

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI**

J.U. Abdullayev, X.T. Miraxmedova, X.X. Xamrayev

**«COVID-19 ASSOTSIRLANGAN REAKTIV ARTRITNI
IMMUNOLOGIK TEKSHIRISH USULLARI»
*(Uslubiy tavsiyanoma)***

Toshkent–2025

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI

"TASDIQLAYMAN"

**Toshkent tibbiyot akademiyasi
Ekspert kengashi raisi t.f.d., professor**

**_____ X.S. Axmedov
« ____ » _____ 2025 y.**

J.U. Abdullayev, X.T. Miraxmedova, X.X. Xamrayev

**«COVID-19 ASSOTSIRLANGAN REAKTIV ARTRITNI
IMMUNOLOGIK TEKSHIRISH USULLARI »
(*Uslubiy tavsiyanoma*)**

Toshkent-2025

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI

J.U. Abdullayev, X.T. Miraxmedova, Xamrayev X.X.//«COVID-19 assotsirlangan reaktiv artritni immunologik tekshirish usullari» uslubiy tavsiyanoma//«**TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI**» **MChJ**, Toshkent-2025-yil, -20 bet

Tuzuvchilar:

- J.U. Abdullayev** - Toshkent tibbiyot akademiyasi 1-son ichki kasalliklar propedevtikasi kafedrası mustaqil izlanuvchisi
- X.T. Miraxmedova** - Toshkent tibbiyot akademiyasi 1-son ichki kasalliklar propedevtikasi kafedrası mudiri, t.f.d., professor
- X.X. Xamrayev** Samarqand davlat tibbiyot universiteti 1-son ichki kasalliklar kafedrası t.f.n., dotsent

Taqrizchilar:

- D.A. Nabiyeva** -Toshkent tibbiyot akademiyasi 1-son fakultet va gospital terapiya, kasb patologiyasi kafedrası professori, t.f.d., professor
- A.X. Abdullayev** -“RIT va TRIATM” DM “Reabilitatsiya” laboratoriyasi rahbari, tibbiyot fanlari doktori

Uslubiy tavsiyanoma Toshkent tibbiyot akademiyasining ichki kasalliklar bo'yicha muammolar hay'ati yig'ilishida ko'rib chiqildi va tasdiqlandi.

«__» _____ 2025y. Bayonnoma №

Uslubiy tavsiyanoma Toshkent tibbiyot akademiyasining ilmiy kengashida ko'rib chiqildi va tasdiqlandi.

«__» _____ 2025y. Bayonnoma №

“ZiyoNET” tarmog'i axborot resurslarining yagona reyestriga joylashtirilgan.

Uslubiy tavsiyanoma 14.00.05 – ichki kasalliklar ixtisosligi shifri bo'yicha bajarilgan ilmiy–tadqiqot ishi asosida tuzilgan va oilaviy shifokor, terapevt va revmatologlar amaliy faoliyatida foydalanish uchun mo'ljallangan

MUNDARIJA

1	Qisqartmalar ro'yxati	5
2	Kirish	6
3	Tadqiqotning maqsadi	7
4	Tadqiqotning ilmiy yangiligi	7
5	Tadqiqotning amaliy ahamiyati	8
6	Tekshiruv materiallari va usullari	8
7	Tadqiqot natijalari	10
8	Xulosalar	19
9	Amaliy tavsiyalar	19
10	Foydalanilgan adabiyotlar	20

QISQARTMALAR RO'YXATI

ANA	- antinuklear antitana
ANSA	- anti-neytrofil antisitoplazmatik antitana
ASLO	- antistreptolizin Oga antitana
ASSP	- -siklik sitrullin tutuvchi peptidga antitana
BAU	- antitana bog'lovchi birliklar
Co-V	- korona virus
COVID-19	- koronavirus kasalligi-19
CoV-19-ReA	- koronavirus-19 assosirlangan reaktiv artrit
C-RO	- C-reaktiv oqsil
ECHT	- eritrotsitlar cho'kish tezligi
ELISA	- ferment bilan bog'liq immunosorbent tahlili (enzyme-linked immunosorbent assay)
JSST	- Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti
IL-12	- IL-12
IL-17	- IL-17
IL-1 β	- IL-1 beta
IL-6	- IL-6
IL-8	- IL-8
KT	- kompyuter tomografiya
MRT	- magnit-rezonans tomografiya
NF- κ B transkripsiya	- yadroviy faktor- κ B transkripsiya
O'RDS	- o'tkir respirator distress sindromi
OA	- osteoartoz
OBS	- og'riqli bo'g'imlar soni
OITS	- orttirilgan immune tanqislik sindromi
RA	- revmatoid artrit
RBD	- retseptor bog'lovchi domeni
ReA	- reaktiv artrit
SARS-CoV-2 virusi	- og'ir o'tkir respirator sindrom koronavirus-2 virusi
Th1	- T-helper 1
Th17	- T-helper 17
α -TNO	- alfa-to'qima nekroz omili
UTT	- ultratovush tekshiruvi

KIRISH

Pandemiya davri rasman tugatilgan bo'lsada, post-COVID-19 turli klinik belgilar bilan davom etmoqda. COVID-19 pandemiyasi va hozirgacha suyak-mushak tizimidagi shikastlanishlar soni ortganligining guvohi bo'lindi. COVID-19dan aziyat chekkan bemorlarning 43.3%ida artralgiya aniqlanib, asosan bilakuzuk, tizza, boldir-tovon bo'g'imlarida shikastlanish kuzatilgan. Ba'zida jarayon bo'g'imda shish, harakat cheklanishi kabi belgilar bilan davom etgan. Bunday shikastlanishlardan biri COVID-19 assotsirlangan reaktiv artrit bo'lib, anamnezida COVID-19 bilan turli og'irlik darajada kasallangan bemorlarda namoyon bo'lmoqda.

Kasallikning dastlabki davrida, SARS-CoV-2 virusining replikatsiyasi tufayli hujayrlalar to'g'ridan-to'g'ri shikastlanadi. Keyinchalik infeksiyalangan, shikastlangan xujayralar T-limfotsit, monotsit va neytrofillarning xemotkasis bo'lishi uchun immun javobga jalb qilinadi, natijada alfa-to'qima nekroz omili (α -TNO), granulotsit-makrofag koloniyasini rag'batlantiruvchi omil, IL-1 (IL-1), IL-6 (IL-6), IL-8, IL-12 va gamma-interferonlar ajralishiga sabab bo'ladi. Kasallik og'ir kechgan bemorlarda immun tizimning juda faollashishi sababli, qon oqimiga ko'p miqdorda sitokinnlarning ajralib chiqishi tufayli sitokinli bo'ron paydo bo'ladi [1,2]. SARS-CoV-2 virusi organizmga bevosita sitotoksik ta'sir va bilvosita immunologik insultga o'xshash ta'sir ko'rsatadi. COVID-19 kasalligining asosiy yirik asorati pnevmoniya va o'tkir respirator distress sindromi hisoblanadi, biroq bundan tashqari, bir qancha asoratlar ham aksariyat bemorlarda qayd etilgan bo'lib, ularga o'tkir jigar, yurak va buyraklar yetishmovchiligi, hamda ikkilamchi infeksiyalar, immuntromboz holati va giperyallig'lanish jarayonlari misol bo'la oladi [3].

SARS-CoV-2 infeksiyasi umuman yallig'lanishli mediatorlar jumladan, C-X-C xemokini 10 ligandi, IL-17 va α -to'qima nekroz omili (α -TNO) kabi mediatorlar osteoklastogenezning boshlanishiga va osteoblastlarning differensiyatsiyasi va proliferatsiyasining kamayishiga natijada suyak mineral zichligining kamayishi va suyak regeneratsiyasining susayishiga olib keladi [4]. Shu bilan birga, COVID-19 infeksiyasi davrida IL-1 β , IL-6 va α -TNOlarning faollanishi artralgiya yoki yallig'lanish-indutsirlangan xondrolizis tufayli osteoartrit rivojlanishiga olib keladi. IL-1 β , IL-6 va α -TNOlarning faollanishi bo'g'imlarning degeneratsiyasiga va RAd sinovial hujayralarning faollanishiga olib keladi [5].

COVID-19 infeksiyasidan keyin reaktiv artritlarning paydo bo'lishi va tashxis tasdiqlangandan ma'lum muddatdan keyin bo'g'im sindromining paydo bo'lishi, hamda odatda burun surtmasida aniqlaniladigan PSR natijasining manfiyligi, bularning barchasi Post-COVID-19 reaktiv artritlarning mexanizmi boshqa reaktiv artritlarniki bilan o'xshashligini yana bir bor tasdiqlaydi. Virusli infeksiyalar reaktiv artritlarni indutsirlashi ko'pchilikka sir emas. COVID-19 infeksiyasi [6] va yallig'lanishli artritlar, spondiloartritlarning mexanizmida IL-17 ko'prik vazifasini bajarishi mumkin [7]. COVID-19ning simptomatik belgilari mavjud bo'lgan bemorlar, spondiloartritlarning davosida qo'llaniladigan anti-IL-

17 monoklonal antitela bilan davolanganligi to'g'risida klinik reportlarni ham topish mumkin [8]. Artritlar nafaqat pastki nafas yo'llari yoki oshqozon-ichak trakti infeksiyalariga nisbatan yuzaga keluvchi reaksiya sifatida, balki COVID-19 infeksiyasida ham paydo bo'lishi mumkin yoki COVID-19 infeksiyasidagi sitokin shtormiga nisbatan nospesifik javob sifatida paydo bo'lishi mumkin. Bir qator xitoylik olimlarning ilmiy ishlarida COVID-19 infeksiyasining o'tkir vaqtida bemorlardan olingan qon zardobida bir qator yallig'lanish oldi va yallig'lanish sitokinlarining miqdori yuqoriligi aniqlangan ularning orasida IL-1 β va IL-17 ham mavjud [9]. Turkiyalik olimlarning maqolalarida, kasallik modifikatsiyalovchi vositalar va IL-17 ingibitori qabul qilib yurgan bemorlarni o'rganishganida COVID yengil o'tganligi haqida ma'lumotlarni ko'rish mumkin [10]. Bundan tashqari, o'tkir respirator distress sindromida (O'RDS) ham IL-17ning miqdori nafaqat alveolyar suyuqlikda balki qon plazmasida ham ortishi aniqlangan. Shu bilan birga, IL-17 miqdori O'RDSdan vafot etganlarda tirik qolganlarga nisbatan sezilarli ravishda yuqoriligi aniqlangan [11]. Bundan ko'rinadiki, qo'zg'atuvchi ta'sirida neytrofil va monotsitlarning yallig'lanishga jalb qilinishi bilan birgalikda, IL-17ning produksiyasi ko'payib, o'pkadagi yallig'lanish jarayonini stimullashi va bir qator sitokinlar ham jarayonga jalb qilinishi mumkin [12,13]. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning qon plazmasida interferon- γ miqdorining 4 barobar ortishi, bu esa o'z navbatida makrofaglarning stimullanishiga va ularning yallig'lanish oldi sitokinlarini ishlab chiqarilishiga olib kelishi Th1/Th17 yo'lining jarayonga jalb etilishini ko'rsatadi [14,15]. Interferon- γ miqdorining ortishi Mers-Sov infeksiyasida ham kuzatilgan [16]. Interferon- γ miqdorining yuqoriligi hattoki dermatomiozid assotsirlangan tez rivojlanuvchi intersitsial o'pka shikastlanishida ham kuzatilgan [17].

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, xlamidiya indutsirlangan ReA bemorlarining sinovial suyuqligida IL-17ning yuqoriligi aniqlandi. Boshqa ilmiy tadqiqotlarda, ReAga sabab bo'luvchi qator qo'zg'atuvchilarning oqsillari ham sinovial immun hujayralarda IL-17 yoki IL-23 kabi sitokinlarning ishlab chiqarilishi ta'kidlangan [18].

Umuman olganda, virusli infeksiyalar va artritlar o'rtasida juda keng qamrovli artralgiyadan artritgacha bo'lgan klinik belgi mavjud.

IL-1 β yallig'lanish jarayonlarida asosiy mediatorlardan biri sanaladi [19]. IL-1 β - IL-1 sitokin oilasining eng keng o'rganilgan sitokini bo'lib, qo'pchilik revmatik kasalliklarga tegishliligi mavjud [20].

O'tkazilgan ilmiy tadqiqotlarda faollashgan monotsitlar IL-1 β ni ishlab chiqarishi kuzatilgan. Amerikalik olimlarning ishlarida, OAga o'xshash, leykotsitga boy RA, leykotsitsiz-RA kabi artritli bemorlardan olingan sinovial to'qimadagi hujayralardan, barcha uch xil artritli biopatlarda faqatgina monotsit hujayralarida IL-1 β dominantlik qilgani haqida yoritilgan. Bundan tashqari, tadqiqot natijalari RA bemorlarida qo'llanilgan IL-1 β ingibitorlarining samaradorligini, shuningdek OAga IL-1 β ning ahamiyatini qo'llab quvvatlaydi [21]. Bundan tashqari IL-1 β ingibitorlarining samaradorligi va sitokinining ahamiyati boshqa podagra [22], OA [23] kabi artritlarda ham patologik jihatdan

muhimligi o'rganilgan. IL-1 β artritlar rivojlanishida alohida o'ringa ega. Masalan, OAning patofiziologik rivojlanishida IL-1 β yallig'lanish va katabolik sitokin hisoblanadi. Ushbu sitokin tog'ayda kechadigan katabolik jarayonlarni matriksni degradatsiyalovchi fermentlarning faolligini oshirishi orqali namoyon qiladi [24]. Bundan tashqari, IL-1 β IL-6 va α -to'qima nekroz omili kabi sitokinlar bilan RA va Kron kasalligi kabi turg'un yallig'lanish jarayonlarida birgalikda ishtirok etadi. IL-1 β va IL-8 birgalikda autoimmun kasalliklarda Th1 va Th17 javob reaksiyasini kuchaytirib, to'qima shikastlanishini chuqurlashtiradi. Bundan tashqari IL-1 β sitokini beta-transformatsiyalovchi o'sish omili signalini buzib, IL-23 bilan birgalikda Th17 hujayra polyarizatsiyasini tartibga soluvchi T hujayrani susaytiradi [25]. IL-1 β sitokini yallig'lanishda qator hal qiluvchi jarayonlarda ishtirok etadi. U kollagenaza va metalloproteinazalar ishlab chiqarilishini stimullaydi, siklooksigenaza-2, C-RO va yallig'lanishga sezilarli hissa qo'shadigan turli proteaza ingibitorlarining miqdorini oshiradi [26].

COVID-19 virusi ta'sirida shikastlangan epiteliy hujayralari sitokinlar ajralishiga sabab bo'luvchi manba bo'ladi va IL-1, IL-6 va IL-8 hamda qator boshqa sitokin va xemokinnarning ajralishiga olib keladi, natijada ushbu holat makrofaglarni faollashtiradi, neytrofillarni yallig'lanishga jalb qiladi, monotsit va makrofaglarning yallig'lanish joyiga jalb etilishini ta'minlaydi [27]. Masalan, SARS virusining nukleokapsid oqsili NF- κ B transkripsiya omilini stimullashi orqali IL-6ning ekspressiyasini oshiradi [28]. Alveolalarning shikastlanishi natijasida boshlangan yallig'lanish jarayoni oqibatida monotsit va makrofaglar sitokinlar ishlab chiqarilishini ta'minlab turadi [29].

USLUBIY TAVSIYANOMANING MAQSADI

COVID-19 assotsirlangan reaktiv artriti mavjud bemorlarda bo'g'im sindromining kechishida immunologik markyorlar IL-17, IL-1 β va IL-6larning ahamiyatini klinik baholash.

ILMIY YANGILIGI

Tadqiqot natijalaridan shu ma'lum bo'ldiki, COVID-19 assotsirlangan reaktiv artritda yallig'lanish markyorlari bilan bir qatorda, IL-1 β , IL-6 va IL-17 kabi sitokinnarning kasallik paydo bo'lishi, rivojlanishi va kechishida, o'ziga xos o'rni mavjudligi aniqlandi. Bemorlar qon zardobidagi SARS-CoV-2 IgG antitanalari, organizmda IL-1 β ning produksiyasini stimullashi natijasida, IL-6 va IL-17 sitokinnarining ishlab chiqarilishini musbat rag'batlantirilishiga sabab bo'ladi. Natijada, bemorlarda klinik belgilarning yaqqolliigi ya'ni, bo'g'im sindromining yaqqolliigi, C-RO miqdori va ertalabki karaxtlik davomiyligi bilan o'zaro uzviy bog'liqlikda namoyon bo'ladi.

AMALIY AHAMIYATI

Olingan ma'lumotlarga asoslanib, COVID-19 assotsirlangan reaktiv artrit bilan murojaat qilgan bemorlarda, IL-1 β , IL-6 va IL-17larning qon zardobidagi

miqdorini aniqlash orqali kasallikni taqqoslama tashxislash, tashxisni tasdiqlash va target davolashga yondashish uchun samarali ko'rsatkich hisoblanadi.

TADQIQOT MATERIALLARI VA USULLAR

Tadqiqot 2021-2024 yillar davomida Toshkent tibbiyot akademiyasining ko'p tarmoqli klinikasida ichki kasalliklar reabilitatsiyasi, revmatologiya, kardiorevmatologiya va Respublika revmatologiya markazi IADK bo'limlarida statsionar va ambulator davolangan bemorlar ishtirokida olib borildi. Tadqiqot jami 195 nafar ishtirokchilar bilan amalga oshirildi. Tadqiqotga COVID-19 kasalligi bilan turli og'irlik darajada kasallangan, bo'g'im sindromi mavjud 135 nafar bemor 1-guruh, asosiy guruhga solishtirish maqsadida 60 nafar urogenital etiologiyali ReA tashxisi tasdiqlangan 2-guruh bemorlar tanlab olindi.

Bemorlarda COVID-19 o'tqazilganligini tasdiqlash maqsadida, qon zardobida SARS-CoV-2 IgG antitanasining miqdori aniqlandi. Ushbu antitana aniqlangan bemorlar tadqiqotga jalb qilindi. 2-guruh bemorlarida urogen etiologiyali reaktiv artriti tasdiqlash maqsadida xlamidiya va ureoplazmaga IgG aniqlanishi asosiy mezonlardan biri bo'ldi. Bundan tashqari, COVID-19 o'tkizgan bemorlarda bo'g'im sindromini o'rganishga bemorlarni tanlab olishda quyidagi holatlarda bemorlar tadqiqotdan *istisno* qilindi: anamnezida boshqa revmatik kasalligi mavjud bo'lganda; xlamidiya, ureaplazma, gepatit B, C, OITSga serologik musbat bo'lgan bemorlar; RO, anti-ASSP, ANSA, ANA kabi serologik markyorlar musbat bo'lgan bemorlar; ko'rikda yoki anamnezida psoriaz toshmasi yoki ichak yallig'lanishli kasalligi mavjud bemorlar;

Shunday qilib, tadqiqotga 18-70 yosh oralig'idagi bemorlar tanlab olindi. Tadqiqotdan yaqinda tuqqan ayollar va homilador bo'lgan bemorlar, og'ir va o'ta og'ir kechayotgan surunkali yurak, buyrak va jigar yetishmovchiligi mavjud bo'lgan, hamda umumiy ahvoli nostabil bemorlar istisno qilindi. Bundan tashqari, tadqiqotda gen injener biologik preparatlarini (infliksimab, adalimumab, etanersept, IL-17 ingibitorlari sekikunimab, ikseksimumab), sintetik antirevmatik (sulfasalazin, metotreksat, leflunomid, azatioprin) vositalarini qabul qilayotgan bemorlar istisno qilindi.

Bemorlarning umumiy tekshiruvida klinik, laborator va instrumental tekshiruv usullaridan foydalanildi. Umumiy klinik tekshiruvda bo'g'imlardagi og'riqlar intensivligi, ertalabki karaxtlik davomiyligi *vizual analogli shkala* yordamida baholandi. Bo'g'im sindromi shishgan bo'g'imlar soni, og'riqli bo'g'imlar soni bilan baholandi.

Kasallikning klinik kechishini baholash uchun kasallik belgilarining davomiyligini inobatga olish orqali quyidagicha olib borildi:

- o'tkir-kasallik davomiyligi 6 oygacha davom etsa;
- o'tkir osti- kasallik davomiyligi 6 oydan 12 oygacha davom etsa;
- surunkali- kasallik davomiyligi 12 oydan ortiq davom etsa;

Laborator tekshiruv usullari umumiy qon va siydik tahlili, qon bioximik tahlili, IgG xlamidiya, ureaplazma; o'tkir fazali reaksiyalar: C-reaktiv oqsil (C-RO), revmatoid omili-RO va ASSP, ANA (antinuklear antitana) Covid-19 o'tqazilganligini aniqlash maqsadida-IgG SARS-COV-2 aniqlandi.

Umumiy qon va siydik tahlili, qon bioximik tahlili, o'tkir faza sinamali umum qabul qilingan usullar yordamida TTA ko'p tarmoqli klinikasida aniqlandi.

Sitokinlar miqdori Toshkent tibbiyot akademiyasining ilmiy amaliy laboratoriyasida periferik qon zardobida qattiq-fazali immunoferment tahlili yordamida aniqlandi (ELISA KIT usulida). SARS-CoV IgG miqdori 0,4 VAU/ml sezuvchanlikda aniqlandi.

Sitokinlar miqdorini aniqlash uchun bemorlardan 5,0 ml venoz qoni olindi va probirkada 20000 aylanma harakat bilan 15 daqiqa sentrifugadan o'tkazilib, 3,0 ml qon zardobi ajratib olindi. Olingan qon zardobi epindorflarda -80⁰ sovuqlikda 1 oy davomida saqlandi. Laborator tekshiruvdan oldin muzlatilgan qon zardobi xona haroratida to'liq eriguncha saqlandi va ELISA KIT usulida tekshiruv amaliyoti bajarildi.

SARS-CoV-2-ga xos antikorlarni tahlil qilish Roche tomonidan ishlab chiqilgan Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S immunoferment usuli yordamida amalga oshirildi. Sinov qon zardobi namunalarida SARS-CoV-2 S oqsilining retseptorlari bilan bog'lanish sohasiga (RBD) qaratilgan antitanachalarni aniqlash uchun mo'ljallangan. Immunoferment ikki antigenli sendvich tahlili formatida S antigenining RBD ni ifodalovchi rekombinant oqsilidan foydalanadi. Bu format, ayniqsa, SARS-CoV-2 ga nisbatan yuqori yaqinlikdagi antikorlarni (IgG, IgA, IgM) miqdoriy jihatdan aniqlashda samaralidir. Usul ushbu antitanachalarni miqdoriy aniqlash uchun elektroximiluminesansdan foydalanadi. Ushbu tahlil uchun miqdorni aniqlash chegarasi 0,4 U/ml ni tashkil qiladi, ya'ni bu chegaradan past natijalar salbiy hisoblanadi. Sinov hujjatlarida ta'riflanganidek, 0,8 U/ml ga teng yoki undan yuqori natijalar ijobiy hisoblanadi [31]. Qon namunasidagi SARS-CoV-2 virusidan olingan NCPga qarshi maxsus antitanalar (IgG) darajasi ELISA testi bilan o'lchandi. U yarim miqdoriy baholashni ta'minlaydi, ya'ni u aniq qiymatni emas, balki taxminiy o'lchovni beradi. Natijalar namunaning absorbsiyasini standart kalibrator bilan solishtirganda nisbat sifatida taqdim etiladi [32].

SARS-CoV IgG miqdorini aniqlash uchun quyidagi izchillikdan foydalanildi:

Tarkibi:

- SARS-CoV-2 virusi oqsilining retseptor bog'lovchi domeni (RBD)ga nisbatan IgG antitelalar moyilligini aniqlash indeksi;
 - SARS-CoV-2 virusi to'liq o'lchamli S (tikanakli) oqsiliga IgG antitana miqdorini aniqlash (AO "Vektor-Best" Rossiyaning sertifikatlangan test-tizimi);
- Bemorlarning majburiy tayyorgarlik holati:
- Bemorlardan och qoringa (8-12 soat yoki 14 soatdan ko'p bo'lmagan vaqt oraliq'ida) yoki oxirgi yengil ovqatlanish vaqti 4 soatdan ko'p bo'lgan holatlarda qon olish;
 - Oddiy gazsiz yoki shakarsiz suv ichilgan holatda ham mumkin;
 - Bir kun oldin ortiqcha ovqatlanishdan saqlaning.
 - Qon olishdan kamida 24 soat oldin spirtli ichimliklar ichishdan saqlaning.

Natijalarning interpretatsiyasi:

- <10 BAU/ml–manfiy:
 - Antitela miqdori juda kam yoki mavjudmas
 - Infeksiyaning erta bosqichi
 - Immun tizimi funksiyasi buzilgan bemorlar
 - >10 BAU/ml-musbat:
 - O‘tkazilgan infeksiya natijasiga nisbatan immun javobning mavjudligi;
 - Vaksinasiyadan keyingi holat;
- Olingan natijalarni boshqa tadqiqotlar natijalari va klinik kuzatishlar kabi tegishli ma’lumotlar asosida talqin qilinishi kerak.
- Tahlil natijasi Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) standartining xalqaro birliklarida ifodalangan. BAU- antitana bog‘lovchi birliklari.
- 0 dan 10 gacha VAU/ml-natija manfiy, antitana yo‘q;
 - 11-79 BAU/ml-virusni neytrallovchi samaraning pastligi;
 - 80-149,9 BAU/ml-50% holatlarda virusni neytrallovchi samara ta’sir qiladi (dinamikada nazorat qilish);
 - >150 BAU/ml=100% holatda virusni neytrallovchi samara ta’sir qiladi (himoya uchun yetarli, vaksinasiya talab qilinmaydi);
 - 500 BAU/ml va undan yuqori-antitanalarning yuqori darajasi ishlab chiqarilgan (vaksinasiya talab qilinmaydi);

Asbobiy tekshiruv usullari

Tadqiqotda ishtirok etgan bemorlarda bo‘g‘im sindromini tasdiqlash va baholash maqsadida:

-bo‘g‘imlarning UTT tekshiruvi;

-bo‘g‘imlarning rentgenografiya va MRT kabi tekshiruv usullaridan foydalanildi.

Barcha bemorlarda shikastlangan bo‘g‘imlar UTT, rentgenografiya, MRT tekshiruvi o‘tkazildi. Rentgenografiya tekshiruvi old-orqa va yon kesmada tekshirildi va rentgenolog xulosasi olindi. Shikastlangan bo‘g‘imlarning MRT va UTT tekshiruvi ham qilindi va mutaxassis xulosasi olindi. Rentgenografik o‘zgarishlarni baholashda Kellgren baholash mezonidan foydalanildi.

Olingan natijalar statistik tahlili Microsoft Office Excel-2016 programmasida parametrik va noparametrik qatorlarning maksimal ko‘rsatkichi, minimal ko‘rsatkichlari, o‘rtacha arifmetik qiymati (M) bilan birga standart xatoligini (m) va standart og‘ish (S)ni topish, orqali t-student testidan, Man-Uitni testidan foydalanildi. Korrelyatsion bog‘liqlikni aniqlash maqsadida Pirson va Spirman testlaridan foydalanildi.

Statistik ahamiyatlilik $p < 0,05$ ga teng yoki kichik bo‘lganida ishonchli deb hisoblandi.

TADQIQOT NATIJALARI

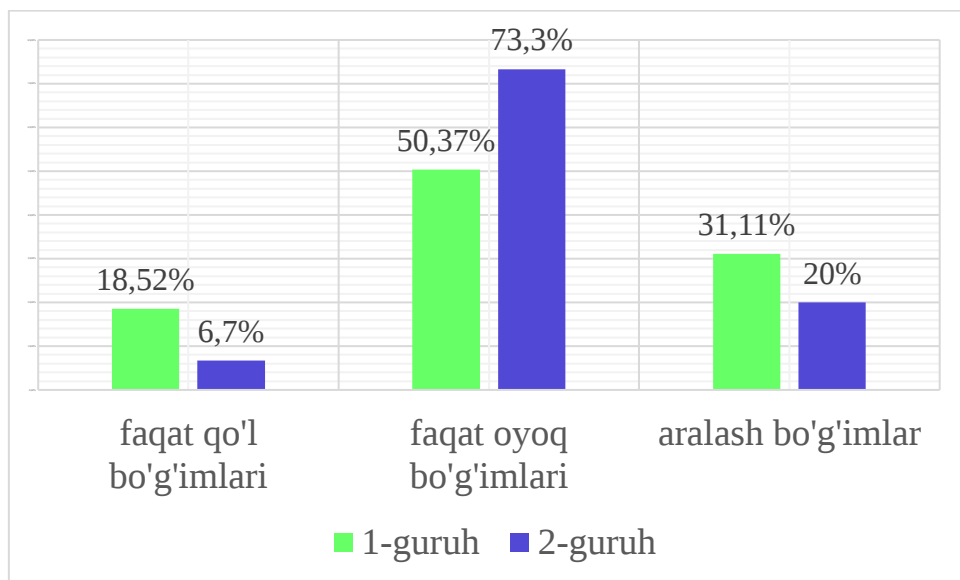
Tadqiqotda ishtirok etgan bemorlarning o‘rtacha guruhlarda tahlil qilinganida, bemorlarning yosh farqi 1-guruh ($54,7 \pm 3,8$) 2-guruhga ($37,8 \pm 0,91$) nisbatan deyarli 17 yoshga yoki 1,45 martaga kattaligi aniqlandi.

Umuman olganda erkaklar va ayollar nisbati guruhlarda o‘rganilganida, 1-guruhda 1:2,56, 2-guruhda esa 1,4:1 nisbatda ekanligi kuzatildi. Bundan

ko‘rinadiki, COV-19-ReA ko‘proq ayollarni shikastlasa, ReA erkaklarni nisbatan ko‘proq shikastlashi yana bir bor tasdiqlandi.

Bo‘g‘im sindromining o‘rtacha davomiyligi 5 haftadan 42 haftagacha bo‘ldi. Bemorlarda o‘tkazilgan COVID-19ning og‘irlik darajasi tahlil qilindi. Bemorlarning COVID-19 o‘tkazganligi SARS-Cov-19 IgG ni aniqlash orqali amalga oshirildi.

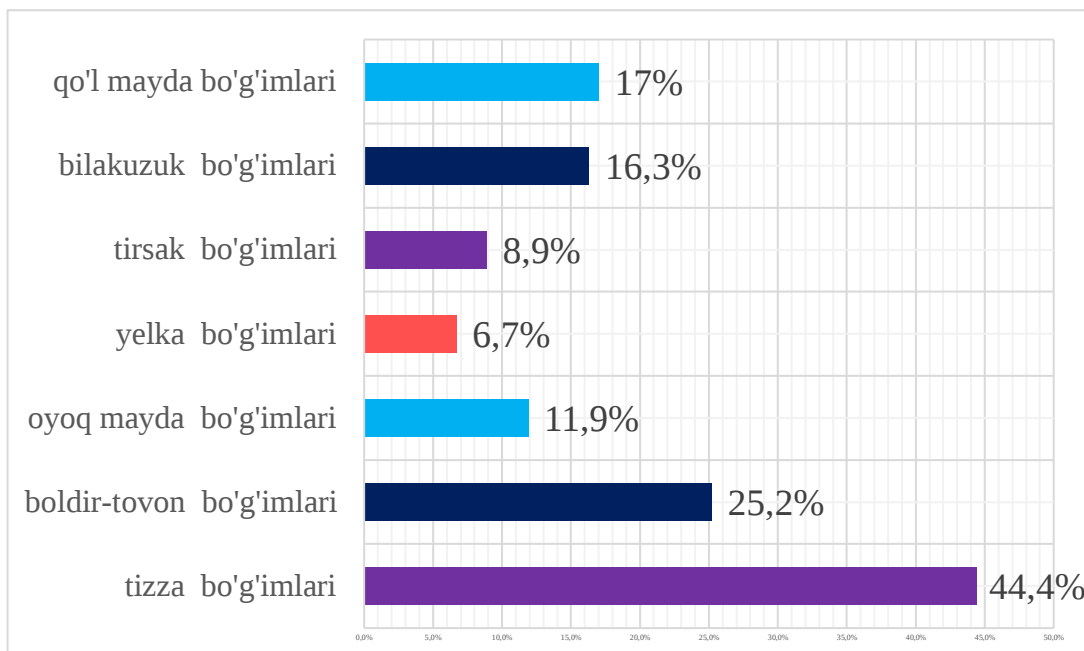
Tadqiqotda ishtirok etgan bemorlarda bo‘g‘imlarning shikastlanish xarakteri tahlil qilindi (1-rasm).



1-rasm. Bemorlarda shikastlangan bo'g'imlarning joylashishi

Yuqoridagi rasmdan ma'lumki, 2-guruh bemorlarida faqat oyoq bo‘g‘imlarining shikastlanishi 1-guruhga nisbatan tez-tez shikastlanishi kuzatildi. 1-guruh bemorlarida ham oyoq bo‘g‘imlari nisbatan ko‘proq shikastlanganligi aniqlangan bo‘lsada, faqat qo‘l bo‘g‘imlarining alohidalangan shikasti va aralash bo‘g‘imlar shikasti 2-guruhga nisbatan mos ravishda 2.8 marta va 1.6 martaga ko‘proq shikastlanishi kuzatildi.

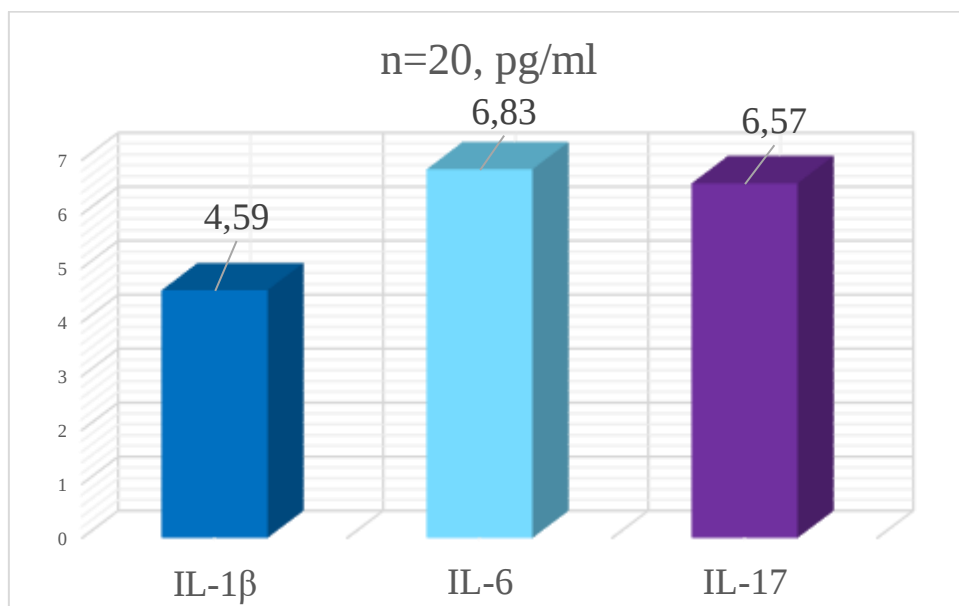
Tadqiqotda ishtirok etgan CoV-ReAli bemorlarda eng ko‘p shikastlangan bo‘g‘imlar tahlil qilindi (2-rasm).



2-rasm. COV-19-ReAli bemorlarda eng ko‘p shikastlanadigan bo‘g‘imlar

Yuqoridagi rasmdan ma’lumki, Cov-19-ReAli bemorlarda asosan, tizza, boldir-tovon va qo‘l mayda bo‘g‘imlari, shu bilan birga bilakuzuk bo‘g‘imlari tez-tez shikastlanishi kuzatildi.

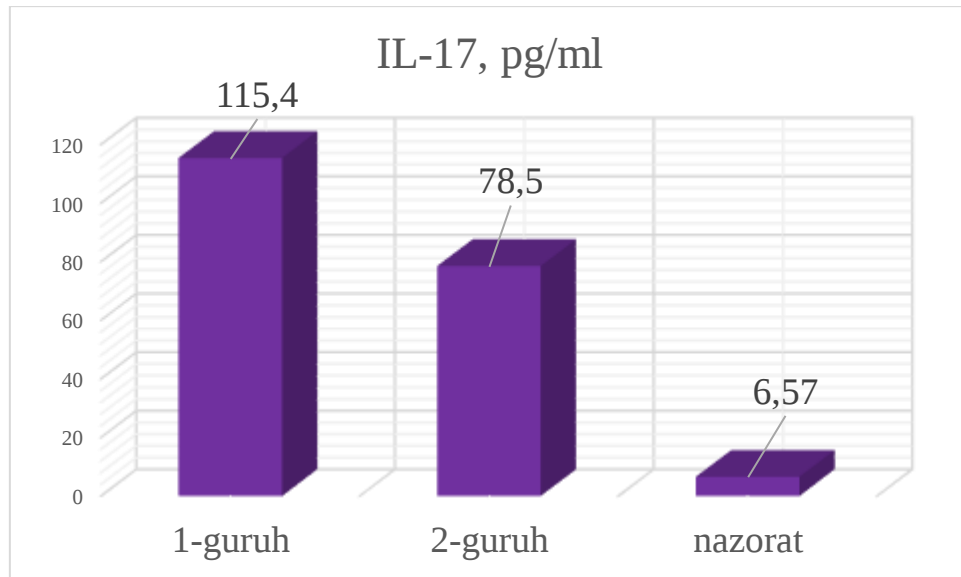
Tadqiqotda ishtirok etgan sog‘lom nazorat guruhidagi bemorlarning qon zardobida IL-1 β , IL-6 va IL-17 sitokinlarining o‘rtacha miqdori aniqlandi (3-rasm).



3-rasm. Sog‘lom nazorat guruhida sitokinlarning o‘rtacha miqdori

Tadqiqotda yallig‘lanish oldi sitokini IL-17, va yallig‘lanish sitokinlari IL-1 β 1 va IL-6 kabi sitokinlarning qon zardobidagi miqdori o‘rganildi.

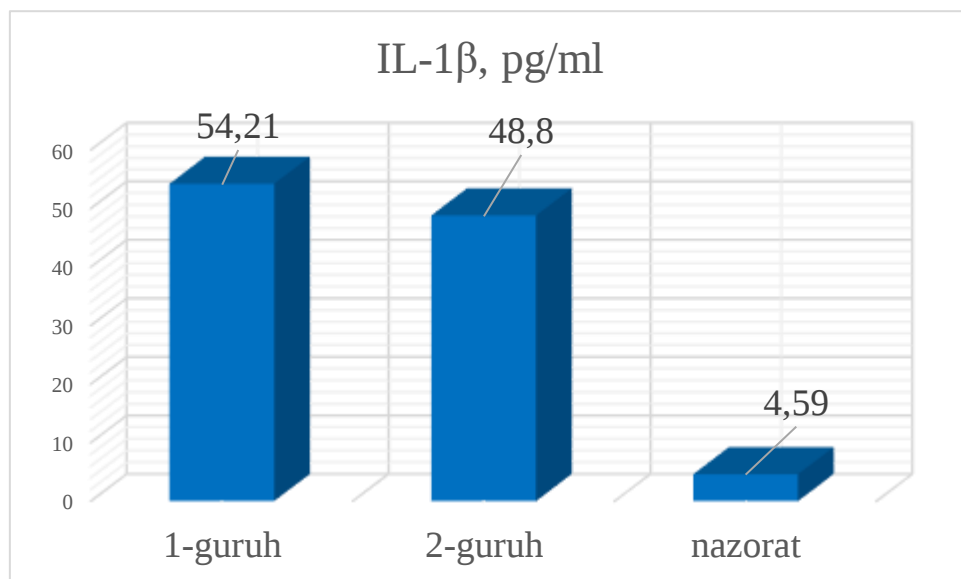
IL-17ning qon zardobidagi o‘rtacha miqdori asosiy guruhlarda solishtirilib o‘rganildi (4-rasm).



4-rasm. Bemorlarda IL-17ning oʻrtacha miqdori

1-guruh bemorlarida IL-17ning maksimal miqdori 384.8 pg/mlni va minimal miqdori 12 pg/mlni tashkil etdi. IL-17ning oʻrtacha miqdori 115.4 ± 39.1 g/mlni, moda 70 pg/mlni tashkil etdi. IL-17ning oʻrtacha miqdori guruhlararo oʻzaro solishtirilganida, 1- guruh va nazorat guruhi oʻrtasida natijalar solishtirilganida, IL-17ning oʻrtacha miqdori 17,5 marta yuqoriligi aniqlandi va bu statistik ahamiyatga ega boʻldi ($p < 0.05$). Xuddi shunday koʻrsatkich, 2-guruh va nazorat guruhi oʻrtasida aniqlandi va 12 marta yuqori farq kuzatildi ($p < 0.000$). Ammo, IL-17ning oʻrtacha miqdori, 1- va 2-guruhlarda solishtirilganida, 1-guruhda 1.5 martaga yuqori boʻlishiga qaramasdan statistik ahamiyatga ega boʻlmadi ($p > 0.05$).

IL-1 β ning qon zardobidagi oʻrtacha miqdori asosiy guruhlarda solishtirilib oʻrganildi (5-rasm).

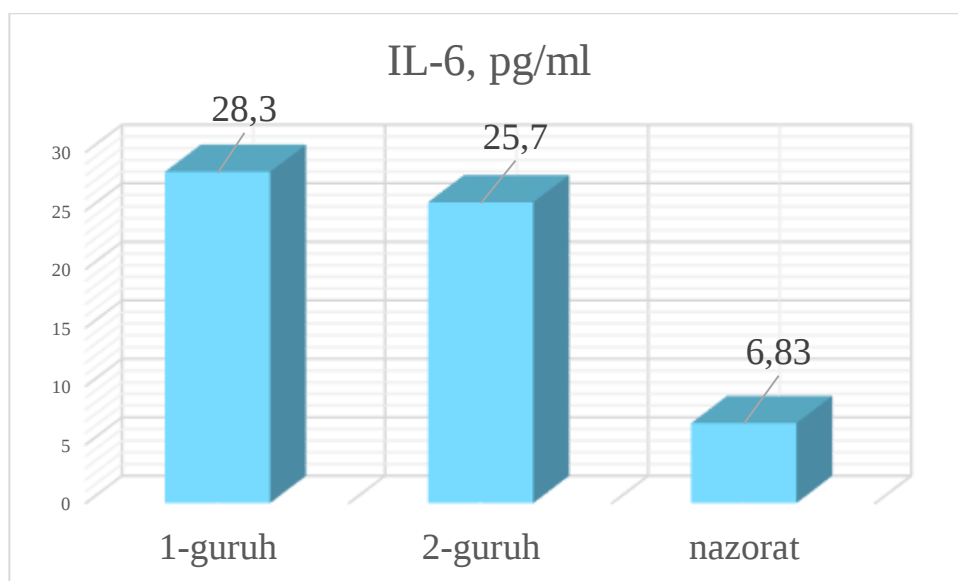


5-rasm. Tadqiqotda ishtirok etgan bemorlarda IL-1 β ning oʻrtacha miqdori

IL-1 β ning qon zardobidagi miqdori asosiy guruhlarda va nazorat guruhida o'rganildi. IL-1 β ning maksimal miqdori 171.9 pg/mlni va minimal miqdori 5.46 pg/mlni tashkil etdi. IL-1 β ning o'rtacha miqdori 54.21 ± 0.67 pg/mlni, moda 49.48 pg/mlni tashkil etdi.

IL-1 β ning o'rtacha miqdori guruhlararo o'zaro solishtirilganida, 1- guruh va nazorat guruhi o'rtasida natijalar solishtirilganida, IL-1 β ning o'rtacha miqdori 1-guruhda qariyb 12 marta yuqoriligi va statistik ahamiyatga ega ekanligi aniqlandi ($p < 0.05$). IL-1 β ning o'rtacha miqdori 2-guruh va nazorat guruhi o'rtasida solishtirilganida 10 marta yuqoriligi kuzatildi va statistik ahamiyatga ega bo'ldi ($p < 0.000$). Ammo, IL-1 β ning o'rtacha miqdori, 1- va 2-guruhlarda solishtirilganida, sezilarli farq aniqlanmadi ($p > 0.05$).

IL-6ning qon zardobidagi o'rtacha miqdori asosiy guruhlarda solishtirilib o'rganildi (6-rasm).

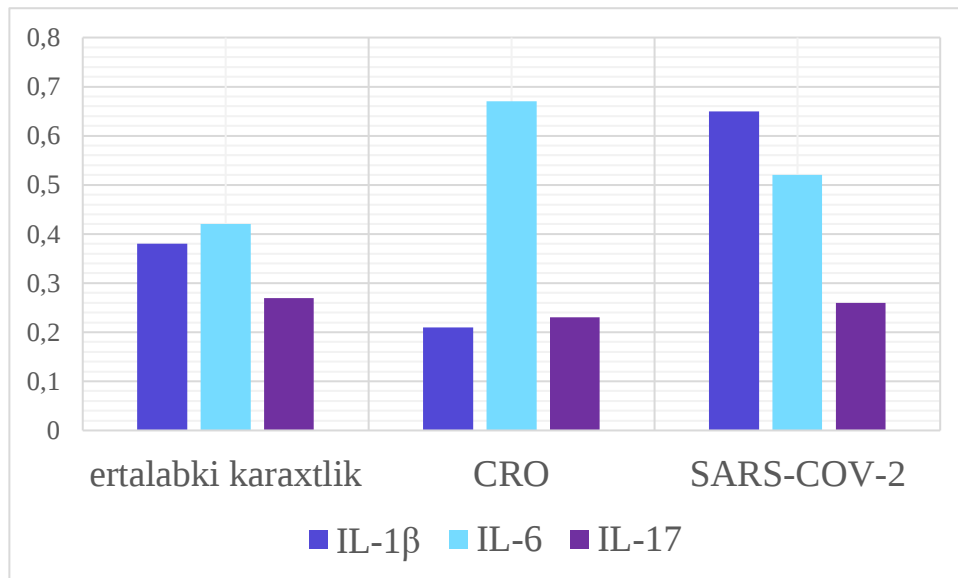


6-rasm. Tadqiqotda ishtirok etgan bemorlarda IL-1 β ning o'rtacha miqdori

IL-6ning qon zardobidagi miqdori asosiy guruhlarda o'rganildi. IL-6ning maksimal miqdori 128 pg/mlni va minimal miqdori 5 pg/mlni tashkil etdi. IL-6ning o'rtacha miqdori 28.3 ± 2.4 g/mlni, moda 45 pg/mlni tashkil etdi.

IL-6ning o'rtacha miqdori guruhlararo o'zaro solishtirilganida, 1- guruh va nazorat guruhi o'rtasida natijalar solishtirilganida, IL-6ning o'rtacha miqdori 1-guruhda qariyb 4 marta yuqoriligi va statistik ahamiyatga ega ekanligi aniqlandi ($p < 0.05$). IL-6ning o'rtacha miqdori, 2-guruh va nazorat guruhi o'rtasida solishtirilganida, 2-guruhda 3.7 marta yuqoriligi kuzatildi va statistik ahamiyatga ega bo'ldi ($p < 0.000$). Ammo, IL-6ning o'rtacha miqdori, 1- va 2-guruhlarda solishtirilganida, sezilarli farq aniqlanmadi ($p > 0.05$).

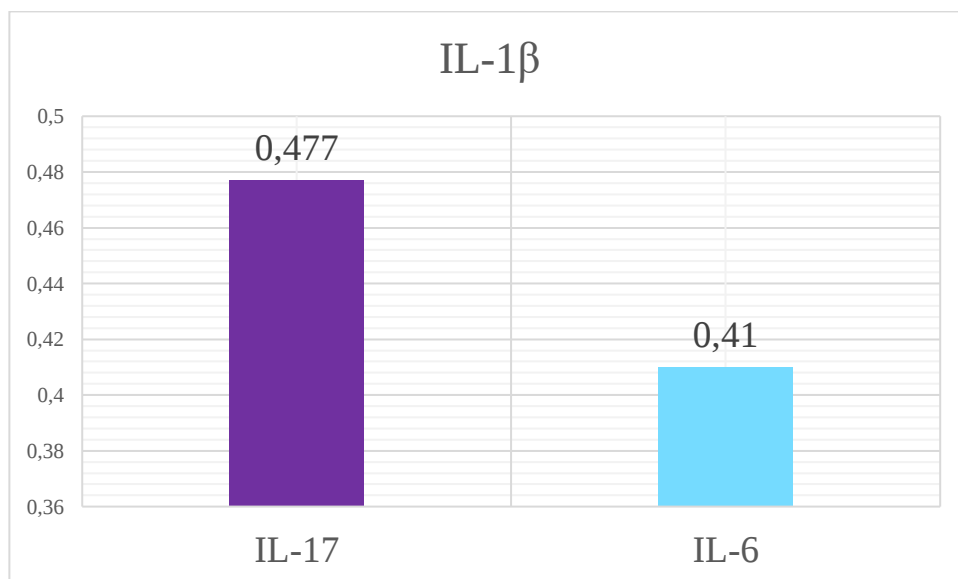
Immunologik markyorlar va klinik belgilar, laborator ko'rsatkichlar o'rtasida o'zaro uzviy bog'liqlik mavjudligi tahlil qilindi (7-rasm).



7-rasm. Cov-19-ReA bemorlari immunologik markyorlarining klinik va laborator ko'rsatkichlari o'rtasidagi o'zaro bog'liqligi

Yuqoridagi rasmdan ma'lumki, IL-1 β , IL-6 va IL-17 sitokinlari ertalabki karaxtlik davomiyligi, C-RO miqdori va SARS-CoV-2 virusiga nisbatan paydo bo'lgan IgGning miqdori kabi ko'rsatkichlar bilan o'zaro uzviy musbat bog'liqlik paydo qiladi. C-RO, ertalabki karaxtlik davomiyligi, IL-6 ga nisbatan eng kuchli bog'liqlik aniqlangan bo'lsa, SARS-CoV-2 virusiga nisbatan paydo bo'lgan IgGning miqdori va IL-1 β o'rtasida ham boshqa sitokinlarga nisbatan kuchli musbat bog'liqlik kuzatildi.

Asosiy guruh bemorlarida, ya'ni 1-guruhda IL-1 β , IL-6 va IL-17 sitokinlar ortasida o'zaro uzviy bog'liqlik tahlil qilindi (8-rasm).



8-rasm. Cov-19-ReA bemorlari immunologik markyorlarining o'zaro bog'liqligi

Yuqoridagi rasmdan ko'rinadiki, mazkur sitokinlar o'rtasida musbat bog'liqlik mavjud bo'lib, bu o'zaro bog'liqlik IL-1 β va IL-17 o'rtasida nisbatan kuchliroq ekanligi aniqlandi.

TIBBIY SAMARADORLIK

COVID-19 assotsirlangan reaktiv artriti IL-1 β , IL-6 va IL-17 kabi immunologik markyorlar yordamida o'z vaqtida tashxis qo'yish erta tibbiy aralashuvga, target davolash choralarini erta boshlashga, mavjud simptomlarning og'irligini kamaytirishga va reaktiv artriti bilan bog'liq asoratlarning oldini olishga imkon beradi. Kasallikni nazorat qilish va boshqarish tufayli bemorlarda rivojlanishi mumkin bo'lgan asoratlar sonini kamaytiradi va oldini oladi.

IJTIMOIIY SAMARADORLIK

COVID-19 assotsirlangan reaktiv artriti o'z vaqtida IL-1 β , IL-6 va IL-17 kabi immunologik markyorlar yordamida samarali tashxislash va tashxislashda immunologik markyorlarni qo'llash, sog'liqni saqlash resurslarini yaxshiroq taqsimlashga yordam beradi. Kasalxonalarda bemorlar yuklamasini samaraliroq boshqarishga va sog'liqni saqlash tizimlariga ham yuklamani kamaytirishga sabab bo'ladi. O'z vaqtida tashxislangan kasallik bemorlarda yuzaga keladigan depressiyaning oldini olishga yordam beradi.

IQTISODIY SAMARADORLIK

COVID-19 assotsirlangan reaktiv artriti erta tashxislash orqali kasallikni samarali davolash natijasida sezilarli iqtisodiy samaradorlikka erishildi.

$$E_{vr} = (D1 - D2) \times (G + E) \times N - 0,15 \times K$$

Bunda D1–davolash usuli tadbiriq etilgunga qadar bemorning ushbu xastalik bo'yicha mehnatga layoqatsizlik kunlari o'rtacha soni;

D2–diagnostika usuli tadbiriq etilgandan so'ng bemorning ushbu xastalik bo'yicha mehnatga layoqatsizlik kunlari o'rtacha soni;

G – bir ishchining kunlik daromadi, so'm/ kun;

E – mehnatga layoqatsizlik bo'yicha beriladigan moyana, so'm / kun;

N –tadbiriq etilayotgan yangilik masshtabi (ushbu diagnostika usulini yiliga tadbiriq etilishi kutilayotgan yoki tadbiriq etilgan bemorlar soni);

0,15 - samaradorlikning meyoriiy koeffitsiyenti;

K - ushbu usulni amaliyotga tadbiriq etilishida ko'tilayotgan mablag' sarfi.

$$E_{vr} = (32,8-28,6) \times (35600+25350) \times 100 - 0,15 \times 435000 = 25.533.750 \text{ so'm}$$

Shunday qilib, zamonaviy usullarning joriy etilishi kasallikni erta aniqlash va to'g'ri davolash choralarini olib borish bemorni kasalxona sharoitida davolanish kunlarini qisqartirishga imkon beradi hamda yangi diagnostika usulini joriy etishda nogironlikni kamaytirishga yordam beradi, amaliyotga qo'llash jarayonida umumiiy samaradorlik 25.533.750 so'mni tashkil etdi (n=100).

XULOSA

Shunday qilib, o'tkazilgan tadqiqot natijalaridan quyidagi xulosalarga kelish mumkin: COVID-19 assotsirlangan reaktiv artriti COVID-19 infeksiyasi potensial stimullagan qator IL-1 β , IL-6, va IL-17 kabi sitokinlarning ta'siri ostida va ularning ishlab chiqarilishining ortishi tufayli namoyon bo'ladi va rag'batlantiriladi. COVID-19 assotsirlangan reaktiv artritda urogen etiologiyali klassik reaktiv artritdan farqli o'laroq, IL-1 β , IL-6, va IL-17 kabi sitokinlarning

miqdori nisbatan yuqoriligi kuzatiladi. Ushbu sitokinlar C-RO, ertalabki karaxtlik davomiyliigi va SARS-CoV-2ga nisbatan paydo bo'lgan IgGning miqdori bilan o'zaro musbat bog'lanish borligi kuzatiladi. IL-1 β sitokini IL-6 va IL-17 sitokinlari o'rtasida ham o'zaro musbat bog'lanish hosil qiladi va natijada ushbu sitokinlarning ishlab chiqarilishini ham rag'batlantirib turadi.

TAVSIYALAR

1. COVID-19 assotsirlangan reaktiv artritni tashxislash va taqqoslama tashxislashda bemorlarda SARS-Co-V-2 IgG ning mavjudligini aniqlash tavsiya etiladi;
2. COVID-19 assotsirlangan reaktiv artritni tashxislashda IL-1 β , IL-6 va IL-17 kabi immunologik markyorlarni aniqlash tashxisni tasdiqlashga yordam beradi;
3. IL-1 β ning yuqori miqdori COVID-19 assotsirlangan reaktiv artritda bo'g'im sindromining namoyon bo'lishi va kechishiga potensial rag'batlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi;
4. IL-1 β ning yuqori miqdori COVID-19 assotsirlangan reaktiv artritda IL-6 va IL-17 sitokinlarining yuqori miqdorda ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi;
5. COVID-19 assotsirlangan reaktiv artritli bemorlarda, urogen etiologiyali klassik ReAga nisbatan, IL-1 β , IL-6 va IL-17larning yuqori miqdori yallig'lanish jarayonining chuqurligini namoyon qiladi;

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Wang, J., Jiang, M., Chen, X., & Montaner, L. J. (2020). Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of leukocyte biology*, 108(1), 17–41. <https://doi.org/10.1002/JLB.3COVR0520-272R>
2. Azkur, A. K., Akdis, M., Azkur, D., Sokolowska, M., van de Veen, W., Brüggen, M. C., O'Mahony, L., Gao, Y., Nadeau, K., & Akdis, C. A. (2020). Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 75(7), 1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
3. Anka, A. U., Tahir, M. I., Abubakar, S. D., Alsabbagh, M., Zian, Z., Hamedifar, H., Sabzevari, A., & Azizi, G. (2021). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scandinavian journal of immunology*, 93(4), e12998. <https://doi.org/10.1111/sji.12998>
4. Disser, N. P., De Micheli, A. J., Schonk, M. M., Konnaris, M. A., Piacentini, A. N., Edon, D. L., Toresdahl, B. G., Rodeo, S. A., Casey, E. K., & Mendias, C. L. (2020). Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 102(14), 1197–1204. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847>
5. Disser, N. P., De Micheli, A. J., Schonk, M. M., Konnaris, M. A., Piacentini, A. N., Edon, D. L., Toresdahl, B. G., Rodeo, S. A., Casey, E. K., & Mendias, C. L. (2020). Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 102(14), 1197–1204. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847>

6. Coskun Benlidayi, I., Kurtaran, B., Tirasci, E., & Guzel, R. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a case-based review. *Rheumatology international*, 40(10), 1707–1716. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04635-z>
7. Wendling, D., Prati, C., Chouk, M., & Verhoeven, F. (2020). Reactive Arthritis: Treatment Challenges and Future Perspectives. *Current rheumatology reports*, 22(7), 29. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00904-9>
8. Coskun Benlidayi, I., Kurtaran, B., Tirasci, E., & Guzel, R. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a case-based review. *Rheumatology international*, 40(10), 1707–1716. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04635-z>
9. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
10. Coskun Benlidayi, I., Kurtaran, B., Tirasci, E. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a case-based review. *Rheumatol Int* **40**, 1707–1716 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04635-z>
11. Ding, Q., Liu, G. Q., Zeng, Y. Y., Zhu, J. J., Liu, Z. Y., Zhang, X., & Huang, J. A. (2017). Role of IL-17 in LPS-induced acute lung injury: an *in vivo* study. *Oncotarget*, 8(55), 93704–93711. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21474>
12. McCarthy, M. K., Zhu, L., Procario, M. C., & Weinberg, J. B. (2014). IL-17 contributes to neutrophil recruitment but not to control of viral replication during acute mouse adenovirus type 1 respiratory infection. *Virology*, 456-457, 259–267. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.04.008>
13. Lindén, A., Laan, M., & Anderson, G. P. (2005). Neutrophils, interleukin-17A and lung disease. *The European respiratory journal*, 25(1), 159–172. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00032904>
14. Han, H.; Ma, Q.; Li, C.; Liu, R.; Zhao, L.; Wang, W.; Zhang, P.; Liu, X.; Gao, G.; Liu, F.; et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg. Microbes Infect.* **2020**, 9, 1123–1130
15. Liu, J., Li, S., Liu, J., Liang, B., Wang, X., Wang, H., Li, W., Tong, Q., Yi, J., Zhao, L., Xiong, L., Guo, C., Tian, J., Luo, J., Yao, J., Pang, R., Shen, H., Peng, C., Liu, T., Zhang, Q., ... Zheng, X. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 55, 102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
16. Yao, Z., Zheng, Z., Wu, K., & Junhua, Z. (2020). Immune environment modulation in pneumonia patients caused by coronavirus: SARS-CoV, MERS-

- CoV and SARS-CoV-2. *Aging*, 12(9), 7639–7651. <https://doi.org/10.18632/aging.103101>
- 17.¹ Bettelli, E., Korn, T., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2008). Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature*, 453(7198), 1051–1057. <https://doi.org/10.1038/nature07036>
 18. Chaurasia S, Shasany AK, Aggarwal A, Misra R. Recombinant *Salmonella typhimurium* outer membrane protein A is recognized by synovial fluid CD8 cells and stimulates synovial fluid mononuclear cells to produce interleukin (IL)-17/IL-23 in patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthritis. *Clin Exp Immunol*. 2016;185(2):210–218. doi: 10.1111/cei.12799
 19. Lopez-Castejon, G., & Brough, D. (2011). Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine & growth factor reviews*, 22(4), 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.10.001>
 20. Dinarello, C. A., Simon, A., & van der Meer, J. W. (2012). Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nature reviews. Drug discovery*, 11(8), 633–652. <https://doi.org/10.1038/nrd3800>
 21. Zhang, F., Wei, K., Slowikowski, K., Fonseka, C. Y., Rao, D. A., Kelly, S., Goodman, S. M., Tabechian, D., Hughes, L. B., Salomon-Escoto, K., Watts, G. F. M., Jonsson, A. H., Rangel-Moreno, J., Meednu, N., Roza, C., Apruzzese, W., Eisenhaure, T. M., Lieb, D. J., Boyle, D. L., Mandelin, A. M., 2nd, ... Raychaudhuri, S. (2019). Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry. *Nature immunology*, 20(7), 928–942. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0378-1>
 22. Schlesinger, N., Alten, R. E., Bardin, T., Schumacher, H. R., Bloch, M., Gimona, A., Krammer, G., Murphy, V., Richard, D., & So, A. K. (2012). Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(11), 1839–1848. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200908>
 23. Chevalier, X., Giraudeau, B., Conrozier, T., Marliere, J., Kiefer, P., & Goupille, P. (2005). Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. *The Journal of rheumatology*, 32(7), 1317–1323.
 24. Jenei-Lanzl, Z., Meurer, A., & Zaucke, F. (2019). Interleukin-1 β signaling in osteoarthritis - chondrocytes in focus. *Cellular signalling*, 53, 212–223. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.10.005>
 25. Bent, R., Moll, L., Grabbe, S., & Bros, M. (2018). Interleukin-1 Beta-A Friend or Foe in Malignancies?. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2155. <https://doi.org/10.3390/ijms19082155>
 26. Abbate, A., Toldo, S., Marchetti, C., Kron, J., Van Tassell, B. W., & Dinarello, C. A. (2020). Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circulation research*, 126(9), 1260–1280. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315937>

27. Yoshikawa, T., Hill, T., Li, K., Peters, C. J., & Tseng, C. T. (2009). Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *Journal of virology*, 83(7), 3039–3048. <https://doi.org/10.1128/JVI.01792-08>
28. Karwaciak, I., Salkowska, A., Karaś, K., Dastych, J., & Ratajewski, M. (2021). Nucleocapsid and Spike Proteins of the Coronavirus SARS-CoV-2 Induce *IL6* in Monocytes and Macrophages-Potential Implications for Cytokine Storm Syndrome. *Vaccines*, 9(1), 54. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010054>
29. Law, H. K., Cheung, C. Y., Ng, H. Y., Sia, S. F., Chan, Y. O., Luk, W., Nicholls, J. M., Peiris, J. S., & Lau, Y. L. (2005). Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood*, 106(7), 2366–2374. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4166>
30. Riester, E., Findeisen, P., Hegel, J. K., Kabesch, M., Ambrosch, A., Rank, C. M., Pessl, F., Laengin, T., & Niederhauser, C. (2021). Performance evaluation of the Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S immunoassay. *Journal of virological methods*, 297, 114271. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114271>
31. Lisa Weidner, Simon Gänsdorfer, Stephan Unterweger et al. Quantification of SARS-CoV-2 antibodies with eight commercially available immunoassays. *Journal of Clinical Virology*. Volume 129, August 2020, 104540. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104540>
32. Riester, E., Findeisen, P., Hegel, J. K., Kabesch, M., Ambrosch, A., Rank, C. M., Pessl, F., Laengin, T., & Niederhauser, C. (2021). Performance evaluation of the Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S immunoassay. *Journal of virological methods*, 297, 114271. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114271>
- 33.¹ Lisa Weidner, Simon Gänsdorfer, Stephan Unterweger et al. Quantification of SARS-CoV-2 antibodies with eight commercially available immunoassays. *Journal of Clinical Virology*. Volume 129, August 2020, 104540. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104540>