) нисбатан сезиларли пасайиши ( $p < 0,05$ ) аниқланди. CD4 қиймати назорат гуруҳ ва соғломлар ( $32,2 \pm 4,7\%$  ва  $37,1 \pm 8,3$ ) билан солиштирганда асосий гуруҳда ( $21,5 \pm 1,3\%$ ) статистик ишонарли равишда камайганлиги аниқланди ( $p < 0,05$ ). CD8 сонини ўрганишда асосий гуруҳда ( $15,6 \pm 2,4\%$ ) назорат гуруҳ ( $24,2 \pm 3,1\%$ ) ва соғлом ( $27,1 \pm 2,9\%$ ) кишилар билан солиштирганда ишонарли пасайиши ( $p < 0,05$ ) қайд этилди. Шундай қилиб, олинган натижалар COVID-19 билан касалланган беморларда яққол аутоиммун жараённи кўрсатади.

Қон зардобида ЎНО- $\alpha$  миқдорини ўрганиш шуни кўрсатдики, асосий гуруҳ беморларида ( $12,1 \pm 5,7$  пг/мл) ушбу кўрсаткич назорат гуруҳ ( $5,3 \pm 0,69$

пг/мл;  $p < 0,05$ ) беморларига нисбатан 2,3 баробар, соғлом кишиларга ( $0,97 \pm 0,13$ ) нисбатан 13,1 баробар юқори қийматни кўрсатди ( $p < 0,001$ ).

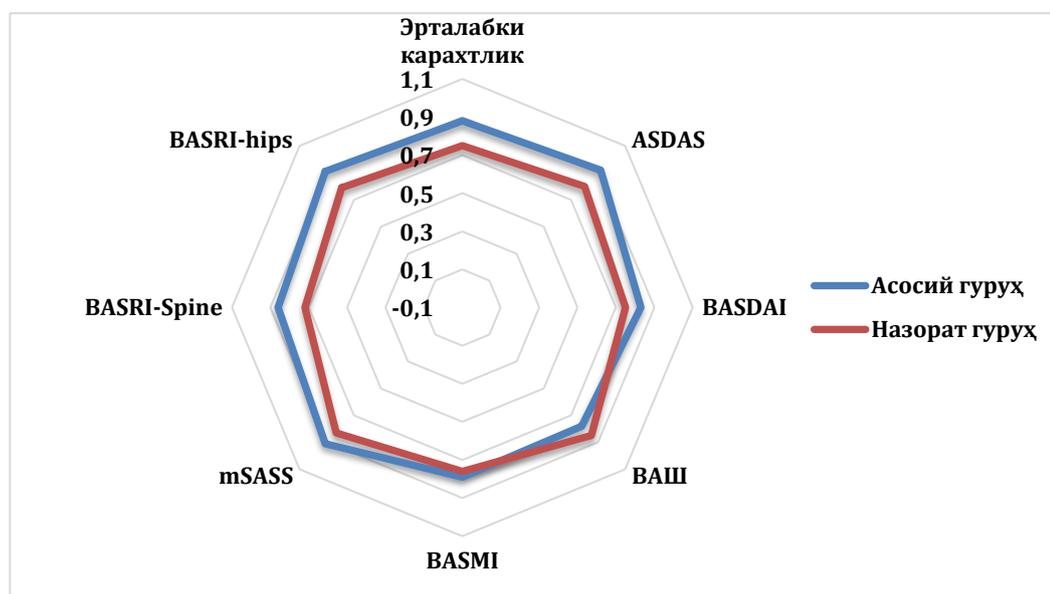
Қон зардобида ИЛ-17А миқдорини ўрганиш эса, асосий гуруҳ беморларида ( $84,7 \pm 15,4$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) назорат гуруҳ беморларига ( $27,1 \pm 8,3$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) нисбатан статистик ишонарли равишда 3,5 баробар юқори бўлди. Шу билан бир вақтда ИЛ-17А кўрсаткичи асосий гуруҳ беморларида амалий соғлом кишиларга ( $5,9 \pm 0,97$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) нисбатан 14,3 баробар юқори бўлди, бу эса илгари ўтказилган COVID-19 негизида турғун яллиғланиш жараёни кузатилишидан далолат беради (1-жадвал).

### 1–жадвал

#### Кузатув гуруҳларида ИЛ-17А ва $\alpha$ -ЎНО-а кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ (n=60)	Назорат гуруҳ (n=60)	Соғломлар (n=30)	p
$\alpha$ -ЎНО (пг/мл)	$12,1 \pm 5,7^{\#}$	$5,3 \pm 0,69^{\&}$	$0,97 \pm 0,13$	$p^* < 0,05$ ; $p^{\&} < 0,05$ ; $p^{\#} < 0,001$
ИЛ-17А (пг/мл)	$84,7 \pm 15,4^{\#}$	$27,1 \pm 8,3^{\&}$	$5,9 \pm 0,97$	$p^* < 0,05$ ; $p^{\&} < 0,02$ ; $p^{\#} < 0,001$

Изоҳ: p – ишонарли фарқ: \* - асосий ва назорат гуруҳ ўртасида, & - назорат гуруҳ ва соғлом кишилар ўртасида ва # - асосий гуруҳ ва соғлом кишилар ўртасида.



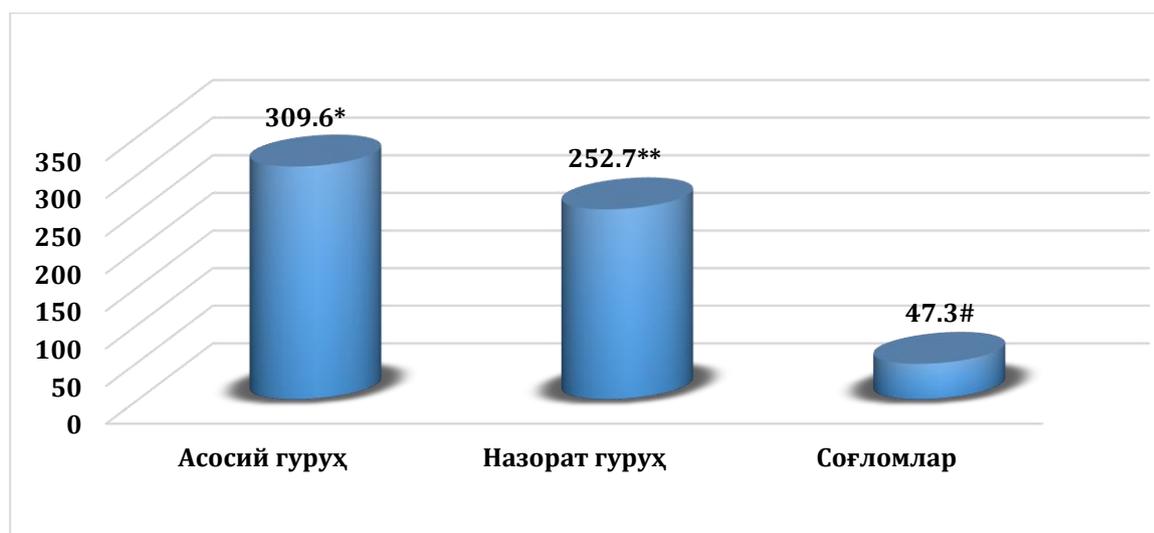
### 3–расм. Иккита тадқиқот гуруҳларида анкилозловчи спондилоартритнинг клиник-функционал кўрсаткичлари ва ИЛ-17А ўртасидаги корреляцион ўзаро боғлиқлик

ИЛ-17А кўрсаткичлари ва фаоллик индекслари (ASDAS, BASDAI), ВАШ бўйича оғриқ синдроми, эрталабки карахтлик, BASMI метрологик индекси, BASRI-spine, BASRI-hips, mSASS рентген индекслари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ўрганилганида, ушбу белгилар ўртасида асосий гуруҳ

беморларида кучли ижобий корреляцион боғлиқлик, назорат гуруҳда эса сезиларли ижобий боғлиқлик аниқланди (3-расм), бу эса ИЛ-17А нинг АС патогенезидаги ажралмас ахамиятини кўрсатади.

Диссертациянинг «COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан касалланган беморларда томир эндотелийсининг функционал ҳолати ҳамда даволаш ва профилактика чораларининг натижалари» номли тўртинчи боби эндотелиал дисфункция маркери ҳамда эндотелийнинг вазорегулятор вазифасини ўрганишга бағишланган, шу билан бирга ушбу бобда тадқиқотнинг иккита гуруҳларида даволаш натижалари, клиник жавоб динамикаси келтирилган.

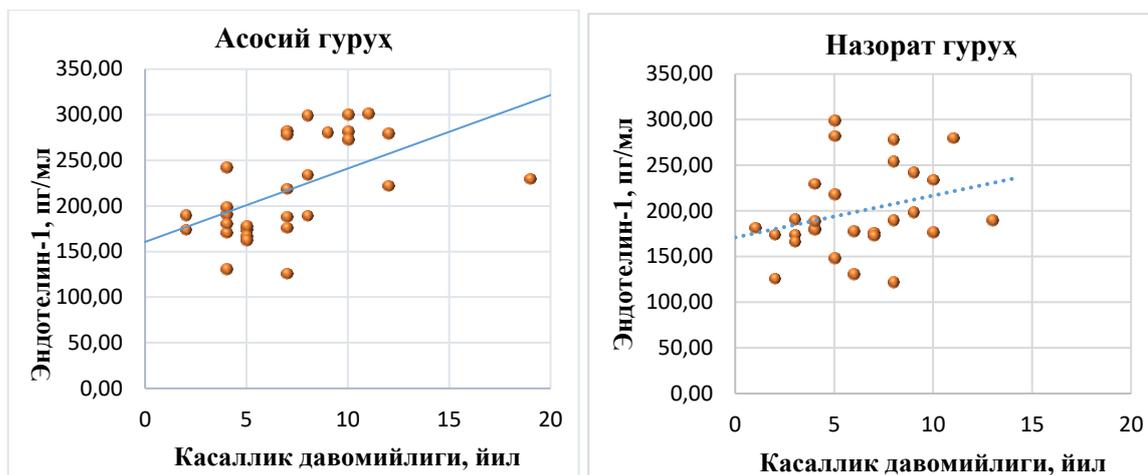
Эндотелин-1 ни эндотелиал дисфункция маркери сифатида ўрганиш шуни кўрсатдики, эндотелин-1 миқдори назорат гуруҳга нисбатан асосий гуруҳда 1,2 баробар юқори (мувофиқ равишда  $309,6 \pm 47,11$  пг / мл га нисбатан  $252,7 \pm 37,09$  пг/мл  $p < 0,05$ ) бўлди, назорат гуруҳнинг кўрсаткичлари эса соғлом кишиларга қараганда 5 барабар юқори бўлди ( $p < 0,01$ ) (4-расм). Биз томондан олинган натижалар ковиддан кейинги даврда беморларда эндотелиал дисфункциянинг яққол бузилишдан далолат беради.



**Изоҳ:** кўрсаткичлар ўртасида ишонарли фарқ  $p < 0,05$  \* - асосий ва назорат гуруҳ ўртасида; \*\* - назорат гуруҳ ва соғлом кишилар ўртасида; # - асосий гуруҳ ва соғлом кишилар ўртасида

#### 4-расм. Тадқиқот гуруҳларида эндотелин-1 (пг/мл) кўрсаткичлари

Эндотелин-1 кўрсаткичи ва анкилозловчи спондилоартритнинг давомийлиги ўртасидаги ўзаро боғлиқлик таҳлили 5-расмда кўрсатилган. Расмда кўриниб турибдики, асосий гуруҳ беморларида касалликнинг давомийлиги ва эндотелин-1 кўрсаткичи ўртасида кучли корреляцион боғлиқлик ( $r=0,75$ ) аниқланган. Назорат гуруҳда эса юқоридаги кўрсаткичлар ўртасида кучсиз корреляцион боғлиқлик ( $r=0,481$ ) аниқланди. Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, анкилозловчи спондилоартритнинг давомийлиги қанчалик узоқ бўлса, эндотелийнинг шикастланиши шунчалик яққол бўлади.



**5–расм. Тадқиқот гуруҳларида эндотелин-1 ҳамда анкилозловчи спондилоартритнинг давомийлиги ўртасидаги корреляцион боғлиқлик**

Олинган маълумотларга асосланиб, биз эндотелин-1 нинг касаллик фаоллиги ва яллиғланишга қарши цитокинлар - ЎНО- $\alpha$  ва ИЛ-17А ўртасида кўп омилли корреляцион таҳлилни ўтказдик. Таҳлил асосий гуруҳдаги беморларда ЭТ-1 ва фаолликнинг BASDAI ( $r=0.89$ ) ва ASDAS(CPO) ( $r=0.76$ ) индекслари ўртасида кучли ижобий корреляцион боғлиқликни, назорат гуруҳда эса кучсиз ижобий боғлиқликни ( $r=0.68$ ;  $r=0.62$ ) кўрсатди. Корреляцион таҳлил ЭТ-1 ва ЎНО- $\alpha$  ( $r=0,91$ ) ва ИЛ-17А ( $r =0,87$ ) ўртасида кучли ижобий ўзаро боғлиқликни кўрсатди. Шундай қилиб, коронавирус инфекцияси негизда қон зардобиди яллиғланиш олди цитокинлари концентрациясининг ошиши АС билан оғриган беморларда эндотелий вазифаси бузилиши шаклланишига олиб келади.

Эндотелийнинг функционал ҳолатини ўрганиш асосий гуруҳда эндотелийга боғлиқ вазодилатация (ЭБВД) паст кўрсаткични кўрсатди, яъни декомпрессиядан кейин 60 ва 120 секундларда елка артерияси диаметрининг кенгайишининг пасайиши, мувофиқ равишда  $\Delta D=7,74 \pm 0,82\%$  ва  $10,3 \pm 1,18\%$ , қон оқимининг максимал систолик тезлигини ошиши -  $\Delta Vps = 78,3 \pm 12,44\%$  кузатилди, назорат гуруҳда ушбу кўрсаткичлар мувофиқ равишда  $\Delta D = 9,87 \pm 1,47\%$  ва  $13,86 \pm 1,47\%$ ,  $\Delta Vps=68,3 \pm 9,64\%$  ( $p<0,05$ ) ташкил қилди (2-жадвал). Бундан ташқари, COVID-19 билан касалланган беморларда пульс индекси (PI) ва резистентлик индексининг (RI) ошиши кузатилди ва мувофиқ равишда  $3,19 \pm 0,7$  ва  $0,96 \pm 0,4$  бўлди. Назорат гуруҳ ва соғлом кишилар ўртасидаги фарқ статистик ишонарли даражада бўлмади ( $p>0,05$ ).

Асосий гуруҳда компрессион синамадан фойдаланган ҳолда ўтказилган ультратовуш доплер текшируви натижаси ва эндотелин-1 ўртасидаги корреляцион ўзаро боғлиқликни таҳлил қилиш елка артерияси диаметрининг кенгайиши ( $r=-0,82$ ,  $p<0,05$ ), қон оқимининг максимал систолик тезлиги ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ) ва пульс индекси ( $r =0,81$ ,  $p<0,05$ ) ўртасида ишонарли корреляцион боғлиқ аниқланди.

Шу билан бирга, назорат гуруҳдаги беморларда юқоридаги кўрсаткичларнинг корреляцион ўзаро боғлиқлигининг кўп омилли математик таҳлили эндотелин-1, елка артерияси диаметрининг кенгайиши ( $r=-0,69$ ,

$p < 0,05$ ), қон оқимининг максимал систолик тезлиги ( $r=0,65$ ,  $p < 0,05$ ) ва пулс индекси ( $r=0,68$ ,  $p < 0,05$ ) ўртасида кучсиз корреляцион боғлиқликни кўрсатди.

## 2–жадвал

### Тадқиқот гуруҳларида елка артериясининг ультратовушли доплер текширувининг натижалари

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳ	Соғломлар
Қон оқимининг дастлабки тезлиги, м/с	0,56±0,09*	0,67±0,13	0,87±0,09
Елка артериясининг дастлабки диаметри, мм	3,68±0,27	3,71±0,15	3,81±0,05
ΔD 60 сонияда, %	7,74±0,82*	9,87±1,47**	14,37±1,23
ΔD 120 сонияда, %	10,3±1,18*	13,6±0,87**	18,38±1,44
PI	3,19±0,7*	2,4±0,14	1,8±0,23
RI	0,96±0,4*	0,87±0,23	0,74±0,36

**Изоҳ:** \* - асосий ва назорат гуруҳлар ўртасидаги ишонарли фарқ,  $p < 0,01$ ; \*\* - назорат гуруҳ ва соғлом кишилар ўртасидаги ишонарли фарқ,  $p < 0,05$

Бундан келиб чиқадики, COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда эндотелин-1 даражасининг ошиши елка артерияси диаметри кўрсаткичининг пасайиши, қон оқимининг максимал систолик тезлигини ошиши, максимал диастолик тезликни камайишига, унга мос равишда пулс индексининг ўсишига олиб келади.

Тўртинчи бобнинг якуний параграфидида АС ни даволашда эндотелиал дисфункцияни коррекциялаш натижалари келтирилган ва тадқиқот гуруҳларида клиник жавоб динамикаси кўрсатилган. Даволаш босқичида беморлар уч гуруҳга бўлинган: I гуруҳни ( $n=20$ ) базисли даво қабул қилган беморлар ташкил қилди: сулфасалазин (агар у метотрексат ёки лефлуномидни қабул қила олмаса), глюкокортикостероидлар (кўрсатмага кўра) ва стероид бўлмаган яллиғланишга қарши дори воситалари; II гуруҳни ( $n=20$ ) базисли даво билан бир қаторда ген-инженерия йўли билан олинган биологик препарат (ГИБП), ИЛ-17 ингибитори бўлган секукиномаб (Скафо) ни 150 мг дозада тери остига 2 ҳафталик интервал билан инъекция кўринишида қабул қилган; III гуруҳ ( $n=20$ ) эса базисли даво ва ГИБП билан бирга оксид азот донатори бўлган L- аргининни суткасига 1 г дан 1 ой давомида қабул қилган.

I гуруҳ беморларини динамик назорати шуни кўрсатдики, даволаш фонидида беморларда С-реактив оқсил ва яллиғланиш олди цитокини бўлган УНО-  $\alpha$  ва ИЛ-17А миқдори мувофиқ равишда  $28,6 \pm 9,1$  мг/л дан  $19,2 \pm 4,7$  мг/л гача ( $p < 0,05$ ),  $9,6 \pm 1,3$  пг/мл дан  $8,8 \pm 0,4$  пг/мл гача ( $p > 0,05$ ),  $80,3 \pm 19,2$  пг/мл дан  $74,7 \pm 16,4$  пг/мл гача ( $p > 0,05$ ) пасайди, аммо, яллиғланиш олди цитокинлари кўрсаткичларини ўзгариши ишонарли даражада бўлмади. Томир эндотелиал дисфункцияси кўрсаткичи бўлган эндотелин-1 ҳамда елка артериясининг доплерометридаги кўрсаткичининг силжиши ҳам динамикада бошланғич қийматга нисбатан ишонарли фарқ билан ўзгармади ( $p > 0,05$ ).

Секукиномаб билан даволаш фонидида бўлган II гуруҳ беморлари 1 ой давомида динамик кузатилганида касаллик фаоллигининг пасайиши

аниқланди ва бу 6 ой давом этди. Яллиғланиш кўрсаткичларининг ижобий динамикаси, яъни С-реактив оксил даражасининг, шунингдек, яллиғланишга қарши ЎНО - $\alpha$  ва ИЛ-17А цитокинлари даражасининг сезиларли даражада пасайиши кузатилди. Динамикада С-реактив оксил даражаси  $30,4 \pm 14,3$  мг/л дан  $17,5 \pm 7,6$  мг/л ( $p < 0,05$ ) гача, ЎНО- $\alpha$   $10,4 \pm 2,1$  пг/мл дан  $5,8 \pm 0,6$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) гача, ИЛ-17А-  $78,5,1 \pm 11,4$  пг/мл дан  $53,7 \pm 12,1$  пг/мл гача ( $p < 0,05$ ) пасайди. Эндотелин-1 қиймати ва томир эндотелийсининг функционал ҳолатини белгиловчи кўрсаткич даволаш негизда сезиларсиз камайди ҳамда кўрсаткичлар ўртасидаги фарқ статистик ишонарсиз даражада бўлди ( $p > 0,05$ ).

Тадқиқотнинг III гуруҳини динамикада назорат қилиш натижалари яллиғланиш маркери ва яллиғланиш олди цитокинлари кўрсаткичларини ишонарли даражадаги силжишини кўрсатди: С-реактив оксил  $34,2 \pm 11,3$  мг/л дан  $14,8 \pm 2,1$  мг/л гача, ЎНО- $\alpha$   $11,6 \pm 1,7$  пг/мл дан  $6,6 \pm 0,5$  пг/мл гача ( $p < 0,05$ ), ИЛ-17А-  $88,2 \pm 15,7$  пг/мл дан  $51,9 \pm 18,1$  пг/мл гача ( $p < 0,05$ ) пасайди. Шу билан бирга, эндотелин-1 кўрсаткичи  $283,5 \pm 24,67$  пг/мл дан  $94,8 \pm 11,49$  пг/мл гача камайди (жад. 3).

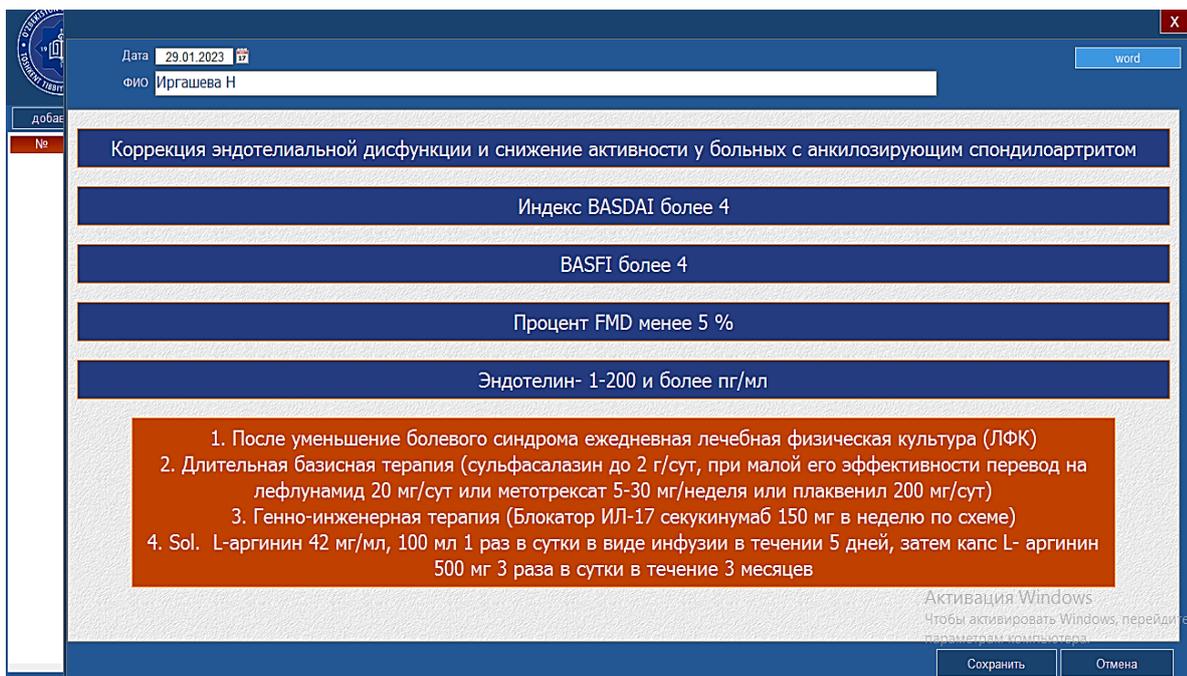
### 3-жадвал

#### Тадқиқот гуруҳларида даволаш негизда иммун-яллиғланиш кўрсаткичлар динамикаси

Кўрсаткичлар		I гуруҳ (БТ) (n=20)	II гуруҳ (БТ+Секукиномаб) (n=20)	III гуруҳ (БТ+Секукиномаб+ L-аргинин) (n=20)
<b><math>\alpha</math>-ЎНО (пг/мл)</b>	<i>Даводан олдин</i>	$9,6 \pm 1,3$	$10,4 \pm 2,1$	$11,6 \pm 1,7$
	<i>I ой</i>	$8,8 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,6^*$	$6,6 \pm 0,5^{\&}$
<b>ИЛ-17А (пг/мл)</b>	<i>Даводан олдин</i>	$80,3 \pm 19,2$	$78,5,1 \pm 11,4$	$88,2 \pm 15,7$
	<i>I ой</i>	$74,7 \pm 16,4$	$53,7 \pm 12,1^*$	$51,9 \pm 18,1$
<b>СРО (мг/л)</b>	<i>Даводан олдин</i>	$28,6 \pm 9,1$	$30,4 \pm 14,3$	$34,2 \pm 11,3$
	<i>I ой</i>	$19,2 \pm 4,7^*$	$17,5 \pm 7,6^*$	$14,8 \pm 2,1^*$

**Изоҳ:** даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан ишонарли фарқ \* $p < 0,05$ , & $p < 0,01$

Биз илгари COVID-19 ўтказган анкилозланувчи спондилоартрит билан оғриган беморларда эндотелиал дисфункцияни коррекциялаш алгоритмини ишлаб чиқдик, унинг асосида «Анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда эндотелиал дисфункцияни коррекциялаш ва касаллик фаоллигини камайтириш учун электрон дастури» яратилди ва 13.01.2023 йилдаги 21578 рақамли DGU рўйхатга олинганлиги тўғрисидаги гувоҳнома олинган. Дастур ревматологлар ва терапевтлар учун мўлжалланган бўлиб, у эндотелин-1 кўрсаткичи (пг/мл), елка артерияси диаметрининг ўсиш кўрсаткичи  $\Delta D, \%$  ва BASDAI фаоллик индексини инобатга олиб, даволаш бўйича тавсияларни ўз ичига олади. Муайян кўрсаткичларнинг ўзгаришига қараб, дастур тегишли босқичма-босқич даволашни, жумладан, асосий терапияни, биологик фаол препаратларни ва эндотелиал дисфункцияни коррекциялашни тавсия қилади (6-расм).



**6–расм. Анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда эндотелиал дисфункцияни коррекциялаш бўйича электрон дастури**

## ХУЛОСАЛАР

1. COVID-19 ўтказмаган беморларга нисбатан COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган беморларда касалликнинг клиник кечиши яққол фаоллиги ва аксиал белгиларнинг авж олиб бориши ҳамда бўғим синдромининг агрессив намоён бўлиши хусусиятига эга.

2. COVID-19 ўтказган беморларда АС умуртқа поғонаси тузилмасидаги ўзгаришларни авж олиб борилиши билан бирга кечади ва mSASSS, BASRI-spine ва BASRI-hips, BASRI-total каби рентгенологик индексларни қисқа муддат давомида ортиши кузатилади.

3. Ўтказилган коронавирус инфекцияси фонида АС нинг кечиши CD 3+, CD 4+ ва CD8+ хужайралари қийматини пасайиши билан кечиб, тизимли яллиғланишдан далолат беради.

4. COVID-19 ўтказган АС билан оғриган беморларда тизимли яллиғланишни авж олиб борилиши ва ИЛ-17А миқдорини ортиқча ишлаб чиқарилиши негизида томир эндотелиал дисфункцияси кузатилади ва бу эндотелин-1 миқдорини сезиларли ошиши билан намоён бўлади. Бундан ташқари, касаллик фаоллигини ортишига боғлиқ равишда эндотелин-1 кўрсаткичининг ошиши ҳамда эндотелиал дисфункция ортишидан далолат беради.

5. COVID-19 ўтказган АС билан оғриган беморларда базис даво негизида оксид азот донатори бўлган L- аргинин ҳамда ИЛ-17А ингибитори бўлган секукинумабни қўллаш тизимли яллиғланиш кўрсаткичларини пасайишига сабаб бўлади. Шу билан бирга, улар ЭБВД динамикасини яхшиланишига ва  $\Delta D$  5,1 дан 12,2% гача,  $\Delta Vps$  (23,1- 31,4%) ва  $\Delta Ved$  (19,7% - 29,2%) кўтарилишига ҳамда RI ва PI меъёрлашишига ҳам олиб келди.

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

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**РАХИМОВА МАДИНА БОХОДИРОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО  
СПОНДИЛОАРТРИТА НА ФОНЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

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

**ТАШКЕНТ – 2023**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан за № B2022.2.PhD/Tib2676.**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:**

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

**Официальные оппоненты:**

**Нуриллаева Наргиза Мухтархановна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Самаркандский государственный  
медицинский университет**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 год.  
(Протокол рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 года)

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

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

**А.Л. Аляви**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным ВОЗ на сегодняшний день анкилозирующий спондилоартрит считается одной из важнейших социально-экономических проблем и является одной из причин инвалидности среди населения всего мира. Согласно данным Европейской антиревматической лиги, «...частота встречаемости анкилозирующего спондилоартрита составляет от 0,1 до 1,4% на 10 000 населения в год, а заболеваемость среди мужчин в 2-4 раза выше, чем среди женщин»<sup>1</sup>. С началом пандемии COVID-19 частота госпитализации больных аутоиммунными ревматическими заболеваниями возросла до 46% по сравнению с общей популяцией. Высокая восприимчивость к вторичному инфицированию на фоне иммуносупрессивной терапии является одной из причин ухудшения прогноза у данных больных. Это обуславливает необходимость более дифференцированного подхода к диагностике и лечению АС и проведения дальнейших исследований в решении данной проблемы.

На сегодняшний день во всем мире проводятся ряд научных исследований, посвященных изучению влияния перенесенной COVID-19 на течение и прогноз анкилозирующего спондилоартрита, а также оценку эндотелиальной дисфункции на фоне системного воспаления, имеющей общие патогенетические механизмы с COVID-19 и лежащей в основе развития неблагоприятных осложнений у больных с АС. При этом всестороннее изучение взаимосвязи эндотелиальной дисфункции с системным воспалением и активностью анкилозирующего спондилоартрита, роли эндотелина-1 в ранней диагностике ЭД, разработка методов ее коррекции, а также мероприятия, направленные на ведение больных с АС, перенесших COVID-19 и улучшение их качества жизни, являются актуальными направлениями в практической медицине.

Перед медицинскими работниками нашей республики поставлены ряд задач по усовершенствованию качества оказываемой медицинской службы населению, в том числе ее соответствия требованиям международных стандартов. В настоящее время «...в нашей стране предпринимаются масштабные комплексные меры по решению задач по улучшению качества оказываемой медицинской помощи, повышению доступности и качества оказываемых в стране медицинских и социальных услуг, формированию здорового образа жизни среди населения, внедрение в практику современных методов диагностики и лечения»<sup>2</sup>. В то же время представителями здравоохранения проводятся мероприятия, направленные на усовершенствование реабилитации пациентов в постковидном периоде. Исходя из этого, считается важным проведение дальнейших исследований по

---

<sup>1</sup> World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2014/en/statistics.htm>; 2014

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы»

усовершенствованию диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с анкилозирующим спондилоартритом, а также оптимизация соответствующих методов лечения с целью предотвращения развития неблагоприятных осложнений и снижения риска инвалидизации.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит реализацией задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 22 января 2022 г. № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Указе Президента № УП-5124 от 25 мая 2021г «О мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и Указе Президента №УП-215 от 25 апреля 2022 г. «О дополнительных мерах по доступности первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности оказания медицинских услуг», а также показаний селекторных собраний по вопросам лечения больных, инфицированных COVID-19, и предупреждения распространения инфекции, а также других нормативных актах, связанных с данной сферой.

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

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время одними из важных задач по улучшению качества жизни и предупреждения ранней инвалидизации у больных с анкилозирующим спондилоартритом является ранняя диагностика как заболевания, так и факторов, усугубляющих его течение. В метаанализе Sari I. и соавт. приведены данные неблагоприятных событий, развивающихся у больных с АС на фоне дисфункции эндотелия, а также даны результаты оценки ЭД, как предрасполагающего фактора к тяжелому течению АС.

На сегодняшний день достаточно широко изучаются патогенетические механизмы анкилозирующего спондилоартрита, особенности иммунного ответа на фоне коронавирусной инфекции, а также ведутся работы по усовершенствованию таргентной терапии. Достаточное внимание уделено изучению роли провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-17А и интерлейкина-23 и их критической роли в патогенезе АС (H. Tsukazaki, T. Kaito, 2020); доказана роль кишечного микробиота в патогенезе развития АС (Mark S. Hwang, 2021, Tavasolian F., 2021); установлены общие патогенетические механизмы гиперпродукции провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-17А при АС и COVID-19 (I. S. Benlidayi, 2020, Jin Wang, 2021); крупные исследования проводятся в области изучения асимметричного диметиларгинина в качестве маркера эндотелиальной дисфункции у больных с АС (Inci U, 2017, K. Fischer et al., 2022).

В Узбекистане в последние годы возросло количество научных работ, посвященных изучению особенностей АС. Несмотря на это, большинство работ ведутся в области изучения иммуно- патогенетических механизмов, особенностей поражения костно-суставных структур, системных осложнений, а также оптимизации терапии. Ряд исследований нашли свое отражение в

таких работах, как клинико-патогенетическое значение нарушения минерального обмена и методы его коррекции у больных АС (Набиева Д.А., 2022); особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, полиморфизма HLA-B27, особенности поражения костных структур в зависимости от иммуно-воспалительных показателей при АС (Ахмедов Х.С., Абдурахманова Н.М., 2022), особенности повреждения почек, изменений мочевого осадка, а также влияние поражений почек на течения АС (Наимова Ш.А., 2021) и другие.

Несмотря на вышеуказанные источники литературы, следует сделать вывод, что не уделено достаточного внимания оценке эндотелиальной дисфункции, ее маркеров, взаимосвязи с системным воспалением и влияние на прогноз у больных с АС, перенесших COVID-19; кроме того, не уделено внимание коррекции эндотелиальной дисфункции, а также лечению АС у больных, перенесших COVID-19. Учитывая, что анкилозирующий спондилоартрит обладает особенностью развития ранней инвалидизации, а дисфункция эндотелия, в свою очередь, является предрасполагающим фактором развития, в первую очередь, сердечно-сосудистых, почечных событий, ранняя диагностика и своевременное лечение заболевания имеют важное практическое значение.

**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 «Разработка новых путей повышения эффективности диагностики, профилактики и лечения внутренних болезней» (2020-2022 гг.) № 01.1500214.

**Целью исследования** явилось оценка влияния эндотелиальной дисфункции на клинико-иммунологические показатели у больных АС, перенесших COVID-19, а также оптимизация лечебно-профилактических мер.

**Задачи исследования:**

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

оценить состояние функции эндотелия (вазорегулирующей и маркеров его повреждения) при АС у больных, перенесших COVID-19 и их влияние на системное воспаление;

оценить особенности провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления у больных с АС, перенесших COVID-19;

оптимизировать метод профилактики заболевания у больных с АС, перенесших COVID-19 с учетом клинических и иммунологических сдвигов на фоне ЭД;

**Объектом исследования** взяты 100 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом, находившихся на лечении в 3-городской клинической больнице г.Ташкента с 2020-2022 гг. и 30 практически здоровых добровольцев без отягощенного ревматологического анамнеза контрольной группы.

**Предметом исследования** явились особенности клинической картины анкилозирующего спондилита у больных, перенесших COVID-19,

особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета, показатели провоспалительных цитокинов, маркеры дисфункции эндотелия, показатели вазорегулирующей функции эндотелия, методы коррекции ЭД и принципы лечебной тактики АС.

**Методы исследований.** В исследовании были использованы общеклинические, клиничко-функциональные, биохимические, иммунологические, иммуноферментные, рентгенологические, ультразвуковые и статистические методы исследования.

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

установлено, что у больных с анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19, выраженность эндотелиальной дисфункции непосредственно связана с достоверными сдвигами показателей эндотелина-1 и эндотелий-зависимой вазодилатации;

обоснована роль гиперцитокиемии в нарушении функции эндотелия сосудов ( $\Delta D$ ,  $\Delta V_{ed}$ , PI и  $\Delta V_{ps}$ ) и его прогрессировании у больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19;

установлены изменения в экспрессии CD3+, CD4+ и CD8+ дифференцирующих агентов клеточного иммунитета и установлена их роль в развитии дисфункции эндотелия сосудов у больных, перенесших COVID-19;

установлено, что ингибирование ИЛ-17А и коррекция дисфункции эндотелия способствует восстановлению процессов системного воспаления у больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

доказано, что у больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19, прогрессирование системного воспаления играет важную роль в развитии дисфункции эндотелия сосудов;

обоснована необходимость оценки маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 и показателей эндотелий-зависимой вазодилатации наряду с провоспалительными цитокинами (ИЛ-17А и ФНО- $\alpha$ ) в целях оптимизации лечения с последующей коррекцией эндотелиальной дисфункции;

оптимизация лечебных и профилактических мероприятий, направленных на снижение активности заболевания и коррекцию эндотелиальной дисфункции, привела к повышению эффективности лечения, продлению ремиссии и предотвращению ранней инвалидизации у больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19.

**Достоверность результатов исследования** обоснована правильностью теоретического подхода и методов, использованных в исследовании, методологической точности исследования, достаточностью отбора материала, достаточным количеством обследованных больных, современностью используемых методов, обработанностью при помощи необходимых клинических, биохимических, иммуноферментных, инструментальных и статистических методов, анализированием клинических, патогенетических механизмов развития эндотелиальной дисфункции у больных АС, сравнительным анализом зарубежных и отечественных исследований и

разъяснением мероприятий, направленных на диагностику и лечение заболевания, утверждением сделанных заключений и полученных результатов уполномоченными структурами.

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

Научная значимость исследования обоснована особенностями клинического течения анкилозирующего спондилоартрита на фоне эндотелиальной дисфункции и перенесенной коронавирусной инфекции и более детальным изучением механизмов развития ЭД и ее взаимосвязи с иммуно-воспалительными процессами.

Практическая значимость исследования обоснована оптимизацией лечебно- профилактических мероприятий, направленных на ингибирование ИЛ-17А и коррекцию эндотелиальной дисфункции, с последующим улучшением качества жизни и снижением риска ранней инвалидизации больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты изучения течения АС на фоне эндотелиальной дисфункции и оптимизации лечебно- профилактических мероприятий у больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19 внедрены в практику 3-городской клинической больницы на основании приказа №46 от 7.12.2022 и 22-семейной поликлиники Ташкентской области на основании приказа №14 от 2.12.2022;

ранняя диагностика дисфункции эндотелия сосудов у больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19, позволила предотвратить прогрессирование заболевания и сэкономить бюджетные средства на 3 600 000 сум и внебюджетные средства на 1 200 000 сум в пользу одного больного;

ранняя диагностика гиперцитокинемии и нарушений функции эндотелия сосудов у больных анкилозирующим спондилитом, перенесших COVID-19, позволила оптимизировать лечебно- профилактические мероприятия. В результате, срок пребывания больного в стационаре сократился с 14,8 дня до 10,07 дня, отмечено снижение суммы выплаты за пребывание в стационаре на 178 тыс.сум, у 70% больных удалось перевести заболевание в период ремиссии;

изучение взаимосвязи экспрессии дифференцирующих антигенов клеточного иммунитета и нарушений функции эндотелия сосудов у больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19, позволило уменьшить иммунно-воспалительный процесс путем применения базисных препаратов, а в результате сокращения сроков пребывания в стационаре на несколько дней уменьшилась потребность в медикаментозном лечении;

Оптимизация лечебно- профилактических мероприятий у больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19, позволила продлить период ремиссии и сэкономить внебюджетные средства на 960 000 сумов.

Внедрение в клиническую практику полученных результатов исследования позволило провести раннюю диагностику анкилозирующего спондилоартрита и эндотелиальной дисфункции в условиях первичного звена

здравоохранения, предупредить развитие системных осложнений, ранней инвалидизации и прогрессирование заболевания, продлить период трудоспособности, сэкономить бюджетные средства, затрачиваемые на лечение, обследование и диагностику, а также улучшить качество жизни больных АС, перенесших COVID-19.

С целью внедрения в другие лечебно-профилактические учреждения результатов исследования и научной новизны «Особенности течения анкилозирующего спондилоартрита на фоне эндотелиальной дисфункции у больных, перенесших COVID-19» Рахимовой Мадины Боходировны, в Министерство здравоохранения направлено письмо №03/4824 Ташкентской медицинской академии от 24 ноября 2022 года.

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

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертационной работы опубликовано 11 научных работ, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций, из них 4 в республиканских и 3 в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Объем диссертации составляет 120 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 «**Современный взгляд на дисфункцию эндотелия у больных анкилозирующим спондилоартритом (обзор литературы)**» освещены данные зарубежной и отечественной литературы. Описаны патогенетические механизмы развития эндотелиальной дисфункции на фоне системного воспаления, проанализирован ряд специфичных маркеров эндотелиальной дисфункции, их роль на разных уровнях ее повреждения, особенности клинического течения АС на фоне ЭД и перенесенной коронавирусной инфекции, проанализирован современный взгляд на роль дисфункции эндотелия в развитии системных осложнений, проведен системный анализ терапевтических подходов к лечению АС. Проанализированы и приведены современные данные по изучению влияния COVID-19 на течение АС, а также общие его патогенетические механизмы с эндотелиальной дисфункцией.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы оценки клинических, патогенетических и иммунологических аспектов анкилозирующего спондилоартрита и эндотелиальной дисфункции**» приводится дизайн исследования, материалы и методы исследований, клиническая характеристика больных, использованные методы статистической обработки результатов исследования. В основу работы положены результаты обследования 100 пациентов с АС. Группу здоровых были включены 30 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. В свою очередь, больные были разделены на две группы- основную и контрольную. Основную группу составили 60 больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесшие COVID-19, средний возраст которых составил  $42,6 \pm 6,2$  лет, мужчин-53 (88,3%), женщин-7 (11,7%), средняя продолжительность заболевания АС на момент исследования составила  $9,4 \pm 1,72$  года. Контрольную группу составили 40 больных АС, не переносившие COVID-19, средний возраст которых составил  $44,2 \pm 5,8$  лет, мужчин-31 (77,5%), женщин-9 (22,5%), со средней продолжительностью заболевания  $12,1 \pm 2,41$  лет. Аксиальная форма встречалась у 41 (68,3%), периферическая форма – у 19 (31,7%) пациентов основной группы, тогда как в контрольной группе частота встречаемости аксиальной и периферической форм составили 23 (57,5%) и 17 (42,5%) соответственно. Носительство HLA-B27 аллеля было выявлено у 86% пациентов с АС.

Группу здоровых составили 30 практически здоровых добровольцев, из них 19 (63,3%) мужчин 11 (36,7%) женщин, средний возраст которых составил  $40,6 \pm 3,1$  лет.

На основании анамнестических данных у исследованных пациентов были выявлены следующие факторы риска, предшествовавшие развитию АС: наследственная предрасположенность отмечена у 16 (26,6%) больных, тогда как перенесенные вирусные или бактериальные инфекции явились факторами всего лишь у 5(9,4%) больных, дебют заболевания после переохлаждения отмечался у 14(24,5%) больных, травмы способствовали развитию АС у 6(10,7%) больных, 5(11,4%) больных занимались тяжелым физическим трудом и 10(17,4%) больных появление первых клинических симптомов АС ни с чем не связывали.

Анализ частоты обращаемости показал наибольшую первичную обращаемость пациентов к специалистам– неврологам, ревматологам и терапевтам. При этом большинству пациентам обеих групп 76% (46) и 72,5(29) соответственно выставлялся диагноз “остеохондроз пояснично- крестцового отдела позвоночника”. Пациентам основной и контрольной группы при наличии артрита периферических суставов чаще всего выставлялся диагноз “ревматоидный артрит” 13,3%(8) и 15%(6) , “реактивный артрит”- 8,3%(5) и 7,5%(3) соответственно.

Активность болезни и выраженность суставного синдрома определялась шкалами ASDAS и BASDAI, для изучения функциональной активности больных АС использовался индекс BASFI, оценка болезненных энтезисов проводилось с помощью шкалы MASES, метрологический 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 сакроилеита, МРТ/МСКТ позвоночника с целью оценки поражения костно-суставных структур и проводилась оценка по шкалам mSASSS, BASRI- spine, BASRI - hips, BASRI-total для определения степени прогрессирования поражения позвоночника.

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 проводилось методом ИХЛА, концентрация маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1, провоспалительных цитокинов интерлейкин-17 А, интерлейкин-6, ФНО- $\alpha$  проводилось методом ИФА. Исследование функционального состояния эндотелия проводилось методом ультразвуковой доплерографии правой плечевой артерии с помощью компрессионной пробы.

Всем больным проводились анкетирование с учетом оценки качества жизни по опроснику EuroQol-5D, динамика эффективности терапии оценивалась в процентном соотношении, в соответствии с критериями ASAS (ASAS20, ASAS40 и ASAS60), динамика коррекции эндотелиальной дисфункции оценивалась на основании концентрации эндотелина-1 и доплеровских параметров плечевой артерии.

В третьей главе диссертации **«Клинико-лабораторные особенности проявления АС у больных, перенесших COVID-19»** проанализированы результаты клинического, биохимического, функционального методов исследований 100 больных с АС.

Анализ дебюта заболевания у пациентов основной и контрольной групп показал, что у 68,3% (41) и 65% (28) пациентов обеих групп соответственно на первый план выходил болевой синдром в поясничной области позвоночника. Наряду с этим боль в грудном отделе позвоночника отмечали 5% (3) и 7,5% (3), в шейном отделе- 11,7(7) и 10% (4) пациентов соответственно. Вторыми по выраженности клинической симптоматики начала заболевания были боли в периферических суставах, которые были более выражены у пациентов основной группы. В дебюте артрит коленного сустава отмечали 20% (12) и 17,5% (7), плечевых суставов – 8,3% (5) и 10% (4) пациентов основной и контрольной групп соответственно.

Изучение аксиальных проявлений АС показало выраженность болей в позвоночнике у 47 (78,3%), утренней скованности у 42 (70%) и ее длительной продолжительности  $96,7 \pm 19,2$  мин у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы- 28(70%), 26 (65%) и  $68,4 \pm 11,3$  мин соответственно.

Ограничение движения в позвоночнике как во фронтальной, так и в сагиттальной плоскостях также было более выражено в основной группе, чем в контрольной и наблюдалось у 46 (76,7%) и 22(55%) пациентов соответственно. Отмечены достоверные различия ( $p < 0,005$ ) по частоте встречаемости коксита- 35%, энтезитов- 45% и дактилита -11,7% у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы – 32,5%, 27,5%, 5% соответственно (рис.1).

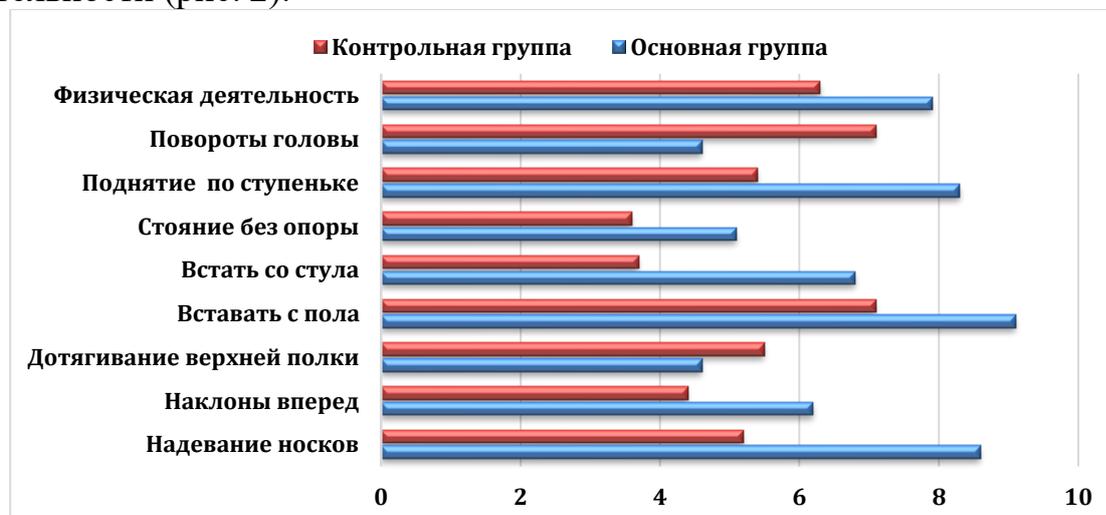
Активность заболевания в исследуемых группах показала высокую активность заболевания по ВАШ у больных, перенесших COVID-19 ( $7,04 \pm 1,08$ ), и была в 1,5 выше по сравнению с показателями тех, кто не переносил COVID-19 ( $4,0 \pm 0,81$ ) ( $p < 0,05$ ). Индексы BASDAI и ASDAS<sub>CRP</sub> показали очень высокую активность заболевания ( $5,8 \pm 0,32$  и  $4,9 \pm 0,45$ ) у больных основной группы и высокую активность ( $4,1 \pm 0,621$  и  $3,2 \pm 0,61$ ) в контрольной группе. Сравнительный анализ результатов по опроснику BASDAI показал, что наиболее высокие баллы приходились в основной группе пациентов при оценке выраженности болей в шее, спине и ТБ суставах ( $6,7 \pm 0,43$ ), уровень болей в суставах в течении недели ( $7,1 \pm 0,47$ ) и длительность утренней скованности ( $6,2 \pm 0,66$ ) по сравнению со контрольной группой ( $4,2 \pm 0,44$ ,  $4,1 \pm 0,71$  и  $4,5 \pm 0,32$  соответственно).



**Рис. 1 Сравнительная характеристика клинических проявлений АС у больных, перенесших и не переносивших COVID-19 (%).**

Изучение функциональной активности показало достоверно высокие показатели ( $p < 0,05$ ) индекса BASFI у больных основной группы  $6,8 \pm 0,62$ , по сравнению с контрольной группой-  $4,8 \pm 0,43$ . В частности, пациенты затруднялись в выполнении таких задач, как надевание носков, самостоятельное вставание с пола, поднятие по ступеньке без особого труда, а

также занятие активными деятельности (физкультура, работа в огороде и т.д.), в то время, как больные контрольной группы затруднялись в выполнении поворотов головы, самостоятельном вставании с пола и выполнении трудовой деятельности (рис. 2).



**Рис.2. Результаты оценки функциональной активности по BASFI**

Оценка качества жизни по опроснику EuroQol-5D показала, что больные, перенесшие COVID-19, затруднялись в выполнении повседневных задач, уходе за собой, ощущали более выраженные ограничения движения и боль и дискомфорт, что влекло за собой чувство тревоги и депрессию.

Изучение особенностей течения COVID-19 у исследуемых групп показало, что у 35,3% и 30,9% больных заболевание протекало в легкой и средней степени тяжести с симптомами интоксикации, лихорадки и потерей вкуса и запаха у большинства больных, тогда как кашель и астенический синдром отмечались в меньшей степени.

Исследование изменений костно-суставных структур и позвоночника показало, что у больных в постковидном периоде изменения структуры позвоночника были более выражены и проявлялись остеопорозом тел позвонков- 56,7%, синдесмофитами- 51,7%, воспалит отеком костного мозга- 26,7% и анкилозом-23,3% у больных основной группы по сравнению с контрольной группой- 30,0%, 32,5%, 17,5% и 12,5% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Изучение клеточного звена иммунитета показало значительное снижение CD3+ в основной группе ( $30,6 \pm 7,1\%$ ) по сравнению с контрольной группой ( $55,2 \pm 8,4$ ) и здоровыми ( $59,9 \pm 9,5\%$ ) ( $p < 0,05$ ). CD4 был достоверно ( $p < 0,05$ ) снижен в основной группе ( $21,5 \pm 1,3\%$ ) по сравнению с контрольной группой и здоровыми ( $32,2 \pm 4,7\%$  и  $37,1 \pm 8,3$ ). При исследовании количества CD8 было отмечено достоверное снижение ( $p < 0,05$ ) в основной группе ( $15,6 \pm 2,4\%$ ) по сравнению с контрольной группой ( $24,2 \pm 3,1\%$ ) и здоровыми ( $27,1 \pm 2,9\%$ ). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженном аутоиммунном процессе у больных, перенесших COVID-19.

Изучение концентрации ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови показало достоверно высокие цифры, а именно повышение в 2,3 раза в основной группе ( $12,1 \pm 5,7$

пг/мл) относительно контрольной ( $5,3 \pm 0,69$  пг/мл;  $p < 0,05$ ), и в 13,1 раз выше показателей практически здоровых лиц ( $0,97 \pm 0,13$ ) ( $p < 0,001$ ).

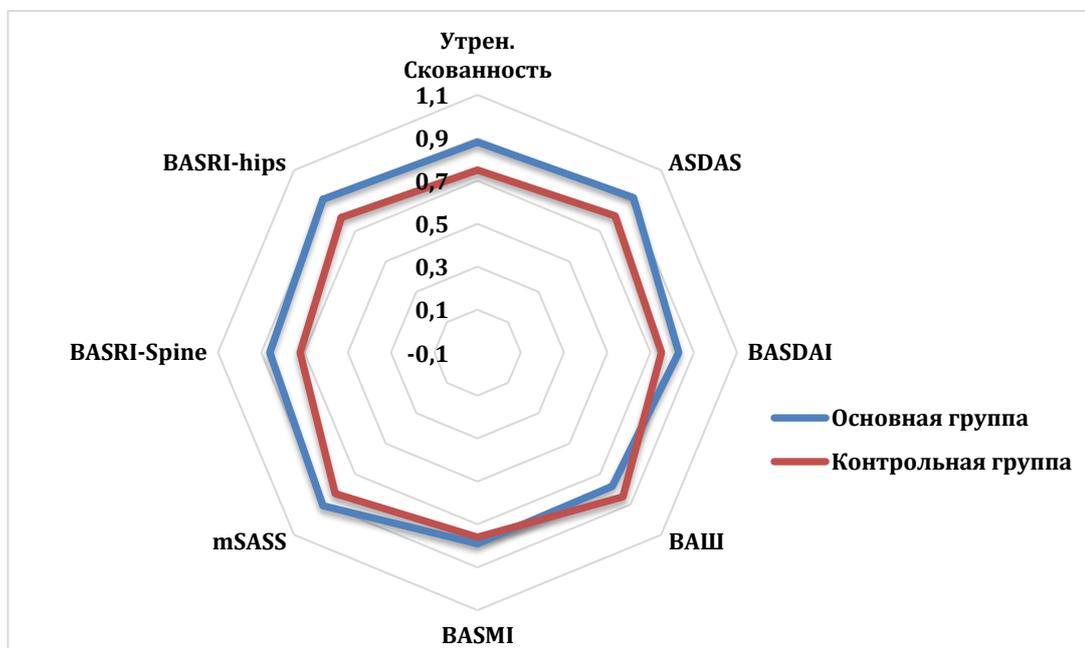
Изучение концентрации ИЛ-17А в сыворотке крови показало достоверно высокие цифры в основной группе ( $84,7 \pm 15,4$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) относительно контрольной ( $27,1 \pm 8,3$  пг/мл;  $p < 0,05$ ), что показало повышение в 3,5 раз. В то же время показатели ИЛ-17А основной группы превышали значения таковых у практически здоровых ( $5,9 \pm 0,97$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) в 14,3 раза, что также свидетельствует о более выраженном и стойком воспалительном процессе на фоне перенесенного COVID-19 (табл.1).

**Таблица 1**

**Значения ИЛ-17А и ФНО- $\alpha$  в исследуемых группах**

Показатель	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=60)	Здоровые (n=30)	p
ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	$12,1 \pm 5,7^{* \#}$	$5,3 \pm 0,69^{\&}$	$0,97 \pm 0,13$	$p^{*} < 0,05$ ; $p^{\&} < 0,05$ ; $p^{\#} < 0,001$
ИЛ-17А (пг/мл)	$84,7 \pm 15,4^{* \#}$	$27,1 \pm 8,3^{\&}$	$5,9 \pm 0,97$	$p^{*} < 0,05$ ; $p^{\&} < 0,02$ ; $p^{\#} < 0,001$

Примечание: p – достоверность различий: \* - между основной и контрольной группами, & - между контрольной группой и здоровыми и # - между основной группой и здоровыми.



**Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь между клинично-функциональными показателями анкилозирующего спондилоартрита и ИЛ-17А в двух исследуемых группах**

Анализ корреляционной связи между ИЛ-17А и признаками активности (ASDAS, BASDAI), болевого синдрома по ВАШ, утренней скованностью,

метрологическим индексом BASMI, рентгенологическими индексами BASRI-spine, BASRI-hips, mSASS, показал сильную положительную корреляционную взаимосвязь основной группе и умеренную в контрольной (рис.3), что указывает на неотъемлемую роль ИЛ-17А в патогенезе АС.

Четвертая глава диссертационной работы под названием «Функциональное состояние эндотелия сосудов и результате лечебно-профилактических мер у больных с анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19» посвящена исследованию маркера эндотелиальной дисфункции и вазорегулирующей функции эндотелия, в ней также приведены результаты лечения, динамика клинического ответа в двух исследуемых группах.

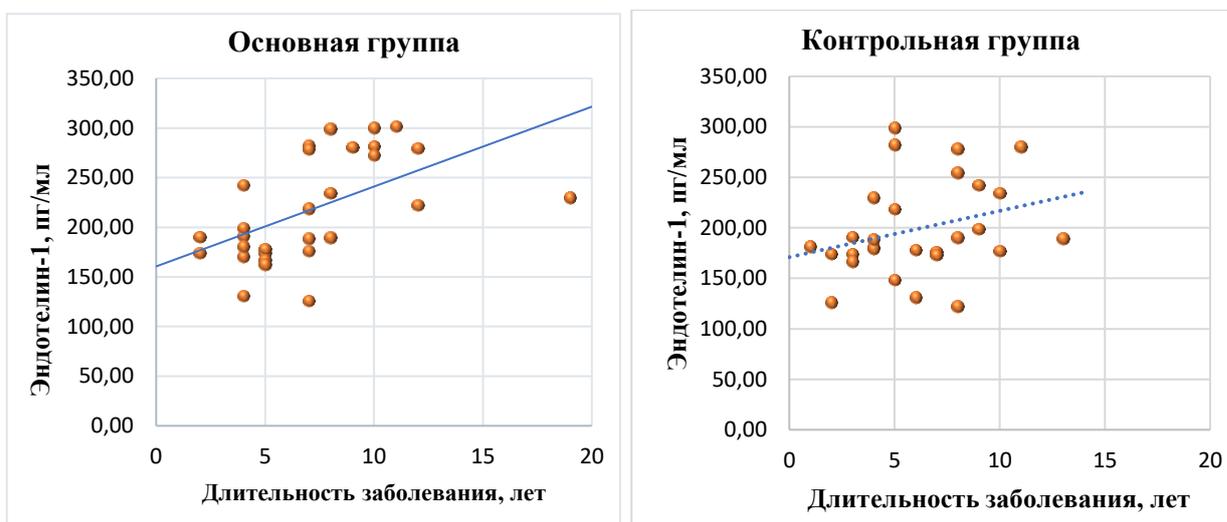
Изучение эндотелина-1, как специфического маркера эндотелиальной дисфункции, показало, что уровень эндотелина-1 был достоверно выше в 1,2 раза в основной группе по сравнению контрольной группой ( $309,6 \pm 47,11$  пг/мл против  $252,7 \pm 37,09$  пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ), тогда как показатели контрольной группы превосходили показатели здоровых в 5 раз ( $p < 0,01$ ) (рис. 4). Полученные нами данные свидетельствуют о выраженной дисфункции эндотелия у больных в постковидном периоде.



**Рис.4. Показатели эндотелина-1 (пг/мл) в исследуемых группах.**

*Примечание: достоверные различия показателей  $p < 0,05$  \* - между основной и контрольной группами; \*\* - между контрольной группой и здоровыми; # - между основной группой и здоровыми*

Анализ взаимосвязи уровня эндотелина-1 с длительностью анкилозирующего спондилоартрита показан на рисунке 6. Как видно на рисунке, обнаружена сильная корреляционная связь ( $r=0,75$ ) между длительностью заболевания и уровнем эндотелина-1 в основной группе. Во контрольной группе установлена слабая корреляционная связь ( $r=0,481$ ) между вышеуказанными параметрами. Полученные данные свидетельствуют о том, что чем выше длительность анкилозирующего спондилоартрита, тем выраженнее повреждения эндотелия.



**Рис.5. Корреляционная связь эндотелина-1 с продолжительностью анкилозирующего спондилоартрита в исследуемых группах**

Основываясь на полученных данных, нами был проведен многофакторный корреляционный анализ эндотелина-1 с активностью заболевания и провоспалительными цитокинами- ФНО-  $\alpha$  и ИЛ-17А. Анализ показал сильную положительную корреляционную связь ЭТ-1 с индексами активности BASDAI ( $r=0.89$ ) и ASDAS-CPB ( $r=0.76$ ) в основной группе и слабую положительную связь ( $r=0.68$ ;  $r=0.62$  соответственно) в контрольной группе. Корреляционный анализ показал сильную положительную взаимосвязь между ЭТ-1 и ФНО-  $\alpha$  ( $r=0.91$ ) и ИЛ-17А ( $r=0.87$ ). Таким образом, следует отметить, что нарастание концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов на фоне перенесенной коронавирусной инфекции влияет на формирование эндотелиальной дисфункции у больных с АС.

Исследование функционального состояния эндотелия показало более низкие показатели эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в основной группе, а именно снижение показателя прироста диаметра плечевой артерии на 60 и 120 секундах после декомпрессии  $\Delta D=7,74\pm 0,82\%$  и  $10,3\pm 1,18\%$  соответственно, увеличение максимальной систолической скорости кровотока-  $\Delta V_{ps} = 78,3\pm 12,44\%$  по сравнению с показателями контрольной группы  $\Delta D=9,87\pm 1,47\%$  и  $13,6\pm 0,87\%$ ,  $\Delta V_{ps}=68,3\pm 9,64\%$  ( $p<0,05$ ) (табл.2). Более того, отмечено повышение пульсового индекса (PI) и индекса резистентности (RI) у больных, перенесших COVID-19, и составило  $3,19\pm 0,7$  и  $0,96\pm 0,4$  соответственно, тогда как показатели больных контрольной группы и здоровых достоверно не отличались ( $p>0.05$ ).

Анализ корреляционной взаимосвязи эндотелина-1 с показателями ультразвукового доплеровского исследования методом компрессионной пробы в основной группе показал достоверную корреляционную связь с показателем прироста диаметра плечевой артерии ( $r=-0.82$ ,  $p<0.05$ ), максимальной систолической скоростью кровотока ( $r=0.78$ ,  $p<0.05$ ) и пульсовым индексом ( $r=0.81$ ,  $p<0.05$ ).

Таблица 2

### Результаты ультразвукового доплеровского исследования плечевой артерии в исследуемых группах

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Здоровые
Исходная скорость кровотока, м/с	0,56±0,09*	0,67±0,13	0,87±0,09
Исходный диаметр ПА, мм	3,68±0,27	3,71±0,15	3,81±0,05
ΔD на 60 сек, %	7,74±0,82*	9,87±1,47**	14,37±1,23
ΔD на 120 сек, %	10,3±1,18*	13,6±0,87**	18,38±1,44
PI	3,19±0,7*	2,4±0,14	1,8±0,23
RI	0,96±0,4*	0,87±0,23	0,74±0,36

Примечание: \* - достоверные различия между основной и контрольной группами,  $p < 0,01$ ;  
 \*\* - достоверные различия между контрольной группой и здоровыми,  $p < 0,05$

Наряду с этим, многофакторный математический анализ корреляционной взаимосвязи вышеуказанных показателей в контрольной группе показал слабую корреляционную взаимосвязь между эндотелином-1 и показателем прироста диаметра плечевой артерии ( $r = -0.69$ ,  $p < 0.05$ ), максимальной систолической скоростью кровотока ( $r = 0.65$ ,  $p < 0.05$ ) и пульсовым индексом ( $r = 0.68$ ,  $p < 0.05$ ).

Отсюда следует, что у больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19, с повышением уровня эндотелина-1 отмечается снижение показателя прироста диаметра плечевой артерии, повышение максимальной систолической и снижение максимальной диастолической скорости кровотока, с соответствующим повышением показателя пульсового индекса.

В заключительном параграфе четвертой главы приводятся результаты коррекции эндотелиальной дисфункции на фоне лечения АС, изложена динамика клинического ответа в исследуемых группах. На этапе лечения больные были разделены на три группы: I группа ( $n = 20$ ) получала базисную терапию, которая включала сульфасалазин (при его непереносимости метотрексат или лефлуномид), глюкокортикостероиды (по показаниям), а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС); II группа ( $n = 20$ ) получала наряду с базисной терапией генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), ингибитор ИЛ-17 секукинумаб (Скафо) в дозировке 150 мг в виде подкожных инъекций интервалом в 2 недели; III группа ( $n = 20$ ) наряду с базисной терапией и ГИБП получала донатор оксида азота L- аргинин в дозировке 1 г в сутки в течении 1 месяца.

Динамическое наблюдение в I группе больных показало снижение C-реактивного белка и провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17А с  $28,6 \pm 9,1$  мг/л до  $19,2 \pm 4,7$  мг/л ( $p < 0.05$ ), с  $9,6 \pm 1,3$  пг/мл до  $8,8 \pm 0,4$  пг/мл ( $p > 0.05$ ), с  $80,3 \pm 19,2$  пг/мл до  $74,7 \pm 16,4$  пг/мл ( $p > 0.05$ ) соответственно. Однако достоверных различий в динамике провоспалительных цитокинов не отмечалось. Динамика показателей дисфункции эндотелия сосудов-эндотелина-1 и показателей доплерометрии плечевой артерии достоверно не отличались от исходных ( $p > 0.05$ ).

При динамическом наблюдении в течении 1 месяца у больных II группы на фоне лечения секукинумабом было достигнуто снижение активности заболевания, которая сохранялась в течении 6 месяцев. Наблюдалась положительная динамика показателей воспаления, а именно достоверное снижение уровня С-реактивного белка, а также уровня провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17А. Так, в динамике уровень С-реактивного белка снизился с  $30,4 \pm 14,3$  мг/л до  $17,5 \pm 7,6$  мг/л ( $p < 0.05$ ), уровень ФНО- $\alpha$  – с  $10,4 \pm 2,1$  пг/мл до  $5,8 \pm 0,6$  пг/мл ( $p < 0.05$ ), показатель ИЛ-17А- с  $78,5,1 \pm 11,4$  пг/мл до  $53,7 \pm 12,1$  пг/мл ( $p < 0.05$ ). Динамика уровня эндотелина-1 и показателей функционального состояния эндотелия сосудов показала незначительное снижение показателей, различия были не достоверны ( $p > 0.05$ ).

В третьей группе наблюдения динамика маркеров воспаления и провоспалительных цитокинов показала достоверные различия: отмечено снижение С-реактивного белка с  $34,2 \pm 11,3$  мг/л до  $14,8 \pm 2,1$  мг/л, уровень ФНО- $\alpha$  снизился с  $11,6 \pm 1,7$  пг/мл до  $6,6 \pm 0,5$  пг/мл ( $p < 0.05$ ), показатель ИЛ-17А- с  $88,2 \pm 15,7$  пг/мл до  $51,9 \pm 18,1$  пг/мл ( $p < 0.05$ ). Наряду с этим, отмечено достоверное снижение уровня эндотелина-1 с  $283,5 \pm 24,67$  пг/мл до  $94,8 \pm 11,49$  пг/мл (табл. 3).

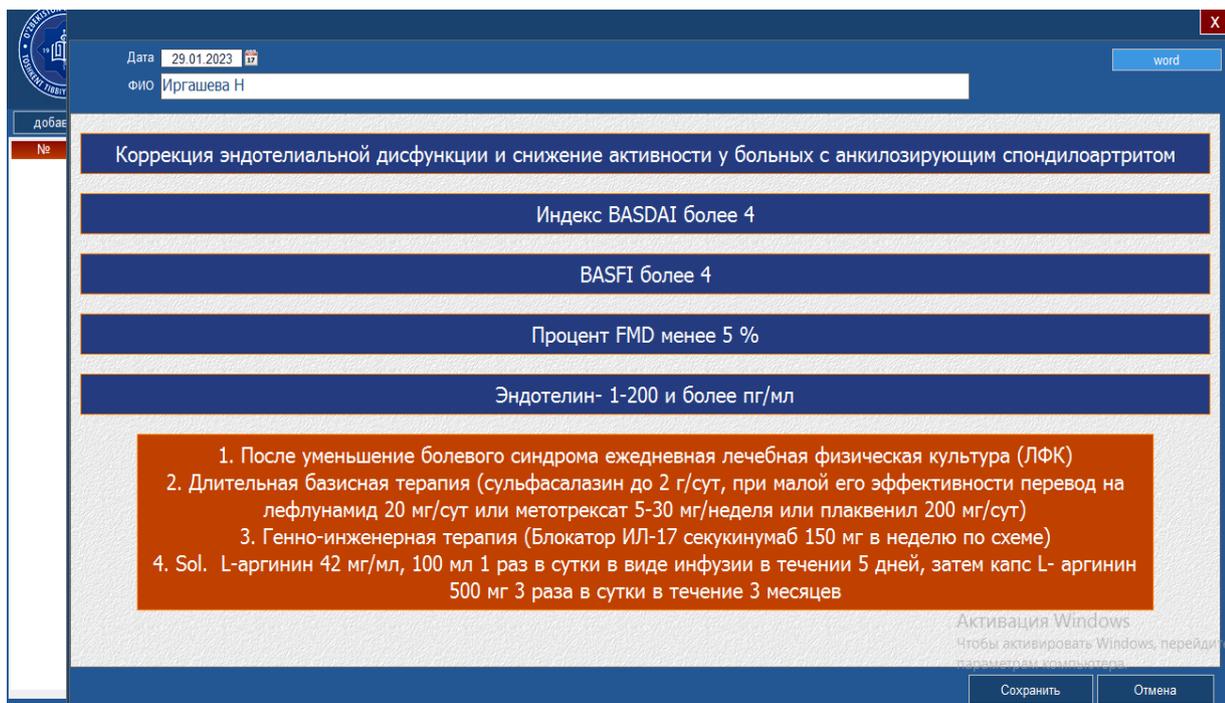
**Таблица 3**

**Динамика иммуно-воспалительных показателей на фоне терапии в исследуемых группах**

Показатели		I группа (БТ) (n=20)	II группа (БТ+Секукинумаб) (n=20)	III группа (БТ+Секукинумаб+ L-аргинин) (n=20)
ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	До лечения	9,6 $\pm$ 1,3	10,4 $\pm$ 2,1	11,6 $\pm$ 1,7
	1 месяц	8,8 $\pm$ 0,4	5,8 $\pm$ 0,6*	6,6 $\pm$ 0,5 <sup>&amp;</sup>
ИЛ-17А (пг/мл)	До лечения	80,3 $\pm$ 19,2	78,5,1 $\pm$ 11,4	88,2 $\pm$ 15,7
	1 месяц	74,7 $\pm$ 16,4	53,7 $\pm$ 12,1*	51,9 $\pm$ 18,1
СРБ (мг/л)	До лечения	28,6 $\pm$ 9,1	30,4 $\pm$ 14,3	34,2 $\pm$ 11,3
	1 месяц	19,2 $\pm$ 4,7*	17,5 $\pm$ 7,6*	14,8 $\pm$ 2,1*

Примечание: достоверность различий \* $p < 0,05$ , & $p < 0,01$  от отношению к показателям до лечения

Нами был разработан алгоритм коррекции эндотелиальной дисфункции у больных с анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19, на основании которого создана «ЭВМ программа коррекции эндотелиальной дисфункции и снижение активности у больных с анкилозирующим спондилоартритом» и получено свидетельство о регистрации DGU 21578 от 13.01.2023 года. Программа предназначена для ревматологов и терапевтов, в ней приведены рекомендации по лечению в зависимости от уровня эндотелина-1, пг/мл, показателя прироста диаметра плечевой артерии  $\Delta D, \%$  и индекса активности BASDAI . В зависимости от изменений в тех или иных показателях программа рекомендует соответствующее пошаговое лечение, включающее базисную терапию, ГИБП и коррекцию эндотелиальной дисфункции (рис.6).



**Рис. 6. Электронная программа по коррекции эндотелиальной дисфункции и снижению активности у больных с анкилозирующим спондилоартритом.**

## ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение АС у больных, перенесших COVID-19, отличается выраженной активностью и прогрессированием аксиальных проявлений, а также агрессивностью суставного синдрома в отличие от АС per se.

2. АС у больных, перенесших COVID-19 сопровождается прогрессированием структурных изменений в позвоночнике, поскольку наблюдается возрастание рентгенологических индексов в рамках mSASSS, BASRI- spine и BASRI-hips, BASRI-total за относительный короткий период.

3. На фоне перенесенной коронавирусной инфекции течение АС сопровождается подавлением CD 3+, CD 4+ и CD8+ клеток, что свидетельствует об отягощении системного воспаления.

4. На фоне прогрессирования системного воспаления и гиперпродукции ИЛ-17 у больных АС, перенесших COVID-19 происходит нарушение функции эндотелия сосудов, поскольку наблюдается значительное повышение эндотелина-1. Более того, с повышением активности заболевания увеличиваются показатели эндотелина-1, что указывает о возрастании эндотелиальной дисфункции.

5. Применение донатора оксида азота L- аргинина в комплексе с базисной терапией и ингибитором ИЛ-17 секукинумабом у больных с АС, перенесших COVID-19, способствует снижению показателей системного воспаления. Вместе с тем, он также способствует улучшению динамики ЭЗВД и увеличению  $\Delta D$  с 5,1 до 12,2%,  $\Delta Vps$  (23,1- 31,4%) и  $\Delta Ved$  ( 19,7% - 29,2%) и нормализации показателей RI и PI.

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

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**RAKHIMOVA MADINA BOHODIROVNA**

**FEATURES OF THE COURSE OF ANKYLOSING SPONDYLITIS  
AGAINST THE BACKGROUND OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN  
PATIENTS AFTER COVID-19**

**14.00.05 – Internal disease**

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

**TASHKENT-2023**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan under B2022.2.PhD/Tib2676.**

The dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

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

**Scientific adviser:** **Akhmedov Khalmurad Sadullayevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:** **Nurillaeva Nargiza Muhtarhanovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Aliahunova Mavjuda Yusupahunovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:** **Samarkand State Medical University**

The defense of the dissertation will take place on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 y., at \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Abstract of the dissertation sent out on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 year.

(mailing report №. \_\_\_\_ on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 year).

**A.G. Gadaev**

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

**D.A. Nabieva**

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

**A.L. Alyavi**

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

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study** was to study the effect of endothelial dysfunction on clinical and immunological parameters in patients with AS who had undergone COVID-19, as well as to optimize therapeutic and preventive measures.

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

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

it was found that in patients with ankylosing spondylitis who underwent COVID-19, the severity of endothelial dysfunction is directly related to significant changes in endothelin-1 and endothelin-dependent vasodilation;

substantiates the role of hypercytokinemia (IL-17A and TNF- $\alpha$ ) in vascular endothelial dysfunction and its progression in patients with ankylosing spondylitis who underwent COVID-19;

changes in the expression of CD3+, CD4+ and CD8+ differentiating agents of cellular immunity have been established and their role in the development of vascular endothelial dysfunction in patients with COVID-19 has been established;

substantiated the role of dysfunction of the vascular endothelium ( $\Delta D$ ,  $\Delta V_{ed}$ , PI and  $\Delta V_{ps}$ ) in the progression of systemic inflammation in patients with ankylosing spondylitis who underwent COVID-19;

it was found that inhibition of IL-17A and correction of endothelial dysfunction contributes to the restoration of systemic inflammation in patients with ankylosing spondylitis who underwent COVID-19.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on the assessment of AS activity against the background of endothelial dysfunction and optimization of therapeutic and preventive measures and methods for correcting endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis who underwent COVID-19, the following were developed:

approved the methodological recommendation "Method for assessing the progression of activity against the background of endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis who underwent COVID-19" (certificate of the Ministry of Health 8n-r / 1055 of October 3, 2022). This methodological recommendation made it possible to assess the activity of ankylosing spondylitis against the background of endothelial dysfunction;

Based on the obtained scientific results on optimization of therapeutic and preventive measures in patients with ankylosing spondylitis who underwent COVID-19, a methodological recommendation "Method for correcting endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis who underwent COVID-19" was developed and approved (certificate of the Ministry of Health 8n-p/ 1993 dated September 17, 2022)

the obtained scientific results for the purpose of early detection, differential diagnosis, early start of treatment and preventive measures are implemented in practical healthcare, in particular in the work of the 3-city clinical hospital and the 22-village family polyclinic of the Tashkent region (Certificate of the Ministry of

Health 8n-z / 654 dated December 9, 2022). The introduction of the results of the study into clinical practice made it possible to carry out early diagnosis of ankylosing spondylitis and endothelial dysfunction in primary health care, prevent the development of systemic complications, early disability and progression of the disease, prevent early disability by long-term preservation of working capacity, saving money spent on treatment and examination, and diagnostics, improving the quality of life of patients with AS who have undergone COVID-19.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the thesis is 120 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Rakhimova M.B., Akhmedov Kh.S., Buranova S.N. Endothelial dysfunction as a link in COVID-19 pathogenesis. // Журнал инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, – №3, 2022. – С.193-199 (14.00.00; № 15)

2. Рахимова М.Б., Ахмедов Х.С., Тагаева М.Х. Оценка кардиоваскулярных рисков у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом на фоне перенесенной коронавирусной инфекции. // O‘zbekiston terapiya axborotnomasi, 2022. – №3. – 103 б. (14.00.00; №7)

3. Рахимова М.Б., Ахмедов Х.С., Саидмуродова М.С. Оценка кардиоваскулярного риска на фоне эндотелиальной дисфункции у больных с анкилозирующим спондилоартритом. // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, №10. – 2022. – 158-163 б. (14.00.00; №13)

4. Rakhimova M., Akhmedov Kh., Tagaeva M., Sadikova S., Razakova F., Khalmetova F. Endothelin-1 biomarker features in patients with ankylosing spondylitis after COVID-19 // Journal of positive school psychology. Vol 6. #6, 2022. – p. 9369-9375 (14.00.00)

5. Rakhimova M., Akhmedov Kh., Buranova S., Tursunova L. Evaluation of cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis after COVID-19 // International journal of early childhood special education. Vol.14 Issue 05. – 2022, – p. 7171-7175 (14.00.00; Index: Web of science NAAS score (2021): 5.51)

6. Rakhimova M.B., Akhmedov Kh.S., Turaev I.A. Endothelial dysfunction as a link in the pathogenesis of ankylosing spondylitis against the background of a new coronavirus infection. // ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal. – Vol. 11. – Issue 03. – March 2021 (Impact factor SJIF 2021 = 7.492)

7. Madina B. Rakhimova, Khalmurad S. Akhmedov The impact of sequelae of COVID-19 on the course of ankylosing spondylitis. // Central Asian journal of medicine. Issue 4, December,2021, p. 59-64.

**II бўлим (II часть; II part)**

8. Rakhimova M.B., Akhmedov Kh.S., Khalmetova F.I. Effect of previous coronavirus infection on clinical and functional parameters in patients with ankylosing spondyloarthritis. // International conference on advance research on humanities, sciences and education. USA, June, 2022. – p.176-177.

9. Рахимова М.Б., Ахмедов Х.С. Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на клинико- функциональные показатели у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом. // Journal of cardiorespiratory research, 1/1.2022. – p.143

10. Rakhimova M.B., Akhmedov Kh.S., Khalmetova F.I., Sadikova S.I. Evaluation of endothelial disorders in patients with ankylosing spondylitis and postcovid period. // Journal of education and scientific medicine, Issue 3. – 2022. – p.30-33.

11. Рахимова М.Б., Ахмедов Х.С. “Способ оценки прогрессирования активности на фоне сосудистой дисфункции у больных с анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19” // Методические рекомендации. Тиббиёт нашриёти матбаа уйи МЧЖ, 2022. – 24 с.

12. Рахимова М.Б. “Способ коррекции эндотелиальной дисфункции у больных с анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19” // Методические рекомендации. Тиббиёт нашриёти матбаа уйи МЧЖ, 2022. – 27 с.

