

ISSN 2181-5887



# O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI



## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

№ 1, 2022

O'zbekiston terapevtlar Assotsiatsiyasi  
Ассоциация терапевтов Узбекистана

ISSN 2181–5887

---

# O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

---

2022. №1

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

Рахимова Д.А., Садикова Г.А., Жумаева А. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ .....	72
--	----

#### ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Даминов Б.Т., Усманова У.Ш., Собирова Г.Н. ВОЗМОЖНОСТИ БИОИМПЕДАНСМЕТРИИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ .....	77
Қодирова С.Р., Хамрабаева Ф.И. ИЧАК ДИСБИОЗИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОЛЛАРНИ ДАВОЛАШ БОСҚИЧИДА СИНБИОТИК БИЛАН МАГНИТОТЕРАПИЯ КОМПЛЕКСИНИНГ ҚЎЛЛАНИЛИШ ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ .....	81
Каримов М.М., Собирова Г.Н., Дусанова Н.М., Каримова Д.К. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРА ПРОТЕАЗ УЛИНАСТАТИНА ПРИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА .....	86
Ф.И. Хамрабаева РОЛЬ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОГО ТИПА ПИТАНИЯ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ .....	91

#### РЕВМАТОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ

Алиахунова М.Ю., Абдуллаев А.Х. ОСТЕОАРТРИТДА КАЛЬЦИЙ-ФОСФОР АЛМАШИНУВИ, ЖИГАРНИНГ ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ КЎРСАТКИЧЛАРИ.....	99
Абдуллаев А.Х., Алиахунова М.Ю., Аляви Б.А., Абдуллажанова Ш.Ж., Расулев Ё.Э., Холмухамедов Ж.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ФЕНОТИПОВ.....	107
Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Туракулов Р.И., Разакова Ф.С. УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА TNF- $\alpha$ У БОЛЬНЫХ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19.....	115
Гадаев А.Г., Касимов Д.Х., Туракулов Р.И. РЕВМАТОИД АРТРИТ МАВЖУД БЕМОЛЛАРДА БИР КЕЧА-КУНДУЗЛИК АРТЕРИАЛ ҚОН БОСИМ ТИПЛАРИ .....	119
Алиахунова М.Ю., Абдуллаев А.Х., Нуритдинова С.К., Хан Т.А. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ АКСИАЛЬНЫХ СПОНДИЛОАРТРИТОВ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ.....	124
Daminov B.T., Xaydarova F.A., Aliyeva A.V., Rasulev Y.E., Holmuhamedov J.A. SURUNKALI BUYRAK KASALLIGI BO'LGAN BEMORLARDA UREMİK MIYOPATIYA .....	131
Eshonov SH.N., Jabborov O.O., Sultonov N.N. SURUNKALI GLOMERULONEFRIT KASALLIGIDA PLAZMAFEREZ AMALIYOTI SAMARADORLIGINI BAHOLASH .....	139
Мирзаева Ш.Х., Жаббаров О.О., Максудова М.Х., Турсунова Л.Д., Жуманазаров С.Б. СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОЛЛАРДА КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМНИ ДАВОЛАШ.....	143
Тошева Ҳ.Б. СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ КАМҚОНЛИК БИЛАН КЕЧГАНДА КОМПЛЕКС ДАВОЛАШ НЕГИЗИДА БУЙРАК ФИБРОЗ МАРКЕРЛАРИНИНГ ДИНАМИКАСИ.....	148

## УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА TNF-А У БОЛЬНЫХ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID–19

АБДУРАХМАНОВА Н.М.<sup>1</sup>, АХМЕДОВ Х.С.<sup>1</sup>, ТУРАКУЛОВ Р.И.<sup>1</sup>, РАЗАКОВА Ф.С.<sup>2</sup>

*Ташкентская медицинская академия<sup>1</sup>, М. Улугбек номидаги миллий университети<sup>2</sup>*

### ХУЛОСА

#### COVID–19 ЎТКАЗГАН АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛОАРТРИТГА ЧАЛИНГАН БЕМОРЛАРДА ЯЛЛИГЛАНИШ ЖАРАЁНИДА ИШТИРОК ЭТУВЧИ TNF-А ЦИТОКИНИ ДАРАЖАСИ

Абдурахманова Н.М.<sup>1</sup>, Ахмедов Х.С.<sup>1</sup>, Туракулов Р.И.<sup>1</sup>, Разакова Ф.С.<sup>2</sup>

Тошкент тиббиёт академияси<sup>1</sup>, М. Улугбек номидаги миллий университети<sup>2</sup>

Мақола анкилозловчи спондилоартрит фонида COVID–19 ўтказган беморларда яллигланиш жараён-ларига жавоб берувчи цитокинлардан бири – TNF-α миқдорини ўрганишга бағишланган. Беморлар икки гуруҳга ажратилган: биринчи гуруҳ COVID–19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморлар ва иккинчи гуруҳ COVID–19 ўтказмаган анкилозловчи спондилоартритга чалинган беморлар. Барча беморлар қон зардобида ўсма некрози омили (TNF-а) даражаси текширилди. Олинган натижаларга кўра, COVID–19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморлар касалликнинг юқори фаоллиги ҳамда TNF-а юқори даражаси билан ажралиб турган.

**Калит сўзлар:** ўсма некрози омили, цитокинлар, анкилозловчи спондилоартрит, COVID–19.

### SUMMARY

#### THE LEVEL OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINE TNF-α IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS UNDER COVID–19

Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S., Turakulov R.I., Razakova F.S.

Tashkent medical academy

The article is devoted to the study of the assessment of the level of one of the pro-inflammatory cytokines TNF-α, in patients who have undergone COVID–19 against the background of the patient's ankylosing spondylitis (AS). The patients were divided into two groups: the first group of patients with AS who underwent COVID–19, the second group of patients with AS who did not have a history of coronavirus infection COVID–19. The level of tumor necrosis factor (TNF-α) was examined in the serum of all patients. The group of patients with AS who underwent COVID–19 was characterized by a more pronounced disease activity, as well as a high level of TNF-α.

**Key words:** tumor necrosis factor, cytokines, COVID–19, ankylosing spondylitis.

### РЕЗЮМЕ

#### УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА TNF-α У БОЛЬНЫХ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID–19

Н.М. Абдурахманова, Х.С. Ахмедов, Р.И. Туракулов, Ф.С. Разакова

Ташкентская медицинская академия

Статья посвящена изучению оценки уровня одного из провоспалительных цитокинов TNF-α, у больных перенесших COVID–19 на фоне имеющегося у больного анкилозирующего спондилоартрита (АС). Больные были разделены на две группы: первая группа больные с АС перенесшие COVID–19, вторая группа больные с АС не имеющие в анамнезе короновиральную инфекцию COVID–19. В сыворотки всех больных был исследован уровень фактора некроза опухоли (TNF-α). Группа больных АС, перенесших COVID–19 характеризовалась более выраженной активностью заболевания, а так же высоким уровнем TNF-α.

**Ключевые слова:** фактор некроза опухоли, цитокины, COVID–19, анкилозирующий спондилоартрит.

Всемирная организация здравоохранения в марте 2020 года объявила о пандемии COVID–19 [1, 10, 12, 18], с тех пор по данным ВОЗ на сегодняшний день число заболевших превысило 265 млн человек, а летальность составила более 5 млн (www.Covid.stat.com). Быстрая разработка и широкомасштабные программы вакцинации против SARS-CoV–2 позволяют надеяться на успех в борьбе с пандемией COVID–19 [2]. Пандемия COVID–19 является особенно сложной для

пациентов с ревматическими заболеваниями из-за иммунной опосредованности болезни, а также принимаемое ими лечение может отрицательно повлиять на восприимчивость или тяжесть вирусной инфекции [2, 6, 8, 12].

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) представляет собой хроническое, прогрессирующее воспалительное ревматическое заболевание, по-

ражающее осевой скелет, крестцово-подвздошные и периферические суставы, приводящее к эрозии костей, которая серьезно влияет на качество жизни пациентов [3]. Многие пациенты с АС несут тяжелое бремя, а сама болезнь несет значительные прямые и косвенные социально-экономические издержки[20].

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – хорошо известный воспалительный медиатор, который играет важную роль в патогенезе АС и его уровень у больных значительно превышает эти показатели по отношению к здоровым лицам [4, 11, 19, 21]. Было обнаружено, что TNF- $\alpha$ , имеет важное значение в развитии и распространении воспалительного процесса в суставах и разрушая их структуру, он чрезмерно экспрессируется в крестцово-подвздошных суставах пациентов с АС и приводит к быстрому развитию анкилозирования [5, 12, 20, 21].

Как известно, исследования посвященном COVID-19 показали, что вирус в тяжелых случаях вызывает активацию аутоиммунных процессов и приводит к развитию «цитокинового шторма»[2,7,13,16]. Наличие схожести в иммунологических процессах между АС и КОВИД-19 вызывает много вопросов о влиянии инфекции на течение обоих заболеваний. В связи с этим изучение уровня провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  у больных АС перенесших COVID-19 вызывает особый интерес.

**Цель исследования:** изучение уровня провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  у больных перенесших COVID-19 на фоне АС, а так же влияния коронавирусной инфекции на течения АС.

**Материалы и методы исследования:** В период с 2020–2021 года в 3- городской клинической больницы города Ташкента (Узбекистан) было обследовано 77 больных с диагнозом анкилозирующий спондилоартрит (АС). Контрольной группой послужило 30 здоровых добровольцев соответствующего среднего возраста. Диагноз АС был поставлен согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям диагностики АС. Больные были разделены на две группы: I группа – 46 больных с АС перенесшие COVID-19 (43 мужчины и 3 женщины) и II группа 31 больных (26 мужчин

и 5 женщин) с АС per se, т.е. без перенесенной инфекции COVID-19. В первой группе средний возраст больных составил  $38,5 \pm 7,1$  лет, при длительности заболевания от 1 до 10 лет ( $5,3 \pm 2,6$  лет). Средний возраст больных второй группы составил  $37,1 \pm 5,2$  лет с длительностью заболевания от 1 до 8 лет ( $4,6 \pm 1,8$  года). Всем больным были проведены клинические, лабораторно-инструментальные исследования, включая исследование уровня TNF- $\alpha$ . Уровень TNF- $\alpha$  определяли с помощью стандартного коммерческого набора исследования, методом ИФА. Активность заболевания оценивались с учетом показателей шкал BASDAI и ASDAS, болевой синдром оценивался с помощью визуально аналоговой шкалы (ВАШ). Все больные прошли ПЦР исследования на наличие острой коронавирусной инфекции, а так же ИХЛА исследования на наличие антител к COVID-19.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением прикладных программ Microsoft Office Excel 2013, «Statistica» на персональном компьютере.

#### **Результаты исследования:**

Клинические исследования показали, что большинство больных АС перенесли COVID-19 бессимптомно или малосимптомно с легкой или средней тяжелой формой заболевания. В большинстве случаев наличие антител IgG к Covid-19 было случайной находкой для пациентов.

Обследование больных обеих групп сравнения показало наличие основных жалоб, таких как утренняя скованность, которая наблюдалось у 100% больных в обеих группах; ночные боли в спине отмечали 85% больных I ой и 66% больных II группы. Объективное обследование пациентов выявило наличие выраженного болевого синдрома в позвоночнике, интенсивность которого оценивалась при помощи ВАШ (таб.1) и в I группе составило  $9,1 \pm 2,4$  см и  $6,4 \pm 1,8$  см у больных II группы ( $p < 0,05$ ). Лабораторные исследования показали среднюю цифру скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в I группе  $43,3 \pm 4,1$  мм/ч  $31,7 \pm 6,4$  мм/ч во II группе ( $p < 0,05$ ). Уровень С-реактивного белка (СРБ) был повышенным в обеих группах, что говорило о высокой активности АС в обеих исследуемых группах ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1

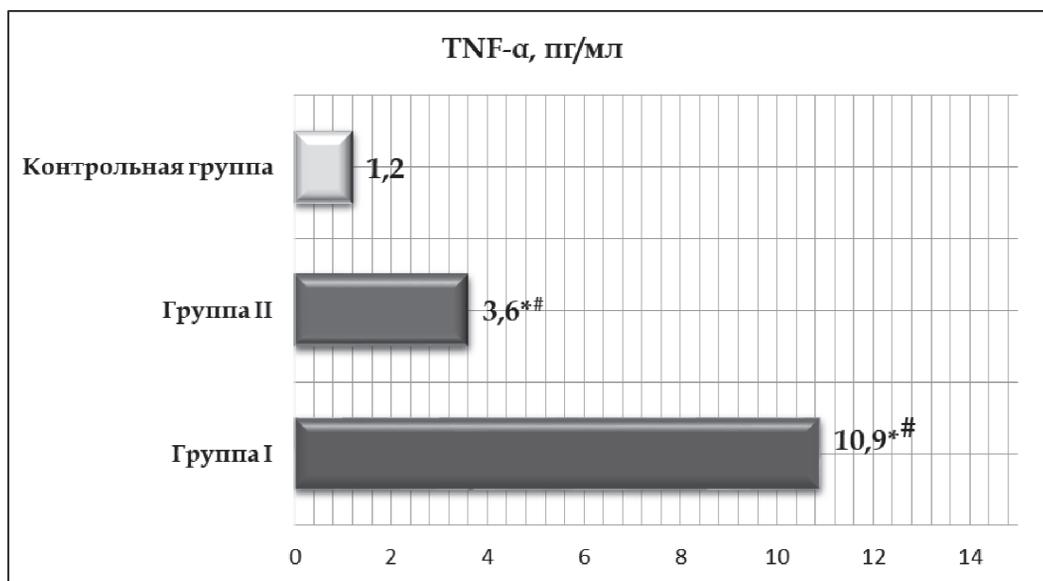
**Основные параметры воспалительной активности АС в исследуемых группах**

Параметры	I группа	II группа	p
СОЭ, мм/ч	$43,3 \pm 4,1$ мм/ч	$31,7 \pm 6,4$	$< 0,05$
СРБ	$11,4 \pm 3,2$ мм/ч	$9,9 \pm 5,1$	$> 0,05$
ВАШ, см	$9,1 \pm 2,4$	$6,4 \pm 1,8$	$< 0,05$
BASDAI	$5,1 \pm 1,7$	$3,4 \pm 2,1$	$< 0,05$
ASDAS	$4,0 \pm 1,7$	$2,5 \pm 0,8$	$< 0,02$
COVID-19 IgG	$5,5 \text{AU/mL}$	$0,9 \text{AU/mL}$	$< 0,001$

Примечание: p – степень достоверности различий показателей между группами.

Изучение активности АС с помощью шкалы BASDAI показало средний уровень  $5,1 \pm 1,7$  баллов в I группе и  $3,4 \pm 2,1$  баллов во II группе ( $p < 0,05$ ). А изучение активности по шкале ASDAS пока-

зало средний уровень  $4,0 \pm 1,7$  баллов в I группе и  $2,5 \pm 0,8$  баллов во II группе ( $p < 0,02$ ), что говорит о очень высокой активности патологического процесса I группе.



**Рис. 1.** Уровень TNF-α у больных АС (достоверные различие показателей: \* – по отношению к контрольной группе; # между I и II группами).

Изучение концентрации TNF-α в сыворотки крови показало достоверно высокие цифры в I группе ( $10,97 \pm 4,1$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) относительно II группы ( $3,6 \pm 1,4$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) и контрольной группы ( $1,2 \pm 0,5$  пг/мл), что свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе на фоне перенесенного COVID-19.

Полученные результаты говорят о стойком, статистически достоверном повышении уровня TNF-α у больных АС, а это в свою очередь приводит к повышению активности заболевания.

#### Обсуждение:

В развитии COVID-19-ассоциированного поражения внутренних органов центральное значение придается неконтролируемой гиперпродукции цитокинов, получившей название «цитокиновый шторм» [10, 14]. Суть этой реакции иммунной системы состоит в неконтролируемой и не несущей защитной функции гиперпродукции широкого спектра провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 7, 8, 17, фактора некроза опухоли α (ФНОα) и др., а также хемокинов (CCL1, 3, 5 и др.), развивающейся в ответ на вирусную инфекцию [2, 17]. Это приводит к системной активации клеток воспалительного ответа (макрофагов,

нейтрофилов, лимфоцитов) [13, 15]. Цитокиновая сеть, играет иммунопатологическую роль как и при Ковид-19, так и при АС, имея схожий патогенез развития аутоиммунного процесса [2, 9, 16, 17] Полученные результаты показали что, несмотря на прием базисных противовоспалительных препаратов которые обладают иммунодепрессивными свойствами, в нашей выборке коронавирусная инфекция не вызвала тяжелого течения COVID-19 у больных с АС. Напротив, мы пришли к выводу о том, что прием базисных препаратов препятствовал развитию тяжелого течения заболевания и «цитокинового шторма». Тем не менее инфекционный процесс способствовал стойкому повышению провоспалительных цитокинов таких как TNF-α и других маркеров воспаления, а они в свою очередь способствовали обострению АС.

**Выводы.** 1. Течение АС после коронавирусной инфекции сопровождается более повышенным уровнем TNF-α чем АС per se.

2. Клиническое течение АС у больных, перенесших COVID-19 характеризуется более выраженной интенсивностью болевого синдрома суставного синдрома, высокой активностью заболевания по шкалам BASDAI и ASDAS.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Азимов А.Т., Рахимбаева Г.С., Азимов Ф.З. Антикоагулянтная терапия в профилактике инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):20–25. DOI: 10,14412/2074–2711–2021–5–20–25.
2. Б. С. Белов, А. Е. Каратеев. COVID-19: новый вызов ревматологам. Современная ревматология. Том 14, №2 (2020).110–116.
3. Гадаев А.Г., Гадаева Н.А., Турақұлов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги негизда COVID-19 ұтказган беморларда буйрақлар

- функционал захирасини баҳолаш // Биология ва тиббиёт муаммолари. 2021 №5 С. 24–29.
4. Эрдес Ш.Ф. Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита / анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2021; 15(2):94–105.
  5. Akhmedov K. et al. Changes in the immune system with rheumatoid arthritis in the background of the influence of environmental factors of the external environment //International Journal of Advanced Science and Technology. – 2020. – Т. 29. – №. 5. – С. 1907–1917.
  6. Abdurakhmanova N., Akhmedov K. AB0001 Association of mdr1 gene g2677t polymorphism with methotrexate resistance in patients with uzbek rheumatoid arthritis. – 2019.
  7. Askanase A.D., Khalili L., Buyon J.P. Thoughts on COVID–19 and autoimmune diseases. Lupus Sci Med. 2020; 7:e000396. doi: 10,1136/lupus–2020–000396.
  8. Benlidayi I.L., Kurtaran B., Tiraschi E., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID–19) in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a case-based review. Rheumatol Int. 2020 Oct;40(10):1707–1716.
  9. Brito C.A., Paiva J.G., Pimentel F.N., et al. COVID–19 in patients with rheumatological diseases treated with anti-TNFAnn Rheum Dis June 17, 2020 doi:10,1136/annrheumdis–2020–218171.
  10. Ceribelli A., Motta F., De Santis M., Ansari A.A., Ridgway W.M., Gershwin M.E., Selmi C. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. J Autoimmun. 2020; 109:102442, doi: 10,1016/j.jaut.2020,102442.
  11. Chandrashekara S., Prakruthi Jaladhar, Shrutti Paramshetti et al. Post COVID Inflammation Syndrome: Different Manifestations Caused by the Virus. J Assoc Physicians India. 2020 Dec; 68(12):33–34.
  12. Chen et al. Interleukin–37 is increased in ankylosing spondylitis patients and associated with disease activity. Journal of Translational Medicine doi:10,1186/s12967–015–0394–3.
  13. Duret P.M., Sebbag E., Mallick A., Gravier S., Spielmann L., Messer L (2020) Recovery from COVID–19 in a patient with spondyloarthritis treated with TNF-alpha inhibitor etanercept. Ann Rheum Dis. pii: annrheumdis–2020–217362,
  14. Favalli E.G., Ingegnoli F., De Lucia O, Cincinelli G., Cimaz R., Caporali R. COVID–19 infection and rheumatoid arthritis: faraway, so close! Autoimmun Rev. 2020;19:102523. doi: 10,1016/j.autrev.2020,102523.
  15. Gasparotto M., Framba V., Piovella C., Doria A., Iaccarino L. Post-COVID–19 arthritis: a case report and literature review. Clin Rheumatol. 2021 Feb 15:1–6. doi: 10,1007/s10067–020–05550–1. Epub ahead of print. PMID: 33587197; PMCID: PMC7882861.
  16. Gianfrancesco M.A., Hyrich K.L., Gossec L. et al. COVID–19 Global Rheumatology Alliance Steering Committee Rheumatic disease and COVID–19: initial data from the COVID–19 Global Rheumatology Alliance provider registries. Lancet Rheumatol. 2020;2:e250–e253. doi: 10,1016/S2665–9913(20)30095–3.
  17. Gupta L., Misra D.P., Agarwal V., Balan S., Agarwal V. Management of rheumatic diseases in the time of Covid–19 pandemic: perspectives of rheumatology practitioners from India. Ann Rheum Dis. 2020 doi: 10,1136/annrheumdis–2020–217509.
  18. Mikuls T.R., Johnson S.R., Fraenkel L. et al. American College of Rheumatology guidance for the management of adult patients with rheumatic disease during the COVID–19 pandemic. Arthritis Rheumatol. 2020 doi: 10,1002/art.41301.
  19. Turakulov R.I., Gadaev A.G. Dynamics of cytokines and level of hepsidine in patients with chronic heart failure with anemia // European science review, 2018 №3–4, P. 193–195.
  20. Xiong Jun-Hui, Jian Liu, and Jian Chen. Clinical significance and prognostic value of tumor necrosis factor- $\alpha$  and dickkopf related protein–1 in ankylosing spondylitis. World J Clin Cases. 2020 Apr 6; 8(7): 1213–1222,
  21. Zou et al. miR–21 may Act as a Potential Mediator Between Inflammation and Abnormal Bone Formation in Ankylosing Spondylitis Based on TNF-Concentration-Dependent Manner Through the JAK2/STAT3 Pathway/ Dose-Response: An International Journal. January-March 2020:1–11.