

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2024 №3

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
**AXBOROTNOMASI**



**В Е С Т Н И К**

ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент



*Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе*

*редакционно-издательского отдела Ташкентской медицинской академии*

*Начальник отдела: М. Н. Аслонов*

*Редактор русского текста: О.А. Козлова*

*Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева*

*Редактор английского текста: А.Х. Жураев*

*Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева*

*Учредитель: Ташкентская медицинская академия*

*Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском управлении печати и информации*

*Регистрационное свидетельство 02-00128*

*Журнал внесен в список, утвержденный приказом № 201/3 от 30 декабря 2013года*

*реестром ВАК в раздел медицинских наук*

*Рукописи, оформленные в соответствии*

*с прилагаемыми правилами, просим направлять*

*по адресу: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2,*

*Главный учебный корпус ТМА,*

*4-й этаж, комната 444.*

*Контактный телефон: 214 90 64*

*e-mail: rio-tma@mail.ru*

*rio@tma.uz*

*Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.*

*Гарнитура «Cambria».*

*Тираж 150.*

*Цена договорная.*

*Отпечатано на ризографе редакционно-издательского отдела ТМА.*

*100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.*

*Вестник ТМА №3, 2024*  
**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Главный редактор**

проф. А.К. Шадманов

**Заместитель главного редактора**

проф. О.Р.Тешаев

**Ответственный секретарь**

проф. Ф.Х.Иноятова

**ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ**

акад. Аляви А.Л.

проф. Билалов Э.Н.

проф. Гадаев А.Г.

проф. Жае Вук Чои (Корея)

акад. Каримов Ш.И.

проф. Татьяна Силина (Украина)

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Людмила Зуева (Россия)

проф. Метин Онерчи (Турция)

проф. Ми Юн (Корея)

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

проф. Саломова Ф.И.

проф. Саша Трескач (Германия)

проф. Шайхова Г.И.

**Члены редакционного совета**

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)

проф. Хамдамов Б.З. (Бухара)

проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)

проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)

проф. Маматкулов Б.М. (Ташкент)

проф. Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент)

проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

---

*Herald TMA №3, 2024*

**EDITORIAL BOARD**

**Editor in chief**

prof. A.K. Shadmanov

**Deputy Chief Editor**

prof. O.R. Teshayev

**Responsible secretary**

prof. F.Kh. Inoyatova

**EDITORIAL TEAM**

academician Alyavi A.L.

prof. Bilalov E.N.

prof. Gadaev A.G.

prof. Jae Wook Choi (Korea)

academician Karimov Sh.I.

prof. Tatyana Silina (Ukraine)

academician Kurbanov R.D. prof. Lyudmila Zueva (Russia)

prof. Metin Onerc (Turkey)

prof. Mee Yeun (Korea)

prof. Najmutdinova D.K.

prof. Salomova F.I.

prof. Sascha Treskatch (Germany)

prof. Shaykhova G.I.

**EDITORIAL COUNCIL**

DSc. Abdullaeva R.M.

prof. Akilov F.O. (Tashkent)

prof. Allaeva M.D. (Tashkent)

prof. Khamdamov B.Z. (Bukhara)

prof. Iriskulov B.U. (Tashkent)

prof. Karimov M.Sh. (Tashkent)

prof. Mamatkulov B.M. (Tashkent)

prof. Okhunov A.A. (Tashkent)

prof. Parpieva N.N. (Tashkent)

prof. Rakhimbaeva G.S. (Tashkent)

prof. Khamraev A.A. (Tashkent)

prof. Kholmatova B.T. (Tashkent)

prof. Shagizatova B.X. (Tashkent)

*Journal edited and printed in the computer of Tashkent  
Medical Academy editorial department*

*Editorial board of Tashkent Medical Academy*

*Head of the department: M.N. Aslonov*

*Russian language editor: O.A. Kozlova*

*Uzbek language editor: M.G. Fayzieva*

*English language editor: A.X. Juraev*

*Corrector: Z.T. Alyusheva*

*Organizer: Tashkent Medical Academy*

*Publication registered in editorial and information  
department of Tashkent city*

*Registered certificate 02-00128*

*Journal approved and numbered under the order 201/3 from 30 of  
December 2013 in Medical Sciences DEPARTMENT OF SUPREME ATTESTATION*

COMMISSION

COMPLETED MANUSCRIPTS PLEASE SEND following address:

*2-Farobiy street, 4 floor room 444. Administration building of TMA.  
Tashkent. 100109, Toshkent, ul. Farobi, 2, TMA bosh o'quv binosi, 4-qavat,  
444-xona.*

*Contact number: 71- 214 90 64*

*e-mail: rio-tma@mail.ru. rio@tma.uz*

*Format 60x84 1/8. Usl. printer. l. 9.75.*

*Listening means «Cambria».*

*Circulation 150.*

*Negotiable price*

*Printed in TMA editorial and publisher department risograph*

*2 Farobiy street, Tashkent, 100109.*

## СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ		
ОБЗОРЫ	REVIEWS	
Абдуазизова Н.Х., Алиева К.К., Шарапов З.А., Жаксымуратова Х.Т. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЯ СТЕРОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ	Abduazizova N.H., Aliyeva K.K., Sharapov Z.A., Zhaksymuratova H.T. MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND TREATMENT OF STEROID OSTEOPOROSIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	8
Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Рихсиева Л.М. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА	Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S., Rikhsieva L.M. MODERN ASPECTS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS	11
Anvarxodjaeva Sh.G., Eshmurzaeva A.A., Karimov M.Sh., Xudayberganova N.X. PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN THE CLINICAL COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS	Anvarxodjaeva Sh.G., Eshmurzaeva A.A., Karimov M.Sh., Xudayberganova N.X. REVMATOID ARTRIT KLINIK KO'RINISHIDA AUTOIMMUN TIREOIDITNING PROGNOSTIK AHAMIYATI	16
Najmutdinova D.K., Miraxmedova X.T., Xudaybergenova D.X. COVID-19 BILAN KASALLANGAN QANDLI DIABET 2-TOIFA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA DIABETIK NEFROPATIYANING IMMUNOPATOGENETIK JIHATLARI	Najmutdinova D.K., Mirakhmedova Kh.T., Khudaybergenova D.Kh. IMMUNOPATHOGENETIC ASPECTS OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WHO UNDERWENT COVID-19	23
Хабиллов Б.Н., Вахобова М.Б. СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЯ ОККЛЮЗИОННОГО ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ЧЕЛЮСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	Khabilov B.N., Vakhobova M.B. DIAGNOSIS AND PREVENTION METHODS OF VARIANCES OF THE OCCLUSAL CONTACTS OF THE JAWS IN PATIENTS AFTER ORTHODONTIC TREATMENT	27
Худайберганова Н.Х., Аликулов И.Т., Талипов Р.М., Нарзиев Н.М. ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ	Khudayberganova N.Kh., Alikulov I.T., Talipov R.M., Narziev N.M. MODERN INFORMATION FEATURES OF THE ETHIOPATHOGENETIC COURSE OF REACTIVE ARTHRITIS	30
Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ДИФФУЗНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ	Shukurova F.N., Karimov M.Sh. THE POSSIBILITIES OF MOLECULAR DIAGNOSTICS IN EVALUATION THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASE IN RHEUMATOID ARTHRITIS	34
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	CLINICAL MEDICINE	
Абдуазизова Н.Х., Набиева Д.А., Хидаятова М.Х., Сагатова Д.Р., Алиева К.К., Жаксымуратова Х.Т. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА НУТРИГЕП ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ	Abduazizova N.Kh., Nabieva D.A., Hidayatova M.Kh., Sagatova D.R., Aliyeva K.K., Zhaksymuratova Kh.T. EFFECTIVENESS OF NUTRIGEP FOR PREVENTION AND TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS	39
Абдуллаев У.С., Дадабаева Н.А., Хамраев Х.Х., Джолдасова А.А. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	Abdullaev U.S., Dadabaeva N.A., Khamraev X.X., Djoldasova A.A. EVALUATION OF LABORATORY-IMMUNOLOGIC METHODS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS	43
Aybergenova X.Sh., Mirzaliyeva A.A., Saidrasulova G.B., Isakova E.I. TIZIMLI QIZIL BO'RICHADA RENAL KAMQONLIKNI VANOLASHDA KLINIK-LABORATOR, IMMUNOLOGIK KO'RSATKICHLARINING DIAGNOSTIK VA PROGNOSTIK AHAMIYATI	Aybergenova Kh.Sh., Mirzaliyeva A.A., Saidrasulova G.B., Isakova E.I. DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF CLINICAL, LABORATORY, IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN THE ASSESSMENT OF RENAL ANEMIA IN SYSTEMIC LYUPUS ERYTHEMATOSUS	47
Алиахунова М.Ю. ОСТЕОАРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА ФОСФОР-КАЛЬЦИЙ АЛМАШИНУВИ ВА СУЯК ТЎҚИМАСИ МЕТАБОЛИЗМИ БИОХИМИК МАРКЕРЛАРИНИНГ КЎРСАТКИЧЛАРИ	Aliakhunova M.Yu. INDICATORS OF BIOCHEMICAL MARKERS OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM AND BONE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS	51
Алиахунова М.Ю. ОСТЕОАРТРИТ БИЛАН ОФРИГАН БЕМОРЛАРДА ЖИГАРНИНГ ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ	Aliakhunova M.Y. FEATURES OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS	55
Axmedov Kh.S., Khalmetova F.I., Abdurakhimova L.A. SPECIFIC DESTRUCTION OF THE JOINT STRUCTURE IN REACTIVE ARTHRITIS	Axmedov X.S., Xalmetova F.I., Abduraximova L.A. REKTIV ARTRITDA BO'G'IM STRUKTUR DESTRUKTSIYASINING O'ZIGA XOSLIGI	60

Ахмедов Х.С., Халметова Ф.И., Тураев И.А. КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЗОНЫ ПРОЖИВАНИЯ	Axmedov Kh.S., Khalmetova F.I., Turayev I.A. FEATURES OF CLINICAL AND FUNCTIONAL INDICATORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON ZONES OF RESIDENCE	65
Bekenova G.T., Asqarov N.L., Tolipov O.U. REVMATOID ARTRITLI BEMORLARDA FARMAKOTERAPIYANI SAMARADORLIGINI PSIXOFENOTIPGA BOG'LIQLIGI	Bekenova G.T., Askarov N.L., Tolipov U.U. THE EFFECTIVENESS OF PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON THEIR PSYCHOPHENOTYPE	68
Бердиева Д.У., Бабакулиева Ж.Я. ПОЛИАНГИИТЛИ ГРАНУЛЕМАТОЗНИНГ ФАОЛЛИГИ ВА ЗАРАРЛАНИШ КЎРСАТКИЧЛАРИНИ БАҲОЛАШ	Berdieva D.Yu., Babakulieva Zh.Ya. ASSESSMENT OF ACTIVITY AND DAMAGE INDICATORS IN GRANULOMATOUS POLYANGIITIS	70
Botirova N.A., Sadikova N.G., Hamrayev X.X. QANDLI DIABETNING 2 TURIDA RIVOJLANGAN SURUNKALI BUYRAK KASALLIGINI ERTA TASHXISLASHDA KLOTHO HAMDA SISTATIN C NI ANAMIYATI	Botirova N.A., Sadikova N.G., Khamraev X.X. SIGNIFICANCE OF CLOTHO AND CYSTATIN C IN EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES	76
Буранова С.Н., Ахмедов Х.С. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СУСТАВИН НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА	Buranova S.N., Akhmedov Kh.S. CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS SUSTAVIN IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS	79
Buranova S., Ahmedov X., Rahimova M. OSTEOARTRITLI BEMORLARDA TOG'AY OLIGOMER MATRIKS OQSILI KO'RSATKICHLARINI YAXSHILASHGA QARATILGAN TERAPEVTIK TADBIRLARNING ANAMIYATI	Buranova S., Akhmedov H., Rakhimova M. THE IMPORTANCE OF A TREATMENT IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS FOCUSED ON THE DYNAMICS OF THE INDICATORS OF THE CARTILAGE OLIGOMER MATRIX PROTEIN	82
Ганиева Н.А. ТИЗИМЛИ СКЛЕРОДЕРМИЯЛИ БЕМОРЛАРДА КАРДИОВАСКУЛЯР ТИЗИМ ЗАРАРЛАНИШ КЎРСАТКИЧЛАРИНИ БАҲОЛАШ	Ganieva N.A. ASSESSMENT OF INDICATORS OF DAMAGE TO THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA	87
Дадабаева Н.А., Мирзалиева А.А., Махмуджонова М.Э. ВЛИЯНИЕ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ НА УСПЕВАЕМОСТЬ СТУДЕНТОВ ТРЕТЬЕГО КУРСА ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ	Dadabaeva N.A., Mirzalieva A.A., Makhmudzhonova M.E. THE INFLUENCE OF A HEALTH LIFESTYLE ON THE ACADEMIC PERFORMANCE OF THIRD-YEAR TASHKENT MEDICAL ACADEMY STUDENTS	91
Джуроева Э.Р., Ганиева Н.А., Исраилов А.А. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Djuraeva E.R., Ganieva N.A., Israilov A.A. FEATURES OF THE COURSE AND TREATMENT OF REACTIVE ARTHRITIS DEPENDING ON THE CAUSATIVE AGENT OF THE DISEASE	94
Джуроева Э.Р. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОДАГРЕ	Djuraeva E.R. ADHERENCE TO URATE-LOWERING THERAPY FOR GOUT	99
Ibragimov Kh.I., Ziyadullayev Sh.X. THE RELATIONSHIP BETWEEN METHOTREXATE MONOTHERAPY AND CARDIOVASCULAR MORBIDITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS	Ibragimov X.I., Ziyadullayev Sh.X. REVMATOID ARTRITDA METOTREKSAT MONOTERAPIYASI VA YURAKQON TOMIR KASALLILARI O'RTASIDAGI BOG'LIQLIK	102
Исламова К.А. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ	Islamova K.A. QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS	106
Matchanov S.X., Abdurazzakova D.S. REVMATOIDLI ARTRITDA TOTSILIZUMAB PREPARATI BILAN OLIV BORILGAN KOMPLEKS TERAPIYANING BO'G'IM DESTRUKSIYASIGA TA'SIRINI O'RGANISH	Matchanov S.X., Abdurazzakova D.S. STUDY OF THE EFFECT OF COMPLEX THERAPY WITH TOCILIZUMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS ON ARTICULAR DESTRUCTION	110
Мирахмедова Х.Т., Мирзалиева А.А., Саидрасулова Г.Б., Махкамова М.Н. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ЭРЛАМУС У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ	Mirakhmedova Kh.T., Mirzalieva A.A., Saidrasulova G.B., Makhkamova M.N. ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF THE DRUG ERLAMUS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	113
Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Саидрасулова Г.В., Мирзалиева А.А. АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛИТИНГ ТУРЛИ КЛИНИК БОСҚИЧЛАРИДА HLA-B 27 ГЕНИНИНГ ЎРНИ	Mirakhmedova H.T., Dadabaeva N.A., Saidrasulova G.B., Mirzaliyeva A.A. ROLE OF HLA-B27 GENE IN DIFFERENT CLINICAL STAGES OF ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS	117
Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Абдуллаев У.С. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	Mirahmedova H.T., Dadabaeva N.A., Abdullaev U.S. EVALUATION OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY INSTRUMENTAL METHODS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS	122

<i>Mirxamidov M.V., Muhammadiyeva S.M., Shiranova Sh.Sh., Raxmonov D.N. REVMAOID ARTRITL BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA BUYRAK DISFUNKTSIYASINI O'RGANISH</i>	<i>Mirxamidov M.V., Mukhammadieva S.M., Shiranova Sh.Sh., Raxmonov D.N. STUDY OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	125
<i>Мухаммадиева С.М., Мирхамидов М.З., Урокова З.У., Исраилов А.А. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВИТАМИНОМ D И МАРКЕРАМИ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА</i>	<i>Mukhammadieva S.M., Mirkhamidov M.Z., Uroqova Z.U., Israilov A.A. RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D AND MARKERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY</i>	129
<i>Nabieva D.A., Tashpulatova M.M. ASSESSMENT OF FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF GOUT IN ELDERLY WOMEN</i>	<i>Nabiyeva D.A., Tashpulatova M.M. KEKSA AYOLLARDA PODAGRANING KLINIK KECHISH XUSUSIYATLARINI BAHOLASH</i>	133
<i>Nabiyeva D.A., Muhammadiyeva S.M., Nurmuxamedova N.S., Kengesbaeva M.S., Muxtorova S.K., Shomuxitdinov Sh.Sh. AKSIAL SPONDILOARTRIT KASALLIGIDA UVEIT RIVOJLANISHIGA BAZIS YALLIG 'LANISHGA QARSHI DAVO VOSITALARINING TA'SIRINI BAHOLASH</i>	<i>Nabieva D.A., Mukhammadieva S.M., Nurmuxamedova N.S., Kengesbaeva M.S., Muxtorova S.K., Shomuxitdinov Sh.Sh. ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF BASIC ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON THE DEVELOPMENT OF UVEITIS IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS</i>	137
<i>Нажмутдинова Д.К., Мирахмедова Х.Т., Худайбергенова Д.Х. ВЛИЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19</i>	<i>Nazhmutdinova D.K., Mirakhmedova Kh.T., Khudaybergenova D.Kh. THE ROLE OF HUMORAL IMMUNITY ON THE COURSE OF CKD IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WHO HAVE HAD COVID-19</i>	140
<i>Po'latova Sh.B., Nabieva D.A., Sagatova D.R., Mirzadjonova G.S. MINERAL ALMASHINUVI BUZILGAN ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA YURAK SHIKASTLANISHINI BAHOLASH</i>	<i>Pulatova Sh.B., Nabieva D.A., Sagatova D.R., Mirzadjonova G.S. ASSESSMENT OF CARDIAC DAMAGE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS WITH DISORDERS OF MINERAL METABOLISM</i>	143
<i>Rasulova N.R., Muxsimova N.R., Shiranova Sh.A. МИОПИК О'ZLI SPORTCHILARNING KO'RUV A'ZOLARI SHIKASTLANISH ASORATLARINI PROFILAKTIKASINI OPTIMALLASHTIRISH</i>	<i>Rasulova N.R., Mukhsimova N.R., Shiranova Sh.A. OPTIMIZATION OF THE PREVENTION OF VISUAL INJURIES IN ATHLETES WITH MYOPIC REFRACTION</i>	147
<i>Rakhimova M., Rakhimov S. CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AFTER COVID-19</i>	<i>Rahimova M., Rahimov S. COVID-19 O'TKAZGAN ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRIT BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA YURAK-QON TOMIR HODISALARI</i>	149
<i>Rakhimova M., Akhmedov Kh., Rakhimova O. ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AFTER COVID-19</i>	<i>Rahimova M., Axmedov X., Rahimova O. COVID-19 O'TKAZGAN ANKILOZLOVCHI SPONDILIT BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA ENDOTELIAL DISFUNKSIYA</i>	154
<i>Рахматов А.Б., Расулова Н.А. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА</i>	<i>Rakhmatov A.B., Rasulova N.A. BIOLOGICAL THERAPY FOR PSORIATIC ARTHRITIS</i>	158
<i>Sadikova N.G., Miraxmedova X.T., Botirova N.A. 2 TUR QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA DIABETIK NEFROPATIYA RIVOJLANISHIDA KLOTNO OMILINING AHAMIYATI</i>	<i>Sadikova N.G., Miraxmedova X.T., Botirova N.A. THE IMPORTANCE OF THE CLOTHO FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES</i>	164
<i>Сибиркина М.В., Маруфханов Х.М. СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И МИКРОБИОЦЕНОЗА У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ПРИЕМА НПВП</i>	<i>Sibirkina M.V., Marufkhanov Kh.M. CONDITION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT AND MICROBIOCENOSIS IN RHEUMATOLOGICAL PATIENTS DURING NSAID TAKE</i>	167
<i>Solixov B.M., Narziyev N.M., Srojidinov S.Sh. ERTA REVMAOID ARTRIT KASALLIGIDA BAZIS DAVO FONIDA QONDAGI LIPIDLAR HOLATI</i>	<i>Solikhov B.M., Narziyev N.M., Srojidinov S.Sh. BLOOD LIPID PARAMETERS DURING BASIC THERAPY FOR EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	172
<i>Султанова М.Х., Зияева Ф.К., Хидоятова М.Р., Рустамов Р.Ш. СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА И КАНАЛЬЦЕВЫХ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И ХРОНИЧЕСКИМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАМИ</i>	<i>Sultanova M.Kh., Ziyeva F.K., Khidoyatova M.R., Rustamov R.Sh. THE STATE OF FUNCTIONAL RENAL RESERVE AND RENAL TUBULAR FUNCTIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS</i>	175
<i>Xaytimbetov J.Sh., Solixov M.U., Boqiev J. N. REVMAOID ARTRITDA REVMAITIK KACHEKSIYANING KLINIK VA LABORATORIYA BELGILARI</i>	<i>Khaitimbetov Zh.Sh., Solikhov M.U., Bokiev Zh.N. CLINICAL AND LABORATORY MARKERS OF RHEUMATIC CACHEXIA IN RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	179
<i>Khaitimbetov J.Sh., Xudaybergenova D.Kh. QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS DEPENDING ON THE THERAPY RECEIVED</i>	<i>Xaytimbetov J.Sh., Xudaybergenova D.X. PSORIATIK ARTRITLI BEMORLARNING HAYOT SIFATI QABUL QILINGAN TERAPIYAGA BOG'LIQLIGI</i>	183

<i>Hamrayev X.X., Raximova M.R., Solixov M.U. ERTA REVAMTOID ARTIRITNI TASHXISLASHDA ANTI — SIKLIK SITRULINLANGAN PEPTID (ANTI- CCP) ANTITANACHALARINING DIAGNOSTIK VA PROGNOSTIK AHAMIYATI</i>	<i>Khamraev X.X., Rakhimova M.R., Solikhov M.U. DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE (ANTI-CCP) ANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	186
<i>Хидоятова М.Р., Набиева Д.А., Султанова М.Х., Абдуазизова Н.Х. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ</i>	<i>Xidoyatova M.R., Nabiyeva D.A., Sultanova M.X., Abduazizova N.X. STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE HEART WITH INSULIN RESISTANCE</i>	190
<i>Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. РЕВМАТОИД АРТРИТ ВА ЖИГАРНИНГ ДИФУЗ КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА МИР-122/221 НИНГ ЭКСПРЕССИЯ ДАРАЖАСИНИНГ ТАШХИСЛАШ ВА БАШОРАТЛАШДАГИ АҲАМИЯТИ</i>	<i>Shukurova F.N., Karimov M.Sh. THE SIGNIFICANCE OF MIR-122/221 EXPRESSION LEVEL IN DIAGNOSIS AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES</i>	196
<i>Эгамова С.Ш., Мирзалиева А.А., Хамраев Х.Х., Махкамова М.Н. ЗНАЧЕНИЕ ГЕМОВАСКУЛЯРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ</i>	<i>Egamova S.S., Mirzalieva A.A., Khamraev X.X., Makhamova M.N. THE SIGNIFICANCE OF HEMOVASCULAR PARAMETERS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS</i>	201
<i>Закирходжаев Ш.Я., Талибджанова М.Х., Муталов С.Б. ОЦЕНКА ПИТАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ИХ ДИЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ</i>	<i>Zakirkhodzhaev Sh.Ya., Talibdzhanova M.Kh., Mutalov S.B. ASSESSMENT OF NUTRITION IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASES AND THEIR DIETARY CORRECTION</i>	204
<b>ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</b>	<b>HELPING A PRACTITIONER</b>	
<i>Дадабаева Н.А., Мирзалиева А.А., Худойкулова Н.Н. «СИНДРОМ ОТМЕНЫ» У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ</i>	<i>Dadabaeva N.A., Mirzalieva A.A., Khudayqulova N.N. «WITHDRAWAL» SYNDROM IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS</i>	207
<i>Дадабаева Н.А., Мирзалиева А.А., Абдусатторова С.Д. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ СИНДРОМОМ ЛАЙЕЛЛА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)</i>	<i>Dadabaeva N.A., Mirzalieva A.A., Abdusattorova S.D. HEMORRHAGIC VASCULITIS COMPLICATED BY LAYELL'S SYNDROME (CLINICAL CASE)</i>	209
<i>Матчанов С.Х., Джуроева Э.Р., Зияева Ф.К., Базарбаева А.Т., Толипов У.У. ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА МАРФАНА В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</i>	<i>Matchanov S.Kh., Djuraeva E.R., Ziyaeva F.K., Bazarbaeva A.T., Tolipov U.U. LATE DIAGNOSIS OF MARFAN SYNDROME IN PRACTICE OF RHEUMATOLOGIST. CLINICAL CASE</i>	211
<i>Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М., Зияева Ф.К., Исматов А.Н., Янгибоев А.К. ТИЗИМЛИ ҚИЗИЛ БЎРИЧА КАСАЛЛИГИДА ГЕМОРРАГИК ИНСУЛЬТ УЧРАШИ (КЛИНИК ҲОЛАТ)</i>	<i>Nabieva D.A., Mukhammadieva S.M., Ziyaeva F.K., Ismatov A.N., Yangiboev A.K. HEMORRHAGIC STROKE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (CLINICAL CASE)</i>	214
<i>Садикова С.И., Умарова Г.К. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ – OVERLAP-СИНДРОМ: ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА</i>	<i>Sadikova S.I., Umarova G.K. CASE FROM PRACTICE - OVERLAP SYNDROME: PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS IN SJOGREN'S DISEASE</i>	218
<i>Uralov R.Sh., Uralova O.E. MODERN TREATMENT OF ADVANCED THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	<i>O'ralov R.Sh., Uralova O.E. REVAMTOID ARTRIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA TROMBOTSITOPENIK PURPURANI ZAMONAVIY DAVOLASH</i>	221

**МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЯ СТЕРОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ**

Абдуазизова Н.Х., Алиева К.К., Шарапов З.А., Жаксымуратова Х.Т.

**TIZIMLI QIZIL BO'RICHADA STEROID OSTEOPOROS RIVOJLANISHI VA DOVOLASH**

Abduazizova N.H., Aliyeva K.K., Sharapov Z.A., Jaksymuratova H.T.

**MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND TREATMENT OF STEROID OSTEOPOROSIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

Abduazizova N.H., Aliyeva K.K., Sharapov Z.A., Zhaksymuratova H.T.

*Ташкентская медицинская академия*

*Maqolada tizimli qizil bo'richani davolash natijasida steroid osteoporozning rivojlanish mexanizmlari va uni davolash, glyukokortikosteroidlarning suyak hujayrasiga nojo'ya ta'siri va bu asoratlarni korreksiya qilish yoritilgan. Shu bilan birga osteoporoz profilaktikasi muammolari va suyak strukturasi bisfosfonatlar ta'siri mexanizmi ham keltirilgan.*

**Kalit so'zlar:** tizimli qizil bo'richa, steroid osteoporoz, davolash, bisfosfanatlar.

*The article presents different views on the mechanisms of steroid osteoporosis in the treatment of SLE and treatment approaches, as well as evidence of negative impact of corticosteroids to cells of bone and methods of correction is existed. Issues of prevention of osteoporosis and mechanisms of action of bisphosphonates to bone structure in the treatment of this condition have been considered.*

**Key words:** systemic lupus erythematosus, steroid osteoporosis, treatment, bisphosphonates.

Считают, что при системной красной волчанке (СКВ) развитие остеопороза (ОП) в основном связано с приемом глюкокортикоидов (ГК), которые увеличили выживаемость и улучшили качество жизни больных. Однако ГК-индуцированный ОП – серьезное осложнение у пациентов, длительно получающих ГК. Последние исследований показали, что «пороговой» дозы ГК, безопасной для костной ткани, не существует. Потеря костной массы (от 5 до 15% в течение первого года лечения) начинается очень рано (в первые 6-12 мес.) и продолжается в течение всего лечения. После начала терапии параллельно со снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) возрастает риск переломов, чаще трабекулярной кости. То, что у больных, получающих ГК, переломы возникают при более высокой МПКТ, чем у пациентов, не леченных ГК, свидетельствует о воздействии последних на качественный состав кости [1].

Механизмы влияния ГК, приводящие к развитию ОП и обусловленных им переломов, включают: 1) прямое воздействие на дифференцировку, функцию и продолжительность жизни костных клеток; 2) опосредованные системные эффекты на костный метаболизм (через желудочно-кишечный тракт, почки, половые гормоны); 3) развитие миопатии, увеличивающей риск падений и переломов [2].

Доказано, что в гомеостазе костной ткани ведущую роль витамин D играет, уменьшение содержания которого ассоциируется с повышенным риском переломов. В результате дефицита витамина D может развиваться гиперпаратиреоз, в худшем случае – остеопороз. При отсутствии достаточного потребления витамина D с пищей его дефицит может

восполнить синтез 25-гидроксивитамина-D3 под действием солнечного света, поскольку фотосенсибилизация является одним из диагностических критериев и фактором, способствующим повышению активности СКВ [3].

Лечение ГК часто приводит к развитию различных нежелательных реакций. По неясным причинам у одних больных они развиваются быстрее, чем у других. В целом частота побочных эффектов нарастает при увеличении дозы и длительности приема ГК. Иногда выраженность побочных эффектов зависит от состояния органов, на функцию которых ГК оказывают влияние. Например, больные с постменопаузальным остеопорозом более чувствительны к развитию ГК-индуцированного остеопороза. Частота и выраженность побочных реакций увеличивается при гипоальбуминемии [4].

Побочные эффекты ГК-терапии непосредственно связаны с фармакологическими эффектами этих препаратов. К ним относятся клинические проявления, характерные для синдрома Кушинга, подавление оси гипоталамус-гипофиз-надпочечник, угнетение нормальных воспалительных и иммунологических реакций и отрицательный азотистый баланс. При этом ГК-индуцированный ятрогенный синдром Кушинга по спектру клинических проявлений отличается от спонтанного синдрома Кушинга. Так, при спонтанном синдроме Кушинга практически не встречаются такие характерные клинические проявления ятрогенного синдрома, как доброкачественное повышение внутричерепного давления, глаукома, задняя субкапсулярная катаракта, панкреатит и аваскулярный некроз, которые развиваются на фоне длительного приема больших доз ГК. В



то же время артериальная гипертензия, образование угрей, нарушение менструального цикла, гирсутизм и вирилизация, импотенция у мужчин, стрии и пурпура чаще наблюдаются при спонтанном синдроме Кушинга, а увеличение массы тела, психические нарушения, отеки и ухудшение заживления ран характерны для обеих форм синдрома. Различия связывают с тем, что при ятрогенном синдроме Кушинга наблюдается подавление синтеза АКГГ, а при спонтанном синдроме в результате гиперплазии надпочечников синтез этого гормона возрастает. Поэтому при ятрогенном синдроме не увеличивается секреция андрогенов и минералокортикоидов [5].

ГК-индуцированный остеопороз рассматривается как одно из наиболее характерных и потенциально тяжелых последствий ГК-терапии. Связь между повышением хрупкости костей и нарушением функции надпочечников впервые описал в 1932 г. Кушинг, который на аутопсии обнаружил остеопению позвоночника у 6 из 8 больных, погибших от «неясного полигландулярного синдрома». В дальнейшем этот синдром был назван его именем. Практически сразу после внедрения в клиническую практику кортизона в 1949 г. было обнаружено, что экзогенный гиперкортицизм также ассоциируется с выраженной потерей костной массы. Развитие переломов было впервые зарегистрировано в 1950 г. у 2 пожилых больных, получавших ГК по поводу ревматоидного артрита. В настоящее время доказано, что длительная экспозиция ГК (как экзогенной, так и эндогенной природы) в фармакологических (супра-физиологических) дозах может вызывать потерю костной массы и увеличивать риск переломов костей скелета. Поскольку у больных, леченных ГК, переломы развиваются при более высокой минеральной плотности кости, чем при инволюционном остеопорозе, предполагают, что ГК вызывают не только количественные, но и качественные изменения костной ткани [6].

Основные меры профилактики ОП и переломов – обеспечение полноценного питания с достаточным потреблением кальция, умеренная физическая нагрузка, ежедневная ходьба, активный образ жизни. Для предупреждения переломов весьма важна также профилактика падений. Для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний и ОП рекомендуется, в том числе, и исключение вредных привычек – курения и злоупотребления алкоголем.

Ведущей причиной развития ОП при СКВ является прием ГК. По мнению Американского колледжа ревматологии и Королевского колледжа врачей (Великобритания), для профилактики и лечения ГК-индуцированного ОП необходимы следующие мероприятия: здоровый образ жизни, употребление достаточного количества кальция и витамина D, стремление к снижению дозы ГК путем оптимизации схем лечения основного заболевания (утром, однократно, в 1 прием), назначение (по показаниям) бисфосфонатов и других лекарственных средств [7].

В рекомендациях Американского колледжа ревматологии и Европейской антиревматической лиги указано, что профилактику ОП необходимо прово-

дить, если больной принимает ГК в течение более 3 месяцев в дозе  $\geq 5$  мг/сут (в пересчете на преднизолон). Длительность терапии, назначаемой с целью профилактики, должна составлять не менее 6 месяцев. В зависимости от показаний к терапии ГК-индуцированного ОП Королевский колледж врачей предлагает выделять 3 группы пациентов:

- больные с высоким риском ОП, получающие ГК в дозе выше 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон, или с переломами в анамнезе, или с невозможностью устранения модифицируемых факторов риска;
- пациенты с низким риском ОП и Т-критерием менее -1,5;
- больные с низким риском ОП, Т-критерием более 1,5, но со снижением МПКТ минимум на 4% в течение одного года приема ГК.

Эффективность профилактики и лечения ОП оценивается с позиции качества кости, т.е. способности антиостеопоротических препаратов достоверно предотвращать развитие новых переломов. При постменопаузальном ОП в больших рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях доказано такое действие бисфосфонатов, кальцитонина, заместительной гормональной терапии, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, паратиреоидного гормона, стронция ранелата, препаратов кальция и витамина D [8].

При СКВ подобных исследований намного меньше, что снижает уровень их доказательности. Эффективность и безопасность селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, стронция ранелата, тиазидных диуретиков при СКВ не исследовали.

Препаратами первой линии для профилактики лечения ГК-индуцированного ОП являются бисфосфонаты: алендронат, ибандронат, ризедронат, памидронат, золедронат и клондронат. По данным крупных клинических исследований, назначение бисфосфонатов уменьшает потерю костной массы и риск переломов позвоночника у пациентов, получающих ГК [9].

Однако только некоторые из этих испытаний были посвящены исследованию эффективности и безопасности антирезорбтивной терапии у менструирующих женщин с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ).

Показано достоверное повышение МПКТ у больных СЗСТ, получавших этидронат и отсутствие у них переломов в течение 3-х лет наблюдения по сравнению с теми, кто принимал лактат кальция +  $\alpha$ -кальцидол. У женщин в менопаузе повышение МПКТ было максимальным, в отличие от мужчин и менструирующих женщин. Сопоставимые результаты были получены при изучении эффективности этидроната для профилактики ГК-индуцированного ОП у 21 больного СЗСТ [9].

На сайте Американского национального института здоровья представлена информация о текущем международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности препарата ибандронат у больных СКВ, которое проводится в Университете Гонконга. Будут оценены изменение МПКТ, степень

перфузии и отека костного мозга (с помощью магнитно-резонансной томографии), антипролиферативное и противовоспалительное действие  $\alpha$ -кальцидола (контроль сывороточных уровней ИЛ-6,  $\beta$ -1-трансформирующего фактора роста, ангиотензина II, а также ТФР и моноцитарного хемотаксического белка 1 в моче). Описан случай успешного применения золедроната у девочки с ювенильной СКВ и развитием множественных компрессионных переломов позвонков на фоне ГК-терапии. Данных о применении ризедроната и клондроната у больных СКВ нет.

Вопрос об эффективности и переносимости бисфосфонатов в разных популяциях остается открытым, в частности, это касается применения этих препаратов у детей или беременных. Только в одном проспективном мультицентровом исследовании подтверждена эффективность этидроната у 38 детей с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, у 11 из которых была СКВ.

В эксперименте на животных показано, что бисфосфонаты проникают через плацентарный барьер и могут накапливаться в костях плода, что может вызвать развитие побочных эффектов (преждевременная оссификация скелета). В экспериментальном исследовании этидронат, памидронат и клондронат препятствовали развитию атеросклероза посредством ингибирования кальцификации артерий и аккумуляции липидов.

Одним из экспериментальных направлений терапии ОП при СКВ является применение дегидроэпиандростерона, который может уменьшать активность СКВ и, следовательно, дозу ГК, а также напрямую воздействовать на костную ткань. Улучшения качества МПКТ можно добиться снижением дозы ГК. В этом плане богатым потенциалом обладают биологические агенты, моноклональные антитела к CD-20 или цитокинам.

Успеха в терапии ОП удалось добиться при применении денозумаба – моноклональных антител к активатору рецептора лиганда ядерного фактора  $\kappa$ B (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand – RANKL), цитокину семейства ФНО, медиатору остеокластной костной резорбции, но испытаний эффективности и безопасности его у больных СКВ не проводилось. Еще одним потенциальным кандидатом для лечения ОП при СКВ является тирепаратид (паратиреоидный гормон) – естественный антагонист ГК в отношении влияния на клеточный состав кости, участвующий в регуляции функций остеобластов, которые синтезируют такие цитокины, как RANKL и ИЛ-6.

ГК снижают синтез инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР 1) и секрецию гормона роста (ГР). ГК способствуют формированию функционального дефицита ГР посредством снижения уровня сома-

тостатина в гипоталамусе и уменьшения ответа ГР на ГР-тропный фактор. Дефицит ГР может вносить вклад в формирование ГК-индуцированного ОП. Следовательно, назначение ГР или ИПФР 1 может компенсировать часть отрицательных эффектов ГК на кость. Применение ГР у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получавших терапию ГК, продемонстрировало, что ГР восстанавливал нормальную скорость роста с одновременным увеличением минерализации костей. Однако прежде чем рекомендовать ГР пациентам с СКВ, необходимы дальнейшие исследования его эффективности и переносимости [3,6,10].

Итак, СКВ развитие ОП в основном связано с приемом ГК, побочные эффекты ГК-терапии обусловлены фармакологическими эффектами этих препаратов. Лечение высокими дозами ГК ассоциируется с быстрой потерей костной массы. Однако по неясным причинам некоторые больные сравнительно устойчивы к ГК-индуцированному остеопорозу. Предполагается, что это связано с генетическими факторами, например, с генетическим полиморфизмом клеточных рецепторов для витамина D или ГК-рецепторов, а также с плохо изученными особенностями фармакокинетики ГК. Препаратами первой линии для профилактики лечения ГК-индуцированного ОП являются бисфосфонаты. Бисфосфонаты известны в химической отрасли с середины 19 века. На сегодняшний день бисфосфонаты и лекарства других групп при остеопорозе и при других болезнях костей составляют основу фармакологической терапии. Следует отметить, что эти соединения способны предупредить значительную потерю костной массы, поэтому оказываются эффективными не только при остеопорозе, но и при других аналогичных патологиях, которые характеризуются высоким риском возникновения переломов [10].

**Со списком литературы можно ознакомиться в редакции**

## **МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЯ СТЕРОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ**

Абдуазизова Н.Х., Алиева К.К., Шарапов З.А., Жаксымуратова Х.Т.

*Приведены различные взгляды на механизмы развития стероидного остеопороза в процессе лечения системной красной волчанки и подходы к ее лечению, освещено также негативное влияние глюкокортикостероидов на костные клетки, описаны методы его коррекции. Рассматриваются вопросы профилактики остеопороза и механизмы действия бисфосфонатов на структуру костей при лечении данного состояния.*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, стероидный остеопороз, лечение, бисфосфонаты.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА**

Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Рихсиева Л.М.

**АКСИАЛ СПОНДИЛОАРТРИТНИНГ ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАРИ**

Абдурахмонова Н.М., Ахмедов Х.С., Рихсиева Л.М.

**MODERN ASPECTS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS**

Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S., Rikhsieva L.M.

*Ташкентская медицинская академия**Aksial spondiloartritning etiologiyasi, patogenezi, klinik ko'rinishi, diagnostikasi va davolash haqida dolzarb ma'lumotlar keltirilgan. Kasallikni dori vositalari bilan davolash masalalari yoritilgan.***Kalit so'zlar:** aksial spondiloartrit, tashxis, davolash.*Current information about the etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of axial spondyloarthritis is provided. The issues of drug treatment of the disease are covered.***Key words:** axial spondyloarthritis, diagnosis, treatment.

**А**ксиальный спондилоартрит (аксСпА) – хроническое воспалительное заболевание имеющее тесную связь с HLA-B27, поражающее позвоночник, крестцово-подвздошные сочленения [16,32]. В 2009 г. The Assessment in Spondylo-Arthriits international Society (ASAS) была предложена терминология аксиального спондилоартрита, в которую, помимо классического анкилозирующего спондилоартрита (АС), дополнительно были добавлены нерентгенологический аксиальный спондилит, псориазический артрит, спондилоартрит при болезни Крона и язвенном колите, болезнь Рейтера [30,32]. Из внескелетных проявлений часто встречаются периферический артрит, энтезит; из внеаксиальных проявлений – увеит, энтезит, IgA-нефропатия, аортит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника [4,30,32,42].

Анкилозирующий спондилоартрит знаком человечеству давно, хотя этиология его до сих пор не известна [16]. Тем не менее, имеется ряд факторов, которые могут стать причиной начала заболевания: наследственная предрасположенность, переохлаждение, травматизация, различные инфекции, тяжелый стресс [27].

Заболевание имеет демографический характер, его распространенность в мире в среднем составляет 0,1-1,5% [44]. Заболевание имеет гендерные различия и чаще встречается у мужчин, заболевания дебютирует обычно до 40 лет. По статистике у женщин заболевание протекает тяжелее [44]. Заболевание носит социальный характер, поскольку приводит к ранней инвалидизации молодого населения [38].

Носительство аллеля лейкоцитарного антигена HLA-B27 является важным фактором в развитии АС [42,45]. HLA-B27, относящийся к поверхностному белку МНС-I, кодируемому геном МНС на хромосоме 6, является наиболее важным геном, который предрасполагает человека к АС. По разным данным, он присутствует у 65-100% больных АС. Однако его присутствие не доказывает наличия АС. Он может встречаться и у здорового населения, а также при других аутоиммунных заболеваниях. Носительство HLA-B27 у здоровых людей, по данным зарубежных исследователей, встречается у 4-50% здорового населения, но только у 0,07-10% людей (в среднем у

5%) развивается АС. При этом риск возрастает у лиц, имеющих семейный анамнез по АС. Аллель HLA-B27 имеет более 160 подтипов, но поскольку только несколько из них широко распространены, проследить ассоциацию конкретного подтипа с заболеваемостью АС затруднительно [37,40,43,45].

До сегодняшнего дня остается не ясным как HLA-B27 предрасполагает к АС, хотя авторы признают, что необходимо учитывать весь внутриклеточный процесс образования HLA-B27 [47]. Существует несколько теорий относительно механизма, в том числе гипотеза артритагенного пептида, гипотеза неправильной укладки HLA-B27 и гипотеза гомодимера HLA-B27 на клеточной поверхности [42,43].

Гипотеза, названная «Теория артритагенных пептидов», предполагает, что презентация уникальных наборов антигенных пептидов, как собственно, так и бактериального происхождения, аллелями HLA-B27 к CD8+ Т-клеткам, приводит к перекрестной реактивности и HLA-B27-рестриктированному цитотоксическому действию [29,37,40,47]. Впоследствии он выступает в роли триггера в агрессивном CD8+Т-клеточно-опосредованном ответе, способствующим поражению суставов и других тканей [12,16,20,26,29].

Еще одна теория связана со склонностью HLA-B27 к неправильной укладке протеина и скоплением его в эндоплазматическом ретикулуме, что провоцирует стрессовый ответ, в результате которого развивается гиперпродукция интерлейкина-23, что, в свою очередь, приводит к формированию АС [22]. Тем не менее, результаты последних исследований начали вызывать недоверие к имеющимся гипотезам. Считают, что теорию артритагенных пептидов необходимо пересмотреть с точки зрения количественных изменений, касающихся презентации собственных пептидов и селекции Т-клеток. Данных второй гипотезы, связанной с аллотипами HLA-B27, недостаточно, чтобы объяснить ассоциацию болезни [24,29,43].

Следующая гипотеза – гомодимера HLA-B27 подразумевает, что он имеет не обычную связь с естественными киллерами и CD4-клетками, где они действуют как провоспалительные лиганды для

гуморальных или клеточно-опосредованных аутоиммунных ответов. Гомодимерная форма HLA-B27 может объединяться с некоторыми иммуноглобулиноподобными рецепторами клеток-киллеров, а они в свою очередь могут высвобождаваться на клетках натуральных киллеров и Т-клетках, способствуя гиперпродукции интерлейкин-17 [32,43].

Другие аллели HLA-B также связаны с АС, но в значительно меньшей степени, чем HLA-B27. В ряде исследований показана связь возникновения АС с HLAB\*40, но при этом нет ассоциации с HLA-B\*07, В\*35 и В\*57. У пациентов с отрицательными значениями HLA-B27 имеется положительная ассоциация с HLA-B\*15, но этот подтип не наблюдается у афроамериканцев. Имеется еще целый ряд исследований, посвященных изучению других аллелей, которые так и не подтвердились многоцентровыми исследованиями [16,29,34].

Имеются генетические локусы, не связанные с главным комплексом гистосовместимости (МНС), но имеющие ассоциацию с АС: это эндоплазматический ретикулум аминопептидазы-1 (ERAP-1) и рецепторы ИЛ-23. Потеря функции аллеля ERAP-1 приводит к аномальному HLA-B27 представлению и накоплению внутриклеточных свободных тяжелых цепей, что может привести к изменениям в пептидных процессах с патологическими последствиями. Полиморфизмы локусов ERAP-1 и ИЛ-17 имеют ассоциацию с повышенным риском развития АС, выраженностью воспалительного процесса в позвоночнике и крестцово-подвздошных сочленениях [16,17,26,38].

Генетическая ассоциация полиморфизмов аминопептидаз ERAP1 и ERAP2 с АС является вторым по силе после HLA-B27 и встречается примерно у 15-25% населения. HLA-B27 и ERAP вместе объясняют 70% генетического риска развития АС. ERAP1 и ERAP2 входят в состав металлопептидаз цинка и локализируются в эндоплазматическом ретикулуме. Они служат для обрезки, загрузки пептидов и презентации молекулами МНС I класса. Пептиды, представленные молекулами МНС класса I, являются продуктами деградации клеточных белков, либо под действием протеасом, либо альтернативно, путем лизосомной деградации белков которые были усвоены в результате аутофагии или фагоцитоза. Хотя ERAP1 и ERAP2 являются родственными аминопептидазами, они различаются по предпочтениям в отношении пептидов, свойствам обрезки и способу ассоциации с SpA [35,38]. Имеются также данные об ассоциации АС с аллелями МНС класса II, включая HLA-DRB1, в частности с аллелями HLA-DPA1 и DPB1 которые на сегодняшний день изучаются [47].

Одну из значимых ролей в патогенезе АС играет фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). ФНО- $\alpha$  – воспалительный медиатор, уровень которого у больных АС значительно выше, чем у здоровых людей. Ученые полагают, что ФНО- $\alpha$  играет важную роль в развитии и распространении воспалительного процесса в костно-суставной системе, разрушая ее структуру. Он чрезмерно экспрессируется в

подвздошно-крестцовое сочленение больных АС и приводит к быстрому развитию анкилозирования. Ключевая роль ФНО- $\alpha$  в патогенезе АС подтверждается успехом использования ингибиторов ФНО- $\alpha$  в контроле над симптомами заболевания и поддержании длительной ремиссии [33 45,46].

В последние годы во всем мире началось активное изучение оси ИЛ-17/ИЛ-23. Системная гиперэкспрессия ИЛ-23 у животных вызывала энтезит, как и при АС, что подтверждало идею о том, что данный цитокин может играть патогенную роль в развитии энтезитов при спондилоартритах. ИЛ-23 экспрессируется в большом количестве в субхондральной кости костного мозга в позвоночнике при АС [17,21,24].

Долгие годы считалось, что ИЛ-23 играет ключевую роль в патогенезе АС. Но после синтеза лекарственных препаратов – ингибиторов ИЛ-23 и низкой их эффективности в отношении АС гипотеза участия ИЛ-23 в «оси ИЛ-17/ИЛ-23» вызвала сомнения у многих ученых [21,34,36]. Специалисты пришли к выводу, что ИЛ-23 стимулирует выработку ИЛ-17 клетками Т-хелперами-17 (Th17) и выступает только в иницировании воспалительного процесса, но не в поддержке стойкого повреждения наблюдаемого при АС [1,3].

Помимо этого выяснилось, что интерлейкин-17 не только высвобождается Т-клетками, но и экспрессируется тучными клетками и гранулоцитами в поврежденной ткани больных АС и без участия ИЛ-23. Тучные клетки человека не продуцируют интерлейкин-17 сами по себе, но активно захватывают экзогенный интерлейкин-17 через рецептор-опосредованный эндоцитоз, который впоследствии может быть высвобожден при стимуляции, например, ИЛ-23. При АС повышенные уровни ИЛ-17 были обнаружены в сыворотке, суставной и синовиальной жидкости. ИЛ-17 воздействует на остеобласт-остеокласт регуляцию, вызывает деструкцию костей, способствует формированию патологической костной ткани и росту синдесмофитов и в итоге приводит к анкилозированию позвоночника. Он был признан основным звеном в патогенезе заболевания, и результаты, полученные от ингибиторов ИЛ-17, подтвердили его терапевтическую направленность [10,15-17].

Клинические проявления АС характеризуются многообразием симптомов, которые зачастую маскируются под вид других патологий, что зачастую препятствует ранней диагностике заболевания. Дебют АС может проявляться болями в спине, с которыми пациенты зачастую обращаются к невропатологу и долгое время безуспешно лечатся с диагнозами остеохондроз, грыжа диска и т. д. [44]. Вследствие этого диагностика АС запаздывает в среднем на 5-8 лет, в течение которых часто развиваются необратимые изменения позвоночника. Бывают случаи, что к ревматологу такие пациенты обращаются на поздних этапах, когда развивается симптом «позы просителя» [43]. Причинами поздней диагностики является медленное прогрес-

сирование заболевания, с отсутствием типичных признаков, характерных для АС на ранних этапах заболевания. Еще одной трудностью является наличие периферической формы АС, которая на ранних стадиях болезни характеризуется асимметричным моно- или олигоартритом крупных суставов, за счет чего заболевание путают с реактивным артритом, ревматоидным артритом [36,42].

Самыми частыми симптомами АС являются воспалительная боль в спине, продолжающаяся более трех месяцев, утренняя скованность, дактилит, энтезит, при наличии периферической формы припухлость и болезненность чаще в суставах нижних конечностей, из внесуставных проявлений – увеит, аортит, нефропатия. Воспалительная боль в спине диагностируется по наличию (критерии ASAS, 2009) таких признаков, как постепенное начало болей, ночные боли, присутствие болей в покое, а также молодой возраст пациентов (обычно младше 40 лет) [9,12,16,24,30,32].

Одним из самых частых внескелетных проявлений АС является поражение тазобедренных суставов в виде коксита, который в дальнейшем может стать одной из причин потери трудоспособности и потребует эндопротезирования суставов [22,42].

Энтезит часто встречается у больных АС, особенно при периферической форме заболевания. Самым частым является поражение ахиллова энтезиса. Чем выше активность заболевания, тем больше в патологический вовлекаются процесс и другие энтезисы [44].

Из коморбидных состояний часто наблюдается поражение сердечно-сосудистой системы, активно изучается эндотелиальная дисфункция, которая также часто встречается у больных АС и усугубляется после заболевания COVID-19 [31].

Показано снижение минерального обмена, в частности магния и кальция, у больных АС, которое коррелирует со снижением минеральной плотности кости [5]. Имеются работы, посвященные изучению поражения почек, нарушения мочевого осадка и негативного влияния медикаментозной терапии на функцию почек при АС [4]. Изучаются радиологические, клинико-иммуногенетические особенности АС [6].

Диагноз АС обычно выставляется по модифицированным Нью-Йоркским критериям и критериям ASAS, которые в основном опираются на наличие сакроилеита, но при ранних дорентгенологических стадиях из-за отсутствия специфических маркеров, а иногда и стертости признаков воспалительной боли в спине, диагностика АС является сложной задачей для врача-ревматолога, в связи с этим в классификационные критерии добавлена дорентгенологическая стадия [25,30,32].

Одним из очень важных лабораторных маркеров АС является носительство гена HLA-B27, который определяется иммунологическим путем. Однако, только около у 1,3-6% носителей положительных HLA-B27 людей развивается АС, чувствительность метода составляет 60-95%, а распростра-

ненность заболевания сильно варьирует в разных популяциях и когортах. К сожалению, специфичность HLA-B27 недостаточна для диагностики АС [11,16,19,29,34,38,40]. Все чаще в научном мире появляются данные о роли аутоантел для ранней диагностики и выявления активности аутоиммунных заболеваний, например таких как анкилозирующий спондилоартрит [11].

Целенаправленные поиски ученых мира привели к выявлению аутоантител к антигену CD74. Человеческий CD74, известный также как антиген лимфоцитов человека, является инвариантной  $\gamma$ -цепью HLA класса. CD74 влияет на дифференцировку В-клеток иммунной системы. Связывание антител с CD74, по мнению ряда ученых, способствует гиперпродукции провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа, который в патогенезе АС играет немаловажную роль [11-14,16].

В настоящее время anti-CD74 рассматривается в качестве биомаркера-кандидата для диагностики АС, особенности в его дорентгенологическом периоде. Анти-CD74 является одним из бурно обсуждаемых маркеров, целый ряд ученых утверждают о его высокой диагностической ценности, но некоторые авторы говорят об отсутствии его значимости в диагностике АС [7,8,11-14,16].

Наличие противоречивых данных о роли анти-CD74 в диагностике АС, распространении его в различных этнических группах, в том числе и среди узбекистанцев, требует более глубокого изучения этой проблемы [7]. Была выявлена сильная корреляционная связь анти-CD74 с активностью анкилозирующего спондилоартрита, что позволяет использовать данный маркер для оценки выраженности воспалительного процесса. Также ученые пришли к выводу, что при отрицательных значениях носительства HLA-B27 высокие показатели anti-CD74 свидетельствуют о системном воспалительном процессе, что позволяет использовать его в качестве дополнительного маркера для диагностики АС [7].

За последние года в мире были разработаны и обновлены терапевтические рекомендации, по улучшению лечения пациентов АС. В 2019 г. были опубликованы обновленные рекомендации Американского колледжа ревматологии/Американской ассоциации спондилоартрита (ACR/SAA), а в 2022 г. предложены обновленные рекомендации Международной организации по борьбе со спондилоартритом и Европейской лиги против ревматизма (ASAS-EULAR) [32].

Рекомендуется совмещать немедикаментозное и медикаментозное лечение [27]. При АС хорошо зарекомендовали себя лечебные физические упражнения (ЛФК), после которых значительно уменьшаются болевой синдром, утренняя скованность, повышается функциональная активность позвоночника [25,32,36].

Из медикаментозных методов лечения используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), базисные противоревматические

препараты (БПП), препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). По международным рекомендациям препаратами первой линии являются НПВП, которые рекомендуется принимать без перерыва, длительный период, также возможен дополнительный месячный курс приема двойной противовоспалительной терапии. НПВП снижает активность заболевания, уменьшает проявления заболевания, замедляет рентгенологическое прогрессирование заболевания [25,32].

Обновленные международные рекомендации ASAS – EULAR 2022 г. по лечению АС рекомендуют прием “по требованию” или длительно, в максимальной дозе, принимая во внимание риски и пользу [32]. Но всегда необходимо учитывать что длительный, пожизненный прием также увеличивает риск таких серьезных побочных действий как язвенные поражения желудка, токсическое поражение печени, интестициальный нефрит, повышение артериального давления вплоть до гипертонических кризов, которые, в свою очередь, могут заканчиваться инфарктом миокарда или инсультами [2].

Очень часто пациенты принимают НПВП для купирования болевого синдрома, но при этом не учитывается, что причина боли связана с активностью заболевания. Зачастую это приводит к тому, что принимаемые препараты просто маскируют симптом боли, не воздействуя на ее патогенетическую причину, также отсутствуют данные о влиянии этих препаратов на подавление аутоиммунного процесса и ингибирование ключевых провоспалительных цитокинов: ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО- $\alpha$ . В нашей многолетней практике мы встречали много пациентов, которые принимали исключительно НПВП, что привело не только к проявлению их многочисленных побочных действий, но и к прогрессированию заболевания, вплоть до анкилозирования позвоночника и суставов, что в результате стало причиной инвалидности этих пациентов.

Второй линией препаратов для лечения АС являются базисные противоревматические препараты, среди них только сульфасалазин продемонстрировал лишь умеренную эффективность при лечении периферической формы заболевания, метотрексат и лефлунамид являются малоэффективными препаратами при лечении аксиальной формы АС [25,32]. Однако есть данные о хорошей эффективности сульфасалазина как и при аксиальной, так и при периферической форме АС [39]. Но всегда надо учитывать, что назначение базисной терапии является всегда методом подбора, и при малой эффективности одни препараты заменяются другими.

Таргетные базисные противовоспалительные препараты – новый класс препаратов, которые ингибируют янус-киназы: тофацитиниб, филготиниб и упадацитиниб. При 12-недельном приеме филготиниба у 33% пациентов с рефрактерной формой к НПВП отмечалось снижение активности по ASDAS. Эффективность ингибитора янус-киназ – упадацитиниба было исследована в рамках крупного исследования «SELECT-AXIS 1» с участием 187 больных АС

[41]. Предварительные данные многих ученых по изучению ингибиторов янус-киназ при АС демонстрируют их схожую клиническую эффективность с ингибиторами ФНО- $\alpha$  [28]. На сегодняшний день было одобрено использование упадацитиниба при рентгенологическом аксиальном спондилоартрите [32].

Ингибиторы ФНО- $\alpha$  в течение многих лет показывают свою эффективность. Еще несколько лет назад это группа была единственным генно-инженерным препаратом для лечения АС. Юбыло доказано, что ингибиторы ФНО- $\alpha$  снижают активность воспалительного процесса по шкалам ASDAS и BASDAI, уменьшают число воспаленных суставов, улучшают качество жизни пациентов [25,32,33].

Однако, поскольку некоторые пациенты не реагировали на эту группу препаратов или испытывали вторичную резистентность, введение ингибиторов ИЛ-17, таких как секукинумаб и иксекизумаб, расширило возможности лечения. В настоящее время существует еще три препарата (бимекизумаб, бродалумаб и нетакимаб), которые проходят различные стадии клинических испытаний [15,18,24]. Блокаторы ИЛ-17 показали высокую и стойкую безопасность, эффективность в снижении активности заболевания, замедлении прогрессирования костно-суставных изменений позвоночника, обусловленных ингибированием данной группы препаратов ключевого провоспалительного, цитокина, играющего роль в прогрессировании АС [15,17,21,23].

Недавно были опубликованы результаты исследования, посвященного изучению эффективности селективного двойного ингибитора ИЛ-17А и ИЛ-17F бимекизумаба. Исследования проводились на 303 пациентах с АС, которые принимали бимекизумаб в различных дозировках в течение 48 недель. К концу исследования более 60% больных, получающих бимекизумаб в дозировке 320 мг, достигли ASAS40, препарат показал быстрое и устойчивое улучшение ключевых показателей при АС [24].

После появления ингибиторов ИЛ-17, которые показали прекрасные результаты на замедление рентгенологического ухудшения АС, стал спорным вопрос о влиянии на позвоночник ингибиторов ФНО- $\alpha$ . Многие специалисты считают, что данная группа препаратов снижает активность заболевания, но не замедляет прогрессирования АС, так как не снижает уровень ИЛ-17 [23]. Фаза IIIb исследования SURPASS будет направлена на изучение этого вопроса. 858 пациентов с АС были разделены на три группы: 1-ю группу составили пациенты получающие секукинумаб в дозировке 150 мг, пациенты 2-й группы приняли препарат в дозе 300 мг, больные 3-й группы получали адалимумаб. Исследование будет проводиться в течение двух [14]. В обновленных рекомендациях международных ассоциаций ASAS-EULAR 2022 г. для лечения генно-инженерными препаратами при АС рекомендуется использовать ингибиторы ФНО- $\alpha$ , ингибиторы ИЛ-17 или ингибиторы янус-киназы [32].

---

Самой большой неожиданностью было отсутствие какого-либо эффекта от ингибирования ИЛ-23, который играет важную роль в патогенезе оси ИЛ-17/ИЛ-23 при АС. Эффективность устекинумаба и рисанкизумаба при АС в ряде крупных когортных исследований не нашла своего подтверждения [21].

Изучение отечественной и мировой литературы показало, что в последние годы были проведены масштабные исследования, которые внесли ясность в понимание патогенеза, особенностей клинической картины АС, однако международные рекомендации по лечению данного заболевания устарели и требуют модернизации.

**Со списком литературы можно ознакомиться в редакции**

### **СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА**

Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Рихсиева Л.М.

*Приводятся современные сведения об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечения аксиального спондилоартрита. Освещены вопросы медикаментозного лечения заболевания.*

**Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит, диагностика, лечение.



## PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN THE CLINICAL COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Anvarxodjaeva Sh.G., Eshmurzaeva A.A., Karimov M.Sh., Xudayberganova N.X.

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Анварходжаева Ш.Г., Эшмурзаева А.А., Каримов М.Ш., Худайберганова Н.Х.

## REVMATOID ARTRIT KLINIK KO'RINISHIDA AUTOIMMUN TIREOIDITNING PROGNOSTIK ANAMIYATI

Anvarxodjaeva Sh.G., Eshmurzayeva A.A., Karimov M.Sh., Xudayberganova N.X.

*Tashkent medical academy*

*Освещены различные аспекты сочетания ревматоидного артрита с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса). Обсуждаются распространенность, генетическая предрасположенность, сходство патогенеза и клинической симптоматики, а также способность органоспецифических аутоантител (антитела к тиреопероксидазе, антитела к тиреоглобулину) и гипотиреоза влиять на течение ревматоидного артрита и риск сердечно-сосудистых осложнений.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, антитела к тиреоидной пероксидазе, антитела к тиреоглобулину, гипотиреоз, сердечно-сосудистые заболевания.

*Adabiyotlarni ko'rib chiqishda revmatoid artritning autoimmun qalqonsimon bez kasalliklari (Hashimoto tireoiditi va Greyvs kasalligi) bilan kombinatsiyasining turli jihatlari ko'rib chiqiladi. Tarqalishi, irsiy moyilligi, patogenezi va klinik belgilarining o'xshashligi, shuningdek, organlarga xos autoantikorlarning (tireoperoksidaza antikorlari, tiroglobulin antikorlari) va gipotiroidizmning RA kursiga ta'sir qilish qobiliyati va yurak-qon tomir asoratlari xavfi ko'rib chiqiladi.*

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, autoimmün tiroid kasalliklari, Hashimoto tiroiditi, Greyvs kasalligi, qalqonsimon peroksidazaga antikorlar, tiroglobulinga antikorlar, gipotiroidizm, yurak-qon tomir kasalliklari.

The co-occurrence of rheumatoid arthritis (RA) and autoimmune thyroiditis (AIT) is a fascinating clinical entity attracting substantial research interest. RA, characterized by chronic joint inflammation and autoantibody production, affects roughly 1% of the population. AIT, encompassing Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease, also involves autoimmunity targeting the thyroid gland, with a much higher prevalence of 5-10%. The association between these two seemingly distinct autoimmune diseases raises intriguing questions about shared mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic overlap [5].

Rheumatoid arthritis, a chronic autoimmune disease characterized by inflammatory synovitis and joint destruction, affects roughly 1% of the population. While often considered an isolated condition, RA frequently co-occurs with other autoimmune diseases, particularly autoimmune thyroiditis. AIT, encompassing Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease, affects around 5-10% of the general population, and its association with RA has sparked significant research interest [3].

This introduction delves into the intricate relationship between RA and AIT, focusing on the potential prognostic implications of AIT in the clinical course of RA. We will explore: The prevalence and clinical characteristics of RA-AIT: How often does AIT occur in RA patients; Does it influence the presentation, severity, or extra-articular manifestations of RA; Possible mechanisms behind the RA-AIT link: What shared genetic, environmental, or immunological factors might contribute to the

co-occurrence of these diseases; Clinical implications of AIT for RA prognosis: Does AIT influence disease progression, response to treatment, or risk of complications in RA patients; Current research challenges and future directions: What limitations exist in our understanding of the RA-AIT relationship, and what research avenues hold promise for advancing our knowledge [6].

Throughout this exploration, we will critically analyze existing literature, highlighting key findings and potential controversies. Ultimately, we aim to provide a comprehensive understanding of how AIT shapes the clinical course of RA and identify critical gaps in knowledge that future research should address [4].

Additionally, consider further enriching the introduction by:

- Briefly mentioning the potential economic and social burden associated with RA-AIT compared to RA alone.
- Highlighting the importance of early diagnosis and monitoring of both RA and AIT in patients with this comorbidity.
- Underscoring the ongoing efforts to develop personalized treatment strategies that consider the presence of AIT in RA patients.
- By crafting a thorough and engaging introduction, you can set the stage for a compelling investigation into the prognostic implications of AIT in RA and its potential impact on clinical practice and research.
- Prevalence: Studies report a significantly higher prevalence of AIT in RA patients compared to the gen-



eral population, ranging from 10% to 30%. This suggests a strong association exceeding mere chance [2].

**Clinical Differences:** Compared to RA alone, RA-AIT patients might exhibit:

**Less severe joint damage:** Some studies suggest slower radiographic progression of joint destruction in RA-AIT, possibly due to lower pro-inflammatory cytokines; higher prevalence of extra-articular manifestations: Sjögren's syndrome, interstitial lung disease, and vasculitis seem more common in RA-AIT, indicating broader autoimmune dysregulation; increased risk of secondary amyloidosis: This rare complication of chronic inflammation appears more frequent in RA-AIT, potentially due to combined inflammatory burden.

The exact cause of the RA-AIT link remains elusive, but several possible explanations have been explored: **Genetic susceptibility:** Genome-wide association studies have identified several shared genetic loci between RA and AIT, suggesting common genetic vulnerability for both diseases. **Molecular mimicry:** Similarities between certain thyroid and joint antigens could lead to immune cross-reactivity, with antibodies targeting both tissues. **Environmental triggers:** Viral infections, smoking, and psychological stress have been implicated in the onset of both RA and AIT, suggesting they might act as common environmental triggers [1].

**Intestine microbiome dysbiosis:** Alterations in the gut microbiome composition have been linked to both RA and AIT, hinting at a potential role in immune system activation.

**Early diagnosis is crucial:** Routine screening for thyroid function in RA patients and vice versa is recommended due to the potential for subclinical involvement. Disease-specific treatment remains the mainstay: Conventional therapies like methotrexate for RA and levothyroxine for AIT are employed. **Emerging therapeutic options:** Some studies suggest immunomodulatory therapies like abatacept or rituximab might benefit both RA and AIT components, but further research is needed.

**Limitations and Future Directions:** Current research on RA-AIT is mostly observational, limiting causal inferences and definitive conclusions. Larger, prospective

studies with standardized methodologies are needed to confirm the reported clinical features and clarify the underlying mechanisms. Investigating shared therapeutic targets in RA and AIT could pave the way for personalized treatment strategies tailored to individual patients. Unraveling the gut microbiome's role in both diseases might yield novel therapeutic insights for managing both RA and AIT.

### Conclusion

The co-occurrence of RA and AIT presents a complex clinical picture with intriguing associations beyond chance. Understanding the shared mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic avenues for this disease intersection holds significant promise for improving patient outcomes and developing personalized management strategies. Continued research in this field is crucial to unlock the secrets of this fascinating medical puzzle.

**The list of references can be found in the editorial office**

### PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN THE CLINICAL COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Anvarxodjaeva Sh.G., Eshmurzaeva A.A., Karimov M.Sh., Xudayberganova N.X.

*The literature review examines various aspects of the combination of rheumatoid arthritis (RA) with autoimmune thyroid diseases (Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease). The prevalence, genetic predisposition, similarity of pathogenesis and clinical symptoms, as well as the ability of organ-specific autoantibodies (antibodies to thyroid peroxidase, antibodies to thyroglobulin) and hypothyroidism to influence the course of RA and the risk of cardiovascular complications are discussed.*

**Key words:** rheumatoid arthritis; autoimmune diseases of the thyroid gland; Hashimoto's thyroiditis; Graves' disease; antibodies to thyroid peroxidase; antibodies to thyroglobulin; hypothyroidism; cardio-vascular diseases.

0630pp1



**ТЕРАПЕВТИК HAMKORLIKNI OPTIMALLASHTIRISH USULLARI**

Bekenova G.T., Asqarov N.L., Tolipov O'U.

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО: ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ**

Бекенова Г.Т., Аскарлов Н.Л., Толипов У.У.

**ADHERENCE TO MEDICATION AND INFLUENCING FACTORS**

Bekenova G.T., Asqarov N.L., Tolipov U.U.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi*

*Один из важнейших принципов назначения препарата – это необходимость формирования согласия на его прием. Приверженность терапии – это степень соблюдения пациентом режима приема лекарственных препаратов, изменение образа жизни, следование рекомендациям врача.*

**Ключевые слова:** терапевтическое сотрудничество, комплаенс, приверженность, психологические факторы.

*One of the most important principles of prescribing a drug is the need to form consent for its administration. Adherence to therapy is the degree of compliance with the person, the regimen of medication, lifestyle changes, the recommendations of the doctor.*

**Key words:** therapeutic cooperation, compliance, commitment, psychological factors.

**М**a'lumki, shu vaqtgacha amaliy tibbiyotda shifokorlar, har bir bemor ularning tavsiya va ko'rsatmalariga qat'iy rioya qilishi kerak deb taxmin qilishgan. Darxaqiqat, bemorlarning aksariyati shifokorlar tavsiyalariga amal etishga xarakat qilishadi. Shu bilan birga, vaziyat asta-sekin o'zgarib bormoqda, bemorlar tomonidan tavsiyalarga rioya qilmaslik xollarini tobora ko'proq uchramoqda. Shu munosabat bilan 1976-1979 yillarda D.Sackett va R.Haynes [10,16] fanga "komplayens" tushunchasini kiritdilar, shundan keyin bu, kundalik klinik amaliyotda va ilmiy tadqiqotlarda davolash jarayonini samaradorligini baholovchi mezon bo'lib xizmat qilib kelmoqda. O'zbekiston tibbiyotida komplayens muammosiga bo'lgan qiziqish bir necha yillar oldin ijtimoiy-xuquqiy o'zgarishlar va xorijiy ilm-fan yutuqlari bilan integratsiyalashuv jarayonida yuzaga keldi. Komplayens-va shu kabi tushunchalar ko'p bo'lganligi, umumiy tushunchani yo'qligi sababli, bu atamaga izoh berilishi kerak. "Komplayens" atamasi (ingliz tilidan – moslashuvchanlik, muvofiqlik) – bu bemorning shifokor tavsiyalarini to'g'ri bajarayotganligini tavsiflovchi chora-tadbirlar yig'indisidir (medikamentoz davolash, no-medikamentoz davolash, turmush tarzini o'zgarishi va b.). Shu bilan birga "Davo jarayoniga tarafdorlik" (ingl. Adherence to medication) atamasi ham qo'llaniladi. Xorijiy mualliflar (ayniqsa, Buyuk Britaniyada) "o'tkazilayotgan davoga rozilik" (concordance with medication) tushunchasidan tobora ko'proq foydalanishmoqda. Yuqorida keltirilgan atamalar (komplayens, davo jarayoniga tarafdorlik, o'tkazilayotgan davoga rozilik) bir xil tushunchalar emas. "Komplayens" tushunchasi bu, bemorni o'tkazilayotgan davoga o'zining ishtirokisiz, shifokor tibbiy tavsiyalarini to'g'ri bajarishidir. Bugungi kunda shifokor va bemor o'rtasidagi munosabat yoki hamkorlik tamoyillarini ko'rsatuvchi atama sifatida [5] "o'tkazilayotgan davoga rozilik" tushunchasidan foydalanish maqsadga muvofiqdir. Ushbu tushuncha o'tkazilayotgan davoga bemorning nuqtai nazarini ko'rsatadi. Ba'zi mualliflar yana ham kengroq bo'lgan "terapevtik hamkorlik" va "terapevtik alyans" degan tushunchadan foydalanishadi. Ush-

bu tushunchalar nafaqat, bemorning shifokor tibbiy tavsiyalariga to'g'ri rioya qilishi va o'tkazilayotgan davoga roziligini balki, bemorlarni tibbiy yordam tizimi sifatiga bo'lgan munosabatlarini (masalan, tibbiy muasasasaga borish xohishi, shifokorga bo'lgan ishonch darajasi va hokazo) ko'rsatadi. Tushunchalarning farqiga qaramay, kundalik klinik amaliyotda bu atamalar umumiy ishlatiladi va asosan bemorlarni dori-darmonlarni davolash tartib-qoidalariga to'g'ri rioya etilishini ko'rsatadi. Bu qisman, kasallikning klinik ko'rinishining o'ziga xosligi (ruhiy kasalliklar, yuqumli kasalliklar, kasalliklar, hayotga tahdid solish bilan bog'liq holatlar) xavfi tufayli hamda tibbiy yordamni sifatini to'laqonli emasligi, shifokor va bemor o'rtasidagi o'zaro munosabatlarni shakllantirishda to'siq bo'lishi bilan izohlanadi. Shubhasiz, bemorlarning nokomplayentiligi jiddiy tibbiy oqibatlariga olib keladi: komplayensning yo'qligi yoki sifatining pastligi → davo jarayonini samaradorligini pasayishi → shifokor tomonidan davolanish sxemasini takroriy ko'p marotabalab ko'rib chiqilishi → shifokorda davo jarayoni samarasiga bo'lgan ishonchni kamayishi va "perspektivsiz bemor" tushunchasi paydo bo'lishi → tibbiy yordam ko'rsatish tizimiga bo'lgan ishonchni kamayishi. Terapevtik hamkorlikning yo'qligini ko'rsatuvchi sabablardan biri bo'lib bu kundalik klinik amaliyotda dori vositalarini samarasini aniqlash bo'yicha rejalashtirilgan tadqiqotlarda olingan ma'lumotlarni nomuvofiqligidir [1]. BJSST ma'lumotlariga ko'ra, barcha bemorlarning yarmi shifokorning tavsiyalariga rioya etishmaydi [6]. Nokomplayentilikni ko'rinishlari boshqacha. Bemor davolanishni butunlay rad etishi, noregulyar qabul qilishi, dori vositasi dozasini o'zgartirishi yoki noto'g'ri taqsimlashi mumkin. Ba'zi bemorlar, shifokor tomonidan belgilab berilgan dorilarni emas balki, o'z fikrlariga ko'ra nisbatan ko'proq foyda yoki kamroq zarar bo'lishi mumkin bo'lgan dori-darmonlarni qabul qilishadi (o'z-o'zidan davolash usullaridan biri). Nokomplayentilikni turlari bemor hayot davomida yoki kasallikni davolanish davrida o'zgarishi mumkin. Mutaxassislar o'rtasida, komplayensni, sifat xususiyatlariga qarab baholash (mavjudligi

yoki yo'qligi) kerakligi yoki miqdoriy jixatdan baholash (masalan, 0% dan 100%) kerakligi bo'yicha umumiy kelishuv mavjud emas. Ba'zi ilmiy tadqiqotlarda quyidagicha baholash taklif qilinadi: to'liq tarafdorlik, qoniqarsiz tarafdorlik va tarafdorlikni yo'qligi (bemor tavsiya etilgan dozani 80-90%, 60-70% va 60% dan kamroq qabul qiladi). Komplayens sifatini baholash masalasi hali ham hal etilmagan. Tavsiya etilayotgan usullarning har birida kamchiliklar (harajatning ko'pligi, amalga oshirishni murakkabligi, ishonchlilikni yo'qligi) mavjud. Aniq rejalangan klinik tadqiqotlarda quyidagilar qo'llaniladi: biologik suyuqliklarda (ba'zida boshqa to'qimalarda) dori vositalari yoki ularning metabolitlarini aniqlash, elektron monitoringli konteyner (qopqog'iga o'rnatilgan mikroprotessor yordamida), "qabul qilinmagan" tabletkalar sonini hisoblash, retseptni uzaytirish bo'yicha shifokorga bemorlarni murojaat chastotasini baholash. Shuningdek, maxsus so'rovnomalardan ham foydalanish tavsiya etiladi (Drug Attitudes Inventory [11], Rating of Medication Influences Scale [19], Medication Adherence Rating Scale [17], Morisky self-report Scale [15], Beliefs About Medicines Questionnaire [12] ) yoki bemorlarning muayyan toifalarida (Attitudes towards Neuroleptic Questionnaire [13], tibbiy komplayens aniqlash bo'yicha shkala [2]. Kundalik klinik amaliyotda terapevtik hamkorlikni sifati odatda bemor bilan so'rab surishtirishda baholanadi. Samimiy suhbat sharoitida shifokor odatda kompalensni sifatini baholash uchun zarur bo'lgan ma'lumotlarni olish mumkin. Agar bemorning samimiyliги xaqida shubxa tug'lsa, uning qarindoshlariga murojaat qilish samarali bo'ladi. Komplayensni yo'qligiga rejalashtirilgan ko'riklarlarga bemorlarning kelmasligi, tanlangan davoni mos kelmasligini ko'rsatishi mumkin. Bemorlarning shifokorga muntazam tashriflari (yoki telefon orqali maslaxat berish), davolanish masalalarini muhokama qilishda faol ishtiroki, shifokorga bo'lgan ishonch darajasi, terapevtik hamkorlikning yuqori ekanligini ko'rsatadi. Terapevtik hamkorlikning sifati turli omillar yig'indisiga bog'liq. Ular orasida quyidagi guruhlarini ajratish mumkin: bemorning psixologik xususiyatlari, kasallikning klinik xususiyatlari, davolash dasturining xususiyatlari, ijtimoiy omillar va tibbiy yordamni tashkil qilish omillari; Ushbu guruhlarning har birida komplayentlikni shakllantirishga va uni yo'qotishga yordam beradigan omillar mavjud. Terapevtik hamkorlik sifatini belgilovshi omillar bir-birining ta'sirini kuchaytirishi yoki susaytirishi mumkin.

**Terapevtik hamkorlik va psixologik omillarning ta'siri.** Bemorning terapevtik xulq-atvorini shakllantirishda asosiy omil bo'lib kasallikni ichki xususiyatlari hisoblanadi. Bemor, qachonki, tibbiy tavsiyalarni muhim ekanligini anglasa va ularga amal qilmagan hollarda kuzatilishi mumkin bo'lgan oqibatlarini tushunib yetsa, terapiyaning foyda tomonlari bemorga bo'lgan noqulayliklardan ustun kelishini anglab yetganda shifokor bilan faol hamkorlik qilishga intiladi. Bemorni o'z sog'lig'ini to'g'ri baholashi va ma'sulligi (kasallikning ichki ko'rinishini uyg'un turi) komplayentlikni shakllantirishda ahamiyatli hisoblanadi. Bunday holda terapevtik hamkorlik sifatini pasaytiradigan omillarning ahamiyati (chidamlilikni pastligi va davolash davomiyligi, dori vo-

sitalar qabul qilishi rejimining murakkabligi, iqtisodiy sarf-xarajalar va b.) sezilarli darajada kamayadi. Bemor kasalligi og'irligini anglamasa yoki kasalligini butunlay rad etsa (gipnozozognoziya, anosognoziya), bemor bilan dastlabki aloqani o'rnatish va unga davolanish zarurligini tushuntirish qiyin kechadi. Yana ham murakkabi, terapevtik hamkorlikni va tibbiy tavsiyalarga rioya qilishni davolanishning barcha davrlarida qo'llab turish hisoblanadi. Ma'lumki, gipnozozognoziya asosida psixologik himoya ko'rinishidagi davolanishdan bosh tortishning sababsiz shakllari kuzatilib bu asosan yosh bemorlarda va psixologik infantilizm xususiyatiga ega bo'lgan katta bemorlarda keng tarqalgan. Kasallikni og'irlik darajasi kuchayib borganda (gipernozognoziya), bemor shifokorning yordamini kutadi va davolanishga rozilik beradi. Keyinchalik terapevtik hamkorlik, bemorning fikriga ko'ra va terapiyaning muvaffaqiyatsizligi tufayli buzilishi mumkin. Ushbu holat ko'proq ipoxondriyaga moyil bemorlar toifasida kuzatiladi. Terapevtik hamkorlikning sifati, bemorning shaxsiy xususiyatlariga chambarchas bog'liqdir, chunki bu kasallikni ichki ko'rinishini ochib beradi. Ayniqsa, yuqori qo'zg'aluvchan, ishonchsizlik hissi mavjud, shubha-gumonga moyil bo'lgan bemorlar toifasi, shifokorning ko'rsatmalariga aniq amal qilishadi. Bunday bemorlarni hattoki, tasodifan dori vositasi qabul qilish vaqtini o'tkazib yuborishi ham sodir bo'lishi mumkin bo'lgan oqibatlar xaqida o'ylashga majbur qiladi. Faqat, bunday bemorlarda terapevtik hamkorlik ularning shifokorning kasbiy mahoratiga bo'lgan ishonchlari asosida shakllanadi. Aks holatlarda, ayniqsa, davolanish yetarli darajada samara bermasa, bunday toifa bemorlar boshqa mutaxassislariga murojaat qilishadi yoki ko'p xollarda tavsiya qilingan terapiyani o'zgartiradi. Qat'iyatlilik kuchli, maqsadga erishishda egotsentriзм xususiyatlariga ega bemorlar toifasida tibbiy tavsiyalarga aniq amal qilish kuchliroq. Kasallikdan batamom xalos bo'lish istagi ularda juda kuchlidir. Aksincha, gipertim bemorlar beqaror xususiyatlari va kasallikni og'irligini yetarli baholamaganligi uchun, shifokorning tavsiyalarini ko'p marotalab buzishadi. Bunday bemorlar ahvolining birmuncha yaxshilanishi ham to'liq sog'ayish sifatida qabul qilishadi, shuning uchun davolanishni vaqtdan oldin to'xtatishadi. Distimik (gipotimik) xususiyatlari mavjud bemorlarda pessimistik kayfiyat bo'lsa axvolining og'irlik darajasiga qarab terapevtik hamkorlik shakllanadi. Shu bilan birga bunday bemorlarda, pessimistik kayfiyatni kuchayishi, ahvolini yomon his qilishi, o'zini qiynash xissi va klinik jihatdan aniqlangan depressiyani rivojlanishi, xayotga bo'lgan qiziqishni kamayishi, umidsizlik, o'tkazilayotgan davoni rad etishga olib keladi. Shizoid xususiyatlari mavjud toifa bemorlar o'z dunyoqarashlari mavjud bo'lib, ularning qarashlari ko'pincha umum e'tirof etilgan fikrlarga to'g'ri kelmaydi. Bunday bemorlar bilan aloqa o'rnatish, ularning ishonchini qozonish oson emas. Ko'pincha ular shifokor tomonidan tavsiya qilingan davoni emas o'zlari afzal ko'rgan davoni to'g'ri deb hisoblashadi. Ular orasida kitoblar orqali, ommaviy axborot vositalari yoki do'stlar tomonidan berilgan maslahatlarga asoslangan o'z-o'zini davolash usuli keng tarqalgan. Ba'zi bemorlar dori vositalariga bo'lgan salbiy munosabat tufayli ularni qabul qilishdan voz ke-

chadilar (“dori vositasi zahar”, “dori vositasi sog’liqqa zarar yetkazishi mumkin” “dori vositasi o’rganish ch-aqiradi”, “tabiiy dorilar bilan davolash zarur”) [8]. Ko’pincha bu holat tarbiya va ijtimoiy-madaniy omillarga hamda, bemorning va qarindoshlarining dunyoqarashi bilan chambarchas bog’liqdir. Bemorni dori vositalarini zararli ta’siridan qo’rqishi, shifokorni tavsiyalarini bajarmaslikka olib keladi. Mobodo, terapiya boshlangan bo’lsa dori vositasi qabul qilish tufayli kelib chiqqan nojo’ya ta’sirot bemorni davo jarayoni bo’lgan salbiy munosabatini mustaxkamlaydi. Bemorning va qarindoshlarining dori vositalari “zarari” xaqida fikrlari bir xil bo’lgan xolatlarda, bemorni fikri noto’g’riligini isbotlash, oila a’zolarini ko’magiga umid qilish, deyarli mumkin emas.

#### **Terapevtik hamkorlik va klinik omillarning ta’siri.**

Kasalliklarni aksariyati sub’ektiv belgilar ko’rinishida namoyon bo’ladi shu sababli bemorlar tibbiy yordam va davo terapiyasini shakllantirish uchun shifokorga murojaat qilishadi. Terapiya boshlanganidan keyin bemorning ahvolini yaxshilanishi, shifokorga bo’lgan ishonchni oshiradi va terapevtik hamkorlikni saqlab qolishga yordam beradi. Aksincha, ba’zi patologiya turlari asta-sekin rivojlanib boradi va asimptomatik kechadi, bemorlarda sezilarli jismoniy bezovtalikni keltirib chiqarmaydi. Bunday holatlarda kasallik odatda tasodifan aniqlanadi (masalan, dispanser ko’rik vaqtida) va faqat ob’ektiv ma’lumotlar davolanish zarurligini ko’rsatadi. Kasalliklarni simptomsiz kechishida (menda hech nima bezovta qilmayapti) terapevtik hamkorlik darajasi juda ham past bo’ladi. Shifokor tomonidan tibbiy muolajalar tayinlangandan keyin, bemorlar ularni odatda qisqa muddat bajaradilar, yoki umuman tibbiy ko’rikdan bosh tortadilar. Shunday qilib, kasallikni sifatli terapevtik remissiya davrida hamda bemorlar kasallikni og’riqli alomatlarini his qilmaganlarida terapevtik hamkorlik pasayib ketadi. Faqat kasallikni yana qo’zishida bemorlar tibbiy yordamga murojaat qilishadi. O’tkir patologik jarayonlarni davolashda terapevtik hamkorlik sifati, surunkali kasalliklarni davolashga nisbatan ancha yuqori. O’tkir patologiyalarni to’satdan boshlanishi, bemorlarning axvolini keskin yomonlashuviga olib keladi va uzoq bo’lmagan davo jarayonini talab qiladi. O’tkir patologiya (yoki surunkali patologiyaning qo’zishida) holatlarida, bemorlarni tavsiyalarga rioya qilishi tibbiyot xodimlar tomonidan qattiq nazorat qilinadi, chunki davo shifoxonada (statsionarda) o’tkaziladi. Shunga qaramasdan, zamonaviy tendensiya bo’yicha bemorlarni statsionar davo muddatini qisqarishi va bemorlarni qolgan terapiyasini uyda o’tkazish uchun kuzatish holatlari, o’tkir kasalliklarda ham terapevtik hamkorlikning sifatini sezilarli darajada kamaytirishi mumkin. Surunkali patologiyalarda terapevtik hamkorlikning sifatining pastligi (o’tkir kasalliklarga nisbatan), sub’ektiv simptomatikani og’irlik darajasiga (ayniqsa remissiya davrida yoki kasallikni simptomsiz kechishida), davo terapiyasini uzoq muddatligi va aynan amblator sharoitda o’tkazilishi bilan bog’liqdir.

**Terapevtik hamkorlik va davo terapiyasining o’ziga xosligi.** Bemor shifokorga murojaat qilganda, tezroq ahvoli yaxshilanishiga ishonadi. Biroq, zamonaviy tibbiyot imkoniyatlari cheklangan. Ba’zi xollarda kasallikning sub’ektiv belgilari uzoq vaqt davomida saqlanib turadi va kasallikni remissiya uchrashi uchun uzoq muddatli davo talab qilinadi. Davolanish natijalari, bemor kutgan holatni bermasa, tera-

piyaning to’g’riligiga, shifokor malakasiga ishonchsizlikka olib kelishi mumkin. Bemorlar, tibbiy tavsiyalarga rioya qilishni to’xtatishadi (nega dorilarni qabul qilish kerak agar ular yordam bermasa), yordam ko’rsatilishidan bosh tortishadi, va yangi mutaxassislariga murojaat qilishadi. Shunday qilib, terapevtik hamkorlik sifati o’tkazilayotgan davoning davomiyligiga uzviy bog’liqdir. Uzoq muddatli davolanishning sifati, qisqa muddatli dori vositalari qabul qilishga qaraganda ancha yomon. Umumiy qoida sifatida aytilish mumkinki, davolanish muddati qanchalik uzoq bo’lsa, komplayens sifati shunchalik past bo’ladi. Terapevtik xamkorlikni shakllanishida asosiy to’siqlaridan biri bu, dori vositasining nojo’ya ta’sirini rivojlanishi hisoblanadi. Avvalambor; bu holat kutilmagan, sub’ektiv ravishda kechuvchi, uzoq muddatli salbiy oqibatdir. Masalan, agar davolanish jarayonida bemorda bosh og’rig’i kuzatilsa, va bu haqda shifokor tomonidan ogohlantirilmagan bo’lsa, bu holat albatta ishonchsizlikka olib keladi. O’z navbatida, bemorni terapiya sababli ahvolidan yomonlashishi, o’tkazilayotgan davoni butunlay yoki hech bo’lmaganda keyingi tashrifga qadar rad etishiga sabab bo’lishi mumkin. Ba’zan o’tkazilayotgan terapiyaning nojo’ya ta’siri shunchalik og’ir darajada bo’lishi mumkinki, kasallikni belgilari bilan solishtirganda bemor kamroq yomonlik sifatida qabul qilishi mumkin. Bemorning terapiyaning nojo’ya ta’siriga bo’lgan munosabati katta axamiyatga ega. Misol uchun, o’z tashqi ko’rinishiga nisbatan e’tibor bermaydigan bemorlarda, o’tkazilayotgan terapiya natijasida tanasida yengil toshma toshsa, bu holat komplayensni buzilishiga sabab bo’lmasligi mumkin, aksincha o’z tashqi ko’rinishiga e’tibori kuchli bemorlar davoni butunlay to’xtatib qo’yishadi. Kompalens sifatiga ta’sir ko’rsatadigan muhim terapevtik omillardan biri bu dori vositalarini qabul qilishning qulayligidir. Davolash sxemalarini soddaligi (dori vositasini kamligi, sutkada bir yoki ikki marta qabul qilish, qulay qabul qilish vaqti, dozalash tartibining osonligi) bemorning shifokor tavsiyalariga rioya yetishiga sabab bo’ladi. Aksincha, juda ko’p, turli xil dori vositalar, aniq belgilangan vaqtda kuniga bir necha marta qabul qilish kerakligi, dozalash tartibining murakkabligi, dori vositalari qabul qilish rejimini buzilishiga olib keladi.

**Terapevtik hamkorlik, tibbiy yordam tizimi va ijtimoiy omillar ta’siri.** Tibbiy yordam ko’rsatishni tashkil yetish darajasi terapevtik hamkorlikni shakllantirishda muhim ahamiyat kasb yetadi. Komplayens sifati tibbiy ko’riklar chastotasiga bog’liq. “Oq xalat” fenomeni bo’yicha: bemorlar shifokorga tashrifidan bir hafta oldin yoki bir hafta keyin tavsiya qilingan dori vositalarini qabul qilishni to’g’riroq va yaxshiroq bajarishadi [9]. Shuning uchun, davolash terapiyasini rejalashtirganda, muntazam dispanser kuzatuvga katta e’tibor berilishi zarur. O’z navbatida, shifokor bo’lgan tashrifning muntazamligi, tibbiy xizmatni sifatini ko’rsatadi. Shifokor qabuliga kirishning osonligi (tibbiy muassasa joylashgan joyini qulayligi, navbatlarni kamligi va hokazo), bemorlarni tibbiy yordamga murojaatini oshiradi. Ko’pgina bemorlar faol hayot tarzi olib borishadi, shuning uchun maslahat berganda, ularning turmush tarzini inobatga olish muhim. Agar bemor zarurat bo’lganda, shifokor bilan tezda bog’lana olishini (telefon orqali) bilsa, terapevtik hamkorlik samarali shakllanadi. Kutilmagan nojo’ya ta’sirot kuzatilgan hollarda bunday maslahat ber-

ish bemorni tinchlantiradi va terapevtik hamkorlikni "yo'q bo'lishi" ni oldini oladi. Bemorning o'zligi, kasallikni og'ir kechishi, amblator tashrif qilish imkoniyatini yo'qligida, shifokor va hamshiralarni uyga faol qatnovi terapevtik hamkorlik sifatini yanada yuqori darajaga ko'taradi. Komplayensni shakllantirishda, shifokor va bemor o'zaro munosabatlarini sifati muhim o'rin tutadi. Shifokorning Mentor uslubdagi muloqati (bu usul suhbatdoshini qa'tiy bo'sundirish tamoyiliga asoslangan bo'lib, faqat topshiriq va yo'riqnomalari berishdan iboratdir) faqat cheklangan bemorlardagina ijobiy ta'sir qiladi. Ko'pgina bemorlar faqat malakali tibbiy yordamga emas, balki samarali shaxslararo munosabatlarga ham tayanadilar. Shuning ushuncha shifokor bilan bemor o'rtasidagi muloqat hurmat, ishonch va hamkorlikka asoslangan bo'lsa, terapevtik hamkorlik osonroq shakllanadi [3]. Bemorni davolanish rejasini ishlab chiqishda faol ishtiroki, davoni tanlashda uning fikrini hisobga olish muhimdir. Bunday holatda, bemor davoning muvaffaqiyati uchun mas'ulligini his qiladi va birgalikda ishlab chiqilgan davolanish taktikasiga yaxshiroq rioya etadi. Terapevtik hamkorlikning sifati bemorning ijtimoiy va oilaviy ahvoriga ham bog'liqdir. Ish joyi mavjud, faol ijtimoiy holat aniq, yuqori darajada ziyoli, bemorlar kasalligi tufayli o'z maqomini yo'qotishdan qo'rqib, sog'ayish uchun mustaxkam hamkorlik o'rnatishadi. Bunday bemorlar ijtimoiy xolatga past bo'lgan bemorlarga nisbatan shifokor tibbiy tavsiyalariga ko'proq amal qilishadi. Terapevtik hamkorlik sifati yolg'iz bemorlarga nisbatan oilaviy bemorlarda yuqori bo'ladi. Yaqin kishilarining mavjudligi bemorlarning sog'lig'ining qadriga yetishlariga yordam beradi. Ba'zi bemorlar qarindoshlariga yuk bo'lishni istamaganliklari uchun shifo topishga harakat qilishadi. Qarindoshlarni davo jarayoniga faol jalb etish terapevtik hamkorlikni shakllantirishga katta yordam beradi. Bundan tashqari, komplayens sifati bemorlarning ijtimoiy-madaniy xususiyatlariga va etnik omillarga bog'liqdir [7,18].

**Terapevtik hamkorlik sifatini oshirish va shakllantirishda zamonaviy yondashuvlar.** Terapevtik hamkorlikning pasaytiruvchi omillarni aniqlash, davolash rejasiga uni tuzatishga qaratilgan maxsus usullarni kiritish imkonini beradi. Komplayentlikni ta'minlash uchun bir vaqtning o'zida bir nechta usullarni qo'llash ahamiyatlidir [8]. Ta'lim beruvchi dasturlar bemorga kasallik haqida ma'lumot (kasallik belgilari, sabablari, oqibatlar va davolash usullari) berish, kasallik belgilarini aniqlash ko'nikmalarini shakllantirishga asoslangan. Ushbu tamoyilga asosan diabet kasalligi bo'lgan bemorlar, gipertoniya kasalligi, shizofreniya va boshqa kasalliklar uchun shifoxonalar negizida maktablar tashkil etilgan bo'lib, bemorlar (yoki ularning qarindoshlari) bilan guruhda mashg'ulot ishlari amalga oshiriladi. Qo'yilgan vazifadan kelib chiqib treningni shifokorlar yoki malakali hamshiralarni amalga oshirishi mumkin. Individual terapevtik dasturlarni optimallashtirish bu davoni yaxshiroq qabul qilinishiga erishishdan iboratdir. Davo natijasida nojo'ya ta'sirlar kuzatilganda, imkon bo'lsa, terapevtik rejani qayta ko'rib chiqib, qabul qilinishi osonroq dori vositalarini tavsiya etilishi kerak. Davoni optimallashtirish, deganda dori vositasi qabul qilinishini qulay rejimini tanlash va uni bemorning tur-

mush tarziga moslashtirishdan iboratdir. Dori vositasini bemor uchun qulay vaqtda hamda qabul qilishni minimal (kuniga 1 yoki 2 marta) qo'llash ahamiyatlidir. Dori vositasini yarim chiqarilish davri uzoq yoki ta'sir davomiyligi uzaytirilgan shakllarini qo'llash maqsadlidir. Shifokor tomonidan davo tavsiya qilinganda, bemorga davo rejasini bo'yicha tuzilgan aniq yo'riqnomalar berilishi kerak (jumladan, yozma). Dori vositalari qabul qilish rejimini soddalashtirish, kun tartibi va hayot tarzini inobatga olish, ijtimoiy faol bemorlarda ayniqsa muhimdir. Tibbiy tavsiyalarga to'g'ri rioya qilishda shifokor va bemor o'rtasida hamkorlik va ishonchni shakllanishi muhim ahamiyatga ega. Agar bemor shifokorga ishonmasa, u nafaqat tavsiyalarni bajarmaydi, balki yordamdan ham voz kechadi. Bemorning xohishlarini inobatga olib iloji bo'lsa, davo taktikasini ishlab chiqishda ulardan foydalanish zarur. Bemor davo usulini tanlashda uning fikri muhim ekanligini anglashi ahamiyatlidir. Ushbu shartlarga rioya qilinishi bemorni davo muvaffaqiyati va natijaga erishishga bo'lgan ishonchini oshishiga olib keladi. Terapevtik hamkorlikni optimallashtirish bemorni muntazam dispanser kuzatuvlariga asoslanadi. Kelgusi tashrifni eslatish, masalan, telefon orqali, bemorni shifokor bilan faol ishlashga jalb etish, bular dispanser kuzatuv samaradorligini oshirishga yordam beradi. Agar bemor navbatdagi tashrifni o'tkazib yuborsa, u bilan bog'lanish va o'tkazib yuborish sabablarini aniqlash foydali bo'ladi. Bemor uchun qulay vaqtda shifokorga tashrif buyurish tavsiya etiladi. Zarur hollarda, bemor shifokorga navbatdan tashqari tashrif buyurishi mumkin. Dispanser kuzatuvda hamshiralarni va ijtimoiy xodimlar faol patronaj sifatida ishtirok etishi kerak. Bemorni shifokorga muntazam tashrifi, nafaqat davolash samaradorligini baholash, balki ishonchni saqlash va dori vositalarini qabul qilish bo'yicha ko'rsatmalarni takomillashtirish uchun ham zarurdir. Davolash jarayoniga oilani jalb qilish, ba'zida terapevtik hamkorlikni optimallashtirish uchun boshqa usullardan foydalanishdan ko'ra muhimroqdir. Ayniqsa, yordamga muhtoj bemorlar orasida dori vositalarini to'g'ri qabul qilinayotganini nazorat qilishda qarindoshlarning o'rni muhim. Barcha holatlarda faqatgina yaqinlari ko'rsata oladigan, psixologik yordam muhim hisoblanadi. Xulq-atvoriy davo usullari, bemorlarning davolanish rejimiga muvofiq tashkil etilgan maxsus etiketli konteynerlarni qo'llashga asoslangan. Bu ularni qabul qilish tartibini keskin osonlashtiradi. Bemorlar foydalanish uchun, dorilar eslatmalari ovozi signallari (soat yoki telefon) tavsiya etilishi mumkin. Haftada bir necha xil dori vositalari qabul qilinganda, bemorlarga taqvimdagi oxirgi va navbatdagi tashriflar sanalarini belgilash tavsiya etiladi. Davolanish sxemasini rejalashtirishda bemorning odatlari va kun tartibini inobatga olish kerak. Keng ma'noda, terapevtik hamkorlikni shakllantirish va optimallashtirishga qaratilgan har qanday usul psixoterapiya tarkibiy qismini o'z ichiga oladi. Shu bilan birga, terapevtik hamkorlikni shakllantirishda maxsus psixoterapevtik usullar qo'llaniladi, bu kasallikni ichki holati, shaxsiy xususiyatlari va psixologik ximoya mexanizmlarini ochib beradi. Psixoterapiyani maxsus tayyorlangan mutaxassis tomonidan amalga oshirilishi kerak, chunki bemorning kasallik bilan bog'liq holatini bartaraf etish jarayoni frustratsiyaga olib kelishi mumkin. Shuning uchun, kasallikka yetarli

---

darajada javob berish bilan bir vaqtda, stressli axborotni (kasallikni tan olinishi) qabul qilish bilan bog'liq jarayonda bemor uchun maxsus psixologik yordam zurrur. Maxsus psixoterapiya usullaridan biri ruhiy kasalliklarni davolash uchun komplayensni oshirishga qaratilgan psixoterapiya metodlari hisoblanadi [4,14].

**Adabiyotlar ro'yxati bilan tahririyatda tanishishingiz mumkin**

## **TERAPEVTIK HAMKORLIKNI OPTIMALLASHTIRISH USULLARI**

Bekenova G.T., Asqarov N.L., Tolipov O'U.

*Dori darmonlarni buyurishning eng muhim tamoyillaridan biri, bu uning qo'llanilishiga rozilikni shakllantirish zarurati. Terapiyaga moyillik – bu odamning dori-darmonlar rejimiga rioya qilish, turmush tarzini o'zgartirish va shifokorning tavsiyalariga amal qilish darajasi.*

**Kalit so'zlar:** *terapevtik hamkorlik, komplayens, moyillik, psixologik omillar.*



## COVID-19 BILAN KASALLANGAN QANDLI DIABET 2-TOIFA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA DIABETIK NEFROPATIYANING IMMUNOPATOGENETIK JIHLTLARI

Najmutdinova D.K., Miraxmedova X.T., Xudaybergenova D.X.

## ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, ПЕРЕНОСИВШИХ COVID-19

Нажмутдинова Д.К., Мирахмедова Х.Т., Худайбергенова Д.Х.

## IMMUNOPATHOGENETIC ASPECTS OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WHO UNDERWENT COVID-19

Najmutdinova D.K., Mirakhmedova Kh.T., Khudaybergenova D.Kh.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

В обзоре представлены данные исследований отечественных и зарубежных учёных, которые выявили предикторы неблагоприятных исходов у больных COVID-19, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Определено негативное влияние хронической гипергликемии и воспаления, гиперкоагуляции и дисбаланса иммунной системы на смертность и тяжесть течения COVID-19 у лиц с сахарным диабетом. Обсуждаются предполагаемые патофизиологические механизмы, с помощью которых диабет предрасполагает к инфекциям в целом и может увеличивать заболеваемость и тяжесть течения SARS-CoV-2. Подробно описано неблагоприятное влияние одного из наиболее важных факторов – гипергликемии.

**Ключевые слова:** COVID-19, сахарный диабет 2-го типа, ИЛ-11, ИЛ-17А, TGF-β1.

Coronavirus disease—COVID-19 (coronavirus disease 2019) has become the cause of the global pandemic in the last three years. Its etiological factor is SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2). Patients with diabetes (DM—diabetes mellitus), in contrast to healthy people not suffering from chronic diseases, are characterised by higher morbidity and mortality due to COVID-19. Patients who test positive for SARCoV-2 are at higher risk of developing hyperglycaemia. In this paper, we present, analyse and summarize the data on possible mechanisms underlying the increased susceptibility and mortality of patients with diabetes mellitus in the case of SARS-CoV-2 infection.

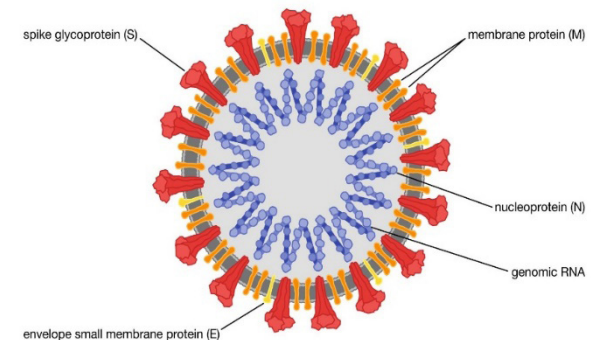
**Key words:** COVID-19; type 2 diabetes mellitus, IL-11, IL-17A, TGF-β1.

Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) 2019-yilgi koronavirus kasalligi (COVID-19) pandemiyasini global sog'liqni saqlash sohasidagi favqulodda holat deb tasnifladi [1]. Virus o'tkir respirator distress sindromini keltirib chiqaradi. Hozirgacha bu kasallik haqidagi bilimlarimiz cheklangan. Yangi beta-koronavirus birinchi marta 2019 yilda Xitoyning Uxan shahrida aniqlangan va keyin butun dunyoga tarqaldi. SARS-CoV-2 RNK virusi bo'lib, genomlari 26000 dan 32000 tagacha [2]. Kapsid tarkibida to'rtta tarkibiy oqsil mavjud: spike (S), nukleokapsid (N), membrana (M) va enzim (E). Ularning tadqiqotida nuklein kislotasi va yangi paydo bo'lgan N-kislotasi SARS-CoV-2 virionining lipidli yangi eritmasi ostida joylashganligini ko'rsatdi [3]. Elektron mikroskop ostida S harfi tojga o'xshaydi, shuning uchun nomi: koronavirus. Protein S ikkita domendan iborat. Angiotenzinini o'zgartiruvchi 2-turdagi ferment (ACE-2) retseptorlari bilan bog'lanishi virusning hujayralarga kirishini boshlaydigan yuqori lob sohasida sodir bo'ladi. S oqsilining pastki domeni virusning xos hujayra membranasiga biriktirilishida ishtirok etadi [4]. M oqsilining vazifasi virus genomini hujayra membranasining ichki yuzasiga bog'lashdir. Transmembran oqsillarining C-terminal domeni virusli N oqsili bilan aloqa qiladi va uning hayot aylanishida muhim rol o'ynaydi [5]. COVID-19 virusi modeli ko'rsatilgan diagramma 1-rasmda keltirilgan.

SARS-CoV-2 replikatsiya siklida bir necha asosiy bosqichlarni ajratish mumkin: hujayra biriktirilishi va kirishi, virus transkripsiyasi, genom replikatsiyasi,

strukturaviy oqsillarning tarjimasini va yangi virionlarning chiqarilishi [2]. Roxman va boshqalar tomonidan bir yildan kamroq vaqt oldin o'tkazilgan 300000 dan ortiq SARS-CoV-2 genomlari tahlili ushbu virusning o'ziga xos adaptiv evolyutsiyasini ko'rsatdi, bu nafaqat nukleokapsidning o'ziga ta'sir qiladi [6]. Shunday qilib, virusli S oqsilining RBD mintaqasidagi mutatsiyalar asosida SARS-CoV-2 ning faqat yettita mutant varianti tavsiflangan: alfa, beta, gamma, delta, epsilon, kappa va Omicron varianti. SARS-CoV-2 S oqsilining mikro miqyosdagi termoforez tahliliga asoslanib, alfa, beta, gamma va delta variantlari ACE2 retseptorlari bilan eng kuchli o'zaro ta'sirga ega ekanligi ko'rsatildi [7].

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)



© Encyclopaedia Britannica, Inc.

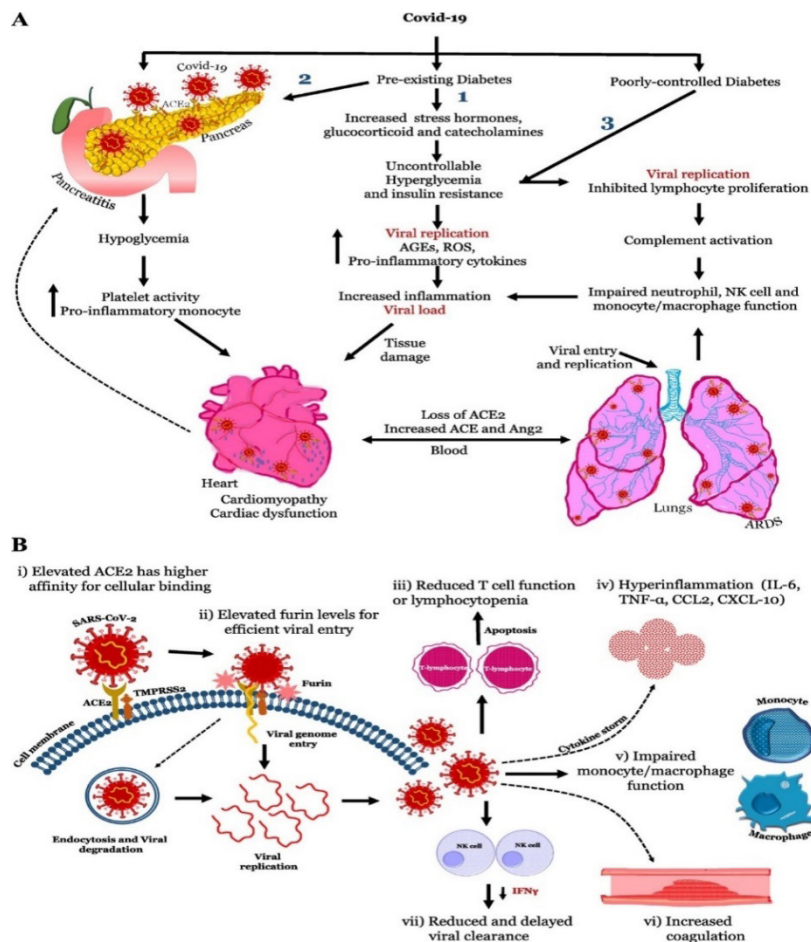
1-rasm. COVID-19ning strukturaviy elementlari tasvirlangan virion modeli.

Shuni ham ta'kidlash kerakki, Omikron varianti inson immun tizimidan qochish qobiliyatiga ega [8]. COVID-19 infeksiyasi bo'yicha o'lim darajasi 0,5-1,0% gacha baholanmoqda [9,10,11]. COVID-19 bilan kasallanganlar orasida diabetga chalinganlar ulushi dunyo mintaqalariga qarab farq qiladi. Misol uchun, Italiyada COVID-19 uchun ijobiy sinovdan o'tgan og'ir bemorlarning 36% gacha diabetga chalingan [12] va Qo'shma Shtatlarda xuddi shunday hodisa 58 kishida qayd etilgan. Yuqtirilgan bemorlarning aksariyati COVID-19 ning engil shakliga ega, ammo ba'zilarida o'limga olib keladigan og'ir infeksiya rivojlanadi. Og'ir kasallikning rivojlanishiga ta'sir qiluvchi omillar: keksalik, birga keladigan kasalliklar, og'ir ijtimoiy-iqtisodiy sharoitlar va kasbiy xavf (epidemiologik yordamning oshishi). Jiddiy asoratlar xavfi yuqori bo'lgan eng ko'p keltirilgan yosh chegarasi 60 yosh va undan kattadir. Yoshidan qat'i nazar, immunitet tizimini zaiflashtiradigan surunkali kasalliklarga chalingan bemorlarda SARS CoV-2 bilan kasallanish xavfi yuqori. Bu kasalliklarga asosan quyidagilar kiradi: qandli diabet,

buyrak yetishmovchiligi, surunkali yurak va miya kasalliklari, malign neoplazmalar, immunitetning buzilishi va semirish [12]. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, diabet bilan og'irgan bemorlarda COVID-19 tufayli kasalxonada o'lim xavfi glyukoza bardoshlilikiga buzilgan bemorlarga qaraganda ancha yuqori (HR = 2,36) [11]. Qizig'i shundaki, glikozillangan gemoglobin (HbA1c) testi bilan tasdiqlangan kasalxonaga yotqizishdan oldin yetarli darajada glikemik nazorat bu bemorlarda yaxshilangan infeksiya natijalari bilan bog'liq emas edi.

O'zbekiston olimlari qandli diabet bilan og'irgan bemorlarda COVID-19 ning kechishi va oqibatlari, jumladan, COVID-19 pandemiyasi davrida O'zbekiston Respublikasida qandli diabet bilan og'irgan bemorlar o'limining tuzilishi bo'yicha qator tadqiqotlar o'tkazdi (Haydarova F.A.), bilan bog'liq pnevmoniya bilan kasalxonaga yotqizilgan bemorlarda COVID-19 giperglikemiya holati (Alieva A.V. va boshq.).

Qandli diabetda SARS-CoV-2 bilan kasallanish mexanizmi



**Qandli diabet butun dunyo bo'ylab o'limning yettinchi sababi bo'lib, hayot sifatiga jiddiy ta'sir ko'rsatadigan qon-tomir asoratlari bilan bog'liq.**

**2-rasm. Qandli diabet bilan og'irgan bemorlarda COVID-19 infeksiyasi ehtimolini oshiradigan patomekanizm.**

Qandli diabet immunitet tizimining faoliyati buzilganligi sababli bemorlarni infeksiyalarga moyil qiladi. Bunga quyidagi omillar sabab bo'ladi: interferon (IFN-g) miqdorining pasayishi natijasida fagotsitozning ingibitsiyasi, makrofaglar faolligining pasayishi va neytrofil xemotaksisi qobiliyatining pasayishi [4]. Qandli diabet bilan og'irgan bemorlarda glikemik nazoratning roli ta'kidlangan. Garchi, ilgari aytib o'tilganidek, [2],

bu infeksiyani davolash samaradorligiga ta'sir qilmasa ham, hujayralardagi virusning ko'payishi ehtimolini kamaytiradi [3,4]. COVID-19 infeksiyasiga nisbatan sezuvchanlikni oshirishning yana bir mumkin bo'lgan sababi bu 1-toifa hujayra membranasi bilan bog'liq proteaz - furin darajasining oshishi. Qandli diabet bilan og'irgan bemorlarda yuqori furin darajasi SARS-CoV-2 ning hujayralarga kirishini osonlashtirishi ko'rsatilgan



[3,4]. Furinlar SARS-CoV2 ning S1 va S2 oqsillarini parchalash va rag'batlantirish orqali virusning inson hujayrasiga kirishiga vositachilik qiladi [3]. Patofiziologik mexanizmlarni, shu jumladan diabet bilan kasallangan bemorlarning COVID-19 ga sezuvchanligini ko'rsatadigan diagramma 2-rasmda keltirilgan.

O'pka shikastlanishiga qo'shimcha ravishda, SARS-CoV-2 infeksiyasi bo'lgan bemorlar boshqa organlarda ham asoratlarni boshdan kechirishadi, masalan, o'tkir buyrak shikastlanishiga olib keladigan buyrak shikastlanishi, oldindan mavjud bo'lgan bemorlarda klinik natijalar va prognoz haqida tashvish uyg'otadi. -mavjud surunkali kasalliklar kabi kasalliklar surunkali buyrak kasalligi (SBK), so'nggi bosqich buyrak kasalligi va immunosupressiv terapiya bo'lgan buyrak transplantatsiyasini qabul qiluvchilar. Immunosupressiv terapiyani qabul qiluvchilar. Ko'p a'zo disfunksiyasi va COVID-19 rivojlanishi o'rtasidagi bog'liqlikni baholovchi 73 ta tadqiqotni o'z ichiga olgan meta-tahlil SBK bilan og'rikan bemorlarda og'ir SARS-CoV-2 infeksiyasini rivojlanish ehtimoli ko'proq ekanligini aniqladi. Shu sababli, kasallikning og'irligiga qo'shimcha ravishda, SBK anamnezida bo'lgan bemorlarda COVID-19 infeksiyasi bilan bog'liq klinik natijalar, prognoz va o'limni baholash juda muhimdir.

Diabetik nefropatiyaning patofiziologiyasida yallig'lanish sitokinlari

Sitokinlar avtokrin, parakrin va yukstakrin ta'sirga ega bo'lgan farmakologik faol past molekulyar og'irlikdagi polipeptidlar guruhi bo'lib, ular turli sitokinlar bilan bog'liq signalizatsiya yo'llari bilan yallig'lanish va immun reaksiyalarini muvofiqlashtiradi. Sitokinlar turli embriologik kelib chiqishi bo'lgan hujayralar tomonidan butun tanada ishlab chiqariladi va ularning immun javobidagi tartibga soluvchi rolidan tashqari, asosiy zarar yetkazuvchisi sifatida muhim pleyotrop ta'sirga ega. Hozirgi vaqtda surunkali past darajadagi yallig'lanish va tug'ma immunitet tizimining faollashishi qandli diabet patogenezi bilan chambarchas bog'liq ekanligi e'tirof etilgan. Qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda turli xil yallig'lanish parametrlarining plazma kontsentratsiyasi ko'tariladi, bu kasallikning rivojlanishining kuchli bashoratchisidir. Bu yerda biz intensiv terapiyaga muhtoj bo'lgan COVID-19 bemorlarida adaptiv immun javob dinamikasini o'rganish uchun qonga chiqarilgan bir hujayrali plazmablastlarni tahlil qilamiz. SARS-CoV-2 spike oqsiliga javoban serokonversiyadan oldin periferik plazmablastlar 1-turdagi interferon bilan bog'liq gen ekspression belgisini namoyish etadi; ammo, serokonversiyadan so'ng plazmablastlar bu belgini yo'qotadi, buning o'rniga IL-21 va TGF- $\beta$ 1-induktsiyali gen imzolarini ifodalaydi va birinchi navbatda IgG1 va IgA1 ni hosil qiladi. COVID-19 bemorlarida barqaror immunitet reaksiyasi vaqtida plazmablastlar IgA2 ekspressiyasiga o'tadi va shu bilan TGF- $\beta$ 1 buyrug'ini aks ettiradi. Ularning qonda davom etishiga qaramay, plazmablastlar vafot etgan COVID-19 bemorlarining o'pkalarida topilmaydi va bemor IgA2 dominant SARS-CoV-2 antigeni bilan bog'lanmaydi. Xulosa qilib aytganda, bizning natijalarimiz shuni ko'rsatadiki, og'ir COVID-19 davrida SARS-CoV-2 TGF- $\beta$ 1 tomonidan boshqariladigan va o'zidan boshqa tomonga o'tadigan surunkali immunitet reaksi-

yasini qo'zg'atadi. COVID-19 mikrovaskulyar tromboz va immunitetning buzilishi bilan bog'liq.

Sitokinlar va ularning COVID-19dagi roli

TGF- $\beta$ 1ning buyruk fibrozidagi o'rni

TGF- $\beta$ 1, shuningdek, immun javoblarning muhim regulatori ekanligi ma'lum va og'ir COVID-19 [12] bilan og'rikan bemorlarda fibrozni qo'zg'atadi, hamda qonga plazmablastlarning uzluksiz chiqishi, davom etayotgan immun reaksiyasini aks ettiradi. Dastlab, intensiv terapiya bo'limiga yotqizilganidan keyin birinchi hafta davomida bu immunitet reaksiyasi SARS-CoV-2 ga qarshi qaratilgan, chunki barcha bemorlarda S va N oqsillariga IgG antikori ishlab chiqilgan. Keyinchalik IgA ni ifodalovchi plazmablastlar asosan shakllanadi, TGF- $\beta$ 1 tomonidan B limfotsitlarining ko'rsatmasi bu davom etayotgan jarayonlarni aks ettiradi. Biroq, ularning o'ziga xosligi bilan bog'liq holda, bemorlarning faqat uchdan bir qismi S proteiniga xos IgA ni ifodalaydi va ulardan faqat bittasi S proteiniga xos IgA2 ni, TGF- $\beta$ 1 tomonidan maqsad qilingan antikoriarning terminal sinfini ifodalaydi. Aylanib yuruvchi plazmablastlar klonal ravishda kengayadi va ularning antikori somatik mutatsiyaga uchragan, ammo SARS-CoV-2 ning S yoki N oqsiliga xos emas. Birgalikda bu natijalar shuni ko'rsatadiki, TGF- $\beta$ 1 og'ir COVID-19da surunkali immun javobni tartibga soluvchi asosiy sitokindir, bu immun javob endi SARS-CoV-2 ga yo'naltirilmaydi.

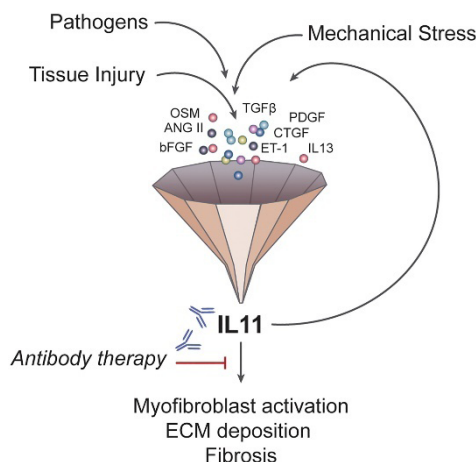
IL-17A DNda yallig'lanishga qarshi vositachi sifatida

IL-17A buyrak shikastlanishining kuchayishi xavfi bilan bog'liq aylanib yuruvchi yallig'lanish oqsili sifatida tavsiflangan. Qizig'i shundaki, aylanma IL-17A darajalari buyrak kasalligining og'irligi bilan bog'liq va normal glyukoza bardoshliligi bo'lgan sub'ektlardan DN bo'lgan va bo'lmagan qandli diabet 2 tur bilan og'rikan bemorlarga asta-sekin kamayadi. Bunga mos ravishda, rivojlangan DN bo'lgan bemorlar plazma va siydikda IL-17A ning past darajalariga ega. Shu bilan birga, Chjan va boshqalar DN bo'lgan bemorlarda CD4 +, CXCR5, + PD-1, +T follikulyar yordamchi hujayralari va plazma IL-6 va IL-17 qiymatlarining sog'lom nazorat bilan solishtirganda o'sishini ko'rsatdilar. Hepatit C virusi sabab jigarning o'tkir yallig'lanishi bilan kasallangan bemorlar orasida IL-17A zardobidagi kontsentratsiyasi 2 tur qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda diabetga chalingan bo'lmagan bemorlar va nazoratchilarga qaraganda yuqori bo'lgan. Ushbu tadqiqotlar DN bilan og'rikan bemorlarda IL-17A ning qon yoki siydik darajasiga qaratilgan bo'lsa-da, buyraklardagi IL-17A ning mahalliy darajalari hali tekshirilmagan. Shuni ta'kidlash kerakki, immun hujayra infiltratsiyasi DN ning asosiy xususiyati hisoblanadi [11]. Faollashtirilgan T hujayralari (CD4+ va CD8+) asosan diabetik buyraklarning buyrak oraliqlarida joylashgan. CD4+, IL-17+ hujayralari IL-17A ishlab chiqarishning asosiy manbai bo'lsa-da, boshqa hujayralar, jumladan, makrofaglar, neytrofillar, tabiiy qotil hujayralar, dendritik hujayralar va mast hujayralari ham ushbu sitokinni ishlab chiqarishi tasvirlangan.

Fibrozning hujayra va molekulyar mexanizmlari

Interleykin (IL)-11 sitokinlarning IL-6 oilasiga kiradi. Interleykin (IL)-11 darajalari tizimli skleroz, revmatoid artrit, o'pka fibrozi, yallig'lanishli ichak kasalligi,

buyrak kasalligi, dori-darmonlar bilan bog'liq jigar shikastlanishi va alkogolsiz steatohepatit kabi fibroinflamatuar kasalliklarning keng doirasi bilan ko'tariladi. IL-11 IL-6 sitokinlar oilasining a'zosi bo'lib, kasallikdagi o'ziga xos va bir-biriga mos kelmaydigan rolini belgilaydigan bir qator o'ziga xos xususiyatlarga ega. IL-11 retseptorlari stromal, epitelial va polarizatsiyalangan hujayralarda yuqori darajada ifodalanadi, bu yerda tabiiy bo'lmagan IL-11 signalizatsiyasi barcha fibroinflamatuar kasalliklar uchun umumiy bo'lgan uchta patologiyani qo'zg'atadi - miofibroblast faollashuvi, parenximal hujayra disfunktsiyasi va yallig'lanish - shu bilan birga to'qimalarning yangilanishiga yordam beradi (3-rasm). Ushbu sitokin juda oz o'rganilgan va IL-11 nashrlari 1990-yillarning boshlarida, asosan noto'g'ri tushunilgan paytda eng yuqori cho'qqiga chiqdi.



**3-rasm. Fibroblastlarda IL-11 ko'p va xilma-xil stimullardan so'ng signal konvergentsiyasi nuqtasida harakat qiladi va fibrozni qo'zg'atuvchi omillar va organ fibrozi o'rtasidagi bog'liqlik.**

ANG II, angiotenzin II; bFGF - asosiy FGF; CTGF, biriktiruvchi to'qima o'sish omili; ET-1, endotelin 1; OSM, onkostatin MA. Bu hujayralarning barchasi CD40L, IL-6, o'sish omili-b1 (TGF-β11), Rantes va MCP-1 kabi proinflamatuar va profibrotik omillarni chiqaradi, ular DN rivojlanishiga sinergik ta'sir ko'rsatadi.

IL-11, IL-6 ga o'xshaydi va ikkalasi ham o'zining quyi oqim signalini boshlash uchun heterodimerik GP130 kompleksini hosil qiladi, ammo mos keladigan geksamerik signalizatsiya komplekslarining shakllanishi farqlanadi. IL-6R immun hujayralarida eng yuqori darajada ifodalanadi bo'lsa, IL-11RA stromal hujayralarda ifodalanadi. fibroblastlar va jigarning yulduzsimon hujayralari shaklida, shuningdek, parenximal hujayralarida, shu jumladan gepatotsitlarda. Shuning uchun, IL-6

biologiyasi birinchi navbatda immunitet funktsiyalari bilan bog'liq bo'lishini kutish mumkin, IL-11 faoliyati esa stromal va parenximal biologiya bilan chambarchas bog'liq. 90-yillardan beri virusli infeksiyalar paytida yuqori IL-11 chiqishi tasvirlangan va yaqinda bir nechta tadqiqotlar bu interleykinni fibroz, surunkali yallig'lanish va hujayradan tashqari matritsani qayta qurish bilan bog'lagan.

#### Xulosa

Yallig'lanish sitokinlari DN patogenezida hal qiluvchi rol o'ynashi mumkin. Sitokin monitoringi DN bilan og'rikan bemorlarda yallig'lanish jarayonining immun holatini baholashga yordam beradi va optimal davolash variantini tanlash uchun diabet rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan bemorlarni aniqlashga yordam beradi. Yuqoridagilarni inobatga olgan holda, COVID-19 tufayli kelib chiqqan qandli diabet bilan kasallangan bemorlarni tashxislash va davolash muammolari yetarli va halokatli deb hisoblaymiz. Prognostik belgilarni aniqlash bo'yicha ilmiy tadqiqotlar yetishmasligini hisobga olgan holda, biz ham o'z oldimizga muammoni o'rganish vazifasini qo'ydik.

#### Adabiyotlar ro'yxati bilan tahririyatda tanishishingiz mumkin

#### COVID-19 BILAN KASALLANGAN QANDLI DIABET 2-TOIFA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA DIABETIK NEFROPATIYANING IMMUNOPATOGENETIK JIHATLARI

Najmutdinova D.K., Miraxmedova X.T., Xudaybergenova D.X.

So'nggi yillarda anamnezidan qandli diabet 2 toifa bo'lgan, COVID-19 bemorlarida asoratlar va o'lim xavfi yuqori bo'lgan dolzarb klinik muammo hisoblanadi. Sharhda bunday noxush oqibatlarining prognozlarini aniqlaydigan mahalliy va xorijiy olimlarning tadqiqotlari ma'lumotlari keltirilgan. Surunkali giperqlikemiya va yallig'lanish, giperkoagulyatsiya va immunitet tizimining muvozanatining COVID-19 bilan kasallangan odamlarda qandli diabet 2 toifa o'lim va kasallikkechishiga salbiy ta'siri aniqlandi. Maqolada qandli diabet umuman infeksiyalarga moyil bo'lib, SARS-CoV-2 bilan kasallanish va holatni og'irlashtirishi mumkin bo'lgan taxminiy patofiziologik mexanizmlar muhokama qilinadi. Eng muhim omillardan biri - giperqlikemiyaning salbiy ta'siri batafsil tavsiflangan.

**Kalit so'zlar:** COVID-19, 2-toifa diabet, IL-11, IL -17a, TGF-β1.

## СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЯ ОККЛЮЗИОННОГО ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ЧЕЛЮСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Хабилов Б.Н., Вахобова М.Б.

## ORTODONTIK DAVOLARDAN KEYIN BEMORLARDA JAG'LARNING OKKLYUZION MUNOSABATLARINING O'ZGARISHINI DIAGNOSTIKA QILISH VA OLDINI OLISH USULLARI

Xabilov B.N., Vahobova M.B.

## DIAGNOSIS AND PREVENTION METHODS OF VARIANCES OF THE OCCLUSAL CONTACTS OF THE JAWS IN PATIENTS AFTER ORTHODONTIC TREATMENT

Khabilov B.N., Vakhobova M.B.

*Ташкентский государственный стоматологический институт*

*Ushbu maqolada ortodontik davolanayotgan bemorlarda patologik okklyuzion munosabatlarni tashxislash va oldini olishning dolzarb muammosini hal qilish bo'yicha so'nggi to'plangan ma'lumotlarning adabiyot sharhi keltirilgan. Nosozliklarni ortodontik davolashda mumkin bo'lgan buzilishlar va ularning oqibatlari ham tasvirlangan. Antagonist tishlar orasidagi aloqa munosabatlarining holatini klinik baholash usullarining xususiyatlari keltirilgan.*

**Kalit so'zlar:** okklyuzion buzilish, ortodontik davolash, interokluzal kontakt, selektiv silliqlash.

*This article presents a literature review of the latest collected data concerning the solution of the current problem of diagnosis and prevention of pathological occlusal relationships in patients undergoing orthodontic treatment. Possible violations and their consequences during orthodontic treatment of malocclusions are also described. The characteristics of methods for clinical assessment of the state of contact relationships between antagonist teeth are given.*

**Key words:** occlusion disorder, orthodontic treatment, interocclusal contact, selective grinding.

Функциональное нарушение окклюзионных контактов зубных рядов или отдельных зубов способны вызвать многочисленные изменения в работе всей зубочелюстной системы, что, в свою очередь может проявляться в виде окклюзионной травмы, дисфункции височно-нижнечелюстных суставов [6,11].

Нарушение распределения функциональной нагрузки при несостоятельном окклюзионном взаимоотношении между зубами-антагонистами приводит к возникновению патологической стираемости твердых тканей зубов, заболеваниям пародонта, а в осложненных случаях – к уменьшению высоты нижней трети лица, потере зубов [3,11,17]. Наиболее частыми причинами нефизиологичных окклюзионных контактов зубов являются врожденные наследственные нарушения прикуса [8]. Несмотря на использование современных методов диагностики и новейших технологий ортодонтического лечения, распространенность зубочелюстных аномалий и деформаций как у детей, так и у взрослых, остается на высоком уровне, и отмечается устойчивая тенденция к ее росту [6,14]. Все это диктует необходимость современного подхода к профилактике нарушений окклюзионного взаимоотношения челюстей у пациентов после ортодонтического лечения и повышения эффективности диагностики данных нарушений [10].

По данным М. Alkilzu и соавт. [19], различные нарушения зубных рядов и прикуса имеются у 87,3% детей. Следует отметить, что у 35-42% обследованных пациентов выявленная патология требует непосредственного ортодонтического лечения [2]. Приведенная статистика свидетельствует о необходимости ранней диагностики и профилактики зубочелюстных аномалий и деформаций [22].

Некоторые исследователи считают, что для предотвращения возникновения зубочелюстных аномалий и деформаций необходимо обращать внимание, прежде всего, на функциональный баланс жевательного аппарата и окклюзионные взаимоотношения зубов уже во временном прикусе [7]. По мнению Е. Larsson (2001), окклюзионные взаимоотношения следует определять у детей в возрасте 2-3-х лет. N. Karaiskos и соавт. (2005) предлагают оценивать эти параметры у школьников в возрасте 6 и 9 лет, а G. Alberti и соавт. (2006) указывают на обязательность проведения подобных исследований только в 9 лет. Несмотря на разногласия по поводу возраста, в котором необходимо оценивать окклюзионные взаимоотношения зубов у детей, авторы высказывают единое мнение о целесообразности этого исследования с целью предупреждения зубочелюстных аномалий, деформаций и их рецидивов после ортодонтического лечения [1,16].

Ряд исследований посвящен диагностике функционального состояния височно-нижнечелюстных суставов и оценке окклюзионных взаимоотношений зубов-антагонистов, так как возникновение дисфункции суставов может быть обусловлено нарушением окклюзионных контактов зубов и, наоборот, неправильное восстановление окклюзионных соотношений является причиной нарушений в работе сустава [12]. Игнорирование этой взаимообусловленности может привести к различным осложнениям со стороны зубочелюстной системы [24].

Ортодонтическое лечение направлено не только на устранение патологии зубных рядов прикуса, парафункций мышц и вредных привычек, но и на нормализацию окклюзионных контактов зубов [18]. Использование брекет-систем для коррекции зубочелюстных аномалий и деформаций [22].

челюстных аномалий и деформаций расширило возможности врачей-ортодонтот и сформировало их представление об идеальности окклюзии, полученной в результате лечения. Однако она далеко не всегда сопровождается множественными стабильными окклюзионными контактами зубов, поэтому подавляющее большинство отечественных и зарубежных авторов подчеркивают необходимость окклюзионного анализа как до, так и после лечения [1].

Для оценки окклюзионных контактов широко применяются различные методы окклюдодграфии с их качественными и количественными характеристиками. В.Ю. Миликевич (1980) описывает визуальный, квазипланиметрический метод флуоресценции окклюзионных листочков. По его мнению, применяется также фотоокклюзия с последующим визуальным контролем в поляризованном свете, фотограмметрия поверхностей окклюзионных контактов, контактный перевод окклюдодграмм одновременно с миллиметровой сеткой на фотобумагу [4].

С. Parma (1960) предложил преждевременные контакты зубов-антагонистов выявлять с помощью восковых или комбинированных пластинок, которые необходимо приготовить заранее. Затем проверяется смыкание передних зубов при их медленном соприкосновении до множественного контакта. В норме, по его мнению, при интактном пародонте первыми соприкасаются центральные резцы, затем боковые и клыки. Правильная последовательность смыкания передних зубов проверяется с помощью бумажных полосок. Их накладывают между антагонистами, и при смыкании зубов они «закусываются» в указанной последовательности. При патологической окклюзии в области передних зубов описанная последовательность смыкания зубов нарушена [9].

Достаточно сложную технологию исследования и коррекции окклюзионных взаимоотношений предложили М.М. Ash и соавт. (2001), А. Bauer, А. Gutowski (1972, 1984), Н. Bottger (1982). С целью выявления участков преждевременного соприкосновения в области передних зубов они рекомендуют использовать бумажные полоски длиной около 5 см, половинная часть которых пропитана краской. Окрашенная часть полосок располагается между исследуемыми зубами. Далее больного просят сомкнуть зубные ряды в положении центральной окклюзии, и по отпечаткам копировальной краски оценивают последовательность возникновения контактов резцов и клыков. Яркие отпечатки красителя на отдельных участках зубов свидетельствуют о наличии преждевременных контактов.

В практической стоматологии используется артикуляционная бумага, окклюзионная фольга и вафельные пластинки, красящий шелк, термобумага, полимерные лаки. Однако эти методы, по мнению С. Casutt и соавт. (2007), недостаточно точны. Методика исследования окклюзионных контактов зубов с помощью артикуляционной бумаги применяется в течение почти 100 лет, и за этот период претерпела очень незначительные изменения. Ранее для использования предлагалась артикуля-

ционная бумага только одной толщины, порядка 30 мкм. В конце 90-х годов прошлого века немецкой фирмой «Bausch» была разработана технология последовательного применения артикуляционной бумаги различной толщины и цвета. Эта технология в настоящее время применяют подавляющее большинство практикующих врачей [5].

Однако подобная технология позволяет лишь найти контактирующие окклюзионные точки и с небольшой долей вероятности определить наличие супраконтакта. Обычно врачи-стоматологи, проводя коррекцию окклюзии, считают, что отпечаток в виде полоски является артефактом», а похожие по форме и размеру отпечатки свидетельствуют об одинаковой силе контактов. Но самая незначительная метка, оставленная артикуляционной бумагой, может свидетельствовать о преждевременном контакте, а по форме и размеру отпечатков нельзя судить об их силовой величине [13]. Кроме того, можно считать неоспоримым фактом то, что артикуляционная бумага не может показать последовательность возникновения контактов во времени. В повседневной практике врач, получая равномерные отпечатки артикуляционной бумаги на всех зубах, вправе полагать, что они контактируют одновременно. А на вопрос пациенту: «Вас больше ничего не беспокоит?», получив положительный ответ, считает, что окклюзия сбалансирована, ориентируясь тем самым на субъективное ощущение пациента.

Для регистрации окклюзионных контактов и последующего их анализа F.A. Basciftci и соавт. (2007) использовали окклюдодграмму, изготовленную по следующей методике: в проволочную рамку по величине зубной дуги помещали зуботехнический воск толщиной 0,2 мм, светопроницаемость которого с помощью специального наполнителя доводили до нулевых значений. Разогретую над пламенем горелки восковую заготовку вводили в полость рта и смыкали зубные ряды пациента в центральной окклюзии. После охлаждения окклюдодграммы переводили фотоотпечатки масштабом 1:1 на фототехническую пленку (перед началом анализа фотоокклюдодграмм в денситометре проводили корректировку) [15]. Полный анализ окклюдодграммы возможно провести на сканирующем денситометре «Chromoscan-3», который позволяет получать не только графическое изображение регистрируемых отпечатков окклюзионных контактов; но их площадь и плотность сжатия с подробным анализом этих величин [20]. Это дает возможность осуществлять сравнительный анализ общей плотности окклюзионных контактов, их площади до и после ортопедического и/или ортодонтического лечения. По мнению авторов при определении доминирующей стороны жевания, эта методика дает объективную информацию, позволяющую с помощью клинических проб и приемов достоверно определять тип жевания и вносить соответствующие коррективы при протезировании [1].

Практически все существующие в настоящее время методы коррекции окклюзии основываются в итоге на субъективных ощущениях пациента и позво-

ляют оценивать только топографию окклюзионных контактов. Следует отметить, что вопрос о преимуществах какого-либо из них остается дискуссионным.

С.А. Блум и соавт. (2002), L. Olthoff и соавт. (2007) оценивали окклюзионную морфологию с помощью CAD/CAM-технологии и артикулятора. Для изучения пространственных взаимоотношений был выбран правый нижний моляр. Установлено, что для предупреждения их нарушений требуется значительная адаптация окклюзионной поверхности моляров к движениям нижней челюсти [23].

L.W. Olthoff (2000), M. Lauren, F. McIntyre (2008) применяли CAD/CAM-систему, позволяющую осуществлять цифровой контроль артикуляции и окклюзии при создании окклюзионных шин. S. Murata (2007) для изучения окклюзии использовал аналитический метод у 61 пациента в возрасте 18 лет с открытым прикусом и у 47 пациентов того же возраста с глубоким прикусом. Автор пришел к выводу, что данный метод не эффективен при определении гнатостатических различий [17].

В.Н. Михеев (2004) установил, что у лиц в возрасте 21-58 лет площадь окклюзионных контактов верхних боковых зубов находится в пределах 3,2-4,0 мм<sup>2</sup>, нижних боковых зубов – 2,6-3,6 мм<sup>2</sup>.

На основании полученных данных автор проводил конструирование окклюзионных взаимоотношений, которое обосновала И.В. Джамбровская (2004) с помощью метода математического моделирования [21].

Таким образом, описанные методы исследования окклюзионных взаимоотношений зубных рядов или отдельных групп зубов имеют как положительные, так и отрицательные стороны, поэтому необходим поиск наиболее оптимального и результативного метода оценки межокклюзионного контакта зубов-антагонистов.

**Со списком литературы можно ознакомиться в редакции**

#### **СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЯ ОККЛЮЗИОННОГО ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ЧЕЛЮСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Хабиллов Б.Н., Вахобова М.Б.

*Представлен обзор литературы, посвященной диагностике и профилактике патологических окклюзионных взаимоотношений у пациентов, прошедших ортодонтическое лечение. Описаны также возможные нарушения и их последствия при ортодонтическом лечении аномалий прикуса. Приведена характеристика методов клинической оценки состояния контактных взаимоотношений зубов антагонистов.*

**Ключевые слова:** нарушение окклюзии, ортодонтическое лечение, межокклюзионный контакт, избирательное пришлифовывание.



## ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Худайберганова Н.Х., Аликулов И.Т., Талипов Р.М., Нарзиев Н.М.

## REAKTIV ARTRITNING ETIOPATOGENITIK KECHISHINING ZAMONAVIY YONDASHUVI

Xudayberganova N.X., Aliqulov I.T., Talipov R.M., Narziev N.M.

## MODERN INFORMATION FEATURES OF THE ETHIOPATHOGENITIC COURSE OF REACTIVE ARTHRITIS

Khudayberganova N.Kh., Alikulov I.T., Talipov R.M., Narziev N.M.

Ташкентская медицинская академия

*Reaktiv artrit – bo'g'imlar yallig'lanishi bilan kechuvchi, unga assotsirlangan urogenital yoki ichak infeksiyasi sabab bo'lishi mumkin. Kasallik bilan ko'pincha mehnatga layoqatli yoshdagilar kasallanadi. Reaktiv artritning klinik ko'rinishi geterogen bo'lib, periferik bo'g'inlar va bo'g'im shikastlanishi bilan tizimli namoyon bo'lishi mumkin. Kasallikning diagnostikasi murakkab va patogenezini aniqlashni talab qiladi. Maqolada kasallikning etiologiyasi, patogenezini va diagnostikasi bo'yicha dolzarb ma'lumotlar sharhi keltirilgan.*

**Kalit so'zlar:** reaktiv artrit, xlamidiya.

*Reactive arthritis is an inflammatory joint disease associated with a trigger urogenital or intestinal infection. The disease most often affects young men of working age. The clinical picture of reactive arthritis is heterogeneous, with damage to peripheral joints and the axial skeleton, and systemic manifestations are possible. Diagnosis of the disease is complex and requires identification of the pathogen. The review provides current information on the etiology, pathogenesis and diagnosis of the disease.*

**Key words:** reactive arthritis, chlamydia.

Реактивный артрит (РеА) – заболевание из группы спондилоартритов (СпА), которое характеризуется воспалительным поражением суставов, ассоциированным с триггерной инфекцией, как правило, у генетически предрасположенных лиц. Заболеванию подвержены лица в возрасте 20-40 лет, чаще мужчины [2]. Около 85% пациентов с РеА являются носителями HLA-B27 антигена [13]. Длительное время для определения РеА, ассоциированного с урогенитальной инфекцией, использовали термин «болезнь Рейтера» (уретеро-около-синовиальный синдром). В последние годы по вопросам терминологии РеА и болезни Рейтера ведутся дискуссии [9]. Болезнь Рейтера – системное заболевание, воспалительное поражение суставов ассоциировано с инфекцией *Chlamydia trachomatis*, приобретенной сексуальным путем, и сочетается с уретритом и простатитом у мужчин, цервицитом и сальпингитом у женщин, а также с поражением глаз и кожи. При наличии поражения урогенитальной системы, суставов, глаз и кожи говорят о тетраде Рейтера, при отсутствии поражения кожи – о триаде Рейтера. Это заболевание было описано военным врачом Гансом Рейтером в 1916 г. Выделяют спорадическую форму, или болезнь Рейтера, связанную с сексуально приобретенной инфекцией, и эндемическую (синдром Рейтера), ассоциированную с триггерной инфекцией, приобретенной несексуальным путем (постдизентерийная, постэнтероколитическая).

Этиологическими факторами (триггерами) РеА являются *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejune*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium* и *Shigella flexneri*. Артриты, развитие

которых связано со стрептококковой, боррелиозной, бруцеллезной, вирусной инфекцией, не относятся к РеА [19]. При доказательстве триггерной инфекции диагноз должен иметь этиологическую характеристику. Например, при обнаружении хламидийной инфекции артрит называют хламидия индуцированным РеА. Хламидия индуцированные артриты вызывает *Chlamydia trachomatis*, представляющая собой патогенные облигатные внутриклеточные грамотрицательные бактерии. Хламидии имеют клеточную стенку, состоящую из внутренней цитоплазматической и наружной мембран, имеющих двойную структуру. Во внутриклеточном цикле развития возбудитель существует в двух морфологических формах: «элементарные тельца» – зрелая форма бактерий, приспособлена к существованию во внешней среде, обладает патогенными свойствами, мало подвержена действию антибиотиков; и «ретикулярные, или инициальные, тельца» – внутриклеточные формы, не приспособленные к выживанию во внешней среде, обеспечивающие репродукцию микроорганизма и поддающиеся физико-химическим воздействиям вследствие отсутствия электронноплотного нуклеотида [6,7].

Поражения мочеполового тракта у человека вызывают урогенитальные серотипы хламидий – E, F, G, H, J, D, K, I и E]. Роль генитальных микоплазм (*Ureoplasma ureoliticum*, *Mycoplasma hominis*) в развитии артритов, ассоциированных с урогенитальной инфекцией, остается спорной. Микоплазмы отличаются отсутствием истинной клеточной стенки, что обеспечивает их устойчивость к антибиотикам, воздействующим на клеточную стенку, а также низкую способность индуцировать выработку антител.

Генитальные микоплазмы, часто обнаруживаемые здоровых людей, являются нормальными представителями сапрофитной флоры уретры у мужчин. У женщин *Mycoplasma hominis* часто является причиной воспалительных заболеваний гениталий, однако нет достоверных данных о связи этой инфекции с артритом.

Основную роль в патогенезе РеА играют иммунопатологические процессы, связанные с развитием гипериммунного ответа на инфекционный агент, находящийся внутри сустава или экстраартикулярно. Триггерные факторы (например, хламидии и иерсинии) способны инициировать цитотоксический Т-клеточный ответ, что приводит к пролиферации и активации Т-лимфоцитов CD8+, которая вызывает повреждение синовиальной оболочки и, следовательно, развитие артрита [1,3]. Существует патогенетическая гипотеза «антигенной мимикрии» бактерий, имеющих общие антигенные детерминанты с HLA-системой, что обеспечивает перекрестное реагирование образующихся антител не только с чужеродными, но и с собственными антигенами.

Роль антигена HLA-B27 в развитии РеА также находит объяснение в теории «артритогенного пептида», суть которой заключается в том, что HLA-B27 представляет артрит индуцирующий пептид (компонент клеточной стенки триггерных микроорганизмов) цитотоксическим Т-лимфоцитам из популяции CD8+, запуская иммунный воспалительный ответ. При хламидия индуцированных артритах проникновение хламидий в организм человека происходит при половом контакте, что приводит к возникновению уретрита, простатита, везикулита у мужчин, эндоцервицита, уретрита и сальпингита у женщин. Первичным очагом хламидийной инфекции могут быть проктит и фарингит (при сексуальных перверсиях). Возможен неполовой путь, например, бассейновый конъюнктивит. Заражение новорожденных может возникать от больной матери внутриутробно или во время родов. Дальнейшее развитие событий зависит от генетической предрасположенности конкретного индивидуума (наличия или отсутствия HLA-B27), состояния неспецифических факторов защиты (активность комплемента, бактерицидная способность сыворотки крови и др.).

При невозможности контролировать процесс распространения инфекции возникает инфекционная антигенемия [5,12]. Эти процессы составляют основу первой стадии заболевания – инфекционно-токсической. В этой стадии происходит образование антител, циркулирующих иммунных. Считается, что в формировании поражений суставов при РеА ведущее значение имеют не воспалительные изменения суставного хряща, синовиальных оболочек, а первично возникающие энтезиты – воспалительно-деструктивные, кальцифицирующие поражения соединительнотканых околосуставных структур, связок, сухожилий вблизи мест прикрепления к кости. Возможно, именно этот механизм поражения ответствен за нередко возникающее воспаление соединительнотканых структур стенки аорты, полу-

лунных клапанов устья аорты с формированием порока.

#### **Классификационные критерии РеА [4].**

##### *1. Большие критерии:*

##### **1.1. артрит (2 критерия из 3):**

- асимметричный,
- моно- или олигоартрит,
- артрит суставов нижних конечностей.

##### **1.2. предшествующая клинически выраженная инфекция:**

- уретрит/цервицит (дизурия), предшествующие артриту в течение до 8 недель,
- энтерит, предшествующий артриту в течение до 6 недель.

*2. Малые критерии:* 2.1. лабораторное подтверждение триггерной инфекции. Достоверный диагноз РеА выставляется при наличии обоих больших критериев и малого критерия. РеА считается вероятным при наличии первого большого критерия и малого критерия, а также при наличии только больших критериев. Лабораторная диагностика – общий анализ крови: отсутствуют специфические изменения. Возможно увеличение СОЭ, лейкоцитоз, анемия, тромбоцитоз. Биохимический анализ крови: увеличено содержание С-реактивного белка, фибрина. Ревматоидный фактор в диагностическом титре не определяется. Общий анализ мочи: характерны признаки воспалительного процесса (лейкоцитурия, протеинурия). Для выявления уретрита целесообразно выполнить трехстаканную пробу мочи, при этом патологические изменения наиболее четко выявляются в первой порции. Определение антигена HLA-B27: определение антигенов системы HLA осуществляется посредством использования комплемент зависимого лимфоцит токсического теста (метод Терасаки) или полимеразной цепной реакции. Наличие антигена HLA-B27 обнаруживается у 60% пациентов с РеА и у 80-95% пациентов с болезнью Рейтера. Выявление ВИЧ-инфекции: все пациенты с РеА, прежде всего, ассоциированными с урогенитальной инфекцией, должны быть обследованы на ВИЧ-инфекцию. У пациентов с иммунодефицитом различного происхождения течение РеА более тяжелое и прогноз менее благоприятный. Исследование синовиальной жидкости: характерно воспалительное изменение синовиальной жидкости, лейкоцитоз и нейтрофилез, низкая вязкость [14,17]. Необходимо исследование на кристаллы мочевой кислоты, а также посев синовиальной жидкости на питательные среды для исключения септического артрита. Идентификация триггерного микроорганизма: наиболее доказательно выявление триггерной инфекции культуральным методом. Косвенными признаками доказательства наличия инфекции являются иммунологические методы (определение антител к инфекционным агентам или их антигенам), а также амплификация фрагментов нуклеиновых кислот микроорганизмов (ПЦР). Для выявления хламидийной инфекции необходимо использовать как минимум два различных метода, один из которых – ПЦР. Для доказательства роли энтеробактерий в этиоло-

гии РеА необходимо выполнить посев кала и серологические реакции (определение уровня антител в сыворотке крови) [10,11].

**Выявление хламидийной инфекции осуществляется следующими способами [18,20].**

1. Микроскопия выполняется с использованием окраски полихромными анилиновыми красителями. Классическим методом является обнаружение цитоплазматических включений хламидий в эпителиальных клетках материала, окрашенного по Романовскому – Гимзе. Элементарные тельца при этом окрашиваются в красный или фиолетовый цвет, а ретикулярные тельца – в синий или голубой. Вследствие низкой чувствительности (не более 15%) и специфичности, высокой частоты ложноположительных результатов применение этого метода для диагностики хламидиоза ограничено.

2. Прямой иммунофлюоресцентный анализ позволяет с помощью меченых флюоресцином моноклональных антител выявить в материале видо- или родоспецифические антигены хламидий, а также при использовании некоторых тест-систем – элементарных и ретикулярных телец. Непрямой иммунофлюоресцентный анализ позволяет выявлять антитела к антигенам хламидий в сыворотке крови пациентов. Учет реакции проводится при люминесцентной микроскопии. Специфическим является ярко-зеленое свечение в виде точек или овалов внутри, или на поверхности эпителиальных клеток, окрашенных в оранжевый цвет. Результат считается отрицательным при отсутствии специфического ярко-зеленого свечения при условии присутствия в исследуемом материале не менее 10 эпителиальных клеток. Чувствительность метода составляет около 80%. Недостатки метода – субъективизм оценки результатов исследования, а также возможность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

3. Иммуноферментный анализ основан на выявлении специфических антител в сыворотке крови, в секрете предстательной железы. Существует большое количество разнообразных тест-систем для выявления антител к хламидиям, при их использовании необходимо правильно интерпретировать полученные результаты. При остром процессе вырабатываются иммуноглобулины класса М против липополисахаридного антигена хламидий. Определить эти антитела можно уже в течение первой недели от начала заболевания, а также в первые дни при обострении хронического процесса. Далее постепенно происходит изменение продукции иммуноглобулинов класса М на иммуноглобулины класса А (примерно в течение 10 дней), а затем нарастает количество иммуноглобулинов класса G (примерно в течение 15-20 дней). При реинфекции (повторном заражении) происходит нарастание титров иммуноглобулинов класса G. При хронической инфекции иммуноглобулины классов G и A сохраняются на определенном уровне без существенных колебаний. Метод иммуноферментного анализа отличается автоматизированным учетом результатов реакции, возможностью одновременного обследо-

вания большого количества больных, чувствительность составляет около 80% [15,21]. Для увеличения достоверности результатов анализа рекомендуется использовать аналогичные тест-системы разных производителей.

4. Полимеразная цепная реакция основана на амплификации фрагмента ДНК микроорганизма с использованием ДНК-полимеразы. Основные типы наборов для диагностики хламидиоза: ген для выявления основного белка наружной мембраны хламидий – Omp 1, рибосомальный ген 16S, а также ген плазмиды хламидий. Чувствительность метода составляет 70-80%. Недостаток метода: высокая стоимость оборудования для выполнения ПЦР. Принципиально важным моментом является необходимость использования высококачественных праймеров.

5. Серологическая диагностика основана на использовании реакции связывания комплемента и реакции пассивной гемагглютинации. Реакция связывания комплемента считается положительной при титре антител выше 1:64, что бывает при тяжелых формах хламидиоза. Недостатки метода: невозможность использования этих исследований для диагностики острых процессов вследствие низких титров антител, невозможность идентификации антител различных классов. Реакция пассивной гемагглютинации используется для первичного скрининга на хламидийную инфекцию.

6. Культуральный метод осуществляется с использованием клеток, чувствительных к хламидиям: McCoу, Hela-229, ВНК-21 и др. Чувствительность метода – около 80%, специфичность – 100%.

Таким образом, для выявления хламидиоза необходимо использовать не менее двух методов его диагностики, один из которых – полимеразная цепная реакция. «Золотым» стандартом диагностики хламидиоза является культуральный метод.

*Инструментальная диагностика.* Всем пациентам проводится рентгенологическое исследование периферических суставов, позвоночника и сакроилеальных сочленений. При остром процессе рентгенологические признаки поражения суставных структур, как правило, отсутствуют. При выраженном синовите периферических суставов определяется расширение суставной щели. Весьма вероятно выявление отека мягких тканей сустава (периартрит), субэнтезиального остеоита, а при длительно существующих энтезитах могут возникать субэнтезиальные эрозии (эрозии в месте прикрепления к костям связок и сухожилий). При хроническом процессе формируется субхондральный склероз, периостит и пролиферация костной ткани. Не исключается при РеА и костный эрозивный процесс, который чаще возникает в мелких суставах стоп. Характерно формирование остеофитов, пяточных шпор (остеофитов на задней или нижней поверхности пяточных костей), синдесмофитоза позвонков, параспинальных кальцинатов (оссификатов) [8,16].

Таким образом, РеА является заболеванием, которое может быть излечено при условии ранней эрадикации триггерной инфекции и адекватной противовоспалительной терапии суставного синдрома.



---

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

**СОВРЕМЕННЫЕ СВЕДЕНИЯ ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА**

Худайбергана Н.Х., Аликулов И.Т., Талипов Р.М., Нарзиев Н.М.

*Реактивный артрит является воспалительным заболеванием суставов, ассоциированным с триггер-*

*ной урогенитальной или кишечной инфекцией. Заболеванием чаще страдают молодые мужчины трудоспособного возраста. Клиническая картина реактивного артрита гетерогенна, с поражением периферических суставов и осевого скелета, возможны системные проявления. Диагностика заболевания сложна и требует идентификации возбудителя. В обзоре приводятся современные сведения об этиологии, патогенезе и диагностике заболевания.*

**Ключевые слова:** реактивный артрит, хламидии.



## ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ДИФфуЗНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Шукүрова Ф.Н., Каримов М.Ш.

## РЕВМАТОИД АРТРИТДА СУРУНКАЛИ ДИФфуЗ ЖИГАР КАСАЛЛИКЛАРИ КЛИНИК КЕЧИШИНИ БАҲОЛАШДА МОЛЕКУЛЯР ДИАГНОСТИКА ИМКОНИЯТЛАРИ

Шукүрова Ф.Н., Каримов М.Ш.

## THE POSSIBILITIES OF MOLECULAR DIAGNOSTICS IN EVALUATION THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Shukurova F.N., Karimov M.Sh.

Ташкентская медицинская академия

*Кўпгина тадқиқотларга қарамай, РА ва жигар касалликлари билан оғриган беморларни даволаш усулларидан фойдаланиш бўйича аниқ фикр ҳали ҳам мавжуд эмас. Агар биз микроРНКларнинг ифодаланишига қараб РАда жигар шикастланишининг этиологияси ва патогенезини аниқлаб олсак ёки ушбу биомаркерлар бўйича РАда жигар шикастланиши хавфи гуруҳларини стратификация қилсак, ушбу коморбид патологияларни даволашда маълум ютуқларга эришиш мумкин бўлади.*

**Калит сўзлар:** сурункали диффуз жигар касалликлари, ревматоид артрит, микроРНК 122, микроРНК 221.

*According to the literature, the use of determination of microRNA (miRNA) expression as a molecular diagnostic marker in this category of patients may be highly effective in solving these complications. Despite many studies, there is still no clear opinion regarding the use of treatment methods for patients with RA and liver diseases. If we can clarify the etiology and pathogenesis of liver damage in RA depending on the expression of microRNAs or stratify risk groups for liver damage in RA according to these biomarkers, it will be possible to achieve some progress in the treatment of these comorbid pathologies.*

**Key words:** chronic diffuse liver diseases, rheumatoid arthritis, microRNA 122, microRNA 221.

Хотя печень часто не считается органом-мишенью поражения при первичных заболеваниях, патологические состояния в печени иногда возникают как вторичные заболевания на фоне первичных заболеваний, иногда в результате токсичности лечения первичного заболевания и осложнений внепеченочных заболеваний. В каждом из упомянутых выше случаев врачу-ревматологу очень важно знать порядок своевременного выявления и диагностики поражения печени. Ревматоидный артрит (РА) часто ассоциируется с вторичными патологиями печени вследствие ее аутоиммунных заболеваний (особенно аутоиммунный гепатит – АИГ), прямого поражения паренхимы печени или присутствия лекарственных препаратов (особенно метотрексата и стероидов) в печени. Кроме того, следует отметить влияние иммунодепрессантов на основные вирусные инфекции, особенно на вирусные гепатиты. Перекрывание моделей заболеваний во многом обусловлено генетическими детерминантами, и оба заболевания имеют общие локусы восприимчивости. Раннее выявление РА-подобных аспектов при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП) важно, поскольку такая коморбидность влияет на течение и прогноз заболевания.

РА – одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний, которое следует отличать от внесуставных системных поражений, связанных с РА. Поэтому в этих двух случаях осложнения заболевания и методы лечения различны. При соблюдении известных рекомендаций можно персонализировать иммунный статус печени и контролировать

ревматические проявления при ХДЗП и РА. Такое сотрудничество гепатологов и ревматологов может привести к прорывам в решении сложных мультидисциплинарных проблем.

**Печеночные проявления ревматоидного артрита.** Известно, что РА проявляется преимущественно поражением суставов. Однако важно помнить о внесуставных клинических проявлениях РА, которые наблюдаются примерно у 40% больных РА [14]. Внесуставные клинические проявления РА могут проявляться заболеваниями различных органов, в том числе глаз, легких, кожи, сердца и нервной системы [10]. По общему мнению, поражение печени не является внесуставным клиническим проявлением РА [21], однако некоторые специалисты считают, что печеночные проявления РА встречаются у 6-74% пациентов с РА [23]. Незначительное повышение уровня аминотрансфераз или щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилпептидазы по неизвестным причинам иногда считают печеночным проявлением РА. То есть патологические состояния, возникающие в печени вследствие неизвестной этиологии, иногда называют печеночным проявлением РА.

Патогенез заболевания печени, определяемого как печеночное проявление РА, до сих пор неясен. В настоящее время имеется ряд данных, подтверждающих важную роль печени в модуляции иммунного ответа при аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваниях [22]. При гистопатологическом анализе пораженной печени часто выявляют общие, т.е. неспецифические изменения, такие как гиперплазия клеток Купфера, увеличение отложе-

ния липофусцина в центральных долях, инфильтрация воспалительными клетками в порталных трактах [8]. Однако при ограниченном повышении содержания щелочной фосфатазы не всегда можно различить, вызвана это поражением печени или суставов.

**Ревматоидный артрит и первичные заболевания печени.** Исключение или подтверждение первичных заболеваний печени с повышенной активностью печеночных ферментов у больных РА или клиническими проявлениями далеко зашедшего заболевания печени при РА требует дополнительных и тщательных исследований [23]. Первичные заболевания печени, связанные с РА, включают аутоиммунные заболевания печени.

Известно, что пациенты с некоторыми аутоиммунными заболеваниями имеют более высокую предрасположенность к другим аутоиммунным заболеваниям, что подтверждено и для больных РА [6]. Наиболее распространенными аутоиммунными патологиями печени у больных РА являются первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ), АИГ и первичный склерозирующий холангит. По данным R. Роузон и соавт. [20], ПБЦ выявляют у 1-10% больных с диагнозом РА. ПБЦ – аутоиммунное хроническое холестатическое заболевание печени. Диагноз ПБЦ основывается на положительности двух из трех критериев: повышении уровня щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилпептидазы, наличии антимитохондриальных антител (АМА) и гистологических особенностях ПБЦ. При ПБЦ имеется лишь небольшая группа АМА-положительных пациентов с нормальными значениями ферментов печени. Альтернативно АМА не выявляется примерно у 5-10% пациентов согласно диагнозу ПБЦ, основанному на холестазае и гистологии (АМА-негативные ПБЦ). Наличие АМА у пациентов с диагнозом РА указывает на наличие ПБЦ или развитие его во время РА [15].

G.W. Wong, M.A. Heneghan считают, что часто отмечается коморбидное течение РА и ХДЗП, в том числе АИГ, то есть несколько типов аутоиммунных заболеваний сочетаются у 20-50% больных с АИГ. У 10-60% этих больных выявляют неспецифические, иногда переходящие боли в суставах. Иногда, наряду с болью, возникают припухлости суставов. Авторы отмечали РА у 2-4% пациентов с диагнозом АИГ. У большинства больных симптомы этих поражений суставов исчезают в течение нескольких дней после начала иммуносупрессивной терапии. Однако у некоторых пациентов с АИГ наблюдались боли и скованность в суставах, которые сохранялись даже при исключении из схемы лечения и прекращении приема противовоспалительных стероидов (НПВП).

ХДЗП, в частности гепатотропные вирусы, могут быть одним из триггеров, участвующих в формировании РА. Некоторые исследователи утверждают, что у больных с системными заболеваниями соединительной ткани снижение защиты от вирусов (что обусловлено как основным заболеванием, так и иммуносупрессивной терапией) является причиной выявления у них коинфекций [3].

Согласно результатам исследований, вирус гепатита С (ВГС, HCV) наблюдается у 0,7-8% больных ревматоидным артритом, а РА – у 5-15% больных вирусным гепатитом С. Этот показатель объясняется следующей ситуацией: высокий уровень ревматоидного фактора (РФ) играет стимулирующую роль в отношении иммунных комплексов, циркулирующих в крови, и препятствует распространению HCV-инфекции. Однако эта информация о коморбидном течении РА и ВГС-инфекции у достаточного числа пациентов не изучена [24]. Антитела к ВГС обнаружены в сыворотке крови, синовиальной жидкости и слюне. Сложность интерпретации вовлечения HCV-инфекции в общий суставной синдром связана с одинаковым поражением мелких проксимальных суставов кистей при обоих заболеваниях, но у больных с подтвержденным диагнозом РА и выявлением антител к HCV преобладают тендосиновит ладоней, туннельный синдром запястья и тендосиновит мелких суставов. Присоединение синдрома Стилла наблюдается и у взрослых пациентов с HCV-инфекцией [13]. Некоторые авторы обосновали эту ситуацию следующим клиническим примером: у больного гепатитом после переливания крови был диагностирован серопозитивный РА. У этого пациента РА развился через три года после положительного результата теста на антиген ВГС. Генетический материал пациента содержал гены HLA-DR4 и HLA-BW54, тесно связанные с РА [1].

**Возможности молекулярной диагностики и инструментальных методов исследования хронических диффузных заболеваний печени при РА.** Повышение скорости и эффективности ранней диагностики сложных сопутствующих патологий, таких как РА и ХДЗП, требует внедрения высокочувствительных и специфичных биомаркеров. Оценка развития, клинического течения и осложнений этих заболеваний также во многом зависит от исследования ХДЗП и биомаркеров РА. Биомаркеры также важны при разработке индивидуальных планов лечения. За последние два десятилетия, которые мы можем назвать новой эрой молекулярной диагностики, был достигнут большой прогресс в изучении взаимодействий между генами, их продуктами и факторами окружающей среды. Особенностью эпигенетической регуляции является то, что с ее помощью изменения экспрессии генов происходят без повреждения структуры ДНК, и это изменение может стабильно передаваться на протяжении нескольких поколений.

Важным направлением эпигенетики является изучение свойств эпигенома в различных тканях организма в норме и при патологии. Активность многих генов специфична во времени и пространстве: такие гены экспрессируются только на определенных стадиях дифференцировки клеток и/или в определенных тканях организма. В целом у взрослых одновременно работает более 20% всех генов. Необходимый уровень активности каждого гена в нужное время и в определенном месте в основном обеспечивается эпигенетическими механизмами.

Выделяют три уровня эпигенетической регуляции и, соответственно, три ее основных механизма: геномный (метилование ДНК), протеомный (модификация белков) и транскриптомный (регуляция с помощью РНК, прежде всего микроРНК) [11].

**Структура, функции и методы исследования микроРНК как эпигенетического агента в развитии и течении заболеваний.** Хроническое воспаление печени может переходить в тяжелый фиброз и цирроз печени при таких патологических состояниях, как HBV, HCV-инфекции, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и ряд метаболических заболеваний. Известно, что до 90% случаев гепатоцеллюлярной карциномы возникают на фоне цирроза или фиброза печени. Согласно результатам исследований последних лет, микроРНК могут служить новыми биомаркерами в диагностике заболеваний и обеспечить новую стратегию генной терапии с использованием технологий микроРНК [17].

Появление и эволюция системы микроРНК привели к значительному увеличению пластичности белковых взаимодействий ДНК-РНК. Удалось сформировать несколько связей между разными генами, а также между генами и их продуктами, опосредованными сигналами РНК, что привело к появлению многофункциональных интегрированных белковых комплексов. Информация обо всех известных изученных к настоящему времени микроРНК собрана в международной электронной базе данных miRBase, которая на сегодняшний день содержит информацию примерно о 3000 зрелых микроРНК человека. Они регулируют экспрессию более 30% генов, контролирующих информацию о структуре белков, что делает их одними из наиболее важных генных регуляторов [17].

Регуляторная природа микроРНК характеризуется увеличением или снижением экспрессии клеточных микроРНК, что наблюдается практически при всех патологических состояниях. То есть этим объясняется их разная экспрессия в биологических жидкостях при разных патологических процессах, а экспрессия циркулирующих микроРНК представляет интерес как неинвазивные биомаркеры патологических состояний.

Если пути биологического появления микроРНК в организме aberrantны (отклоняются от нормы), они могут стать основными участниками многих патологических процессов. Биологический процесс может управляться на нескольких уровнях и приводить к уменьшению или увеличению количества микроРНК в клетке. Таким образом, контроль биологических процессов в организме может быть нарушен, или aberrantное проявление может быть генетическим. Следовательно, можно сказать, что aberrantная экспрессия микроРНК может происходить вследствие хромосомной делеции, амплификации, транслокации или очень небольших мутаций генов. Внутренние факторы также могут влиять на экспрессию микроРНК. Кроме того, нарушают их экспрессию аномалии белков, возникающие на разных стадиях созревания микроРНК [2].

**МикроРНК является потенциальным неинвазивным биомаркером для ранней диагностики развития и прогрессирования ХДЗП при РА.** Углубленные исследования в области молекулярной биологии привели к появлению новых подходов, таких как изучение микроРНК. Было обнаружено, что по сравнению с мРНК или белками микроРНК как биомаркеры напрямую и более тесно связаны с клеточной геномной активностью. Это заставило рассматривать биомаркеры в качестве эффективного дополнительного метода к общепринятым методам (гистологическому анализу) уточнения и верификации клинического диагноза. Они подвергаются менее глубокому воздействию, чем мРНК, особенно за счет некоторых посттранскрипционных модификаций. Кроме того, при сравнении микроРНК и белков чувствительность, достигнутая для микроРНК благодаря qRT-PCR, в настоящее время количественно выше, чем для белков. Кроме того, микроРНК более стабильны в жидкостях организма, чем мРНК. Причина в том, что большинство микроРНК транспортируются в микровезикулярной, экзосомальной, липосомальной формах, в которых липидные оболочки или липопротеиновые комплексы защищают их от действия РНКаз биологических жидкостей. В зависимости от этих способов транспорта (везикулярного или невезикулярного) ценность микроРНК как биомаркеров также варьирует.

Невезикулярные формы могут отражать повреждение и гибель клеток из-за тканеспецифического апоптоза или некроза в исследованиях микроРНК, которые обнаруживаются в этих тканях. Действительно, некоторые микроРНК обладают очень сильной клеточной специфичностью (например, miR-122 для гепатоцитов). МикроРНК в микровезикулярной форме отражают другие процессы. Профиль микроРНК, содержащихся в экзосомах, частично специфичен для секретирующей его клетки и модифицируется в зависимости от физиологических или патологических условий. Таким образом, опухолевые клетки не развивают нормальный профиль микроРНК в организме. Следовательно, анализ микроРНК в жидкостях организма может отражать молекулярные изменения в клетках и предоставлять информацию, помогающую принимать диагностические и терапевтические решения [27].

В настоящее время интерес к биомаркерам объясняется не только прогрессом в диагностике или мониторинге лечения заболеваний, но и тем, что обнаружение их раньше клинических проявлений заболеваний позволяет прогнозировать возникновение, а также течение заболевания еще до появления его симптомов или осложнений (стратификация риска – стратификационный подход).

Если рассматривать микроРНК и гепатобилиарную систему, то нетрудно понять, что эти молекулы необходимы для развития печени в период эмбриогенеза и детского возраста, а также для клеточного метаболизма на протяжении всей жизни организма. В последние годы выявлена важная роль некоторых микроРНК в патогенезе различных заболеваний, в

том числе аутоиммунных заболеваний печени, вирусных гепатитов, НАЖБП и тяжелых патологий, таких как гепатоцеллюлярная карцинома, но из-за некоторых противоречий в этих данных необходимо дальнейшее изучение этих процессов.

Эффект микроРНК связан с их неполной гибридизацией с 3'-нетранслируемым участком мРНК с комплементарными сайтами (side). МикроРНК отражают различные биологические функции, связанные с патогенезом НАЖБП, включая регуляцию метаболизма липидов и глюкозы, окисление, эффекты эндоплазматической сети, дифференцировку клеток, воспаление, апоптоз и т. д. Было показано, что сверхэкспрессия miR-34a увеличивает ацетилирование p53 и активирует p53-индуцированный апоптоз гепатоцитов вследствие усиления экспрессии сиртуина 1 (SIRT1) на экспериментальных моделях крыс [7]. Снижение экспрессии miR-34a приводит к активации транскрипционных факторов, участвующих в гомеостазе организма: сообщалось, что  $\alpha$ -рецептор НАЖБП, активированный пролифераторами пероксисом (PPAR $\alpha$ ), и 5'AMF – протеинкиназами, вызывает снижение уровень липидов и снижение стеатоза в культуре клеток.

В экспериментальной модели НАСГ на животных снижение экспрессии miR-21 приводит к активации генов, ответственных за регенерацию тканей и развитие фиброза печени: индуцируемого гипоксией фактора 1- $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) и семейства протеинкиназ [9]. miR-21 оказывает профибротическое действие, стимулируя экспрессию трансформирующего фактора роста (TGF $\beta$ ), основного медиатора фиброгенеза, сигнального каскада SMAD, а также деградацию молекул межклеточного матрикса и инфильтрацию фибробластов [19].

МиРНК-122 является наиболее распространенной микроРНК в ткани печени, на ее долю приходится 70% микроРНК, экспрессируемых в этом органе, а печень является практически единственным органом, в котором экспрессируется МиР-122 [4]. Эта микроРНК участвует во многих физиологических и патологических функциях, таких как регуляция липидного обмена и подавление опухолевого процесса. Эксперименты на мышах показали, что подавление miR-122 стимулирует процессы окисления, снижает уровень жирных кислот, уменьшает тяжесть стеатоза печени.

Хотя в настоящее время существуют стандартные диагностические критерии диагностики РА, наиболее важной проблемой остается поиск биомаркеров для ранней диагностики, особенно в тех случаях, когда при первичном обследовании невозможно поставить точный диагноз. То есть клинические и/или рентгенологические методы недостаточны для больных РА, иногда с внесуставными клиническими проявлениями, связанными с поражением легких, сердца, почек и печени.

Обнаружение антител также имеет высокую диагностическую точность для диагностики РА на ранней стадии. В частности, антитела анти-ЦЦП высокоспецифичны для раннего выявления тяжелого

эрозивного РА и позволяют проводить раннюю диагностику и лечение больных РА с благоприятным исходом. Недавние исследования указывают на важную роль микроРНК при РА. Было высказано предположение, что нарушение регуляции экспрессии микроРНК способствует молекулярным механизмам заболевания. В этом направлении, согласно данным, накопленным в последние годы, микроРНК могут аномально экспрессироваться как в воспаленных синовиальных мембранах, так и в циркулирующей крови больных РА [16], а роль микроРНК при РА может соответствовать критериям их использования в качестве новых молекулярных диагностических маркеров [12].

Аберрантная экспрессия нескольких микроРНК в разных типах клеток уже выявлена при РА, и эти микроРНК могут регулировать специфические пути, ведущие к воспалительной среде, возникающей при РА [25].

Снижение экспрессии miR-221 обратно пропорционально уровню циркулирующих провоспалительных цитокинов [26]. Повышенная экспрессия miR-221 при РА приводит к усилению экспрессии VEGF (VEGF-фактора роста эндотелия сосудов), MMP-1 и MMP-3 (матриксных металлопротеиназ), которые являются медиаторами ангиогенеза и воспаления [26]. Кроме того, сверхэкспрессия miR-221 при РА может усиливать активацию синовиальных фибробластов и повышать их устойчивость к апоптозу [26].

МикроРНК-222 имеет те же регионы происхождения, что и микроРНК-221, нацелена на те же гены, что и микроРНК-221 [18], а также влияет на ангиогенез и воспаление [5]. Его экспрессия увеличивается с увеличением активности заболевания РА [5]. Высокие уровни экспрессии микроРНК-221/222 указывают на высокую активность РА.

### Заключение

1. На основании обзора литературы можно сказать, что показатели комплексных клинико-лабораторных исследований, отражающие развитие и течение ХДЗП при РА, помогают проанализировать особенности его развития и течения, а также играют важную роль в прогнозировании, а также играют важную роль в прогнозировании риска обострения клинических симптомов РА вследствие вирусной инфекции у пациентов с хроническим вирусным гепатитом.

2. Можно сказать, что эпигенетический анализ уровня экспрессии микроРНК-122/221 у больных РА и ХДЗП ввиду высокой чувствительности к диагностической точности может быть полезен для диагностики особенностей ХДЗП (преобладания симптомов РА или ХДЗП) и прогрессирования заболевания при больных РА.

3. На основании проведенного анализа можно рекомендовать использование эпигенетических методов молекулярной биологии, данных об уровне экспрессии микроРНК 122/221 для дифференциальной диагностики РА и первичного поражения печени.

---

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

**ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ДИФфуЗНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш.

*Несмотря на многочисленные исследований, до сих пор нет четкого мнения по поводу применения*

*методов лечения больных ревматоидным артритом и заболеваниями печени. Если удастся уточнить этиологию и патогенез поражения печени при РА в зависимости от экспрессии микроРНК или стратифицировать группы риска поражения печени при РА по этим биомаркерам, можно будет добиться определенного прогресса в лечении этих коморбидный патологий.*

**Ключевые слова:** *хронические диффузные заболевания печени, ревматоидный артрит, микроРНК 122, микроРНК 221.*



**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА НУТРИГЕП ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

Абдуазизова Н.Х., Набиева Д.А., Хидаятова М.Х., Сагатова Д.Р., Алиева К.К., Жаксымуратова Х.Т.

**JIGAR SIRROZI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA JIGAR ENSEFALOPATIYASINING OLDINI OLIH VA DAVOLASHDA NUTRIGEP SAMARADORLIGI**

Abduazizova N.X., Nabieva D.A., Hidayatova M.X., Sagatova D.R., Alieva K.K., Jaksymuratova X.T.

**EFFECTIVENESS OF NUTRIGEP FOR PREVENTION AND TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS**

Abduazizova N.Kh., Nabieva D.A., Hidayatova M.Kh., Sagatova D.R., Alieva K.K., Zhaksymuratova Kh.T.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** nutrigep hepatoprotektori yordamida jigar sirrozi bilan og'rigan bemorlarda jigar ensefalopatiyasini davolash samaradorligini baholash. **Material va usullar:** turli etiologiyali jigar sirrozi va jigar ensefalopatiya belgilari bilan kasallangan, statsionar davolangan 102 nafar bemor kuzatildi. Asosiy guruhga ovqatdan keyin og'iz orqali hepatoprotektor nutrigepni olgan 62 bemor kirdi. Taqqoslash guruhi an'anaviy davolanishni olgan 40 nafar bemordan iborat edi. **Natijalar:** L-ornitin-L-aspartat qondagi ammoniy darajasini pasaytiradi, jigar hujayralarining tuzilishini tiklaydi, biokimyoviy jarayonlarni normallantiradi, shuningdek, jigar ensefalopatiyasi bo'lgan bemorlarda antioksidant ta'sir ko'rsatadi. **Xulosa:** preparat yaxshi tolerantlik va xavfsizlik profiliga ega, bu uni turli xil etiologiyali jigar sirrozi bilan og'rigan bemorlarning keng guruhiga buyurishga imkon beradi.

**Kalit so'zlar:** jigar sirrozi, jigar ensefalopatiyasi, hepatoprotektor nutrigep.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of treatment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis using the hepatoprotector Nutrigep. **Material and methods:** 102 patients with liver cirrhosis of various etiologies and symptoms of hepatic encephalopathy who received inpatient treatment were observed. The main group included 62 patients who received the hepatoprotector nutrigep orally after meals. The comparison group consisted of 40 patients who received traditional treatment. **Results:** L-ornithine-L-aspartate lowers the level of ammonium in the blood, restores the structure of liver cells, normalizes biochemical processes, and also has an antioxidant effect in patients with hepatic encephalopathy. **Conclusions:** The drug has a good tolerability and safety profile, which allows it to be prescribed to a wide group of patients with liver cirrhosis of various etiologies.

**Key words:** liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, hepatoprotector nutrigep.

Цирроз печени (ЦП) – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию большинства хронических диффузных заболеваний печени. Естественное течение ЦП характеризуется бессимптомной стадией (компенсированный ЦП), которая сменяется стадией повышения давления в портальной системе и ухудшением функции печени, что приводит к появлению клинической картины в виде осложнений цирроза печени (стадия декомпенсации). В стадии компенсации у пациентов, как правило, хорошее качество жизни, и заболевание может протекать скрыто в течение нескольких лет. Стадия декомпенсации проявляется развитием выраженных клинических симптомов, к наиболее важным из которых относятся асцит, кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка, печеночная энцефалопатия (ПЭ), гепаторенальный синдром, легочные осложнения (печеночный гидроторакс, гепатопульмональный синдром), цирротическая кардиомиопатия и вторичная надпочечниковая недостаточность, инфекционные осложнения [1,2].

По данным ВОЗ, на долю смертности от ЦП приходится до 1,8% случаев в европейских странах, что

составляет 170 тыс. человек в год. Ежегодно от причин, связанных с употреблением алкоголя, умирают 2,5 млн человек, среди которых 320 тыс. – люди в возрасте от 15 до 29 лет [3].

По данным отчета Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, около 40% трансплантаций печени проводится по поводу ЦП вирусной этиологии, 33% – алкогольной этиологии и еще 5% – вследствие сочетания этих этиологических факторов, при этом процентное соотношение может варьировать в зависимости от страны [4].

По некоторым данным, распространенность явной ПЭ на момент постановки диагноза ЦП в целом составляет 10-14%, среди пациентов с декомпенсированным ЦП – 10-50% [5].

Причинами развития ЦП являются вирусные гепатиты (В, С, D), алкоголь, метаболические нарушения (неалкогольный стеатогепатит, наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона, недостаточность  $\alpha$ -1-антитрипсина, муковисцидоз, галактоземия, гликогенозы, наследственная тирозинемия, наследственная непереносимость фруктозы, наследственная геморрагическая телеангиэктазия,  $\alpha\beta$ -липопротеинемия, порфирия), заболевания желчных путей (внепеченочная обструкция желчных путей, внутриспеченочная

обструкция желчных путей: первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, холангиопатия у детей), нарушение венозного оттока из печени: синдром Бадда – Киари, веноокклюзионная болезнь, тяжелая правожелудочковая недостаточность, лекарства, токсины, химикаты, обладающие гепатотоксическим эффектом, иммунные нарушения: аутоиммунный гепатит, болезнь «трансплантант против хозяина», другие редкие причины: сифилис, шистосоматоз, саркоидоз, гипервитаминоз А, криптогенный ЦП.

В основе развития ПЭ лежит поражение печени с выраженным снижением ее детоксицирующей функции и портосистемное шунтирование крови, когда в системный кровоток и далее в головной мозг попадает кровь, содержащая большое количество аммиака и других токсических продуктов кишечного происхождения. Существенную роль играет также уменьшение степени связывания и выведения аммиака скелетными мышцами (снижение активности глутаминсинтетазы) у больных ЦП с саркопенией [6].

Клиническая картина при ПЭ представляет собой широкий спектр неспецифических неврологических и психических нарушений. Признаки энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени зависят от этиологии основного заболевания, характера и тяжести патогенных факторов. Выраженность ПЭ варьирует от латентной (0 стадия) и легкой степени (I стадия) до комы (IV стадия). При минимальной ПЭ она проявляется преимущественно нарушениями абстрактного мышления и общим негрубым снижением когнитивных функций без нарушений памяти, интеллекта, речи, способности к обучению, которые остаются сохранными в течение длительного времени. У некоторых больных с печеночной недостаточностью в течение ряда лет выявляют лишь нарушения высших функций мозга без какой-либо иной неврологической симптоматики [7].

По мере прогрессирования ПЭ нарастают изменения личности, такие как апатия, раздражительность, снижение контроля над поведением, а также появляются явные изменения в сознании и двигательной функции. Часто наблюдаются нарушения цикла сна и бодрствования с чрезмерной сонливостью в дневное время, хотя полное нарушение цикла сна и бодрствования обычно отсутствует. С нарастанием печеночной недостаточности развивается прогрессирующая дезориентация во времени и пространстве, нарушение поведения, возникают эпизоды спутанности сознания с возбуждением или сонливостью, ступор и, наконец, кома. В консенсусе Международного общества по печеночной энцефалопатии и азотистому обмену (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism – ISHEN) появление дезориентации или астериксиса («хлопающего» тремора) рассматривают как начальные признаки явной ПЭ. У некомазных пациентов с ПЭ наблюдают нарушение двигательных функций, таких как мышечная гипертония, гиперрефлексия и положительный рефлекс Бабинского [9].

Обязательным этапом терапии ПЭ является выявление и по возможности устранение провоциру-

ющих факторов: остановка кровотечения, лечение сопутствующих инфекций, пересмотр тактики диуретической терапии, коррекция электролитных нарушений [8].

В отношении медикаментозной терапии важно подчеркнуть, что ни один из используемых на сегодняшний день препаратов не имеет строгой доказательной базы, причем это говорит не столько об их низкой эффективности, сколько о сложности проведения масштабных, правильно организованных клинических исследований ввиду многогранности и изменчивости проявлений ПЭ, сложности количественной оценки эффективности терапии, отсутствия четких критериев интерпретации результатов проводимых исследований [8]. Тем не менее, следует выделить основной перечень терапевтических агентов, длительно и достаточно успешно применяемых в лечении ПЭ. К ним относятся: L-орнитин-L-аспартат (LOLA), невсасывающиеся дисахариды, кишечные антисептики, аминокислоты.

В качестве препарата первой линии при развитии у пациента с ПЭ успешно используется L-орнитин-L-аспартат, который восстанавливает структуру клеток печени, нормализует биохимические процессы, а также оказывает антиоксидантное действие и защищает печень при приеме лекарств и других токсичных веществ [10].

LOLA активно участвует в метаболизме аммиака и его превращении в мочевины, а также метаболизме глутамин. Синтез мочевины происходит в окологепатальных гепатоцитах, где орнитин аспартат выступает как активатор двух ферментов: орнитин карбамоилтрансферазы и карбамоил фосфата синтетазы, а также как субстрат для синтеза мочевины. Синтез глутамин происходит в околовенозных гепатоцитах. При патологических условиях аспартат и дикарбоксилат, включая продукты метаболизма орнитин аспартата, абсорбируются в клетках и используются там для связывания аммиака в форме глутамин.

Таким образом, ПЭ является частым осложнением цирроза печени с высокими показателями заболеваемости и смертности. В патогенезе этого синдрома ключевую роль играет содержание большого количества аммиака, в свою очередь L-орнитин-L-аспартат обладает свойствами, снижающими содержание аммиака. У больных ЦП применение гепатопротекторов в комплексной терапии оказывает положительное влияние на клинические и лабораторные показатели.

#### Цель исследования

Оценка эффективности лечения печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени при применении гепатопротектора нутригеп.

#### Материал и методы

Под наблюдением были 102 пациента с циррозом печени различной этиологии, с явлениями ПЭ, получавшие стационарное лечение. Средний возраст больных –  $58,5 \pm 10,7$  года, среди них преобладали мужчины. Распределение пациентов в зависимости от этиологии ЦП было следующим: 20



пациентов с ЦП алкогольной этиологии, 24 – с ЦП HCV-этиологии, 18 – с ЦП HBV. В зависимости от схемы комплексного лечения больные были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 62 пациента, которые получали гепатопротектор нутригеп внутрь после еды, по 1 пакетику гранул, предварительно растворенных в 200 мл жидкости, 3 раза в сутки в течение 1-го месяца. Группу сравнения составили 40 больных, у которых проводилось традиционное лечение. Степень ПЭ оценивали до и после курса терапии с использованием психометрических тестов, критической частоты мерцания; оценива-

лась также концентрация аммиака в периферической крови.

### Результаты

В печеночных пробах у больных ПЭ отмечались высокие значения общего билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), АСТ, АЛТ (табл. 1). После лечения у больных 1-й группы содержание общего билирубина, ЩФ, АСТ, АЛТ снизилось до нормы ( $p < 0,05$ ). Уровень билирубина и ЩФ достиг границ нормы к 21-м суткам, тогда как у пациентов 2-й группы в эти же сроки эти показатели оставались выше нормы.

Таблица 1

Биохимические показатели у больных ПЭ до и после лечения

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
Общий билирубин, мкмоль/л	19	52,6±18,5	22,4±4,0*
ЩФ, Ед/л	<306	328,7±38,2	309,8±21,3*
АЛТ, Ед/л	<42	137,6±26,2	42,8±17,0*
АСТ, Ед/л	<37	121,8±30,3	37,9±16,7*

После окончания курса лечения препаратом нутригеп у всех пациентов повторно оценивали степень энцефалопатии, по результатам которой у 75% пациентов отмечался положительный результат те-

ста связи чисел. У больных также наблюдалось улучшение клинической симптоматики ПЭ и самочувствия (табл. 2).

Таблица 2

Оценка степени энцефалопатии после окончания курса терапии, %

Проявление	До лечения	После лечения
Нарушение сна	59	23
Снижение внимания	97,6	54
Снижение памяти	67	37
Нейромышечные нарушения (тремор, изменение почерка)	82	41

### Выводы

1. Препарат нутригеп является эффективным и патогенетически обоснованным в плане защиты гепатоцитов в ходе комплексного лечения больных ПЭ. Он улучшает антиоксидантную функцию гепатоцитов, в частности понижает избыточное содержание аммиака у больных ЦП.

2. Препарат обладает хорошим профилем переносимости и безопасности, что, несомненно, позволяет назначать его широкой группе пациентов с циррозом печени различной этиологии.

### Литература

- Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: М-Вести, 2005. – 536 с.
- Щёктова А.П. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 64. – P. 1388-1402.
- Щёктова А.П. Циррозы печени // Пермский мед. журн. – 2022. – Т. 39, №4. – С. 41-57.
- Groeneweg M., Moerland W., Quero J.C. et al. Screening of subclinical hepatic encephalopathy // J. Hepatol. – 2023. – Vol. 32. – P. 748-753.

5. Kaplan P.W., Rossetti A.O. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II // J. Clin. Neurophysiol. – 2011. – Vol. 28. – P. 233-251.

6. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol. 18, №12. – P. 2650-2666.

7. Nolte W., Wiltfang J., Schindler C. et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations // Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 1215-1225.

8. Rakoski M.O., McCammon R.J., Piette J.D. et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study // Hepatology. – 2012. – Vol. 55. – P. 184-191.

9. Papatheodoridis G.V., Goulis J., Leandro G. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – P. 612-622.

10. RNMOT. Алкогольная болезнь печени. Клинические рекомендации МЗ РФ. Научное общество гастроэнтерологов России – Российское научное медицинское общество терапевтов. – 2019. – Vol. 38, available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads>.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА НУТРИГЕП ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Абдуазизова Н.Х., Набиева Д.А., Хидаятова М.Х., Сагатова Д.Р., Алиева К.К., Жаксымуратова Х.Т.

**Цель:** оценка эффективности лечения печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени при применении гепатопротектора нутригеп. **Материал и методы:** под наблюдением были 102 пациента с циррозом печени различной этиологии, с явлениями печеночной энцефалопатии, получавшие стационарное лечение. В основную группу вошли 62 пациен-

та, которые получали гепатопротектор нутригеп внутрь после еды. Группу сравнения составили 40 больных, у которых проводилось традиционное лечение. **Результаты:** L-орнитин-L-аспартат понижает уровень аммония в крови, восстанавливает структуру клеток печени, нормализует биохимические процессы, а также оказывает антиоксидантное действие у больных с печеночной энцефалопатией. **Выводы:** препарат обладает хорошим профилем переносимости и безопасности, что позволяет назначать его широкой группе пациентов с циррозом печени различной этиологии.

**Ключевые слова:** цирроз печени, печеночная энцефалопатия, гепатопротектор нутригеп.



## ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Абдуллаев У.С., Дадабаева Н.А., Хамраев Х.Х., Джолдасова А.А.

## PSORIATIK ARTRITLI BEMORLARDA KARDIOVASKULAR PATOLOGIYANI O'RGANISHNING LABORATORIYA-IMMUNOLOGIK USULLARI KO'RSATKICHLARINI BAHOLASH

Abdullaev U.S., Dadaboeva N.A., Hamrayev X.X., Djoldasova A.A.

## EVALUATION OF LABORATORY-IMMUNOLOGIC METHODS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS

Abdullaev U.S., Dadaboeva N.A., Khamraev X.X., Djoldasova A.A.

Ташкентская медицинская академия, Самаркандский государственный медицинский университет

**Maqsad:** yurak-qon tomir patologiyasi bo'lgan psoriatik artritli bemorlarda laboratoriya va immunologik ko'rsatkichlarni baholash. **Material va usullar:** tadqiqotda yurak-qon tomir kasalliklari (YUQTK) va psoriatik artrit (PsA) mavjudligiga qarab, uchta guruhga randomize qilingan yozma rozilikni imzolagan 125 kishi ishtirok etdi: 1-guruh - PsA asoratlangan YUQTK bilan kasallangan 62 bemor, 2 - 32 PsA bilan birga yuradigan YUQTK bo'lmagan bemorlar, 3 - PsA holda YUQTK ning aniq belgilari bo'lgan 31 bemor. **Natijalar:** PsAdagi IL-17 va ET-1 yo'llarini maqsad qilib qo'yish terapevtik salohiyatga ega bo'lishi mumkin. IL-17 yoki uning retseptoriga qaratilgan bir qancha biologik preparatlar PsA bo'lgan bemorlarda bo'g'imlarning yallig'lanishi va teri lezyonlarini kamaytirishda samaradorlikni ko'rsatishi mumkin. Bundan tashqari, ET-1 yo'lga qaratilgan dorilar, masalan, endotelin retseptorlari antagonistlari, PsA da YUQTK uchun potentsial davolash sifatida tekshirildi. **Xulosa:** IL-17 ning ET-1 ga ta'sirini va uning PsA da YUQTK patogenezini va erta tashxisi va prognoziga ta'sirini to'liq tushunish uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi.

**Kalit so'zlar:** psoriatik artrit, yurak-qon tomir kasalliklari, laboratoriya-immunologik tadqiqot usullari.

**Objective:** To evaluate laboratory and immunological parameters in patients with psoriatic arthritis with cardiovascular pathology. **Material and methods:** The study involved 125 individuals who signed informed written consent, who, depending on the presence of cardiovascular diseases (CVD) and psoriatic arthritis (PsA), were randomized into three groups: Group 1 - 62 patients with PsA complicated CVD, 2nd - 32 patients with PsA without concomitant CVD, 3rd - 31 patients with obvious signs of CVD without PsA. **Results:** Targeting the IL-17 and ET-1 pathways in PsA may have therapeutic potential. Several biologics targeting IL-17 or its receptor may show effectiveness in reducing joint inflammation and skin lesions in patients with PsA. In addition, drugs targeting the ET-1 pathway, such as endothelin receptor antagonists, have been investigated as potential treatments for CVD in PsA. **Conclusions:** Further studies are needed to fully understand the effect of IL-17 on ET-1 and its effect on the pathogenesis and early diagnosis and prognosis of CVD in PsA.

**Key words:** psoriatic arthritis, cardiovascular diseases, laboratory-immunologic methods of research.

Одним из наиболее серьезных сердечно-сосудистых осложнений, связанных с псориатическим артритом (ПсА), являются атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1,2,7].

Известно, что хроническое воспаление – отличительный признак ПсА – способствует развитию и прогрессированию атеросклероза посредством различных механизмов, таких как эндотелиальная дисфункция, нарушение липидного обмена, ремоделирование сосудов и протромботическое состояние [3,4,8]. В результате люди с ПсА имеют повышенный риск инфаркта миокарда, инсульта, застойной сердечной недостаточности и смерти от ССЗ. Повышенному сердечно-сосудистому риску, наблюдаемому у пациентов с ПсА, способствуют несколько факторов [5,6].

### Цель исследования

Оценка лабораторно-иммунологических показателей у больных псориатическим артритом с кардиоваскулярной патологией.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 125 лиц, подписавших информированное письменное согласие,

которые в зависимости от наличия ССЗ и ПсА были рандомизированы на три группы: 1-я группа – 62 больных ПсА, осложненным ССЗ, 2-я – 32 пациента с ПсА без сопутствующих ССЗ, 3-я – 31 больной с явными признаками ССЗ без ПсА.

Всем пациентам во всех исследуемых группах проводились клинические, лабораторные и инструментальные исследования, которые включали общий анализ крови, общий анализ мочи, определение острофазовых показателей крови, биохимические методы, оценку липидного спектра, коагулограммы, определение уровня цитокинов и маркеров повреждения эндотелия.

### Результаты исследования

При исследовании общего анализа крови мы обращали внимание на показатели гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, у большинства пациентов с ПсА 1-й и 2-й групп наблюдались аутоиммунная анемия за счет снижения уровня гемоглобина и количества эритроцитов. Лейкоцитоз или лейкопения не выявлены.

Для выявления воспалительного процесса определяли содержание С-реактивного белка (СРБ), рев-

матоидного фактора (РФ) и скорость оседания эритроцитов (табл. 2).

Таблица 1

## Показатели общего анализа крови у обследованных больных, n=145

Параметры ОАК	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Гемоглобин, г/л	125,9±8,8	112,8±17,7	110,3±20,1	123,5±15,1	>0,05
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,2±0,5	3,8 ±0,6	3,6±0,7	4,1±0,5	>0,05
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,5±1,2	6,2±1,3	6,9±2,3	6,1±1,3	>0,05

Таблица 2

## Показатели воспалительного процесса у обследованных больных, n=145

Маркер воспаления	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
СРБ, мг/л	2,4±1,5	28,5±7,6	19,1±3,9	8,9±1,5	>0,05
РФ	отр.	отр.	отр.	отр.	-
СОЭ, мм/ч	5,2±2,1	32,2±8,1	14,3±2,6	4,2±1,1	>0,05

На основании значительного повышения показателей СРБ и СОЭ у пациентов 1-й и 2-й групп диагностирован активный воспалительный процесс за счет ПсА.

Оценка липидного спектра включала определение содержания ЛПВП, ЛПНП, ТГ, ОХС и индекса атерогенности (ИА) по формуле (табл. 3).

Таблица 3

## Показатели липидного спектра и индекса у обследованных больных

Параметры липидного спектра	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,1	0,8±0,1	1,1±0,1	0,7±0,1	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,2±0,1	4,5±0,3	2,9±0,3	4,6±0,4	>0,05
ТГ, ммоль/л	0,5±0,1	2,3±0,2	1,1±0,2	2,2±0,3	>0,05
ОХС, ммоль/л	3,5±0,5	6,5±1,1	4,8±0,9	6,6±1,1	>0,05
ИА	3,1±0,1	4,6±0,3	3,5±0,2	4,5±0,2	>0,05

Как видно из таблицы 3, у пациентов 1-й и 3-й групп отмечалось снижение уровня ЛПВП и увеличение содержания ЛПНП, ТГ, ОХС и ИА. Анализ полученных данных показал, что у больных 1-й и 3-й групп риск развития атеросклероза был значительно выше, чем у пациентов 2-й и контрольных групп.

У больных определяли также протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), уровень фибриногена, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ) (табл. 4).

Таблица 4

## Показатели коагулограммы у обследованных больных, n=145

Параметры коагулограммы	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
ПТВ, с	15,9±0,4	11,7±0,3	12,2±0,5	11,9±0,4	>0,05
ПТИ, %	98,5±5,5	112,2±4,7	104,1±7,1	111,2±5,1	>0,05
Фибриноген, г/л	3,1±0,4	5,1±0,6	4,4±0,3	5,1±0,4	>0,05
МНО	1,1±0,2	0,9±0,1	1,1±0,1	0,9±0,2	>0,05
АЧТВ, с	31,6±3,1	21,4±2,1	24,2±0,7	21,2±0,9	>0,05

Как видно из таблицы 4, у пациентов 1-й и 3-й групп значения ПТВ, МНО и АЧТВ были ниже, а ПТИ и уровень фибриногена значительно превышали таковые у больных 2-й и контрольной групп. Полученные данные свидетельствуют о наличии гиперкоагуляции и высокого риска тромбоза у пациентов 1-й и 3-й групп.

Результаты биохимических исследований крови представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы, уровень глюкозы у больных 1-й и 3-й групп был в пределах нормы, а содержание мочевой кислоты приближалось к верхней границе нормы.

Результаты определения провоспалительного цитокина ИЛ-17 и маркера повреждения эндотелия ЭТ-1 методом ИФА представлены в таблице 6.

Уровень глюкозы и мочевой кислоты у обследованных больных, n=145

Параметры биохимии	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Глюкоза, ммоль/л	4,1±0,7	4,4±0,6	4,3±0,7	4,7±0,4	>0,05
Мочевая кислота, мг/дл	4,1±0,6	7,2±0,7	5,1±0,9	7,1±0,6	>0,05

Таблица 6

Уровень ИЛ-17 и ЭТ-1 (пг/мл) у обследованных больных, n=145

Параметры специфических исследований	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
ИЛ-17	3,5±0,8	12,1±1,8	9,1±1,4	5,9±1,4	>0,05
ЭТ-1	11,6±3,4	51,7±12,4	30,1±6,6	45,5±7,8	>0,05

Анализ полученных данных свидетельствует о выраженном воспалительном процессе у пациентов 1-й и 2-й групп и выраженной эндотелиальной дисфункции у больных 1-й и 3-й групп.

### Результаты и обсуждение

У обследованных больных наблюдалась аутоиммунная анемия за счет снижения уровня гемоглобина и количества эритроцитов у большинства пациентов с ПсА 1-й и 2-й групп. Лейкоцитоз или лейкопения ни в одной из групп не выявлены. У больных 1-й и 2-й групп наблюдалось также повышение показателей СРБ и СОЭ за счет активного воспалительного процесса при ПсА.

При оценке липидного спектра выявлено, что у пациентов 1-й и 3-й групп риск развития атеросклероза значительно выше, чем у больных 2-й и контрольной групп.

Показатели ПТВ, МНО и АЧТВ, которые у больных 1-й и 3-й групп были выше, а ПТИ и уровень фибриногена ниже, чем в 2-й и контрольной группах указывают на наличие гиперкоагуляции и высокий риск тромбоза.

При исследовании биохимических лабораторных данных было выявлено, что глюкоза в крови была в пределах нормы, а мочевая кислота была на верхних границах нормы у пациентов I и III групп, в отличие от II и контрольных групп.

Показатели провоспалительных цитокинов и маркеров повреждения эндотелия указывают на выраженный воспалительный процесс у пациентов 1-й и 2-й групп и наличие эндотелиальной дисфункции в 1-й и 3-й группах.

ИЛ-17 представляет собой цитокин, который играет решающую роль в патогенезе ПсА. ЭТ-1 – пептид, который регулирует различные физиологические процессы, включая регуляцию сужения и воспаления кровеносных сосудов. Предполагается, что в контексте ПсА между ИЛ-17 и ЭТ-1 существует потенциальная связь. Предположительно ИЛ-17 может индуцировать продукцию и высвобождение ЭТ-1 эндотелиальными клетками и другими типами клеток. Повышенная экспрессия ЭТ-1 может способствовать воспалительным процессам и дисфункции кровеносных сосудов, наблюдаемым при ПсА. ИЛ-17 и ЭТ-1 оказывают провоспалительное действие на суставы пациентов с псориатическим артритом. ИЛ-17 способствует рекрутированию иммунных клеток

и стимулирует выработку других цитокинов, что приводит к хроническому воспалению. ЭТ-1, с другой стороны, способствует миграции воспалительных клеток и усиливает выработку провоспалительных молекул.

ИЛ-17 индуцирует ангиогенез, образование новых кровеносных сосудов, что является характерным признаком псориатического артрита. ЭТ-1 участвует в различных сосудистых процессах, включая вазоконстрикцию и ангиогенез, и его повышенная экспрессия может способствовать аномальным сосудистым изменениям, наблюдаемым при ПсА. Также ИЛ-17 и ЭТ-1 связаны с ремоделированием суставов и повреждением тканей, наблюдаемым при ПсА. ИЛ-17 стимулирует выработку матриксных металлопротеиназ, разрушающих ткани суставов, тогда как ЭТ-1 способствует синтезу ферментов, разрушающих коллаген, что приводит к разрушению суставов. Нацеливание на пути ИЛ-17 и ЭТ-1 при ПсА может иметь терапевтический потенциал. Несколько биологических препаратов, нацеленных на ИЛ-17 или его рецептор, могут показать эффективность в снижении воспаления суставов и поражений кожи у пациентов с ПсА. Кроме того, препараты, воздействующие на путь ЭТ-1, такие как антагонисты эндотелиновых рецепторов, исследовались в качестве потенциальных средств для лечения ССЗ при ПсА. Важно отметить, что, хотя исследования предполагают связь между ИЛ-17 и ЭТ-1 при ПсА, точные механизмы и взаимодействия между этими молекулами все еще изучаются. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять влияние ИЛ-17 на ЭТ-1 и его действие на патогенез и раннюю диагностику и прогнозирование ССЗ при ПсА [9,10].

### Литература

1. Eder L., Abji F., Rosen C.F. et al. The association between obesity and clinical features of psoriatic arthritis: a case-control study // J. Rheumatol. – 2017. – Vol. 44. – P. 437-443.
2. Fagerli K.M., Kearsley-Fleet L., Mercer L.K. et al. Malignancy and mortality rates in patients with severe psoriatic arthritis requiring tumor-necrosis factor alpha inhibition: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register Rheumatol // J. Rheumatol. – 2019. – Vol. 58. – P. 80-85.
3. Green A., Shaddick G., Charlton R. et al. Modifiable risk factors and the development of psoriatic arthritis in people with psoriasis // Brit. J. Dermatol. – 2020. – Vol. 182. – P. 714-720.
4. Hansson G.K. Inflammation and atherosclerosis: the end of a controversy // Circulation. – 2017. – Vol. 136. – P. 1875-1877.
5. Holland R., Tillett W., Korendowycz E. et al. Validation of

the psoriatic arthritis impact of disease (PsAID) questionnaire and its potential as a single-item outcome measure in clinical practice // Ann. Rheum. Dis. – 2018. – Vol. 77. – P. 343-347.

6. Husted J.A., Thavaneswaran A., Chandran V., Gladman D.D. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis // J. Rheumatol. – 2013. – Vol. 40. – P. 1349-1356.

7. Lockshin B., Balagula Y., Merola J.F. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis // J. Amer. Acad. Dermatol. – 2018. – Vol. 79. – P. 345-352.

8. Mahil S.K., McSweeney S.M., Kloczko E. et al. Does weight loss reduce the severity and incidence of psoriasis or psoriatic arthritis? A critically appraised topic // Brit. J. Dermatol. – 2019. – Vol. 181. – P. 946-953.

9. Miller I.M., Skaaby T., Ellervik C., Jemec G.B. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis // Brit. J. Dermatol. – 2013. – Vol. 169. – P. 1180-1187.

10. Neiman A.L., Shin D.B., Wang x D.B. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // J. Amer. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 55 – P. 829-834.

## ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Абдуллаев У.С., Дадабаева Н.А.,

Хамраев Х.Х., Джолдасова А.А.

**Цель:** оценка лабораторно-иммунологических показателей у больных псориатическим артритом с кардиоваскулярной патологией. **Материал**

**и методы:** В исследовании приняли участие 125 лиц, подписавших информированное письменное согласие, которые в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и псориатическим артритом (ПсА) были рандомизированы на три группы: 1-я группа – 62 больных ПсА, осложненным ССЗ, 2-я – 32 пациента с ПсА без сопутствующих ССЗ, 3-я – 31 больной с явными признаками ССЗ без ПсА.

**Результаты:** нацеливание на пути ИЛ-17 и ЭТ-1 при ПсА может иметь терапевтический потенциал. Несколько биологических препаратов, нацеленных на ИЛ-17 или его рецептор, могут показать эффективность в снижении воспаления суставов и поражений кожи у пациентов с ПсА. Кроме того, препараты, воздействующие на путь ЭТ-1, такие как антагонисты эндотелиновых рецепторов, исследовались в качестве потенциальных средств для лечения ССЗ при ПсА. **Выводы:** необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять влияние ИЛ-17 на ЭТ-1 и его действие на патогенез и раннюю диагностику и прогнозирование ССЗ при ПсА.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания, лабораторно-иммунологические методы исследования.



## TIZIMLI QIZIL BO'RICHA RENAL KAMQONLIKNI VAHOLASHDA KLINIK-LABORATOR, IMMUNOLOGIK KO'RSATKICHLARINING DIAGNOSTIK VA PROGNOSTIK AHAMIYATI

Aybergenova X.Sh., Mirzaliyeva A.A., Saidrasulova G.B., Isakova E.I.

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОЦЕНКЕ ПОЧЕЧНОЙ АНЕМИИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Айбергенова Х.Ш., Мирзалиева А.А., Саидрасулова Г.Б., Исакова Э.И.

## DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF CLINICAL, LABORATORY, IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN THE ASSESSMENT OF RENAL ANEMIA IN SYSTEMIC LYUPUS ERYTHEMATOSUS

Aybergenova Kh.Sh., Mirzaliyeva A.A., Saidrasulova G.B., Isakova E.I.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

**Цель:** волчаночный нефрит (ВН) – распространенное и тяжелое осложнение системной красной волчанки (СКВ), вызывающее долговременное поражение почек и отрицательно влияющее на выживаемость пациентов. Для профилактики подобных случаев важное значение имеет диагностическое и прогностическое значение клинико-лабораторных и иммунологических исследований. **Материал и методы:** в исследовании приняли участие 20 больных системной красной волчанкой без ВН (СКВ/без ЛН), 20 больных системной красной волчанкой с ВН (СКВ/ЛН) и 20 здоровых лиц (контрольная группа). **Результаты:** количество общего белка, мочевины, креатина, СКФ у пациентов с СКВ/ЛН снизилось от нормальных пределов. **Выводы:** по мере углубления заболевания проявляется обострение почечной анемии.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный нефрит, почечная анемия, биопсия.

**Objective:** *Lyupus nephritis (LN) is a common and severe disease of systemic lyupus erythematosus (SLE) that causes long-term kidney damage and negatively affects patient survival. To prevent such cases, the diagnostic and prognostic value of clinical, laboratory and immunological studies is important. .* **Material and methods:** 20 patients with systemic lyupus erythematosus without LN (SLE/LN no) and 20 patients with systemic lyupus erythematosus with LN (SLE/LN) and 20 healthy controls took part in the study. **Results:** *If you pay attention, you can see that the amount of total protein, urea, creatine, GFR of the SLE/LN group decreased from normal limits compared with the SLE/no-LN group and decreased in both groups compared with the control group.* **Conclusions:** *As the disease deepens, renal anemia becomes worse. However, it would be advisable to test the gold standard kidney biopsy, cytokines VCAM-1, ALCAM, C1q, etc., to assess the exact stage of the disease at which kidney damage occurs, renal anemia develops, and the effectiveness of treatment. .*

**Key words:** *systemic lyupus erythematosus, lyupus nephritis, renal anemia, biopsy.*

Tizimli qizil bo'richa (TQB) hozirgi kunda tibbiyotning dolzarb muammolaridan bo'lib kelayotgan, dunyo bo'ylab keng tarqalgan kasalliklardan biri hisoblanadi. Tizimli qizil bo'richa (TQB) 100 000 aholining 48-250 tasini tashkil qilib, birlamchi zararlanish har bir yil hisobiga 1 mln aholiga 50-70 taga oshib borishi kuzatilmoqda [2]. Bu ushbu kasallikning tez ko'payib borayotganligini ko'rsatadi. So'nggi o'n yilliklarda dunyoning ko'plab mamlakatlarida buyrakni almashtirish terapiyasiga (gemodializ va transplantatsiya) muhtoj bemorlar sonining tez o'sishi kuzatilmogda. Bunday holatning sababi buyrakning qaytarilmas patologiyasiga olib keladigan kasalliklar tarqalishining ko'payishidir. Tizimli qizil bo'richa ko'proq ayollarda uchrashi xarakterli bo'lib, bemorlarda 30-60% holatlarda buyraklarning zararlanishi va erta asoratlar tez rivojlanishi kuzatiladi.

Tizimli qizil bo'richa – surunkali, polisindromli immun kompleksli kasallik bo'lib, patologik jarayonning tez yoyilishi, og'ir vistseral ko'rinishlar, yaqqol periferik sindromlar, immun tizimining kuchli shikastlanishi va anemik sindrom bilan birga kuzatiladi. Buyrak anemiyasi patogenezing yetakchi omili bu eritropoyetin ishlab chiqarishning yetishmasligidir (bu gormonning taxminan 90-95% buyraklarda hosil bo'ladi). Eritropoyetin yetish-

movchiligidan tashqari, buyrak yetishmovchiligida suprafiziologik gemoliz (uremik muhitda eritrotsitlar umrining pasayishi) kuzatiladi. Sog'lom odam tanasida 120 kun davomida hayotiy faoliyatini saqlaydigan eritrotsitlar uremiya bilan og'irgan bemorda 70 kundan keyin membrana tuzilishining buzilishi tufayli o'ladi. Surunkali buyrak kasalligida anemiyaning asosiy mexanizmi buyraklar tomonidan endogen eritropoyetin ishlab chiqarishning kamayishi yoki yo'qligi hisoblanadi. Surunkali buyrak kasalligi bo'lgan bemorlarda temir tanqisligining mavjudligi esa anemiyaning og'irligini kuchaytiradi. Shuni ta'kidlash kerakki, buyrak anemiyasining patokimyoviy ko'rinishlari eritropoyetin yetishmasligidan tashqari, qondagi temirning tanqisligi, transferrinning to'yinganlik koeffitsiyentining pastligi va natijada eritropoyezning temir bilan yetarli darajada ta'minlanmasligiga sabab bo'ladi.

Kasallik aynan reproduktiv yoshdagi bemorlarning jismoniy va ma'naviy azoblanishiga, ish faoliyatining va jismoniy yuklamalarga tolerantligining pasayishiga, jinsiy va kognitiv funktsiyalarning yomonlashishiga olib keladi va bir qator alomatlar bilan birga keladi, ularning harakati va o'z-o'ziga xizmat ko'rsatish qobiliyatlarini cheklanishiga va ko'pchilik hollarda nogironlikka sabab bo'ladi.

Lyupus nefrit bosqichini tashxislashda oltin standart buyrak biopsiyasi hisoblanadi. Buyrak biopsiyasi LN diagnostikasi va bosqichini aniqlash uchun oltin standart bo'lib, odatda siydik tahlili meyoridan og'ishgandan so'ng o'tkaziladi. Shu bilan birga, buyrak kasalligi siydik tahlilidagi o'zgarishlardan oldin yuzaga keladi va tashxisni sezilarli darajada kechiktiradi. Buyrak biopsiyasi uchun ko'plab qarshi ko'rsatmalar mavjud, masalan, boshqarib bo'lmaydigan gipertenziya, gemorragik diatezi, yagona buyrak, infeksiya, qon ketish xavfi v.b. [1]. Bundan tashqari bemorlarda LN ni takroriy baholash va monitoring qilish uchun buyrak biopsiyasini ketma-ket o'tkazish bemor holatiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin va invaziv bo'lmagan biomarkerlarga ehtiyoj tug'iladi. Bu erda biz sitokinlar, xemokinlar va adezyon molekularlarini o'z ichiga olgan turli tabiatdagi siydik oqsil markerlarining TQB dagi LN faolligini farqlashdagi o'rnini baholaymiz.

TQB turli xil ko'rinishlarga ega bo'lgan autoimmun kasallik bo'lib, tanadagi deyarli har qanday tizimga ta'sir qilishi mumkin. Lyupus nefritda kasallikning prognozi ko'plab remissiya va residivlar bilan almashinib kechadi va kasallikning kechishi bemorning yoshiga, jinsiga, nefrit bosqichlariga, olgan davo muolajalariga va buyrakning funksiyalariga bog'liq [7]. Tizimli qizil bo'richa da lyupus nefrit o'lim xavfini oshiradi.

#### Tadqiqot maqsadi

Tizimli qizil bo'richada renal kamqonlikni baholashda klinik-laborator, immunologik tekshiruvlarning diagnostik va prognostik ahamiyatini o'rganish.

#### Material va usullar

Tadqiqotda LN bo'lmagan tizimli qizil bo'richali bemorlar 20 ta (TQB/LN siz) va 20 nafar tizimli qizil bo'richa LN bo'lgan (TQB/LN) bemorlar va 20 nafar sog'lom nazorat guruhi ishtirok etdi. Barcha bemorlar TTA klinikasida revmatologiya va nefrologiya bo'limlarida 2023 oktyabrdan 2024 yil yanvargacha to'plangan. Bemorlardagi klinik va fiziologik tekshiruvlarga ko'ra 1997 yil Amerika revmatologlar assotsiyatsiyasi ("American College of Rheumatology" (ACR)) tomonidan qabul qilingan 11 ta mezondan kamida 4 tasi musbat natijani ko'rsatdi. Ushbu tadqiqotda ACR tomonidan tasvirlangan mezonlarga ko'ra doimiy proteinuriya  $> 0,5$  g/kun yoki siydik tahlilida  $> 3$  va undan yuqori hujayra silindrlari (eritrotsitlar, donador, aralash) bo'lishi kuzatildi. SLE bemorlardagi kasallik faolligi SLEDAI-2K modifitsirlangan shkalasi yordami-da baholandi.

Shuningdek 20 nafar tizimli qizil bo'richa lyupus nefritsiz bemorlar guruhi tadqiqotga kiritildi. Bemorlardagi quyidagi o'zgarishlar qayd etildi: yoshi, jinsi, tizimli qizil bo'richa kasalligining davomiyligi, fotosensibilizatsiya, teridagi o'zgarishlar, faol artrit, LN faolligi va qabul qiladigan dori-darmonlari. Tadqiqotimizdagi barcha bemorlar bazis terapiya oldilar, bemorlarning hech biri anemiyaga qarshi davo olmadi.

Barcha bemorlar klinik-laborator tekshiruvlardan quyidagi namunalarni topshirdilar: umumiy siydik tahlili, umumiy qon tahlili, eritrotsitlar cho'kish tezligi (ECHT), C-reaktiv oqsil (CRO), qon zardobida kreatinin, mochevina, KFT, antinuklear autoantitela (ANA) va anti-ds-DNK, Interleykin 6, 4 va TNF hamda sutkalik siydik miqdori va undagi oqsil tarkibini baholash uchun yig'ilgan siy-

dik namunalaridan foydanildi. Qondagi gemoglobin miqdori esa umumiy qon tahlili va qon zardobidagi ferritinni o'lchash orqali aniqlandi.

Ushbu tadqiqot natijasida olingan ma'lumotlarni statistik qayta ishlash ASER52472Z tipidagi kompyuterda Excel 6.0 Windows 2013 elektron jadvallar to'plamidan foydalangan holda amalga oshirildi. Ishda korrelyatsion tahlil usullari qo'llanilgan. Uning jadvallaridagi qiymatlari variatsion qatorning arifmetik o'rtacha qiymati sifatida keltirilgan. Statistik gipoteza sifatida ahamiyati kamida 95% bo'lgan alternativadan foydalanilgan ( $p < 0.05$ ). O'rtacha tenglikni tekshirish uchun quyidagilar ishlatilgan: Styudentning juft va ikki juft mezonlari.

Tadqiqot uchun 20 nafar TQB/LN bo'lmagan va 20 nafar TQB/LN bo'lgan bemor va 20 ta sog'lom odam nazorat guruhi ishtirok etdi. TQB/LN siz guruhiga 19 ayol (95%) va 1 erkak kiradi (5%); ularning yoshi 18 dan 54 yoshgacha bo'lgan o'rtacha  $30,2 \pm 5,8$  yil va ularning kasallik davomiyligi o'rtacha  $9,0 \pm 4,3$  yil bilan 2 dan 18 yilgacha bo'lgan. TQB/LN guruhiga 18 ayol (90,0%) va 2 erkak (10,0%) kiradi. Ularning yoshi 20 yoshdan 53 yoshgacha bo'lgan o'rtacha  $32,1 \pm 4,8$  yil va ularning kasallik davomiyligi 1 yildan 15 yilgacha bo'lgan o'rtacha  $7,6 \pm 3,7$  yilni tashkil qildi. Nazorat guruhi 17 nafar ayol (85 %) va 3 nafar erkak (15%) ularning yoshi 20 yoshdan 55 yoshgacha bo'lgan o'rtacha  $30,1 \pm 7,5$  yilni tashkil qildi. Guruhlarni yosh va jins tarkibi bo'yicha o'rganilganda ular orasida sezilarli farqlar yo'q.

Umumklinik laborator tahlillardan TQB/LN siz guruhida zardobdagi o'rtacha rang ko'rsatkichi o'rtacha  $0,87 \pm 0,03$  ni tashkil etdi. TQB/LN guruhda rang ko'rsatkichi o'rtacha  $0,65 \pm 0,065$  bo'ldi. Biokimyoviy laborator tahlillardan ferritinning o'rtacha ko'rsatkichi TQB/LN guruhda  $19,98 \pm 0,05$ , TQB/LN siz guruhda  $32,89 \pm 0,06$  ni tashkil qiladi. Nazorat guruhda rang ko'rsatkichi o'rtacha  $0,95 \pm 0,065$  va ferritinning o'rtacha ko'rsatkichi  $39,95 \pm 0,06$  ni tashkil qiladi.

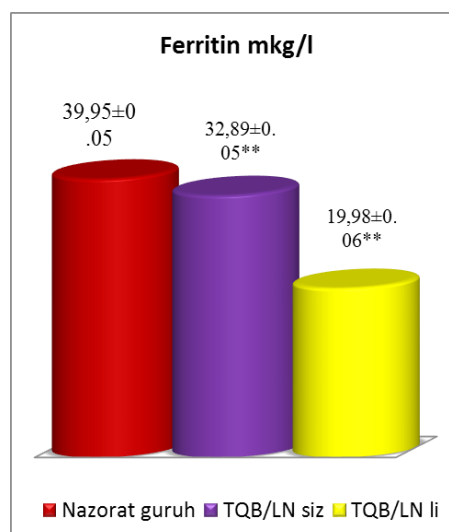
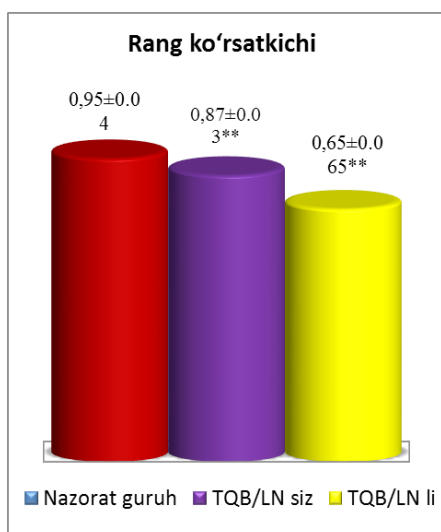
Tahlil natijalariga ko'ra rang ko'rsatkichi, ferritin miqdori TQB/LN guruhda TQB/LN guruhga nisbatan past va har ikkala guruhda nazorat guruhiga nisbatan past.

O'tkazilgan umumklinik laborator taxlillar natijalariga ko'ra gemoglobin TQB/LN siz guruh bemorlarida gemoglobin miqdori o'rtacha  $99,5 \pm 1,44$  g/l; TQB/LN guruhda esa  $80,23 \pm 1,05$  g/l; eritrotsitlar TQB/LN siz guruhda  $3,2 \pm 0,15$ ,  $2 \times 10^{12}/l$ ; TQB/LN guruhda  $2,9 \pm 0,06 \times 10^{12}/l$  bo'ldi. Nazorat guruhida gemoglobin miqdori o'rtacha  $120,5 \pm 1,7$  va eritrotsitlar  $3,7 \pm 0,07 \times 10^{12}/l$  bo'ldi.

Leykotsit TQB/LN siz guruhda  $6,5 \pm 0,41$ ; TQB/LN guruhda esa  $7,1 \pm 0,21 \times 10^9/l$  ni tashkil etdi. EChT TQB/LN siz guruhda  $17,38 \pm 1,1$ ; TQB/LN guruhda esa  $20,1 \pm 1,48$  mm/s ekanligi ko'rildi. Kasallik chuqurlashgan sari gemoglobin kamayib borgan bo'lsa, yallig'lanish jarayonlari ko'ptokchalar sonining kamaygani sari sustlashib borayotgani ko'zga tashlangan.

Proteinuriya TQB/LN siz guruhda  $0,3 \pm 0,29$ ; TQB/LN guruhda  $1,2 \pm 0,18$  bo'lib, peshobning solishtirma og'irligi esa TQB/LN siz guruhda  $1011,1 \pm 0,45$ ; TQB/LN guruhda esa  $1009,4 \pm 0,41$  qiymatga pasayib ketganini ko'rish mumkin. Asoratlanmagan ko'ptokcha yallig'lanish kasalliklarining asosiy mezonlaridan hisoblangan proteinuriya SBK da ham davom etadi.





1-rasm. Tizimli qizil bo'richali bemorlarda rang ko'rsatkich va ferritinning guruhlardagi uchrash nisbati.

O'tkazilgan biokimyoviy tekshiruvlar natijalariga ko'ra TQB/LN siz guruh bemorlarda umumiy oqsil  $65,3 \pm 1,09$ ; TQB/LN guruhda umumiy oqsil  $58,1 \pm 0,44$  qiymatga kamayib ketganini ko'ramiz. Nazorat guruhida esa  $70,2 \pm 0,41$  yani umumiy oqsil miqdorining me'yorda ekanligini ko'rishimiz mumkin. Ma'lumki SBK progressivlanib borgan sari organizmda katobolizm jarayonlarini kuchayib borishi tufayli umumiy oqsil kamayib boradi. Tadqiqotdagi guruhlarimizda bu yaqqol namoyon bo'lgan.

Jigar morfofunktsional holatini belgilovchi ko'rsatkichlar hisoblanganda ALT TQB/LN siz guruhda  $27,73 \pm 1,886$ ; AST  $24,3 \pm 1,9$ ; bilirubin  $16,9 \pm 0,34$ ; TQB/LN guruh bemorlarida esa ALT  $25,5 \pm 0,916$ ; AST  $20,6 \pm 0,88$ ; bilirubin  $15,8 \pm 0,40$  qiymatda me'yoriy ko'rsatkichlarni namoyon qildi. Mineral nomutanosibliklarini ifodalovchi kaliy TQB/LN siz guruhda  $3,8 \pm 0,04$ , TQB/LN guruh bemorlarida  $3,7 \pm 0,08$  mkmol/l bo'lib me'yorning nisbatan pastki chegarasini egallagan. Glyukoza TQB/LN siz guruhda  $4,97 \pm 0,088$ ; TQB/LN guruhda  $5,82 \pm 0,078$  bo'lgan me'yoriy ko'rsatkichlarni namoyon qildi. Gemostazga aloqador ko'rsatkich fibrinogen har ikkala guruhda deyarli bir xil me'yoriy  $347 \pm 10,94$  va  $349,1 \pm 11,81$  natijalarini namoyon etgan bo'lsa, trombotest esa  $5,27 \pm 0,074$  va  $5,29 \pm 0,077$  qiymatlar bilan biroz oshgani, ko'ptokchalardagi giperkoagulyatsiya jarayonining xali ham davom etayotganidan dalolat beradi. Tadqiqotlar davomida olingan natijalar qiyosiy solishtirish imkoniyatini bermoqda.

#### Natijalar va muhokama

Buyrak funksional holatini baholovchi ko'rsatkichlardan umumiy oqsil, mochevina, kreatin, KFT miqdorining TQB/LN guruhning TQB/LN siz guruhga nisbatan norma chegaralaridan kamayganligini va har ikkala guruhda nazorat guruhiga nisbatan kamayganligini ko'rishimiz mumkin.

Lekin aynan gemoglobin, eritrotsit, rang ko'rsatkich, ferritinlarning miqdori TQB/LN guruhda yanayam kamayganligini ko'rishimiz mumkin. Qon tarkibidagi temir deposi bo'lmish ferritinning o'rtacha ko'rsatkichi ham TQB/LN guruh bemorlarda me'yoriy chegaradan pastligini aniqlandi.

Ushbu tadqiqotning asosiy natijalari shundan iboratki, gemoglobin miqdori TQB/LN bilan kasallangan

bemorlarda TQB/LN bo'lmagan bemorlarga qaraganda kam uchraydi va har ikkala guruhda ham nazorat guruhga nisbatan past bo'lishi o'z tasdig'ini topdi. Bu shuni anglatadiki har ikki guruhda buyrakning funksional faoliyatini baholovchi laborator ko'rsatkichlarning mos ravishda pasayganligi, buyrak UTT taxlillari, UQT dagi gemoglobin, eritrotsit, rang ko'rsatkichlar hamda biokimyoviy taxlillardagi ferretin miqdorining TQB/LN guruhda TQB/LN siz guruhga nisbatan sezilarli darajada pastligini ko'rishimiz mumkin.

#### Xulosa

Kasallik chuqurlashgan sari renal kamqonlikning avjlanishi namoyon bo'lmoqda. Lekin kasallikning aynan qaysi bosqichida buyrak jarohatlanishi yuzaga kelayotganligi, renal anemiya rivojlanayotganligi hamda davo samaradorligini baholashimiz uchun oltin standar bo'lgan buyrak biopsiyasi, VCAM-1, ALCAM, C1q va b. sitokinlarni ham tekshirishimiz maqsadga muvofiq bo'lar edi [3,5].

Dunyo miqyosida olib borilayotgan ko'pgina tadqiqotlarga qaramay hanuzgacha lyupus nefritning kechish xususiyatlari va davolash bo'yicha muammolar o'z yechimini yetarlicha topmagan. Bu kasallikning ko'p omilliligi bilan bog'liq, ya'ni oqsil, suv-elektrolit, minerallar almashinuvi, kislotatashqor muvozanati buzilishlari, qon tarkibining sifat va miqdoriy jihatdan og'ir hamda chuqur o'zgarishlari kabi ko'pgina patogenetik bo'g'inlarning qo'pol, shuningdek, qaytmas buzilishidir [4]. Mazkur ko'p omillarni chuqurlashtiradigan, yomonlashtiradigan, jadallashtiradigan va oqibat o'limga olib keladigan eng asosiy omil bu uremik intoksikatsiya va anemik sindromdir. Shuningdek tizimli qizil bo'richa zamonaviy sog'liqni saqlash tizimining asosiy bir tibbiy-ijtimoiy muammolaridan bo'lib qolmoqda. Sababi uning keng tarqalib borayotgani va jadal ravishda avj olib borishi pirovardida terminal buyrak yetishmovchiligiga olib kelishi nisbatan qimmat buyrak o'rinbosar terapiyani taqozo etmoqda. Biz yuqorida keltirgan tadqiqotlarimiz asnosida mana shu muammolarning ba'zilariga, lekin ahamiyati nisbatan muximroq bo'lgan patogenetik bo'g'inlariga atroficha to'xtalidik. Tizimli qizil bo'richa bemorlarda lyupus nefrit buyrak faoliyati buzilishi bilan nafaqat buyrak faoliyatini belgilovchi ko'rsatkichlar

bo'lgan mochevina, kreatinin oshib ketishi hamda TQB ning pasayib ketishi kuzatiladi, balki bemorlarning ruhiy holati salbiy tomonga o'zgaradi va hayot sifati yomonlashib boradi, o'lim ko'rsatkichi ortib boradi. Bunda bemorlarning jismoniy va emotsional faoliyati o'z turmush tarzidan qoniqmaslik xissi sog'lom shaxslarga nisbatan sezilarli darajada farq qiladi. Chunki kechki bosqichlarida o'tkazilishi lozim bo'lgan o'rinbosar terapiya, buyrak transplantatsiyasi kabi tadbirlar shundoq ham yillar mobaynida muttasil medikamentoz davolanishga bog'lanib qolgan tizimli qizil bo'richa bemorlarining ruhiyatiga qattiq zarba bo'ladi.

#### Adabiyotlar

1. Anders H.J., Saxena R., Zhao M.H., Parodis I., Salmon J.E., Mohan C., Lyupus nefriti. Nat. Rev. Dis. Astarlar. 2020;6:7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9.
2. Bobokulov M.B., Babajanova N.R., Husankhodzhaeva F.T., Sa-lyamova F.E., Mukhitdinova N.Z. Assessment Of The Morphofunctional State Of The Transplant In The Period After RenalTransplantation. Uzbek Scholar Journal. -2022. -№10.-P. 418- 427.
3. James J.A., Kaufman K.M., Farris A.D., Taylor-Albert E.T., Lehman J. A., and Harley J.B., "An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lyupus erythematosus," J. Clin. Invest., 1997.-№ 12.-Vol.100. P. 3019-3026.
4. Haynes Barton A.F., Harrison's Internal Medicine, Immunology, 21th edition .
5. Isenberg D.A., Rahman A., "Systemic Lyupus Erythematosus," N. Engl. J. Med., 2008.-№ 22.- Vol. 358.-P. 2412-2413.
6. Matera A.G., Wang Z. A day in the life of the spliceosome Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2014. -№15.-P. 108-121.
7. Perdriger A., Werner-Leyval S., and Rollet-Elamrani K., "The genetic basis for systemic lyupus erythematosus," Joint. Bone. Spine- 2003.- № 2.-Vol. 70. P. 103.

#### TIZIMLI QIZIL BO'RICHADA RENAL KAMQONLIKNI BAHOLASHDA KLINIK-LABORATOR, IMMUNOLOGIK KO'RSATKICHLARINING DIAGNOSTIK VA PROGNOZTIK AHAMIYATI

Aybergenova X.Sh., Mirzaliyeva A.A., Saidrasulova G.B., Isakova E.I.

**Maqsad:** lyupus nefrit (LN) tizimli qizil yuguruk (TQY) ning keng tarqalgan va jiddiy kasalligi bo'lib uzoq muddatli buyrak jarohatlanishiga olib keladi va bemorning omon qolishiga salbiy ta'sir qiladi. Bu kabi holatlarning oldini olish uchun klinik-laborator, immunologik tekshiruvlarning diagnostik va prognostik ahamiyati muhim o'rin tutadi. **Material va usullar:** tadqiqotda LN bo'lmagan tizimli qizil bo'richali bemorlar 20 ta (TQB/LN siz) va 20 nafar tizimli qizil bo'richa LN bo'lgan (TQB/LN) bemorlar va 20 nafar sog'lom nazorat guruhi ishtirok etdi. **Natijalar:** buyrak funktsional holatini baholovchi ko'rsatkichlardan umumiy oqsil, mochevina, kreatin, TQB miqdorining TQB/LN guruhning TQB/LN siz guruhga nisbatan norma chegaralaridan kamayganligini va har ikkala guruhda nazorat guruhiga nisbatan kamayganligini ko'rishimiz mumkin. **Xulosa:** kasallik chuqurlashgan sari renal kamqonlikning avjlanishi namoyon bo'lmoqda. Lekin kasallikning aynan qaysi bosqichida buyrak jarohatlanishi yuzaga kelayotganligi, renal anemiya rivojlanayotganligi hamda davo samaradorligini baholashimiz uchun oltin standart bo'lgan buyrak biopsiyasi, VCAM-1, ALCAM, C1q v.b sitokinlarni ham tekshirishimiz maqsadga muvofiq bo'lar edi.

**Kalit so'zlar:** lyupus nefrit, renal kamqonlik, TQB, biopsiya.



## ОСТЕОАРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА ФОСФОР-КАЛЬЦИЙ АЛМАШИНУВИ ВА СУЯК ТЎҚИМАСИ МЕТАБОЛИЗМИ БИОХИМИК МАРКЕРЛАРИНИНГ КЎРСАТКИЧЛАРИ

Алиахунова М.Ю.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И ОБМЕНА КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ

Алиахунова М.Ю.

## INDICATORS OF BIOCHEMICAL MARKERS OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM AND BONE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Aliakhunova M.Yu.

Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази

**Цель:** оценка некоторых показателей минерального обмена у больных остеоартритом. **Материал и метод:** диагноз остеоартрита устанавливали на основании Номенклатуры и классификации Института ревматологии РМФА (1989) и классификационных критериев остеоартроза. **Результаты:** изменения минерального состава крови, динамика активности ферментов у больных остеоартритом имеют одинаковую природу и связаны с кальциево-фосфорными изменениями в крови, нарушениями гормонального статуса, метаболизма витамина D. Кроме того, они влияют на процесс костеобразования и резорбции при остеопенических заболеваниях. **Выводы:** выявленные нарушения показателей минерального обмена у больных остеоартритом свидетельствуют о потенциальном риске полиорганных нарушений, что, несомненно, является одним из патогенетических механизмов, способствующих обострению заболевания.

**Ключевые слова:** остеоартрит, кальций, фосфор, остеопения, минеральный обмен.

**Objective:** To study the state of some indicators of mineral metabolism in patients with osteoarthritis. **Material and methods:** The diagnosis of osteoarthritis was established based on the Nomenclature and Classification of the Institute of Rheumatology RMFA (1989) and classification criteria for osteoarthritis. **Results:** Changes in the mineral composition of the blood and the determined dynamics of enzyme activity in patients with osteoarthritis are of the same nature and are associated not only with calcium-phosphorus changes in blood content, disturbances in hormonal status, and vitamin D metabolism, but also affect the process of bone formation and resorption in osteopenic diseases. **Conclusions:** The identified disturbances in mineral metabolism in patients with osteoarthritis indicate a potential risk of multiple organ disorders, which is undoubtedly one of the pathogenetic mechanisms contributing to the exacerbation of the disease.

**Key words:** osteoarthritis, calcium, phosphorus, osteopenia, mineral metabolism

Остеоартритли беморларда фосфор-кальций алмашинуви ва суюқ тўқимаси метаболизми биохимик маркерларининг кўрсаткичлари. Остеоартрит(ОА) – бўғимлар ва бўғим олди тўқималарининг тизимли касаллиги бўлиб, рентгенологик белгилари бўйича яллиғланиш касаллиги аломатлари бўлган дегенератив жараён сифатида анъанавий аниқланади.

Остеоартрит (Остеоартроз) - бу ҳаёт сифатининг ёмонлашувига ва ногиронликка олиб келадиган таянч-ҳаракатланиш тизимининг зўрайиб борувчи касаллиги. Остеоартрознинг кенг тарқалиши ва у билан боғлиқ ижтимоий оқибатлар ушбу патологияга чалинган беморларнинг ташхисланишини, уларни даволаш ва реабилитациясини такомиллаштириш масалаларини тиббий-ижтимоий ва иқтисодий муаммолар даражасига кўтарди(6,7,8). Дунё аҳолисининг 20 %идан кўпроғи ОА касаллигидан азият чекоқда, мазкур одамларнинг 80 % ҳаракатланишда қийналади, ногиронлик олганларнинг 30 % ни эса ОА билан касалланганлар ташкил қилади [1,9,10].

ОА полиэтиологик касаллик ҳисобланади. Мазкур касалликнинг ривожланишига олиб келадиган бирор аниқ сабаб бўлмаса керак. Л.И.Алексеева

ва бошқаларнинг фикрига кўра (2004) патогенез негизда анаболик ва катаболик жараёнлар ўртасида, аввало гиалинли тоғайда ва субхондрал суюқда мувозанат бузилишлари ётиб, улар турли хил омиллар билан индукцияланади (қўллаб-қувватланади). Бунда ОА да патологик жараён, жумладан синовиал пардани, бўғим капсуласини, бўғим ичи бойламлари ва бўғим олди мушаклари билан бирга қамраб олинишини алоҳида таъкидлаб ўтиш керак [1].

### Тадқиқот мақсади

ОА бўлган беморларда минерал алмашинувининг баъзи бир кўрсаткичлари ҳолатини ўрганиш.

### Материал ва усуллар

ОА ташхиси Россия Тиббиёт Фанлари Академияси Ревматология институти номенклатураси ва таснифи (1989) ва остеоартроз таснифий мезонлари асосларида аниқланган. Назоратимиздаги ОА ли беморларнинг 64 (87,8%) аёллар ва 9 (12,3%) эркеклардан иборат бўлиб, уларнинг ўртача ёшлари 48,9 ташкил қилди. Текширилган беморларнинг клиник тавсифлари келтирилган жадвалдан кўришиб турибдики, ОА бўлган беморлар дастлабки ҳолатига кўра иккита кичик гуруҳларга бўлинган эди: а) иккиламчи реактив синовит биланасоратланган

ОА бўлган 32 нафар (44%) ва б) иккиламчи синовит билан асоратланмаган ОА бўлган 41 бемор (56%). Беморларнинг ёши 31дан 72 ёшгача эди. Касаллик давомлиги 1 йилдан 20 йилгача бўлган. ОА босқичини аниқлаш учун шикастланган бўғимлар рентгенологик усулда текширилган. I-босқич 10(13,6%), II - босқич 32 (43,9%), III-босқич 31(42,5%) беморларда аниқланди. Клиник шаклига кўра беморларнинг кўпчилиги қисми 90,4%ида гонартроз, 9,6%ида чаноқ-сон бўғими артрози учради.

Плазмадаги кальций миқдори гормонал сигналларда сезувчан систем суяги томонидан бошқа-

рилишини қайд этиш лозим. Буйраклар фосфат ва магнийни реабсорбция қилиб, шу ионлар алмашинувига асосий бошқарув таъсирини кўрсатади ва шу тариқа суяк тўқимасини жалб этмай, доимий кальций миқдорини таъминлайди. Бу жараёнда паратгормон, ва D витамини эффекти шак-шубхасиз. D витамини фаол шаклда суяк массасини қувватлаб, кальций ва фосфорнинг тегишли миқдорларини янги суякни минераллаштириш учун етказишни таъминлайди.

### 1 -жадвал

**Остеоартрит бўлган беморларда қонда минерал алмашинуви кўрсаткичлари**

Кўрсаткич	Соғлом шахслар назорат/n=20	ОА N=34
Кальций миқдори мМоль/л	2,36±0,02	2,07±0,13*
Фосфор миқдори мМоль/л	1,18±0,04	0,89±0,05*
Магний миқдори мМоль/л	0,95±0,07	0,87±0,03
Ишқорий фосфатаза ЕД/л	117,5±4,2	215,8±9,71

Изоҳ: \* - P<0,05 фарқларнинг ишонарлиги

#### Натижалар ва муҳокама

ОА да қонда кальций даражаси пасайишини кутатамиз, у касалликнинг кўшилиб келган шаклида бирмунча яққол кўринади.

Текширишларимиз кальцийнинг ионлашган ва ионлашмаган шаклидаги суммар концентрацияси тўғрисида ахборот беради, ваҳоланки Ca<sup>2+</sup> ионларининг хужайра ичидаги концентрацияси анча паст ва у эрувчан лигандалар, хужайра мембраналари билан боғлиқ.

Суяк тўқимаси метаболизмида ноорганик фосфор муҳим рол ўйнайди. Қон зардобиди ноорганик фосфор HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> ва H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> ионлари билан берилган.

Олинган текшириш натижаларидан маълум бўлишича (1-жадвал) текширилаётган беморлар қониди фосфор миқдори пасайишга мойил, бу остеоартритда кўпроқ юзага чиққан.

Чунончи, ОА ли беморларда қонда фосфор миқдори 0,89±0,05 мМоль/л қийматларигача пасаяди, бу дастлабки қийматлардан 25% га паст. Касалликнинг кўшилиб келган шаклида фосфор миқдори бундан ҳам кўп пасаяди ва 0,76±0,02 мМоль/л ни ташкил қилди (нормада 1,18±0,04 мМоль/л), (P<0,05).

Маълумки, гипофосфатемия D3 витамини етишмовчилигида ривожланади [5]. Фосфор сўрилиши бузилишлари, эҳтимол, жигарнинг сурункали касаллиги билан боғлиқ, шунингдек, парақалқонсимон безларининг паратиреоид гормонни ортиқча ишлаб чиқариш ҳолати бўлиши ҳам мумкин. Шунингдек, ОП ривожланиши билан суяк тўқимасидаги резорбция шароитларида унинг буйраклар томонидан экскрецияси кўпайиши ҳам эҳтимолдан ҳоли эмас.

Баланс D витамини билан боғлиқ магний иони яна бир ҳаётий муҳим элемент ҳисобланади. Олинган натижалар таҳлили унинг қондаги миқдорини пасайишини, айниқса касалликнинг кўшилиб келган шаклида соғлом шахслардагига нисба-

тан ўрта ҳисобда 12-14% га пасайишини кўрсатди. Гипомагнезиемиянинг камроқ юзага чиққан ҳолати паратиреоид гормонсекрециясини фаоллаштириши мумкин. Гипокальциемияни D витамини билан даволашнинг самарасизлиги қатор ҳолларда айни шу гипомагнезиемияга боғлиқлигини кўрсатиб ўтиш лозим [3,9,12].

Маълумки, ишқорий фосфатаза пирофосфат гидролизини амалга оширади, у минералланиш жараёнига салбий таъсир кўрсатади, яъни мазкур шароитда фермент кальцийланиш жараёнининг бошқарувчиси ҳисобланиб, суяк матрикси остеоиди шаклланишида ва минералланишида қатнашади.

Тақдим қилинаётган текшириш натижаларидан кўриниб турибдики, текширилаётган ОА ли шахсларда, ишқорий фосфатаза фаоллиги ишонарли ошади ва тегишлича 270,8±13,0 ЕД/л ва 272,6±11,2 ЕД/л га тенг бўлган, бу дастлабки қийматлардан 2,3 марта юқоридир (P<0,05).Сўнгги йилларда субхондрал суякда рўй берадиган ўзгаришлар, эҳтимол, бирламчи ҳисобланади ва тоғай деградациясига олиб келади деган назария пайдо бўлди [5,9].

Бу жараёни изоҳлайдиган гипотезалардан бири субхондрал суякнинг катта миқдордаги яллиғланиш олди цитокинлари ва ўсиш омилларини ишлаб чиқариш хусусиятидан иборат бўлиб, улар юқорида ётган тоғайга кириши (тоғай микроёриқлари ҳосил бўлиши ва кальцификатланган тоғай зонасига томир инвазияси натижасида) ва тоғай тўқимаси деградациясига тортилиши мумкин [2,11].Қатор остеотроп гормонлар (паратиреоид гормон, кальцитонин, соматроп гормон, тиреоид ва жинсий гормонлар) тизимли таъсир кўрсатади, уларнинг секрецияси кальцийнинг қондаги концентрациясининг турлича йўналтирилган ўзгаришлари билан асоциланади.

Кальций ва фосфор организмнинг қатор энг муҳим биокимёвий функцияларида қатнашади. Организм томонидан таянч ва ҳаракат функциясини амалга ошириш учун экзоскелет ёки эндоскелет кўринишидаги қувватлаш талаб этилади. Организмнинг эҳтиёжлари икки томонлама, бир томондан, кальций – фосфор минерал фондида (заҳирада), иккинчидан, таянч функцияси негизи оксапатит бўлиб хизмат қиладиган эндоскелет ривожланиши ҳисобига қондирилган эди.

Биобарин, суяк касалликлари кўпинча кальций ва фосфор гомеостази бузилишлари суяк ҳисобига қопланган шароитда вужудга келади.

Маълумки, кальцийланиш жараёнига хужайра маҳсулоти – хужайрадан ташқари матрикс везикулалари жалб этилган. Везикулалар юқори концентрацияларда ишқорий фосфатаза сақлайди. Везикулалар хужайрадан ташқари бўшлиққа тушгач кальций ва фосфорни аккумуляция қила бошлайди. Кальций ютилиши эҳтимол, протеогликанлар билан боғланишини ўз ичига олади, ваҳоланки фосфор ишқорий фосфатазанинг пирофосфатларга таъсири ҳисобига аккумуляцияланади. Шундан кейин везикулалар ичида кетма-кетлик модификациясида оксапатитга айланадиган аморф фосфаткальций ҳосил бўла бошлайди. Оксапатит пролиферацияси учун ўзига хос манба ҳисобланган комплекс ҳосил бўлиши марказий рол ўйнайди.

ОАда остеопеник ҳолатларни аниқлашда СТМЗ бузилишларини кўрсатувчи маркерлар ҳолатини ўрганиш алоҳида аҳамиятга эга.

Суяк тўқимаси метаболизми иккита қарама-қарши жараёнлар: янги суяк тўқимаси ҳосил бўлиши ва эски тўқиманинг резорбцияси (деградацияси) билан тавсифланади. Меъёрда янги ҳосил бўлган тўқима миқдори емирилганига тенг бўлади. Суяк тўқимаси резорбциясини белгиладиган кўрсаткичлардан бири қон плазмасининг ишқорий фосфатазаси билан бирга 1-типтаги коллаген деградацияси маҳсулоти – I типдаги коллаген C-телопептиди (CrossLaps), суяк тўқимасининг шаклланиш маркерларива суяк матриксининг шаклланиш маркери – I тип проколлагеннинг умумий аминок-термал пропептиди (PINP) ҳисобланади.

Остеокальцин (gla-protein) – ноколлаген оқсил, суяк массаси ва дентин учун специфик саналади. Остеокальцин асосидан остеобластлардан синтез қилинади ва суякнинг хужайрадан ташқари матрикси шаклланишига масъулдир. Зардоб остеокальцини даражаси суяк скелети ўсиши билан боғлиқдир ва унинг миқдори жадаллик билан суяк ҳосил бўлиш даврида кўпаяди[1,5,12].

## 2-жадвал

### ОАли беморларда СТМЗ маркерлари кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Соғлом	ОА
Остеокальцин (нг/мл)	18,2±2,8	13,9±0,33
В- Cross Labs (нг/мл)	0,22±0,03	0,42±0,02*
Р-ТН (пг/мл)	34,1±2,3	26,3±2,24*

Изоҳ: \* -  $P < 0,05$  соғлом гуруҳ билан фарқларнинг ишонарлиги

Тадқиқотларимизда остеопениянинг махсус маркерлари ҳолатини ўрганиш ушбу кўрсаткичларнинг алоҳида динамикага эга эканлигини кўрсатди. Суяк тўқимаси синтезини кўрсаткичи - остеокальцин ОА да соғлом гуруҳга нисбатан 1,42 марта пасайганини кўришимиз мумкин.

Суяк тўқимаси резорбциясини кўрсаткичи – В-Cross Labs ОАда 1,9 мартага ортиб, ўртача 0,42±0,02 нг/мл га тенг бўлган бўлса натижа қайд этилиб, соғлом кишилар кўрсаткичларига нисбатан 2,14 марта юқори демақдир ( $P < 0,05$ ). Худди шундай ўзгаришлар динамикаси РНТ кўрсаткичларида ҳам намоён бўлиб, унда ОА билан касалланган беморларда унинг миқдори ўртача 26,3±2,24 пг/мл натижа кузатилган ва назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонарли тарзда мос равишда 22,9 % га паст демақдир ( $P < 0,05$ ).

ОА билан оғриган беморларда ўтказилган денцитометрик кўрсаткичлар (Z-критерия) билан суяк минерализация маркери остеокальцин билан манфий коррелятив боғланиши ( $r = -0,39$ ), ҳамда остеокальцинни ИФ билан мусбат коррелятив боғлиқлиги аниқланди ( $r = +0,62$ ).

Суяк резорбцияси кўрсаткичи бўлган оксипролиннинг сийдикдаги суткалик миқдори текширилганда ОА билан касалланган беморларда унинг миқдори ўртача 22,4±0,28 га тенг бўлиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,45 марта юқори кўрсаткич демақдир ( $P < 0,05$ ).

Шундай қилиб, СТМЗ маркерларининг кўрсаткичларини аниқлаш ревматик касалликларда муҳим ташхисий аҳамият касб этди. СТМЗ кўрсаткичларининг бузилиши барча маркерлар ҳолатида акс этди. Ушбу маълумотлардан ОА да СТМЗ маркерлари кўрсаткичларининг турли хил даражадаги бузилишлари остеодистрофик жараёнларни тезлаштириб суяк резорбциясига олиб келади.

Юқорида қайд этилган маълумотлар остеоартритда қон минерал таркиби, фермент фаоллиги миқдоридаги аниқланган ўзгаришлар динамикаси бир типдаги табиатга эга ва фақат гормонал статус, D витамини алмашинуви бузилишига эмас, балки суяк шаклланиши ва емирилиши (резорбция) жараёнига таъсир қиладиган кўпгина метаболик жараёнларга ҳам боғлиқдир.

ОАда биз қонда кальций миқдори пасайишини кузатдик, у касаллик жигар функционал ҳолатининг бузилиши билан бирга учраганда бирмунча яққол бўлди. Текшириладиган шахсларда қонда фосфор ва магний миқдорини ўрганишда ўхшаш динамика кузатилди. Бу ҳам фақат D витамини етишмаслигига эмас, балки жигарнинг сурункали касаллигига боғлиқ бўлди.

ОА бўлган текшириладиган шахсларда ишқорий фосфатаза фаоллиги жигарнинг сурункали касаллиги билан бирга учраганда 2,3 баравар ишонарли ошган.

Везикулалар хужайрадан ташқарига тушиб, кальций ва фосфорни аккумуляция қила бошлайди. Кальций сингиши эҳтимол уни нордон фосфолипид ва протеогликанлар билан боғлашни ўз ичига олади, бунда ИФ (ишқорий фосфатазанинг пирофосфатга

таъсири ҳисобига аккумуляцияланади. Шундан сўнг везикулалар ичида кема-кет оксиапатитга модификацияга учрайдиган аморф фосфат кальций ҳосил бўла бошлайди.

ОА ли беморларда қон минерал таркибидаги ўзгаришлар, фермент фаоллигининг аниқланган динамикаси бир типдаги табиатга эга ва фақат қон таркибидаги кальций-фосфор ўзгаришлари, гормонал статуснинг бузилиши, D витамини алмашинуви билан эмас, балки шунингдек остеопеник бузилишларда суяк шаклланиши ва резорбцияси жараёнига таъсир қиладиган, кўпгина метаболик жараёнлар рўй берадиган жигарнинг функционал ҳолати билан ҳам боғлиқ.

ОА патогенези тўғрисида маълумотлардан келиб чиққан ҳолда ушбу сурункали авж олиб борадиган бўғимлар касаллигини даволаш қуйидагилар билан чегараланиши мумкин: оғриқ ва яллиғланишни камайтириш, кўзишлар сонини ва янги бўғимлар шикастланишини пасайтириш, ҳаёт сифатини яхшилаш, ОА авж олишини секинлаштириш ва ногиронликнинг олдини олиш. ОАни патогенетик даволаш шунингдек, гиалинли тоғай нормал структурасини тиклаш, тўла қимматли гликозаминогликанлар ва II типдаги хондроцитлар коллагени синтезини фаоллаштириш йўли билан катаболик жараёнларни тўхтатиш ва суяк тўқимаси минерал таркибини яхшилашдан иборат.

#### Хулоса

ОА беморларда минерал алмашинувидаги кўрсаткичларда аниқланган бузилишлар полиорган бузилишларнинг потенциал хавфи пайдо бўлишидан далолат беради, бу шубҳасиз касалликнинг янада авж олишига имкон берадиган патогенетик механизмлардан бири ҳисобланади. Бу ҳол ОА ли беморларда алмашинув бузилишларининг доимий мониторингини ўтказишни талаб қилади.

#### Адабиётлар

1. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза // Рус.мед.журн.-2000.-Т.8, №9.-С.377-382.
2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартроз: эпидемиология, классификация, факторы риска и развития, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. -2019.-№ 13(2).-С.9-21.
3. Казюлин А.Н. Витамин D. / М.- ГОУ НТЦ АМТ.-2007.-106с.
4. Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Алексеева Л.И. Прогрессирование остеоартрита коленных суставов и минеральная плотность кости осевого скелета. остеопороз и остеопатии. -2020.-№23(2).-66с.
5. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 800 с.
6. Клинические рекомендации «Остеоартроз». Москва:

Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». 2016.

7. Кораблева Н. Н. Комплексное лечение и реабилитация больных с дегенеративными заболеваниями суставов. Взгляд реабилитолога // Поликлиника. -2014.-№. 2(1).-С.38-41.

8. Лесняк О.М., Пухтинская П.С. Школа здоровья. Остеоартрит. Инструкция для врачей - М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 104 с.

9. Лесняк О.М. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Клинические рекомендации. М., 2006. -176 с.

10. Лила А. М. Диагностика остеоартроза, современные аспекты лечения, Российский медицинский журнал // ВС. 2007.-№.15(4).- С.3-6.

11. Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. и др. Эффективность комбинированного препарата хондроитинсульфата и глюкозамина гидрохлорида при лечении остеоартроза коленных и тазобедренных суставов: промежуточные результаты российского наблюдательного исследования. Современная ревматология. -2020.-№.14(3).- С.71-8.

12. Королева С.В. и др. Остеоартрит. Этиология и патогенез. Диагностика и лечение: учебник.Иваново.- 2005. -96 с.

### ОСТЕОАРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА ФОСФОР-КАЛЬЦИЙ АЛМАШИНУВИ ВА СУЯК ТЎҚИМАСИ МЕТАБОЛИЗМИ БИОХИМИК МАРКЕРЛАРИНИНГ КЎРСАТКИЧЛАРИ

Алиахунова М.Ю.

**Мақсад:** остеоартрит бўлган беморларда минерал алмашинувининг баъзи бир кўрсаткичлари ҳолатини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** остеоартрит ташхиси РМФА Ревматология институти номенклатураси ва таснифи (1989) ва остеоартроз таснифий мезонлари асосларида аниқланган. **Намуналар:** остеоартритли беморларда қон минерал таркибидаги ўзгаришлар, фермент фаоллигининг аниқланган динамикаси бир типдаги табиатга эга ва фақат қон таркибидаги кальций-фосфор ўзгаришлари, гормонал статуснинг бузилиши, D витамини алмашинуви билан эмас, остеопеник бузилишларда суяк шаклланиши ва резорбцияси жараёнига таъсир қиладиган, кўпгина метаболик жараёнлар рўй берадиган жигарнинг функционал ҳолати билан ҳам боғлиқ.

**Хулоса:** остеоартритли беморларда минерал алмашинувидаги кўрсаткичларда аниқланган бузилишлар полиорган бузилишларнинг потенциал хавфи пайдо бўлишидан далолат беради, бу шубҳасиз касалликнинг янада авж олишига имкон берадиган патогенетик механизмлардан бири ҳисобланади. Бу ҳол остеоартритли беморларда алмашинув бузилишларининг доимий мониторингини ўтказишни талаб қилади.

**Калит сўзлар:** остеоартрит, кальций, фосфор, остеопения, минераллар алмашуви.

**ОСТЕОАРТРИТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОЛРАДА ЖИГАРНИНГ ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ**

Алиахунова М.Ю.

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ**

Алиахунова М.Ю.

**FEATURES OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS**

Aliakhunova M.Y.

*Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази*

**Цель:** оценка эффективности фототерапии и кальция D3 в лечении больных остеоартрозом на основании показателей функционального состояния печени. **Материал и методы:** АЛТ, АСТ, билирубин в крови, функции печени. С помощью УЗИ оценивали состояние печени и желчного пузыря, определяли уровень тромбоспадина-5 (белок олигомерного матрикса), фибронектина, гиалуроновой кислоты и 25-гидрокси-холекальциферола. **Результаты:** большое количество сопутствующих заболеваний ГПБТ (53,4%) у больных остеоартрозом обусловлено не только увеличением уровня цитолитических ферментов печени, но и антиадгезивного белка – тромбоспадина-5, а также потреблением адгезивного белка фибронектина,  $\alpha$ 1-антитрипсина, с быстрым синтезом и секрецией макроглобулина и С-реактивного белка. Данные ретроспективного анализа, отсутствие лабораторных исследований, описывающих функциональное состояние различных систем печени, не позволяют определить риск развития заболеваний ГПБТ. **Выводы:** у больных остеоартрозом соотношение между адгезивным и антиадгезивным белком межклеточного матрикса в крови, синтез антипротеаз в печени ослаблен из-за быстрого разрушения ткани, что сопровождается синтезом и секрецией С-реактивного белка.

**Ключевые слова:** остеоартрит, тромбоспадин-5, фибронектин, С-реактивный белок, фототерапия.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of phototherapy and calcium D3 in the treatment of patients with osteoarthritis based on indicators of the functional state of the liver. **Materials and methods:** ALT, AST, bilirubin in the blood, liver functions. Using ultrasound, the condition of the liver and gallbladder was assessed, the level of thrombospadin-5 (oligomeric matrix protein), fibronectin, hyaluronic acid and 25-hydroxycholecalciferol was determined. **Results:** A large number of concomitant diseases of PHBT (53.4%) in patients with osteoarthritis is due not only to an increase in the level of cytolytic enzymes of the liver, but also the anti-adhesive protein - thrombospadin-5, as well as the consumption of the adhesive protein fibronectin,  $\alpha$ 1-antitrypsin, with rapid synthesis and secretion macroglobulin and C-reactive protein. Retrospective analysis data and the lack of laboratory studies describing the functional state of various liver systems do not allow us to determine the risk of developing PHBT diseases. **Conclusions:** In patients with osteoarthritis, the ratio between the adhesive and antiadhesive protein of the intercellular matrix in the blood, the synthesis of antiproteases in the liver is weakened due to the rapid destruction of tissue, which is accompanied by the synthesis and secretion of C-reactive protein.

**Keywords:** osteoarthritis, thrombospadin-5, fibronectin, CRP, phototherapy.

Остеоартрит(ОА) нинг муҳим хусусияти кўшма касалликлар муаммоси бўлиб, унинг даражаси ОАда бошқа ревматик касалликларга қараганда анча юқори. ОА билан оғриган беморларни даволаш тактикасини ишлаб чиқишда коморбидлик омилини ҳисобга олиш керак, чунки бу касаллик жиддий касалликлар хавфини оширади, масалан, ошқозон-ичак трактининг шикастланиши, тромб ҳосил бўлиш тенденцияси, юрак томирлари касаллиги, диафрагма чурраси ва бошқалар[1]. Бундан ташқари, коморбидлик ОА ва сурнкали оғриқни ривожланиш хавфини оширади ОА – дегенератив жараён сифатида анъанавий аниқланади ва вақти-вақтида яллиғланиш касаллигига хос хусусиятларни эгаллайди. Бунинг учун оқсиллар ишланиши мониторинги энг қулай ҳисобланади, улар асосан жигар гепатоцитлари томонидан синтез қилинади. Сўнгги ҳол суяк-тоғай тизими касалликларида жигар функционал ҳолатини ўрганишнинг катта аҳамияти борлигини кўрсатади [1,10].

**Тадқиқот мақсади**

Остеоартритли беморларни даволашда жигарнинг функционал ҳолати кўрсаткичларига асосланиб фототерапия ва кальций D3 самарадорлигини баҳолаш.

**Материал ва усуллар**

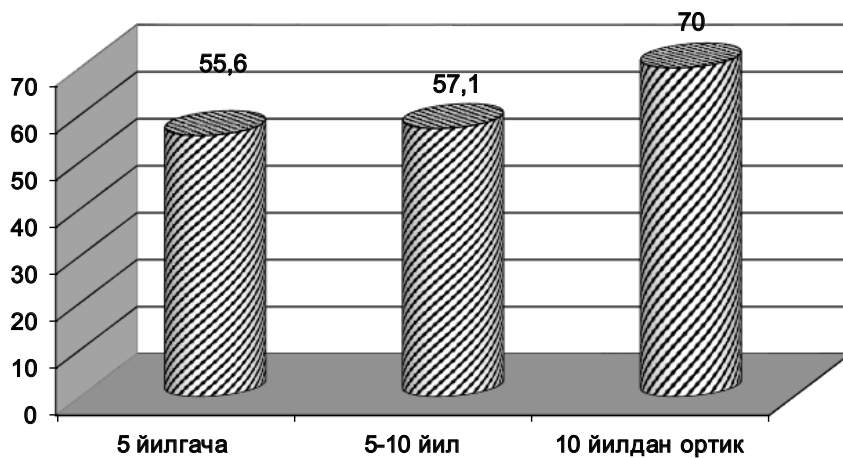
Жигар функцияларини қонда АЛТ, АСТ, билирубин жигар ва ўт пуфагини ультратовушли ташхислаш асосида ўрганилди. Тромбоспондин – 5 (олигомер матриксли тоғай оқсили), фибронектин, гиалурон кислота ва 25-гидроксихолекальциферол миқдорини ИФА усулида “Россия” “БиоХимМак” компанияси етказиб берадиган “BCM Diagnostic”, “IDS” ва “BioVendor” компаниясининг тижорат йиғмаларидан фойдаланилган х белгили холда аниқланди. Нусхаларнинг оптик зичлиги 450 нм тўлқин узунлигида планшет ридери ёрдамида баҳоланди.

Беморларни текшириш учун қон эрталаб, наҳорга олинди, консервант сифатида 3,8% натрий ци-

трат эритмасидан фойдаланилди. Қон плазмасида С – реактив оқсил, альфа - 1 – антитрипсин, альфа -2 – макроглобулин, альфа-1–нордон гликопротеин, кальций магний ва фосфор ва суяк шаклланишининг биокимёвий маркери – ишқорий фосфатаза “HUMALUZER 2000 HUMAN” (Германия) биохимик анализаторида, «PLIVA- Lachema» фирмаси “Био-Ла-Тест”и ва “HUMAN” фирмасининг умумий қабул қилинган методикалари бўйича аниқланди. Қон зардобидаги остеокальцин “ELESIS – 2010”, “ROCHE” иммуно-хемилюминесцент анализи усули билан аниқладик. P – TH, B – CROSS LAPS ва I типдаги (PINP) умумий аминок-термал проколлаген пропептидини аниқлашни ўтказдик.

Адабиёт маълумотларига кўра жигарнинг сункали касалликларида жигарда кортизол мета-

болизмининг бузилишининг аҳамияти борлиги ва ДЗ витамини етишмовчилигига боғлиқ бўлган кальций танқислиги пайдо бўлиш имконияти борлиги ва сўрилмаган ёғ кислоталари билан кальцийнинг қисман боғланиши натижасида текширилган беморларда жигар ва ўт чиқариш йўллариининг ультратовуш текшируви усулида тадқиқ қилинди. Гепатобилиар тизимни ультратовуш билан текшириш маълумотлари бўйича текширилган 53,4±5,3% беморларда жигарда ва ўт чиқарув йўлларида ўзгариш аниқланди. Жигардаги маҳаллий ўзгариш– 3,5±2,0% (p>0,02) ва ўт чиқариш йўлларида – 14,0±3,7% ишонарли кам учратилди (p>0,05) [1,2]. Жигар ва ўт чиқарув йўллари ҳолатини гуруҳлар бўйича таҳлил қилишга қарор қилинди.



1-расм. Остеоартритли текширилган беморларда касалликнинг давомлилигига боғлиқ ҳолда гепатобилиар тизим шикастланишини аниқлаш таҳлили (%).

#### Натижалар ва муҳокама

Расмдан кўриниб турганидек, текширилган беморларнинг ҳамма гуруҳларида гепатобилиар тизим шикастланиши аниқланди, беморларнинг 3 гуруҳида гепатобилиар тизим касаллиги 1 ва 2 гуруҳдагиларга нисбатан кўпроқ учради, бироқ ишонарли фарқларга эга бўлмади (p>0,05).

АЛТ ва АСТнинг ўртача кўрсаткичлари ҳамма текширилган гуруҳларда нормага нисбатан юқори бўлди. Ваҳоланки қондаги ўртача билирубин миқдори нормадан ортмади (1-жадвал).

Маълумки, организмда, хусусан ОА да яллиғланиш жараёнининг маркери ўткир яллиғланиш фазасининг оқсил – жигарда синтез қилинадиган С – реактив оқсил ҳисобланади.

#### 1-жадвал

Остеоартрозли текширилган беморларда жигар ва ўт йўллари шикастланишининг биокимёвий кўрсаткичлари

№	Биокимёвий кўрсаткичлар	1 гуруҳ (n=27)	2 гуруҳ (n=28)	P1	3 гуруҳ (n=18)	P1	P2
1	АЛТ	1,0±	1,1±	>0,05	1,2±	>0,05	>0,05
2	АСТ	0,5±	0,6±	>0,05	0,7±	>0,05	>0,05
3	Умумий билирубин	18,0±	15,7±	>0,05	17,9±	>0,05	>0,05

Изоҳ: \* P<sub>1</sub> – 1 гуруҳ маълумотларига нисбатан ишонарли; P<sub>2</sub> – 2 гуруҳ маълумотларига нисбатан. Текширилган беморларнинг ярмидан кўпроғида жигар ва ўт чиқариш йўлларида ўзгаришлар аниқланганлигини назарда тутиб, бизнинг фикримизча, ГБТ касалликларини эрта аниқлашга ва даволашга катта аҳамият бериш зарур.



## Остеоартритли беморлар қонида оқсил таркибининг хусусиятлари

Кўрсаткичлар	Соғлом шахслар, n=20	ОАли беморлар, n=38
С-реактив оқсил, г/л	0,011±0,001	0,09±0,004*
Фибриноектин, мкг/мл	311,0±11,2	154,2±10,3*
Тромбоспадин-5, мкг/мл	244,3±10,8	366,1±15,3*
Альфа-1-антитрипсин, г/л	1,44±0,08	0,64±0,05*
Альфа-2-макроглобулин, г/л	1,46±0,12	0,88±0,07*

Изоҳ: \* - фарқлар ишонарлиги  $P < 0,05$

Текшириш натижаларидан кўриниб турганидек (2-жадвал) қон зардобиди С-реактив оқсил миқдори остеоартритли бўлган беморларда ишонарли ошди ва ўрта ҳисобда  $0,09 \pm 0,004$  г/л қийматларни ташкил қилади (нормада  $0,011 \pm 0,001$  г/л), бу дастлабки қийматлардан 8,8 баравар ошган. С-реактив оқсил синтези ва секрецияси асосан жигарда рўй беради ва яллиғланиш олди цитокинлари (ИЛ-6, ИЛ-1 ва ФНО $\alpha$ ) билан бошқарилади.

Кўпгина тадқиқотчиларнинг кўрсатишларича, яллиғланиш касалликларида С-реактив оқсил концентрациясининг кўпайиши клиренс бузилишидан эмас, балки фақат унинг фаолланиши билан боғлиқлиги туфайли бўлади. У ИЛ-6 синтезини билвосита акс эттиради, бундан ташқари, қонда С-реактив оқсилнинг юқори қийматларини яллиғланиш жараёнининг авж олиши ва натижаларини, хусусан остеоартритда – тоғай деструкциясини прогноз қилишга имкон беради [6,8]. Жигар гепатоцитлари ва синусоидал хужайралар шикастланишининг аниқ механизми тўлиқ ўрганилмаган бўлса-да, ФНО ИЛ-6 билан биргаликда тўғридан-тўғри гепатотоксик таъсир кўрсатиши аниқланган. Айни вақтда ИЛ-6 даражасининг ишонарли ошиши суяк тўқимаси резорбциясининг кучайиши билан учрайди.

Маълумки, ОА асосида бўғим тоғайининг ўзгариши ва емирилиши, кейин остидаги суяк тўқимасининг ўсиб қалинлашиши ётади. Олигомер матрикс оқсил – тромбоспадин-5 хужайрадан ташқари антиадгезив оқсил ҳисобланади, яъни хужайрадан ташқари бўғим тоғайи матриксида иштирок қилади ва кальцийни боғлашда, шунингдек, D витаминини сақлашда ва етказиб беришда қатнашади [1,9]. Олинган маълумотлар таҳлили ОА бўлган беморларда тромбоспондин – 5 даражасининг ошишга мойиллиги бор ва  $366,1 \pm 15,3$  мкг/мл га тенг эди (нормада  $244,3 \pm 10,8$  мкг/мл), бу дастлабки қийматдан 1,5 марта юқори. Агар тромбоспондин яллиғланиш касалликларида шикастланишга хужайра жавоби ривожланишида муҳим рол ўйнаши ҳисобга олинса ва бунда у фибриноектин, протеогликан, шунингдек, кальций ионлари билан ўзаро таъсирга киришади. Агар тромбоспондин хужайранинг антиадгезив оқсил ҳисобланса, бу ҳолда фибронектин – хужайра-аро матрикснинг адгезив оқсил саналади. Эрувчан фибронектин гепатоцитлар билан синтезланади, ваҳолонки эримайдиган фибронектин фибробластлар, эндотелиоцитлар ва эпителиал хужайралар билан синтезланади [7,8].

Текшириш натижалари кўрсатишича (2-жадвал), қон зардобиди фибронектин миқдори ўзига хос табиатга эга. Агар антиадгезив оқсил – тромбоспондин ОА да ошишга мойиллиги бўлгани ҳолда фибронектин – адгезив оқсилда пасайишга мойиллик бўлади. Шу тариқа ОА беморларда фибронектин даражаси  $154,2 \pm 10,3$  мкг/мл га тенг эди (нормада  $311,0 \pm 11,2$  мкг/мл), бу – дастлабки қийматлардан ўрта ҳисобда 2 марта паст. Хужайраларо матрикс-ли оқсил ўртасидаги бундай тескари боғланиш, эҳтимол, сурункали яллиғланиш жараёни билан боғлиқ. Мазкур шароитда фибронектиннинг қайси шакли эрувчан ёки эримайдиган, гидрофоб ёки гидрофил шаклими – буни аниқлаш жуда қийин бўлиб, ўзига хос динамикага эга. Оқсилларнинг гидрофоб ва гидрофил фракцияси синовиал суюқликнинг физик-кимёвий хоссаларига, айниқса патологик ҳолатларда турлича таъсир қилишини назарда тутиш лозим [3,6].

ОА бўлган беморларда қоннинг пептидлар, олигопептидлар, жигар гепатоцитлари синтез қиладиган реактив оқсиллардан бузилиши серин антипротеазалар даражасининг компенсатор ошишига олиб келади, альфа-1-антитрипсин; альфа-2-макроглобулин шулар қаторига киради.

Чунончи, соғлом шахсларда альфа-1-антитрипсин миқдори  $1,44 \pm 0,08$  г/л га тенг бўлган, ваҳолонки беморларда у  $0,64 \pm 0,05$  г/л, бу дастлабки қийматлардан 2,3 марта пасайган. Серин антипротеаза альфа-2-макроглобулин хусусида ўхшаш динамика кузатилди, бу ўринда унинг қиймати соғлом шахслар билан таққослашда 1,6 марта пасайди ва  $0,88 \pm 0,07$  г/л ни ташкил қилди (назорат гуруҳида  $1,46 \pm 0,12$  г/л).

Лизосомал ферментлар ҳисобига сурункали яллиғланиш касалликларида қон протеаз фаоллигининг юқорилиги, эҳтимол, қон антипротеазлари, хусусан альфа-1-антитрипсин ва альфа-2-макроглобулин истеъмоли ва тугашининг сабабларидан бири ҳисобланади. ОА сурункали шаклида ионлар синтетик функциясининг пасайиши ҳам эҳтимолдан ҳоли эмас.

Яллиғланиш медиаторларини синтез қиладиган полиморфядроли нейтрофиллар миқдорининг кўпайиши гиалурон кислота деструкциясининг сабабларидан бири ҳисобланади. Сўнгги ҳол синовиал суюқлик алмашинуви ўзгариши (синовит), ёпишқоқлиги пасайиши, умумий оқсил миқдорининг кўпайиши ва нейтрофиллар пайдо бўлишида юзага чиқишини кўрсатиб ўтиш лозим.

ОА ни даволаш – енгил вазифа эмас, бу мазкур муаммога ягона ёндошув йўқлиги билан изоҳланади. ОА патогенези тўғрисидаги маълумотлардан келиб чиқиб, ушбу сурункали авж олиб борадиган бўғимлар касаллигини даволашнинг умумий вазифалари қуйидагилардан иборат: оғриқ ва яллиғланишни камайтириш, қўзишлар сонини ва янги бўғимларнинг шикастланишини пасайтириш. Ҳаёт сифатини яхшилаш, ОА авж олишини секинлаштириш ва ногиронликни олдини олиш [2,5].

ОАни патогенетик даволаш тўлиқ қимматли гликозаминогликанлар синтезини ва II типдаги коллагенни хондроцитлар билан фаоллаштириш йўли билан гиалин тоғайи нормал структурасини тиклашдан иборат. Катаболик жараёнларни тўхташиш ва суяк тўқимасининг минерал таркибини яхшилаш [4].

Ўз-ўзидан маълумки, терапиянинг асосий вазифаларини дори препаратларидан давомли комплекс фойдаланилган тақдирдагина ҳал қилиш мумкин. Улар ОА патогенетик ҳалқаларига таъсир қилиши керак, бунда ОАдан азият чекаётган беморларнинг ёшини, ушбу беморлардаги йўлдош касалликлар, асосан жигар, буйрак ва бошқа касалликлар борлигини эътибордан чиқармаслик зарур. Ёш улғайган сайин жигар массаси камайишини назарда тутиш керак. Қон оқими секинлашади, буйраклар коптокчаларида фильтрация тезлиги пасаяди.

Бизнинг текширишимизда асосий гуруҳни Келлгрэн бўйича II- III R-босқичдаги асосан бўғим шикастланиши бўлган ОА ташхиси аниқланган 40 ёшдан ошган аёллар ташкил қилди.

ОА ни даволашда биз кальций D3 препарати ва текшириладиган шахсларда тери қопламани УБ-нурлантириш таъсирини алоҳида қиёсий текшириш ва бу омилларни мунтазам қўлланишни амалга оширдик.

Ҳамма беморлар даволашни яхши кўтардилар [1,2].

ОА бўлган беморлар клиник-рентгенологик таснифига биноан III босқичга бўлинди: касалликнинг I-босқичи 27(37,3%), II-босқичи – 31 беморларда (41,8%), III-босқичи–15 беморларда (20,9%) бўлди.

ОА ли беморларда кальций D3 препаратидан (20 киши) фойдаланиб ўтказилган клиник кузатувлар касалликнинг асосий кўринишлари – оғриқ, бўғимларда ҳаракатлар чекланиши камайишини кўрсатди ва бу жараён даволаш курси охирида ортиб борди. Таъсир қилиш курсларидан сўнг бўғимлардаги оғриқ касалликнинг I-босқичида 5 та беморларда (25,5%) ва II- босқичида 2 беморда (9,3%) тўла-тўқис йўқолди. Касалликнинг I-босқичи бўлган 3 беморда (16,3%), II-босқичи бўлган 5 беморларда (23,3%) ва III- босқичи бўлган 1 беморда (7%) оғриқ тинч турганида камайди ва жисмоний юкламада пайдо бўла бошлади. Касалликнинг II ва III-босқичлари бўлган 4 беморларда (18,6%) оғриқ синдроми динамикаси аниқланмади. Бўғимлардаги чекланганлик 14 беморларда (72,1%), таянч-ҳаракат аппаратининг яхшиланиши 15 беморларда (74,4%) кузатилди.

Кўрсатиб ўтилган даволаш комплекси таъсири остида 10 беморлардан 8 тасида иккиламчи синовит белгилари йўқолди, пальпацияда, зинапоядан тушишда ва кўтарилишда оғриқ камайиши, бўғимлар дефигурациясининг камайиши, СОЭ нинг соати-га 12-15мм гача пасайиши ана шундан далолат беради.

II босқичда бальнеологик муолажалар, ДФК (даволовчи физкультура) ва уқалашни киритиш касалликнинг асосан I ва II-босқичлари бўлган беморларда ўтказилаётган терапиянинг самарадорлигини оширди. Беморлар ҳолати функционал фаоллигининг сусайиши кўринишида яхшиланиши ОА I-босқичида 9 бемор ва II босқичида бўлган 8 беморда юз берди.

ОА ли беморларда тери қопламани УБ-нурлантириш таъсирига баҳо бериш учун 22 беморлар устидан кузатувлар ўтказилди. Уларда клиник-рентгенологик I-босқич 9 (40,6%) беморларда, II-босқич 9 (40,6%). III- босқич – 4 (18,8%) беморларда аниқланди.

ОА беморларда УБ-нурлантириш комплекс терапия билан бир қаторда ОА асосий клиник кўринишларининг сезиларли сусайишини чақирди, умумий кайфияти яхшиланди. Оғриқнинг яққоллиги камайди, ҳаракатлар ҳажми кўпайди. Одатда, даволаш курси охирига келиб беморлар соғая бошладилар (9-10 муолажалар).

Бизнинг текширишларимизда ОА бўлган беморларда УБ-нурлантириш қўшилгач, комплекс терапия тугагандан сўнг касалликнинг I ва II-босқичи бўлган 2 беморда (9,4%) ва III-босқичи бўлган 3 беморларда (15,6%) тинч турганда оғриқ йўқолди ва фақат жисмоний юкламада пайдо бўла бошлади. Касалликнинг II ва III-босқичлари бўлган 4 беморда (16,6%) ўзгаришлар қайд этилмади. Кўпчилик беморларда (71%) мушак спазмини йўқотиш ҳисоби-га шикастланган бўғимлар фаолияти яхшиланди. Текширилган 22 беморларнинг 14 тасида (62,5%) иккиламчи синовит белгилари бартараф қилинди (пальпацияда, зинапоядан тушишда ва кўтарилишда оғриқ камайди).

УБН терапия ўтказиш вақтида ва ундан кейин бирорта ҳам беморда касалликнинг кўзиши юзага келмади. Йўлдош касалликлари бўлган беморларда бирон-бир қўшимча нохуш ҳодисалар қайд этилмади. Умумий ҳолатининг яхшилиги, бўғимларда оғриқларнинг камайиши, ҳаракатлар кўламининг кўпайиши кузатилди.

Кальций D3 ва УБН ни мунтазам қўлланиб, шифобахш таъсирини аниқлаш учун биз физиотерапиянинг бу янги усулининг ОА кечишига таъсирини қиёсий жиҳатдан ўрганиб чиқдик, бу 30дан 60 ёшгача бўлган 18 нафар беморларда ўрганилди.

I клиник-рентгенологик босқич 6 (32,1%) беморларда, II-босқичи – 8 (43,4%) беморларда, III-босқичи – 4 (24,5%) беморда аниқланди.

Стационарга тушган беморлардан – 11 таси (61,1%) оғриқлардан ва ҳаракатларнинг асосан тизза бўғимларида чекланишидан – 7 таси (38,9%) ча-

ноқ-сон бўғимларида борлигидан шикоятлар қилган эдилар.

Беморларнинг ҳаммаси изчил терапияни яхши кўтардилар. Бўғимлардаги кучли оғриқлар, бўғимлардаги ҳаракат чекланишлари 3 - 5 муолажадан кейин пасайди. Ижобий натижалари 8-10 муолажалардан сўнг кўпайди.

Комплекс терапия тугагандан сўнг, бўғимлардаги оғриқлар 6 (32%) беморларда бартараф бўлди, касалликнинг II-босқичи бўлган 4 беморларда ва III-босқичи бўлган 2 беморда (25,5%) тинч турганда йўқолди ва жисмоний юклама вақтидагина пайдо бўлди. III-босқичи бўлган 3 беморда ўзгаришлар кузатилмади. Бўғимлардаги қарахтлик (ҳаракат чекланиши) 15 (84,9%) беморларда камайди, шикастланган бўғимларнинг фаолияти 15 (82,1%) беморларда, асосан, мушаклар таранглашувининг сусайиши ҳисобига яшиланди. Беморларда оқсоқланиш камайди.

Ушбу комплекс таъсири остида бўғимлардаги қирсиллаш бирмунча камайди, бу синовиал парда ва тоғай тўқимаси трофикасининг яшиланганидан далолат беради, иккиламчи синовит белгилари йўқолди, бу - бўғимларни пальпация қилишда, зинапоядан тушишда оғриқ камайганидан дарак беради, бўғимлар дефигурацияси камайди. Бутун даволаш комплекси якунига келганда беморлар ўзларни яхши ҳис қила бошладилар. Бўғимлардаги оғриқлар камайиши, ҳаракатлар ҳажми ошиши 18 беморлардан 16 тасида қайд этилди.

#### Хулоса

Ўтказилган клиник-функционал текширишлар ОА бўлган беморларда гепатобилиар тизим касалликлар - ўрта ҳисобда 53,4% бўлишини кўрсатди. Ретроспектив таҳлил маълумотлари жигар ҳар хил тизимлари функционал ҳолатини таърифлайдиган лаборатор текширишлар етишмаслиги гепатобилиар тизим касалликлари ривожланиш хавфини муқаррар аниқлай олишга имкон бермайди. ОА бўлган беморларда қонда ҳужайрааро матрикс адгезив ва антиадгезив оқсил ўртасидаги нисбатнинг бузилиши, тўқиманинг жадал деструкцияси ҳисобига жигарда антипротеазалар синтези кучсизланиши аниқланди, бу - С-реактив оқсил синтези ва секрецияси билан ўтади.

#### Адабиётлар

1. Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. Ожирение и метаболизм.- 2019.-№16(2).-С.75-82. <https://doi.org/10.14341/omet10274>
2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии // Научно-практическая ревматология.2018. - Т.56. -№2. - С.157-163.
3. Базарова М.А., Жернакова Н.И. Взаимосвязь метаболического синдрома и остеоартрита в пожилом возрасте. Врач, 2022.-№. 6. -30-35 с.

4. Богосьян А.Б., Шлякова Е.Ю., Каратаева Д.С., Мусихина И.В., Пученкина Е.В. Нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма у детей при патологии опорно-двигательного аппарата // Мед. альманах. -2011. - № 6. - С. 213-216.

5. Верин В.К., Вереникина Б.И., Волкова Р.И., Филимонова Г.Ф., Мерабишвили Э.Н., Иванов В.В., Ким А.Г., Сафонова Г.М. Компенсаторно-приспособительные реакции тканей печени в условиях эксперимента и патологии // Вопросы морфологии XXI в. Вып. 2. Сборник научных трудов к 80-летию со дня рождения А.А. Клишова. - СПб.: ДЕАН, 2010. - С. 79-82.

6. Громова О.А., Гупало Е.М. Роль кальция и витамина D в профилактике остеопороза // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - Т. 7, -№ 4. - С. 73-82.

7. Комов В.П., Шведова В.Н. Биохимия. - М.: Дрофа, 2008. - 638 с.

8. Скребцова Н.В., Совершаева С.Л. Особенности состояния гепато-билиарной системы при сочетанном воздействии токсических агентов // Вестн. Помор. ун-та. Серия: Физиология и психология. -2003. - № 2. - С. 5-9.

9. Сорока Н.Ф. Остеоартрит сегодня: проблемы и методы управления болезнью с учетом коморбидности. Медицинские новости. - 2020. - №9. - С. 9-16.

10. Очеретина Р.Ю. Взаимосвязь морфофункционального состояния печени с метаболизмом костной ткани // Успехи современного естествознания. - 2015. - № 2. - С. 89-93.

## ОСТЕОАРТРИТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЖИГАРНИНГ ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Алиахунова М.Ю.

**Мақсад:** жигарнинг функционал ҳолати кўрсаткичлари асосида остеоартритли беморларни даволашда фототерапия ва калций ДЗ самарадорлигини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** АЛТ, АСТ, қондаги билирубин, жигар функцияси. Ультратовуш жигар ва ўт пуфагининг ҳолатини баҳолаш, тромбоспадин-5 (олигомерик матрица оқсили), фибронектин, гиалурон кислотаси ва 25-гидроксиколекалсиферол даражасини аниқлаш учун ишлатилган. **Натижалар:** остеоартрит билан оғриган беморларда ГБМТ (53,4%) билан бирга келадиган касалликларнинг кўпчилиги нафақат ситолитик жигар ферментлари даражасининг ошиши, балки ёпишқоқ оқсил-тромбоспондин - 5, шунингдек, ёпишқоқ оқсил фибронектини истеъмол қилиш билан боғлиқ, 1-антитрипсин, макроглобулин ва С-реактив оқсилнинг тез синтези ва секрецияси. Ретроспектив таҳлил маълумотлари, турли жигар тизимларининг функционал ҳолатини тавсифловчи лаборатория тадқиқотларининг етишмаслиги ГБМТ касалликларини ривожланиш хавфини аниқлашга имкон бермайди. **Хулоса:** остеоартрит билан оғриган беморларда қондаги ҳужайралараро матрицанинг ёпишқоқ ва ёпишқоқ оқсил ўртасидаги нисбати, тўқималарнинг тез йўқ қилиниши туфайли жигарда антипротеазларнинг синтези заифлашади, бу синтез ва секреция С-реактив оқсил бирга келади.

**Калит сўзлар:** остеоартрит, тромбоспондин-5, фибронектин, С-реактив оқсил, фототерапия.

**SPECIFIC DESTRUCTION OF THE JOINT STRUCTURE IN REACTIVE ARTHRITIS**

Axmedov Kh.S., Khalmetova F.I., Abdurakhimova L.A.

**ОСОБЕННОСТИ ДЕСТРУКЦИИ СУСТАВНОЙ СТРУКТУРЫ ПРИ РЕАКТИВНОМ АРТРИТЕ**

Ахмедов Х.С., Халметова Ф.И., Абдурахимова Л.А.

**REAKTIV ARTRITDA BO'G'IM STRUKTUR DESTRUKTSIYASINING O'ZIGA XOSLIGI**

Axmedov X.S., Xalmetova F.I., Abduraximova L.A.

*Tashkent Medical Academy, Tashkent International Kimyo University*

**Цель:** определение уровня белков матрикса хрящевых олигомеров у пациентов с реактивным артритом в зависимости от его клинической картины для определения ранней деструкции хряща. **Материал и методы:** в исследование включены 120 пациентов в возрасте  $36,9 \pm 12,3$  года, разделенных на три группы в зависимости от триггерных факторов, и 20 здоровых лиц. **Результаты:** на основании полученных данных о ранних стадиях реактивного артрита хламидийной этиологии, длительном течении и особенно повышении содержания хрящевого олигомерного матриксного белка у женщин можно сделать вывод об инициации ранней деструкции хряща в структуре сустава. **Выводы:** выявленные изменения указывают на активизацию изменений в структуре суставов и развитие вторичного остеоартроза на ранних стадиях заболевания.

**Ключевые слова:** реактивный артрит, олигомерный матриксный белок хряща, суставной синдром, деструкция, *Chlamydia trachomatis*.

**Maqsad:** reaktiv artritga chalingan bemorlarda tog'ayning erta destruksiyasini o'rganish. **Material va usullar:** tadqiqotga trigger omillarga ko'ra uch guruhga ajratilgan reaktiv artritga chalingan 120 nafar  $36,9 \pm 12,3$  yoshdagi bemorlar va nazorat guruhi sifatida 20 nafar sog'lom kishilar jalb qilingan. **Natijalar:** olingan natijalar asosida reaktiv artritning ilk davrlaridan xlamidiya etiologiyali, cho'ziluvchi kechishi va ayniqsa ayollarda tog'ay oligomer matriks oqsili ortib borishi bo'g'im strukturasiida tog'ayning erta destruksiyasi boshlanishi haqida xulosa qilish mumkin. **Xulosa:** bo'g'imlarda strukturali o'zgarishlar va kasallikning erta davrlaridan ikkilamchi osteoartrit shakllanishidan dalolat beradi.

**Kalit so'zlar:** reaktiv artrit, tog'ay oligomer matriks oqsili, bo'g'im sindromi, destruksiya, xlamidiya etiologiyasi.

Nowadays rheumatic diseases attract attention in all spheres of medicine. According to its prevalence reactive arthritis (ReA) occupies one of the leading places and according to various references it takes 4-40% [3,4]. Moreover, it is characterized by progression accompanied by articular syndrome and damage of major joints [10,13]. It leads to invalidation of young and middle-age patients, which has social significance and urgency [1,8,15].

It is known that, clinical presentation and articular syndrome of many rheumatologic diseases differ by specific morphologic alterations and inflammatory process [7,12]. Rheumatic diseases, undoubtedly, cause certain alterations due to different progression and variety of underlying mechanisms. According to various opinions, the factors vary from unfavorable environmental effects to profile of cytokines with negative effect on joints (TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23, IL-1, and IL-6). Moreover, ReA is considered to be a disease with different progression, which means it has different clinical and x-ray alterations, and functionally heterogeneous pathology [6,11,14]. According to the results of the performed study, articular lesions in ReA depend on its trigger factors. Especially urogenital ReA differs by active structural alterations and in 33.3% of the cases secondary osteoarthritis develops within the first year of the disease. In its turn, it causes activation of structural alterations, which leads to deterioration of patients' life quality. That is why, detection of early cartilage destruction in ReA has a practical importance.

Recently, according to the available data in literature, osseous erosions caused by proinflammatory cytokins in

ReA immune response (IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$ ) can serve the basis for degenerative alterations in cartilages. That process causes intensification of synthesis of collagenase and matrix metalloproteinase leading to splitting of 2 type of collagen. Results of the last scientific researches showed, that cartilage oligomere matrix protein (COMP) provides important information about metabolic changes occurring in cartilage matrix under the influence of the aforesaid enzymes. Consequently, rise of COMP in blood serum can serve as a biomarker of early cartilage destruction in ReA. That is why, study of change of COMP in blood serum dependently on the clinical progression of the disease in patients with ReA has scientific and practical value.

**The objective**

Study of dynamic changes of cartilage oligomere matrix protein (COMP) level in patients with ReA dependent on its clinical presentation for the definition of early cartilage destruction.

**Materials and research methods**

The study enrolled randomly selected 120 patients with average term of ReA equal to  $3.8 \pm 1.7$  years aged 18-50 ( $36.9 \pm 12.3$ ) years old. The major part of these patients were women, 70 (58.3%). For the study patients were classified to three groups according to etiological factors. The I group (n=60) had *Chlamydia trachomatis* etiology; the II group (n=30) had *Sinia enterocolitica*, and the III group (n=30) had *Campylobacter jejune* as an etiological factor. The control group involved 20 healthy subjects (average age  $37.5 \pm 6.2$  years old) with age and sex approximately compatible to patients with ReA (Table 1).

Clinical characteristics of patients with ReA, abs. (%)

Groups	Sex		Average age	Average term of the disease, years
	Male	Female		
1, n=60	25 (41.7)	35 (58.3)	32.9±11.1	2.9±1.8
2, n=30	13 (43.3)	17 (56.7)	36.4±6.8	3.1±1.9
3, n=30	12 (40)	18 (60)	34.1±7.3	2.8±1.9

For the detection of trigger infections we used immunologic (detection of antibodies to infectious antigen in blood serum), molecular-biological (polymerase chain reaction), and bacteriological tests. We had detection of infections causing ReA in all patients, after which they were examined by urologist, gynecologist (taking smear from urethra and vagina), and oculist.

For the assessment of the progression and activity of ReA we applied visual analogue scale (VAS), DAS and parameters of the acute stage of inflammation. Functional capabilities of the patients were assessed according to functional classes (FC), Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Ritchie index. Laboratory tests included common blood analysis and biochemical blood tests. All patients had x-ray imaging of the joints. Cartilage oligomer matrix protein (COMP) and female sexual hormones were detected using enzyme immunoassay (ELISA, Russia).

Exclusion criteria were as follows:

- Patients with no confirmed diagnosis of ReA according to EULAR/ACR;
- Patients under 18;
- No surgical treatment of ReA within and before the period of study;
- Severe concomitant pathology (renal, hepatic, cardiac failure, high uncontrollable AH, decompensated diabetes mellitus, etc.); injures;
- Dangerous tumors, drinking of alcohol, psychic diseases, such as dementia and mental impairments;
- Patients with BMI below 29.

Statistical processing of the results was performed using Microsoft Office Excel 2013 software and standard statistical method.

### Results and discussion

Majority of the patients were 30-40 years old (69.1%) and women (58.3%). On the basis of the analysis of anamnesis morbid the average age of patients at the moment of appearance of initial symptoms of ReA

was 30.1±4.5 years old. Average time from the moment of appearance of initial symptoms till the diagnosis was 3.7 months.

The data in Table 1 show that, according to the form of the disease and etiological factors clinical presentation of ReA differs in three groups. There is reliable ( $p < 0.05$ ) difference of long-lasting progression of the pathology among the patients of the I group compared to other forms. At the same time, in 31.6% of the cases we could observe recurrent progression of urogenital ReA.

Dysfunction of joints can be linked with certain alterations relevant to inflammatory process. Indicators of acute stage, duration of morning stiffness and the number of inflamed joints in the patients of the I group caused limitation of functional capabilities of the joints. In their turn, patients of the II and III groups suffered monoarthritis, while the patients of the I group there were more cases of oligoarthritis and polyarthritis. It should be noted that, 100% of all patients in all three groups had synovitis, which was mostly singular and sometimes accompanied peri-arthritis manifested by tendinitis or bursitis.

It is known that, diseases proceeding with arthritis are characterized by certain alterations in joint structure. Immunologic alterations in ReA are based on synovial inflammation, disorders in its structure and development of fibrosis [5]. The aforesaid processes proceed with various alterations providing the possibility of bone erosion and articular surface incongruence. Perhaps, these transformations are linked with change in characteristics of cartilage morphologic substrate. So, rise of COMP in blood serum of the patients with ReA indicate metabolic changes in cartilage [9]. It should be noted that, changes of COMP level among the patients enrolled in the study varied greatly. As it is seen in Table 2, when compared to the control group, all male and female patients had a tendency for the rise of COMP, but the values were not statistically significant ( $p > 0.05$ ). However, in the I group the part of those who had rise of COMP reference values ( $> 1000$  ng/mL) was equal to 53.3% (Fig. 1).

Table 2

Clinical presentation of patients with ReA, abs. (%)

Symptoms	1 group, n=60	2 group, n=30	3 group, n=30
According to progression:			
- Acute	7 (11.7)	19 (63.3)	16 (53.3)
- Long-lasting	24 (40)	5 (16.7)	3 (10)
- Chronic	10 (16.7)	3 (10)	7 (23.3)
- Recurrent	19 (31.6)	3 (10)	4 (13.4)

Articular syndrome:			
- Monoarthritis	4 (6.6)	16 (53.3)	14 (46.7)
- Oligoarthritis	34 (56.7)	10 (33.4)	13 (43.3)
- Polyarthritis	22 (36.7)	4 (13.3)	3 (10)
- Sacroiliitis	53 (88.3)	26 (86.7)	4 (13.3)
- Spondylitis	40 (66.7)	4 (13.3)	13 (43.3)
- Dactylitis	6 (10)	5 (16.7)	6 (20)
Dysfunction of joints:			
- I class	12 (20)	18 (60)	15 (50)
- II class	29 (48.3)	8 (26.7)	11 (36.7)
- III class	19 (31.7)	4 (13.3)	4 (13.3)
Articular index and laboratory results:			
- Duration of morning stiffness, minutes	31.3±5.9	19.1±6.1	17.3±8.5
- Pain, VAS, mm	79.5±12.8	67.5±12.8	53.5±11.4
- Number of painful joints	8.2±3.7	4.1±0.7	4.1±0.7
- Number of swelling joints	5.6±0.6	2.5±2.6	2.1±0.9
- C-reactive protein, mg/L	19.8±3.9	12.8±1.9	11.8±1.7
- Erythrocyte sedimentation rate, mm/s	25.3±3.9	18.3±3.6	19.3±5.5

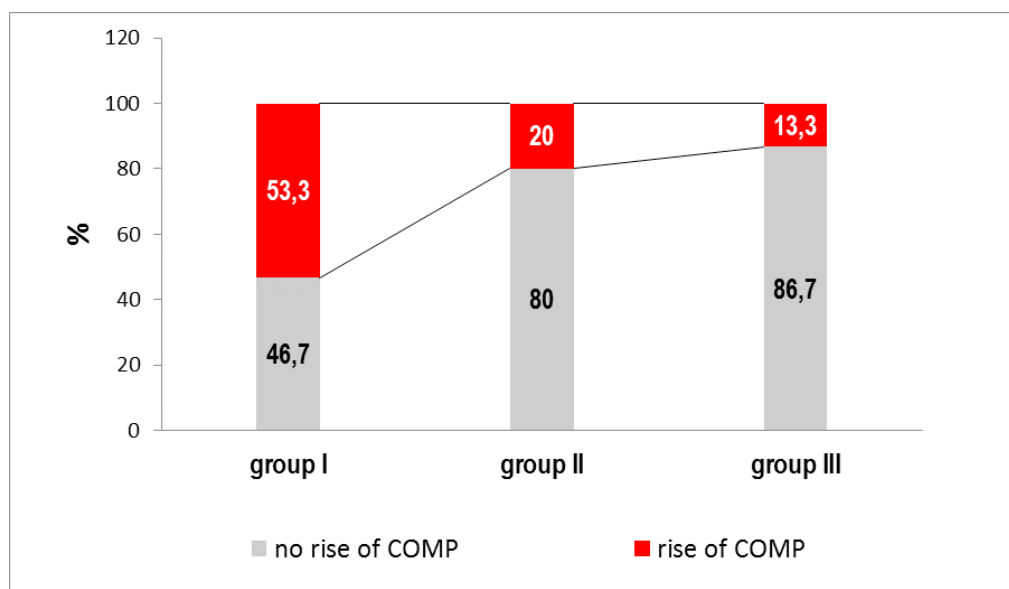


Fig. 1. COMP rise among the patients with ReA.

Thus, in some cases of ReA we can observe activation of structural alterations. The results show reliable difference in etiological factors, progression, and duration of the disease.

In its turn, analysis of the etiological factor showed that, exactly in the I group (with *Chlamydia trachomatis* etiology) both male and female patients had reliable ( $p<0.02$ ;  $p<0.001$ , respectively) rise COMP in blood serum compared to the control group. At the same time, we determined that, progression of the pathology in these patients was relevant to structural alterations in cartilages. Figure 2 demonstrates that, long-lasting progression of the disease was reliably ( $p<0.01$ ) accompanied by the rise of COMP. It was particularly expressed in women, who had  $3672.8\pm176.6$  ng/mL, which was 2.5 fold ( $p<0.05$ ) higher than in men ( $1421.8\pm412.3$  ng/mL). These data certainly indicate

presence of gender differences in the progression of the disease and probable involvement of sexual hormones in its genesis.

The study of COMP level in blood serum of the patients suffering ReA showed characteristic dynamic changes occurring with the prolongation of the term of disease. Table 3 shows that, in the I group COMP started rising within initial stages of the disease ( $p<0.05$ ) and intensified with the prolongation of the term of the disease. So, on the basis of the obtained results, we can make a conclusion about long-lasting progression and start of early destruction of cartilage in the structure of joint, especially in women, within initial stages of *Chlamydia trachomatis* ReA. Besides that, it can indicate intensification of structural changes in joints and development of secondary osteoarthritis in initial stages of the disease.

Parameters of cartilage COMP in patients with ReA

Groups	COMP, ng/mL		p
	Male	Female	
Control, n=20	814.7±52.2	912.2±112.2	-
1, n=60	2746.2±393.5	3051.2±165.5	p <sub>э</sub> <0.02; p <sub>а</sub> <0.001
2, n=30	1003.7±119.1	1132.5±302.7	p <sub>э</sub> >0.05; p <sub>а</sub> >0.05
3, n=30	987.2±715.2	1089.9±955.7	p <sub>э</sub> >0.05; p <sub>а</sub> >0.05
Total, n=120	1343.2±1101.2	1359.2±1002.8	p <sub>э</sub> >0.05; p <sub>а</sub> >0.05

Note. p<sub>э</sub> - male and p<sub>а</sub> - female reliable parameters compared to the control group.

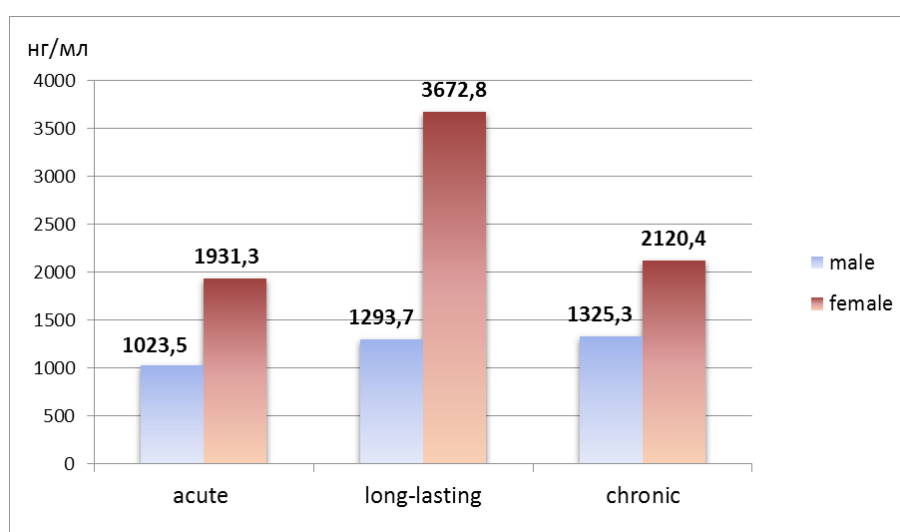


Fig. 2. Change of COMP level in patients with ReA depending on the progression of the disease.

Change of COMP level depending on the term of disease

Term, month	1 group, n=60	2 group, n=30	3 group, n=30	Control, n=20
0-12	1348.1±97.9*	901.7±95.2	843±231.4	865,5±82,2
12-24	2293.5±223.2*	913.3±118.8	909±219.2	
24-36	2870.2±191.3*	1055.8±342.1	891±105.8	
36-48	3012.6±234.2*	1456.5±201.2*	1132±124.3	
More than 48	3144.1±301.5*	2011.4±121.9*	1897±100.8*	

Note. \* - p<0.05 reliability of the data compared to the control.

### Conclusion

1. Thus, secondary osteoarthritis develops within initial stages of ReA and rise of cartilage oligomer matrix protein (COMP) indicates early destruction of cartilage. ReA with Chlamydia trachomatis etiology and long-lasting progression is characterized by intensification of structural alterations in joints.

2. It is worth mentioning, that x-ray images of knee joint of the patients with Rea showed development of secondary osteoarthritis within initial years of the disease in 20% of the patients. Figure 3 demonstrates that, alterations develop with the progression of the disease. In 23.4% of the cases in thirty six months from the start of ReA we could observe III and IV stages of osteoarthritis, in other words there was need of endoprosthetics.

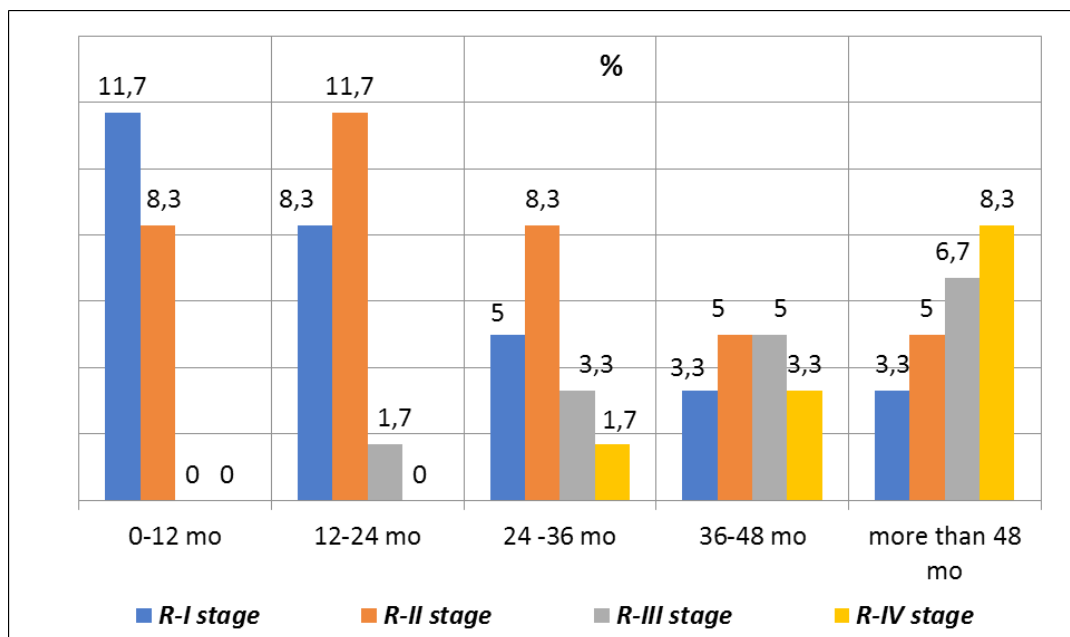


Fig. 3. Development of secondary osteoarthritis in ReA patients of the I group (*Chlamydia trachomatis* etiology).

#### References

1. Akhmedov K., Buranova S., Turaev I. Retrospective assessment of joint syndrome and joint structure disorders in osteoarthritis // Galaxy Int. Interdisciplinary Res. J. – 2023. – Vol. 11. – №3. – С. 79-85.
2. Carter J.D., Inman R.D. Chlamydia-induced reactive arthritis: hidden in plain sight? // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2011/ – Vol. 25/ – P. 359-374.
3. Colmegna I., Cuchacovich R., Espinoza L.R. HLA-B27-Associated Reactive Arthritis: Pathogenetic and Clinical Considerations // Clin. Microbiol. Rev. – 2004. – Vol. 17, №2. – P. 348-369.
4. Khalmetova F.I., Akhmedov Kh.S., Buranova S.N. et al. Immunological Features of Reactive Arthritis of Various Etiologies // J. Coastal Life Med. – 2023. – Vol. 11, №2. – P. 1322-1325.
5. Hannu T. Reactive arthritis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 25, №3. – P. 347-357.
6. Inman R. D., Chiu B. Early cytokine profiles in the joint define pathogen clearance and severity of arthritis in Chlamydia-induced arthritis in rats // Arthritis Rheumatism: Off. J. Amer. Coll. Rheumatol. – 2006. – Vol. 54, №2. – P. 499-507.
7. Khalmetova F.I., Akhmedov K.S. Characteristics of articular syndrome in patients with reactive arthritis. – 2021.
8. Lila A.M., Gaponova T.V. Reactive arthritis: pathogenesis and therapeutic practice // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 18, №27. – С. 1663.
9. Manasson J. et al. Gut microbiota perturbations in reactive arthritis and postinfectious spondyloarthritis // Arthritis Rheumatol. – 2018. – Vol. 70, №2. – P. 242-254.
10. Nasonov Y.L., Baranov A.A. et al. Condition of specialized rheumatologic aid to adults and children in the Russian Federation. Project of Federal targeted program "Rheumatic diseases 2008-2012" // Sci-Pract. Rheumatol. – 2007. – Vol. 2. – P. 4-7.
11. Raymuyev K.V. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pathogenesis of osteoarthritis // Вестн. Северо-Западного гос. мед. ун-та им. Мечникова. – 2018. – Т. 10, №3.
12. Rizzo A. et al. The role of Chlamydia and Chlamydia infections in reactive arthritis // Int. Med. – 2012. – Vol. 51,

№1. – P. 113-117.

13. Starodubtseva I.A., Vasilyeva L.V. Comparative analysis of cartilage oligomer matrix protein in blood serum of the patients with skeletal-muscular system diseases // Клини. лаб. диагностика. – 2016. – Vol. 61, № 2.

14. Thorsby E. A short history of HLA // Tiss. Antigens. – 2009. – Vol. 74, №2. – P.101-116.

15. Wollenhaupt J., Kolbus F., Weissbrodt H. et al. Manifestations of Chlamydia induced arthritis in patients with silent versus symptomatic urogenital chlamydial infection // Clin. Exp. Rheumatol. – 1995. – Vol. 13. – P. 453-458.

#### SPECIFIC DESTRUCTION OF THE JOINT STRUCTURE IN REACTIVE ARTHRITIS

Axmedov Kh.S., Khalmetova F.I., Abdurakhimova L.A.

**Objective:** Study of dynamic changes of cartilage oligomere matrix protein level in patients with reactive arthritis dependent on its clinical presentation for the definition of early cartilage destruction. **Materials and methods:** The study enrolled 120 patients in the age of  $36,9 \pm 12,3$  classified into three groups according to the trigger factors and 20 healthy subjects. **Results:** On the basis of the obtained data about early stages of reactive arthritis with *Chlamydia trachomatis* etiology, long-lasting progression, and particularly rise of cartilage oligomere matrix protein in women we can make a conclusion about the initiation of early cartilage destruction in the structure of a joint. **Conclusion:** Besides that, it indicates activation of alteration in the articulate structure and development of secondary osteoarthritis in early stages of the disease.

**Key words:** reactive arthritis, cartilage oligomere matrix protein, joints syndrome destruction, *Chlamydia trachomatis*.



## КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЗОНЫ ПРОЖИВАНИЯ

Ахмедов Х.С., Халметова Ф.И., Тураев И.А.

## REVMATOID ARTRITNING YASHASH JOYIGA QARAB KLINIK VA FUNKSIONAL KO'RSATKICHLARI

Axmedov X.S., Xalmetova F.I., Turayev I.A.

## FEATURES OF CLINICAL AND FUNCTIONAL INDICATORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON ZONES OF RESIDENCE

Axmedov Kh.S., Khalmetova F.I., Turayev I.A.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** O'zbekistonning turli iqlim va geografik zonalarida revmatoid artritning ko'rinishlarini qiyosiy tahlil qilish. **Material va usullar:** Xorazm ( $n=550$ ), Surxondaryo ( $n=498$ ) va Namangan ( $n=504$ ) viloyatlarida 2013 nafar revmatoid artrit bilan og'riqan bemorlarning ambulator yozuvlari va statsionar tibbiy kartalaridan ko'chirma retrospektiv o'rganildi. Toshkent shahrida ( $n=461$ ). **Natijalar:** retrospektiv tahlil shuni ko'rsatadiki, O'zbekistonning to'rtta zonasida revmatoid artritning klinik va funksional ko'rsatkichlari o'ziga xos farqlarga ega, bu kasallikning borishiga iqlim va geografik muhit omillarining ta'sirini istisno qilmaydi. **Xulosa:** O'zbekistonning to'rtta zonasida revmatoid artritning klinik va funksional ko'rsatkichlari farqlanadi.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, bo'g'im sindromi, korrektsiya.

**Objective:** Comparative analysis of the manifestations of rheumatoid arthritis in various climatic and geographical zones of Uzbekistan. **Material and methods:** A retrospective study of outpatient records and extracts from inpatient medical records was conducted in 2013 patients with rheumatoid arthritis in Khorezm ( $n=550$ ), Surkhondaryo ( $n=498$ ) and Namangan regions ( $n=504$ ), as well as in Tashkent ( $n=461$ ). **Results:** A retrospective analysis shows that clinical and functional indicators for rheumatoid arthritis in four zones of Uzbekistan have their differences, which does not exclude the possibility of the influence of climatic and geographical environmental factors on the course of the disease. **Conclusions:** Clinical and functional indicators for rheumatoid arthritis differ in four zones of Uzbekistan.

**Key words:** rheumatoid arthritis, articular syndrome, correction.

Климатогеографические особенности места обитания человека всегда были важнейшим фактором, влияющим на его здоровье. При оценке выраженного влияния на здоровье человека различных показателей среды выяснилось, что приоритетное значение имеет экологический фактор, действие которого наблюдается в 30% случаев. Из них на загрязнение окружающей среды приходится 20%, на климатогеографические условия – 10% [1]. Поэтому в настоящее время очевидно, что проблемы, связанные с заболеваниями, нельзя рассматривать без учета особенностей окружающей среды.

Согласно результатам исследований, проведенных под эгидой ВОЗ, климатогеографические факторы рассматриваются как факторы внешнего риска, способные отрицательно влиять на функционирование всех систем человеческого организма, а также на течение и исход различных заболеваний, в том числе ревматологических [2]. В течение последних лет началось обсуждение возможной связи развития и особенностей последующего течения ревматоидного артрита (РА) с неблагоприятными факторами окружающей среды [3]. РА является мультифакторным заболеванием, при котором взаимодействие генетической составляющей и факторов внешней среды обуславливает не только развитие болезни, но и выраженный клинический полиморфизм [4]. Утяжеление заболеваний происходит под одновременным воздействием многих климатогеографических причин:

солнечной радиации, циркуляции атмосферы и ряда местных особенностей климата [4,5].

К настоящему времени Узбекистан является объектом многих работ медико-географической направленности, так как республика имеет особенности географического расположения, климата и характера развития промышленности и сельского хозяйства. Однако в большинстве случаев исследовались либо отдельные группы заболеваний, либо отдельные регионы, ибо отдельные контингенты населения.

Таким образом, комплексное медико-географическое исследование в различных зонах республики является актуальной проблемой.

### Цель исследования

Сравнительный анализ проявлений ревматоидного артрита в различных климатогеографических зонах Узбекистана.

### Материал и методы

Сравнительный анализ проводился на основании ретроспективного изучения амбулаторных карт и выписок из историй болезни стационарного больного. Всего изучены документальные данные 2013 больных РА в Хорезмской ( $n=550$ ), Сурхандарьинской ( $n=498$ ) и Наманганской областях ( $n=504$ ), а также в г. Ташкенте ( $n=461$ ). Был предпринята попытка сформулировать выводы относительно особенностей течения болезни в зависимости от места проживания больных, используя результаты диспансерного наблюдения достаточно большой группы пациентов. Рентгенологическая

оценка проводилась только при наличии рентгеновских снимков.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической величины ( $M$ ) и средней квадратической ошибки ( $m$ ). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента с поправкой Бонферони.

### Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ основных показателей заболевания у больных РА показывает, что течение болезни может быть охарактеризовано двумя параллельно действующими факторами: активностью болезни и прогрессированием деструктивных изменений в суставах. Обращая внимание на общую динамику активности болезни с течением времени, то между зонами, можно проследит существенные различия в выраженности суставного синдрома. Так, на первом году болезни первоначальные проявления в разных регионах различались. Например, больные III зоны достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались от пациентов в других зонах преимущественно первоначальным поражением проксимально межфаланговых и лучезапястных суставов (82,5%), тогда как у боль-

ных IV зоны достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдались преимущественно поражения коленных и тазобедренных суставов (62,4%).

Ретроспективная оценка динамики суставных изменений на основе изучения скорости прогрессирования рентгенологических изменений осуществлялась только при наличии рентгеновских снимков ( $n=686$ ). Эрозии в мелких суставах появлялись у пациентов всех зон в среднем через  $1,53 \pm 0,42$  года от начала заболевания. Формирование III рентгенологической стадии происходило в среднем через  $3,1 \pm 0,71$  года, IV с – через  $5,43 \pm 0,53$  года от начала болезни. Если у больного к концу трехлетнего периода диспансерного наблюдения была III или IV рентгенологическая стадия РА, либо эрозии в суставах были обнаружены в течение первых 1,5 лет от начала заболевания (то есть раньше, чем в среднем по всей зоне), прогрессирование считалось быстрым. При отсутствии этих признаков прогрессирование считалось медленным. Из рисунка 1 видно, что группу с быстрым рентгенологическим прогрессированием составили больные II (63,5%;  $p < 0,05$ ) и IV зон (78,7%;  $p < 0,05$ ). В то же время у 67,7% больных III зоны наблюдается достоверное ( $p < 0,05$ ) медленнее рентгенологическое прогрессирование.

Таблица

**Динамика активности болезни и рентгенологического прогрессирования РА в зависимости от зоны проживания**

Активность	Регион	Рентгенологическое прогрессирование	
		медленное	быстрое
Низкая или умеренная с тенденцией к снижению, %	I зона, n=226	44,2аг	41,2аг
	II зона, n=159	10,7ав	13,2ав
	III зона, n=198	55,1в	26,7бв
	IV зона, n=103	5,8гд	3,9гд
Высокая или рецидивирующая, %	I зона, n=226	9,7аг	4,9аг
	II зона, n=159	25,8ав	50,3ав
	III зона, n=198	12,6в	5,6в
	IV зона, n=103	15,5г	74,8ае

**Примечание.**  $p < 0,05$ : а – при сравнении I и II зон, б – при сравнении I и III зон; в – при сравнении II и III зон; г – при сравнении I и IV зон; д – при сравнении II и IV зон; е – при сравнении III и IV зон.

Сочетание оценок динамики активности болезни и рентгенологического прогрессирования позволило выделить различие в изучаемых регионах (табл.). Принципиально возможно выделение пациентов в зависимости от оценки этих двух факторов; в простейшем варианте активность может быть оценена как низкая и высокая, а прогрессирование – как медленное и быстрое. Согласно изученной документации, среди пациентов, имевших изначально низкую активность болезни (I степень), она, как правило, сохранялась при обследованиях в динамике (25,1%). Для пациентов с активностью III степени также была характерна устойчивость этого параметра: у 76,8% высокая активность болезни персистировала, и только у 23,2% степень активности уменьшилась. Среди больных со II степенью активности у 59,4% в динамике, либо сохранялась та же степень активности, либо она периодически снижалась до I степени, у 40,6% сохранялась преимущественно II

степень активности с периодическим повышением до III степени. В связи с этим по динамике активности болезни было выделено 2 категории больных:

1) с I степенью активности РА в начале наблюдения или со II степенью активности без тенденции к ее повышению;

2) с высокой (III степени) активностью РА или со II степенью активности с периодическим ее повышением до III степени.

Так, при оценке динамики активности болезни и рентгенологического прогрессирования II и IV зоны достоверно отличались от других «высокой или рецидивирующей» активностью с быстрым рентгенологическим прогрессированием (соответственно 50,3 и 74,8% случаев;  $p < 0,05$ ). Как видно из таблицы 1, у 55,1% больных III зоны ( $p < 0,05$ ) отмечается активность как «низкая или умеренная с тенденцией к снижению» с медленным рентгенологическим прогрессированием (рисунок).

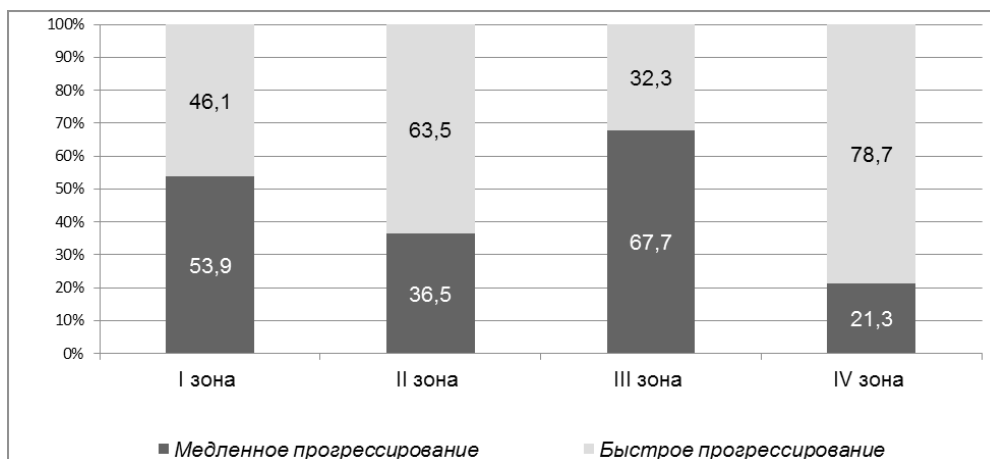


Рисунок. Уровни прогрессирования рентгенологических изменений у больных РА.

Вместе с тем, ретроспективное изучение позволило оценить различие между зонами по внесуставным проявлениям ревматоидного артрита. Так, частота встречаемости, особенно с висцеральными формами, во II зоне составило 49%, а в IV зоне – 56,5%, а показатели по наличию серопозитивных результатов в этих же зонах составили соответственно 67 и 75%.

Адаптация человека к новым условиям внешней среды характеризуется напряжением регуляторных механизмов, которое является, в частности, изменениями структуры биологических ритмов различных функциональных систем организма. Из ряда физиологических систем человека, для которых показаны частные закономерности развития адаптивных реакций, наименее изученной является репродуктивная система. В контексте представлений об общем адаптационном механизме принято считать, что изменения функций репродуктивной системы носят вторичный характер. Не является исключением и то, что климатогеографическое своеобразие различных регионов Узбекистана также проявляется в адаптивных изменениях репродуктивной системы репродуктивного гомеостаза. Поэтому в качестве оценки показателя генетического здоровья населения при влиянии негативных последствий загрязнения окружающей среды в последнее время используются показатели репродуктивной функции.

Проведенный ретроспективный анализ показывают, что в IV зоне преобладали нарушения репродуктивной системы регистрировались в 70,3% случаев против 53,1% в I зоне (в сравнении с I зоной  $p=0,002$ ) и 44,6% – в III (в сравнении с III зоной  $p=0,0011$ ). Данные, отраженные в амбулаторных картах, показывают, что основными среди нарушений репродуктивной системы были изменения менструального цикла, в частности альгодисменорея, олигоаменорея, дисменорея, метроррагия и аменорея, а также самопроизвольный аборт.

При изучении определенных индикаторов, выяснилось, что во II и IV зонах в течение года больным чаще требовалось стационарное лечение (соответственно 39,7 и 42,4%), а среди больных I и III зон, напротив, преобладали случаи с длительной ремиссией (41,7 и 61,2%). В свою очередь, больные IV зоны достоверно ( $p<0,05$ ) за последние 3 года часто, в среднем  $8,02\pm 2,4$  раза в год, обращались к врачу по поводу различных проблем.

## Выводы

1. Ретроспективный анализ показывает, что клинико-функциональные показатели при РА в четырех зонах Узбекистана имеют свои отличия, что не исключает вероятности влияния климатогеографических факторов внешней среды на течение заболевания.

## Литература

1. Келина Н.Ю., Безручко Н.В., Рубцов Г.К. Оценка воздействия химического загрязнения окружающей среды как фактора риска здоровья человека: аналитический обзор // Вестн. ТГПУ. – 2010. – №3 (93). – С. 156-161.
2. Рустамова Н.М. Экологические индикаторы для мониторинга состояния окружающей среды в Узбекистане // Экологические индикаторы для Узбекистана. – Ташкент, 2006. – С. 24-37.
3. Синяченко О.В. Ревматические заболевания и экология // Укр. ревматол. журн. – 2007. – Т. 30, №4. – С. 64-68.
4. Чащин В.П., Гудков А.Б., Попова О.Н. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике // Экология человека. – 2014. – С. 3-10.

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЗОНЫ ПРОЖИВАНИЯ

Ахмедов Х.С., Халметова Ф.И., Тураев И.А.

**Цель:** сравнительный анализ проявлений ревматоидного артрита в различных климатогеографических зонах Узбекистана. **Материал и методы:** проведено ретроспективное изучение амбулаторных карт и выписок из историй болезни стационарного больного у 2013 больных ревматоидным артритом в Хорезмской ( $n=550$ ), Сурхандарьинской ( $n=498$ ) и Наманганской областях ( $n=504$ ), а также в г. Ташкенте ( $n=461$ ). **Результаты:** ретроспективный анализ показывает, что клинико-функциональные показатели при ревматоидном артрите в четырех зонах Узбекистана имеют свои отличия, что не исключает вероятности влияния климатогеографических факторов внешней среды на течение заболевания. **Выводы:** клинико-функциональные показатели при ревматоидном артрите отличаются в четырех зонах Узбекистана.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, суставной синдром, коррекция.

## REVMATOID ARTRITLI BEMORLARDA FARMAKOTERAPIYANI SAMARADORLIGINI PSIXOFENOTIPGA BOG'LIQLIGI

Bekenova G.T., Asqarov N.L., Tolipov O'U.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОФЕНОТИПА

Бекенова Г.Т., Аскарров Н.Л., Толипов У.У.

## THE EFFECTIVENESS OF PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON THEIR PSYCHOPHENOTYPE

Bekenova G.T., Askarov N.L., Tolipov U.U.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

**Цель:** оценка эффективности фармакотерапии в зависимости от психофенотипа и качества жизни у больных ревматоидным артритом. **Материал и методы:** в исследование включены 50 больных ревматоидным артритом, из них 40 (80%) женщин и 10 (20%) мужчин в возрасте от 17 до 70 лет. Средний возраст пациентов – 38,52±1,41 года. **Результаты:** отказ больных от приема основных препаратов приводил к ускорению развития заболевания и вынуждал их проходить стационарное лечение. В процессе лечения больных необходимо хорошо изучать их психофенотип, а также дать каждому больному достаточное представление об основных препаратах. **Выводы:** усилия медицинских работников должны быть направлены на улучшение качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, психофенотип, качество жизни.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of pharmacotherapy depending on the psychophenotype and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. **Material and methods:** The study included 50 patients with rheumatoid arthritis, of which 40 (80%) were women and 10 (20%) men aged 17 to 70 years. The average age of the patients was 38.52±1.41 years. **Results:** Refusal of patients to take essential medications led to an acceleration of the development of the disease and forced them to undergo inpatient treatment. In the process of treating patients, it is necessary to study their psychophenotype well, as well as give each patient a sufficient understanding of the main drugs. **Conclusions:** The efforts of medical workers should be aimed at improving the quality of life of patients.

**Key words:** rheumatoid arthritis, psychophenotype, quality of life.

Rевматоид артрит (РА), ko'p tarqalgan revmatologik kasalliklardan hisoblanib tarqalishi populyatsiyada 11,3% ni tashkil qiladi va jiddiy tibbiy-ijtimoiy muammo bo'lib hisoblanadi [1,3,4]. Uning asosiy belgilaridan biri bo'g'imlardagi doimiy og'riq bo'lib, natijada bo'g'imlar funksiyasi buzilishiga olib keladi, bu esa o'z navbatida bemorlar hayot sifatining susayishiga va 20-65% hollarda erta nogironlikka olib keladi [2,3].

### Tadqiqot maqsadi

Ревматоид артритли bemorlarda farmakoterapiya samaradorligini psixofenotipga bog'liqligini o'rganish va bemorlar xayot sifatini baholash.

### Material va usullar

Tadqiqotga 50 nafar RA bilan kasallangan bemorlar olindi. Shundan 40 nafar ayol (80%) 10 nafari (20%) erkak jinsiga mansub bemorlar. Tadqiqotga olish mezonlari yosh ko'rsatkichi 17 dan 70 yoshgacha bo'lgan bemorlar ishtirok etdilar. Bemorlar o'rtacha yosh ko'rsatkichi 38,52 ± 1,41 ni tashkil etdi. Yosh ko'rsatkichi bo'yicha bemorlar quyidagicha taqsimlanadi: 20 yoshgacha va 20-29 yoshdagi bemorlar deyarli teng miqdorda, 40-59 yoshlilar eng ko'p foizni (36,55%) va 60 yoshdan katta bemorlar esa eng kam foizni (1,92%) tashkil etdi. Tadqiqotda ishtirok etgan bemorlar Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasi, Respublika revmatologiya markazida, shifoxonaning revmatologiya, kardiorevmatologiya, kunduzgi shifoxona bo'limlarida o'tkazildi.

Bemorlarning 1- guruhiga Bazis preparat qabul qilgan va hozir ma'lum sabablarga ko'ra ichmay qo'yanlar. 2-guruhga esa nazorat guruhi sifatida bazis preparat qabul qilayotgan bemorlar tanlab olindi.

### Natijalar va myhokama

Kuzatuvimizdagi bemorlarda kasallik davomiyligi 1 dan 25 yilgacha bo'ldi. Ревматоид артрит tashxisi Amerika Ревматологлар Assotsiatsiyasi (ARA, 1987), shuningdek, RMFA Ревматologiya ITI taklif qilgan qo'shimcha ishchi tasnif va nomenklatura asosida qo'yildi (1991). Nazoratimizdagi bemorlarning barchasida (100%) RAning bo'g'im shakli aniqlandi va Shteynbroker (1979) mezonlari bo'yicha rentgenologik tasdiqlandi. Tadqiqotda bemorlar psifenotipini aniqlash uchun Moriski-Grina test so'rovnoma, Ayzenko testi temperament tipini aniqlash uchun va komplementlik aniqlash testlaridan o'tkazildi. O'tkazilgan so'rovnoma va testlar shunday natija ko'rsatdi: kardiorevmatologiya bo'limida davolangan 30 nafar bemor shifokor tavsiya etgan bazis preparat ichmay qo'yan. Ревматologiya bo'limidan 20 nafar bemor shifokor tavsiya etgan bazis preparatni qabul qilmay qo'yan. Bu bemorlarni psixofenotiplari o'rganilganda 30% bemorlar dori vositarini nojo'ya tasiridan qo'rqib, 20% bemorlarga bazis preparatlar ichish kerakligi to'g'risida yetarlicha tushuncha berilmaganidan, 30% bemorlar kasalligi tuzalishiga ishonmasligidan bazis preparat ichmay qo'yan. Bu holat bemorlarda kasallikni zo'rayishiga va statsionar davo olishga muhtojlik sezgan. Nazorat gu-

ruhidagi bemorlar bazis preparatlarni o'z vaqtida qabul qilgani uchun kasalli avj olishi va asoratlar berishi kamaygan. Hayot sifati (HS)ning tibbiy jihatlari deganda kasallik (uning alomatlari va belgilari) tufayli yuzaga keladigan funksional imkoniyatlarning cheklanishi tushuniladi. Ko'plab tadqiqotlar mualliflari RA kasalligi bilan og'riqan bemorlarning HS darajasi deyarli sog'lom odamlarga qaraganda ancha past ekanligini tasdiqlashadi. RAli bemorlar HSni boshqa nozologik shakllar bilan qiyosiy tahlil qilishshuni ko'rsatdiki, RA da hayot sifati tizimli qizil bo'richa, sarkoidoz, arterial gipertenziyali bemorlar HSga nisbatan past ekanligi aniqlangan Ko'pgina tadqiqotlarda HS kasallikning davomiyligiga, uning faolligiga va funksional buzilishlariga bog'liqligi keltirilgan. Bizning tadqiqot natijalarimiz ham bemorlarning xayot sifatiga kasallik o'z ta'sirini o'tkazganligini aniqlandi.

#### **Xulosa**

Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, bemorlar bazis preparatlar ichmay qo'yishi bemorlarda kasallik rivojlanishini tezlashishiga olib kelgan va ularni statsionar davolashga majbur bo'lgan. Bemorlarni davolash jarayonida ularni psixofenotipini yaxshi o'rganish kerak va har bir bemorga bazis preparatlar to'g'risida yetarlicha tushuncha berish zarur. Har bir tibbiyot xodimi bemorlar hayot sifatini oshirish uchun harakat qilmog'i kerak.

#### **Adabiyotlar**

1. Амирджанова В.Н., Фаломеева О.М., Цветкова Е.С. // Ревматология. – 2017. – № 3. – С. 56–61.

2.Крыжановская Н.С. Особенности клинко-психологических взаимоотношений при ревматоидном артрите: Автореф.

дис. ... канд. мед.наук. – М., 2000.

3. Насонов Е.Л. Лечение Ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. РМЖ.-2006.-№.14(8).-С. 573-577.

4. Berdiyeva D.U. Assessment of clinical and diagnostic indicators of Grunulematosis with Polyangiitis // British Medical Journal. – 2021. Vol.-1. №.2.– P. 238-249.

5. Ganiyeva N.A., Rizamukhamedova M.Z., Nabyeva D.A., Aripova N.A. Clinic - diagnostic aspects of modern biomarkers of early atherosclerosis and fibrotic activity of systemic scleroderma // Asian Journal of Medical Principles and Clinical Practice. – 2021. - № 4(3). – P. 1-13.

### **РЕВМАТОИД АРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА ФАРМАКОТЕРАПИЯНИ САМАРАДОРЛИГИНИ ПСИХОФЕНОТИПГА БОГ'ЛИQLИГИ**

Bekenova G.T., Asqarov N.L., Tolipov O'U.

**Maqsad:** revmatoid artritli bemorlarda psixofenotip va hayot sifatiga qarab farmakoterapiya samaradorligini baholash. **Material va usullar:** tadqiqotga revmatoid artritli 50 nafar bemor jalb qilindi, ulardan 40 (80%) ayollar va 10 (20%) erkaklar 17 yoshdan 70 yoshgacha. Bemorlarning o'rtacha yoshi  $38,52 \pm 1,41$  yoshni tashkil etdi. **Natijalar:** bemorlarning asosiy dori-darmonlarni qabul qilishdan bosh tortishi kasallikning rivojlanishining tezlashishiga olib keldi va ularni statsionar davolanishga majbur qildi. Bemorlarni davolash jarayonida ularning psixofenotipini yaxshi o'rganish, shuningdek, har bir bemorga asosiy dorilar haqida etarli tushuncha berish kerak. **Xulosa:** tibbiyot xodimlarining sa'y-harakatlari bemorlarning hayot sifatini yaxshilashga qaratilgan bo'lishi kerak.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, psixofenotip, hayot sifati.

**ПОЛИАНГИИТЛИ ГРАНУЛЕМАТОЗНИНГ ФАОЛЛИГИ ВА ЗАРАРЛАНИШ КЎРСАТКИЧЛАРИНИ БАҲОЛАШ**

Бердиева Д.У., Бабакулиева Ж.Я.

**ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ГРАНУЛЕМАТОЗНОМ ПОЛИАНГИИТЕ**

Бердиева Д.Ю., Бабакулиева Ж.Я.

**ASSESSMENT OF ACTIVITY AND DAMAGE INDICATORS IN GRANULOMATOUS POLYANGIITIS**

Berdieva D.Yu., Babakulieva Zh.Ya.

Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** изучение показателей поражения у больных гранулематозным полиангиитом. **Материал и методы:** под наблюдением были 60 больных гранулематозным полиангиитом, находившихся на лечении в отделениях ревматологии и кардиоревматологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2018-2022 гг. и наблюдавшихся и лечившихся в амбулаторно-поликлиническом отделении артрологического отделения. **Результаты:** у всех 60 пациентов были рассчитаны показатели активности согласно Бирмингемской шкале активности васкулита (БШАВ) при первом дебюте заболевания и индекс повреждения васкулита (ИПВ) в конце периода наблюдения. Медианный индекс БШАВ составил 18. К концу наблюдения медианный индекс (ИПВ) составил 3. Наибольший вклад в общее значение БШАВ внесли поражения почек (44%) и легких (55%). **Выводы:** пульс-терапия циклофосфамидом и метилпреднизолоном при таргетном лечении местного и диффузного типов гранулематозным полиангиитом приводит к снижению активности заболевания и показателей БШАВ.

**Ключевые слова:** гранулематозный полиангиит, Бирмингемская шкала активности васкулита, индекс повреждения васкулита.

**Objective:** To study the indicators of damage in patients with granulomatous polyangiitis. **Material and methods:** 60 patients with granulomatous polyangiitis who were treated in the departments of rheumatology and cardiorheumatology of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy in 2018-2022 were observed. and observed and treated in the outpatient department of the arthrology department. **Results:** In all 60 patients, activity scores were calculated according to the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) at the first onset of the disease and the Vasculitis Damage Index (VDI) at the end of the observation period. The median BSAV index was 18. By the end of the observation, the median index (IPV) was 3. The largest contribution to the total BSAV value was made by kidney lesions (44%) and lungs (55%). **Conclusions:** Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in the targeted treatment of local and diffuse types of granulomatous polyangiitis leads to a decrease in disease activity and BSA parameters.

**Key words:** granulomatous polyangiitis, Birmingham Vasculitis Activity Score, Vasculitis Damage Index.

**Ж**аҳонда сўнги йилларда тизимли васкулитлар билан оғриган беморларда келиб чиқадиган асоратлар ва ўлим хавфи ошишининг олдини олишга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда [1]. ПАГ оқибати нохуш ҳисобланиб, кеч ташҳис қўйилганда беморлар биринчи йил давомида ўпка-юрак ва буйрак етишмовчилигидан, ҳамда инфекция қўшилишидан вафот этадилар [2-5]. Тизимли васкулитнинг фаоллик даражаси ва оқибатларини баҳолаш учун мақсадли равишда ишлаб чиқилган BVAS ва VDI индексларини кундалик амалиётда кенг қўлланилмаётганлиги касалликнинг клиник фаоллигини баҳолаш имкониятларини чегаралаб қўяди [6]. Шу муносабат билан касалликнинг прогнозини баҳолаш учун улардан фойдаланиш имконияти масаласи долзарб саналади [7-11].

**Тадқиқот мақсади**

Полиангиитли гранулематознинг фаоллиги ва зарарланиш кўрсаткичларини баҳолашдан иборат.

**Материал ва усуллар**

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2018-2022 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли

клиникасининг ревматология, кардиоревматология бўлимларида стационар шароитда даволанган ва артрологик ИАДК бўлимида амбулатор шароитда кузатилиб даволанган 60 нафар ПАГ полиангиитли гранулематоз билан оғриган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг қон зардоби, рентгенологик ва ультратовуш текшириш усуллари, ҳамда касаллик фаоллиги (BVAS) даражасини аниқлаш ва васкулитнинг шикастланиш индексини (VDI) аниқлаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник сўровнома, лаборатор таҳлиллар, BVAS ва VDI кўрсаткичлари ва статистик усуллардан фойдаланилган.

BVAS индекси (Birmingham Vasculitis Activity Score) (1-жадвал) тизимли васкулитлар, шу жумладан ПАГ фаоллигини клиник баҳолаш учун ишлатилади. BVAS 3-9 та аъзо ва тизимларнинг шикастланишини 56 та клиник, инструментал ва лаборатория кўрсаткичларга мувофиқ баҳолашга имкон беради [12].

Ҳар бир симптом маълум бир балл билан баҳоланади, сўнгра барча балларнинг йиғиндиси ҳисобланади (максимал балларнинг сони 63). Симптом

фақат васкулитнинг фаоллиги билан боғлиқ бўлса ва олдинги 3 ой давомида ривожланган ёки ёмонлашган бўлса баҳоланади. ПАГ ремиссияси BVAS қиймати 0 га тенг, актив васкулит - BVAS қиймати

> 1 (қўпроқ > 3 балл)га тўғри келади. Ушбу индекс нафақат тизимли васкулитнинг фаоллиги ва кечиш даражасини баҳолайди, балки касалликнинг прогнозини баҳолашга имкон беради [13].

1-жадвал

Тизимли васкулитлар клиник фаоллигини Бирмингем индекси

Тизимли зараарланиш белгилари:	Балл	Ўпка:	Балл
1. Миалгия/ артралгия/ артрит	1	1. Хансираш/ астма	2
2. Иситма (<38.5°C)	1	2. Тугунлар ёки фиброз	2
3. Иситма (>38.5°C)	2	3. Инфилтрат	4
4. Озиш (<2 кг)	2	4. Қон туфлаш	4
5. Озиш (>2 кг)	3	5. Плеврада суюқлик/ плеврит	4
<b>Тери қопламалари:</b>		6. Ўпкадан қон кетиш	6
1. Пурпура/ бошқа тери васкулити	2	<b>Юрак-қон томир тизими:</b>	
2. Яралар	4	1. Шовқинлар	2
3. Гангрена	6	2. Пулс йўқлиги	4
4. Бармоқлар гангреналари	6	3. Аортал етишмовчилик	4
<b>ЛОР- аъзолари:</b>		4. Перикардит	4
1. Бурундан ажралмалар/наф.олиш қийин	2	5. Ўткир миокард инфаркти	6
2. Синусит	2	6. ҚАЕ/ кардиомиопатия	6
3. Бурундан қон кетиш	4	<b>Ошқозон - ичак тизими:</b>	
4. Бурунда қонли қобиклар	4	1. Қоринда оғриқ	3
5. Қулоқдаги ажралмалар	4	2. Қонли диарея	6
6. Ўрта отит	4	3. Ичаклар инфаркти	9
7. Карлик	6	4.Панкреатит/ўт қопи перфорацияси	9
8. Овоз бўғилиши/ ларингит	2	<b>Буйраклар:</b>	
9. Хиқилдоқ торайиши	6	1. Диастолик АҚБ > 90 мм.с.у.	4
<b>Шиллиқ қаватлар/ кўз:</b>		2. Протеинурия (>1г ёки > 0.2 г/с)	4
1. Оғиз бўшлиғда яралар	1	3. Гематурия (>1эр.ёки>0.2эр./мл)	8
2. Жинсий аъзоларда яралар	1	4. Креатинин 125-249 мкмол/л	8
3. Конъюнктивит	1	5. Креатинин 250-499 мкмол/л	10
4. Эписклерит/ склерит	2	6. Креатинин > 500 мкмол/л	12
5.Увеит	6	7. Тез авж олувчи ГН	12
6. Тўр пардада шиши/ геморрагиялар	6	<b>Нервн тизими</b>	
7. Ретро- орбитал гранулема	6	1. Органик ўзгаришлар, деменция	3
		2. Периферик нейропатия	6
		3. Кўп моноврит	9
		4. Талвасалар	9
		5. Инсульт	9
		6. Орқа мия зарарланиши	9
		<b>Умумий максимал мумкин бўлган балл:</b>	63

BVAS ни аниқлаштириш бир қатор мунтазам лаборатория ва инструментал тадқиқотларни талаб қилади. ПАГдаги кўрак қафаси рентгенограммаси компьютер томографиясига қараганда камроқ маълумотга эга [15].

Тадқиқотга кўра, ПАГнинг 19 % анъанавий рентген текшируви етарли маълумотга эга бўлмаган, ўпка патологияси фақат мултиспирал компьютер томографияси (МСКТ) ўтказилгандан кейин ташхисланган. Шунинг таъкидлаш керакки, МСКТ ва магнит-резонанс томография ПАГда нафас олиш аъзоларининг шикастланиши фаолиятини баҳолашни стандартлаштиришга имкон бермайди, бу муҳим камчиликдир ва кейинги тадқиқотлар учун йўналиш бўлиши мумкин. Шундай қилиб, юқори нафас йўллариининг фаол зарарланишини визуализация қилиш учун аутологик лейкоцитлар билан

синтиграфияни киритиш қизиқарли натижаларга эришиш мумкин [14].

ПАГнинг клиник фаолиятининг оғирлигига қараб, касалликнинг турли босқичлари ажратилади, ремиссия (тўлиқ ёки қисман) ва авж олиши (енгил ёки оғир), улар 1.4-жадвалда келтирилган. EULAR кўрсатмаларига кўра, кунига  $\leq 7,5$  мг дозада преднизолонни қабул қилишда ремиссияда BVAS = 0 га тўғри келади [13].

Рефрактер ПАГ тушунчаси 4 ҳафталик стандарт индукцион терапиядан сўнг фаоллигининг яхшиланмаслиги ёки ортиши ёки 6 ҳафталик даволанишдан кейин BVAS нинг 50% дан кам пасайиши ёки 12 ҳафталик терапиядан сўнг фаолликнинг асосий камида битта катта ёки учта кичик белгилари билан фаолликнинг давом этишини англатади [14] (2-жадвал).

2-жадвал

ПАГ клиник кечишининг босқичлари

Клиник босқичлари	BVAS	Характерли
Тўлиқ ремиссия	0-1 балл	СРО нинг нормал даражаси, клиник фаоллик белгилари ва даволаш зарурати йўқлиги
Қисман ремиссия	50% бошланғичдан камайиши	Даволаш натижасида BVAS нинг бошланғич даражасидан 50% га пасайиши
Енгил авж олиши	< 5 балл	BVAS нинг бешгача ошиши билан касалликнинг клиник белгиларининг пайдо бўлиши
Оғир авж олиши	> 6 баллов	Яллиғланиш жараёнида муҳим аъзоларнинг (ўпка, буйрақлар, юрак) иштирок этиши, бу индукцион даволашни талаб қилади.

Васкулит ва ўтказилаётган иммуносупрессив терапия билан боғлиқ орқага қайтмас зарарланишларнинг оғирлик даражаси VDI (Vasculitis Damage Index) индекси (3-жадвал) ёрдамида баҳоланади [11]. VDI ни баҳолаш турли аъзо тизимларнинг шикастланиши акс эттирувчи 11 блоklarда амалга оширилади (масалан, ўпканинг шикастланиши: ўпка фибрози, парчаланиш бўшлиқлари, нафас етишмовчилигининг ривожланиши) [15]. Агар симптом 3 ой ёки ундан кўпроқ сақланса, у ҳолда у 1 баллда баҳоланади.

VDI қиймати камаймаслигини таъкидлаш муҳимдир. Масалан, агар протеинурия  $>0,5$  г/сут 4 ой давомида аниқланса ва кейин тўхтатилса, VDI индексининг қиймати 1 га тенг бўлиб қолади. VDI ни баҳолашда нафақат тизимли васкулит доирасидаги аъзоларнинг шикастланиши, балки иммуносупрессив терапиянинг асоратлари (остеопороз, қандли диабет, катаракта, хавfli ўсмаларнинг ривожланиши ва бошқалар) ёки атеросклерознинг намоён бўлиши (миокард инфаркти) ҳисобга олинади.

3-жадвал

Васкулит зарарланиш индекси VDI (Vasculitis Damage Index)

Белгилари (камида 6 ой давом этади)	Баллар
<b>Кўриш аъзолари (ҳар бир кўз)</b>	
Ҳар қандай катаракта	1
Тўр парданинг ўзгариши ёки кўриш нерви атрофияси	1
<b>Нерв тизими</b>	
Когнитив бузилишлар (хотира ва концентрация пасайиши, ҳисоблаш, гапириш ёки ёзишда қийинчилик, ишлашнинг бузилиши) ёки катта психозлар	1
6 ойдан ортиқ даволанишни талаб қиладиган талвасалар	1
Инсулт (агар $>1$ бўлса, 2 балл олинг)	1-2
Краниал-мия ёки периферик нейропатия (кўриш бундан мустасно)	1
Кўндаланг миелит	1



<b>Буйрақлар</b>	
Коптокчалар филтрацияси < 50 мл/мин	1
Протеинурия >3,5 г/24 соат	1
Ёки терминал босқичдаги буйрак касаллиги (диализ ёки трансплантациядан қатъий назар)	3
<b>Ўпка</b>	
Ўпка гипертензияси (ўнг қоринчанинг бўртиб чиқиши ёки жарангдор Штон	1
Ўпка фибрози (физикал ёки рентгенологик)	1
Ўпка бужмайиши (рентгенологик)	1
Плеврал фиброз (рентгенологик)	1
Ўпка инфаркти (рентгенологик)	1
<b>Юрак қон-томир тизими</b>	
Стентлаш ёки аорто-коронар шунтлаш	1
Миокард инфаркти (агар > 1 бўлса, 2 балл)	1-2
Кардиомиопатия (қоринчалар дисфункцияси)	1
Клапанлар зарарланиши (дистолк ёки систолик шовқин > 3/6)	1
6 ой давомида перикардит (ёки перикардэктомия)	1
Периферик қон томирлар	
6 ой давомида кўчиб юрувчи оқсоқлик	1
Тўқималарнинг озгина йўқолиши (бармоқнинг «ёстиғи»)	1
Тўқималарнинг сезиларли йўқолиши (бармоқ ёки оёқ-қўл) (2 агар > 1 ўрин)	1-2
Шиш, яра ёки веноз димланиш билан веноз тромбоз	1
<b>Ошқозон-ичак тизими</b>	
Ҳар қандай сабабга кўра инфаркт, ичак резексияси (ўн икки бармоқли ичак остида), талоқ, жигар ёки ўт пуфаги (агар бир нечта жой бўлса, 2 балл)	1-2
Мезентериал етишмовчилик	1
Сурункали перитонит	1
Юқори ошқозон-ичак трактидаги стриктуралар ёки жарроҳлик	1
<b>Суяк-мушак тизими</b>	
Мушак атрофияси ёки холсизлиги	1
Деформацияловчи ёки эрозив артрит	1
Остеопороз синишлар билан (аваскуляр некроз бундан мустасно)	1
Аваскуляр некроз (агар > 1 жой бўлса 2)	1-2
Остеомиелит	1
<b>Тери</b>	
Сурункали чандиқли аллопеция	1
Кенг чандиқланиш ёки панникулит (тукли соҳадан ташқари қисмлар, бармоқ учлари)	1
6 ой ичида терининг яраланиши (тромбоздан ташқари)	1
Жинсий аъзоларнинг зарарланиши	1
Қандли диабет (даволашдан қатъий назар)	1
Малигнизация (дисплазиядан ташқари) (2 агар > 1 жойлашув бўлса)	1-2
<b>Умумий балл (максимал)</b>	<b>47</b>

1997 йилдан бери VDI тизимли васкулитларда орқага қайтмас зарарланишни баҳолаш учун ягона тасдиқланган индекс ҳисобланади [14]. VDI турли хил когорталарда шикастланиш хусусиятларини, зўрайиш ва ўлимни башорат қилувчиларни тавсифлаш учун ишлатилади. Explay et al бошқа васкулитнинг дастлабки босқичларида аллақачон кенг қамровли ўзгаришларни баҳолаш муҳимлигини таъкидлади. VDI  $\geq 5$  бўлган беморларда, ўлим

хавфи ички аъзоларда орқага қайтмас ўзгаришлар камроқ намоён бўлган беморларга қараганда 7-11 баравар юқори эди [12]. S. Kamali тадқиқотида маълум бўлдики, VDI  $\geq 5$  бўлиши касалликнинг дастлабки босқичларида ўлим хавфи ривожланиши билан боғлиқ (сезувчанлиги 98%, ўзига хослиги 56%).

#### Натижалар ва муҳокама

Касалликнинг илк бошланишида BVASнинг фаоллик кўрсаткичлари ва кузатув охирида VDI нинг

шикастланиши барча 60 беморларда ҳисоблаб чиқилган. BVAS индексининг медианаси 18 ни ташкил этди. Кузатув охирига келиб VDI индексининг медианаси 3 ни ташкил этди. BVAS нинг умумий қиймати энг катта ҳисса буйрак шикастланиши (44%) ва ўпка шикастланиши (55%) томонидан қўшилган. VDI индексини ҳисоблашда ўпка (33%) ва буйраклардаги (25%) қайтмас ўзгаришлар унинг қиймати энг катта ҳисса қўшди.

Касалликнинг илк бошланишида BVAS медианаси эркакларда ишончли даражада юқори бўлди ва аёлларга нисбатан 20 баллни ташкил этди - 17 балл. АНЦА турига қараб BVAS ва VDI қийматларида ишончли фарқлар аниқланмади.

Ўпка BVAS индексининг қийматлари ва касалликнинг илк бошланиш ёши, ўпка-буйрак синдроми ва ўпка VDI ривожланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин бўлган буйрак BVAS индексларининг қийматлари ўртасида заиф тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди.

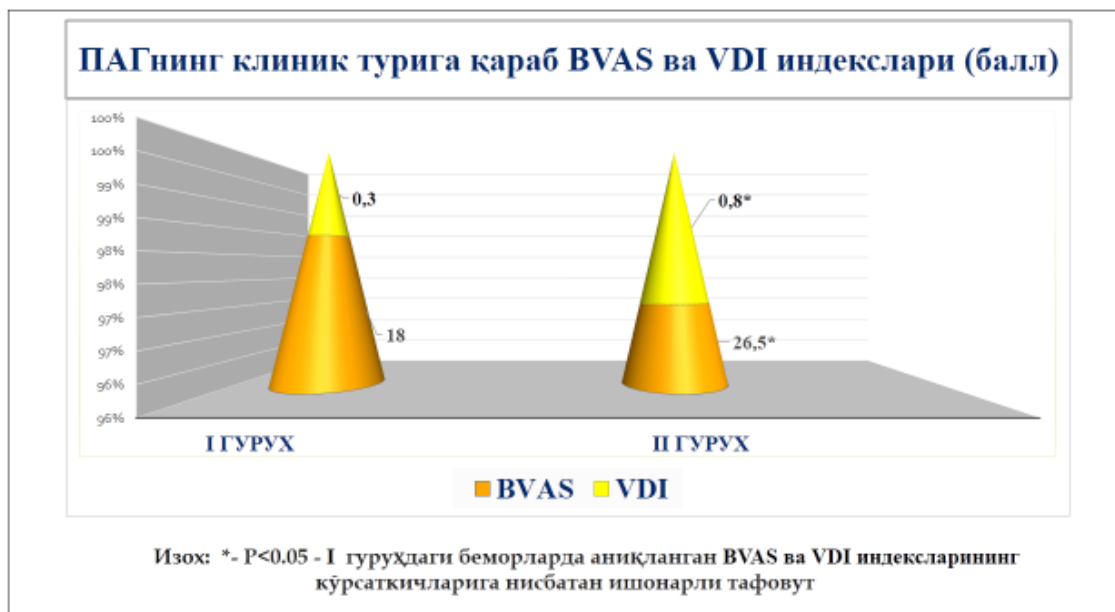
Касалликнинг илк бошланишида VDI индексининг умумий қиймати ва беморнинг ёши ўртасида тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди, ёшга боғлиқ беморларда ёндош патология, хусусан юрак-қон томир патологияси индексининг қиймати га ҳисса қўшишни истисно қилиш мумкин эмас.

Кузатув охирида ТРГН бўлган беморларда VDI индекси ТРГН бўлмаган беморлар билан солиштирилганда буйракларнинг қайтмас шикастланишининг кучли намоён бўлиши туфайли ишончли равишда юқори бўлди.

BVAS шкаласини қўллаш ёрдамида барча 60та беморларда касалликнинг зўрайиши ёки ремиссиясининг борлиги баҳоланди. BVASнинг ўртача қиймати 2,7 баллни ташкил этди. Минимал қиймат - 0 балл, максимал-18 балл.

25 ёшдан 80 ёшгача бўлган 32 беморларда (11 эркаклар ва 21 аёллар) BVAS шкаласи бўйича 2 ёки ундан ортиқ балл аниқланди, бу касалликнинг зўрайиши деб баҳоланди. Беморлар ушбу гуруҳининг ўртача ёши  $50,84 \pm 14,07$  ёшни ташкил этди, ёш бўйича медиана - 51,5 ёш. ПАГ ремиссияси 18 ёшдан 77 ёшгача бўлган 28 беморларда (10 эркаклар ва 77 аёллар) аниқланди. Беморларнинг ушбу гуруҳидаги ўртача ёш  $46,71 \pm 17,27$  ни ташкил қилади, ёш бўйича медиана 49,5 ёш. VDI индексининг ўртача қиймати  $11,35 \pm 5,06$  ни ташкил этди. ПАГ билан касалланган 46 (76,7%) беморларда АНЦА аниқланди.

ПАГ нинг клиник турига қараб клиник-лаборатор ўзгаришлар ўрганилганда тарқоқ турида васкулитнинг фаоллик индекси (BVAS) ва аъзоларнинг шикастланиш индекси (VDI) маҳаллий турига нисбатан юқорилиги қайд этилди (1-расм).

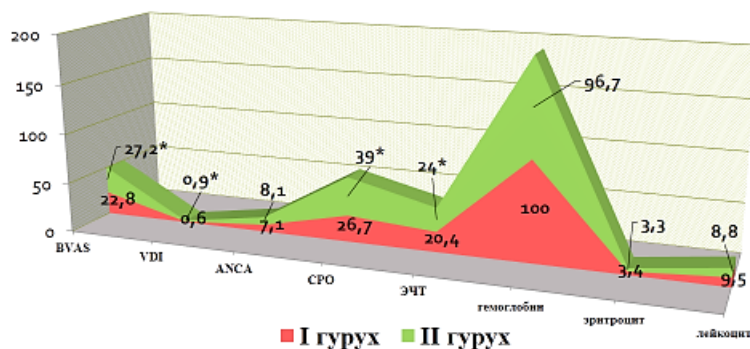


1-расм.

Беморларнинг клиник ва лаборатор кўрсаткичларини гуруҳлар бўйича солиштира таҳлил қилинганда: касалликнинг тарқоқ турида фаоллик индекслари ва лаборатор кўрсаткичлар (ЭЧТ ва СРО) ишончли равишда юқорилиги аниқланди (2-расм).

**Хулоса:** ПАГнинг маҳаллий ва тарқоқ турларида таргет даволашда циклофосфамид ва метилпреднизолон билан ўтказилган пульс терапия, касаллик фаоллиги ва BVAS кўрсаткичларининг пасайишига олиб келади.

### Беморларнинг клиник ва лаборатор кўрсаткичларини гуруҳлар бўйича солиштирма таҳлили (M±σ)



Изоҳ: \* p<0,05- I гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли тафовут

## 2-расм.

### Адабиётлар

1. Буланов Н.М., Новиков П.И., Литвинова М.А., Моисеев С.В. Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям. Терапевтический архив.-2022.- №94(5).-С.704-708. DOI:10.26442/00403660.2022.05.201503

2. Зияева Ф. К. и др. Особенности поражения нервной системы при анкилозирующем спондилоартрите // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2023. – С. 102-103.

3. Касимова М. Б., Пулатова Ш. Б. Сочетаемость ревматоидного артрита с другими заболеваниями // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2018. – 2018. – С. 94-96.

4. Щекина С.А., Балыкова Л.А., Селезнева Н.М. Гранулематоз с полиангиитом. Клиническая медицина.-2020.- №98(5).-С.378-382. doi: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-378-382

5. Berdiyeva D.U. Assessment of clinical and diagnostic indicators of Grunulematosis with Polyangiitis // British Medical Journal. – 2021.-Vol-1.- №. 2. – P. 238-249.

6. Djurayeva E.R., Normuradov A.D. Importance of coronavirus infection (covid-19) in the development of systemic vasculitis // Advanced performance materials. – 2023. -Vol. 2. -№. 1. – P. 7-12.

7. Guillevin L. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort / L. Guillevin [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2011. – Vol. 90. – № 1. – P. 19-27.

8. Guillevin L., Pagnoux C., Karras A., et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. NEJM.-2014.-№71(19).-P.1771-80.

9. Hellmich B. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis / B. Hellmich [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2007. – Vol. 66. – № 5. – P. 605-617.

10. Holle J.U. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener’s granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? vasculitides // Annals of the rheumatic diseases. – 2010. – Vol. 69. – № 11. – P. 1934-1939.

11. Holle J.U., Gross W.L., Latza U., Nölle B., Ambrosch P, Heller M, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener’s granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. // Arthritis Rheum 2011. – №63. – P.257-66.

12. Holle J.U. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations // Annals of the rheumatic diseases. – 2012. – Vol. 71. – № 3. – P. 327-333.

13. Iannella G. et al. Granulomatosis with polyangiitis and facial palsy: Literature review and insight in the autoimmune pathogenesis. Autoimmun Rev. 2016.-Vol.15.- № 7.- P.621-31, ISSN 1873-0183 (Electronic) 1568-9972 (Linking). Available at: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26851550 >

14. Kitching A.R, Anders H-J, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Dis Prim. -2020. -№ 6.-71p.

15. Luqmani R.A. et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) // QJM. 1994. -Vol. 87. -№ 11. -P. 671-8.

16. Tashpulatova M.M., Nabyeva D.A., Djurayeva E.R., Akhmedova N.A. Diagnostic Significance of 14-3-3 η (Eta) Protein and MRI of Joints in Early Stage of Rheumatoid Arthritis // American Journal of Medicine and Medical Sciences. -2021.-№ 11(3).-P. 165-169.

### ПОЛИАНГИИТЛИ ГРАНУЛЕМАТОЗНИНГ ФАОЛЛИГИ ВА ЗАРАРЛАНИШ КЎРСАТКИЧЛАРИНИ БАҲОЛАШ

Бердиева Д.У., Бабакулиева Ж.Я.

**Мақсад:** полиангиитли гранулематознинг фаоллиги ва зарарланиш кўрсаткичларини баҳолашдан иборат.

**Материал ва усуллар:** гранулематоз полиангиит билан касалланган 60 бемор кузатув остида бўлиб, улар 2018-2022 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг ревматология ва кардиоревматология бўлимларида даволанган ва артрология бўлимининг амбулатория поликлиника бўлимида кузатилган ва даволанган. **Натижалар:** барча 60 беморда касалликнинг биринчи бошланишида Бирмингем васкулит фаоллиги шкаласи (BVAS) ва кейинги давр охирида васкулитнинг шикастланиш индекси (ИПВ) бўйича фаоллик кўрсаткичлари ҳисоблаб чиқилган. Ўртача BVAS индекси 18 эди. Кузатув охирида медиан индекс (VDI) 3 эди. Бўйрак (44%) ва ўпка (55%) лезёнлари BVAS нинг умумий қийматига катта ҳисса қўшди. **Хулоса:** гранулематоз полиангиитнинг маҳаллий ва диффуз турлари ни мақсадли даволашда сиклофосфамид ва метилпреднизолон билан пулс терапияси касаллик фаоллиги ва BVAS кўрсаткичларининг пасайишига олиб келади.

**Калит сўзлар:** гранулематоз полиангиит, васкулит фаоллигининг Бирмингем шкаласи, васкулитнинг шикастланиш индекси.

## QANDLI DIABETNING 2 TURIDA RIVOJLANGAN SURUNKALI BUYRAK KASALLIGINI ERTA TASHXISLASHDA KLOTHO HAMDA SISTATIN C NI AHAMIYATI

Botirova N.A., Sadikova N.G., Hamrayev X.X.

## ЗНАЧЕНИЕ КЛОТО И ЦИСТАТИНА С В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Ботирова Н.А., Садикова Н.Г., Хамраев Х.Х.

## SIGNIFICANCE OF CLOTHO AND CYSTATIN C IN EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES

Botirova N.A., Sadikova N.G., Khamraev X.X.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi, Samarqand davlat tibbiyot universiteti*

**Цель:** оценка уровня Клото и цистатина С в ранней диагностике хронической болезни почек, развившейся при сахарном диабете 2-го типа. **Материал и методы:** проанализированы анализы крови 120 больных сахарным диабетом 2-го типа с нормальной или умеренно сниженной функцией почек и 20 больных контрольной группы. **Результаты:** по результатам исследования у больных диабетической нефропатией на ранних стадиях хронической болезни почек уровень Клото был ниже, чем у лиц контрольной группы, а скорость клубочковой фильтрации и содержание цистатина С – выше контроля. **Выводы:** наше исследование показало, что эти белки имеют важное значение в ранней диагностике хронической болезни почек, развившейся на фоне диабетической нефропатии.

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, клото, цистатин С, креатинин, сахарный диабет 2-го типа, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации.

**Objective:** To study the importance of klotho and cystatin C in the early diagnosis of chronic kidney disease developed in type 2 diabetes. **Materials and methods:** In the study, we obtained blood analyzes of 120 patients with type 2 diabetes with normal or moderately reduced renal function and 20 subjects for the control group. **Results:** According to the results of the study, in patients with diabetic nephropathy, in the early stages of chronic kidney disease, the amount of Klotho is lower compared to the control group, and the amount of Klotho decreases in accordance with the decrease in the glomerular filtration rate, and the amount of Cystatin C is higher compared to the control group. **Conclusion:** our study shows that these proteins are important in the early diagnosis of chronic kidney disease developed against the background of diabetic nephropathy.

**Key words:** diabetic nephropathy, klotho, cystatin C, creatinine, type 2 diabetes, microalbuminuria, glomerular filtration rate.

Sistatin C va Klotho 2 tur qandli diabet bilan og'rig'an bemorlarda diabetik nefropatiya rivojlanishi bilan bog'liq holda o'rganilayotgan ikkita omil mavjud. Ikkala omil ham 2 tur qandli diabet bilan og'rig'an bemorlarda diabetik nefropatiya rivojlanishi erta diagnostikasida qiziqish uyg'otsada, ular alohida rollarni o'ynaydi va turli xil ta'sirga ega [1].

### Tadqiqot maqsadi

Hozirgi vaqtga kelib siydikning proteomik tadqiqotlariga qiziqish ortdi. Qandli diabet bilan og'rig'an bemorlarning siydigining oqsil spektrini tahlil qilish diabetik nefropatiya rivojlanish xavfini aniq ko'rsatishi isbotlangan. Diabetik nefropatiya bilan og'rig'an bemorlarda siydik biomarkerlari sog'lom odamlardan 40 ta oqsil bilan farq qilishi aniqlandi. Shuningdek, siydikning oqsil spektrini o'rganish orqali diabet bilan og'rig'an bemorlarda buyrak patologiyasining namoyon bo'lishini mikroalbuminuriya rivojlanishidan taxminan 4 yil oldin taxmin qilish mumkinligi aniqlandi. Proteomik tahlil juda o'ziga xos usul bo'lib, diabetik nefropatiya tashxisida "kelajak" bo'lishi mumkin [2].

Qonda mochevina, plazmada kreatinin, ko'ptokchalar filtratsiyasi tezligi (KFT) formulalari, proteinuriya va albuminuriya hozirda diabetik nefropatiyaning mavjudligi va rivojlanishini baholash uchun keng qo'llaniladigan

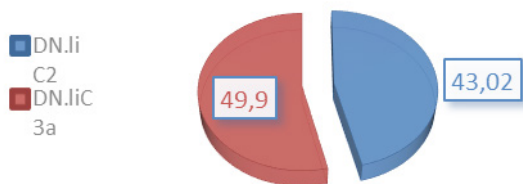
chora-tadbirlardir [3]. Biroq, bu chora-tadbirlar buyrak to'qimalarining shikastlanishini aniq, to'g'ridan-to'g'ri ko'rsatib bera olmaydi va buyrak faoliyatidagi kichik o'zgarishlarga nisbatan sezgir emas. Shunday qilib, sezgir, o'ziga xos va aniq bo'lgan va buyrak shikastlanishini erta bosqichlarda aniqlay oladigan va klinik jihatdan ahamiyatli natijalarni bashorat qila oladigan yangi biomarkerlarga ega bo'lish diabetik nefropatiyani aniq va erta tashxislash imkonini beradi.

### Material va usullar

Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli poliklinikasi endokrinologiya bo'limida davolanayotgan 120 ta 2 tur qandli diabetli bemorlar kuzatuvga olindi. Ulardan 65 tasi ayol, 55ta erkak bo'lib 30 yoshdan 69 yoshgacha, o'rtacha yoshi  $52,5 \pm 0,9$  yosh.

### Natijalar va muhokama

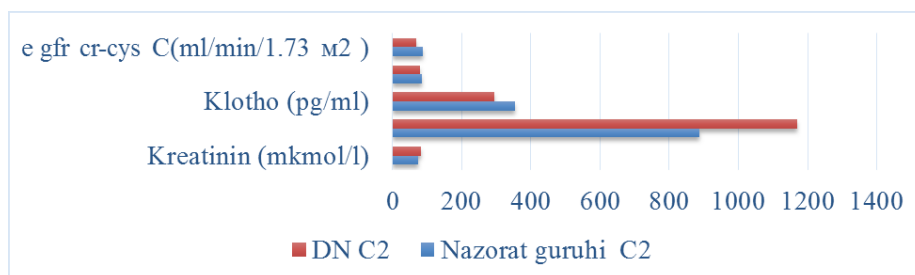
e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra nazorat guruhida buyraklar ko'ptokchalari filtratsiyasi tezligi  $87,69 \pm 12,94$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etgan bo'lsa, bemorlarning buyraklar ko'ptokchalari filtratsiyasi tezligi o'rtacha ko'rsatkichlari C 2 guruhda  $69,3 \pm 6,7$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etdi va C3a guruhda  $54,9 \pm 3,18$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etdi ( $p < 0,05$ ) (1-rasm).



1-rasm. 2 tur qandli diabet bilan og'riqan diabetik nefropatiya fonida shakllangan surunkali buyrak kasalligining e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra C2 va C3a bosqichlaridagi bemorlar guruhlarida mikroalbuminuriya ko'rsatkichlari (mg/g.da).

e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra KFT C2 bo'lgan nazorat va C2li bemorlar guruhlaridagilar qonidagi klotho miqdorining ko'rsatkichlarini o'rgandik. Bunda nazorat guruhida e gfr cr formulasiga ko'ra KFT -  $87,69 \pm 12,94$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etgan holatda ushbu guruhdagilar qonidagi klotho miqdorining o'rtacha ko'rsatkichlari  $355,35 \pm 52,46$  pg/ml ni tashkil etdi.

e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra KFT C2 bo'lgan bemorlarni o'rganganimizda KFT o'rtacha qiymatlari  $69,3 \pm 6,7$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etdi ushbu bemorlar qonidagi klotho miqdorining o'rtacha ko'rsatkichlari esa  $295,43 \pm 28,13$  pg/ml ni tashkil etdi (2-rasm).



2-rasm. e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra KFT C2 bo'lgan nazorat va bemorlar guruhlarida buyraklar funksional holatini ko'rsatuvchi qon biokimyoviy ko'rsatkichlari.

Quyidagi jadvalga ko'ra nazorat guruhi va kft C2 bo'lgan bemorlar guruhlarida qondagi kreatinin va kft e gfr creatinin formulasiga ko'ra biroz farq mavjud bo'lgan

holatda qondagi klotho miqdori sezilarli darajada kamayganligini ko'rish mumkin.

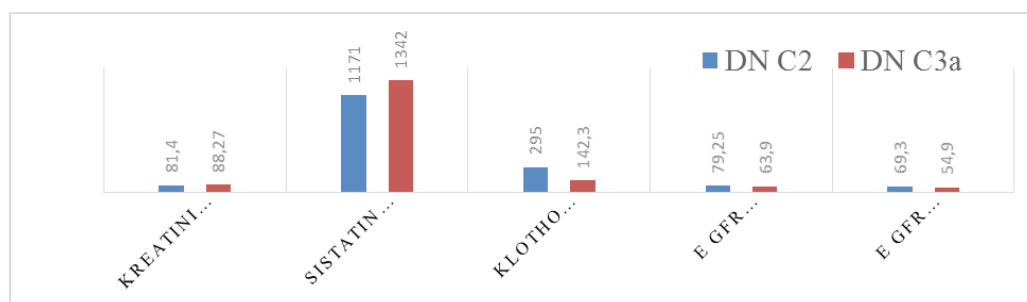
1-jadval e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra KFT C2 bo'lgan nazorat va bemorlar guruhlarida buyraklar funksional holatini ko'rsatuvchi standart va yangi o'rganilayotgan qon biokimyoviy ko'rsatkichlari

e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra	Kreatinin, mkmol/l	Sistatin C, (pg/ml)	Klotho, (pg/ml)	e gfr creatinin, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	e gfr cr-cys C, ml/min/1.73m <sup>2</sup>
Nazorat guruhi, C2	$75,2 \pm 8,6$	$887,1 \pm 18,1$	$355,3 \pm 52,5$	$84,9 \pm 12,8$	$87,7 \pm 12,9$
DN, C2	$81,4 \pm 13,9$	$1171,2 \pm 119,4^*$	$295,4 \pm 28,1$	$79,2 \pm 11,7$	$69,3 \pm 6,7$

Izoh. \*-nazorat va DN, C2 o'rtasidagi farq ishonchli, \*-p<0,05.

e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra buyraklar ko'ptokchali filtratsiyasi tezligi o'rtacha ko'rsatkichlari C 2 guruhida  $69,3 \pm 6,7$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etgan bemorlarda qon tahlilida Klotho miqdori o'rganilganda qondagi klotho miqdorining o'rtacha qiymatlari  $295,4 \pm 28,13$  pg/ml ni tashkil etgan bo'lsa, e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra

buyraklar ko'ptokchalari filtratsiyasi tezligi o'rtacha ko'rsatkichlari C 3a guruhida  $54,9 \pm 3,18$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etgan holatdagi bemorlar qonidagi klotho markerining o'rtacha ko'rsatkichlari  $142,3 \pm 8,2$  pg/ml ni tashkil etdi.



3-rasm. e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra KFT C2 va C3a bemorlar guruhlarida buyraklar funksional holatini ko'rsatuvchi standart va yangi o'rganilayotgan qon biokimyoviy ko'rsatkichlari.

Nazorat guruhi va bemorlar qonida kreatinin, sistatin C miqdori tekshirilib e gfr cr-cys C formulasi orqali buyraklar filtratsiya tezligini hisoblangan guruhlarining qonida klotho miqdorini o'rganib o'zaro bog'lanish bor-

ligini tahlil qildik va qiyosiy o'rgandik. Bunda e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra nazorat va bemorlar guruhlarida kft kamaygani sari klotho miqdorining ham kamayib borishi kuzatildi.

Bemorlarda va nazorat guruhida qonda Klotho va sistatin C miqdori tekshirilib e gfr cr-cys C formulasi orqali buyraklar filtratsiya tezligini hisoblab chiqdik va olingan natijalar asosida KFT C2 darajali nazorat va KFT C2 va C3a guruhlaridan iborat bemorlar guruhlari shakllandi. Bunda e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra nazorat guruhida buyraklar ko'ptokchalari filtratsiyasi tezligi o'rtacha qiymatlari 87,69±12,94 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni , e gfr cr formulasiga ko'ra nazorat guruhida buyraklar ko'ptokchalari filtratsiyasi tezligi o'rtacha qiymatlari - 84,93±12,76 ml/min/1.73m<sup>2</sup> tashkil etgan bo'lsa, sistatin C ning o'rtacha qiymati 887,05±18,1 pg/ml, kreatininning o'rtacha miqdorlari 75,19±8,6 mkmol/l ni tashkil etdi .

e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra kft C2 guruhida kft o'rtacha qiymatlari - 69,3±6,7 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni, shu guruhdagilar kft e gfr cr formulasiga ko'ra o'rtacha qiymatlari - 79,23±11,75 ml/min/1.73m<sup>2</sup> tashkil etgan bo'lsa, sistatin C ning o'rtacha qiymati 1171,2±119,4 pg/ml, kreatininning o'rtacha miqdorlari 81,38±13,96 mkmol/l ni tashkil etdi.

e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra kft C3a guruhini o'rganganimizda kft o'rtacha qiymatlari - 54,9±3,18 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni, shu guruhdagilar kft e gfr cr formulasiga ko'ra o'rtacha qiymatlari - 63,72±9,97 ml/min/1.73m<sup>2</sup> tashkil etgan bo'lsa , sistatin Cning o'rtacha qiymati 1342±169 pg/ml, kreatininning o'rtacha miqdorlari 88,27±15,5 mkmol/l ni tashkil etdi (2-jadval).

**2-jadval**

**e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra KFT C2 nazorat; C2 va C3a bemorlar guruhlarida buyraklar funksional holatini ko'rsatuvchi standart va yangi o'rganilayotgan qon biokimyoviy ko'rsatkichlari**

e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra	Kreatinin, (mkmol/l)	Sistatin C, (pg/ml)	e gfr creatinin, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	e gfr cr-cys C, ml/min/1.73m <sup>2</sup>
Nazorat guruhi C2	75,2±8,6	887,1±18,1	84,9±12,8	87,7±12,9
DN C2	81,4±14,0	1171,2±119,4*	79,2±11,7	69,3±6,7
DN C3a	88,3±15,5	1342±169#	63,7±10,0	54,9±3,2#

*Izoh. \*- Nazorat guruhi C2 va DN C2 guruhlar o'rtasidagi farq ishonchli, \*-p<0,05, #- Nazorat guruhi C2 va DN C3a guruhlar o'rtasidagi farq ishonchli, #-p<0,05, +- DN C2 va DN C3a guruhlar o'rtasidagi farq ishonchli, +-p<0,05.*

Nazorat guruhi va bemorlar qonida kreatinin, sistatin C miqdori tekshirilib e gfr cr, e gfr cr-cys C formulalari orqali buyraklar filtratsiya tezligini hisoblangan guruhlarini o'rganib o'zaro bog'lanish borligini tahlil qildik va qiyosiy o'rgandik. Bunda turli guruhlarda kreatinin miqdorining biroz o'zgargani: nazorat guruhi va bemorlarda kreatinin miqdori biroz oshgani holatida, sistatin Cning miqdori nazorat guruhiga nisbatan diabetik nefropatiyalii bemorlarda keskin oshganligini kuzatdik.

Amalga oshirgan tadqiqotimizda nazorat guruhida va e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra shakllangan KFT C2 va C3a guruhlarda sistatin C miqdori mos ravishda 887,05±18,1 pg/ml; 1171,2±119,4 pg/ml va 1342±169 pg/ml ni tashkil etdi (p<0,05). Nazorat guruhida va e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra shakllangan KFT C2 va C3a guruhlarda klotho miqdori esa mos ravishda 355,3±52,5 pg/ml; 295,4±28,1 pg/ml va 142,3±8,2 pg/ml ni tashkil etdi. Yani kft e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra shakllangan nazorat C2 va DNli KFT C2 va C3a guruhlarda bemorlar qonidagi sistatin C ning o'rtacha qiymatlari ortib borishiga bog'liq ravishda qondagi klothoning kft e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra shakllangan nazorat C2 va DNli KFT C2 va C3a guruhlarda o'rtacha miqdorlari kamayib borishi kuzatildi (p<0,01).

**Xulosa**

O'tkazilgan tadqiqot natijalariga ko'ra diabetik nefropatiyalii bemorlarda, surunkali buyrak kasalligining erta bosqichlarida klotho miqdorining, nazorat guruhiga nisbatan past bo'lishi va ko'ptokcha filtratsiya tezligi pasayishiga mos ravishda Klotho miqdorining ham pasayib borishi va Sistatin C miqdorining, nazorat guruhiga nisbatan baland bo'lishi kuzatildi va bu ushbu oqsillarning diabetik nefropatiya fonida rivojlangan surunkali buyrak kasalligining erta diagnostikasida muhim ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatadi.

**Adabiyotlar**

- Chen S. Diabetic nephropathy and transforming growth factor: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up // Semin. Nephrol. – 2003. – Vol.23, № 6. – P. 532-543.
- Lanaspa M.A. Ishimoto T. Endogenous fructose production and fructokinase activation mediate renal injury in diabetic nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. – 2014.– Vol. 25, № 11. – P. 2526-2538.
- Satirapoj B., S. Tassanasorn, M. Charoenpitakchai, and O. Supasyndh, "Periostin as a tissue and urinary biomarker of renal injury in type 2 diabetes mellitus," PLoS One, vol. 10, no. 4, article e0124055, 2015.

**QANDLI DIABETNING 2 TURIDA RIVOJLANGAN SURUNKALI BUYRAK KASALLIGINI ERTA TASHXISLASHDA KLOTHO HAMDA SISTATIN C NI AHAMIYATI**

Botirova N.A., Sadikova N.G., Hamrayev X.X.

**Maqsad:** 2 tur qandli diabetda rivojlangan surunkali buyrak kasalligini erta tashxislashda klotho va sistatin C ning ahamiyatini o'rganish. **Material va usullar:** tadqiqotda buyrak funksiyasi norma yoki o'rtacha darajada kamaygan 2 tur qandli diabet bilan og'rikan 120 bemor va nazorat guruhidagi 20 bemordan qon tahlillari olindi. **Natijalar:** tadqiqot natijalariga ko'ra, surunkali buyrak kasalligining dastlabki bosqichida diabetik nefropatiya bilan og'rikan bemorlarda, sistatin C miqdori nazorat guruhiga qaraganda yuqori. Klotho miqdori nazorat guruhiga nisbatan past bo'ladi va buyrak ko'ptokchalari filtratsiyasi tezligi kamayishiga mos ravishda klotho miqdori ham kamayadi. **Xulosa:** bizning tadqiqotimiz shuni ko'rsatadiki, bu oqsillar diabetik nefropatiya fonida rivojlangan surunkali buyrak kasalligini erta tashxislashda muhim ahamiyatga ega.

**Kalit so'zlar:** diabetik nefropatiya, klotho, sistatin C, kreatinin, 2 tur qandli diabet, mikroalbuminuriya, glomerulyar filtratsiya tezligi.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СУСТАВИН НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА

Буранова С.Н., Ахмедов Х.С.

## SUSTAVIN PREPARATINING OSTEOARTRITNI DAVOLASHDA KLINIK SAMARADORLIGI

Buranova S.N., Axmedov X.S.

## CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS SUSTAVIN IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Buranova S.N., Akhmedov Kh.S.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** tizza bo'g'imlari osteoartritida bo'g'imning klinik samaradorligini baholash. **Material va usullar:** tadqiqotda tizza bo'g'imlari osteoartritining I-II bosqichlari bo'lgan 50 nafar bemor va 10 nafar sog'lom ko'ngilli ishtirok etdi. **Nazorat guruhidagi bemorlar standart davolash rejimini oldilar, asosiy guruhdagi bemorlar standart terapiya bilan birgalikda qo'shma qabul qilishdi. Natijalar:** asosiy guruh bemorlarida, klinik yaxshilanish va tizza bo'g'imlarida og'riqning intensivligini kamaytirishdan tashqari, qon zardobidagi oligomerik matritsa oqsili, C-reaktiv oqsil va eritrotsitlarning cho'kish tezligini aniqlash darajasi pasaygan, bu foydali ekanligini ko'rsatdi. **Xulosa:** qo'shimcha tadqiqotlar bemorlarning salomatligini yaxshilashga yordam beradi.

**Kalit so'zlar:** osteoartrit, tog'ay oligomer matriks oqsili, tizza bo'g'imi, Sustavin.

**Objective:** To evaluate the clinical effectiveness of joint in osteoarthritis of the knee joints. **Material and methods:** The study involved 50 patients with stage I-II osteoarthritis of the knee joints and 10 healthy volunteers. Patients in the control group received a standard treatment regimen, patients in the main group took jointin along with standard therapy. **Results:** In patients of the main group, in addition to clinical improvement and reduction in the intensity of pain in the knee joints, the levels of cartilage oligomeric matrix protein, C-reactive protein, and ESR in the serum decreased, which indicated a beneficial effect of joint on the functionality of the joint. **Conclusions:** Further studies of cartilage oligomeric matrix protein levels are needed to exploit its potential as a predictor of cartilage degradation.

**Key words:** osteoarthritis, oligomeric matrix protein of cartilage, knee joint, cartilage, Sustavin.

В настоящее время отмечается значительный рост числа больных с хроническими заболеваниями опорно-двигательной системы, среди которых особое место имеет остеоартрит (ОА) [6,8]. По экспертным оценкам, с 1990 до 2020 гг. за счет увеличения продолжительности жизни и старения населения число больных ОА может увеличиться вдвое [5,7]. Согласно современным представлениям, ОА – это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроразрушениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Изменения, происходящие первоначально на молекулярном уровне, приводят затем к анатомическим и физиологическим нарушениям (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и т. д.) и развитию заболевания [7,9,10]. Согласно данным литературы, интенсивность болевого синдрома при ОА не коррелирует с рентгенологической картиной и стадией заболевания: 74% больных с ранним гонартрозом имеют такие же или даже большие интегральные показатели выраженности боли и степени функциональных нарушений, как и пациенты с терминальной стадией ОА [8,11,12,14].

Согласно некоторым данным [12,13], неоперативное лечение ОА эффективно лишь на его начальной стадии. Кроме того, вовремя и адекватно

проведенные лечебно-профилактические мероприятия могут существенно замедлить скорость прогрессирования заболевания и отдалить необходимость дорогостоящего оперативного лечения [2,15]. Эффекты препаратов с хондропротективным действием на метаболизм хрящевой ткани до конца не изучен. Поэтому мы изучали действие суставина – препарата растительного происхождения, обладающего хондропротекторным действием на хрящ. Основным механизмом противовоспалительного, анальгезирующего и хондропротективного действия суставина является ингибирование синтеза простагландинов [3]. Поэтому особый интерес представляет ингибирование провоспалительных ферментов [4]. Следовательно, использование биомаркеров для верификации некоторых продуктов деградации хряща, таких как внеклеточный матрикс или коллагеновые компоненты, могут являться индикаторами эффективности препаратов данной группы.

В настоящее время известно [1], что деградацию хряща при ОА можно оценить по ферментам, вовлеченным в этот процесс, и веществам, первоначально присутствующим в хряще и поступающим в кровь и отражающим процесс деградации. Сывороточные уровни олигомерного матриксного протеина хряща (COMP) – компонента внеклеточного матрикса – существенно выше у пациентов с ОА, кроме того, уровни COMP хорошо коррелируют с наличием синовиита при ОА и могут служить индикатором прогрессирования ОА [13-15].

### Цель исследования

Оценка клинической эффективности суставина при остеоартрите коленных суставов (КС).

### Материал и методы

Под наблюдением были 50 пациентов в возрасте 41-65 лет (средний возраст  $55,3 \pm 4,1$  года) с ОА коленного сустава I-II стадии без выраженного синовита, а также 10 здоровых добровольцев. Средняя продолжительность ОА составила  $5,2 \pm 4,1$  года. По Kellgren и Lawrence ОА I стадии был выявлен у 42,1%, II стадии – у 52,6% пациентов.

Все пациенты с ОА в зависимости от методики лечения были разделены на 2 группы. Контрольную группу составили 24 больных, кото-

рые соблюдали рекомендации по правильному образу жизни, коррекции массы тела и питания, выполняли комплекс лечебной физкультуры, а также получали нестероидные противовоспалительные препараты – нимесулид по 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней, в последующем по потребности. В основную группу включены 26 пациентов. Пациенты этой группы на фоне соблюдения рекомендаций по правильному образу жизни, коррекции массы тела и питания, выполнения комплекса лечебной физкультуры и приема нестероидных противовоспалительных препаратов (нимесулид по 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней, в последующем по потребности), получали суставин 2 раза в день per os утром вечером в течение 3-х месяцев.

10 здоровых добровольцев, не получавших никакого лечения, служили только референсом для данных биохимического анализа крови.

Критериями исключения являлись: наличие аллергии на отдельные компоненты препарата суставин, наличие в анамнезе язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, клинически значимые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, дыхания, желудочно-кишечного тракта, прием противовоспалительных или анальгезирующих препаратов в течение 10 дней до начала исследования.

У всех больных до и чрез 12 недель после проведенного лечения проводили оценку по ВАШ и рассчитывали функциональный индекс Лекена.

Определяли стандартные лабораторные показатели: общий анализ крови, С-реактивный белок (СРБ), мочевину крови, креатинин, ураты, липидный спектр, уровень холестерина, билирубина, АСТ, АЛТ, глюкозы крови. Уровень олигомерного матриксного протеина хряща определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA, Россия)

Для статистического полученных данных были использованы параметрические и непараметрические методы (критерий t-Стьюдента)

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования у пациентов, получавших суставин, отмечалось улучшение показателей ВАШ, достоверно уменьшились боли при активных движениях (табл. 1).

У пациентов основной группы зарегистрировано также значительное улучшение по индексу

Лекена. Так, в контрольной группе индекс Лекена в среднем снизился с  $9,5 \pm 0,7$  до  $6,5 \pm 0,5$  балла, в основной группе – с  $8,5 \pm 0,6$  до  $3,5 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о значительном уменьшении болевого синдрома на фоне лечения суставином.

**Таблица 1**  
**Динамика интенсивности боли (ВАШ)**  
**у больных ОА на фоне лечения**

Группа	До лечения	Через 12 недель
Контрольная	$46,5 \pm 2,06$	$39,9 \pm 1,47$
Основная	$47,2 \pm 1,90$	$30,2 \pm 1,1^*$

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$ .

При сравнительной оценке лабораторных показателей было выявлено снижение уровня СОМР, что свидетельствовало об уменьшении степени дегградации хряща в результате лечения (табл. 2). При этом содержание СОМР у пациентов основной группы, которые принимали суставин, было более выраженным, чем у больных контрольной группы. Согласно данным литературы [15], снижение уровня СОМР в крови может быть связано с тем, что корень гарпагофитума и ива белая содержат вещества, обладающие противовоспалительным, обезболивающим (ингибирование COX-2, iNOS), хондропротекторным (уменьшение медиаторов деструкции хряща: TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, MMPs, NO, эластаза) и антиоксидантным (повышение активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, захват супероксидного и пероксильного радикалов) действием на хрящ сустава.

СОЭ снизилась до  $11,3 \pm 0,6$  мм/ч, тогда как в контрольной группе этот показатель составлял  $16 \pm 0,3$  мм/ч. Важно отметить, что у пациентов основной группы достоверно снижался уровень СРБ.

**Таблица 2**  
**Основные лабораторные показатели у больных ОА до (числитель) и после (знаменатель) лечения**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
СОМР, мкг/мл	$\frac{1,61 \pm 0,40}{1,48 \pm 0,47}$	$\frac{1,52 \pm 0,34}{1,37 \pm 0,36^*}$
СОЭ, мм/ч	$\frac{25,7 \pm 0,41}{16 \pm 0,3}$	$\frac{24 \pm 0,4}{11,3 \pm 0,6^*}$
СРБ, мг/л	$\frac{14 \pm 0,3}{10,8 \pm 2,1}$	$\frac{15,9 \pm 0,41}{6,3 \pm 0,8^*}$

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$ .

### Выводы

1. Суставин на фоне стандартного лечения оказывает положительное воздействие на коленные суставы, улучшая их функциональные возможности. Снижение сывороточных уровней СОМР у пациентов, получавших суставин, вероятно, отражает изменения в обмене матрикса.

2. Так как СОМР является маркером прогрессирования болезни на ранней стадии остеоартрита коленного сустава, этот показатель можно использовать при оценке действия препарата.

3. Необходимы дальнейшие исследования уровней СОМР в рамках использования его возможностей в качестве предиктора дегградации хряща.



## Литература

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А. // Соврем. ревматол. – 2019. – №2.
2. Гнилорыбов А.М., Хрещакова Т.П. Роль олигомерного матричного протеина хряща в диагностике поражения суставов. <http://rheumatology.org.ua/blog/articles/392/> (дата обращения 08.08.2014).
3. Лисицына Е.М., Лисицын М.П., Заремук А.М. Современный подход к патогенезу, диагностике и лечению остеоартроза коленного сустава // Эндоскоп. хир. – 2016. – №6.
4. Савустьяненко А.В. Эффективность экстракта мартинии душистой (сустамар) при остеоартритах, поясничной боли и фибромиалгии: обзор исследований. – Донецк, 2018.
5. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // Lancet. – 2011. – Vol. 377 (9783). – P. 2115-2126.
6. Buranova S.N., Akhmedov Kh.S., Razakova F.S. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in early diagnosis of osteoarthritis // Chin. J. Occup. Dis. Labor Health. – 2021. – Vol. 39, №7. – P. 93-100.
7. Felson D.T., Hodgson R. Identifying and Treating Pre-Clinical and Early Osteoarthritis // Rheum. Dis. Clin. North Amer. – 2014. – Vol. 40, №4. – P. 699-710.
8. Gelber A.C. Osteoarthritis research: current state of the evidence // Curr. Opin. Rheumatol. – 2015. – Vol. 27, №3. – P. 273-275.
9. Glyn-Jones S., Palmer A.J., Agricola R. Osteoarthritis // Lancet. – 2015. – Vol. 386 (9991). – P. 376-387.
10. Hensor E.M.A., Dube B., Kingsbury S.R. et al. Toward a Clinical Definition of Early Osteoarthritis: Onset of Patient-Reported Knee Pain Begins on Stairs. Data From the Osteoarthritis Initiative // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2015. – Vol. 67, №1. – P. 40-47.
11. Jones L.D., Bottomley N., Harris K. et al. The clinical symptom profile of early radiographic knee arthritis: a pain and function comparison with advanced disease // Knee Surg Sports Traumatol. Arthrosc. – 2016. – Vol. 24, №1. – P. 161-168.
12. Luyten F.P., Denti M., Filardo G. et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2012. – Vol. 20, №3. – P. 401-406.

13. Luyten F.P., Denti M., Filardo G. et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2015. – Vol. 20, №3. – P. 401-406.

14. Madry H., Kon E., Condello V. Early osteoarthritis of the knee // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2016. – Vol. 24, №6. – P. 1753-1762.

15. Thorstensson C.A., Andersson M.L., Jonsson H. et al. Natural course of knee osteoarthritis in middle-aged subjects with knee pain: 12-year follow-up using clinical and radiographic criteria // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68 №12. – P. 1890-1893.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СУСТАВИН НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА

Буранова С.Н., Ахмедов Х.С.

**Цель:** оценка клинической эффективности суставина при остеоартрите коленных суставов. **Материал и методы:** в исследовании участвовали 50 пациентов с остеоартритом коленных суставов I-II стадии и 10 здоровых добровольцев. Пациенты контрольной группы получали стандартную схему лечения, больные основной группы на фоне стандартной терапии принимали суставин. **Результаты:** у пациентов основной группы, помимо клинического улучшения и уменьшения интенсивности боли в коленных суставах, понизились уровни олигомерного матричного протеина хряща, С-реактивного белка, СОЭ в сыворотке, что указывало на благоприятное влияние суставина на функциональные возможности сустава. **Выводы:** необходимы дальнейшие исследования уровня олигомерного матричного протеина хряща в рамках использования его возможностей в качестве предиктора деградации хряща

**Ключевые слова:** остеоартрит, олигомерный матриксный протеин хряща, коленный сустав, суставин.

## OSTEOARTRITLI BEMORLARDA TOG'AY OLIGOMER MATRIKS OQSILI KO'RSATKICHLARINI YAXSHILASHGA QARATILGAN TERAPEVTIK TADBIRLARNING AHAMIYATI

Buranova S., Ahmedov X., Rahimova M.

## ЗНАЧЕНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОЛИГОМЕРНОГО МАТРИКСНОГО БЕЛКА ХРЯЦА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ

Буранова С., Ахмедов Х., Рахимова М.

## THE IMPORTANCE OF A TREATMENT IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS FOCUSED ON THE DYNAMICS OF THE INDICATORS OF THE CARTILAGE OLIGOMER MATRIX PROTEIN

Buranova S., Akhmedov H., Rakhimova M.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

**Objective:** To evaluate the effectiveness of a therapeutic method aimed at improving the level of total oligomeric matrix protein in patients with osteoarthritis of the knee joint. **Material and methods:** The study involved 50 patients with osteoarthritis of the knee joint aged  $54.5 \pm 4.4$  years, who were divided into the main and control groups. Patients in the main group received treatment aimed at reducing the level of oligomeric matrix protein of cartilage; patients in the control group used traditional treatment. **Results:** The proposed method for the treatment of osteoarthritis of the knee joint more effectively reduces the content of oligomeric matrix protein of cartilage, which plays an important role in improving and maintaining the functional abilities of the joints. The treatment differs from the traditional one in that it suppresses the process of cartilage destruction. **Conclusions:** The proposed treatment method plays an important role in improving and maintaining functionality.

**Key words:** osteoarthritis, cartilage oligomeric matrix protein, radiological changes.

**Цель:** оценка эффективности терапевтического метода, направленного на улучшение показателя общего олигомерного матриксного белка у больных остеоартритом коленного сустава. **Материал и методы:** в исследовании приняли участие 50 пациентов с остеоартритом коленного сустава в возрасте  $54,5 \pm 4,4$  года, которые были разделены на основную и контрольную группы. Больные основной группы получали лечение, направленное на снижение уровня олигомерного матриксного белка хряща, у пациентов контрольной группы использовалось традиционное лечение. **Результаты:** предложенный способ лечения остеоартрита коленного сустава более эффективно снижает содержание олигомерного матриксного белка хряща, что играет важную роль в улучшении и поддержании функциональных способностей суставов. Лечение отличается от традиционного тем, что подавляет процесс разрушения хряща. **Выводы:** предложенный способ лечения играет важную роль в улучшении и поддержании функциональных возможностей.

**Ключевые слова:** остеоартрит, олигомерный матриксный белок хряща, рентгенологические изменения.

Hozirgi kunda nazariy va amaliy tibbiyotning jadal taraqqiy etishiga qaramasdan, amaliy shifokor faoliyatida tayanch-harakatlanish tizimining surunkali kasalliklari katta qiyinchiliklar tug'diradi. Shu jumladan, negizida tog'ay to'qimasi parchalanishi, suyak tuzilishini remodellash, osteofitoz va yallig'lanish jarayonlari yotgan osteoartrit (OA) o'zining bo'g'imdagi anatomo-fiziologik buzilishlar tufayli klinik ko'rinish va xususiyatlari bilan ajralib turib, ayniqsa o'rta yoshdagi bemorlarda erta mehnatga yaroqsizlikka olib kelishi bilan muammoning ijtimoiy ahamiyati va dolzarbligini belgilaydi [1,3]. Qolaversa, iqtisodiyoti rivojlangan davlatlarning 50 yoshdan oshgan aholisining yarmidan ortiq qismi, 65 yoshdan oshgan aholisining esa 60 % dan ortiq qismi ushbu kasalliklar bilan og'riydi va bu o'z navbatida mamlakatlar sog'liq tizimida yechilishi kerak bo'lgan jiddiy muammo hisoblanadi [2].

So'nggi yillardagi mavjud adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlarga ko'ra [3,4,7], OA patogenezini negizida yallig'lanish oldi sitokinlari, ya'ni IL-1, IL-6 va FNO- $\alpha$  agresiv ta'sirida suyaklarda qaytmas eroziyalar yuzaga keladi va bu o'z navbatida tog'ayda degenerativ o'zgarishlar kelib chiqishiga sabab bo'ladi. Bu jarayon esa kollagenaza va matriks metalloproteinaza fermentlarini sintez-

ini kuchaytirib, OAning biokimyoviy xususiyatlaridan biri bo'lgan 2-turdagi kollageni parchalanishiga turtki bo'ladi [4,7]. Oxirgi yillardagi ilmiy tadqiqotlarga ko'ra [5,6,12], tog'ay oligomer matriks oqsili (TOMO) tog'ay matriksida yuqorida ko'rsatilgan fermentlar ta'siri ostida yuzaga keladigan metabolik o'zgarishlar haqida muhim ma'lumot beradi. Chunonchi, TOMO qon zardobidagi oshishi shu kasallikning erta aniqlashda biomarker sifatida xizmat qilish haqida fikrlar shakllanishiga sabab bo'lmoqda. Qolaversa, TOMO qon zardobidagi dinamik o'zgarishlarni OAning klinik kechishiga nisbatan o'rganish ilmiy va amaliy qiziqish uyg'otadi.

Hozirgi kunda, yuqorida ko'rsatilgan OAdagi muhim patogenetik jarayonlar o'rganilganligiga qaramasdan, shifokorlarni amaliyotida shu kasallikni davolashda bir qancha qiyinchiliklarga uchramoqdalar. Amaliyot tajribasi ko'rsatadiki, OA davolash usullari sifatida keng qo'llanilayotgan nosteroid yallig'lanishga qarshi vositalar va xondroprotektorlar barcha muammolar yechimini hal qilmaydi. Haqiqatan ham, adabiyot ma'lumotlarida [6,8] shu davolash usullari yuzasidan zid fikrlar mavjud. Bu usullar bemorlarda klinik yaxshilanishi va uning hayot sifatiga ma'lum ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Ko'pchilik mualliflar fikriga ko'ra [7], OA da og'riq sindromi darajasi rentgenologik tasvir va kasallik

bosqichi bilan o'zaro bog'liqlikka ega bo'lmasligi mumkin: tizza bo'g'imi OA ning dastlabki bosqichidagi bemorlarning 74 % da xuddi OA ning so'ngi bosqichi kabi va hatto undan xam katta integral ko'rsatkichdagi og'riq sindromi va funktsional buzilishlar darajasi kuzatiladi. Shuning uchun mavjud davo usuli ko'proq bo'g'imdagi og'riqni kamaytirishiga va ma'lum darajada uning funktsional xolatini yaxshilashiga xizmat qiladi [8,10,11]. Boshqa tomondan esa, mavjud usullar bemor tomondan iqtisodiy ko'p harajatliligi bilan ajralib turadi va bemorlarda endoprotezlashga bo'lgan ko'rsatmalar kamayishiga ta'sir ko'rsatmaydi [9]. Bu holat, o'z navbatida, kasallikning patogenezida muhim tomonlariga e'tibor berishni jalb qiladi. Vaholanki, patologik jarayonning rivojlanishidagi sitokinlar, kollagenaza va matriks metalloproteinazalarni muvofiqshartirishda TOMO darajasini kamaytirish maqsadga muvofiq. Bugungi kundagi mavjud adabiyotlarda bu muammo keng yoritilmagan, lekin ayrim manbalarda [10,12] matriks metalloproteinazaga ta'sir qiluvchi ba'zi vositalarni eksperimental natijalari bayon qilingan. Holbuki, bu muammoning yechimini to'liq anglatib bera olmaydi. Shuning uchun, patogenetik nuqtai nazardan TOMO miqdorini kamaytirishga qaratilgan davo kasallikning klinik kechishidagi samaradorlikni to'liq o'rganish katta ilmiy-amaliy qiziqish uyg'otadi.

#### Tadqiqot maqsadi

Tizza bo'g'imi OAga chalingan bemorlarda tog'ay oligomer matriks oqsili (TOMO) dinamikasiga qaratilgan davo usulining shu kasallikni klinik kechishi samaradorlikdagi o'rnini aniqlashdan iborat.

#### Material va usullar

Tadqiqotga tizza bo'g'imi birlamchi OAga chalingan, 41-65 (o'rtacha 54,5±4,4) yoshdagi, o'rtacha davomiyligi 5,3±4,2 yilni tashkil qilgan 50 nafar bemorlar jalb qilingan. Barcha bemorlarda laborator-asbobiy tekshiruv xamda tizza bo'g'imi to'g'ri (oldingi orqa) proektsiyadagi standart rentgenografiyasi o'tkazilgan hamda OAning rentgenologik bosqichni aniqlash maqsadida Kellgren modifikatsiya usulidan foydalanilgan. Bunda OA ning rentgenologik 0-bosqichini 43,8 %, I bosqichini – 40 % va II bosqichini 16,2% bemor tashkil qilgan. OA ga chalingan barcha bemorlar davolash usuliga ko'ra 2 guruhga bo'lingan hamda ular yoshi va jinsi bo'yicha o'zaro mos kelgan.

**Asosiy guruhni (n=40)** – yuqorida ko'rsatilgan TOMO dinamikasiga qaratilgan davolash usul bo'yicha davolangan OA ga chalingan 56,4±3,9 yoshdagi bemorlar tashkil qilgan. Ularga quyidagi chora-tadbirlar amalga oshirilgan:

Jismoniy tarbiyalar terapiyasi

Tana vazni indeksini kamaytirish tadbiri

Medikamentoz davo – xondroprotektorlar negizida garpagofitum (Sustavin)ni qo'llash.

JMT sifatida **3 ta yuklamasiz mashqlar** tavsiya berilgan. Bu mashqlar inson xarakterlanganda tizza bo'g'imi atrofida joylashgan va yaqqol faol bo'lmaydigan mushaklarni shakllanishi hamda xajmini kattalashiga qaratilgan. Barcha bemorlarga kaloriya tanqisligi hisoblangan ko'rsatkichga nisbatan 500-600 kkal bo'lgan, yog' miqdori <30%, uglevodlar 50-55%, oqsillar - 15-20% bo'lgan gipokalorik parhez tavsiya etilgan. TOMO miqdorini kamaytirishga qaratilgan davoni shakllantirishda O'zbekistonda ishlab chiqariladigan va matriks metalloproteinaza fermenti sintezini kamaytirishida

muxum o'rin tutgan garpagofitum (Sustavin) preparati qo'llanilgan. Bunda OAning rentgenologik 0-bosqichida: TOMO qon zardobida 1000 n/ml ko'p bo'lgan vaziyatda 50 yoshdan kichik bemorlarga shu preparatni 250 mg kuniga 3 oy davomida (agar TOMO miqdori 1000 n/ml.dan kamaymasa 6 oygacha); 1500 n/ml ko'p bo'lgan vaziyatda 50-65 yoshdagi bemorlarga 500 mg kuniga 6 oy davomida va 2000 n/ml ziyod bo'lgan 65 dan katta yoshdagilarga esa 750 mg kuniga 6 oy davomida qo'llanilgan. O'z navbatida, OAning rentgenologik I va II bosqichida barcha bemorlarga 750 mg kuniga 6 oy davomida mazkur preparat 750 mg kuniga 6 oy davomida tavsiya berilgan. Shu bilan bir qatorda, barcha bemorlar xondroitin sulfat 500 mg dan kuniga 2 marta 3 oy davomida qabul qilishgan.

**Nazorat guruhini (n=40)** – an'anaviy usul bo'yicha davolangan OA ga chalingan 53,1±6,4 bemorlar tashkil qilgan. Ularga quyidagi chora-tadbirlar amalga oshirilgan:

- to'g'ri turmush tarzini yuritish, ovqatlanishini va og'irligini to'g'irlash, kompleks davolash jismoniy mashqlarini bajarishga rioya qilish.

- nosteroid yallig'lanishga qarshi vositalarni qabul qilish (nimesulid 14 kun davomida kuniga 100 mg dan 2 marta va keyingi kunlari ehtiyojga qarab).

- xondroprotektorlarni 6 oy mobaynida per os qabul qilish (xondroitin sulfat 500 mg dan kuniga 2 marta).

Tadqiqotga bemorlarni jalb qilish mezonlari:

- EULAR/ACR mezonlariga asoslangan birlamchi OA tashhisi;

- 40 yoshdan katta bo'lgan bemorlar;

- tizza bo'g'imi 0, I va II rentgenologik bosqichlari;

- I – III funktsional sinf;

- Tadqiqotga bemorlarni istisno qilish mezonlari:

- ilmiy tadqiqot ishigacha bo'lgan davrda va tekshiruv davomida OAni jarrohlik usuli yordamida davolanmaganligi;

- ikkilamchi OA;

- og'ir yondosh patologiya (buyrak, jigar, yurak yetishmovchiligi, yuqori darajadagi nazorat qilinmaydigan AG, dekompensatsiyalangan qandli diabet va b.qa.); jarohtlar, havfli o'smalar, spirtli ichimliklarni suiste'mol qilish, ruhiy kasalliklar, shuningdek, dementsiya va idrok buzilish holatlari;

- sustavin dori vositasining alohida komponentlariga allergik reaksiyalarning mavjudligi;

- tizza bo'g'imi III-IV rentgenologik bosqichlari;

- tadqiqotgacha bo'lgan 10 kun vaqt oralig'ida yallig'lanishga qarshi yoki og'riq qoldiruvchi preparatlarni qabul qilganligi.

Qo'llanilgan usullar samaradorligini aniqlash 6 oy davomida amalga oshirilgan va bunda quyidagi ko'rsatkichlar inobatga olingan:

- Tizzadagi bo'g'im sindromi dinamikasini VASH (vizual analogli shkala) asosida baxolash;

- Leken algo-funktsional indeksi;

- TOMO miqdori dinamikasi.

- Tizza bo'g'imi rentgenografiyasi.

Tog'ayning oligomer matriks oqsili darajasi immunoferment taxlil usuli (ELISA, Rossiya) yordamida o'rganilgan.

Tadqiqotlardan olingan natijalarga STATISTICA 6.0 dasturiy to'plami yordamida hamda o'rnatilgan statistik ishlov berish usullaridan foydalanilgan holda statistik ishlov berilgan.

### Natijalar va muhokama

Tekshirilayotgan OAg chalingan bemorlar orasida asosiy ulush - 54 (67,5%) ayollar hisobiga to'g'ri kelib, 5 yildan kam muddat mobaynida kasallanganlar 61 (76,2%), 5 yildan ko'p bo'lganlar 19 (23,8%) nafarni tashkil qilgan. Bo'g'im sindromidan tashqari umumiy holsizlik (31,3%), ta'sirchanlik, uyqu va diqqatning buzilishi (52,5%), notinchlik va qo'rquv (43,8%) kabi belgilar qayd etilgan. Shu bilan bir qatorda bemorlarda 87,5% holatida I darajali kamqonligi aniqlangan.

Kasallik anamnezidagi ma'lumotlar tahliliga asosan, OAning dastlabki belgilari (erta bosqichi) yuzaga kelgan paytda bemorlarning o'rtacha yoshi  $41,3 \pm 2,8$  ni tashkil qilgan. Ilk belgilarning paydo bo'lishi bilan ushbu tashhis qo'yilguncha bo'lgan o'rtacha davr 24 oyni tashkil etgan. Ushbu vaqt oralig'ida bemorlar turli shifokorlarga  $6 \pm 1,4$  marotabagacha murojat etishgan. Ulardan 15%da kasallikning ilk belgilari paydo bo'lgandan boshlab 6 oygacha bo'lgan muddatda OA tashhisi qo'yilgan, har 5- bemor (20%) kasallik boshlangandan so'ng o'rtacha 10 oy, ularning 1/3 qismi (31,3%) — 24 oy, 34% esa faqatgina 3 yildan keyingina (36 oy) o'z tashhisi haqida bilgan.

Bo'g'imlar funktsional holatining buzilishlarini tog'aydagi degenerativ jarayonni dinamik o'zgarishlari bilan ham bog'lash mumkin. 1-jadvaldan ko'rinib turibdiki, tadqiqotga jalb qilingan bemorlarning 68,8% I funktsional sinf va II ni 31,2% tashkil qilgan. O'z navbatida, Leken algo-funktsional indeksi  $9,2 \pm 1,8$  dan iborat bo'lgan. Bemorlarning asosiy ulushini, ya'ni 51,2% semizlik II daraja tashkil qilgan.

Bemorlar qon zardobida TOMO miqdorini davo usuli negizida kuzatiladigan dinamikasi doirasida o'tkazilgan tadqiqot natijalari ko'rsatishicha, uning miqdorini kamaytirish orqali kasallikning klinik yaxshilanishi va uning turg'unligiga erishish mumkin. 2-jadvaldan ko'rinib turibdiki, asosiy guruhda TOMO miqdori amalga oshirilgan yondoshuv asosida 3-oy yakunidan boshlab ishonarli darajada ( $p < 0,05$ ) kamayishi kuzatilib, nazorat guruhida esa 6-oy yakuniga kelgan taqdirda ham uning

faqat statistik ahamiyatga ega bo'lmagan ( $p > 0,05$ ) kamayishiga moyillik bo'lgan.

### 1-jadval

#### Tadqiqotga jalb qilingan OA chalingan bemorlarning klinik-laborator ko'rsatkichlari

Belgilar	Ko'rsatkichlar (n=80)
Yoshi, yillar	54,5±4,4
Erkaklar, %	32,5
Ayollar %	67,5
OA davomiyligi, yillar	5,3±4,2
Bo'g'im sindromi	
Ertalabki karaxtlik davomiyligi, daqiqa	5,3±1,8
Og'riq, VASh, mm	46,7±1,84
Og'riqli bo'g'imlar soni	5,2±0,9
Shishgan bo'g'imlar soni	1,8±0,6
Sinovit mavjudligi %	82,5
Leken indeksi	9,2±1,8
Bo'g'imlar funktsional yetishmovchiligi	
I sinf	68,8
II sinf	31,2
Laborator ko'rsatkichlar	
S-reaktiv oqsil, mg/l	7,9±1,9
Eritrotsit cho'kish tezligi, mm/s	18,8±3,5
Tizza bo'g'imi rentgenografiyasi	
0-bosqich %	43,8
I bosqich %	40
II bosqich %	16,2
Tana vazni indeksi	
18-24,9 (%)	11,3
25-29,9 (%)	10
30-34,9 (%)	18,7
35-39,9 (%)	51,2
40 dan yuqori (%)	8,8

### 2-jadval

TOMO (ng/ml)					
Asosiy guruh (n=35)			Nazorat guruhi (n=35)		
Davo oldi	3-oy yakuni	6-oy yakuni	Davo oldi	3-oy yakuni	6-oy yakuni
3155,2±119,5	1966,8±110,2*	898,6±96,6**	3051,6±112,3	2791,6±349,7	2884,1±567,3

Izoh: ishonarlik darajasi \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , davo oldi ko'rsatkichlarga nisbatan.

Shu o'rinda ko'rsatish lozimki, adabiyot manbalarida qonda TOMO darajasining kamayishi Sustavin tarkibidagi garpagofitumni COX-2, iNOSlarni ingibirlash va tog'ay to'qimasiga agressiv darajada yallig'lanish jarayonni chaqiruvchi matriks metalloproteinaza, NO va elastazalarni so'ndirishiga olib kelish ehtimoli bayon qilingan. Albatta bunday vaziyatda bo'g'im sindromida yallig'lanish jarayoni so'nishi hisobiga klinik yaxshilanish kutiladi. Xaqiqatan ham, davolanish jarayonida asosiy guruhdagi bemorlarda tizza bo'g'imlarida ijobiy dinamika kuzatilgan va 3-jadvaldan ma'lumki, davolanishning 1-oyi

yakuniga kelib og'riq sindromining VASh doirasidagi ijobiy dinamikasi ( $p < 0,05$ ) kuzatilgan va 6-oy yakunigacha uning turg'unligi bilan nazorat guruhidan farqlangan. O'z navbatida, nazorat guruhida VASh ko'rsatkichini ishonarli kamayishi ( $p < 0,05$ ) 3-oyning yakunigacha kuzatilgan, lekin keyinchalik bu ijobiy dinamika ( $p > 0,05$ ) 6-oyning yakunigacha yo'qolib borgan. Shu bilan bir qatorda, yallig'lanish o'tkir faza ko'rsatkichlari ham ma'lum o'zgarishlarga ega bo'lib, guruhlar orasida birinchi 3 oy davomida farqlik kuzatilmadi, lekin nazorat guruhidan

**O'aga chalingan bemorlarni davolash negizida og'riq sindromi va yallig'lanishning o'tkir faza ko'rsatkichlari dinamikasi**

Guruhlar	Asosiy guruh n=40			Nazorat guruhi n=40		
	VASh sm	SRO mg/l	EChT mm/s	VASh sm	SRO mg/l	EChT mm/s
Davo oldi	48,4±1,9	8,5±0,41	17,9±0,4	47,5±2,7	8,2±0,9	18,2±0,39
1-oy yakuni	31,4±0,8*	6,7±0,33	12,3±0,8	28,8±1,9*	6,4±0,11	13,5±0,8
2-oy yakuni	28,9±1,9*	4,7±0,33*	8,7±0,5*	31,2±1,5*	4,5±0,22*	10,2±1,5*
3-oy yakuni	24,1±3,3*	4,5±0,14*	8,6±1,6*	32,5±2,3*	5,3±0,26*	10,9±3,7
4-oy yakuni	22,5±1,5*	4,4±0,21*	7,3±0,7**	39,6±1,9	6,5±0,38	9,1±0,7*
5-oy yakuni	27,2±2,4*	4,8±0,07*	8,1±0,6**	38,9±1,9	6,3±0,26	12,6±3,7
6-oy yakuni	27,5±1,7*	4,6±0,85*	8,3±0,8**	36,4±1,7	6,5±0,31	11,9±7,9

Izoh: ishonarlik darajasi \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , davo oldi ko'rsatkichlarga nisbatan

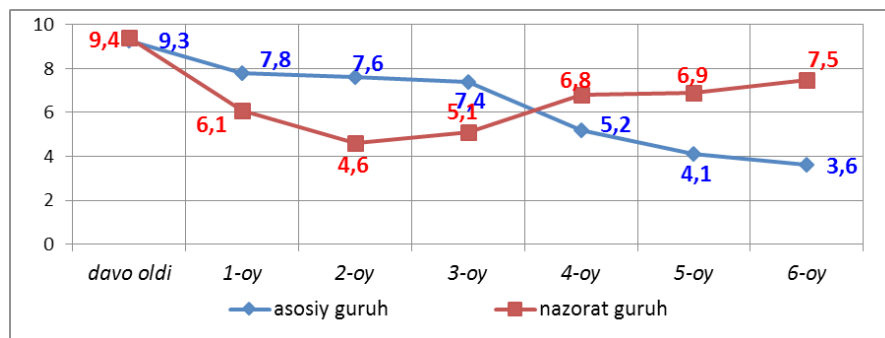
VASh - vizual analogli shkalasi; SRO – S-reaktiv oqsil; EChT – eritrotsitlarning cho'kish tezligi.

Bo'g'imlar faoliyati buzilishlarini yallig'lanish jarayonining dinamik o'zgarishlari bilan ham bog'lash mumkin. O'z navbatida, yuqoridagi ko'rsatilgan ko'rsatkichlarning dinamikasi asosida bo'g'imlarning funksional imkoniyatlari o'zgarib borgan.

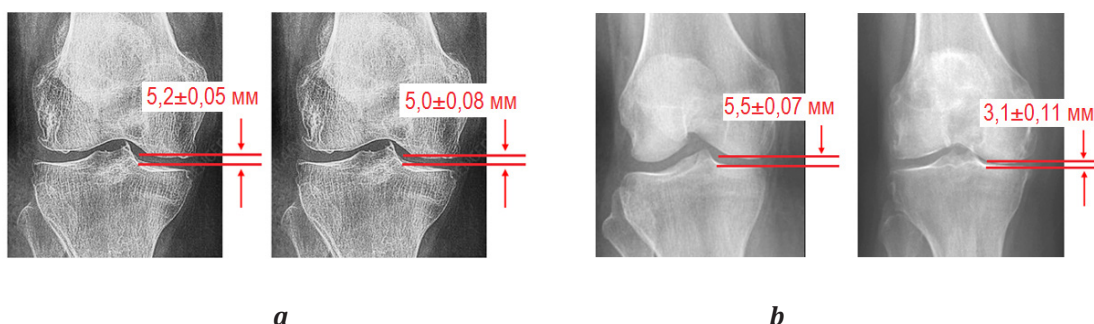
Kuzatuvning 3-oyida funksional imkoniyatlarning yaxshilanishi nazorat guruhidagi bemorlarda kuzatilgan, 1-rasmdan ko'rinib turibdiki, davo jarayonida Leken indeksi asosiy guruhdan farqli ularda  $5,1±0,08$  gacha ishonarli darajada ( $p<0,05$ ) kamayishi aniqlangan. Lekin keyingi kuzatuv oylarida esa nazorat guruhida bo'g'im faoliyati so'nib borgan ( $7,5±2,4$ ). Garchi kuzatuvning 2-va 3-oyining oxirigacha asosiy guruhdagi bemorlarning tizza bo'g'imlarida funksional imkoniyatlari yetarli da-

rajada o'zgarmagan bo'lsada, keyingi oylarda aksincha Leken indeksi kamayib borgan va 6-oy yakuniga kelib 2,5 barobar ( $3,6±0,5$ ;  $p<0,001$ ) kamaygan.

Bugungi kunda OAda tog'ayni baholashda rentgenologik tekshiruv o'z amaliy ahamiyatini yo'qotmagan bo'lib, bu usul orqali undagi o'zgarishlarning avjlanishini dinamikada kuzatish mumkin. WHO/ILAR (World Health Organisation/International League of Associations for Rheumatology) ko'rsatmalariga ko'ra, tizza bo'g'im rentgenografiyasi orqali uning tirqishi kengligini o'lchash bilvosita tog'aydagi degenerativ buzilishlarning rivojlanib borishini aniqlash imkonini beradi. Shu o'rinda bir yildan keyin o'tkazilgan tadqiqotda qo'llanilgan usullarni samadorligini rentgenologik baholash ikkala guruhda farqliklar borligida ko'rsatish mumkin.



1-rasm. Leken algo-funksional indeksini davolanish jarayonida o'zgarishi.



2-rasm. Tizza bo'g'imi OAda chalingan bemorlarda davolanish jarayonida bir yildan keyin rentgenologik ko'rinish (bo'g'im tirqishi kengligi o'lchami) tasviri. a - asosiy guruh va b - nazorat guruhi bemori misolida (chapda - davodan oldin, o'ngda - bir yildan so'ng).

Bir yildan keyin qilingan rentgenografiyada, ya'ni 2-rasm misolida ko'rsatilganidek, asosiy guruhdagi bemorlarda tizza bo'g'imi tirqishi kengligi (2 a-rasm) deyarli toraymagan va bu tog'ayda degenerativ jarayonni kuchayib bormaganligidan dalolat beradi. O'z navbatida, nazorat guruhi bemorlarida aksincha bu ko'rsatkich yaqqol o'zgarishi bilan farqlanib, bunda tirqish kengligi tadqiqot oldi  $5,5 \pm 0,07$  mm qayd etilgan bo'lsa (2 b-rasm), bir yildan so'ng  $3,1 \pm 0,11$  mm gacha ( $r < 0,05$ ) toraygan. Albatta bunday holat OAning avjlanishini to'liq to'xtamaganligidan dalolat beradi.

Olingan natijalarga ko'ra, tizza bo'g'imi OAda taklif berilgan usulni oilaviy qo'llanilishi nosteroid yallig'lanishga qarshi vositalarga (NYAQV) bo'lgan ehtiyojni yaqqol kamayishiga olib kelgan. Bunda bemorlar tomondan NYAQVni 6 oydan ziyod qo'llanilmagan holat 82,5% tashkil etgan, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 41,2%ga kam bo'lgan. Shu bilan bir qatorda, yil davomida nazoart guruhiga nisbatan asosiy guruh bemorlari 31,3% ga kam holatda bo'g'imdagi muommolar yuzasidan shifokorga murojaat qilgan.

Shunday qilib, OAgacha chalingan bemorlarda tog'ay TOMO dinamikasiga qaratilgan davolash usuli bo'g'imdagi funktsional imkoniyatlarning yaxshilashda va saqlab qolishda hamda tog'ayda parchalanish jarayonlarni zo'rayishini so'ndirish orqali kasallikning klinik kechishini yaxshilashda muhim o'rin egallaydi.

#### Xulosa

Tizza bo'g'imi OAda taklif berilgan usulni qo'llanilishi an'anaviy usuldan bemorlarning qon zardobidagi TOMO miqdorini kamayishi bilan farqlanib, bo'g'imlarning funktsional faoliyatini yaxshilash va saqlashda muhim o'rin tutadi. Bunda TOMO dinamikasiga qaratilgan davolash usuli an'anaviy usuldan tog'ayda parchalanish jarayonlarni zo'rayishini xaqqoniy so'ndirishi bilan farqlanadi. Shu bilan bir qatorda, mazkur usul bemorlarni nosteroid yallig'lanishga qarshi vositalarga bo'lgan ehtiyojni kamayishiga va yil davomida bo'g'imdagi muommolar yuzasidan vrachga murojaati kamayishiga imkon yaratadi.

#### Adabiyotlar

1. Altman R.D. The classification of osteoarthritis. J Rheumatol Suppl. -2015.-№ 43. -P.42-43.
2. Bijlsma J.W. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet. -2011. -№377. -P.2115-2126.
3. Felson D.T. Identifying and Treating Pre-Clinical and Early Osteoarthritis. Rheum Dis Clin North Am. -2014. -№ 40(4).-P.699-710.
4. Gelber A.C. Osteoarthritis research: current state of the evidence. Curr Opin Rheumatol. -2015. -№ 27(3).- P.273-275.

5. Glyn-Jones S, Agricola R. Osteoarthritis. Lancet. -2015.-№386(9991) -P.376-387.

6. Hensor E.M.A., Dube B. Toward a Clinical Definition of Early Osteoarthritis: Onset of Patient-Reported Knee Pain Begins on Stairs. Data From the Osteoarthritis Initiative. Arthritis Care Res (Hoboken). -2015. -№ 67(1).- P.40-47.

7. Jones L.D., Bottomley N. The clinical symptom profile of early radiographic knee arthritis: a pain and function comparison with advanced disease. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. -2016.- № 24(1). P.161-168.

8. Khalmetova F.I., Akhmedov K.S., Buranova S.N. The role of imaging techniques in the assessment of structural changes in the joint in reactive arthritis - Academia Globe: Inderscience Research. 2022.

9. Khalmetova F.I., Akhmedov K.S., Razakova F.S. Comparative Analysis of the Clinical Presentation of Reactive Arthritis // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2021. -Vol. 11(1).- P.75-78.

10. Luyten F.P., Denti M. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.- 2012.- № 20(3).- P.401-406.

11. Luyten F.P. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.-2015.-№ 20(3).- P.401-406.

12. Madry H., Kon E. Early osteoarthritis of the knee. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.- 2016. -№ 24(6).-P.1753-1762.

### OSTEOARTRITLI BEMORLARDA TOG'AY OLIGOMER MATRIKS OQSILI KO'RSATKICHLARINI YAXSHILASHGA QARATILGAN TERAPEVTIK TADBIRLARNING AHAMIYATI

Buranova S., Ahmedov X., Rahimova M.

**Maqsad:** tizza bo'g'imlarining osteoartriti bo'lgan bemorlarda umumiy oligomerik matritsa oqsili darajasini yaxshilashga qaratilgan terapevtik usulning samaradorligini baholash. **Material va usullar:** tadqiqotda  $54,5 \pm 4,4$  yoshli tizza bo'g'imlari osteoartriti bilan og'rikan 50 nafar bemor ishtirok etdi, ular asosiy va nazorat guruhlariga bo'lingan. Asosiy guruhdagi bemorlar oligomerik matritsa oqsili darajasini pasaytirishga qaratilgan davolanishni oldilar; nazorat guruhidagi bemorlar an'anaviy davolashdan foydalanganlar. **Natijalar:** tizza bo'g'imlarining osteoartritini davolash uchun tavsiya etilgan usul bo'g'imlarning funktsional qobiliyatlarini yaxshilash va saqlashda muhim rol o'ynaydigan oligomerik matritsa oqsilining tarkibini yanada samarali kamaytiradi. Davolash an'anaviydan farq qiladi. **Xulosa:** tavsiya etilgan davolash usuli funktsionallikni yaxshilash va saqlashda muhim rol o'ynaydi.

**Kalit so'zlar:** osteoartrit, tog'ay oligomer matriks oqsili, rentgenologik o'zgarishlar.



## ТИЗИМЛИ СКЛЕРОДЕРМИЯЛИ БЕМОРЛАРДА КАРДИОВАСКУЛЯР ТИЗИМ ЗАРАРЛАНИШ КЎРСАТКИЧЛАРИНИ БАҲОЛАШ

Ганиева Н.А.

### ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Ганиева Н.А.

### ASSESSMENT OF INDICATORS OF DAMAGE TO THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA

Ganieva N.A.

Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** оценка поражения сердечно-сосудистой системы у больных системной склеродермией. **Материал и методы:** в исследование включены 86 больных с диффузной формой системной склеродермией, находящихся на лечении в отделениях ревматологии и артрологии, кардиоревматологии, а также артрологического специализированного амбулаторного курса многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Пациенты разделены на три группы в зависимости от схемы лечения. **Результаты:** у пациентов 3-й группы наблюдалось достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка, являющейся основным градиентом, определяющим функциональное состояние левого желудочка, увеличилась с 51,5 до 54,6%. Изучении связи комплекса интима-медиа с частотой встречаемости факторов риска ССД показало, что даже у больных, у которых не выявлялись факторы риска, этот показатель превышает 0,9 мм, а среди больных с пятью факторами риска и более обнаружен у 63,6%. **Выводы:** доплерография сонных артерий у больных системной склеродермией выявила патологическое увеличение комплекса интима-медиа общей сонной артерии и атеросклеротические бляшки.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, сердечно-сосудистая система, интерлейкин-6, лечение, статины, тоцилизумаб.

**Objective:** To assess damage to the cardiovascular system in patients with systemic scleroderma. **Material and methods:** The study included 86 patients with a diffuse form of systemic scleroderma who were treated in the departments of rheumatology and arthrology, cardiorheumatology, as well as an arthrological specialized outpatient course at a multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy. Patients are divided into three groups depending on the treatment regimen. **Results:** In patients of the 3rd group there was a significant increase in the left ventricular ejection fraction, which is the main gradient determining the functional state of the left ventricle, increased from 51.5 to 54.6%. A study of the connection between the intima-media complex and the frequency of occurrence of risk factors for SSc showed that even in patients in whom no risk factors were identified, this indicator exceeds 0.9 mm, and among patients with five or more risk factors it was found in 63.6%. **Conclusions:** Dopplerography of the carotid arteries in patients with systemic scleroderma revealed a pathological increase in the intima-media complex of the common carotid artery and atherosclerotic plaques.

**Key words:** systemic scleroderma, cardiovascular system, interleukin-6, treatment, statins, tocilizumab

Тизимли склеродермия – бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари гуруҳига мансуб сурункали аутоиммун касаллик бўлиб унда тери, таянч-харакат аппарати, ички аъзоларнинг ва қон томирларининг прогрессив генерализацияланган шикастланишлари билан характерланади [1,2]. У кам учровчи касаллик ҳисобланиб, прогнози яхши бўлмаган аутоиммун патологиядир. ТСД билан бирламчи касалланиш йилига ҳар бир миллион аҳолига 3,7 - 19 ҳолатгача тўғри келади [3,4]. Леталлик йилига ҳар бир миллион аҳолига 1,4 – 5,3 тагача тўғри келади. Кейинги ўн йилликларда ТСД нинг тарқалиши ҳар 1 миллион аҳолига 4 дан 126 тагача ошди [6]. Бу соҳада ташхиллашни такомиллашиши ва касалликнинг чин ортиши билан боғлиқ. Максимал касалланиш ўртача 30 – 50 ёшларда содир бўлади. Одатда кўпинча ТСД билан аёллар эркакларга нисбатан кўпроқ касалланишади (5-7:1 нисбатда). Касалланишнинг 10 % и болалик ёшига тўғри келади [5,9]. Қолаверса, қон томирларнинг ге-

нерализацияланган шикастланиши ТСДнинг ўзига хос хусусияти бўлиб, бу касалликнинг патогенетик бўғинларида атеросклероз ривожланишига мойиллик ётади [7,8]. Ҳозирда тасдиқланишича, ТСДли беморларнинг 50-60% дан ортиғида ўрта ва йирик калибрдаги қон томирларда атеросклеротик шикастланиш мавжуд [9,10]. ИЛ-6 миқдорининг ортиши атеросклероз ривожланишига салбий таъсири кўплаб тадқиқотларда ўз исботини топган [4].

#### Тадқиқот мақсади

Тизимли склеродермияли беморларда кардиоваскуляр тизим зарарланишини баҳолашдан иборат.

#### Материал ва усуллар

Тадқиқотга Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси ревматология ва артрология, кардиоревматология ҳамда артрологик ихтисослаштирилган амбулатор даволаш курси бўлимларида даволанган ТСДнинг диффуз шакли билан касалланган 86 нафар беморлар жалб этилди. Тадқиқот ишига 18 ёшдан 50

ёшгача (ўртача ёши  $37,6 \pm 10,3$  ёш) бўлиб, касалликнинг давомийлиги ўртача  $10,7 \pm 7,9$  йил бўлган. Уларнинг 75 (87,2%) тасини аёл ва 11 (12,8%) тасини эркаклар ташкил қилди. ТСД ташхиси замонавий клиник тавсияномаларда келтирилган тасниф меъзонлар шунингдек, 2013 йилда қабул қилинган Европа антиревматик лигаси (EULAR) ва 2016 йилдаги Америка ревматологлар коллегияси (ACR) халқаро мезонлари тавсияномасига асосланиб қўйилган. Назорат гуруҳи сифатида ТСД билан касалланган беморларга жинси, ёши, хавф омиллари, артериал қон босими, липид спектри бўйича мутаносиб бўлган 26 (86,7%) нафар аёл ва 4 нафар (13,3%) эркакдан иборат 30 та соғлом шахслар олинди.

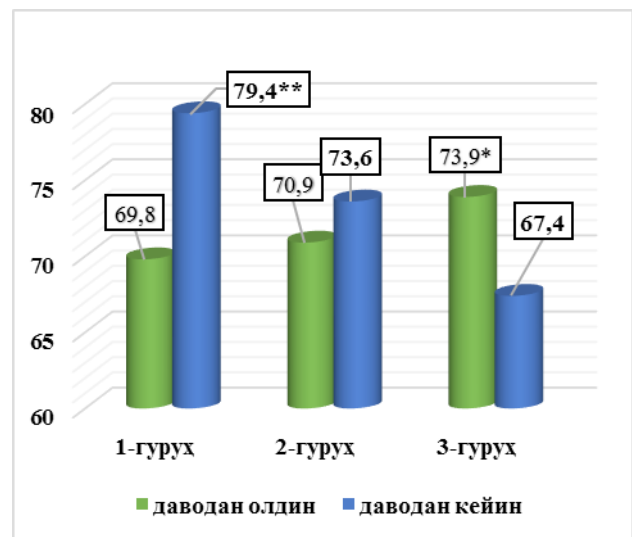
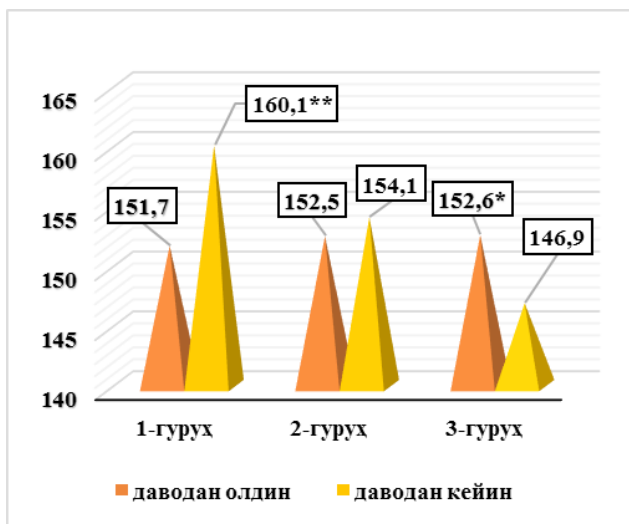
Тадқиқотга жалб этилган барча беморлар даво турига кўра уч гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳга (n-34) мансуб беморларга кўрсатмага кўра ТСД касаллигини даволаш стандартлари тавсияси бўйича анъанавий даво, 2-гуруҳ (n-29) беморларга кўрсатмага кўра ТСД касаллигини даволаш стандартлари тавсияси бўйича анъанавий давога қўшимча статин (аторвастатин препарати 20-40 мг миқдорда 6 ой муддатга), 3-гуруҳга (n-23) кўрсатмага кўра ТСД касаллигини даволаш стандартлари тавсияси бўйича анъанавий давога ҳамда статинга қўшимча моноклонал антита-на препарати ҳисобланган тоцилизумаб схема бўйича (8 мг/кг миқдорни инъекция шаклида ҳар 4 ҳафтада бир марта) 6 ой муддатга буюрилди.

Тадқиқотга олинган барча гуруҳ беморларидан даводан олдин ва даводан кейин умумклиник (умумий қон таҳлили, умумий пешоб таҳлили), биокимёвий (АЛТ, АСТ, билирубин, мочевина, креатинин, уму-

мий оқсил), липид спектри кўрсаткичлари (ХС, ЗПЛП, ЗЮЛП, ТГ), иммунологик текширувлар (СРО, РО) ва махсус лаборатор таҳлиллар асосида қон зардобида цитокин (ИЛ-6) текширилди. Шунингдек ЭКГ, ЭхоКГ, кўкрак қафаси рентгенографияси, ички аъзолар УТТси, кўрсатмага кўра ЭГДФС, уйқу артериясини доплерографияси текширувлари ўтказилди. Эрта атеросклероз белгиларини аниқлаш учун иккала уйқу артериясини доплерографияси амалга оширилди.

#### Натижалар ва муҳокама

Олинган натижаларга кўра, чап қоринча сўнгги систолик ва диастолик ҳажмини тадқиқот мобайнида ўзгариши ўрганилганда, чап қоринча сўнгги систолик ҳажми ўзгаришлари 1-гуруҳ беморларида тадқиқот бошига нисбатан ишончли ошган бўлса, 2-гуруҳда эса мазкур кўрсаткични деярли ўзгармаганлиги статистик таҳлилларда қийматларнинг ишончсиз ўзгарганлиги билан ўз тасдиғини топди. Шунингдек, 3-гуруҳда эса ЧҚССХ ишончли пасайиб юрак ремоделланиши ижобий томонга силжигани кўрилди. Чап қоринча сўнгги диастолик ҳажми кўрсаткичлари таҳлил қилинганда 1-гуруҳ беморларида ЧҚСДХ тадқиқот бошига нисбатан сезиларли ошгани кўринади. Бу демак юрак ремоделланишини салбий томонга силжиганлик белгисидир. 2-гуруҳда эса мазкур кўрсаткични деярли ўзгармаганлиги кузатилди. Шунингдек, 6 ой мобайнида анъанавий давога қўшимча статин ҳамда тоцилизумаб препаратини қабул қилган беморлардан ташкил топган 3-гуруҳда эса ЧҚСДХни ишончли пасайиб ижобий натижа қайд этилгани кузатилди (1-расм).



**1-расм. Чап қоринча сўнгги систолик ва диастолик ҳажмини тадқиқот мобайнида ўзгариши.**

изох: \* - фарқлар даволандан олдинги кўрсаткичларга нисбатан аҳамиятли (\*-  $p < 0,05$ ) \*\* - фарқлар даволандан олдинги кўрсаткичларга нисбатан аҳамиятли (\*\*-  $p < 0,01$ ).

Юрак ҳажмий кўрсаткич мезони саналган чап қоринча миокард массаси 1-гуруҳ беморда тадқиқот бошига нисбатан ишончли ошиб чап қоринча гипертрофиясини жадал равишда давом этаётганлигидан далолат бераётган бўлса, 2-гуруҳда эса мазкур кўрсаткич ишончсиз қийматларда ўзгарди. Анъанавий давога қўшимча статин ҳамда тоцилизумаб препаратини қабул қилган 3-гуруҳда эса ЧҚММ тадқиқот

сўнгидеги қийматларга мувофиқ ишончсиз ўзгариб чап қоринча гипертрофияси жараёнини сезиларли секинлашганлигидан далолат берди. Чап қоринча функционал ҳолатини белгиловчи энг асосий градиент ҳисобланган чап қоринча фракцияси 1-гуруҳ беморларимизда тадқиқотимиз мобайнида ишончли қийматларда камайиб салбий натижаларни намён этди. Анъанавий давога қўшимча аторваста-

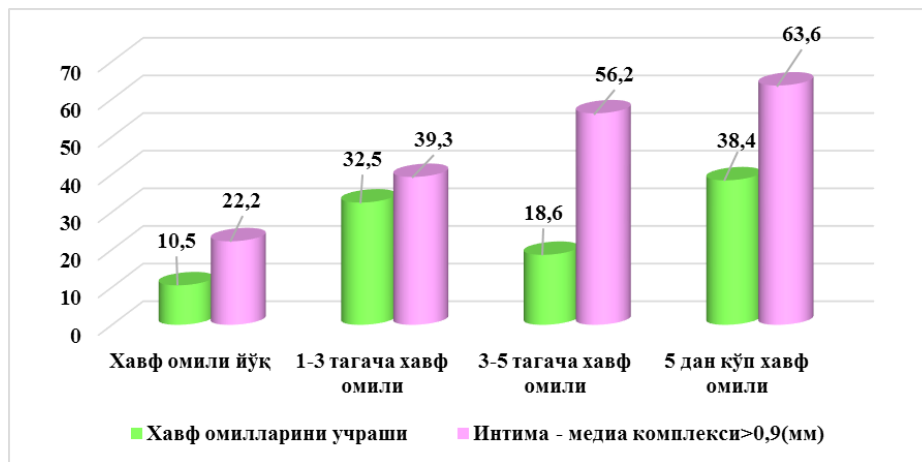


тин қабул қилган беморлардан иборат 2-гурӯҳда эса мазкур кўрсаткич ишончсиз ўзгарди, яъни қийматларни у ёки бу томонга силжиши сезиларсиз бўлди. 6 ой мобайнида анъанавий давога қўшимча статин ҳамда тоцилизумаб препаратини қабул қилган беморлардан ташкил топган 3-гурӯҳда эса ЧҚҚОФ ни 51,5% дан 54,6% га ишончли ошиши бу юрак фаолиятидаги ижобий натижадир. ТСДли беморларда васкуляр патологиянинг шаклланиши уйқу артерияларида атеросклеротик пилакчалар ва ИМКнинг қалинлашуви аниқланиши билан намоён бўлади.

Шунинг учун биз изланишларимизда, уйқу артерияларининг ИМК қалинлигини ўзгаришини турли ёшдаги ТСД ли беморлардан иборат тадқиқот гуруҳларидаги натижаларни таҳлил қилганимизда ТСД нинг 18-30 ёшли беморлардан иборат гуруҳда ИМК қалин-

лиги  $0,92 \pm 0,05$  мм бўлиб у назорат гуруҳига нисбатан кам ишончли ( $p < 0,05$ ) ўзгаргани аниқланди. ТСД нинг 31-40 ёшли беморлардан иборат гуруҳда ИМК қалинлиги  $0,99 \pm 0,06$  мм бўлиб у назорат гуруҳига нисбатан ишончли ( $p < 0,01$ ) ўзгаргани кузатилди. ТСД нинг 41-50 ёшли беморлардан иборат гуруҳда эса ИМК қалинлиги  $1,08 \pm 0,06$  мм эканлиги аниқланиб натижа назорат гуруҳига нисбатан ишончли ( $p < 0,01$ ) қалинлашганлиги статистик таҳлиллар асосида ўз тасдиғини топди.

ТСД ли беморларда ИМК кўрсаткичларини хавф омил (ХО)лари учраш частотаси билан боғлиқлиги ўрганилганда ХО кузатилмаган беморларда ҳам ИМК кўрсаткичини 0,9 мм дан ошганлигини кўриш мумкин ва бу 22,2% ни ташкил этиб, 5 дан кўп хавф омили бўлган беморларда эса бу кўрсаткич 63,6% ида аниқланди (2-расм).

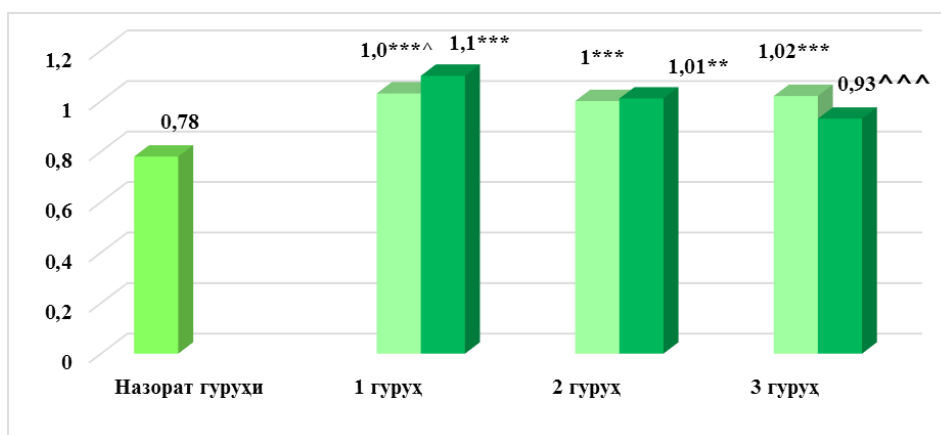


2-расм. Тизимли склеродермияли беморларда интима - медиа комплекси кўрсаткичларини хавф омиллари билан учраши.

ИЛ-6 миқдорини ИМК кўрсаткичи билан боғлиқ ҳолда ўзгариши ўрганилганда назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда интерлейкин-6 миқдори ортиши билан ИМК қалинлигини 0,9 мм дан ошганлиги кузатилди ва бу қиймат ўртача 1 мм ни ташкил қилди.

Кардиоваскуляр тизим ўзгаришларининг томир компоненти ҳисобланган уйқу артериялари ИМК қалинлиги тадқиқотларимизда олти ойлик да-

волаш фониди куйидагича ўзгарди: 1-гурӯҳда ИМК кам ишончли ( $p < 0,05$ ) қийматларда бўлса ҳам қалинлашиб жараённинг янада ёмонлашганлигини кўрсатди. 2-гурӯҳда қийматлар деярли ўзгармади. Анъанавий давога қўшимча аторвастатин ва тоцилизумаб препаратларини қабул қилган 3-гурӯҳ беморларида эса даволанишдан сўнг ИМК қалинлигини ишончли ( $p < 0,01$ ) камайиб ижобий натижаларни акс эттирди (3-расм).



3-расм. Уйқу артерияси интима - медиа комплекси кўрсаткичинини даволаш фониди ўзгариши.

изоҳ: \* - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (\*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ); ^ - фарқлар даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан аҳамиятли (^ -  $p < 0,05$ , ^^ -  $p < 0,01$ , ^^^ -  $p < 0,001$ ).

Бу ҳолатни биз моноклонал антитана препаратларини ИЛ-6 цитокини фаоллигини блоклаши туфайли мувофиқлашган дислипидемия жараёнларини қон томирлардаги акси сифатида изоҳлаймиз.

Шундай қилиб, кардиоваскуляр тизим ҳолатини таҳлил қилиш бизга анъанавий давога қўшимча аторвастатин ва тоцилизумаб препаратларини қабул қилиб тўлақонли даволанган 3-гуруҳ беморларида ЧҚСДХ ва ЧҚССХни тадқиқот бошига нисбатан ишончли пасайиши, ЧҚММ ва ЧҚММ индексини кам ортиб кетиши, яъни юрак гипертрофиясини секинлашиши, шунингдек, энг асосийси ЧҚҚОФ ни ишончли қийматларда ошганлигини кўрсатди. Бу ўзгаришлар юрак ремоделланишидаги ижобий силжиш сифатида баҳоланади. Шунингдек, мазкур гуруҳда уйқу артериялари қон томирлари ИМК қалинлигини даволанишдан сўнг ишончли камайиши бу янги тавсияни самарасини яна бир бора исботлайди. Бу ижобий натижаларни биз моноклонал антитана препаратларини ИЛ-6 цитокини фаоллигини блоклаши туфайли мувофиқлашган дислипидемия жараёнларини кардиоваскуляр тизимдаги манзараси сифатида тушинтираамиз.

#### Хулоса

Тизимли склеродермия билан касалланган беморларда кардиоваскуляр тизимда ЭКГ ва ЭхоКС текширув натижалари бўйича салбий ўзгаришлар аниқланди, хусусан чап қоринча гипертрофияси - 43% ҳолатда, қоринчалар экстрасистолияси - 38%да, коронар етишмовчилик - 30%да аниқланди, ҳамда чап қоринчанинг сўнгги систолик ҳажмини 47%га ва миокард массасини 66%га ортиши билан намоён бўлди. Тизимли склеродермия билан касалланган беморларда умумий уйқу артериясининг интима - медиа комплексини патологик ошиши (>0,9 мм) 32,4% ҳолатларда, атеросклеротик пиллакчалар 18,6% беморларда аниқланди.

#### Адабиётлар

1. Ананьева Л.П., Александрова Е.Н. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение // ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии. В.А. Насоновой, - 2015 г. Москва, Россия. С.86 - 99.
2. Арипова Н.А., Джураева Э.Р., Ганиева Н.А., Зияева Ф.К., Исакова М.Б. Тизимли склеродермиянинг турли кечиб вариантларида интерлейкин-4 даражасини баҳолаш // Вестник Ташкентской медицинской академии. -2023. - №5. - С.25-29.
3. Бабаева А.Р., Калинина Е.Б., Звоноренко М.С. Клинические аспекты проблемы коморбидности у пациентов с ревматоидным артритом // Украинский ревматологический журнал. -2019. - №2(70). - С.3-11.
4. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина-6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. Научно-практическая ревматология.

- 2017. - №55(5). - С.536-48.

5. Голова Р.Г., Алекберова З.С., Лисицына Т.А., Степанова Е.А., Орлова Л.П. Поражение кишечника при болезни Бехчета. Терапевтический архив. - 2019. - №91(5). С.111-119.

6. Гузенко А. Д., Краснощекова Д. А. Проблемы поражения сердца у пациентов с системной склеродермией // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. - 2021. - С. 203-204.

7. Джураева Э. Р., Ганиева Н. А. Современные подходы к лечению рецидивирующего полихондрита // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. - 2016. - №. 5. - С. 116-117.

8. Матюсупова С. Г. и др. Современные биомаркеры раннего атеросклероза у больных системной склеродермией // Proceedings of International Conference on Educational Discoveries and Humanities. - 2023. - Т. 2. - №. 5. - С. 123-128.

9. Anyfanti P, Triantafyllou A, et al. Association of non-invasive hemodynamics with arterial stiffness in rheumatoid arthritis. Scandinavian Cardiovascular Journal. - 2018.- №4. - P.171-176.

10. Aripova N.A., Djurayeva E.R., Abduazizova N.X., Berdiyeva D.U., Ganiyeva N.A., Ziyayeva F.K. The role of pro-inflammatory cytokines in various types of systemic scleroderma // The Seybold Report Journal. - 2023. - Vol. 18. - № 6. - P. 1469-1476.

### ТИЗИМЛИ СКЛЕРОДЕРМИЯЛИ БЕМОРЛАРДА КАРДИОВАСКУЛЯР ТИЗИМ ЗАРАРЛАНИШ КЎРСАТКИЧЛАРИНИ БАҲОЛАШ

Ганиева Н.А.

**Мақсад:** тизимли склеродерма билан оғриган беморларда юрак-қон томир тизимининг шикастланишини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** тадқиқотда ревматология ва артрология, кардиоревматология кафедраларида даволанаётган диффуз тизимли склеродерма билан касалланган 86 бемор, шунингдек, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг артрологик ихтисослаштирилган амбулатория курси иштирок этди. Беморлар даволаниш режимида қараб уч гуруҳга бўлинади. **Натижалар:** 3-гуруҳ беморларида чап қоринча ежексиён фракциясида сезиларли ўсиш кузатилди, бу чап қоринчанинг функционал ҳолатини аниқлайдиган асосий градиент бўлиб, 51,5 дан 54,6% гача ошди. Интима-медиа комплексининг ТСД учун хавф омилларининг пайдо бўлиш частотаси билан боғлиқлигини ўрганиш шуни кўрсатдики, ҳатто хавф омилларини аниқламаган беморларда ҳам бу кўрсаткич 0,9 мм дан ошади ва бешта хавф омилли ёки ундан кўп бўлган беморлар орасида 63,6% да топилган. **Хулоса:** тизимли склеродерма билан оғриган беморларда каротис артерияларнинг доплерографияси умумий каротис артерия ва атеросклеротик плакларнинг интима-медиа комплексидида патологик ўсишни аниқлади.

**Калит сўзлар:** тизимли склеродермия, кардиоваскуляр тизим, интерлейкин-6, даволаш, статинлар, тоцилизумаб.

## ВЛИЯНИЕ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ НА УСПЕВАЕМОСТЬ СТУДЕНТОВ ТРЕТЬЕГО КУРСА ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Дадабаева Н.А., Мирзалиева А.А., Махмуджонова М.Э.

## SOG'LOM TURMUSH TARZINING TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASINING UCHINCHI KURS TALABALARI FAOLIYATIGA TA'SIRI

Dadabayeva N.A., Mirzaliyeva A.A., Makhmudjonova M.E.

## THE INFLUENCE OF A HEALTH LIFESTYLE ON THE ACADEMIC PERFORMANCE OF THIRD-YEAR TASHKENT MEDICAL ACADEMY STUDENTS

Dadabaeva N.A., Mirzaliyeva A.A., Makhmudzhonova M.E.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** talabalar sog'lom turmush tarziga rioya qilmasa, ularning o'quv faoliyatiga ta'sir qiluvchi omillarni aniqlash. **Material va usullar:** tadqiqotga TTA tibbiyot fakultetining 3-kurs 100 nafar sog'lom talabarlari jalb qilindi, ulardan 54% qizlar, 46% o'g'il bolalar. Tekshiruvdan o'tganlarning barchasidan ularning ovqatlanish tabiati, yomon odatlari, uyqu davomiyligi, o'quv faoliyati va boshqalar haqidagi savollarni o'z ichiga olgan so'rovnoman to'ldirish so'ralgan. **Natijalar:** tadqiqot shuni ko'rsatdiki, talabalarning akademik ko'rsatkichlariga quyidagi ko'rsatkichlar katta ta'sir ko'rsatadi. uyqu, jismoniy faoliyat va kompyuterda o'tkaziladigan vaqt. **Xulosa:** yoshlarda o'z salomatligiga mas'uliyatli munosabatni shakllantirishga davlat darajasida zamonaviy yondashuvni ta'minlash zarur.

**Kalit so'zlar:** talabalar, sog'lom turmush tarzi, yomon odatlar.

**Objective:** To determine the factors influencing the academic performance of students if they do not adhere to a healthy lifestyle. **Material and methods:** The study included 100 healthy 3rd year students of the Faculty of Medicine of TMA, of which 54% were girls, 46% were boys. All those examined were asked to fill out a questionnaire that contained questions about the nature of their diet, bad habits, duration of sleep, academic performance, etc. **Results:** The study showed that the academic performance of students is greatly influenced by indicators such as sleep, physical activity, and time spent at the computer. **Conclusions:** It is necessary at the state level to provide a modern approach to developing a responsible attitude towards their health in young people.

**Key words:** students, healthy lifestyle, bad habits.

В самой известной древней книге Авеста были даны обоснованные рекомендации о здоровье человека и его сохранении. Китайские трактаты и учения Конг Фу (2600 л. до н.э.), индийская Аюрведа (1800 л. до н.э.) уже системно определяли понятия здоровье, пути его сохранения и укрепления. Эти учения и сегодня имеют свою глубокую значимость и практическую необходимость [2].

Здоровье – это состояние полного физического, душевного и социального благополучия. Основами здорового образа жизни являются рациональное питание, физическая активность и укрепление психического здоровья.

Рациональное питание – это правильное сбалансированное питание. Одной из основ представления о сбалансированном питании служит пирамида, в основании которой находятся сложные углеводы, затем клетчатка и белки, вершина – жиры и масла.

По определению ВОЗ, физическая активность – любое движение тела, производимое скелетными мышцами. Физическая активность оказывает большое влияние на умственную работоспособность [4].

Психическое здоровье важно при ведении здорового образа жизни. Восстановлению и укреплению пси-

хического здоровья служат позитивное мышление и ограничение потока негатива, часто получаемое через компьютер.

### Цель исследования

Определение факторов, влияющих на успеваемость студентов при несоблюдении здорового образа жизни.

### Материал и методы

В исследование были включены 100 здоровых студентов 3-го курса лечебного факультета ТМА, из них 54% составляли девушки, 46% – юноши. Всем обследованным было предложено заполнить анкету, которая содержала вопросы о характере питания, вредных привычках, длительности сна, успеваемости и др.

### Результаты

Распределение обследованных в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) показало [3], что дефицит массы тела (ИМТ <18,5) наблюдался у 18% девочек, ИМТ был в норме (18,5-24,9) у 28% юношей и 40% – девушек, повышение массы тела (25-29,9) – соответственно у 16 и 4%. Вредные привычки студенты не имели. Артериальное давление у всех обследованных было в пределах нормы.

Ф.И.О.	
ИМТ	
Вредные привычки	
Артериальное давление	

Физическая активность	
Потребление ккал	
Время проведения за компьютером	
Длительность сна	
Личная гигиена (чистка зубов)	
Успеваемость	

Результаты обследования представлены в таблице.

Таблица

**Распределение опрошенных студентов в зависимости от ответов на вопросы анкеты**

Показатель	Юноши	Девушки
Потребление калорий в сут:		
-1000-1500	-	52
-1500-2000	23	3
-2000-2900	22	-
Количество шагов в день, тыс.:		
- <5	5	5
- 5-10	39	30
- 10-15	1	21
Вид спортивных занятий:		
- теннис	3	6
- плавание	2	7
- футбол	8	-
- баскетбол	5	-
- волейбол	5	-
- ходьба	23	41
Личная гигиена, раз/сут:		
- 1		
- 2		
Время, проведенное за компьютером, ч:		
- 1-2	7	48
- 3-4	39	6
Длительность сна, ч:		
- 4-6	21	34
- 7-8	12	16
- 8-9	12	5
Успеваемость, балл:		
- 60-71	18	8
- 71-85	21	25
- 86-100	5	21

Как видно из таблицы, различными видами спорта занимаются ограниченное число студентов, в основном юноши. Большинство свободное время предпочитают ходить. Личную гигиену в виде ухода за полостью рта соблюдают 61% респондентов, в основном девушки.

Больше времени за компьютером проводят юноши, что оказывает влияние на подготовку к занятиям, укорачивает время на сон и может привести к развитию зависимости. Анализ длительности сна показал, что девушки недостаточное время уделя-

ют сну из-за подготовки к занятиям, а юноши из-за длительного нахождения за компьютером.

Данные об успеваемости показывают, что на удовлетворительно занимаются больше мальчики, на хорошо и отлично – больше девочки. На это возможно влияют активность студентов, длительность нахождения за компьютером и время, уделяемое сну.

Калораж пищи и соблюдение личной гигиены – факторы, оказывающие большое влияние на здоровье в будущем.

---

Таким образом, исследование показало, что такие показатели как сон, физическая активность, время, проведенное за компьютером, оказывают большое влияние на успеваемость студентов.

Понимание данного вопроса на государственном уровне обеспечит современный подход к формированию ответственного отношения к своему здоровью [1].

#### Литература

1. Маджидов Н.М. // Неврология. – 2014. – №1. – С. 4.
2. Маджидов Н.М. // Неврология. – 2014. – №1. – С. 2.
3. Самародская И.В. ИМТ и парадокс ожирения // Рус. мед. журн. – 2014.
4. Щербук Ю.А., Булатова Е.М. // Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний: Материалы 4-го Рос. форума. – СПб, 2010. – №1.

#### ВЛИЯНИЕ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ НА УСПЕВАЕМОСТЬ СТУДЕНТОВ ТРЕТЬЕГО КУРСА ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Дадабаева Н.А., Мирзалиева А.А.,  
Махмуджонова М.Э.

**Цель:** определение факторов, влияющих на успеваемость студентов при несоблюдении здорового образа жизни. **Материал и методы:** в исследование были включены 100 здоровых студентов 3-го курса лечебного факультета ТМА, из них 54% составляли девушки, 46% – юноши. Всем обследованным было предложено заполнить анкету, которая содержала вопросы о характере питания, вредных привычках, длительности сна, успеваемости и др. **Результаты:** исследование показало, что на успеваемость студентов большое влияние оказывают такие показатели как сон, физическая активность, время, проведенное за компьютером. **Выводы:** необходимо на государственном уровне обеспечить современный подход к формированию у молодых людей ответственного отношения к своему здоровью.

**Ключевые слова:** студенты, здоровый образ жизни, вредные привычки.



## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Джурова Э.Р., Ганиева Н.А., Исраилов А.А.

## РЕАКТИВ АРТРИТНИ ҚЎЗҒАТУВЧИСИГА КЎРА КАСАЛЛИКНИ КЕЧИШИ ВА ДАВОЛАШ ХУСУСИЯТЛАРИ

Джурова Э.Р., Ганиева Н.А., Исраилов А.А.

## FEATURES OF THE COURSE AND TREATMENT OF REACTIVE ARTHRITIS DEPENDING ON THE CAUSATIVE AGENT OF THE DISEASE

Djuraeva E.R., Ganieva N.A., Israilov A.A.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** реактив артритнинг турли шаклларида антибактериал терапия самарадорлигини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** текширувда 86 та РеА ташхисли бемор (48 та эркак ва 38 та аёл) кўрилган. **Натижалар:** беморлар инфекция ўчоқларининг клиник белгиларига кўра, уч гуруҳга бўлинган: уроген артритлар - 58 та бемор, энтероген - 18 та, аралаш - 10та бемор. Антибактериал препаратлардан доксицилин, рокситромицин, ципрофлоксацин қўлланилган ва самарадорлиги аниқланган. **Хулоса:** тадқиқот натижалари РеА турли шаклларида антибактериал воситалар самарадорлигини аҳамиятлигини сезиларли даражада кўрсатмоқда.

**Калит сўзлар:** реактив артрит, антибактериал даво, даволаш самарадорлиги.

**Objective:** The article presents data of study of the efficacy of antibiotic therapy in various forms of reactive arthritis. **Materials and methods:** The study included 86 patients with a diagnosis of ReA. **Results:** Which depends on clinically detected foci of infection, all patients were divided into three groups which urinogenous arthritis was diagnosed in 58 patients, enterogenous – in 18 patients, mixed – in 10 patients. As an antimicrobial drugs used doxycycline, roxithromycin, ciprofloxacin. **Conclusions:** results of the study demonstrate the substantial differences of effectiveness of antibacterial agents in various forms of ReA.

**Key words:** reactive arthritis, antibiotic therapy, effectiveness of treatment.

Заболевания суставов занимают одно из первых мест среди причин нетрудоспособности населения в возрасте 16-72 лет и являются основной причиной инвалидности лиц старше 65 лет.

Среди хронических воспалительных заболеваний суставов одним из наиболее часто встречающихся является реактивный артрит (РеА). Пациенты с РеА составляют около 10% больных ревматологических стационаров, причем при хронической форме заболевания может развиваться значительная утрата функциональных способностей суставов и возникновение тяжелых осложнений, что приводит к инвалидизации 42% пациентов [1].

РеА – воспалительное негнойное заболевание суставов, развивающееся вскоре (обычно не позже чем через 1 мес) после острой кишечной или урогенитальной инфекции. РеА встречается у 2-6% больных, перенесших кишечную инфекцию, и у 1-3% перенесших мочевую инфекцию, уретрит, связанный с инфекцией *Chlamidia trachomatis* [2].

В последние годы отмечается рост числа больных РеА. Согласно эпидемиологическим данным, в 15-70% возникает рецидив заболевания. У 20% больных имеется та или иная форма хронического периферического артрита и/или поражения осевого скелета [3].

РеА вызывается весьма разнообразными возбудителями. Инфекционные агенты можно условно разделить на кишечные – *Shigella flexneri* и 2a, *Shigella sonnei*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella heidelberg*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella choleraesuis*, *Yersinia*

*enterocolitica* серотип 03 и 09, *Yersinia pseudotuberculosis* и мочеполовые (*Chlamidia trachomatis*) [4-6].

В ряде случаев развитию РеА может предшествовать одновременно кишечная и урогенитальная инфекция. Кроме того, показана возможность появления РеА у одного и того же больного как после кишечной, так и после урогенитальной инфекции в разные периоды жизни, равно как и после инфекционных процессов одной локализации, но вызываемых различными возбудителями. Не исключают значение инфицирования кишечника и урогенитального тракта одновременно несколькими микроорганизмами. Установлена роль реинфицирования при рецидивах РеА, в частности при возобновлении половых контактов с несанированным партнером, предшествовавший контакт с которым вызвал урогенитальную инфекцию, осложнившуюся РеА [1,4,6].

Несмотря на большое количество информации о предполагаемых возбудителях РеА, в настоящее время у 30-50% больных РеА остаются безуспешными все попытки идентифицировать первичный инфекционный агент с использованием современных микробиологических и серологических методов как в начальной стадии РеА, так и через длительный период после его появления. Это связано с рядом причин, например, возможно сочетание предшествовавших РеА инфекционных процессов различной локализации, а также участие нескольких патогенных микроорганизмов в инфекционном процессе одной локализации [7].

Повышенный интерес к РеА связан не только с его высокой распространенностью, но и с установленной этиологией заболевания, а также открывающимися возможностями для антибактериального воздействия на течение заболевания.

Основные принципы лечения РеА любой этиологии можно свести к следующим основным составляющим: антибактериальная терапия, патогенетическая терапия артрита, включающая противовоспалительную терапию, направленную на подавление воспалительного процесса; терапия, контролирующая течение болезни, при его хроническом, инвалидизирующем течении, применение базисных средств, методов локальной терапии [8-10].

Несмотря на то, что связь РеА с микробными возбудителями считается установленной, и антибактериальная терапия, входящая в программу, является обязательной при лечении заболевания, исследования, касающиеся эффективности антибактериальных препаратов при РеА немногочисленны, выполнены на ограниченном клиническом материале, носят нерандомизированный характер, результаты их неоднозначны, без изучения сравнительной эффективности различных антибактериальных средств.

На сегодняшний день не является точно установленной не только сравнительная эффективность различных антибактериальных препаратов, но и частота и продолжительность достигнутых ремиссий. Таким образом, представляется целесообразным дальнейшее проведение исследований по изучению эффективности антибактериальной терапии при РеА.

#### Цель исследования

Изучение возможностей дифференцированной антибактериальной терапии при различных формах РеА.

#### Материал и методы

В исследование были включены 86 больных (48 мужчин и 38 женщин) с достоверным диагнозом РеА, установленным на основании критериев, предложенных АКР (1999). Средний возраст пациентов –  $37,12 \pm 2,6$  года, продолжительность заболевания – в среднем  $7,2 \pm 1,8$  года.

Среди пациентов преобладали лица с подострой формой (51%) течения заболевания. В зависимости от клинически выявленного очага инфекции все

больные были разделены на три группы: урогенный артрит выявлен у 58 больных (67%), энтеро-генный – у 18 (21%), смешанная этиология артрита имела место у 10 (12%).

По степени активности заболевания больные распределились следующим образом: I степень активности диагностирована у 24 (28%), II степень – у 62 (72%). Методом рандомизации больные были разделены на три группы. 39 пациентов 1-й группы получали доксициклин по 100 мг 2 раза в день. 28 больных 2-й группы назначался рокситромицин по 150 мг 2 раза в день. 19 пациентов 3-й группы получали ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, форме РеА. Антибактериальные препараты назначались двумя курсами по три недели с интервалом в три недели. Помимо антибактериальной терапии, больные получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), по показаниям проводилась также физиотерапия и лечебная физкультура.

Обследование включало рентгенографию крестцово-подвздошных сочленений, пораженных суставов, общий анализ крови, мочи, копрограмму, посев кала, определение С-реактивного белка, выявление хламидий, микоплазм и уреоплазмы с помощью цепной полимеразной реакции.

Оценка динамики показателей в процессе лечения проводилась через 3, 6 и 12 месяцев с момента начала исследования по шкале «Суставная боль», шкале «Дизурия, диспепсия». Изучение динамики показателей суставного синдрома на фоне приема антибактериальной терапии при урогенном РеА выявило снижение всех показателей.

Так, при анализе шкалы «Суставная боль» на 3-й неделе определялось превосходство доксициклина перед рокситромицином и ципрофлоксацином, но уже к 3-му месяцу уменьшение данных во всех группах было примерно равным, к 6-му и 12-му месяцам выявлено преимущественное снижение показателей в группе больных, принимавших ципрофлоксацин (соответственно -48,3; -37,1; -32,4) (рис. 1). Однако значимого преимущества не обнаружено ни в одной из групп. Это преимущество сохранилось и через 12 месяцев, однако достоверного различия ни в одной из групп не наблюдалось.

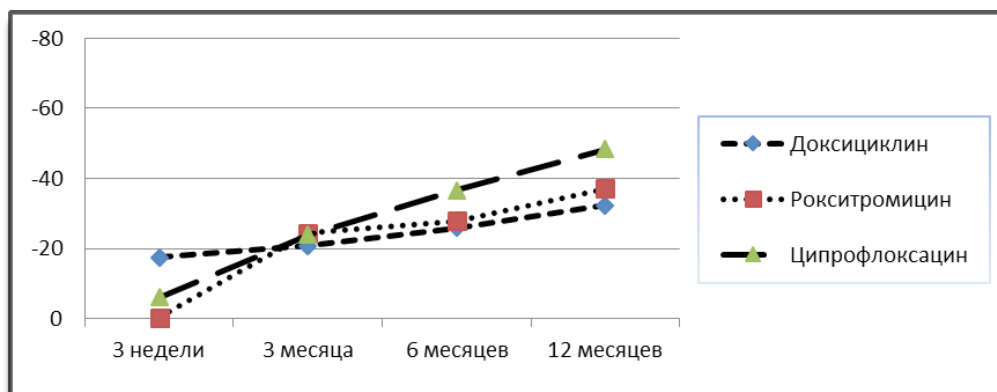


Рис. 1. Динамика показателя шкалы «Суставная боль» у больных урогенным РеА.

При анализе шкалы «Дизурия-диспепсия» также выявлено снижение показателей на всех точках наблюдения, однако достоверных различий между группами не было (рис. 2).

Таким образом, при урогенной форме РеА по влиянию на динамику суставного синдрома ни у одного из изученных антибактериальных препаратов преимуществ не выявлено.

Изучение динамики показателей суставного синдрома на фоне приема антибактериальных препара-

тов при энтерогенном РеА показало следующие результаты. При анализе шкалы «Суставная боль» в группе больных, принимавших доксициклин и ципрофлоксацин, отмечалось снижение показателей на всех точках наблюдения. В группе больных, принимавших рокситромицин, тенденция к снижению показателей на 3-й неделе и на 3-м месяце сменялась их возрастанием к 6-му и 12-му месяцам (рис. 3).

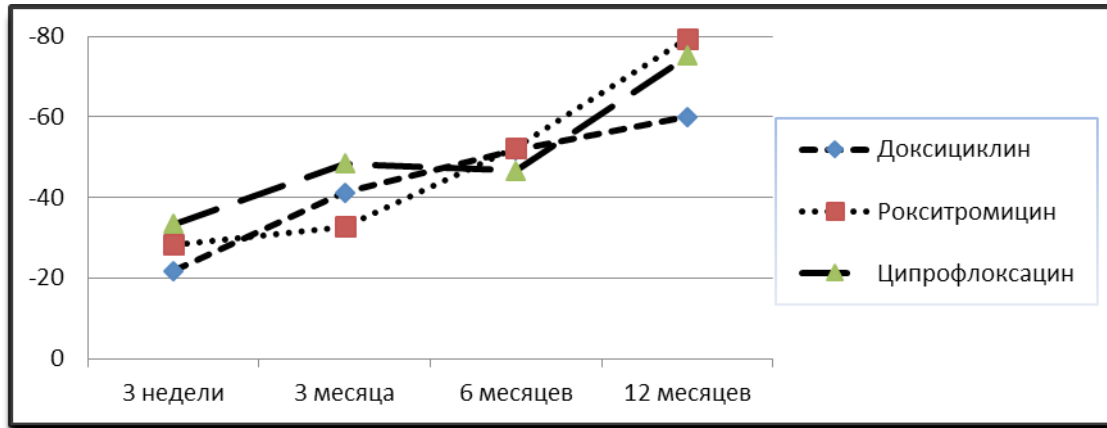


Рис. 2. Динамика показателя шкалы «Дизурия-диспепсия» с урогенным РеА.

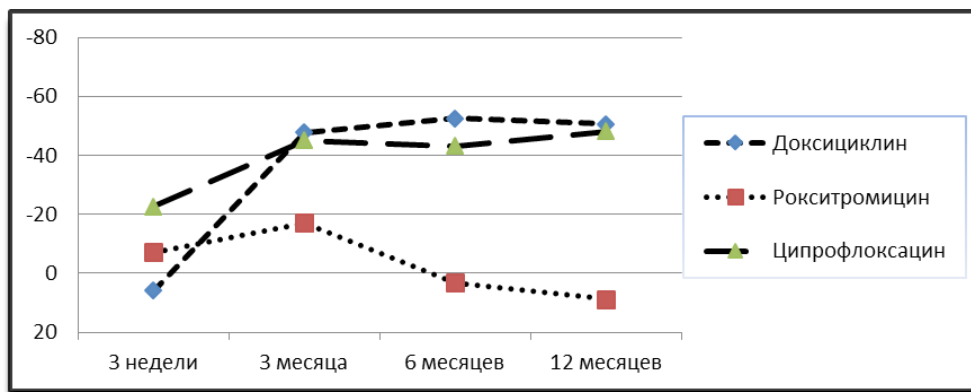


Рис. 3. Динамика показателя шкалы «Суставная боль» у больных энтерогенным РеА.

При анализе шкалы «Дизурия-диспепсия» у больных энтерогенным РеА, принимавших доксициклин и ципрофлоксацин, выявлена тенденция к снижению показателя на всех точках относительно

исходных значений. В то же время в группе пациентов, принимавших рокситромицин, до 3-го месяца отмечалось уменьшение показателя, а к 12-му месяцу тенденция к его нарастанию (рис. 4).

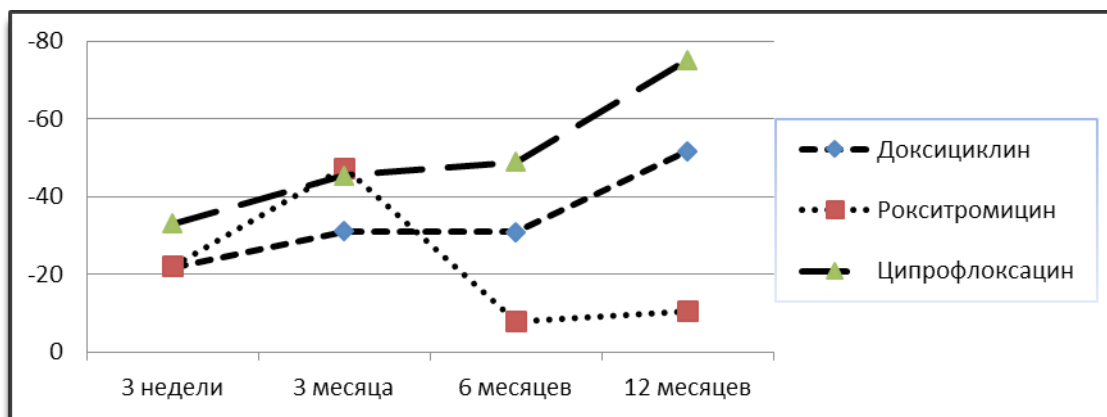


Рис. 4. Динамика показателя шкалы «Дизурия-диспепсия» у больных энтерогенным РеА.



При анализе динамики показателя шкалы «Суставная боль» у больных со смешанной формой РеА выявлена тенденция к уменьшению показателей на всех точках исследования.

К 12-му месяцу исследования зарегистрировано преимущество доксициклина перед цiproфлорксацином и рокситромицином без значимых различий между группами (рис. 5).

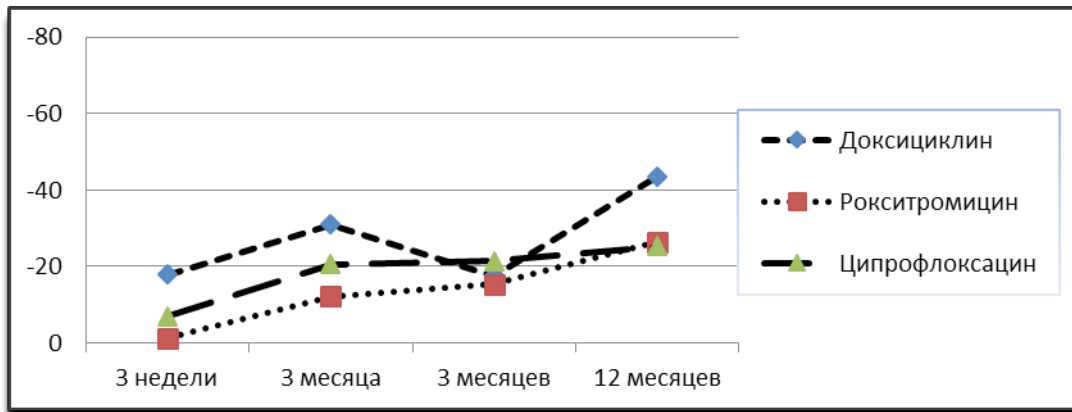


Рис. 5. Динамика показателя шкалы «Суставная боль» у больных смешанным РеА.

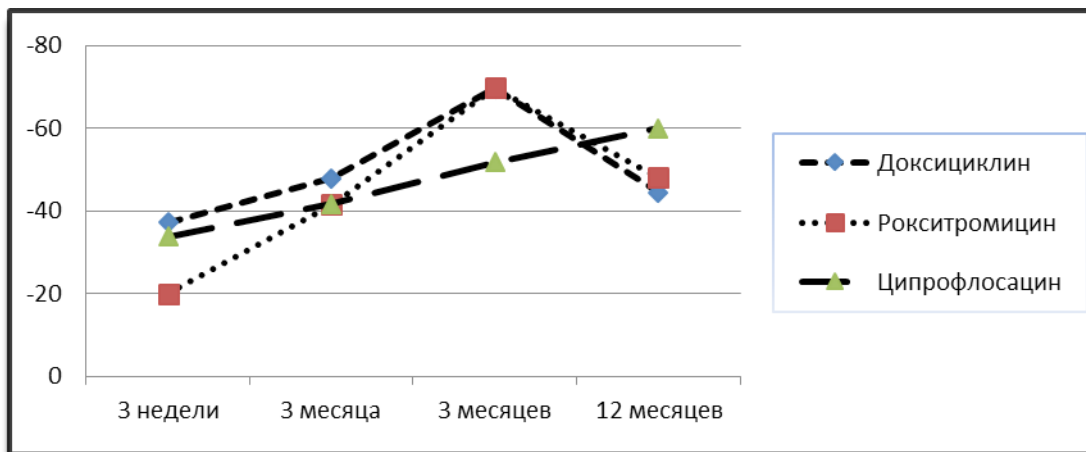


Рис. 6. Динамика показателя шкалы «Дизурия-диспепсия» у больных со смешанным РеА. Примечание. \* -  $p < 0,05$  при сравнении доксициклина и рокситромицина.

#### Выводы

1. В эффективности антибактериальных препаратов при различных формах РеА выявлены существенные различия.
2. У пациентов с урогенной формой РеА эффективность доксициклина, цiproфлорксацина и рокситромицина существенно не различалась, поэтому при данной форме РеА может быть использован любой из этих антибиотиков.
3. При РеА энтерогенной этиологии доксициклин и цiproфлорксацин оказались существенно более эффективными, чем рокситромицин.
4. При смешанной форме РеА доксициклин и цiproфлорксацин были эффективными рокситромицином, поэтому у этих больных данные препараты являются препаратами выбора.

#### Литература

1. Агабабова Э.Р., Бунчук Н.В., Шубин С.В. и др. Критерии реактивных артритов // Науч.-практ. ревматол. – 2018. – №3.

При анализе динамики шкалы «Дизурия-диспепсия» на 3-й неделе наблюдения выявлено достоверное преимущество доксициклина перед рокситромицином ( $p < 0,05$ ). На 3-м и 6-м месяцах отмечалось снижение показателя во всех группах, к 12-му месяцу – тенденция к увеличению в группах пациентов, принимавших цiproфлорксацин и рокситромицин (рис. 6).

– С. 3-10.

2. Белов Б.С., Балабанова Р.М. Реактивные артриты: современные аспекты диагностики и лечения // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – №65 (7-8). – С. 63-70.

3. Власенко А., Киреева Е. Диагностика и лечение реактивного артрита // Врач. – 2016. – №12. – С. 6-10.

4. Насонов Е.Л. Реактивные артриты: Клин. рекомендации Ревматология; Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 86-92.

5. Aripova N.A., Djurayeva E.R., Abduazizova N.X. et al. The role of pro-inflammatory cytokines in various types of systemic scleroderma // Seybold Rep. J. – 2023. – Vol. 18 (Issue 06). – P. 1469-1476.

6. Ganiyeva N.A., Djurayeva E.R., Abduazizova N.X. et al. Assessment of clinical and diagnostic aspects of atherosclerosis in patients with systemic scleroderma // J. Hum. Univer. Nat. Sci. – 2023. – Vol. 50, №7. – P. 37-47.

7. Luccino B., Spinelli F.R., Perricone C. et al. Reactive arthritis: current treatment challenges and future perspectives // Clin. Exp. Rheumatol. – 2019. – Vol. 37. – P. 1065-1076.

8. Wendling D., Prati C., Chouk M., Verhoeven F. Reactive arthritis: treatment challenges and future perspectives // Curr. Rheu-

matol. Rep. – 2020. – Vol. 22, №7. – P. 29.

9. Zeidler H., Hudson A.P. Chlamydia-Induced Reactive Arthritis: Disappearing Entity or Lack of Research? // Curr. Rheumatol. Rep. – 2019. – Vol. 21. – P. 63.

10. Zeng H., Luo B., Zhang Yu. et al. Treatment of reactive arthritis with biological agents: a review // Biosci. Rep. – 2020. – Vol. 11. – P. 40.

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Джураева Э.Р., Ганиева Н.А., Исраилов А.А.

**Цель:** изучение возможностей дифференцированной антибактериальной терапии при различных формах реактивного артрита. **Материал и мето-**

**ды:** под наблюдением были 86 больных (48 мужчин и 38 женщин) с достоверным диагнозом реактивного артрита. **Результаты:** в зависимости от клинически выявленного очага инфекции все больные были разделены на три группы: урогенный артрит выявлен у 58, энтерогенный – у 18 больных, смешанный – у 10. В качестве антибактериальных препаратов применялись доксициклин, рокситромицин, цiproфлоксацин. **Выводы:** изученные антибактериальные препараты продемонстрировали различную эффективность в зависимости от формы реактивного артрита.

**Ключевые слова:** реактивный артрит, антибактериальная терапия, эффективность лечения.



**ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К УРАТНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОДАГРЕ**

Джуряева Э.Р.

**PODAGRA KASALLIGIDA URATNI KAMAYTIRADIGAN TERAPIYAGA RIOYA QILISH**

Djurayeva E.R.

**ADHERENCE TO URATE-LOWERING THERAPY FOR GOUT**

Djuraeva E.R.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** podagra bilan og'rigan bemorlarda gipourikemik terapiyasiga rioya qilish parametrlarini baholash.**Material va usullar.** tadqiqotga Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasi negizida artrologik IADKga terapiyani korreksiya qilish maqsadida murojaat qilgan 60 nafar aniq tashxis qo'yilgan podagra bemori ishtirok etdi. Allopurinol uratni kamaytiradigan terapiya sifatida kuniga 100 mg boshlang'ich dozada ishlatilgan, so'ngra siydik kislotasini maqsadli darajasiga erishilgunga qadar har 2-3 haftada kuniga 100 mg ga oshirilgan. Allopurinolning mumkin bo'lgan maksimal dozalari samarasiz bo'lsa va/yoki ushbu preparat bilan bog'liq nojo'ya reaksiyalar mavjud bo'lsa, febuxostat kuniga 80 mg boshlang'ich dozada buyurildi, agar kerak bo'lsa, kuniga 120 mg gacha oshirildi.**Natijalar:** allopurinolni qabul qiluvchi podagra bilan og'rigan bemorlarda muntazam dori terapiyasiga rioya qilish yuqori darajada 25%, o'rtacha darajada - 40% va past darajada 35%ni tashkil etdi. Febuxostatni qo'llashda 50% dan ko'proq hollarda terapiyaga yuqori darajada rioya qilish aniqlangan. Turmush tarzi o'zgarishlariga yuqori darajada yondoshish 30% holatlarda, o'rtacha - 40%, past - 30% va gipourikemik terapiyani korreksiya qilishga tayyorlik mos ravishda 38%, 45% va 17% ni tashkil etdi. **Xulosa:** podagra bilan og'rigan bemorlarni kuzatish bo'yicha tavsiyalarga to'liq rioya qilish, bemorlarning dori-darmonlar bilan davolashga va turmush tarzini o'zgartirishga yuqori darajada yondoshish imkonini beradi.**Kalit so'zlar:** podagra, giperurikemiya, allopurinol, febuxostat, terapiyaga rioya qilish. Despite the availability of effective urate-lowering drugs, treatment of gout is often one of the most difficult problems to solve.**Purpose of the study.** To evaluate the parameters of adherence to hypouricemic therapy in patients with gout. **Materials and methods.** The study included 60 patients with a definite diagnosis of gout who applied to the arthrological SCAL on the basis of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy for the purpose of therapy correction. Allopurinol was used as urate-lowering therapy at a starting dose of 100 mg/day, followed by an increase by 100 mg/day every 2-3 weeks until the target UA level was achieved. In cases of ineffectiveness of the maximum possible doses of allopurinol and/or the presence of adverse reactions associated with this drug, febuxostat was prescribed at an initial dose of 80 mg/day, which, if necessary, was increased to 120 mg/day. The Morisky - Green questionnaire was used to assess patients' adherence to therapy. **Results and discussion.** Adherence to regular drug therapy among patients with gout receiving allopurinol was 25% at a high level, 40% at an average level, and 35% at a low level. When using febuxostat, high adherence to therapy was detected in more than 50% of cases. Adherence to high-level lifestyle changes was 30%, medium 40%, low - 30%, and readiness to correct hypouricemic therapy was 38%, 45% and 17%, respectively, by level. **Conclusions.** Thus, compliance with recommendations for the management of patients with gout allows for high patient adherence to both drug treatment and lifestyle changes.**Key words:** gout, hyperuricemia, allopurinol, febuxostat, adherence to therapy.

Подагра – хроническое заболевание, связанное с нарушением мочекислотного обмена, вследствие чего в крови повышается уровень мочевой кислоты (МК), в тканях откладываются кристаллы натриевой соли МК (ураты), что клинически проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов (тофусов) [1,8]. По данным популяционных исследований, проведенных в Великобритании и Германии, подагра – наиболее частая причина воспалительного артрита у мужчин старше 30 лет, на ее долю приходится 1,4% общей заболеваемости [10,12]. В Российской Федерации подагрой страдает 0,3% взрослого населения [2].

Несмотря на большие успехи в диагностике подагры, наличие различных руководств по ведению таких пациентов, ее лечение остается неоптимальным, доля больных, получающих адекватную постоянную терапию невысока, что также способствует увеличению числа пациентов, страдающих приступа-

ми подагрического артрита и подвергающихся риску дальнейшего повреждения суставов и других жизнеугрожающих осложнений.

Современная стратегия лечения подагры основана на рекомендациях Ассоциации ревматологов России (АРР, 2019) [1], Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2016-2018) [3,4], Американской коллегии ревматологов (ACR, 2020) [11]. Последние рекомендации по ведению больных подагрой (май, 2020) представлены в журнале Arthritis Care & Research и включают лечение острого приступа подагры, показания к УСТ, а также рекомендации по образу жизни (ОЖ) и препаратам, которые часто назначаются пациентам с коморбидными состояниями.

Общие принципы терапии заключаются в том, что каждый пациент с подагрой должен быть подробно информирован о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов

уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня МК ниже целевого уровня (360 мкмоль/л). Каждый страдающий подагрой пациент должен получать рекомендации относительно ОЖ, включая снижение массы тела при необходимости, отказ от курения, приема алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, перекармливания, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов. Следует поощрять потребление обезжиренных молочных продуктов. Необходимо рекомендовать регулярные физические упражнения. Каждый пациент с подагрой должен быть систематически скринирован для выявления коморбидных состояний и сердечно-сосудистых факторов риска (ФР), включая хроническую болезнь почек, ИБС, сердечную недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2-го типа, профилактика и терапия которых должны рассматриваться как неотъемлемая часть лечения подагры [5,7,9].

В настоящее время международными экспертами определены показания к проведению уратснижающей терапии (УСТ) при бессимптомной гиперурикемии (ГУ), которыми являются: стойкие уровни МК выше 13 мг/дл (770 мкмоль/л) у мужчин или 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у женщин (эти значения повышают риск нефротоксичности, а УСТ может замедлять прогрессирование заболеваний почек и предотвращать эти риски); экскреция МК почками, превышающая 1100 мг/сут (это связано с увеличением риска развития осаждения МК в виде камней на 50%, который предотвращается посредством снижения ее экскреции почками до 800 мг/сут) [3,4].

Оценка приверженности больных подагрой к лечению в амбулаторных условиях в последние годы становится актуальной проблемой. Исследование, проведенное в США, показало, что только 29% пациентов с подагрой принимали уратснижающую терапию и только половина из них достигла целевого уровня МК в сыворотке крови [6,11]. По данным авторов из Великобритании, частота назначения уратснижающих препаратов пациентам с подагрой составляет от 32 до 38%, и лишь 39% больных продолжают эту терапию после первого года наблюдения [12].

Одной из основных причин отсутствия достижения целевых уровней МК является низкая комплаентность пациентов с подагрой. Определенное негативное влияние может оказывать также неверие как пациентов, так и многих врачей в то, что в большинстве случаев цели лечения подагры могут быть полностью достигнуты. К объективным причинам следует отнести, к сожалению, нередкие врачебные ошибки при проведении уратснижающей терапии, которая либо не назначается, либо проводится с использованием некорректной дозы препаратов [7]. Увеличение частоты обострений (независимо от выбора ингибитора ксантиноксидазы) при инициации терапии [6, 8], а также необходимость одновременного назначения большого числа препаратов (так как 3/4 пациентов с подагрой имеют хотя бы одну

сопутствующую патологию) способствуют повышению приверженности к лечению.

#### Цель исследования

Оценка параметров приверженности к гипоурикемической терапии у больных подагрой.

#### Материал и методы

В исследование включены 60 больных с достоверным диагнозом подагра, обратившихся в артрологический СКАЛ на базе многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии с целью коррекции терапии. Диагноз подагры выставлялся на основании критериев ACR/EULAR (2015). Гиперурикемия диагностировалась согласно критериям EULAR (2006) при уровне МК выше 360 мкмоль/л.

В качестве уратснижающей терапии использовался аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим ее повышением на 100 мг/сут каждые 2-3 недели до достижения целевого уровня МК. В случаях неэффективности (не достигнут целевой уровень МК) максимально возможных доз аллопуринола и/или наличия связанных с этим препаратом неблагоприятных реакций (НР), в том числе по данным анамнеза, назначали фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, которую при необходимости увеличивали до 120 мг/сут.

Для профилактики приступов острого артрита проводили стандартную противовоспалительную терапию одним из НПВП в минимальных терапевтических дозах или колхицином 0,5 мг/сут, а при их непереносимости или наличии противопоказаний назначали глюкокортикостероиды по 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон. Через 6 месяцев определяли приверженность пациентов к уратснижающей терапии с помощью вопросника Мориски – Грина, включающего четыре вопроса. Пациент должен был самостоятельно ответить на вопросы, выбрав один из двух вариантов ответа – «да» или «нет», который оценивался соответственно в 0 или 1 балл. Затем подсчитывали суммарный балл: 4 балла – высокая приверженность к терапии, 3 балла – умеренная, ≤2 балла – низкая.

Всем пациентам проводилось полное клиническое обследование, включающее антропометрические измерения (масса тела, рост, индекс массы тела), общеклинические анализы, исследования липидного профиля, глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, мочевины, СРБ в сыворотке крови, ЭКГ, ЭхоКС, УЗИ почек и суставов, рентгенологическое исследование суставов. Дополнительно оценивали уровни приверженности к лекарственной терапии, модификации образа жизни.

#### Результаты и обсуждение

Среди обследованных больных подагрой мужчины составили 71%, женщины – 29%. Средний возраст больных – 54,3±8,3 года, преобладали лица от 42 до 60 лет. У большинства пациентов средняя длительность заболевания составила 4,57±1,35 года, то есть не превышала 5 лет, частота обострений артрита колебалась от 1-й до 4-х атак в год (в сред. 2,23±0,32). У больных поражались преимущественно I плюснефаланговый сустав (91%), голеностопные суставы (62%), реже отмечалось вовлечение коленных суставов и мелких суставов кистей рук, локтевых суставов (соответственно 34, 22 и 6%).

Уровень МК колебался от 392 до 775 ммоль/л (в сред. 504,8±83,7 ммоль/л). Сопутствующие заболевания выявлены у 86% больных, преобладала артериальная гипертензия – у 76%. У 9 пациентов подагрой имелось указание в анамнезе на плохую переносимость аллопуринола: у 4 – зуд кожных покровов, у 2 – крапивница, у 3 – более чем двукратное увеличение уровня АЛТ и АСТ. Было собрано мнение опрошенных пациентов об информированности по поводу соблюдения гипоурикемических диетических рекомендаций: 82% пациентов не соблюдали диету или систематически её нарушали. 64% пациентов наблюдались у врача нерегулярно и не получали терапию до включения в исследование. Больные подагрой при сочетании ее с артериальной гипертензией принимали антигипертензивные препараты: иАПФ (эналаприл, периндоприл, каптоен) (60%), реже использовались антагонисты кальция (амлодипин) (32%) и β-блокаторы (метопролол, бисопролол) (18%). 48% больных подагрой принимали малые дозы тиазидных диуретиков, 70% – малые дозы аспирина. Через 6 месяцев наблюдения пациентам для оценки приверженности к назначенной терапии было предложено пройти тест Мориски – Грина. К завершению наблюдения (через 6 мес.) уратснижающую терапию получали 68% пациентов, 60% из них достигли целевого уровня МК, причем в группе больных, принимавших фебуксостат, этот показатель был выше – 76%. Следует отметить, что через 3 месяца приема фебуксостата целевой уровень МК был достигнут у 57% больных, в то же время на фоне аллопуринола этот показатель оказался равным 48%. Приверженность к регулярной лекарственной терапии среди больных подагрой, получавших аллопуринол, высокого уровня составила 25%, среднего – 40%, низкого – 35%. При использовании фебуксостата, высокая приверженность к терапии выявлена более чем в 50% случаев. Самостоятельного отказа от приема фебуксостата не зарегистрировано. Приверженность к изменению образа жизни высокого уровня составила 30%, среднего 40%, низкого – 30%, а готовность к коррекции гипоурикемической терапии – соответственно 38, 45 и 17%.

#### Выводы

1. Соблюдение рекомендаций по ведению пациентов с подагрой, предусматривающих постоянный прием уратснижающих препаратов, коррекция их дозы до достижения целевых значений МК в сыворотке крови, профилактическую противовоспалительную терапию и регулярный мониторинг состояния пациента, позволяет добиться высокой приверженности пациентов как к медикаментозному лечению, так и к изменению образа жизни.

#### Литература

1. Подагра: Клини. рекомендации. – 2018 (Электронный ресурс.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>.
2. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клин. мед. – 2018. – Т. 46, №1. – С. 32-39.
3. Елисеев М.С. Уратснижающая терапия подагры: основные принципы и реальные возможности // Мед. совет. – 2017. – Т. 20. – С. 144-150.
4. Елисеев М.С. Лечение подагры: проблемы, парадоксы, перспективы // Мед. совет. – 2020. – №2. – С. 104-108.

5. Лебедев П.А., Гаранин А.А., Новичкова Н.Л. Фармакотерапия подагры – современные подходы и перспективы // Соврем. ревматол. – 2021. – Т. 15, №4. – С. 107-112.

6. Чикина М.Н., Ильиных Е.В., Елисеев М.С. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные) // Соврем. ревматол. – 2020. – Т. 14, №4. – С. 70-75.

7. Цурко В.В., Громова М.А. Оптимальная уратснижающая терапия у пациентов с подагрой – современная трактовка проблемы // Рус. мед. журн. – 2021. – №7. – С. 50-54.

8. Цурко В.В., Морозова Т.Е., Громова М.А., Крыживская К.М. Подагра: цель, показания и приверженность к уратснижающей терапии // Мед. совет. – 2019. – №1. – С. 72-75.

9. Ganiyeva N.A., Djurayeva E.R., Abduazizova N.X. et al. Assessment of clinical and diagnostic aspects of atherosclerosis in patients with systemic scleroderma // J. Hum. Univer. Nat. Sci. – 2023. – Vol. 50, №7. – P. 37-47.

10. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2020. – Vol. 72, №6. – P. 744-760.

11. Juraschek S.P., Kovell L.C., Miller E.R. et al. Gout, urate-lowering therapy, and uric acid levels among adults in the United States // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2015. – Vol. 67, №4. – P. 588-592.

12. Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England // J.A.M.A. – 2014. – Vol. 312, №24. – P. 2684-2686.

#### ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОДАГРЕ

Джураева Э.Р.

**Цель:** оценка параметров приверженности к гипоурикемической терапии у больных подагрой. **Материал и методы:** в исследование включены 60 больных с достоверным диагнозом подагра, обратившихся в артрологический СКАЛ на базе многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии с целью коррекции терапии. В качестве уратснижающей терапии использовался аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим ее повышением на 100 мг/сут каждые 2-3 нед до достижения целевого уровня МК. В случае неэффективности максимально возможных доз аллопуринола и/или наличия связанных с этим препаратом неблагоприятных реакций назначали фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, которую при необходимости увеличивали до 120 мг/сут. **Результаты:** приверженность к регулярной лекарственной терапии среди больных подагрой, получавших аллопуринол, высокого уровня составила 25%, среднего – 40%, низкого – 35%. При использовании фебуксостата, высокая приверженность терапии выявлена более, чем в 50% случаев. Приверженность к изменению образа жизни высокого уровня составила 30%, среднего – 40%, низкого – 30% случаев, а готовность к коррекции гипоурикемической терапии – соответственно 38%, 45 и 17%. **Выводы:** соблюдение рекомендаций по ведению пациентов с подагрой, позволяет добиться высокой приверженности пациентов, как к медикаментозному лечению, так и к изменению образа жизни.

**Ключевые слова:** подагра, гиперурикемия, аллопуринол, фебуксостат, приверженность к терапии.

## THE RELATIONSHIP BETWEEN METHOTREXATE MONOTHERAPY AND CARDIOVASCULAR MORBIDITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Ibragimov Kh.I., Ziyadullayev Sh.X.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ МОНОТЕРАПИЕЙ МЕТОТРЕКСАТОМ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ибрагимов Х.И., Зиядуллаев Ш.Х.

## REVMATOID ARTRITDA METOTREKSAT MONOTERAPIYASI VA YURAK-QON TOMIR KASALLILARI O'RTASIDAGI BOG'LIQLIK

Ibragimov X.I., Ziyadullayev Sh.X.

Samarkand State Medical University

**Цель:** изучение возможных ассоциаций между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и применением обычных болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (БАРП) у пациентов с ревматоидным артритом. **Материал и методы:** используя дизайн исследования «случай-контроль», были обследованы 246 пациентов с РА (82 с ССЗ и 164 без ССЗ). Набор данных был распределен по категориям в зависимости от использования болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов: метотрексат (МТК) или сульфасалазин (СЗ). **Результаты:** лечение МТК ассоциировалось со значительным снижением риска ССЗ: «только МТК», ОШ 0,18 (95% ДИ 0,09-0,74); «МТК и ССЗ когда-либо», ОШ 0,22 (95% ДИ 0,12-0,53). Снижение риска оставалось значительным после дополнительной коррекции на наличие ревматоидного фактора. После поправки на гипертонию, диабет и высокий уровень холестерина в крови, только в группе «МТК или СЗ когда-либо» наблюдалось значительное снижение риска ССЗ. Ревматоидный фактор значительно повышал риск ССЗ, ОШ составил 2,47 (95% ДИ от 1,21 до 5,88). МТК и, в меньшей степени, СЗ были связаны со значительным снижением риска ССЗ. **Выводы:** применение БАРП, в частности МТК, приводит к мощному подавлению воспаления, тем самым снижая развитие атеросклероза и, впоследствии, клинически явного ССЗ.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, ревматоидный артрит, болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, риск, случай-контроль.

**Maqsad:** yurak-qon tomir kasalliklari va revmatoid artrit (RA) bilan og'riqan bemorlarda an'anaviy antirevmatik dorilarni qo'llash o'rtasidagi mavjud aloqalarni o'rganish. **Material va usullar:** keys va control tadqiqot dizayni yordamida RA bilan og'riqan 246 nafar bemorlar o'rganildi (QTK bilan 82 va QTK bo'lmagan 164 nafar bemor). Ma'lumotlar to'plami BAP dan foydalanish asosida tasniflangan: metotreksat yoki sulfasalazin. **Natijalar:** MT davolash QTK xavfini sezilarli darajada kamaytirish bilan bog'liqligi kuzatildi: "Faqat MT", EN 0,18 (95% ID 0,09-0,74); "MT va SZ", EN 0,22 (95% ID 0,12-0,53). Revmatoid omilga qo'shimcha tuzatish kiritilgandan so'ng xavfning pasayishi sezilarli darajada saqlanib qoldi. Gipertenziya, qandli diabet va yuqori qon xolesterin darajasi uchun moslashtirilgandan so'ng, faqat MT yoki SZ guruhida QTK xavfi sezilarli darajada pasaygan. Revmatoid omil QTK xavfini sezilarli darajada oshirganligi kuzatildi va EN 2,47 ni tashkil etdi (95% ID 1,21 dan 5,88 gacha). MT va kamroq darajada SZ QTK xavfining sezilarli darajada pasayishi bilan bog'liq. **Xulosa:** BAP vositalaridan xususan, MT dan foydalanish yallig'lanishning kuchli bostirilishiga olib keladi va shu bilan aterosklerozning rivojlanishini va keyinchalik klinik jihatdan yurak-qon tomir kasalliklarini oldini olishga yordam beradi.

**Kalit so'zlar:** yurak-qon tomir kasalliklari, revmatoid artrit, kasallikni o'zgartiruvchi revmatik dorilar, xavf, vaziyatni nazorat qilish.

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in patients with rheumatoid arthritis (RA) [1,2]. RA is associated with a significant increase in cardiovascular morbidity and mortality compared to the general population [2,8,10]. A clear explanation for this excess cardiovascular risk is lacking, although several causes have been postulated. First an increase in the prevalence of established cardiovascular risk factors, such as hypertension, diabetes and high cholesterol. Second, the possibility of undertreatment of cardiovascular comorbidity [4-6]. Third, RA itself may be responsible for the excess cardiovascular morbidity and mortality, either through a decrease in functional capacity or through the underlying inflammatory process. There is growing evidence that atherosclerosis is an inflammatory disease [2,9,11]. Patients with persistent

disease activity require treatment with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Over the past few decades, clearly significant progress has been made in modern approaches to the treatment of this systemic disease. There are some indications that DMARDs can modify cardiovascular risk either by influencing atherosclerotic processes directly through inflammation or indirectly by influencing cardiovascular risk factors [3,7].

### Objectives

The present study examines the associations between cardiovascular morbidity and the use of several conventional DMARDs in patients with RA.

### Materials and methods

**Clinical characteristics.** Data from a total of 246 RA patients registered between 2008-2019 were included

in this study. The sample of patients was randomly derived from the patient database in 1<sup>st</sup> Clinic of Samarkand State Medical University. Criteria for the inclusion in the study were the age 19-80 years, RA meeting the criteria of the American College of Rheumatology (ACR), duration of illness over 6 months and active illness, with a minimum of 3 of the following 4 characteristics: speed erythrocyte sedimentation rate (ESR) > 28 mm / h, duration of morning stiffness  $\geq$ 45 minutes,  $\geq$ 4 painful joints, and  $\geq$ 2 swollen joints. In this case-control study, to investigate the risk factors for CVDs, we divided patients with RA into two groups: with any cardiovascular events (82 patients with RA) and without any CVD events (164 patients with RA). Cardiovascular diseases in patients was evaluated based on endpoint follow-up data from the official medical history of the patients. Cardiovascular disease was defined as any verified event of coronary, cerebral or peripheral arterial disease. Assessed risk factors for CVD included age, sex, hypertension, diabetes, smoking and hypercholesterolemia.

**Statistical analyses.** For comparisons between different DMARD groups in cases (RA patients with CVD) and controls (RA patients without CVD) we utilized Students' t-tests for continuous variables (age, disease duration, hypertension) and Pearson's Chi-square tests for dichotomous variables (sex, smoking, drug doses). We categorized the data into groups in accordance with the use of DMARDs (sulfasalazine or methotrexate), either as monotherapy or as combinations of these drugs.

The final group consisted of patients who had never used any of the two major DMARDs. Logistic regression modeling was applied to calculate the odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (95% CIs) of CVD for the given DMARD groups. We considered a p-value of 0.05 or smaller as statically significant, and all tests were performed using the R studio 3.6.2.

### Results and discussion

The baseline characteristics of the case and control groups in our study population are presented in Table 1. The patients in the main group (cases) were significantly older ( $p < 0.001$ ). Also, they had a longer duration of RA ( $p < 0.001$ ) and were more likely to have a positive rheumatoid factor test ( $p = 0.05$ ). DMARDs usage was also different between the cases and controls. The number of DMARD naive patients and those who never used MTX or SSZ was also higher among cases compared to controls ( $p < 0.001$ , for each respectively). Lastly, the cases more frequently had hypertension and increased blood cholesterol levels ( $p < 0.001$  and  $p = 0.01$  respectively).

**DMARD groups.** The basic characteristics and different variables of the study population and the other DMARD groups are shown in Table 2. Patients who received only MTX had a significantly shorter RA duration ( $p < 0.001$ ) and a higher percentage of diabetics ( $p < 0.001$ ) and hypertension ( $p = 0.02$ ). While those who received only SSZ ever showed no significant associations. Similarly, the results for the 'SSZ and MTX group has not shown a statistically significant difference.

Table 1

Characteristics of case and control groups

	Cases, n=82	Controls, n=164	p value
Demographics:			
- Mean age, years (SD)	63 (10)	49 (11)	<0.001
- Sex (female)	69	132	0.16
RA characteristics, %:			
- Disease duration, years (median, IQ range)	11.6 (7-15)	6.4 (4-10)	<0.001
- RF positive patients	82	133	0.05
- DMARD naive patients	15	7	<0.001
- Never SSZ or MTX	12	6	<0.001
- SSZ ever	72	106	0.04
- MTX ever	42	88	<0.001
- Prednisone use	36	54	0.52
CVD characteristics, %:			
- Smoking	71	70	0.91
- Hypertension	52	21	<0.001
- Diabetes mellitus	9	6	0.19
- Hypercholesterolemia	32	4	<0.01

Note. IQ range - interquartile-range, SD - standard deviation.

The first model, adjusted for age, gender, smoking status and RA disease duration, revealed statistically significant reductions in risk for CVD for those who received only MTX or the combination of two drugs. However, the second model, additionally adjusted for hypertension, diabetes and hypercholesterolemia, showed significant risk reductions for CVD only among those who had received MTX and SSZ in combination. Interestingly, in the last model, corrected for rheumatoid factor, showed sig-

nificant CVD risk reduction for all three DMARD groups (Table 3). This third model quantified the ORs for having a positive rheumatoid factor test (OR 2.47 (95% CI 1.21 to 5.88)), showing an elevated CVD risk among respective RA patients. As an additional analysis, we tested the use of prednisone in the initial model, which showed no significant association (OR 0.81 (95%CI 0.39-2.49) between corticosteroid use and CVD.

Table 2

*Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease-related variables per DMARD-group*

Study groups		Entire group	Never MTX or SSZ	Only MTX ever	Only SSZ ever	MTX and SSZ ever
Number of patients, abs. (%)		246 (100)	32 (13)	45 (18)	37 (9)	131 (53)
RA factors (p-value)	Disease duration	9	14 (0.21)	8 (<0.001)	11 (0.20)	12 (0.13)
	RF, %	87	58 (0.44)	81 (0.09)	73 (0.15)	71 (0.18)
CVD factors (p-value)	Hypertension, %	36	21 (0.61)	32 (0.02)	29 (0.38)	26 (0.57)
	Diabetes, %	7	9 (0.21)	18 (<0.001)	4 (0.56)	9 (0.30)
	Cholesterolemia, %	21	9 (0.28)	12 (0.52)	16 (0.24)	3 (0.61)

Table 3

*Results of logistic regression models*

Study groups	Never MTX and SSZ	Only MTX ever	Only SSZ ever	MTX and SSZ ever
Model 1 OR (95% CI)	Ref.	0.18 (0.09-0.74)	0.39 (0.19-1.12)	0.22 (0.12-0.53)
Model 2 OR (95% CI)	Ref.	0.47 (0.21-3.48)	0.31 (0.16-1.69)	0.24 (0.19-0.81)
Model 3 OR (95% CI)	Ref.	0.11 (0.14-0.67)	0.37 (0.18-0.89)	0.16 (0.10-0.56)

This study demonstrates a protective role of the DMARDs use for the risk of cardiovascular diseases. Furthermore, it demonstrates that the rheumatoid factor increases the risk for CVD among RA patients. Previous studies predominantly investigated MTX, which therefore less informative about other traditional DMARDs, such as SSZ. As an advantage, this study explored the role of not only several CVD-related factors but also RA specific variables in development of CVD. Information on mechanisms under DMARD usage which potentially could influence the risk for CVD are scarce. MTX can cause a folic acid deficiency, increasing blood homocysteine levels eventually may lead to an increased risk of CVD. On the other hand, some studies reported a lower incidence of cardiovascular diseases in RA patients with MTX, which supports the results obtained in this study. The results of this study show that the use of other traditional DMARDs, such as SSZ, is also associated with a reduction in the risk of cardiovascular disease, supporting the hypothesis that the reduction in inflammation is important for reducing the risk of cardiovascular disease. The link between inflammation and the risk of cardiovascular disease is also supported by the observation that rheumatoid factor positive is associated with cardiovascular disease. These results underscore the importance of proactive, aggressive treatment for RA, as it will not only benefit patient mobility but may also prevent comorbidities such as cardiovascular disease. There are also some limitations to this study. First, the data was obtained from a database of patients, some of which may be lost or corrupted. However, to avoid further bias, data were collected by two independent observers. Second, there may be a confounding bias affecting the estimate towards the null.

**Conclusions**

1. RA patients who are being treated with MTX, have a reduced risk for CVD when compared with RA patients

who do not use SSZ or MTX. We hypothesize that treatment with MTX, and to a smaller extend SSZ is associated with less severe atherosclerosis which results in a decreased risk of CVD.

**Competing interests**

The authors declared having no conflict of interest.

**References**

- Aletaha D., Smolen J. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review // J.A.M.A. – 2018. – Vol. 320, №13. – P. 1360-1372.
- Blum A., Adawi M. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease // Autoimmun. Rev. – 2019. – Vol. 8, №7. – P. 679-690.
- Eder L. et al. Gaps in diagnosis and treatment of cardiovascular risk factors in patients with psoriatic disease // J. Rheumatol. – 2018. – Vol. 45, №3. – P. 378-384.
- England B. et al. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications // Brit. Med. J. – 2018. – Vol. 17. – P. 361.
- Hansildaar R. et al. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout // Lancet Rheumatol. – 2021. – Vol. 3, №1. – P. 58-70.
- Jagpal A., Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment // BMC Rheumatol. – 2018. – Vol. 2, №1. – P. 1-4.
- Jamnitski A. et al. Prevalence of cardiovascular diseases in psoriatic arthritis resembles that of rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70, №5. – P. 875-876.
- Pappas D. et al. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study // Clin. Rheumatol. – 2018. – Vol. 37, №9.
- Semb A.G. et al. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis // Nat. Rev. Rheumatol. – 2020. – Vol. 16, №7. – P. 361-379.
- Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease // Amer. Heart J. – 2013. – Vol. 166, №4. – P. 622-628.
- Urman A. et al. Inflammation beyond the joints: rheumatoid arthritis and cardiovascular disease // Sci. Fed. J. Cardiol. – 2018. – Vol. 2, №3.



---

## THE RELATIONSHIP BETWEEN METHOTREXATE MONOTHERAPY AND CARDIOVASCULAR MORBIDITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Ibragimov Kh.I., Ziyadullayev Sh.X.

**Objectives:** This study examines possible associations between cardiovascular disease and the use of conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with RA. **Material and methods:** Using a case-control study design, 246 patients with RA (82 with CVD and 164 without CVD) were studied. The dataset was categorized according to the use of DMARD: methotrexate (MTX) or sulfasalazine (SSZ). **Results:** MTX treatment was associated with a significant reduction in CVD risk: "MTX only", OR

0.18 (95% CI 0.09-0.74); "MTX and SSZ ever", OR 0.22 (95% CI 0.12-0.53). The risk reductions remained significant after additional correction for the presence of the rheumatoid factor. After correction for hypertension, diabetes, and high blood cholesterol level, only the "MTX or SSZ ever" group showed a significant reduction in CVD risk. Rheumatoid factor significantly increased CVD risk, with ORs of 2.47 (95% CI 1.21 to 5.88). MTX and, to a lesser extent, SSZ were associated with a significantly lower risk of CVD. **Conclusions:** Our study suggests that the use of DMARD, in particular the use of MTX, results in potent suppression of inflammation, thereby reducing the development of atherosclerosis and, subsequently, clinically overt CVD.

**Key words:** cardiovascular diseases, rheumatoid arthritis, disease-modifying antirheumatic drugs, risk, case-control.



**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ**

Исламова К.А.

**ОСТЕОАРТРОЗ БИЛАН БЕМОРЛАРНИ ҲАЁТ СИФАТИ**

Исламова К.А.

**QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS**

Islamova K.A.

*Самаркандский государственный медицинский университет*

**Maqsad:** WOMAC indeklari ko'rsatkichlari, leken indeksi ekspert belgilari, gonartrozli bemorlarning hayot sifati o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish va bemorlarning funktsional holatini baholashda ularning diagnostik ahamiyatini baholash. **Material va usullar:** SDTU I-sonli klinikasi revmatologiya bo'limida 80 nafar bemor nazoratimizda bo'lib, shundan 23 nafari (28,8%) erkaklar va 57 nafari (71,2%) ayollar 48 yoshdan 75 yoshgacha (o'rtacha yoshi 58,5)  $\pm$  0,8 yil) tizza bo'g'imlarining artrozi bilan. **Natijalar:** bemorlarning 27,5 foizida tana massasi indeksi normal, 28,8 % ortiqcha vazn, 25,0 % I toifa, 12,2 % II darajali semizlik qayd etilgan. Bemorlarning tana vaznining ortishi osteoartritning og'irligini oshirishga yordam berdi. Osteoartritli bemorlarda hayot sifati EQ-5D so'rovnomasining (EuroQol) barcha parametrlari, WOMAC ko'rsatkichlari, Lequesne indeklari va ekspert belgilari bo'yicha yomonlashadi. **Xulosa:** EQ-5D (EuroQol) so'rovnomasi va funktsional indeklari WOMAC, leken indeksi va ekspert belgilari osteoartritli bemorlarning umumiy ahvoli va hayot sifati baholash uchun juda informatsiondir.

**Kalit so'zlar:** osteoartrit, hayot sifati, semizlik, WOMAC indeksi, leken indeksi, ekspert belgilari.

**Objective:** To study the relationship between the indicators of the WOMAC indices, Laeken expert signs, the quality of life of patients with gonarthrosis and assess their diagnostic value in assessing the functional state of patients. **Material and methods:** In the rheumatology department of clinic No. 1 of the SSMU, 80 patients were under our supervision, of which 23 (28.8%) were men and 57 (71.2%) women aged from 48 to 75 years (average age 58.5  $\pm$  0.8 years) with osteoarthritis of the knee joints. **Results:** 27.5% of patients had a normal body mass index, 28.8% had overweight, 25.0% had class I obesity, and 12.2% had class II obesity. Increased body weight of patients contributed to an increase in the severity of osteoarthritis. In patients with osteoarthritis, the quality of life deteriorates according to all parameters of the EQ-5D questionnaire (EuroQol), indicators of the WOMAC, Lequesne indices and expert signs. **Conclusions:** The EQ-5D (EuroQol) questionnaire and functional indices WOMAC, Lequesne and expert signs are highly informative for assessing the general condition and quality of life of patients with osteoarthritis.

**Key words:** osteoarthritis, quality of life, obesity, WOMAC index, Lequesne index, expert signs.

В настоящее время среди основных причин временной нетрудоспособности и инвалидности населения остеоартроз (ОА) занимает лидирующие позиции, уступая только ишемической болезни сердца [2,11,13]. Основными клиническими симптомами ОА являются боль, припухлость и деформация суставов, приводящие к функциональной недостаточности суставов и инвалидности больных [6].

Наряду с основными проявлениями при ОА присутствуют разнообразные неврологические и невротические симптомы, что обусловлено хроническим течением заболевания, нарушением привычного образа жизни и сменой круга жизненных интересов пациентов. Однако при артрозах на наличие у больных признаков невротических расстройств не всегда обращается внимание, и проведение психотерапевтических мер очень часто остается вне поля зрения лечащих врачей. В то же время низкая лечебная и реабилитационная эффективность при заболеваниях суставов в значительной степени связана с недостаточной оценкой показателей качества жизни.

Характер ОА определяет целый ряд стандартных тестов: визуальная аналоговая шкала (ВАШ), индекс Лекена, тест WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index), интегральный показатель нарушений функции нижних конечностей и др. [3]. Однако эти методы являются информатив-

ными при определении функционального состояния суставов, при котором ОА рассматривается как локальная патология [14,15]. Очень мало наблюдений по применению стандартных тестов при оценке параметров качества жизни пациентов, а именно степени дискомфорта, тревоги и депрессии.

**Цель исследования**

Изучение взаимосвязи показателей индексов WOMAC, Лекена экспертных признаков, качества жизни больных гонартрозом и оценка их диагностического значения при оценке функционального состояния больных.

**Материал и методы**

В отделении ревматологии клиники № I СГМУ под нашим наблюдением находились 80 больных, из них 23 (28,8%) мужчины и 57 (71,2%) женщин в возрасте от 48 до 75 лет (средний возраст 58,5 $\pm$ 0,8 года) с ОА коленных суставов. Диагноз ОА соответствовал критериям АКР [1,4,5,7-10,12].

Генерализованный ОА (полиартрикулярная форма) с поражением коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей отмечался у 21,2% обследованных, моноартроз (левого или правого) коленного сустава – у 48,8%, олигоостеоартроз – у 30,0%. Реактивный синовит диагностирован у 37,5% пациентов. При рентгенографии коленных суставов были выявлены все IV стадии гонартроза (по Келлгрону): I стадия

наблюдалась у 13 (16,3%) больных, IV стадия – у 11 (13,8%), II и III стадии были у 56 (70,1%) пациентов. У 18,8% больных функциональное состояние суставов не имело ограничений, у 81,2% констатировано нарушение функции суставов: у 33,8% – I степени, у 32,5% – II и у 15,0% – III степени.

Исследование суставного синдрома проводилось согласно принятым стандартам. Подсчитывалось количество пораженных суставов, определялись степень боли, скованности, ограничения функциональной способности и общее состояние больных по ВАШ, согласно которой результат от 70 до 100 мм (7-10 см) соответствуют выраженным изменениям, от 40 до 70 мм (4-7 см) – умеренным изменениям, от 10 до 40 мм (1-4 см) – слабым изменениям. Степень экссудации при реактивном синовите определялась по трехбалльной системе: 0 баллов указывает на отсутствие экссудации в суставе, 1 балл – экссудация определяется в пределах сустава, 2 балла – экссудация видна при обычном осмотре, 3 балла – экссудация переходит в околосуставную область.

Функциональное состояние суставов определяли по суммарному алгофункциональному индексу Лекена, индексу WOMAC и 6 экспертным признакам.

Качество жизни больных определяли с помощью международного вопросника EQ-5D, который широко применяется в различных странах и в ходе обработки собранных данных дает единый балл для оценки качества жизни. Международный вопросник EQ-5D состоит из 5 компонентов: передвижение в пространстве (1), самообслуживание (2), повседневная активность (3), боль и дискомфорт (4), тревога и депрессия (5). Шкала для оценки каждого компонента имеет три уровня в зависимости от степени выраженности проблемы: 1 – нет нарушений; 2 – есть умеренные нарушения; 3 – есть выраженные нарушения.

На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, включающая антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ), данные анамнеза, клинического осмотра, оценку боли в коленных суставах по ВАШ – от 0 до 100 мм, суставной статус, сопутствующие заболевания. Учитывалось лечение симптоматическими препаратами замедленного действия: больные, которые принимали комбинированную терапию (хондроитин сульфат и гиалуриновая кислота) более 6 месяцев в году в течение пяти лет были отнесены к группе, получавших лечение.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Excel. Для определения достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента, критерии Манна – Уитни, Спирмена. Достоверным считались различия, удовлетворяющие  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Установлено, что у больных ОА степень боли по ВАШ в среднем составляет  $65,5 \pm 5,5$  мм (умеренная боль), выраженность утренней скованности –  $35,6 \pm 3,5$  мм (слабая скованность), степень ограничения функциональной способности суставов –  $75,5 \pm 6,6$  мм (выраженное ограничение). Однако самооценки общего состояния по ВАШ составила  $76,5 \pm 6,3$  см, что соответствует тяжелому состоянию.

Такое несоответствие параметров ВАШ указывает на наличие у больных невротических нарушений и низких показателей качества жизни.

По нашим данным, повышение массы тела является один из факторов тяжести ОА. Так, индекс массы тела варьировал от 19 до 39. У 22 (27,5%) больных ИМТ соответствовал нормальному показателю (по рекомендациям ВОЗ – 18,5-24,9), у 23 (28,8%) – избыточной массе тела (предожирение – 25-29,9), у 15 (25,0%) – ожирению I степени (30-34,9) и у 20 (12,2%) – ожирению II степени (35-40). Увеличение массы тела способствовало развитию реактивного синовита и вторичных изменений в венах нижних конечностей. Среди больных с нормальным показателем массы тела реактивный синовит диагностирован у 13,7%, с повышенным показателем ИМТ – у 26,6%, с ожирением I степени – у 46,7%, II степени – у 70,0% ( $r=0,8$ ). Частота варикозных вен нижних конечностей у пациентов этих групп составила соответственно 27,3; 43,5; 53,0 и 65,0% ( $r=0,6$ ).

По результатам оценки индекса Лекена у 15,0% больных ОА был легким, у 41,3% – умеренным, у 20% – тяжелым, у 16,3% – очень тяжелым и у 7,5% – крайне тяжелым. При нормальной массе тела легкой ОА (1-4 б) диагностирован – у 18,2%, умеренный (5-7б) – у 63,6%, тяжелый (8-10б) – у 18,2% больных. Увеличение массы тела больных способствовало повышению тяжести ОА. Среди больных с повышенным массой тела легкий, умеренный, тяжелый и очень тяжелый ОА было обнаружено соответственно у 17,4; 52,2; 13,0 и 17,4%. Среди больных с ожирением I и II степени больше лиц с тяжелым ОА (26,7 и 25,0% против 18,2 и 13,0%). При I и II степени ожирения у 13,0 и 20,0% больных был диагностирован также крайне тяжелый ОА (14 баллов).

По индексу WOMAC выраженность болевого синдрома составила  $6,5 \pm 0,5$  см, скованности –  $3,5 \pm 0,3$  см, степень ограничения функциональной способности –  $7,5 \pm 0,6$  см. Выраженность болевого синдрома у лиц с нормальной массой тела в среднем составила  $5,8 \pm 0,4$  см, с повышенной массой тела –  $6,3 \pm 0,3$  см, с I степенью ожирения –  $6,7 \pm 0,2$  см, II степенью ожирения –  $7,2 \pm 0,4$  см (выраженная корреляция  $r=0,8$ ); выраженность скованности соответственно –  $3,2 \pm 0,2$ ;  $3,3 \pm 0,3$ ;  $3,5 \pm 0,2$  и  $3,6 \pm 0,3$  см (слабая корреляция  $r=0,2$ ); степень ограничения функциональной способности –  $6,9 \pm 0,4$ ;  $7,2 \pm 0,5$ ;  $7,8 \pm 0,6$  и  $8,2 \pm 0,5$  см (умеренная корреляция  $r=0,6$ ).

По результатам оценки 6 экспертных признаков «Передвижение», «Дополнительная опора», «Выполнение бытовых функций», «Самообслуживание», «Пользование общественным транспортом» и «Выполнение профессиональных обязанностей» от 17,5 до 36,3% больных ОА не имели существенных ограничений. У всех больных с ожирением I и II степени наблюдались хромота, нарушение способности к самообслуживанию, ограничение при пользовании общественным транспортом и выполнении профессиональных обязанностей. Только от 5,0 до 13,0% больных с ожирением I и II степени не нуждались к дополнительной опоре, от 6,6 до 10,0% боль-

ных не имели ограничения при выполнении бытовых функций. Патологический тип передвижения и невозможность ходьбы среди лиц с нормальной массой тела не были обнаружены, а при ожирении I и II степени выявлены соответственно у 13,3; 30,0% и у 6,7; 10,0% больных. Сравнительно тяжелые экспертные признаки – необходимость в дополнительных средствах при ходьбе, невозможность выполнения бытовых функций, самообслуживания, пользования общественным транспортом и выполнения профессиональных обязанностей среди больных ОА с I и II степенью ожирения обнаружено соответственно у 6,7 и 10,0%.

По результатам международного вопросника EQ-5D среди пациентов с остеоартрозом проблемы со здоровьем той или иной степени отметили все опрошенные. По первому разделу вопросника «Передвижение в пространстве» проблемы имели 85,0% больных ОА. Среди больных с нормальными показателями ИМТ проблемы с передвижением в пространстве имели 77,3% респондентов, что было меньше чем у больных с ожирением I и II степени (93,3 и 90,0%). По разделу «Самообслуживание» не имели проблем 27,5% больных: при нормальной массе тела – 27,3%, при повышении ИМТ – 34,8%, при ожирении I и II степени соответственно – 20,0 и 25,0%. Число больных, имеющих некоторые проблемы с самообслуживанием, увеличивалось по мере повышения ИМТ: соответственно 72,7; 65,2, 73,3 и 65,0% среди больных с нормальным, повышением индекса ИМТ, ожирением I и II степени. По данным вопросника соответственно 6,7 и 10,0% больных с ожирением I и II степени не могли мыться и одеваться.

По разделу «Повседневная активность» не имели проблем 21,3% больных, в том числе 22,7% – с нормальным ИМТ, 30,4% – с повышением ИМТ, 80,0 и 75,0% – с ожирением I и II степени. Имели некоторые проблемы – соответственно 77,3, 69,6, 80,0 и 75,0% больных. 6,7 и 10,0% больных с ожирением I и II степени не могли выполнять повседневные дела. По шкале «Боль и дискомфорт» не было боли и дискомфорта у 16,3% больных. 72,5% больных ощущали незначительную боль и дискомфорт, 11,3% (с I и II степенью ожирения) испытывали сильную боль и дискомфорт. По разделу «Тревога и депрессия» не имели тревоги и депрессии 12,5% больных, небольшую тревогу и депрессию имели 78,8%, выраженную тревогу и депрессию – 8,8%. Среди лиц с ожирением с I и II степени выраженную тревогу и депрессию имели соответственно 13,3 и 15,0% обследованных.

За последний год улучшение состояния здоровья отмечали 18,8% больных. У 61,3% обследованных за этот период не наблюдалось существенных изменений. У 20,0% больных состояние ухудшилось: 13,6% были с нормальным ИМТ, 17,4% – с повышенным ИМТ, 20,0% – с ожирением I, 30,0% – с ожирением II степени.

Таким образом, хроническое дистрофическое заболевания суставов, каковым является остеоартроз, как тяжелое соматическое заболевание оказывает интенсивное психотравмирующее стрессовое воздействие, прежде всего, своим продолжительным

и упорным течением, развитием функциональной недостаточности суставов и стойкой утраты трудоспособности. У большинства больных удается обнаружить изменения показателей качества жизни по всем параметрам вопросника EQ-5D (EuroQol). Больше всего снижаются показатели параметров «Тревога и депрессия» (87,6%), «Передвижение в пространстве» (85,0%), «Боль и дискомфорт» (83,8%), «Повседневная активность» (78,3%), что отражает типичную клиническую картину остеоартроза. Низкие показатели параметров вопросника особенно характерны при повышении ИМТ, ожирении I и II степени.

Базисная и противовоспалительная терапия ОА при наличии нарушений параметров качества жизни у больных, как правило, недостаточно эффективна и требует разработки новых подходов к их лечению. Низкая оценка качества жизни пациентами с ОА требует своевременного включения в схему их лечения общеукрепляющих, физиотерапевтических, седативных средств. Комплексное лечение больных стимулирует работу системы АКТГ, так, кортизол устраняет стрессовую реакцию щитовидной железы и способствует улучшению метаболизма кальция регулирующих гормонов. Высокая клиническая эффективность, отсутствие побочных эффектов, хорошее сочетание с противовоспалительными препаратами рекомендовать эти методы для широкого применения в лечебной практике.

Вопросник EQ-5D (EuroQol) и функциональные индексы WOMAC, Лекена и экспертные признаки являются высокоинформативными для оценки общего состояния и качества жизни больных ОА. Показатели этих тестов значительно ухудшают наличие коморбидных состояний – повышение массы тела, ожирение, варикозное расширение вен

#### Литература

1. Абдушукурова К.Р., Исламова К.А., Ахмедов И.А., Хамраева Н.А. Суставной синдром при хронических воспалительных и дистрофических заболеваниях суставов // *Miasto Przyszłości*. – 2023. – Т. 33. – С. 209-214.
2. Абдушукурова К., Исламова К. Взаимосвязь нервно-эндокринных нарушений у больных ревматоидным артритом // *Int. Bull. Med. Sci. Clin. Res.* – 2023. – Vol. 3, №11. – Р. 16-20.
3. Балабанова Р.М и др. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. // *Науч.-практ. ревматол.* – 2015. – №3. – С. 10-12.
4. Верткин А.Л., Максименко Е.В., Шамуилова М.М. Остеоартроз в общей медицинской практике // *Терапевт. науч.-практ. ежемес. журн.* – 2018. – №9. – С. 10-30.
5. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2015. – 47 с.
6. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Алексеева Л.И. Остеоартроз в амбулаторной практике // *Соврем. ревматол.* – 2017. – №4. – С. 66-70.
7. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы) // *Науч.-практ. ревматол.* – 2016. – №1. – С. 50-57.
8. Исламова К.А., Тоиров Э.С. Features of clinical character-

istics of osteoarthritis on the background of obesity // Новый день в медицине. – 2019. – №2. – С. 167-170.

9. Лесняк О.М, Крохина Н.Н. Алферова О.Е. Эпидемиологическое исследование суставных жалоб и остеоартроза среди городского и сельского населения Урала // Науч.-практ. ревматол. – 2008. – №6. – С. 27-32.

10. Лесняк О.М., Пухтинская П.С. Остеоартрит // Школа Здоровья. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 104 с.

11. Матвеев Р.П., Брагина С.В. Остеоартроз коленного сустава: проблемы и значимость // Экология человека. – 2015. – №9. – С. 53-62.

12. Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: Клини. рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. – М., 2015.

13. Akramovna I.K., Sanatovich T.E. Functional evaluation of the effectiveness of intraarticular chondro hyaluronic injection in early knee osteoarthritis // J. Crit. Reviews. – 2020. – Vol. 7, №7. – P. 410-413.

14. Belo J.N. et al. Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies // Arthritis Rheum. – 2017. – Vol. 57, №1. – P. 13-26.

15. Ibrat A. et al. Features of the syndromes of osteoporosis and sarcopenia in rheumatoid arthritis with muscle weakness // Spectrum J. Innovation, Reforms and Development. – 2023. – Vol. 13. – P. 95-103.

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Исламова К.А.

**Цель:** изучение взаимосвязи показателей индексов WOMAC, Лекена экспертных признаков, качества жизни больных гонартрозом и оценка их диагностического значения при оценке функционального состояния больных. **Материал и методы:** в отделении ревматологии клиники №1 СГМУ под нашим наблюдением находились 80 больных, из них 23 (28,8%) мужчины и 57 (71,2%) женщины в возрасте от 48 до 75 лет (средний возраст  $58,5 \pm 0,8$  года) с остеоартрозом коленных суставов. **Результаты:** у 27,5% пациентов индекс массы тела соответствовал нормальному показателю, у 28,8% – избыточной массе тела, у 25,0% – ожирению I, у 12,2% – II степени. Повышение массы тела больных способствовало повышению тяжести остеоартроза. У больных остеоартрозом ухудшаются качество жизни по всем параметрам вопросника EQ-5D (EuroQol), показатели индексов WOMAC, Лекена и экспертные признаки. **Выводы:** вопросник EQ-5D (EuroQol) и функциональные индексы WOMAC, Лекена и экспертные признаки являются высокоинформативными для оценки общего состояния и качества жизни больных остеоартрозом.

**Ключевые слова:** остеоартроз, качество жизни, ожирение, индекс WOMAC, индекс Лекена, экспертные признаки.



## REVMATOIDLI ARTRITDA TOTSILIZUMAB PREPARATI BILAN OLIB BORILGAN KOMPLEKS TERAPIYANING BO'G'IM DESTRUKSIYASIGA TA'SIRINI O'RGANISH

Matchanov S.X., Abdurazzakova D.S.

## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, ПРОВОДИМОЙ ТОЦИЛИЗУМАБОМ, НА СУСТАВНУЮ ДЕСТРУКЦИЮ

Матчанов С.Х., Абдураззакова Д.С.

## STUDY OF THE EFFECT OF COMPLEX THERAPY WITH TOCILIZUMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS ON ARTICULAR DESTRUCTION

Matchanov S.X., Abdurazzakova D.S.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

**Objective:** To study the effect of complex therapy with tocilizumab on joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. **Material and methods:** The study included 40 patients with rheumatoid arthritis, of which 32 (80%) were women and 8 (20%) men. 20 patients of the 1st group received 15 mg of methotrexate per week as a basic anti-inflammatory treatment, 20 patients of the 2nd group received an additional 8 mg of tocilizumab per kilogram of body weight. **Results:** Combination therapy with the drug tocilizumab can more effectively reduce disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Moreover, destructive changes during combination therapy with tocilizumab were less pronounced than with methotrexate monotherapy. **Conclusions:** Drugs developed using new genetic engineering methods have a more pronounced effect on disease activity with minimal impact on the human body.

**Key words:** rheumatoid arthritis, methotrexate, Tocilizumab, joint destruction.

**Цель:** изучение влияния комплексной терапии тоцилизумабом на деструкцию суставов у больных ревматоидным артритом. **Материал и методы:** в исследование включены 40 больных ревматоидным артритом, из них 32 (80%) женщины и 8 (20%) мужчин. 20 пациентов 1-й группы в качестве базового противовоспалительного лечения получали 15 мг метотрексата в неделю, 20 больных 2-й группы – дополнительно 8 мг тоцилизумаба на килограмм массы. **Результаты:** комбинированная терапия препаратом тоцилизумаб позволяет более эффективно снижать активность заболевания у больных ревматоидным. При этом деструктивные изменения при комбинированной терапии тоцилизумабом были менее выраженными, чем при монотерапии метотрексатом. **Выводы:** препараты, разработанные с использованием новых методов генной инженерии оказывают более выраженное влияние на активность заболевания при минимальном воздействии на организм человека.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, метотрексат, тоцилизумаб, деструкция суставов.

Rheumatoid arthritis (RA) – biriktiruvchi to'qimaning noaniq etiologiyali tizimli autoimmun yallig'lanish kasalligi bo'lib, periferik bo'g'imlarning simmetrik surunkali eroziv artriti (sinovit bilan) va ichki a'zolarining tizimli zararlanishi bilan xarakterlanadi [9]. Aholi orasida uchrashi 0,5-2% ni tashkil qiladi. Ayollarda erkaklarga qaraganda 2-2,5 marta ko'p uchraydi. Kasallik aholi orasida keng tarqalganligi va bemorlarning yashash sifatini sezilarli darajada o'zgartirishi tufayli unga katta ahamiyat qaratiladi [1,3,7]. World Health Organization ma'lumotlariga ko'ra dunyo bo'yicha 20 milliondan ortiq odam revmatoid artriti kasalligi bilan nazoratda turadi [2,6,12]. Kasallik boshlanganidan 3-5 yil o'tib deyarli bemorlarning yarmida mehnatga layoqatsizlik va yashash muddatining qisqarishiga olib kelishi mumkin [4,9]. Shu sababli hozirgi kunda RA ni erta tashxislash va uni davolashda yangi bazis preparatlarni izlab topish va qo'llash muhim hisoblanadi.

RA farmakoterapiyasidan asosiy maqsad, bu kasallikni uzoq vaqtli remissiyasiga yoki kasallikning past faollikda kechishiga erishish va hayot sifatini imkon qadar saqlab qolish hisoblanadi. Buni amalga oshirishda esa monoterapiyaga nisbatan kompleks terapiyaning ahamiyati katta [7,8,11,12].

Hozirgi kunda kasallikni davolashda biologik preparatlarning kashf qilinishi katta yutuqlardan biri hisobla-

nadi. Shunday preparatlardan biri tosilizumab inson monoklonal antitanasi rekombinatsiya bo'lib, interleykin-6 (IL-6) retseptorlarini ingibirlaydi. Bu preparat RA bilan kasallangan bemorlarda klinik simptomlarni kamaytirish va rentgenologik progressni susayishiga olib keladi [10].

### Tadqiqot maqsadi

Rheumatoid artriti bilan kasallangan bemorlarda tosilizumab bilan olib borilgan kompleks terapiyaning bo'g'im destruksiyasiga ta'sirini o'rganish hisoblanadi.

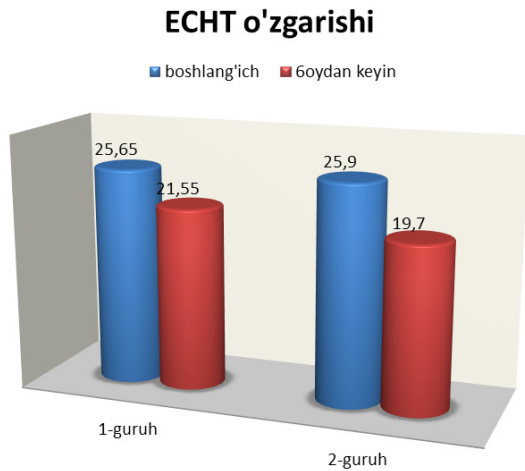
### Material va usullar

Klinik tadqiqotlar 2022-2023 yillar davomida Toshkent tibbiyot akademiyasining ko'p tarmoqli klinikasi revmatologiya, kardiorevmatologiya va artrologiya ixtisoslashgan ambulator davolash kursi bo'limlarida olib borildi. Tadqiqotga revmatoid artriti bilan kasallangan 40 nafar bemor olindi. Bemorlarning 32 nafarini (80%) ayollar va 8 nafarini (20%) erkaklar tashkil qildi.

Kuzatuvdagi bemorlar ikki guruhga bo'lib o'rganildi. Birinchi guruh 20 nafar bemorlar yallig'lanishga qarshi bazis davo sifatida haftasiga 15 mg metotreksat va ikkinchi guruh 20 nafar bemorlar yallig'lanishga qarshi bazis davo maqsadida haftasiga 15 mg metotreksat bilan birgalikda har oyda tana vaznining har bir kilogramiga 8 mg tosilizumab qabul qildi. Davolash natijalari 6 oylik intervalda solishtirildi.

Kuzatuvdagi bemorlarda eritrotsitlar cho'kish tezligi (ECHT), Disease Activity Score-28 (DAS-28), visual analoglo shkala (VASH) indeksi va rentgenologik o'zgarishlar solishtirib ko'rildi.

1-rasmda kuzatuvdagi bemorlarda ECHTning davodan oldingi va davodan keyingi dinamikasi keltirilgan.



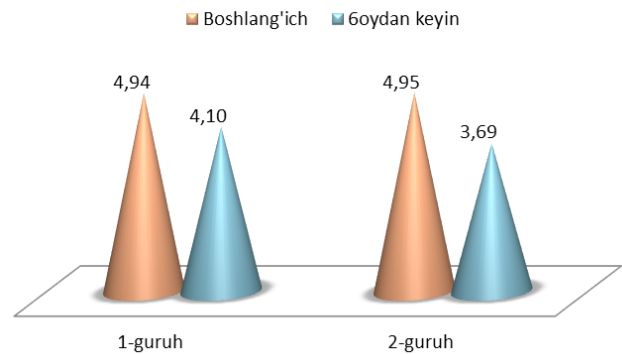
### 1-rasm. Eritrotsitlar cho'kish tezligi dinamikasi.

1-rasmdan ko'rinib turibdiki 1-guruh 20 nafar bemorning o'rtacha ECHT ko'rsatkichi 25,65mm/soat bo'lib, u monoterapiyadan keyin 21,55 mm/soatgacha o'zgargan. ECHT ko'rsatkichlari 16% ga o'zgargan. 2-guruh 20 nafar bemorning o'rtacha ECHT ko'rsatkichi 25,9 mm/soat bo'lib, u monoterapiyadan keyin 19,7

mm/soatgacha kamaygan. ECHT ko'rsatkichlari 24% ga o'zgargan.

2-rasmda kuzatuvdagi bemorlarda DAS-28ning davodan oldingi va davodan keyingi dinamikasi keltirilgan.

### DAS28 ko'rsatkichi o'zgarishlari



### 2-rasm. Disease Activity Score-28 (DAS28) ko'rsatkichi dinamikasi.

2-rasmdan ko'rinib turibdiki 1-guruhda metotreksat qabul qilish davomida kasallik faollik ko'rsatkichi – Disease Activity Score-28 (DAS28) o'rtacha 0,84 o'lchov birligiga kamaygan. Metotreksat va totsilizumab qabul qilinganda esa bu ko'rsatkich kamayishi 1,26 o'lchov birligiga ni tashkil qilgan. Kompleks terapiyaning ijobiy effekti 1,5 barobar yuqoriroq bo'lgan.

1-jadvalda kuzatuvdagi bemorlarda VASH indeksining davodan oldingi va davodan keyingi dinamikasi keltirilgan.

### 1-jadval

#### Kuzatuvdagi bemorlarda VASH indeksining davodan oldingi va davodan keyingi dinamikasi (M±SD; p<0,001)

Ko'rsatkichlar	Boshlang'ich ko'rsatkichlar (n=40)	1-guruh	2-guruh
VASH tinchlikda, mm	42,0±16,4	16,6±8,4*	5,2±1,5**
VASH harakatda, mm	78,9±14,2	36,9±15,2*	17,6±4,0**

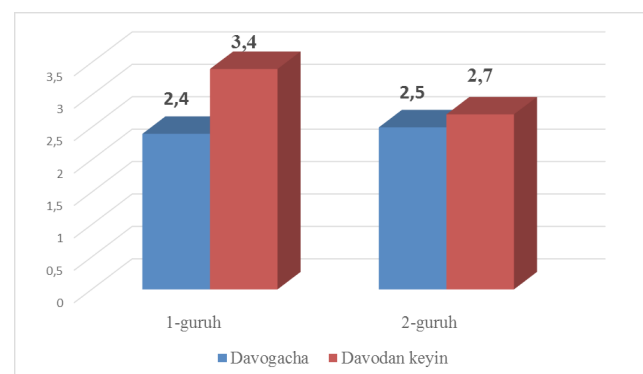
Izoh:(M±SD; \*p<0,05, \*\*p<0,01, Vilkokson kriteriyasi bo'yicha).

Yuqoridagi jadvalda Vizual og'riq shkalasi (VASH) o'zgarishlari ko'rsatilgan. Bunda tinchlikdagi VASH ko'rsatkichi 1-guruhda 42,0±16,4mm dan 16,6±8,4 mm gacha (p<0,05), 2-guruhda 5,2±1,5 mm gacha (p<0,01) o'zgardi. Harakatda esa 1-guruhda 78,9±14,2 mm dan 36,9±15,2 mm gacha (p<0,05), 2-guruhda 17,6±4,0 gacha (p<0,01) o'zgardi. Ya'ni metotreksat bilan o'tkazilgan monoterapiyaga nisbatan, metotreksat + totsilizumab o'tkazilgan terapiyada bemorlar og'riqni 2 barobar sekinlashganini qayt etishdi.

Kuzatuvimizdagi bemorlarda bo'g'im destruksiyasini o'rganish maqsadida rentgenologik o'zgarishlar dinamikasini Shteynbroker rentgenologik bosqichlari bo'yicha tahlil qilganimizda quyidagi natijalar olindi (3-rasm).

3-rasmdan ko'rinib turibdiki, 1-guruh bemorlarda haftasiga 15 mg metotreksat bilan o'tkazilgan monoterapiyadan keyin Shteynbroker tasnifi bo'yicha bu guruh bemorlarning rentgenologik bosqichi 2,4 dan 3,4 gacha (26,6%) kuchaygan. Kombinirlangan bazis terapiya

fonida 2-guruh bemorlarida rentgenologik bosqich 2,5 dan 2,7 ga (8%) ko'tarilgan.



### 3-rasm. Kuzatuvdagi bemorlar rentgenologik o'zgarishlari dinamikasi.

O'tkazilgan tadqiqot natijasida shunday xulosa-ga kelish mumkinki, totsilizumab preparati bilan kom-

binirlangan terapiya RA li bemorlarda metotreksat bilan o'tkazilgan monoterapiyaga nisbatan kasallik faolligini samaraliroq kamaytirishi mumkin. Shu bilan bir qator-da destruktiv o'zgarishlar totsilizumab bilan o'tkazilgan kombinirlangan terapiyada metotreksat bilan o'tkazilgan monoterapiyaga nisbatan sezilarli darajada kamligi aniqlandi.

#### Adabiyotlar

1. Абдураззакова Д.С. Применение тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом // Дни ревматологов в Санкт-Петербурге 2022. – С. 6-7.
2. Балабанова Р.М. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг // Современная ревматология. – 2019. – №13(4). – С. 11-17. 74 ISSN2181-7812 www.tma-journals.uz
3. Белов Б.С. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens // Современная ревматология. – 2019. – № 13(3). – С. 102-108.
4. Каратеев Д.Е. Современные принципы ведения больных с ревматоидным артритом // Медицинский совет. –2017. – №17. –С.92-100.
5. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.И. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита. Общероссийской общества организации «Ассоциация ревматологов России» - 2014 (часть 1) // Научно-практическая ревматология. -2014. -№ 5.- С. 477-494.
6. Насонов Е.Л. Ингибиторы Янус-киназа при иммуно-воспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57(1). – С.8-16.
7. Сорока Н.Ф. Ревматоидный артрит, ассоциированный с инфекцией Chlamydia pneumoniae // Здравоохранение. Healthcare. 2019. – №2. – С. 5-10.
8. Abdurazzakova D., Matchanov S., Soroka N. Influence of Chlamydia Infection Associated with Rheumatoid Arthritis on the Activity of the Disease, American Journal of Medicine and Medical Sciences.- 2021.-№3.-Vol.11.- P. 240-245. doi: 10.5923/j.ajmms.20211103.17
9. Abdurazzakova D., Matchanov S. Impact of Chlamydia infection on quality of life of rheumatoid arthritis patients. International Journal of Advanced Science and Technology. -2020.-

№5.-Vol. 29.- P. 1515-1520.

10. Abdurazzakova D. Influence of CHLAMYDIA infection on the activity of the rheumatoid arthritis // International scientific and practical conference CUTTING EDGE-SCIENCE 2022 Shawnee, USA. pp.21-22. DOI <https://doi.org/10.5281/zenodo.7148584>.

11. Valner A. Structural and Functional Changes of Hands and Legs in Early Rheumatoid Arthritis // Medicina (Kaunas). –2021. – №57(4) –P.317.

12. World Health Organization, The Global Burden of Disease, 2004 Update. Accessed 13 March 2012. Available from: <http://www.who.int/health>, date of the application 06.09.2018.

#### РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТДА ТОСИЛИЗУМАБ ПРЕПАРАТИ БИЛАН ОЛИБ БОРИЛГАН КОМПЛЕКС ТЕРАПИЯНИНГ БО'Г'ИМ ДЕСТРУКСИЯСИГА ТА'СИРИНИ О'РГАНИШ

Matchanov S.X., Abdurazzakova D.S.

**Maqsad:** revmatoid artritli bemorlarda tosilizumab bilan kompleks terapiyaning bo'g'imlarni yo'q qilishga ta'sirini o'rganish. **Material va usullar:** tadqiqotda revmatoid artritli 40 nafar bemor ishtirok etdi, ulardan 32 (80%) ayollar va 8 (20%) erkaklar. 1-guruhning 20 nafar bemoriga asosiy yallig'lanishga qarshi davo sifatida haftasiga 15 mg metotreksat, 2-guruhdagi 20 nafar bemorga har bir kilogramm tana vazniga qo'shimcha 8 mg tosilizumab berildi. **Natijalar:** tosilizumab preparati bilan kombinatsiyalangan terapiya revmatoid artritli bemorlarda kasallik faolligini yanada samarali kamaytirishi mumkin. Bundan tashqari, tosilizumab bilan kombinatsiyalangan terapiya paytida halokatli o'zgarishlar metotreksat monoterapiyasiga qaraganda kamroq aniqlangan. **Xulosa:** yangi genetik muhandislik usullaridan foydalangan holda ishlab chiqilgan dorilar inson tanasiga minimal ta'sir ko'rsatadigan kasallik faolligiga ko'proq ta'sir qiladi.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, metotreksat, tosilizumab, bo'g'im destruksiyasi.





## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ЭРЛАМУС У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Мирахмедова Х.Т., Мирзалиева А.А., Саидрасулова Г.Б., Махкамова М.Н.

## TIZIMLI QIZIL BO'RICHA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA "ERLAMUS" PREPARATINING SAMARADORLIGI VA BARDOSHLILIGINI BAHOLASH

Miraxmedova X.T., Mirzalieva A.A., Saidrasulova G.B., Makhkamova M.N.

## ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF THE DRUG ERLAMUS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Mirakhmedova Kh.T., Mirzalieva A.A., Saidrasulova G.B., Makhkamova M.N.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** tizimli qizil bo'richa bilan og'rigan bemorlarda erlamus preparatining samaradorligi va bardoshliligini baholash. **Material va usullar:** tadqiqotda 60 nafar bemor, 9 nafar erkak va 51 nafar ayol ishtirok etdi. Bemorlarning o'rtacha yoshi  $36 \pm 3$ . Asosiy guruhdagi bemorlarga (30 kishi) erlamus, 0,5 mg kapsulalar, 2 kapsuladan kuniga 2 marta 60 kun davomida asosiy terapiya fonida buyurilgan. **Natijalar:** tadqiqot guruhida erlamusni qabul qilgan 25 bemor (83,3%) samaradorligi juda yaxshi deb baholandi – 4 ball. Davolash paytida proteinuriya, silindruriya va gematuriya sezilarli darajada kamaydi. Bemorlarda va nazorat guruhidagi bemorlarda erlamus preparatlarini qo'llashda kasallikning belgilari yo'qoldi: pastki bel og'rig'I, shishish, umumiy zaiflik. **Xulosa:** davolash kursining oxiriga kelib kasallikning klinik belgilarining yaxshilanishi, siydik laboratoriyasi parametrlarining sezilarli yaxshilanishi, preparatni to'xtatishni talab qiladigan sezilarli nojo'ya ta'sirlarning yo'qligi erlamus bilan terapiyaning yuqori samaradorligi va yaxshi bardoshliligini ko'rsatadi.

**Kalit so'zlar:** tizimli qizil bo'richa, qizil nefrit, takrolimus, samaradorlik, bardoshlilik.

**Objective:** To evaluate the effectiveness and tolerability of the drug Erlamus in patients with systemic lupus erythematosus. **Materials and methods:** 60 patients, 9 men and 51 women, participated in the study. The average age of the patients was  $36 \pm 3$ . Patients of the main group (30 people) were prescribed Erlamus, 0.5 mg capsules, 2 capsules 2 times a day for 60 days against the background of basic therapy. **Results:** In the study group, 25 patients (83.3%) receiving Erlamus had tolerability assessed as very good – 4 points. During treatment, there was a significant decrease in proteinuria, cylindruria and hematuria. When using Erlamus drugs in patients and in patients in the control group, the symptoms of the disease disappeared: lower back pain, swelling, general weakness. **Conclusions:** Improvement in clinical symptoms of the disease by the end of the course of treatment, significant improvement in urine laboratory parameters, absence of significant side effects requiring discontinuation of the drug, indicates high efficiency and good tolerability of therapy with Erlamus.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, tacrolimus, effectiveness, tolerability.

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание неясной этиологии, в основе которого лежит образование в организме множества антител к собственным клеткам и их компонентам, что приводит к развитию иммунокомплексного воспаления внутренних органов [1,3]. 70-90% от общего числа больных составляют женщины (преимущественно репродуктивного возраста) [5]. Наиболее часто заболевание проявляется артралгиями и артритом, скуловой и другой сыпью, поражением почек [6]. Поражение почек у пациентов с СКВ называется волчаночным нефритом (ВН). ВН – одно из наиболее серьезных проявлений СКВ – в среднем развивается обычно в течение 5 лет после установления диагноза основного заболевания. Поэтому почечная недостаточность крайне редко возникает, прежде чем клинические проявления СКВ будут соответствовать классификационным критериям Американской коллегии ревматологов [4]. Клиническая картина неоднородна, варьирует от тихого заболевания до быстрого. Только 50-70% пациентов достигают ремиссии, ВН по-прежнему является основной причиной смертности пациентов с СКВ [2].

Лечение СКВ зависит от клинических проявлений и активности заболевания. Включает начальный период высокоинтенсивной иммуносупрессивной терапии и период поддерживающего лечения для поддержания ремиссии и предотвращения обострений. Иммуносупрессивные препараты должны быть включены в терапию при поражении жизненно важных органов. При почечных и внепочечных проявлениях СКВ эффективен микофенолат мофетил (ММФ). У молодых женщин, которые хотят сохранить фертильность, индукция ремиссии ВН обычно начинается с микофенолата мофетила, и только в случае неэффективности следует поменять его на циклофосфамид (ЦФ). Основу так называемой «мультиадресной» терапии ВН составляют ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус) в комбинации с ММФ [5]. Комбинированное применение препаратов с различными (возможно, «синергичными») механизмами действия, позволяет использовать их в более низких дозах и тем самым повысить безопасность терапии. В лечении ВН, кроме ММФ, все более важное место занимают ингибиторы кальциневрина, не уступающие по эффек-

тивности ЦФ [5]. У пациентов с ВН комбинированная терапия такролимусом (4 мг/сут), ММФ (1 г/сут) и ЦФ более эффективна, чем монотерапия ЦФ (0,5-1,0 г/м<sup>2</sup>). Комбинированный прием низких доз такролимуса и ММФ позволяет снизить протеинурию у 2/3 пациентов с ВН без необходимости применения глюкокортикостероидов (ГК).

Эрламус – иммуносупрессант, действующее вещество (МНН): такролимус. Иммунодепрессивное средство кальциневрина ингибитор. На молекулярном уровне эффекты и внутриклеточная кумуляция такролимуса обусловлены связыванием с цитозольным белком (FKBP 12). Комплекс FKBP 12 такролимус специфически и конкурентно ингибирует кальциневрин, обеспечивая кальций зависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращая транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* такролимус отчетливо уменьшал образование цитотоксических лимфоцитов, которые играют ключевую роль в реакции отторжения трансплантата. Такролимус подавляет образование лимфокинов (интерлейкин-2, интерлейкин-3,  $\gamma$ -интерферон), активацию Т-клеток, экспрессию рецептора интерлейкина-2, а также зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток [7].

#### Цель исследования

Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата эрламус и традиционной терапии.

#### Материал и методы

В клиническое исследование были включены 60 пациентов с системной красной волчанкой с поражением почек, соответствовавшие критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [1]. Пациенты были рандомизированы в 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и диагнозу. Средний возраст пациентов основной группы 36,8±1,9 года, группы сравнения – 36,1±2,3 года. Основную группу составили 6 мужчин и 24 женщины, группы – 3 мужчин и 27 женщин.

Критерии включения в исследование: больные, находящиеся на стационарном и/или амбулаторном лечении обоюбого пола в возрасте старше 18 лет, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: беременность, лактация, дети до 18 лет, наличие повышенной чувствительности к компонентам препарата, участие пациента в других клинических исследованиях в течение последних 30 дней, отсутствие информированного письменного согласия больного на участие в клиническом исследовании.

Схема назначения препарата: больным основной группы назначали эрламус, капсулы 0,5 мг по 2 капсуле 2 раза в день в течение 60 дней на фоне базисной терапии. Больные группы сравнения получили препарат програф, капсулы 0,5 мг по аналогичной схеме лечения на фоне базисной терапии.

Исследование включало следующие периоды:

Скрининг – предварительное обследование пациентов.

Рандомизация и начало терапии – рандомизация пациентов, начало лечения. Продолжительность периода – не более 24 часов. Период терапии (общая продолжительность 60 дней), применение ИП/ПС, оценка состояния пациента, регистрация нежелательных явлений.

Оценка состояния пациентов проводилась в ходе следующих визитов: скрининг: визит 0 (День – 1 / День 1 от начала терапии) – скрининг, предварительное обследование пациентов, начало терапии.

Процедуры визита 0 и визита 1 включали: подписание формы информированного согласия; сбор демографических и антропометрических данных, анамнеза; физикальный осмотр; оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела); клинический анализ крови; биохимический анализ крови 1, АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок, мочевины, креатинин; общий анализ мочи; ЭКГ 1; коагулограмма; заполнение специализированных шкал (Selena SLEDAI); оценка критериев включения/невключения.

#### Результаты

После осмотра больных были зарегистрированы симптомы, характерные для системной красной волчанкой: боль в пояснице, отеки (век, лица, ног), общая слабость. Оценивали жалобы, характерные для поражения почек, проведены осмотр, измерение АД, определение индекса SLEDAI, общий анализ крови, мочи. Эффективность изучалась по действию препарата на эти изменения. Выраженность симптомов оценивалась в баллах по следующей шкале: 0 – отсутствует, 1 – незначительная, 2 – умеренная, 3 – выраженная.

Известно, что системная красная волчанка характеризуется полиорганым поражением, в частности поражение почек является одним из серьезных проявлений СКВ, характеризуется такими симптомами, как боль, тяжесть в пояснице, отеки, общая слабость, симптомы повышения АД. Эти симптомы наблюдались у всех пациентов, включенных в исследование, при том наиболее выраженными жалобами были отеки, что свидетельствовало о поражении клубочков почек. Как видно из таблицы 1, у больных, которые принимали эрламус и у пациентов группы сравнения отмечалось исчезновение симптомов заболевания: боль в пояснице, отеки, общая слабость. У 8 больных уменьшились жалобы на боль в пояснице, слабость, у 6 больных после лечения отеки сохранялись, но их оценка снизилась с 3-х до 1 балла, в связи с чем им было рекомендовано продолжение лечения базисными препаратами.

Как видно из таблицы 2, у больных основной группы и группы сравнения препараты не оказывали отрицательного действия на основные показатели общего анализа мочи. Для СКВ характерна протеинурия при поражении почек. На фоне лечения отмечалось достоверное уменьшение протеинурии, цилиндрурии и гематурии.

**Некоторые симптомы заболевания у больных СКВ до (числитель) и после начала (знаменатель) лечения**

Группа	Боль в пояснице	Отёки	Общая слабость
Эрламус	$\frac{2,50 \pm 0,13}{0,17 \pm 0,07}$	$\frac{1,67 \pm 0,11}{0,10 \pm 0,06}$	$\frac{1,53 \pm 0,13}{0,13 \pm 0,06}$
Сравнения	$\frac{2,43 \pm 0,1}{0,13 \pm 0,06}$	$\frac{1,90 \pm 0,14}{0,10 \pm 0,06}$	$\frac{1,77 \pm 0,22}{0,10 \pm 0,06}$

**Показатели общего анализа мочи у больных СКВ до (числитель) и после начала (знаменатель) лечения**

Показатель	Эрламус	Контрольная группа
Протеинурия	$\frac{0,95 \pm 0,3}{0,125 \pm 0,06}$	$\frac{0,99 \pm 0,317}{0,09 \pm 0,035}$
Лейкоцитурия	$\frac{21 \pm 3,08}{11,44 \pm 1,3}$	$\frac{21,28 \pm 2,98}{11,9 \pm 1,42}$
Гематурия	$\frac{6,07 \pm 1,5}{1,1 \pm 0,43}$	$\frac{5,6 \pm 1,426}{1,1 \pm 0,43}$
Цилиндурия	$\frac{1,3 \pm 0,3}{0,2 \pm 0,12}$	$\frac{1,4 \pm 0,37}{0,26 \pm 0,135}$
Эпителий в моче	$\frac{8,76 \pm 1,3}{6,79 \pm 1,1}$	$\frac{9,5 \pm 1,37}{6,4 \pm 0,75}$
Бактериурия	$\frac{0,68 \pm 0,1}{0,3 \pm 0,12}$	$\frac{0,8 \pm 0,138}{0,4 \pm 0,132}$
Соль в моче	$\frac{1,03 \pm 0,2}{0,62 \pm 0,16}$	$\frac{1,1 \pm 0,175}{0,56 \pm 0,168}$

Эффективность лечения оценивали непосредственно после осмотра и получения результатов лабораторных исследований. Информация, выраженная в виде количественных показателей, была подвергнута статистической обработке, в том числе и с использованием специальных программных продуктов. Применялись методы вариационной статистики с оценкой основных параметров по Стьюденту.

Оценка переносимости проводилась на протяжении всего исследования (с момента первого применения ИП/ПС) с использованием следующих данных: данные сообщений о НЯ/СНЯ; данные физикального осмотра, жизненно важных показателей (АД, ЧСС); показатели лабораторных анализов и инструментальных методов исследования.

У 25 (83,3%) больных, получавших эрламус, переносимость оценена как очень хорошая – 4 балла. У 5 (16,7%) отмечались незначительные побочные реакции, не причиняющие серьезных проблем. У 3 пациентов в течение 3-4-х дней отмечались тошнота, слабость. Учитывая положительную динамику, связанную с уменьшением отеков, решено было уменьшить дозу препарата до 1 капсулы 2 раза в день. Через 3-4 дня после уменьшения дозы препарат вновь назначали по 2 капсулы 2 раза в день. Отмечалась хорошая переносимость, без применения каких-либо медикаментозных препаратов. У 7 больных, имевших гипертензивные нарушения, наблюдалось повышение АД, у 5 больных подъема АД

были скорректированы применением гипотензивных препаратов.

Выраженных побочных эффектов, нежелательных реакций, что привело бы к отмене препарата, не было. Средняя оценка переносимости в баллах в исследованной группе составила 4,0 ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, улучшение клинических симптомов заболевания к концу курса лечения, значительное улучшение лабораторных показателей мочи, отсутствие выраженных побочных эффектов, требующих отмены препарата, указывает на высокую эффективность и хорошую переносимость терапии препаратом эрламус производства СП ООО «REMEDY GROUP» (Узбекистан) в дозировке по 2 капсуле 2 раза в сутки в течение 60 дней.

#### Литература

1. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П. и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Ч. 1: Клини. рекомендации. – М., 2016.
2. Боковая И.Н., Моисеев С.В., Лысенко Л.В., Камышева Е.С., Волчаночный нефрит в XXI веке // Тер. арх. – 2022. – Т. 94, №6. – С. 713-717.
3. Есаян А.М. Волчаночный нефрит: современные подходы к терапии // Нефрология. – 1997. – Т. 1, №3. – С. 18-26.
4. Насосов Е.Л., Соловьев С.К., Архипов А.В. Системная красная волчанка: история и современность // Науч.-практ. ревматол. – 2022. – Т. 60, №4. – С. 397-412.
5. Alana M. Nevares, Systemic lupus erythematosus (SLE) (disseminated lupus erythematosus), <http://surl.li/pyhnm>
6. Bastian H., Roseman J., McGwin G. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis // Lupus. – 2002. – Vol. 11, №3. – P.

152-160.

7. Takeuchi T, Wakasugi N, Uno S, Makino H. Long-term safety and effectiveness of tacrolimus in lupus nephritis patients: 5-year interim post-marketing surveillance study in Japan (TRUST) // J. Rheumatol. – 2021. – Vol. 48, №1. – P. 74-81.

### **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ЭРЛАМУС У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

Мирахмедова Х.Т., Мирзалиева А.А., Саидрасулова Г.Б., Махкамова М.Н.

**Цель:** оценка эффективности и переносимости препарата эрламус у больных системной красной волчанкой. **Материал и методы:** в исследовании принимали участие 60 больных, из них 9 мужчин и 51 женщина. Средний возраст – составил  $36 \pm 3$  года. 30 больным основной группы назначен эрламус, капсулы 0,5 мг, по 2 капсуле 2 раза в течение 60 дней на фоне

базисной терапии. **Результаты:** у 25 (83,3%) больных, получавших эрламус, переносимость препарата оценена как очень хорошая – 4 балла. На фоне лечения отмечалось достоверное уменьшение протеинурии, цилиндрурии и гематурии. При приеме эрламуса и у пациентов группы сравнения отмечалось исчезновение симптомов заболевания: боль в пояснице, отеки, общая слабость. **Выводы:** улучшение клинических симптомов заболевания к концу курса лечения, значительное улучшение лабораторных показателей мочи, отсутствие выраженных побочных эффектов, требующих отмены препарата, указывает на высокую эффективность и хорошую переносимость препарата эрламус.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный нефрит, такролимус, эффективность, переносимость.



## АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛОАРТРИТИНГ ТУРЛИ КЛИНИК БОСҚИЧЛАРИДА HLA-B 27 ГЕНИНИНГ ЎРНИ

Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Саидрасулова Г.В., Мирзалиева А.А.

### РОЛЬ ГЕНА HLA-B27 НА РАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЯХ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Саидрасулова Г.В., Мирзалиева А.А.

### ROLE OF HLA-B27 GENE IN DIFFERENT CLINICAL STAGES OF ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS

Mirakhmedova H.T., Dadabaeva N.A., Saidrasulova G.B., Mirzaliyeva A.A.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

**Цель:** оценка влияния гена HLA-B27 на течение заболевания на разных клинических стадиях анкилозирующего спондилоартрита. **Материал и методы:** в исследовании участвовали 100 пациентов, которых разделили на 2 группы: 1-ю группу составили 40 больных с ранней стадией анкилозирующего спондилоартрита, 2-ю – 60 больных с развернутой и поздней стадией заболевания. **Результаты:** у пациентов с геном HLA-B27 заболевание дебютировало в возрасте 24,8 года, а у пациентов без этого гена – в возрасте 35,78 года. Дебют анкилозирующего спондилоартрита начинался с воспалительных болей в спине у 54% пациентов с геном HLA-B27, тогда как у пациентов без гена преобладало поражение периферических суставов. **Выводы:** больные с геном HLA-B27 характеризуются относительно ранним началом заболевания, преобладанием аксиальных симптомов, высокой интенсивностью болей, выраженными рентгенологическими признаками и развитием структурных изменений.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилоартрит, HLA-B27, С-реактивный белок, рентген, МРТ.

**Objective:** To evaluate the impact of the HLA-B27 gene on the course of the disease at different clinical stages of ankylosing spondyloarthritis (AS). **Material and methods:** A total of 100 patients participated in the study. The patients were divided into 2 groups: group 1 consisted of 40 patients with early-stage AS, group 2-60 patients with advanced and late-stage AS. **Results:** In patients with the HLA-B27 gene, the onset of the disease began at the age of 24,8 years, and in patients without this gene-at the age of 35,78 years. The onset of AS began with inflammatory low back pain in 54% of patients with the HLA-B27 gene, while damage to peripheral joints predominated in patients without the gene. **Conclusion:** Patients with the HLA-B27 gene are characterized by relatively early disease onset, the predominance of axial symptoms, high intensity of pain, obvious radiological signs and development of structural changes.

**Key words:** ankylosing spondyloarthritis, HLA-B27, C-reactive protein, X-ray, MRI.

Анкилозловчи спондилоартрит (АС) навқирон ёшдаги эркаклар орасида кўп учрайдиган, асосан, умуртқа поғонаси ва сакроилеал битишмани шикастлайдиган иммун яллиғланишли касаллик саналади. Касалликнинг дебюти асосан, 20-30 ёш оралиғида бошланиб, турли артрологик фенотиплар билан намоён бўлади. Беморларнинг аксари яллиғланишли бел оғриғига шикаят қилишади. Шу билан бирга, беморларда елка ва тос-сон бўғими каби йирик бўғимларнинг ҳам шикастланиш ҳолатлари учраб туради. АСнинг бошқа спондилоартритлардан (СпА) асосий фарқи касалликнинг асосан умуртқа поғонаси ва сакроилеал битишмани (СИБ) зарарлашидир. Касаллик экстра-аксиал ҳолатда увеит, кардит, аортит, псориаз кўринишида намоён бўлади.

АСнинг ўзига хослиги HLA-B27 генининг кўпчилик беморларда мавжудлигидир. Норадиологик аксиал-СпАнинг асосий ташхис мезони, таркибида 3 та белгини тутувчи, ASDAS ташхис мезони саналади, HLA-B27 гени эса ўша мезонларнинг бири ҳисобланади. Шунингдек, HLA-B27 гени 75-95% ҳолатларда, АС беморларида аниқланса, норентгенологик аксиал-СпА ёки дифференциалланмаган СпАларнинг 42-75% ида намоён бўлади [3]. HLA-B27 гени мавжуд аксиал-СпА беморларида, ушбу ген ташувчи бўлмаган

беморларга нисбатан касаллик эртароқ бошланиши, ҳамда магнит резонанс томографияси (МРТ)да СИБ ҳамда умуртқа поғонасида касалликка хос белгилар интенсивлиги чуқурроқ акс этиши ва увеитнинг учраш частотаси нисбатан юқорилиги ҳолатлари кузатилган [10].

HLA-B27 генининг турли субтиплари мавжуд бўлиб, ушбу субтиплар турли миллат вакиллари орасида акс этиш эҳтимоллиги ўрганилиб келинмоқда. Хитойлик олимлар HLA-B27 генининг турли субтипларини АС касаллигида ва соғлом иштирокчиларда ўрганишган. Тадқиқот натижаларига кўра, хитойлик беморларда АС дебюти HLA-B27 ва HLA-B27 субтипларида нисбатан кечроқ бошланганлиги, увеит ва дактилит намоён бўлиш эҳтимоллиги жуда юқорилиги аниқланган [6].

Аксиал-СпА касаллигида HLA-B27 гени мавжуд бўлмаган беморларда ушбу ген мавжуд беморларга солиштирилганида дактилит, псориаз, периферик артрит ишончли тарзда нисбатан кўпроқ учраши кузатилган [4]. Бироқ, баъзи тадқиқотларда HLA-B27 гени мавжудлиги, аксиал симптомларнинг ривожланишида ва структур ўзгаришларнинг эрта намоён бўлишида, ушбу ген билан ўзаро узвий боғлиқлик борлиги ҳақида маълумотлар келтирилган.

Шу билан бирга, белгиларнинг эрта намоён бўлиши, оилавий анамнезга боғлиқлиги, псориаз ва ичак яллиғланиш касаллигининг кам намоён бўлиши ҳам таъкидлаб ўтилган [9]. HLA-B27 нинг мавжудлиги касалликнинг наслий мойиллигини оширади, оқибатда АСнинг оилавий учраш частотаси ошади. Региспонсер когорт тадқиқотида HLA-B27 гени мавжуд бўлмаган беморларнинг деярли 12%ида касаллик оилавий анамнезга эга бўлган. Бундан кўриниб турибдики, оилавий анамнезга эга HLA-B27 гени мавжуд бўлмаган беморларнинг касалликка чалиниши ортида номаълум генлар ётиши мумкин.

#### Тадқиқот мақсади

АСда радиологик структур ўзгаришлар ривожланишининг асосий омили HLA-B27 гени эмаслиги ва бу касалликнинг давомийлиги натижаси эканлиги ҳақидаги қатъий фикрлар ҳам мавжуд. Аммо, АС касаллиги ва унинг HLA-B27 га боғлиқ фенотипик кўринишлари устида етарлича тадқиқотлар олиб борилмаган, маълумотлар ҳам жуда кам. Ўтказилган тадқиқотлардаги маълумотларда эътибор асосан рентгенологик симптомларга қаратилганлиги ва аниқланган натижаларда қарама-қарши фикрлар мавжудлигини кўриш мумкин [5]. Ушбу тадқиқотда, АС касаллигида намоён бўлувчи клиник белгиларга HLA-B27 генининг таъсири баҳоланади.

#### Материал ва усуллар

Тадқиқот 2020-2023 йиллар давомида Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси, ИАДК, ревматология ва кардиоревматология бўлимларида олиб борилди. Тадқиқотда АС билан оғриган ASAS 2009 (Assessment of SpondyloArthritis

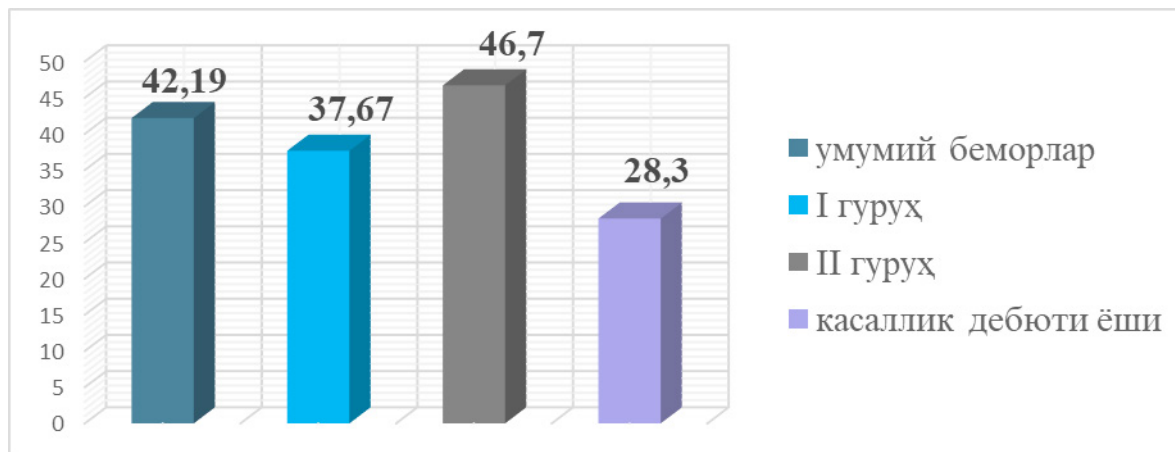
International Society) ва модификацияланган Нью-Йорк ташхис мезонларига тўлақонли мос келувчи 100 нафар бемор иштирок этди.

Тадқиқотда 18 ёшдан кичик ва 60 ёшдан катта бўлган беморлар, ҳомиладорлар, бошқа суяк тизими касаллиги мавжуд бўлган беморлар, ҳамда оғир юрак қон-томир касалликлари ва буйраклар касаллиги бўлган беморлар иштирок этишмади.

Беморлар касалликнинг босқичига кўра икки икки гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳ АСнинг эрта босқичи аниқланган 40 нафар бемордан, иккинчи гуруҳ 60 нафардан иборат касалликнинг ифодаланган ва кечки босқичи аниқланган беморлардан иборат бўлди. 2-гуруҳ ўз навбатида 25 нафар ифодаланган ва 35 нафар кечки босқич АС ташхиси қўйилган беморлардан иборат бўлди. Барча беморларда умум-клиник кўрсаткичлар, лаборатор ва инструментал текширувлардан эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЕЧТ), С-реактив оқсил (С-РО), тос-сон суяклари ва умуртқа поғонаси радиологик текшируви (МРТ ва рентгенография) ўтказилди ва Келгрэн-Лауренс бўйича рентген босқичлари баҳоланди. Натижалар гуруҳларда ўзаро таҳлил қилинди.

#### Натижалар ва муҳокама

Гуруҳларда беморларнинг ёш фарқи таҳлил қилинганида 2-гуруҳ ( $46,7 \pm 2,52$ ) 1-гуруҳга ( $37,67 \pm 0,91$ ) нисбатан деярли 9 ёшга катталиги аниқланди (1-расм). Касаллик ёши дебюти  $28,3 \pm 4,37$  ёшни ташкил этди. Бундан кўринадики, ўз-ўзидан ифодаланган босқичли беморларнинг ёш кўрсаткичи АСнинг эрта босқичига нисбатан катта ёшли беморлардан иборат бўлади.



1-расм. Гуруҳларда беморларнинг ёш тафовути.

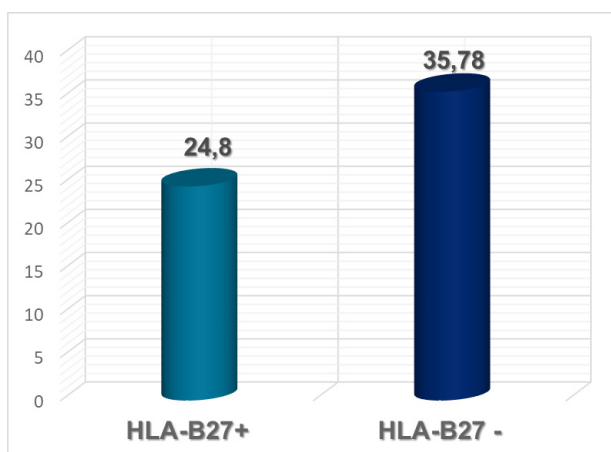
АС касаллигида наслий омилар муҳим аҳамиятга эга. HLA-B27 генининг аниқланиши ASAS 2009 ташхис мезонларида ҳам ўз аксини топган. Тадқиқотда, HLA-B27 гени умумий беморларнинг 86%ида аниқланилган бўлса, гуруҳлараро солиштирилганида I гуруҳда ушбу ген мавжуд бўлган ва мавжуд бўлмаган беморлар қарийб 3,4:1 нисбатда аниқланган бўлса, II гуруҳда бу кўрсаткич 11:1 нисбатни ташкил этди (2-расм).



**2-расм. Гуруҳларда HLA-B27 генининг улуши.**

Ўтказилган сўровномадаги касаллик дебюти ҳақида маълумотлар таҳлил қилинганида, HLA-B27 гени мусбат беморларда дастлабки белгилар ўртача  $24,8 \pm 3,1$  ёшда бошланганлиги қайд этилган бўлса, HLA-B27 гени мавжуд бўлмаган беморларда эса бу кўрсаткич  $35,78 \pm 4,32$  ёшни ташкил этди (3-расм).

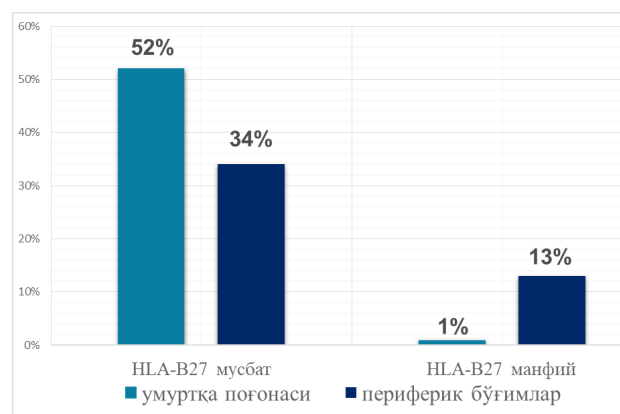
умуртқа поғонаси бўйлаб юқорига кўтарилиши хос саналади. Бундан ташқари, АС сурункали кечганлиги боис, касалликнинг ҳуружи даврида периферик бўғимларнинг ҳам жараёнда иштирок этиши кўп кузатилади.



**3-расм. Анкилозловчи спондилоартритда HLA-B27 генига боғлиқ яллиғланишли бел оғриғи дебюти, ёш.**

Бундан ташқари, HLA-B27 гени мавжуд беморларда касаллик дебюти, аксарият ҳолларда 52% беморларда бел соҳасидан бошланганлиги аниқланган бўлса, ушбу генга мавжуд бўлмаган беморларда, кўпчилик ҳолларда дастлабки белгилар 34% беморларда периферик бўғимларда оғриқ, шиш кўринишида бошланганлиги маълум бўлди (3-расм); ушбу беморларнинг 14%ида тизза бўғимлари, 10%ида болдир-товон бўғимлари шикастланиш ҳолатлари кузатилган. Шу билан бирга, HLA-B27 гени мавжуд беморларда ўзаро тенг улушда яъни 8% беморларда тос-сон ва болдир-товон бўғимларида оғриқ билан касалликнинг илк белгилари пайдо бўлган.

Шў ўринда таъкидлаш жоизки, HLA-B27 гени мавжуд беморларда касалликнинг нисбатан эрта дебюти кузатилиши ва аксарият ҳолларда бел соҳасида оғриқнинг устуворлиги кузатилиши мумкин. АСда касаллик асосан СИБни зарарлаши ҳамда яллиғланиш жараёни ва патоморфологик ўзгаришлар



**4-расм. Анкилозловчи спондилоартрит дебютида HLA-B27 генининг ўрни.**

Беморларда яллиғланишли бел оғриғи дебюти солиштирилганида, HLA-B27 гени мавжуд бўлмаган беморларда, ушбу симптом нисбатан кечроқ намоён бўлганлиги аниқланди, яъни HLA-B27 гени мавжуд беморларда яллиғланишли бел оғриғи тахминан, 10 йил олдинроқ намоён бўлганлиги кузатилди. Тадқиқотимиз давомида шу нарса аниқ бўлдики, HLA-B27 гени мавжуд беморларда яллиғланишли бел оғриғининг дебюти 25 ёшгача бўлган эркаклар орасида энг кўп учрайди. Ёш улғайиб боргани сари яллиғланишли бел оғриғининг намоён бўлиши камайиб боради ва энг кам 45 ёшдан кейин учрайди. 25 ёшгача бўлган HLA-B27 гени мавжуд беморларнинг деярли 73%га яқинида дастлабки яллиғланишли бел оғриғи безовта қилади.

HLA-B27 гени мавжуд гуруҳ беморларида касаллик белгилари нисбатан этароқ намоён бўлганлиги сабабли, HLA-B27 гени мавжуд бўлмаган беморларда касалликни ташхислаш ва белгиларнинг намоён бўлиши нисбатан кечикиши аниқланди. Тадқиқотда, биринчи гуруҳ беморларида увеит 1,12

баробар кўп, энтезитлар эса 1,43 мартага камроқ учраши аниқланди. C-PO ва ЭЧТ миқдорларида ишонarli фарқ ўзгариши топилмади, бу кўрсаткичлар иккала гуруҳда ҳам деярли бир хиллиги аниқланди. Шу билан бирга, AC касаллигининг фаоллик даражасини акс эттирувчи кўрсаткичлар BASDAI, ASDAS<sub>C-PO</sub>, ASDAS<sub>ЭЧТ</sub> каби индексларда HLA-B27 мавжуд бўлган беморларда касаллик фаоллиги нисбатан юқорилиги кузатилди ва BASDAI > 4 кўрсаткичи статистик ишонarli равишда HLA-B27 гени мавжуд бўлган беморларда юқорилиги қайд этилди ( $p < 0,05$ ).

AC касаллигининг асосий белгиларидан бири туннинг иккинчи ярмида бошланувчи оғриқлар ва аксиал оғриқлар ҳисобланади. Ушбу аксиал ва тунги оғриқлар интенсивлиги визуал аналогли шкала кўрсаткичи HLA-B27 гени мавжуд бўлмаган беморларда нисбатан паст интенсивликка эгаллиги аниқланди ( $p < 0,05$ ).

Тадқиқотда СИБ рентгенологик текшируви ўтказилганда, фақатгина II гуруҳ беморларида 1-жадвалдаги кўрсаткичлар аниқланди. II гуруҳда Келлгрэн бўйича II ва III босқич босқич сакроилеит белгилари қолган босқичларга нисбатан қарийб 2 марта кўпроқ аниқланди.

**1-жадвал**

**Сакроилеит Келлгрэн босқичларининг гуруҳларда тақсимланиши**

Сакроилеит рентген босқичлари	Беморлар абс, n=60	%	
II	17	29%	AC эрта босқич n=25
II-III	8	13%	
III	23	38%	AS ифодаланган ва кечки босқич n=35
IV	12	20%	
Жами:	60	100%	

Тадқиқотимизда СИБнинг Келлгрэн бўйича рентгенологик босқичлари ўрганилганида барча беморларда билатерал сакроилеит белгилари аниқланди. HLA-B27 гени мавжуд беморларда 3-босқич устунлик қилган бўлса, HLA-B27 гени мавжуд бўлмаган гуруҳда беморлар орасида 2-босқич асосий улушни эгаллади. Шундай қилиб, HLA-B27 генини тутувчи беморларда структур ўзгаришлар ривожланиши кўпроқ характерли (2-жадвал).

AC касаллигида асосий ўзгаришлар СИБ ва умуртқа поғонасида кечганлиги сабабли, касаллигининг ташхис мезонларида, масалан, Нью-Йорк ташхис мезонида СИБ рентгенологик текшируви, ASDAS ташхис мезонларида эса МРТ текшируви ташхис мезонларига киритилган. Тадқиқотимизда, беморлар СИБ ва умуртқа поғонаси рентгенологик ва МРТ текширувидан ўтказилганда, яллиғланиш ва структур ўзгаришларнинг салмоқли улуши нисбатан HLA-B27 гени мавжуд 2-гуруҳ беморларида аниқланди.

**Натижалар ва муҳокама**

Тадқиқотимизда, HLA-B27 генининг беморларда мавжудлиги натижасида, кузатилиши мумкин бўлган клиник кўринишлар ва касаллигининг оқибатига HLA-B27 генининг таъсири ўрганилди. HLA-B27 гени мавжуд беморларда яллиғланишли бел оғриғи нисбатан эрта бошланиши, касалликка ташхис нисбатан эрта қўйилиши, натижада ташхиснинг кечикиши давомийлиги қисқаришини кузатдик. HLA-B27 гени мавжуд беморларда аксиал симптомлар эртароқ бошланиши характерли эканлиги аниқланди. Туркиялик тадқиқотчиларнинг илмий ишларида ҳам HLA-B27 гени AC касаллигининг эрта намоён бўлишига алоқадорлиги тўғрисида маълумотлар келтирилган [1]. Шу билан бирга ушбу ген мавжуд бўлмаган беморларда энтезитлар учраш частотаси юқорилиги, ҳамда беморлар увеитдан азият чекиш ҳолати кам учраши аниқланди.

Испаниялик тадқиқотчиларнинг илмий изланишларида, оилавий AC ва спорадик ACнинг клиник белгилари солиштирилиб ўрганилган, натижада анамнезида наслий мойиллиги мавжуд беморларда касаллик эртароқ бошланиши ҳамда визуал аналогли шкала (ВАШ) кўрсаткичи спорадик AC беморларига солиштирилганида кўрсаткичлар оғирроқлиги аниқланган. Шу билан бирга, оилавий анамнезга эга бўлган гуруҳда аёллар сонининг нисбатан кўплиги, HLA-B27 гени мавжудлигининг фоизи, увеитнинг учраш частотасининг юқорилиги, тос-сон бўғми эндопротезлаш ҳолатининг нисбатан кўплиги, ҳамда яллиғланишга қарши ностероид воситаларга самарадорликнинг юқорилиги аниқланган [2].

AC касаллигининг тез-тез учраб турадиган экстра-аксиал намоён бўлишида увеит асосий аҳамиятга эга. Касаллик давомийлиги 15 йил ва ундан ортганида увеитнинг учраш эҳтимоллиги ошиб кетади. Қарийб, 15 йиллик касаллик давомийлигига эга беморларнинг қарийб ¼ қисмида увеит учрайди [11]. HLA-B27 гени мавжуд беморлар орасида увеитнинг учраш частотаси нисбатан юқорилиги аниқланди. Баъзи тадқиқотларда, увеитнинг учраш частотаси AC белгилари намоён бўлиши ёки бўлмаслигига боғлиқ бўлмаган ҳолатда, HLA-B27 генининг мавжудлиги билан узвий боғлиқлиги ҳақида маълумотлар берилган [11].

Тадқиқотимизда HLA-B27 гени мавжуд бўлган беморларда BASDAI, ASDAS кўрсаткичлари юқорилиги кузатилди, ammo кўрсаткичлар статистик аҳамиятга эга эмас. Бироқ бундан кўринадики, HLA-B27 гени мавжудлиги касаллик фаоллигини оширади, бироқ аксиал СпАларда ушбу геннинг мавжудлиги касаллик фаоллигини пасайтириши BASDAI индексида ўрганилган [8].

AC касаллигининг ўзига хослиги туннинг иккинчи ярмида бошланувчи аксиал оғриқлардир. Ушбу



оғриқлар интенсивлиги АС касаллигида HLA-B27 гени мавжуд беморларда юқорилиги аниқланди.

Тадқиқотимизда, умуртқа поғонаси ва СИБдаги яллиғланиш белгилари ҳамда структур ўзгаришлар HLA-B27 гени мавжуд беморларда кўпроқ кузатилди. Шуни таъкидлаш керакки, радиологик структур ўзгаришларнинг катта улуши эркаклар орасида кузатилди. АС касаллигида эркак жинси радиологик структур ўзгаришларнинг ривожланишида предиктор хавф гуруҳи саналади [7]. Тадқиқотимизда, HLA-B27 гени эркаклар орасида кўпроқ учраши аниқланди. DESIR когортида аксиал-СпА беморларида HLA-B27 генининг мавжудлиги, фақатгина СИБдаги структур ўзгаришлар нисбатан эртароқ бошланиши мумкинлиги ҳақида маълумотлар келтирилган [4]. Лекин, баъзи манбаларда АС касаллигида структур ўзгаришларнинг пайдо бўлишида асосий омил бу касалликнинг давомийлиги эканлиги келтирилган, ва бу ерда HLA-B27 нинг ўрни муҳимлиги ҳақида маълумотлар келтирилмаган [3].

Касалликнинг давомийлиги ортгани сари беморларда структур ўзгаришларнинг пайдо бўлиш эҳтимоллиги ортиб боради, бу билан бирга увеит частотаси ҳам ошиб боради.

#### Хулоса

Хулоса қилиб айтишимиз мумкинки, АС касаллигида HLA-B27 генининг мавжудлиги касаллик дебютининг, аксиал симптомларнинг эртароқ бошланишига, увеит частотасининг ортишига, умуртқа поғонаси ва сакроилеал битишмада радиологик белгиларнинг чуқурроқ акс этишига сабаб бўлади. HLA-B27 гени мавжуд беморларда касаллик фаоллиги, ҳамда оғриқлар интенсивлиги юқорилигини қайд этиш лозим.

#### Адабиётлар

1. Akkoc N., Yarkan H., Kenar G., Khan M.A. Ankylosing Spondylitis: HLA-B\*27-Positive Versus HLA-B\*27-Negative Disease. *Curr Rheumatol Rep.* - 2017.-№19(5).-26p. doi: 10.1007/s11926-017-0654-8. PMID: 28386763.
2. Almodóvar R., Font P., et al. Phenotypic differences between familial versus sporadic ankylosing spondylitis: a cross-sectional Spanish registry of spondyloarthropathies (REGISPONSER). *Clin Exp Rheumatol.* - 2011.-№29(5).-P.822-7. PMID: 22011437.
3. Arevalo M., Gratacos Masmitja J., et al. REGISPONSER group. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. *Arthritis Res Ther.* -2018.-№3.- Vol.20(1).-P.221. doi: 10.1186/s13075-018-1724-7.
4. Chung H., Machado P., van der Heijde D., D'Agostino M-A., Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann RheumDis.* -2011.-№70.-P.1930-1936. doi: 10.1136/ard.2011.152975.

5. Cortes A., Maksymowych W.P., Wordsworth B.P., Inman R.D., Danoy P., Rahman P., et al. Association study of genes related to bone formation and resorption and the extent of radiographic change in Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis.* -2015.-№74(7).-P.1387-93.

6. Qi J., Li Q., et al. Higher risk of uveitis and dactylitis and older age of onset among ankylosing spondylitis patients with HLA-B\*2705 than patients with HLA-B\*2704 in the Chinese population. *Tissue Antigens.* -2013.-№82(6).-P.380-6. doi: 10.1111/tan.12254. PMID: 24498994.

7. Ramiro S., Stolwijk C., van Tubergen A., van der Heijde D., Dougados M., van den Bosch F., et al. Evolution of radiographic damage in Ankylosing Spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann RheumDis.* -2015.-№74(1).-P.52-9.

8. Rosenbaum J.T., Weisman M.H., et al. HLA-B27 is associated with reduced disease activity in axial spondyloarthritis. *Sci Rep.* -2021. -№10.- Vol.11(1)-P.12331. doi: 10.1038/s41598-021-91829-5. PMID: 34112886; PMCID: PMC8192504.

9. Rudwaleit M., Haibel H., Baraliakos X., Listing J., Märker-Hermann E., Zeidler H., et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheumatism.* -2009.-№60.- P.717-27.

10. Sieper J., Braun J., Dougados M. et al. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers.* - 2015.-№1.-Vol. 15013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.13>

11. Stolwijk C., van Tubergen A., et al. A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* -2015.-№74(1).-P.65-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203582. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23999006.

### АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛОАРТРИТНИНГ ТУРЛИ КЛИНИК БОСҚИЧЛАРИДА HLA-B 27 ГЕНИНИНГ ЎРНИ

Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Саидрасулова Г.В., Мирзалиева А.А.

**Мақсад:** анкилозловчи спондилоартритнинг турли клиник босқичларида HLA – B 27 генининг касалликнинг кечишига таъсирини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** тадқиқотда 2 гуруҳга бўлинган 100та бемор иштирок этди: 1 - гуруҳ эрта босқич Анкилозловчи спондилоартрит билан оғриган 40 бемордан, 2-гуруҳ касалликнинг ривожланган ва кеч босқичи бўлган 60 бемордан иборат эди. **Натижалар:** HLA – B 27 гени бўлган беморларда касаллик 24,8 ёшда, бу генсиз беморларда эса 35,78 ёшда дебют қилинган. Анкилозловчи спондилоартритнинг бошланиши HLA -B 54 гени бўлган беморларнинг 27 % яллиғланишли бел оғриғи билан бошланди, генсиз беморларда эса периферик бўғимларнинг шикастланиши устунлик қилди. **Хулоса:** HLA – B 27 гени бўлган беморлар касалликнинг нисбатан эрта бошланиши, аксиал симптомларнинг устунлиги, юқори оғриқ интенсивлиги, аниқ рентген белгилари ва таркибий ўзгаришларнинг ривожланиши билан ажралиб туради.

**Калит сўзлар:** анкилозловчи спондилоартрит, HLA – B 27, C-реактив оқсил, рентген, МРТ.

## ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Абдуллаев У.С.

## PSORIATIK ARTRITLI BEMORLARDA KARDIOVASKULYAR PATOLOGIYANING INSTRUMENTAL USULLARI KO'RSATKICHLARINI BAHOLASH

Mirahmedova X.T., Dadaboyeva N.A., Abdullayev U.S.

## EVALUATION OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY INSTRUMENTAL METHODS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Mirahmedova H.T., Dadabaeva N.A., Abdullaev U.S.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** yurak-qon tomir patologiyasi bo'lgan psoriatik artrit (PsA) bilan og'rigan bemorlarda instrumental tadqiqotlar natijalarini baholash. **Material va usullar:** tadqiqotda 125 kishi ishtirok etdi va xabardor qilingan yozma rozilikni imzoladi. Barcha bemorlar yurak-qon tomir kasalliklari (YUQTK) va PsA mavjudligiga qarab uch guruhga bo'lingan. 1-guruhga YUQTK bilan asoratlangan PsA bilan og'rigan 62 nafar bemor, 2-guruhga bir vaqtning o'zida yurak-qon tomir kasalliklari bo'lmagan PsA bilan kasallangan 32 nafar bemor kiritilgan. Taqqoslash guruhi PsAsiz YUQTK ning aniq belgilari bo'lgan 31 bemordan iborat edi. **Natijalar:** PsA bilan og'rigan bemorlarda yurak-qon tomir kasalliklari va arterial gipertenziya alohida o'rin tutadi, chunki haqiqiy klinik amaliyotda ular PsA da yurak-qon tomir patologiyasining ob'ektiv kuzatilishi mumkin bo'lgan belgilaridir. **Xulosa:** bemorlarda yurak-qon tomir tizimining holatini har tomonlama baholash uchun EKG, EchoKG va karotid arteriyalarni dupleks tekshirish kabi funktsional tadqiqot usullaridan foydalanish kerak.

**Kalit so'zlar:** psoriatik artrit, arterial gipertenziya, yurak tomirlari kasalligi, instrumental tadqiqot usullari.

**Objective:** To evaluate the results of instrumental studies in patients with psoriatic arthritis (PsA) with cardiovascular pathology. **Material and methods:** 125 individuals took part in the study and signed informed written consent. All patients were divided into three groups depending on the presence of cardiovascular diseases (CVD) and PsA. Group 1 included 62 patients with PsA complicated by CVD, Group 2 included 32 patients with PsA without concomitant CVD. The comparison group consisted of 31 patients with obvious signs of CVD without PsA. **Results:** In patients with PsA, coronary heart disease and arterial hypertension occupy a special place, since in real clinical practice they are objectively traceable markers of cardiovascular pathology in PsA. **Conclusions:** For a comprehensive assessment of the state of the cardiovascular system in patients, it is necessary to use such functional research methods as ECG, EchoCG and duplex examination of the carotid arteries.

**Key words:** psoriatic arthritis, arterial hypertension, coronary heart disease, instrumental research methods.

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание, поражающее суставы, кожу и ногти. За последние несколько десятилетий в понимании и лечении ПсА были достигнуты значительные успехи [1,3]. Однако новые данные свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистая патология может представлять собой важный, но часто игнорируемый аспект этого состояния. ПсА все чаще признается системным воспалительным заболеванием, которое выходит за рамки опорно-двигательного аппарата. Недавние исследования выявили сложную взаимосвязь между ПсА и сердечно-сосудистой патологией [2,4,7].

Исследования неизменно показывают, что у пациентов с ПсА по сравнению с общей популяцией более высокая распространенность различных сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, резистентность к инсулину и метаболический синдром [4-6].

### Цель исследования

Оценка результатов инструментальных исследований у больных псориатическим артритом с кардиоваскулярной патологией.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 125 лиц, подписавших информированное письменное согласие. Все пациенты в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ПсА были рандомизировано распределены на три группы. В 1-ю группу включены 62 больных ПсА, осложненным ССЗ, во 2-ю группу вошли 32 пациента с ПсА без сопутствующих ССЗ. Группу сравнения составил 31 пациент с явными признаками ССЗ без ПсА.

### Результаты исследования

Всем пациентам с целью комплексной оценки состояния кардиоваскулярной системы (КВС) проводились клинические, лабораторные и инструментальные исследования (эхокардиографию, электрокардиографию и дуплексное сканирование сонных артерий). ЭКГ проводили в 12 общепринятых отведениях, при стандартной скорости записи 25 мм/с и амплитуды 10 мм/мВ (табл. 1).

Среди пациентов 1-й группы гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) диагностирована у 32 (51,7%), метаболические, дистрофические и ишемические нарушения – у 27 (43,5%), нарушения ритма и проводимости – у 3 (4,8%). В 3-й группе ГЛЖ зарегистрировано у 3 (4,8%).

стрирована у 16 (51,6%) обследованных, метаболические, дистрофические и ишемические нарушения – у 14 (45,2%), нарушения ритма и проводимости – у 1 (3,2%) (для всех показателей  $p>0,05$ ). То есть

кардиоваскулярные нарушения на ЭКГ выявлены у больных 1-й и 3-й групп.

ЭхоКГ проводилась для анализа и оценки морфофункциональных и структурно-функциональных показателей сердца (табл. 2).

**Таблица 1**

**Показатели ЭКГ у обследованных больных, абс. (%)**

Параметры ЭКГ	1-я группа	2-я группа	4-я группа	Всего
Гипертрофия левого желудочка	32 (51,7)	-	16 (51,6)	48 (38,4)
Метаболические, дистрофические и ишемические нарушения	27 (43,5)	-	14 (45,2)	41 (32,8)
Нарушения ритма и проводимости	3 (4,8)	-	1 (3,2)	4 (3,2)
Итого	62 (100)	-	31 (100)	93 (74,4)

**Таблица 2**

**Показатели ЭхоКГ у обследованных больных, абс. (%)**

Параметры ЭхоКГ	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего
ГЛЖ	32 (51,7)	-	16 (51,6)	48 (38,4)
СДЛЖ	2 (3,2)	-	2 (6,5)	4 (3,2)
ДДЛЖ	13 (20,9)	-	11 (35,5)	24 (19,2)
Нарушения ритма и проводимости	3 (4,8)	-	1 (3,2)	4 (3,2)
Итого	50 (80,7)	-	30 (96,7)	-

Среди обследованных 1-й группы ГЛЖ выявлена у 32 (51,7%), СДЛЖ – у 2 (3,2%), ДДЛЖ – у 13 (20,9%), нарушения ритма и проводимости – у 3 (4,8%). В 3-й группе у 16 (51,6%) пациентов имелась ГЛЖ, у 2 (6,5%) – СДЛЖ, у 11 (35,5%) – ДДЛЖ и у 1 (3,2%) – нарушения ритма и проводимости (для всех показателей  $p>0,05$ ).

При дуплексном исследовании сонных артерий в М- и В-режимах определяли атеросклероз (АС) в общих сонных артериях (ОСА), измеряли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) и выявляли наличие атеросклеротической бляшки (АТБ) (табл. 3).

В 1-й группе у 8 (12,9%) пациентов ТКИМ была в пределах нормы, у 44 (70,9%) – от 0,9 до 1,3, у 10 (16,2%) – более 1,3 мм, у 10 (16,2%) пациентов вы-

явлены АТБ. Средняя ТКИМ в 1-й группе была равна  $1,1\pm 0,3$ . Во 2-й у 17 (53,1%) больных ТКИМ была в пределах нормы, у 15 (46,9%) составляла от 0,9 до 1,3. Пациентов с ТКИМ более 1,3 мм и с АТБ во 2-й группе не было. Средняя ТКИМ во 2-й группе была равна  $0,8\pm 0,2$ . В 3-й группе у 5 (16,1%) больных ТКИМ была в пределах нормы, у 23 (74,2%) варьировала от 0,9 до 1,3, у 3 (9,7%) – была более 1,3 мм, у 3 (9,7%) имелись АТБ. Средняя ТКИМ была равна  $1,1\pm 0,2$ . Средняя ТКИМ во всех группах была равна  $1,0\pm 0,2$ . При этом у 25 (20%) пациентов ТКИМ оставалась в пределах нормы, у 59 (47,2%) составляла от 0,9 до 1,3, у 13 (10,4%) превышала 1,3 мм, у 13 (10,4%) имелись АТБ (для всех показателей  $p>0,05$ ).

**Таблица 3**

**Показатели дуплексного исследования сонных артерий у обследованных больных, абс. (%)**

Параметры дуплексного исследования ОСА	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего
ТКИМ $\geq 0,9$ мм	8 (12,9)	17 (53,1)	5 (16,1)	25 (20)
ТКИМ 0,9-1,3 мм	44 (70,9)	15 (46,9)	23 (74,2)	59 (47,2)
ТКИМ $\leq 1,3$ мм	10 (16,2)	-	3 (9,7)	13 (10,4)
Средняя ТКИМ	$1,1\pm 0,3$	$0,8\pm 0,2$	$1,1\pm 0,2$	$1,0\pm 0,2$
Наличие АТБ	10 (16,2)	-	3 (9,7)	13 (10,4)
Итого	54 (87,1)	15 (46,9)	26 (81,2)	95 (76)

Таким образом, для комплексной оценки состояния кардиоваскулярной системы у больных нужно использовать такие функциональные методы

исследования, как ЭКГ, ЭхоКГ и дуплексное исследование сонных артерий.

## Литература

1. Green A., Shaddick G., Charlton R. et al. Modifiable risk factors and the development of psoriatic arthritis in people with psoriasis // Brit. J. Dermatol. – 2020. – Vol. 182. – P. 714-720.
2. Hansson G.K. Inflammation and atherosclerosis: the end of a controversy // Circulation. – 2017. – Vol. 136. – P. 1875-1877.
3. Holland R., Tillett W., Korendowycz E. et al. Validation of the psoriatic arthritis impact of disease (PsAID) questionnaire and its potential as a single-item outcome measure in clinical practice // Ann. Rheum. Dis. – 2018. – Vol. 77. – P. 343-347.
4. Husted J.A., Thavaneswaran A., Chandran V., Gladman D.D. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis // J. Rheumatol. – 2013. – Vol. 40. – P. 1349-1356.
5. Neiman A.L., Shin D.B., Wang x D.B. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // J. Amer. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 55. – P. 829-834.
6. Polachek A., Touma Z., Anderson M., Eder L. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies – Arthritis Care Res. – 2017. – Vol. 69. – P. 67-74.
7. Puig L. Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19. – P. 58.

## ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Абдуллаев У.С.

**Цель:** оценка результатов инструментальных исследований у больных псориатическим артритом (ПсА) с кардиоваскулярной патологией. **Материал и методы:** в исследовании приняли участие 125 лиц, подписавших информированное письменное согласие. Все пациенты в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ПсА были распределены на три группы. В 1-ю группу включены 62 больных ПсА, осложненным ССЗ, во 2-ю группу вошли 32 пациента с ПсА без сопутствующих ССЗ. Группу сравнения составил 31 пациент с явными признаками ССЗ без ПсА. **Результаты:** у больных ПсА особое место занимает ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, поскольку в реальной клинической практике они являются объективно прослеживаемыми маркерами кардиоваскулярной патологии при ПсА. **Выводы:** для комплексной оценки состояния кардиоваскулярной системы у больных нужно использовать такие функциональные методы исследования, как ЭКГ, ЭхоКГ и дуплексное исследование сонных артерий.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инструментальные методы исследования.



## REVMATOID ARTRITL BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA BUYRAK DISFUNKTSIYASINI O'RGANISH

Mirxamidov M.V., Muhammadiyeva S.M., Shiranova SH.SH., Raxmonov D.N.

## НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Мирхамидов М.В., Мухаммадиева С.М., Ширанова Ш.Ш., Рахмонов Д.Н.

## STUDY OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Mirxamidov M.V., Mukhammadieva S.M., Shiranova Sh.Sh., Raxmonov D.N.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

**Цель:** определение распространенности и факторов, играющих роль в почечной дисфункции у пациентов с ревматоидным артритом в Узбекистане. **Материал и методы:** в исследовании приняли участие 285 пациентов с ревматоидным артритом, находившиеся на стационарном лечении в отделениях кардиоревматологии и ревматологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии и состоявшие на учете в клинике артрологии. Женщины составляли 88,4%, мужчины 11,6%. **Результаты:** возраст пациентов, сахарный диабет, артериальная гипертензия и сывороточный уровень С-реактивного белка РБ ассоциировались с ухудшением функции почек при однофакторном анализе. Пациенты с рСКФ ниже 60 мл/мин имели более длительную продолжительность заболевания, в среднем 11 лет ( $\pm 7,7$ ) по сравнению с 6,4 года ( $\pm 6,1$ ) у пациентов с рСКФ более 90 мл/мин. **Выводы:** для лучшего понимания заболевания необходимо проспективное исследование биопсии почек у пациентов с ревматоидным артритом с протеинурией и/или гематурией.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, поражение почек, лекарственные препараты, протеинурия, гематурия.

**Objective:** To determine the prevalence and factors playing a role in renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis in Uzbekistan. **Material and methods:** 285 patients with rheumatoid arthritis who were hospitalized in the departments of cardiorheumatology and rheumatology of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy and registered in the arthrology clinic took part in the study. Women made up 88.4%, men 11.6%. **Results:** Patient age, diabetes mellitus, hypertension, and serum CRP levels were associated with worse renal function on univariate analysis. Patients with eGFR less than 60 mL/min had longer disease duration, with a mean of 11 years ( $\pm 7.7$ ) compared with 6.4 years ( $\pm 6.1$ ) for patients with eGFR greater than 90 mL/min. **Conclusions:** A prospective study of renal biopsies in rheumatoid arthritis patients with proteinuria and/or hematuria is needed to better understand the disease.

**Key words:** rheumatoid arthritis, kidney damage, drugs, proteinuria, hematuria.

Ревматоид артрит (РА) dunyodagi eng keng tarqalgan revmatologik kasalliklardan biridir. Katta yoshlilarning 0,5-1% ga ta'sir qilishi mumkin va sinovit va tizimli yallig'lanish bilan tavsiflanadi. Kasallikning xavfini oshirishi mumkin bo'lgan boshqa ekologik omillarga qo'shimcha ravishda, holatlarning 50 foizida genetik moyillik mavjud [1].

RA da buyrak shikastlanishining tarqalishi 20 dan 50% gacha o'zgarib turadi, bu birinchi navbatda kasallik jarayonining o'zi bilan bog'liq bo'lgan glomerulonefritning (GN) har xil turlari yoki kamroq tez-tez revmatoid vaskulit va uzoq muddatli yallig'lanish holati tufayli amiloidoz sifatida namoyon bo'lishi mumkin [3,5].

RA ni davolash uchun ishlatiladigan dorilar buyrak shikastlanishi bilan ham bog'liq. GN ning eng ko'p qayd etilgan turlariga mezangioproliferativ, fokal va diffuz proliferativ va membranali GN kiradi. Nefroskleroz Rевматоид артритли bemorlarda otopsiyada eng ko'p uchraydigan topilma hisoblanadi. Papiller nekroz va interstitsial nefrit ham kuzatilishi mumkin va ular asosan steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilar (NYAQV) va penitsilaminni qo'llash bilan bog'liq [2].

RA bilan og'rigan bemorlarni umumiy aholi bilan solishtirganda, buyrak funksiyasining buzilishi va surunkali buyrak kasalligi (SBK) ko'proq. Yaponiyada

revmatik kasalliklarning milliy ma'lumotlar bazasidan foydalangan holda (iR-net in Japan-NinJa tadqiqoti 2012) taxminan glomerulyar filtratsiya darajasi (GFD) mavjud bo'lgan RA bilan kasallangan etti mingga yaqin bemorni baholadi va bemorlarda GFD boshqa umumiy aholiga qaraganda pastroq ekanligini aniqladi. surunkali buyrak kasalligining turli bosqichlari bilan. Frantsiya va Tayvanda o'tkazilgan yana ikkita tadqiqot shuni ko'rsatdiki, RA bilan og'rigan bemorlarda SBK va buyrak disfunktsiyasi keng tarqalgan [4,6].

RA bilan og'rigan bemorlarda buyrak disfunktsiyasining dastlabki bosqichlarini baholash uchun sarum kreatinin darajasini emas, balki sistatin C darajasini qo'llash foydali bo'lishi mumkin. Sato va boshqalarga ko'ra, u RA bilan og'rigan bemorlarda ikkilamchi amiloidoz holatlarini bashorat qilishi mumkin bo'lgan GFDdagi oldingi o'zgarishlarni aniqlashi mumkin. Sistatin C darajalari, shuningdek, metotreksat bilan davolanishdan keyin RA bemorlarida miyelosuppressiya xavfini taxmin qilishi mumkin [8,9].

Kasallikni erta nazorat qilish buyraklarning shikastlanish xavfini va GFD ning potentsial pasayishini kamaytirishi mumkin. RA bilan og'rigan bemorlarda GFD pasayishining sekinlashishi va shuning uchun bu bemorlarda GH rivojlanishini sekinlashtirishga biologik NYAQVlardan foydalanish orqali erishish mumkin. RA da

SBK rivojlanishini nazorat qilish ushbu populyatsiyada yurak-qon tomir asoratlari va o'limni kamaytirishga yordam beradi[17].

Bizning tadqiqotimizda, boshqa tadqiqotlardan farqli o'laroq; Biz RA bilan og'rikan bemorlarda buyrak aralashuvi tez-tez uchramasligini va kasallik faolligi bo'lgan yoki bo'lmagan keksa yosh bu bemorlarda buyrak funksiyasiga ta'sir qiluvchi eng muhim omil ekanligini aniqladik. Keks a yosh bilan; odamlar odatda nefronlarni va buyraklar faoliyatini yo'qotadi, shuning uchun yosh va buyrak funksiyasini talqin qilishda ehtiyotkorlik bilan harakat qilish kerak, chunki bizning bemorlarimizning o'rtacha yoshi 54 yoshni tashkil qiladi, bu JSST yosh guruhlarini tasnifiga ko'ra yosh aholi sifatida hisobga olinadi, shuning uchun faqat yosh buyrak disfunktsiyasini tushuntira olmaydi.

Yallig'lanish belgisi, kasallik faolligining belgisi sifatida SRO, shuningdek, bizning tadqiqotimizda buyrak disfunktsiyasining muhim prognozchisi bo'lgan.

AG va QD faqat univariant tahlil bilan ahamiyatli edi. Ushbu topilmalar Yaponiya va Frantsiyadagi boshqa kesma tadqiqotlari bilan solishtirish mumkin [14]. Biroq, bizning tadqiqotimizda bemorlarning soni nisbatan kam bo'lganligi sababli, buyrak disfunktsiyasining tarqalishi boshqalarga qaraganda kamroq edi[16].

RA patogenezini yaxshiroq tushunish bilan, muntazam rejimlarga chidamli bo'lgan RA bemorlarini davolash uchun yangi dorilar joriy etildi. Biologik vositalar RA simptomlari va belgilarini yaxshilagan, shuningdek suyaklar destruksiyasining oldini olishga yordam bergan. Bizning tadqiqotimizda bemorlar soni kam bo'lsa-da; RA uchun oltin standart terapiya bo'lgan metotrekstat ( $P = 0,034$ ) va RA bemorlarida yallig'lanish kaskadini bostiradigan o'simta nekrozi omili a II tip retseptorlari IgG1 sintez oqsili Etanercept ( $P = 0,015$ ) olganlar boshqa terapevtik vositalar bilan solishtirganda buyrak funksiyasi yaxshiroq edi.

Bemorlarimizdan 3 nafari proteinuriya, mikroskopik gematuriya va buyrak funksiyasining buzilishi uchun buyrak biopsiyasidan o'tkazildi; 2 IgA nefropatiyasini va bitta fokal segmental glomerulosklerozni (FSGS) ko'rsatdi. Bizning biopsiya topilmalarimiz umumiy patologik topilma bo'lmasa-da [6], Nakano va boshqalar [7]. Mezangial GN bilan kasallangan holatlarning deyarli yarmida IgA cho'kishi haqida xabar berishdi. FSGS uchun ham xuddi shunday, bu NYAQV kabi RA ni davolashda yoki RA bilan bog'liq yallig'lanish jarayonining natijasi sifatida ishlatiladigan dorilar bilan bog'liq bo'lishi mumkin [15].

Buyrak biopsiyalarining past darajasi RA ning aniq gistopatologik o'zgarishlarini aniq aniqlash imkoniyatini cheklaydi. RA buyrak kasalligining so'nggi bosqichiga sabab bo'ladimi yoki yo'qligini kichik namuna va qisqa muddatli kuzatuv dizayni tufayli aniqlash mumkin emas.

Bizning umidimiz, ko'p markazli istiqbolli tadqiqotda bemorlarning kengroq guruhini uzoqroq kuzatuv bilan jalb qilishdir, bu bizga buyraklar ta'sirining spektrini, buyrak disfunktsiyasining tarqalishini, shuningdek, RAd a buyrak kasalligi uchun genetik va ekologik xavf omillarini yaxshiroq aniqlash imkonini beradi. Bu, agar mavjud bo'lsa, SBK rivojlanishini kechiktirish uchun

eng yaxshi davolash usullarini aniqlashga yordam beradi. Buyrak biopsiyalaridan foydalanish SBK va RA bilan og'rikan bemorlarda yaxshiroq gistologik va patologik tushuntirish uchun tavsiya etilishi mumkin.

#### Tadqiqot maqsadi

RA bilan kasallangan Ozbekistonlik bemorlarda buyrak disfunktsiyasida tarqalish va yuzaga kelish omillarini aniqlash.

#### Material va usullar

Tadqiqotda Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasining kardiorevmatologiya va revmatologiya bo'limlariga yotqizilgan va artrologiya klinikasida ro'yxatga olingan 285 nafar RA bilan kasallangan bemor ishtirok etdi. Yoshi, jinsi, komorbidiyalari, kasallikning davomiyligi, dori-darmonlar va laboratoriya natijalari to'plangan va RA faolligi baholangan. 285 bemordan to'plangan ma'lumotlar ayollarning 88,4% va 11,6% erkaklar ustunligini ko'rsatdi. Kasallikning o'rtacha davomiyligi 6,7 yil. Yosh, QD, AG va sarum SRO bir o'zgaruvchan tahlilda buyrak funksiyasining yomonlashishi bilan bog'liq edi. 44 bemor (18,8%) mikroskopik gematuriya, 16 (6,9%) bemorda proteinuriya va faqat 5 (2,1%) bemor mikroskopik gematuriya va proteinuriya bilan murojaat qilgan. KFD  $<60$  ml / min bo'lgan bemorlarda KFD  $>90$  ml / min ( $P = 0,001$ ) bo'lganlar uchun 6,4 yil ( $\pm 6,1$ ) bilan solishtirganda o'rtacha 11 yil ( $\pm 7,7$ ) kasallik davomiyligi uzoqroq edi.

Tadqiqot 1987 yilda qayta ko'rib chiqilgan Amerika revmatologiya kolleji tasniflash mezonlariga ko'ra RA tashxisi qo'yilgan bemorlarni o'z ichiga oldi [9], chunki u 2010 yilgi tasnifga qaraganda ancha aniqroq va eroziv kasalliklarni bashorat qila oladi [10,11]. Bemorlar klinikada kamida bir yil kuzatilgan.

Elektron yozuvlarimiz yordamida to'plangan ma'lumotlarga quyidagilar kiradi: bemorlarning demografik ma'lumotlari, kasallikning davomiyligi, birgalikda kasalliklarning mavjudligi va kasallik bilan bog'liq nogironlik. RA bilan bog'liq faol dorilar ham qayd etilgan. Laboratoriya ma'lumotlariga eritrotsitlar cho'kindi jinsi tezligi (ECHT), C-reaktiv oqsil (SRO), sarum kreatinin va siydik tahlillari kiradi. Revmatoid omil (RF) va/yoki antitsiklik sitrulinlangan peptid antikorlari (Anti-CCP) mavjudligi qayd etildi va bemorlar laboratoriya ma'lumotnomalari qiymatlari asosida ijobiy yoki salbiy deb belgilandi.

Izlanishga kirish vaqtida revmatoid artritis kasalligining faolligi qo'ydagi indekslardan foydalangan holda baholandi: 28 bo'g'imdagi kasallik faolligi ko'rsatkichi (DAS28) va Klinik kasalliklar faolligi indeksi (KKFI). DAS28 28 bo'g'imlarda shish va noziklik mavjudligi, ECHT va bemorning global salomatligi haqidagi ma'lumotlarni birlashtiradi. KKFI bemor va shifokorning kasallik faolligining global bahosiga qo'shimcha ravishda tekshirilgan 28 bo'g'imdagi tender va shishgan bo'g'imlarni o'z ichiga oladi (0-10 sm vizual analog shkalada).

Bemorlar kasallik faolligi bo'yicha DAS28 va KKFI ko'rsatkichlari asosida to'rt toifaga bo'lingan, ma'lumotlar o'zaro bog'liq bo'lmaganda yomonroq balldan foydalangan. Remissiya DAS 28  $\leq 2,6$  yoki KKFI  $\leq 2,8$  sifatida tasniflangan; past kasallik faolligi DAS 28  $\leq 3.2$  yoki

KKFI  $\leq 10$  sifatida tasniflangan; DAS  $28 \leq 5.1$  yoki KKFI  $\leq 22$  bo'lsa, o'rtacha kasallik faolligi; yuqori kasallik faolligi, agar DAS  $28 > 5.1$  yoki KKFI  $> 22$  [12].

Glomerulyar filtratsiya tezligi Surunkali buyrak kasalligi epidemiologiyasi tenglamasi (SBK-EPI) [13] yordamida hisoblab chiqilgan.

Buyrakning shikastlanishi gematuriya va/yoki 3 oy oralig'ida kamida 2 marta siydik tahlilida  $\geq +1$  proteinuriya va/yoki KFD  $< 60$  ml/min [7,14] mavjudligi sifatida aniqlandi. buyrak biopsiyalari; ko'rsatkichlar va natijalar ham qayd etilgan.

Gipertenziya (AG) kamida bitta og'iz orqali yuboriladigan antihipertenziv dori va/yoki sistolik qon bosimi  $> 140$  mmHg yoki diastolik qon bosimi  $> 90$  mmHg [15,16] qo'llanilishi sifatida ta'riflangan.

Qandli diabet (QD) og'iz orqali qabul qilinadigan gipoglikemik vositalar va / yoki insulin terapiyasidan foydalanish sifatida tavsiflangan.

**Statistik tahlil:** Ma'lumotlar uzluksiz o'zgaruvchilar uchun o'rtacha va standart og'ish ( $\pm SD$ ) va kategorik o'zgaruvchilar uchun foizlar yordamida tasvirlangan. Uzluksiz o'zgaruvchilarning vositalari mustaqil talabning t-testi yordamida baholandi.

Ko'p o'zgaruvchan logistik regressiya tahlili buyrak disfunktsiyasining bog'liqligini baholash uchun foydalanilgan bog'liq o'zgaruvchi va turli xil mustaqil o'zgaruvchilar bir o'zgaruvchan tahlilda muhim xavf omillari, shuningdek, klinik jihatdan ahamiyatli deb hisoblangan omillar. Barcha tahlillar STATA/MP, 14.0 versiyasi (Stata Corp LLC, College Station, TX, AQSh) yordamida amalga oshirildi.

Buyrak disfunktsiyasi RA O'zbekiston aholisida keng tarqalgan emas va o'zgaruvchan ko'rinishlarga ega. Kasallikning yoshi va davomiyligi, agar mavjud bo'lsa, SBK rivojlanishida katta rol o'ynaydi. RA bilan og'rikan bemorlarda buyrak biopsiyalarini baholash bo'yicha kelajakdagi istiqbolli tadqiqotlar zarur.

**Natijalar va muhokama**

Tadqiqotga revmatoid artritli jami 285 nafar bemor kiritilgan. Ro'yxatga olish paytida bemorlarning o'rtacha yoshi 54,5 yoshni tashkil etdi. Ayol va erkaklarning foiz nisbatida ayollar ustunligi kuzatildi; 88,4% va 11,6% mos ravishda, asosiy xususiyatlar uchun 1-jadvalga qarang.

**1-jadval**

**Asosiy xususiyatlar**

Asosiy xususiyatlar	
Yosh, o'rtacha	( $\pm SD$ ) 54,5 ( $\pm 14,8$ )
Jins: Erkak	33 (11,6%)
Ayol	252 (88,4%)
Qandli diabet	48 (16,8%)
Gipertenziya	71 (24,9%)
ACEi $\dagger$ /ARB	24 (9,1%)
§ SBK-Epi ( $\pm SD$ )	97,1 ( $\pm 22,5$ )
¶ DAS 28 ( $\pm SD$ )	4,8 ( $\pm 1,5$ )
KKFI ( $\pm SD$ )	19,6 ( $\pm 13,4$ )
†† ECHT ( $\pm SD$ ),	42,0 ( $\pm 22,9$ )

‡‡ SRO ( $\pm SD$ ),	49,9 ( $\pm 79,5$ )
Revmatoid omil, n (%)	125 (43,8%)
ph Anti-CCP, n (%)	115 (40,3%)

Oltita bemorda (2,1%) buyrak funktsiyasi buzilganligi aniqlandi (proteinuriya, gematuriya va KFD  $< 60$  ml/min). Ushbu bemorlarda KFD  $> 90$  ml/min ( $P = 0,001$ ) bo'lganlarda 6,4 yilga ( $\pm 6,1$ ) nisbatan o'rtacha 11 yil ( $\pm 7,7$ ) bilan uzoqroq kasallik davomiyligi qayd etilgan. KFD yoshi bilan teskari korrelyatsiyaga ega ekanligi aniqlandi, SRO, QD va AG bir o'zgaruvchan tahlilda buyrak funktsiyasining yomonlashishi bilan bog'liq edi. 44 bemor (18,8%) mikroskopik gematuriya, 16 (6,9%) bemorda proteinuriya va faqat 6 (2,1%) mikroskopik gematuriya va proteinuriya bilan murojaat qilgan. RF pozitivligi va mikroskopik gematuriya yoki P qiymatlari mos ravishda 0,85 va 0,2 bo'lgan proteinuriya o'rtasida hech qanday bog'liqlik topilmadi. Gematuriya yoki proteinuriya bilan kasallangan bemorlarda DAS 28 yoki KKFI ko'rsatkichlari o'rtacha yoki yuqori bo'lganligi aniqlangan bo'lsa-da, bu ko'rsatkichlar va buyrak funktsiyasi buzilishi o'rtasida sezilarli korrelyatsiya aniqlanmagan. Proteinuriya va mikroskopik gematuriya bilan og'rikan bemorlar uchun DAS 28 bo'yicha o'rtacha ball mos ravishda  $4,5 \pm 1,6$  va  $4,9 \pm 1,5$ , KKFI bo'yicha o'rtacha ball esa  $16,7 \pm 10,5$  va  $21,9 \pm 14,2$  edi. DAS 28 va har bir proteinuriya va mikroskopik gematuriya o'rtasidagi bog'liqlik uchun P qiymatlari mos ravishda 0,42 va 0,88 edi. KKFI uchun bu mos ravishda 0,47 va 0,63 edi.

Kasallik faolligini ball tizimi bo'yicha solishtirish ko'rsatdi; 26 bemor (9,1%) KKFI yordamida 28 va 20 (7%), past faollik bilan 19 (6,7%), 108 (37,9%) va o'rtacha faollik bilan 102 (35,8%) bilan remissiyada. va 132 (46,3%) va yuqori kasallik faolligi bilan 97 (36,5%).

QD bemorlariga kelsak, 5 bemorda mikroskopik gematuriya ( $P = 0,68$ ) va faqat 1 bemorda proteinuriya ( $P = 0,87$ ) bor edi. AG bilan og'rikan bemorlarda 8 ta mikroskopik gematuriya ( $P = 0,83$ ), gipertenziv bemorlarning hech biri proteinuriyaga ega emas edi.

Ko'p o'lchovli tahlilda faqat yosh (OR 1,1,  $P < 0,001$ ) va SRO (OR 1,2,  $P < 0,001$ ) buyrak funktsiyasining yomonlashishi bilan sezilarli darajada bog'liq edi, Jins (OR 0,6,  $P = 0,48$ ), siydik chiqarish kabi boshqa omillar oq-sil (OR 1.0,  $P = 0,08$ ) va kasallik faolligi ko'rsatkichlari buyrak disfunktsiyasining prognozi emas edi.

Taqdimotda 48,2% qo'shma og'riqlar uchun NYAQVlarning turli dozalarida, 235 (82,5%) bemor glyukokortikoidlar, 106 bemor (37,2%) Sulfasalazin (SSZ), 3 (1%) Leflunomid, 6 (2,1%). Infliximabda, 27 (9,5%) Etanercept, 26 (9,1%) Adalimumab, 29 (10,2%) Rituximab, 16 (6,9%) Metotreksat (MTX), 8 (2,8%) Azatioprin va 26 (11,1%) bemorlar NYAQVlarni qabul qilishni davom ettirdilar.

Oxirgi kuzatuvda 32 (13,7%) bemorda mikroskopik gematuriya, 22 (9,4%) bemorda proteinuriya va 7 (3%) bemorda mikroskopik gematuriya va proteinuriya bor edi. Oxirgi kuzatuvda KFD taqdimotdagi 97,1 ml/min ga nisbatan 93,2 ml/mi ( $\pm 22,3$ ) ni tashkil etdi.

**Xulosa**

Tadqiqotimizda buyraklarning shikastlanishi va RA da disfunktsiya kamdan-kam uchraydi; Kelajakda

buyrak faoliyati yo'qolishining oldini olish, asoratlar va o'limni kamaytirish uchun uni kasallikning dastlabki bosqichlarida ertaroq aniqlash kerak. Kasallikni yaxshiroq tushunish uchun proteinuriya va / yoki gematuriya bilan og'riqan RA bemorlarida buyrak biopsiyasini istiqbolli o'rganish kerak.

### Adabiyotlar

1. Балабанова Р.М. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 // Современная ревматология. – 2019. – №13(4). – С. 11–17.74 ISSN2181-7812 www.tmajournals.uz
2. Белов Б.С. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens // Современная ревматология. – 2019. – № 13(3). – С. 102–108.
3. Каратеев Д.Е. Современные принципы ведения больных с ревматоидным артритом // Медицинский совет. –2017. –№17. –С.92–100.
4. Насонов Е.Л. Ингибиторы Янус-киназа при иммуно-воспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57(1). – С.8–16.
5. Сорока Н.Ф. Ревматоидный артрит, ассоциированный с инфекцией Chlamydia pneumoniae // Здоровоохранение. Healthcare. 2019. – №2. – С. 5–10.
6. Alawneh K.M., Khassawneh B.Y., Ayesh M.H., Smadi M. Rheumatoid arthritis in Jordan: a cross sectional study of disease severity and associated comorbidities. Therapeut. Clin. Risk Manag. -2014.-№10.-P.363–366. doi: 10.2147/tcrn.S62954.
7. Agha R., Abdall-Razak A., Crossley E., Dowlut N., Iosifidis C., Mathew G., for the STROCSS Group The STROCSS 2019 guideline: strengthening the reporting of cohort studies in surgery. Int. J. Surg. - 2019.-№72.-P.156–165.
8. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. -1988.-№31.-P.315–324.
9. Aletaha D., Smolen J. The simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (KRFI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Rheumatol. 2005.-№23.-P.100–108.
10. Braun A., Zeier M. Rheumatoid arthritis and the kidney: uneasy companions. Nephron Clin. Pract. - 2004.-№96.-P.105–106. doi: 10.1159/000077371.
11. Berglin E., Dahlqvist S.R. Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. Scand. J. Rheumatol. - 2013.-№42.-P.362–368. doi: 10.3109/0300974.2.2013.776103.
12. Durando M., Tiu H., Kim J.S. Sulfasalazine-induced crystalluria causing severe acute kidney injury. Am. J. Kidney Dis. -2017.-№70.-P.869–873. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.05.013.
13. Muthukumar P., Dhanapriya J., Gopalakrishnan N., Dine-shkumar T., Sakthirajan R., Balasubramanian T. Evaluation of renal lesions and clinicopathologic correlation in rheumatoid arthritis. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. - 2017.-№28.-P.44–50. doi: 10.4103/1319-2442.198118.
14. Liu Y., Wen H.Y., Wang L.H., Wang C. Focal segmental glomerulosclerosis lagged behind the onset of rheumatoid arthritis by 7 years: a case report and literature review. Medicine (Baltim.)- 2017.-№96.-P.5789. doi: 10.1097/md.0000000000005789.
15. Muthukumar P., Dhanapriya J., Gopalakrishnan N., Dine-shkumar T., Sakthirajan R., Balasubramanian T. Evaluation of renal lesions and clinicopathologic correlation in rheumatoid arthritis. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. -2017.-№28.-P.44–50. doi: 10.4103/1319-2442.198118.
16. Kasturi S., Goldstein B.L., Malspeis S., Karlson E.W., Costenbader K.H. Comparison of the 1987 American College of Rheumatology and the 2010 American College of Rheumatology/European League against rheumatism criteria for classification of rheumatoid arthritis in the nurses' health study cohorts. Rheumatol. Int. - 2014.-№34.-P.407–411. doi: 10.1007/s00296-013-2865-2.
17. Widemann B.C., Adamson P.C. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. Oncol. -2006.-№11.-P.694–703. doi: 10.1634/theoncologist.11-6-694.

### РЕВМАТОИД АРТРИТ БИЛАН ОГ'РИГАН БЕМОРЛАДА БУЙРАК ДИСФУНКЦИЙАСИНИ О'РГАНИШ

Mirxamidov M.V., Muhammadiyeva S.M., Shiranova S.H., Raxmonov D.N.

**Maqsad:** O'zbekistonda RA bilan og'riqan bemorlar orasida buyrak disfunktsiyasining tarqalishi va rol o'ynagan omillarini aniqlash. **Material va usullar:** tadqiqotda Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasining kardiorevmatologiya va revmatologiya bo'limlariga yotqizilgan va artrologiya klinikasida ro'yxatga olingan 285 nafar revmatoid artritli bemor ishtirok etdi. Ayollar 88,4%, erkaklar 11,6%. **Natijalar:** bemorning yoshi, qandli diabet, gipertenziya va zardobdagi reaktiv oqsil (RO) darajalari bir o'zgaruvchan tahlilda buyrak funktsiyasining yomonlashishi bilan bog'liq edi. eGFR Glomerulyar filtratsiya tezligi 60 ml / min dan kam bo'lgan bemorlarda kasallikning davomiyligi uzoqroq bo'lib, o'rtacha 11 yil ( $\pm 7,7$ ) eGFR Glomerulyar filtratsiya tezligi 90 ml / min dan ortiq bemorlar uchun 6,4 yil ( $\pm 6,1$ ) bilan solishtirganda. **Xulosa:** kasallikni yaxshiroq tushunish uchun proteinuriya va / yoki gematuriya bilan og'riqan revmatoid artritli bemorlarda buyrak biopsiyalarini istiqbolli o'rganish kerak.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, buyrak shikastlanishi, dorilar, proteinuriya, gematuriya.





**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВИТАМИНОМ D И МАРКЕРАМИ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Мухаммадиева С.М., Мирхамидов М.З., Урокова З.У., Исраилов А.А.

**D VITAMINI VA REVMAOID ARTRIT KASSALIGI FAOLLIK MARKERLARI O'RTASIDAGI BOG'LIQLIK**

Muhammadiyeva S.M., Mirhamidov M.Z., O'roqova Z.U., Israilov A.A.

**RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D AND MARKERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY**

Mukhammadieva S.M., Mirkhamidov M.Z., Uroqova Z.U., Israilov A.A.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** revmatoid artrit bilan og'riqan bemorlarda D vitamini holatini va D vitamini darajasi va kasallik faolligi belgilari o'rtasidagi munosabatni baholash. **Material va usullar:** revmatoid artrit bilan og'riqan 40 nafar bemorda 25-gidroksivitamin D3 darajasi o'lchandi. D vitamini etishmovchiligi Xalqaro tibbiyot instituti va Endokrinologiya qo'mitasi tasnifiga muvofiq aniqlandi. Klinik amaliyot protokollarini o'rnatish, 25-gidroksivitamin D3, C-reaktiv oqsil va ESR. **Natijalar:** asosiy va nazorat guruhidagi bemorlarda 25(OH)D3 darajasi mos ravishda  $16,46 \pm 1,08$  va  $26,3 \pm 1,7$  ng/ml ( $p < 0,001$ ), C-reaktiv oqsil miqdori  $8,6 \pm 1,57$  mg/l (normal  $< 3$  mg/l), ESR –  $38,0 \pm 4,6$  mm/soat). 25(OH)D3 darajasi DAS28 (korrelyatsiya koeffitsienti  $-0,083$ ), shuningdek, C-reaktiv oqsil va ESR (korrelyatsiya koeffitsienti  $-0,115$  va  $-0,18$ ) bilan salbiy bog'liq edi. **Xulosa:** revmatoid artrit bilan og'riqan bemorlarda juda ko'p tarqalgan D vitamini etishmovchiligi kasallikning og'irligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. D vitamini osteoporozning oldini olish uchun ham, revmatoid artritli bemorlarda og'riqni yo'qotish uchun ham kerak bo'lishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** kasallikning faolligi, revmatoid artrit, D vitamin.

**Objective:** To evaluate vitamin D status in patients with rheumatoid arthritis and the relationship between vitamin D levels and markers of disease activity. **Material and methods:** In 40 patients with rheumatoid arthritis, the level of 25-hydroxyvitamin D3 was measured; vitamin D deficiency and insufficiency were determined according to the classification of the International Institute of Medicine and the Endocrinology Committee for the Establishment of Clinical Practice Protocols, 25-hydroxyvitamin D3, C-reactive protein and ESR. **Results:** The level of 25(OH)D3 in patients of the main and control groups was  $16.46 \pm 1.08$  and  $26.3 \pm 1.7$  ng/ml, respectively ( $p < 0.001$ ), the content of C-reactive protein was  $8.6 \pm 1.57$  mg/l (normal  $< 3$  mg/l), ESR –  $38.0 \pm 4.6$  mm/h). The level of 25(OH)D3 was negatively correlated with DAS28 (correlation coefficient  $-0.083$ ), as well as with C-reactive protein and ESR (correlation coefficient  $-0.115$  and  $-0.18$ , respectively). **Conclusions:** Vitamin D deficiency, which is highly prevalent in patients with rheumatoid arthritis, may be associated with disease severity. Vitamin D may be needed both to prevent osteoporosis and to relieve pain in patients with rheumatoid arthritis.

**Key words:** disease activity, rheumatoid arthritis, vitamin D.

До недавнего времени считалось, что доминирующей функцией активной формы витамина D (кальцитриола) является его влияние на кальций-фосфорный гомеостаз, однако последние исследования доказали его плеiotропное действие на многочисленные физиологические процессы. В подавляющем большинстве случаев кальцитриол осуществляет свое влияние через рецепторы к витамину D (VDR), которые находятся более чем в 40 тканях-мишенях. Последние исследования доказали, что VDR находятся в первичных лимфоидных органах – тимусе и костном мозге, то есть в местах дифференциации клеток иммунной системы, а также в мононуклеарах, дендритных, антиген-несущих и активированных В-клетках, в CD4+Т-клетках и нейтрофилах. Активация VDR в клетках иммунной защиты ведет к транскрипции генов и инициирует каскад процессов антипролиферативного и иммунорегулирующего направления.

Учитывая, что дефицит витамина D (ДВД) связан с обострением Th1-опосредованного иммунного ответа, специалисты проявляют интерес к изучению роли витамина D в патогенезе развития ревматоидного ар-

трита (РА), влияния дефицита витамина D на прогрессирование и течение, а также на результаты лечения заболевания. Витамин D – секостероидный гормон, участвующий в метаболизме костей и кальция. Он участвует в регуляции гомеостаза кальция, поскольку регулирует всасывание кальция из желудочно-кишечной системы [8]. Неклассические действия витамина D в настоящее время обсуждаются. Установлено иммуномодулирующее действие витамина D [4,5].

Ревматоидный артрит – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, характеризующееся воспалением преимущественно периферических суставов; эрозивно-деструктивным, прогрессирующим, симметричным полиартритом в сочетании с системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов. В патогенезе РА ведущую роль играют аутоиммунные процессы и продукция большого количества провоспалительных цитокинов и простагландинов [1].

В последние годы появились данные о роли дефицита витамина D в развитии РА. Роль Т-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов в патогенезе

РА была дополнительно доказана терапевтической эффективностью методов, влияющих как на Т-, так и на В-лимфоциты, а именно биологических агентов. В последнее время обсуждается роль дефицита витамина D в патогенезе РА, а также взаимосвязь между дефицитом витамина D и активностью РА [9]. РА – воспалительное заболевание, характеризующееся обострениями и ремиссиями, причем обострения характеризуются болью.

Дефицит витамина D вовлечен в патогенез аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа и рассеянный склероз. Снижение потребления витамина D связано с повышенной восприимчивостью к развитию РА.

#### Цель исследования

Оценка статуса витамина D у пациентов с РА и взаимосвязи между уровнем витамина D и маркерами активности заболевания.

#### Материал и методы

Под наблюдением были 40 пациента с РА, которые включались в исследование по мере поступления на обследование в поликлинику отделения ревматологии Ташкентской медицинской академии. Все пациенты соответствовали классификационным критериям РА Американского колледжа ревматологов/Европейской лиги по борьбе с ревматизмом 2010 г. [2]. 40 пациентов контрольной группы были сопоставимы по возрасту и полу. Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование, которое включало общий и биохимический анализ крови, определение уровня ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом, антител к циклическому цитруллиновому пептиду (А-ССР) с помощью проточной цитофлуориметрии. Скорость оседания эритроцитов измеряли методом Вестергрена. DAS28-СОЭ рассчитывали с помощью

формулы, которая учитывает показатель СОЭ и количество отекающих и болезненных суставов по 28/28 шкале (DAS28). Дополнительно рассчитывали индекс боли по вопроснику оценки здоровья (HAQ), оценку боли проводили по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Уровень 25-гидроксивитамина D3 (25(OH)D3) у 40 пациентов с РА измеряли с помощью радиоиммунного анализа (РИА) с использованием двухэтапной процедуры. Первый этап включал быструю экстракцию 25(OH)D и других гидроксированных метаболитов из сыворотки или плазмы ацетонитрилом. После экстракции обработанные образцы анализировали с помощью конкурентного радиоиммунного анализа с использованием антитела, специфичного к 25(OH)D. Образец, антитело и индикатор инкубировали в течение 90 минут при температуре 20-25°C. Разделение фаз осуществлялось после 20-минутной инкубации при 20-25°C со вторым комплексом, осаждающим антитела. Чтобы уменьшить неспецифическое связывание, после инкубации перед центрифугированием добавляли буфер. Окончательное измерение проводилось с помощью гамма-счетчика производства Packard. Чувствительность анализа составляла менее 1,6 нг/мл. Выход 25(OH)D3 составил примерно 100%. Точность внутри партии и между партиями составляла соответственно менее 12% и менее 11%.

Статистический анализ проводился с использованием пакета Statistica 6.0. Для сравнения группы пациентов с контролем использовался t-критерий Стьюдента. Для анализа связи между показателями активности заболевания и уровнем 25(OH)D3 был проведен регрессионный анализ.

#### Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов в зависимости от активности заболевания представлена в таблице.

Таблица

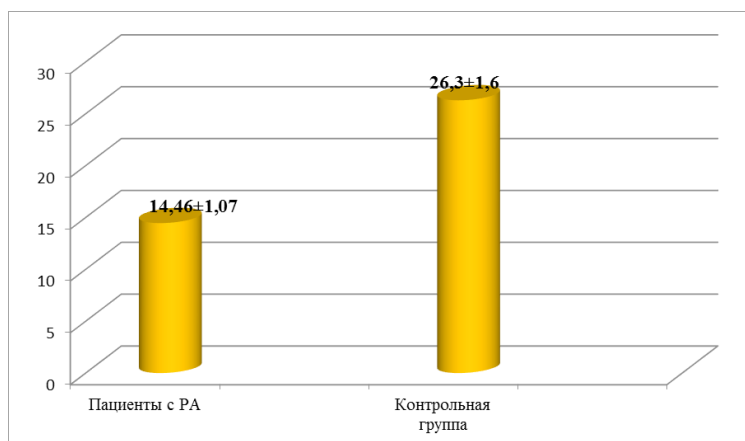
Клинико-лабораторная характеристика пациентов с РА в зависимости от активности заболевания

Показатель	Активность заболевания, степень		
	I, n=9	II, n=18	III, n=13
Возраст, лет	48,44±10,34	54,46±10,21	54,85±13,22
Длительность заболевания, лет	8,67±4,55	9,22±6,72	7,40±5,46
Длительность утренней скованности, мин	83,33±65,00	177,36±125,17	193,13±127,83
Количество болезненных суставов	48,78±9,56	49,14±12,0	53,23±9,55
Количество отекающих суставов	36,40±17,35	40,98±15,99	41,67±13,69
Средняя доза метотрексата, мг	12,72±2,93	11,16±2,59	12,12±2,86
Средняя доза преднизолона, мг	7,25±4,84	9,12±3,74	11,70±6,07 <sup>a</sup>
СОЭ, мм/ч	12,83±7,03	23,77±9,44 <sup>b</sup>	45,37±12,79 <sup>b</sup>
СРБ, мг/л	4,22±3,67	16,76±23,86 <sup>c</sup>	69,60±101,64 <sup>c</sup>
DAS28-СОЭ, од.	6,13±0,61	6,71±0,70 <sup>a</sup>	6,89±1,03 <sup>c</sup>
Hb, г/л	127,28±14,38	122,73±16,46 <sup>c</sup>	110,52±16,50 <sup>c</sup>

Примечание. а –  $p < 0,05$ , б –  $p < 0,01$ , в –  $p < 0,001$  – по сравнению с группой пациентов, у которых была I степень активности РА.

У пациентов с РА уровень 25(OH)D3 оказался ниже, чем у лиц контрольной группы: 25(OH)D3 составил  $14,46 \pm 1,07$  нг/мл (среднее значение  $\pm$  стан-

дартная ошибка среднего (SEM), диапазон 7,00-44,8 и  $26,3 \pm 1,6$  нг/мл, диапазон 6,8-80,0 нг/мл в основной и контрольной группах;  $p < 0,001$ ) (рисунок).



**Рисунок. Уровень 25-гидроксивитамина D3 (нг/мл) у пациентов с РА и у лиц контрольной группы.**

В сыворотке крови у 54,8% пациентов с РА отмечался дефицит витамина Д (ДВД), у 37,6% – недостаточность витамина Д (НВД), у 14,0% обследованных обнаружен тяжелый ДВД (уровень 25(OH)D ниже 10 нг/мл.

Изучение среднего уровня 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с разной степенью активности РА показало, что у пациентов с I степенью активности РА содержание 25(OH)D в сыворотке крови было достоверно выше, чем у обследованных с III степенью ( $22,59 \pm 9,74$  против  $16,55 \pm 9,26$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), и существенно не отличалось от такового у пациентов со II степенью активности РА ( $19,4 \pm 8,6$  нг/мл;  $p > 0,05$ ).

По результатам исследования установлено, что риск иметь высокую активность РА достоверно увеличивается при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (OR=3,00 (ДИ 95%: 1,01-8,86;  $p < 0,05$ ).

При изучении лабораторных маркеров активности РА установлена взаимосвязь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и показателем DAS28-СОЭ ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,001$ ), СОЭ ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ) и уровнем С-реактивного белка ( $r = -0,24$ ,  $p = 0,05$ ). Не обнаружено такой связи между уровнем ревматоидного фактора и 25(OH)D в сыворотке крови ( $r = -0,07$ ,  $p = 0,66$ ) и А-ССР и 25(OH)D в сыворотке крови ( $r = -0,04$ ,  $p = 0,77$ ).

Полученные результаты соответствуют данным других исследователей. Так, в исследовании здоровья женщин Айовы, проведенном L. Merlino и соавт. [10], были проанализированы данные проспективного когортного исследования с участием 29368 женщин в возрасте 55-69 лет. L. Merlino и его коллеги обнаружили, что большее потребление витамина D может быть связано с меньшим риском развития РА. За 11 лет наблюдения было зарегистрировано 152 случая РА. Было обнаружено, что большее потребление витамина D обратно пропорционально связано с риском развития РА. Обратная связь была очевидна как для диетического, так и для дополнительного витамина D.

В мета-анализе исследований, оценивающих связь между потреблением витамина D и риском РА, G. Song, S. Bae, Y. Lee [12] показали связь между потреблением витамина D и заболеваемостью РА без гетерогенности между исследованиями. Когортные исследования

включали 215757 участников и 874 случая РА. Было обнаружено, что у лиц из группы с самым высоким уровнем общего потребления витамина D риск развития РА на 24,2% ниже, чем у лиц из группы с самым низким уровнем потребления. Мета-анализ подгрупп также показал значительную связь между приемом добавок витамина D и заболеваемостью РА. Напротив, недавнее исследование не обнаружило связи между потреблением витамина D и риском РА [3]. В настоящем исследовании более низкие уровни витамина D по сравнению с контрольной группой наблюдались у когорты пациентов с РА.

В настоящем исследовании наблюдалась обратная связь между уровнем витамина D и активностью заболевания РА. В нескольких исследованиях оценивалась связь между уровнем витамина D и активностью РА. В исследовании с участием 1191 пациента с РА и 1019 пациентов из контрольной группы M. Rossini и соавт. [11], обнаружили обратную связь между уровнем витамина D и активностью заболевания при РА. P. Welsh и соавт. [15] обнаружили, что дефицит витамина D связан с активностью заболевания при РА. Y. Braun-Moscovici и соавт. [6] не выявили корреляции между уровнем витамина D и активностью заболевания среди 85 пациентов с РА. Однако в целом у их испытуемых наблюдалась высокая активность заболевания и низкие уровни 25(OH)D3, что объясняет высокий уровень дефицита витамина D, что могло повлиять на результат исследования и отсутствие корреляции с активностью заболевания.

#### **Заключение**

Известно, что витамин D вызывает иммунологическую толерантность [6]. Таким образом, дефицит витамина D может нарушить иммунную толерантность и вызвать развитие аутоиммунных заболеваний, таких как РА. Витамин D обладает иммуномодулирующими свойствами, воздействуя на иммунную систему как эндокринным, так и паракринным образом. По-видимому, он регулирует иммунный ответ с помощью различных механизмов, таких как снижение презентации антигена, ингибируя профиль провоспалительных Т-хелперов 1 типа и индуцируют регуляторные Т-клетки. 1,25(OH)2D3 подавляет про-

лиферацию и продукцию иммуноглобулинов и замедляет дифференцировку предшественников В-клеток в плазматические клетки. Эти данные подтверждают роль дефицита витамина D в развитии и прогрессировании аутоиммунных воспалительных состояний в целом и РА в частности. Тем не менее, есть данные, показывающие, что витамин D может подвергаться негативному воздействию при острой реакции, то есть его уровни могут снижаться на фоне воспаления, например, при активном РА. Несмотря на это, лечение ритуксимабом при РА не влияло на уровень витамина D, хотя и снижало показатели воспаления [7].

Добавки витамина D были предложены как средство, индуцирующее иммунную толерантность и, таким образом, предотвращающее развитие аутоиммунных заболеваний [14]. Недавно при РА была предложена комбинация противоревматических препаратов с витамином D [9]. Пациенты с РА склонны к остеопорозу и страдают от боли в период обострения заболевания. Добавление витамина D было предложено пациентам с РА для профилактики и лечения остеопороза, а также из-за его возможного влияния на активность заболевания [13].

#### Выводы

1. Имеются достоверные коррелирующие взаимосвязи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и показателями активности ревматоидного артрита: DAS28-COЭ ( $r=-0,36$ ,  $p<0,001$ ), СОЭ ( $r=-0,26$ ,  $p<0,05$ ) и уровнем С-реактивного белка ( $r=-0,24$ ,  $p<0,05$ ).

2. Дефицит витамина D увеличивает риск высокой активности ревматоидного артрита в три раза по сравнению с группой пациентов с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови более 20 нг/мл (ОР=3,00 (ДИ 95%: 1,01-8,86;  $p<0,05$ )).

3. Дефицит витамина D можно рассматривать как один из факторов, способствующих ухудшению течения ревматоидного артрита, который обосновывает включение препаратов витамина D в комплексную терапию ревматоидного артрита.

#### Литература

1. Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А., Азимова М.М., Сибиркина М.В. Факторы риска развития ревматоидного артрита // Тер. вестн. Узбекистана. – 2021. – №4. – С. 186-192.
2. Aletaha D., Neogi T., Silman A. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62: P. 2569-2581.
3. Baker J., Baker D., Toedter G. et al. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. – 2017. – Vol. 30. – P. 658-664.
4. Bartley J. Vitamin D: emerging roles in infection and immunity // Exp. Rev. Anti Infect. Ther. – 2010. –Vol. 8. – P. 1359-1369.
5. Bikle D. Vitamin D regulation of immune function // Vitam. Horm. – 2011. – Vol. 86. – P. 1-21.
6. Braun-Moscovici Y., Toledano K., Markovits D. et al. Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? // Rheumatol. Int. – 2016. –Vol. 31. – P. 493-499.
7. Hasan E., Olusi S., Al-Awadhi A. et al. Effects of rituximab treatment on the serum concentrations of vitamin D and interleukins 2, 6, 7, and 10 in patients with rheumatoid arthritis // Biologics. – 2012. – Vol. 6. – P. 31-35.

8. Holick M. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives // Curr. Drug. Targets. – 2011. – Vol. 12. – P. 4-18.

9. Karimov M.Sh., Eshmurzaeva A.A., Marufhanov Kh.M. Features of the prevalence of rheumatoid arthritis (literature review) // Centr. Asian J. Med. – Vol. 2021 (Issue 3). – P. 29-36.

10. Merlino L., Curtis J., Mikuls T. et al. Iowa Women's Health Study Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study // Arthritis Rheum. – 2014. – Vol. 50. – P. 72-77.

11. Rossini M., Maddali Bongi S., La Montagna G. et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability // Arthritis Res. Ther. – 2016. –Vol. 12. – P. R216.

12. Song G., Bae S., Lee Y. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis // Clin. Rheumatol. – 2012. –Vol. 2.

13. Varena M., Manara M., Cantatore F. et al. Determinants and effects of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. – 2012. – Vol. 30. – P. 714-719.

14. Weiss S. Bacterial components plus vitamin D: the ultimate solution to the asthma (autoimmune disease) epidemic? // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127. – P. 1128-1130.

15. Welsh P., Peters M., McInnes I. et al. Vitamin D deficiency is common in patients with RA and linked to disease activity, but circulating levels are unaffected by TNF $\alpha$  blockade: results from a prospective cohort study // Ann. Rheum. Dis. – 2019. – Vol. 70. – P. 1165-1167.

#### ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВИТАМИНОМ D И МАРКЕРАМИ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Мухаммадиева С.М., Мирхамидов М.З., Урокова З.У., Исраилов А.А.

**Цель:** оценка статуса витамина D у пациентов с ревматоидным артритом и взаимосвязи между уровнем витамина D и маркерами активности заболевания. **Материал и методы:** у 40 пациентов с ревматоидным артритом измеряли уровень 25-гидроксивитамина D3, дефицит и недостаточность витамина D устанавливали согласно классификации Международного института медицины и Комитета эндокринологов по созданию протоколов по клинической практике, 25-гидроксивитамина D3, С-реактивного белка и СОЭ. **Результаты:** уровень 25(OH)D3 у пациентов основной и контрольной групп составил соответственно  $16,46\pm 1,08$  и  $26,3\pm 1,7$  нг/мл ( $p<0,001$ ), содержание С-реактивного белка –  $8,6\pm 1,57$  мг/л (норма  $<3$  мг/л), СОЭ –  $38,0\pm 4,6$  мм/ч). Уровень 25(OH)D3 отрицательно коррелировал с DAS28 (коэффициент корреляции  $-0,083$ ), а также с содержанием С-реактивного белка и СОЭ (коэффициент корреляции соответственно  $-0,115$  и  $-0,18$ ). **Выводы:** дефицит витамина D, который широко распространен у пациентов с ревматоидным артритом, может быть связан с тяжестью заболевания. Витамин D может быть необходим как для профилактики остеопороза, так и для облегчения боли у пациентов с ревматоидным артритом.

**Ключевые слова:** активность заболевания, ревматоидный артрит, витамин D.

**ASSESSMENT OF FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF GOUT IN ELDERLY WOMEN**

Nabieva D.A., Tashpulatova M.M.

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

Набиева Д.А., Ташпулатова М.М.

**KEKSA AYOLLARDA PODAGRANING KLINIK KECCHISH XUSUSIYATLARINI BAHOLASH**

Nabiyeva D.A., Tashpulatova M.M.

*Tashkent Medical Academy*

**Цель:** изучение особенностей подагры в ее дебюте у женщин пожилого возраста. **Материал и методы:** под наблюдением были 50 больных с первичной подагрой (25 мужчин и 25 женщин) на основании критериев S. Wallace и соавт. Больных разделили на 2 группы: 1-я – 27 больной старше 60 лет, 2-я – 23 больных моложе 60 лет. Средний возраст дебюта подагры в 1-й группе составил  $55 \pm 4,2$  года, во 2-й –  $45 \pm 5,0$  года. **Результаты:** длительность заболевания в обеих группах в среднем составляла 6 лет. Артрит I плюснефалангового сустава в дебюте болезни в 1-й и во 2-й группах диагностирован соответственно в 75 и 65% случаев. Хронический артрит в 1-й группе диагностирован у 14 (50%) пациентов, во 2-й – у 10 (45%). Топфусы при обследовании выявлены соответственно в 21 и 37%. Диуретики принимали 14 (50%) и 11 (47%) больных. Артериальная гипертензия выявлена у 6 (25%) обследованных 1-й группы и у 17 (40%) – 2-й. Число больных с ожирением в двух группах было сопоставимо (41 и 43%). **Выводы:** основные клинические особенности подагры свойственны пожилым так же, как и более молодым пациентам. Сердечно-сосудистые заболевания в дебюте подагры чаще отмечаются в пожилом возрасте.

**Ключевые слова:** подагра, пожилой возраст, артериальная гипертензия, острый инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность.

**Maqsad:** keksa ayollarda paydo bo'lgan podagraning xususiyatlarini o'rganish. **Material va usullar:** S.Wallace va boshqalarning mezonlari asosida birlamchi podagra bilan kasallangan 50 bemor (25 erkak va 25 ayol) kuzatildi. Bemorlar 2 guruhga bo'lingan: 1-chi – 60 yoshdan oshgan 27 nafar bemor, 2-chi – 60 yoshgacha bo'lgan 23 nafar bemor. 1-guruhda podagraning o'rtacha boshlanish yoshi  $55 \pm 4,2$  yil, 2-guruhda  $45 \pm 5,0$  yil. **Natijalar:** ikkala guruhdagi kasallikning davomiyligi o'rtacha 6 yil. 1 va 2-guruhlarda kasallikning boshlanishida birinchi metatarsofalangeal bo'g'imning artriti mos ravishda 75 va 65% hollarda tashxis qo'yilgan. 1-guruhdagi surunkali artriti 14 (50%) bemorda, 2-guruhda - 10 (45%) bemorlarda aniqlangan. Tekshiruv davomida mos ravishda 21 va 37% da tofi aniqlangan. Diuretiklar 14 (50%) va 11 (47%) bemor tomonidan qabul qilingan. 1-guruhda tekshirilganlarning 6 tasida (25%), 2-guruhda 17 tasida (40%) arterial gipertenziya aniqlangan. Ikki guruhdagi semiz bemorlarning soni o'xshash edi (41 va 43%). **Xulosa:** podagraning asosiy klinik belgilari keksa bemorlarga ham, yosh bemorlarga ham xosdir. Podagra boshlanishida yurak-qon tomir kasalliklari ko'proq keksalikda kuzatiladi.

**Kalit so'zlar:** podagra, qarilik, arterial gipertenziya, o'tkir miokard infarkti, surunkali buyrak yetishmovchiligi.

Gout is a systemic tophi disease with the deposition of monosodium urate crystals in various tissues and their inflammation in individuals with hyperuricemia (HU) caused by environmental and/or genetic factors [1]. According to population studies, humanity entered the 3<sup>rd</sup> millennium with a significant burden of rheumatic diseases, and their prevalence tends to increase [4]. One such disease is gout.

Scientific experience allows us to consider gout in the context of the current pathology of modern society, despite its long history and vivid clinical picture. To traditional risk factors (RFs), such as male gender, consumption of red meat and alcohol, were added an increase in life expectancy, components of metabolic syndrome (MS), the use of diuretics, primarily loop diuretics, low doses of acetylsalicylic acid (ASA), cyclosporine, the presence of chronic kidney diseases. A. Luk and P. Simkin [13] note that gout has become “more democratic”, affecting representatives of various socio-economic groups. The well-known features of its pathogenesis are changing in modern realities: along with a proven increase in prevalence, some age-related features of gout are noted. These include obvious sex dif-

ferences, the greater clinical significance of excessive alcohol intake, a frequent association with renal failure and the predominance of hypoexcretion compared with overproduction of uric acid (UA), frequent tophi forms [5], multiple nature of arthritis [7], possible prodromal phenomena [9], localization of tophi in the area of Heberden's nodes. In addition, in elderly patients, differential diagnosis with septic arthritis is often necessary, which may require emergency hospitalization in a surgical hospital before the diagnosis is verified [10].

It should be noted that there are few scientific works on the study of the characteristics of the course of gout in different age categories, and their data are vague and contradictory.

**The purpose** of this study is to determine the characteristics of gout in its onset in old aged female patients.

**Materials and methods**

The study included 50 patients with primary gout (25 men and 25 women) based on the criteria of S. Wallace et al. [15]. The patients were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> - 27 patients over 60 years old, 2<sup>nd</sup> group - 23 patients under 60 years old. The average age of onset of

gout in group 1 was 55±4.2 years, in group 2 - 45±5.0 years.

All patients were questioned on such parameters as taking diuretics (regardless of the drug and dose), small doses of ASA, the presence of arterial hypertension (AH), 2 type of diabetes mellitus (2DM), obesity, chronic renal failure (CRF), coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF), previous myocardial infarction (MI).

Using a questionnaire, the joints involved in the first attack of gout were determined. All patients underwent a clinical blood test, urine test, 24-hour urine test, and the glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the formula (GFR, ml/min = minute diuresis, ml/min • creatinine in urine, μmol/l • 1000/creatinine in serum, μmol/l).

During clinical examination, the number of affected joints and tophi was determined.

Statistical analysis of the data was carried out using the Statistica 8.0 application package (StatSoft. Inc., USA). The results are presented in the form of means and standard deviations (M±SD) for quantitative characteristics that have a normal distribution, in other cases - in the form of median and quartile range (Me [Q1; Q3]). To compare two independent groups, the nonparametric Mann-Whitney test was used; qualitative indicators in the groups were compared by analyzing contingency tables using the χ<sup>2</sup> method using a two-sided Fisher test.

## Results and discussion

The duration of the disease in group 1 was 6.0 [3.0; 9.0] years, in group 2 - 5.0 [2.4; 7.6] years (p=0.31).

There were no significant differences in the prevalence of most of the studied parameters in the groups. Thus, the debut in both groups was the first metatarsophalangeal joint, traditional for this pathology: in the 1<sup>st</sup> group in 14 (50%) patients, in the 2<sup>nd</sup> in 10 (45%). The number of tophi forms during examination in both groups did not differ significantly: in 21% patients in group 1 and in 37% in group 2. The proportion of chronic gouty arthritis was also comparable with the onset of the disease at the age of over 60 years and before 60 years: 50 % and 45%. The number of people taking non-steroidal anti-inflammatory drugs also did not differ significantly: 23 (86%) and 12 (51%) in groups 1 and 2, respectively.

Patients of group 1 took low doses of ASA significantly more often than patients of group 2 - 20 (79%) and 7 (14%), respectively (p=0.013). In addition, patients in group 1 were also slightly more likely than patients in group 2 to take diuretics - 14 (49%) and 10 (41%), respectively (p=0.11).

Obesity, DM2, and hypertension occurred with equal frequency at onset at ages both younger and older than 60 years (see table).

Table

Clinical characteristics of patients with gout, %

Parameters	1st group, n=27	2nd group, n=23	p
Taking diuretics	49	35	0,11
Taking NSAIDs	45	33	0,14
Taking ASA	37	14	0,0079
AH	45	33	0,14
IHD	77	31	0,00001
History of MI or stroke	35	12	0,0095
CHF	45	18	0,0053
Obesity	41	43	1,0
DM-2	15	10	0,55
Chronic renal failure	26	18	0,47
Debut in I joint - metatarsophalangeal	77	61	0,089
Chronic arthritis	37	39	1,0
Presence of tophi forms	21	37	0,12

Note. Data are presented as the absolute number of patients, %.

Significant differences were obtained by comparing the frequency in patients with coronary artery disease, heart failure and cardiovascular complications (MI, stroke). Thus, in the 1<sup>st</sup> group, 77% of 27 patients had coronary artery disease, in the 2<sup>nd</sup> group - in 31% of 23 (p<0.0001). Similar data were obtained when comparing the prevalence of CHF: in the 1<sup>st</sup> group in 45%, in the 2<sup>nd</sup> in 18%; p=0.001, as well as previous MI or stroke: in the 1<sup>st</sup> group in 35% patients, in the 2<sup>nd</sup> in 12%; p=0.009).

## Discussion

As noted above, few works have been devoted to a comparative analysis of the characteristics of gout in elderly and young patients; This is mainly a description of individual clinical cases, for example, in the work of P. Dieppe [8].

The influence of age on the course of gout was studied in the most detail in the study by V.G. Barskova et al. However, it did not analyze the age of patients at the onset of gout [2].

The duration of gout in both groups in our work turned out to be comparable, which made it possible to more clearly compare the studied parameters. One of the most interesting data from our study is that the number of patients taking diuretics in both groups was comparable at the onset of gout in both elderly and middle age.

It is known that taking diuretics is an independent risk factor for the development of gout. So, according to M.S. Eliseeva et al., this risk factor is observed very often even in young patients, especially in women [3]. The most commonly taken diuretic drugs in women are loop diuretics (almost 50% of the women examined took furosemide), while 10 out of 29 women had no indications for their use: diuretics were taken independently for the purpose of body correction and weight loss. Men were more likely to take thiazide and thiazide-like diuretics.

The clinical significance of the hyperuricemic effect of diuretics was proven in a study involving more than 1000 people over 65 years of age: the average levels of uric acid concentration in the blood serum were significantly higher in those who regularly took diuretics compared to those who did not use drugs of this group (0.361 and 0.281 mmol/l respectively). In addition, according to the data obtained, of 107 patients with HU, 82% took diuretics [6].

Thus, the definition of clear indications for prescribing diuretics as a risk factor for the development of gout, and educational work among patients about severe side effects are relevant at the present time [11].

Despite the fact that the use of diuretics is considered one of the main factors in the increase in the incidence of gout, there is also an opposite opinion. Thus, H. Janssens et al. [12] believe that the risk factors for the development of gout, which practitioners need to pay attention to, are rather pathological conditions for the treatment of which diuretics were used - hypertension and other cardiovascular diseases (CVD). An increase in sUA levels, even if it does not lead to the development of gout, is associated with an increased risk of the onset and progression of hypertension [16]. Moreover, the presence of headache in patients with gout turned out to be significantly higher in old age than in other age categories [7].

However, there are diametrically opposite data: the risk of developing hypertriglyceridemia against the background of HU is more pronounced in young people and women [14]. Our study confirmed the connection between gout and the presence of hypertriglyceridemia, regardless of the age at its onset. Since the order of occurrence of these diseases has not been studied chronologically, we cannot accurately determine which of them has a greater impact on the development of the other, but, of course, this is mutual influence.

IHD, a history of myocardial infarction, and CHF were 2-3 times more common in representatives of group 1, which corresponds to data obtained by other authors [5]. However, there is evidence of the effect of HU on the development of CVD in younger patients [6].

The use of small doses of ASA as an antiplatelet agent is significantly higher in the group of elderly patients. Antiplatelet agents, in particular ASA, are an essential component of the treatment of diseases associ-

ated with atherosclerosis and lead to a decrease in the functional activity of the kidneys [10].

MK acts not only as an independent predictor of IHD and overall mortality in patients at risk of developing CVD [9], but also as a marker of preclinical atherosclerosis in individuals without CVD [4]. Despite the abundance of data on the frequent presence of coronary artery disease in gout sufferers, the question of the true nature of this relationship still remains open: whether HU has a direct effect on the development of IHD or whether it is indirect and due to the influence of HU on the development of hypertension and atherosclerosis [11]. On the one hand, UA provokes endothelial damage, platelet adhesion and the development of atherosclerosis, leading to CVD [3], on the other, an increase in the level of UA, which is an antioxidant, is considered in the literature as a protective mechanism that prevents lipid peroxidation in conditions of the development of CVD [11]. In this case, HU, which is a consequence of the presence of CVD, can explain the higher prevalence in patients with the onset of gout in old age and with concomitant diseases.

Gouty arthritis is also associated with an increased risk of developing myocardial infarction, which is independent of the presence of factors such as metabolic syndrome, diuretic use, and CVD [7]. Thus, among older Canadians, a high risk of developing MI in women suffering from gout has been noted [10].

According to our study, CHF is significantly more common with the onset of gout in old age, and obesity was equally common (49 and 43%, respectively) in both groups. It should be noted that obesity has been associated with gout for many centuries, and now, along with type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia, it is considered one of the important factors causing the increase in the incidence of this pathology. In our recent study, it turned out that obesity as a risk factor for the development of gout was observed equally often, regardless of the age of the patients at its onset [5].

ZDM was equally common in our groups, as in the authors [6], but in contrast to the data of other researchers [1].

CRF was slightly more common in patients with the onset of gout at the age of 60 years (26 and 18%, respectively), but the differences were not significant.

Kidney damage in gout is often associated with age, duration of the disease, concomitant pathology, and in some cases determines the prognosis of its course. In the elderly, the functional activity of the kidneys decreases; it is influenced by the use of ASA as a prophylaxis of thrombus formation, hypertension, and hyperglycemia [9].

Chronic gouty nephropathy is not considered to be caused solely by HU. A connection between chronic kidney damage and the presence of diseases associated with hyperuricemia, primarily hypertension, is postulated [8].

However, an experimental model of GU in rats showed the possibility of inducing hypertension, arteriopathy and damage to the interstitial tissue of the kidneys by mechanisms not related to the deposition of UA crystals, but by influencing the synthesis of renin by the juxtaglomerular apparatus, reducing the activity of neuronal NO synthase in the macula densa [4]. In this case,

it is necessary to remember that although GU is an obligate sign of gout, it does not always lead to it. In addition, the in vivo model of HU did not lead to the development of gout. Perhaps, with an increase in the number of observed patients, the ratio of cases of chronic renal failure in the elderly and young will change and will give us the opportunity to more reliably assess this parameter.

It is necessary to emphasize the frequent presence of hypertriglyceridemia, 2 type of diabetes mellitus, and coronary heart disease in gout as part of a multimorbid status, which enhances the manifestation and increases the frequency of gout attacks. According to the literature, the cardiometabolic background in patients with gout increases their risk [16].

Our data indicate approximately the same prevalence of combined pathology in both groups. However, if the presence of several diseases in patients of the 1<sup>st</sup> group can be explained by age, then the comparable frequency of several forms of pathology, not typical for young people, in the 2<sup>nd</sup> group, namely obesity, hypertension, 2DM, chronic renal failure, may indicate their connection with gout, as shown abroad [14].

### Conclusion

1. Thus, the first joint in both groups was more often the first metatarsophalangeal joint, which certainly facilitates the diagnosis of gout, and the main clinical features of gout are characteristic of elderly patients as well as younger patients. The age of patients at the onset of gout does not determine significant differences in clinical features with a comparable duration of its course in young and elderly patients. The number of tophi forms also did not differ at the onset of gout in both young and old age. Tophi are one of the reliable signs of gout; their presence can be an indicator of both its severity and the lack of systematic treatment. Chronic arthritis was observed equally often in both groups.

2. In addition to the expected conclusion about the high frequency of diuretic use, the presence of hypertension, 2 type of diabetes mellitus, obesity and chronic renal failure, our data suggest the influence of these factors on the course of gout, regardless of the age of the patients. Of course, large population studies are needed to definitively answer the question about the characteristics of the course of gout in different age groups. Currently, gout remains one of the most interesting subjects of study: despite its advanced age, it is more than modern, and the pathology that accompanies it only forces us to pay more attention to its prevention and treatment in both young and old aged women.

### References

1. Атаханова Л.Е., Цурко В.В., Булеева И.М. и другие. Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной терапии // *Соврем. гевматол.* – 2007. – Vol. 1. – P. 13-18.
2. Барскова В.Г., Кудаева Ф.М., Якунина И.А., Насонова В.А. Клинические особенности подагры у пожилых людей // *Клин. геронтол.* – 2006. – №2. – С. 11-14.
3. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г. Факторы риска подагры: гендерные различия // *Науч.-практ. ревматол.* – 2011. – Vol. 6. – P. 27-30.
4. Bieber J.D., Terkeltaub R.A. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 2400-2414.
5. Chen S.Y., Chen C.L., Shen M.L. Manifestations of metabol-

ic syndrome associated with male gout in different age strata // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 1453-1457.

6. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 742-748.

7. De Scheerder I.K., van de Kraay A.M., Lamers J.M. et al. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation // *Amer. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – P. 392-395.

8. Dieppe P.A. Investigation and management of grief in the young and elderly // *Ann. Rheum. Dis.* – 1991. – Vol. 50. – P. 263-266.

9. Fam A.G. Gout in the elderly. Clinical presentation and treatment // *Drugs Aging.* – 1998. – Vol. 13, №3. – P. 229-243.

10. Geiderman J.M. An elderly woman with a warm, painful finger // *West J. Med.* – 2000. – Vol. 172, №1. – P. 51-52.

11. Hootman J.M., Helmick C.G. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 226-229.

12. Janssens H.J.E.M., van de Lisdonk E.H., Janssen M. et al. Gout, not induced by diuretics? A case control study from primary care // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 65, №8. – P. 1080-1083.

13. Luk A.J., Simkin P.A. Epidemiology of Hyperuricemia and Gout // *Amer. J. Manag. Care.* – 2005. – Vol. 11. – P. 435-442.

14. Simkin P.A., Campbell P.M., Larson E.B. Brief report: Gout in Heberden's nodes // *Arthritis Rheum.* – 1983. – Vol. 26. – P. 97-104.

15. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout // *Arthritis Rheum.* – 1977. – Vol. 20. – P. 895-900.

16. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65, №10. – P. 1301-1311.

## ASSESSMENT OF FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF GOUT IN ELDERLY WOMEN

Nabieva D.A., Tashpulatova M.M.

**Objective:** To study the characteristics of gout at its onset in elderly women. **Material and methods:** 50 patients with primary gout (25 men and 25 women) were observed based on the criteria of S. Wallace et al. The patients were divided into 2 groups: 1st – 27 patients over 60 years old, 2nd – 23 patients under 60 years old. The average age of onset of gout in the 1st group was 55±4.2 years, in the 2nd group – 45±5.0 years. **Results:** The duration of the disease in both groups averaged 6 years. Arthritis of the first metatarsophalangeal joint at the onset of the disease in groups 1 and 2 was diagnosed in 75 and 65% of cases, respectively. Chronic arthritis in group 1 was diagnosed in 14 (50%) patients, in group 2 – in 10 (45%). Tophi were detected during examination in 21 and 37%, respectively. Diuretics were taken by 14 (50%) and 11 (47%) patients. Arterial hypertension was detected in 6 (25%) of those examined in group 1 and in 17 (40%) in group 2. The number of obese patients in the two groups was comparable (41 and 43%). **Conclusions:** The main clinical features of gout are characteristic of elderly patients as well as younger patients. Cardiovascular diseases at the onset of gout are more often observed in old age.

**Keywords:** gout, old age, arterial hypertension, acute myocardial infarction, chronic renal failure.



## AKSIAL SPONDILOARTRIT KASALLIGIDA UVEIT RIVOJLANISHIGA BAZIS YALLIG 'LANISHGA QARSHI DAVO VOSITALARINING TA'SIRINI BAHOLASH

Nabiyeva D.A., Muhammadiyeva S.M., Nurmuxamedova N.S., Kengesbaeva M.S., Muxtorova S.K., Shomuxitdinov Sh.Sh.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БАЗИСНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РАЗВИТИЕ УВЕИТА ПРИ АКСИАЛЬНОМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ

Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М., Нурмухамедова Н.С., Кенгесбаева М.С., Мухторова С.К., Шомухитдинов Ш.Ш.

## ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF BASIC ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON THE DEVELOPMENT OF UVEITIS IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Nabieva D.A., Mukhammadieva S.M., Nurmuxamedova N.S., Kengesbaeva M.S., Muxtorova S.K., Shomuxitdinov Sh.Sh.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

**Цель:** оценка особенностей развития и/или рецидивирования увеита у больных аксиальным спондилоартритом при монотерапии (НПВП) и комбинированном лечении (БПВП (сульфасалазин) +НПВП). **Материал и методы:** под наблюдением был 81 больной, имеющий не менее 1 эпизода увеита в анамнезе, находящийся на амбулаторном лечении в Республиканском ревматологическом центре при многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии, с достоверным диагнозом аксиальный спондилоартрит согласно критериям ASAS (2009) и модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984). Лиц мужского пола было 68 (85%), женского – 12 (15%). **Результаты:** 36 пациентов получали сульфасалазин 2 г/сут и НПВП в качестве комбинированного лечения в течение как минимум одного года, остальным 45 назначены только НПВП. Средняя показатель приступа увеита среди пациентов, получавших комбинированное лечение, составила  $1,4 \pm 1,8$  года ( $p=0,08$ ), в группе монотерапии –  $2,06 \pm 2,1$  года. Средняя частота увеита составила  $0,9 \pm 0,8$  среди пациентов, получавших комбинированное лечение, и  $1,37 \pm 0,9$  среди тех, кто получал монотерапию. У остальных 9 пациентов с высокой частотой увеита не было обнаружено существенной разницы между методами лечения: с  $5,8 \pm 3,01$  до  $5,30 \pm 1,0$  ( $p=0,6$ ). **Выводы:** совместное применение НПВП и БПВП у больных спондилоартритом существенно уменьшало количество приступов у пациентов с легким течением заболевания.

**Ключевые слова:** сульфасалазин, аксиальный спондилоартрит, увеит.

**Objective:** To assess the characteristics of the development and/or recurrence of uveitis in patients with axial spondyloarthritis during monotherapy (NSAIDs) and combination treatment (DMARDs (sulfasalazine) + NSAIDs). **Material and methods:** 81 patients were observed, with at least 1 episode of uveitis in history, undergoing outpatient treatment at the Republican Rheumatology Center at the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, with a reliable diagnosis of axial spondyloarthritis according to ASAS criteria (2009) and modified New York criteria (1984). There were 68 (85%) males and 12 (15%) females. **Results:** 36 patients received sulfasalazine 2 g/day and NSAIDs as a combination treatment for at least one year, the remaining 45 were prescribed NSAIDs only. The average duration of uveitis attack among patients receiving combination treatment was  $1.4 \pm 1.8$  years ( $p=0.08$ ), in the monotherapy group –  $2.06 \pm 2.1$  years. The mean incidence of uveitis was  $0.9 \pm 0.8$  among patients receiving combination treatment and  $1.37 \pm 0.9$  among those receiving monotherapy. In the remaining 9 patients with a high incidence of uveitis, no significant difference was found between treatment methods: from  $5.8 \pm 3.01$  to  $5.30 \pm 1.0$  ( $p=0.6$ ). **Conclusions:** The combined use of NSAIDs and DMARDs in patients with spondyloarthritis significantly reduced the number of attacks in patients with mild disease.

**Key words:** sulfasalazine, axial spondylitis, uveitis.

Аксиальный спондилоартрит (АксSpA) - спондилоартрит (SpA) guruhiga kiruvchi, ko'pchilik holatlarda patologik jarayonga entezislar va periferik bo'g'imlarning jalb qilinishi va potentsial oqibati ankilozga aylanishi bilan ifodalanadigan, umurtqa pog'onasi va tos-son bo'g'imi, ko'z, yurak-qon aylanishi va nafas olish tizimi a'zolari zararlanishi bilan kechuvchi, surunkali yallig'lanish kasalligi [1].

Ankilozlovchi spondiloartrit (AS) kasalligida asosan umurtqa pog'onasi bo'g'imlari zararlanishi bilan bir qatorda boshqa klinik belgilar yuzaga kelishi bilan tavsiflanadi. AS kasalligida o'q skeletidan tashqari bo'g'imlarning zararlanishi 10-15% holatlarda, irit, iridotsiklit,

uveit uchrash chastotasi 10-30% ni, yurak qon aylanish tizimi zararlanishi 20-22%, siydik ayirish tizimi zararlanishi 5-31% holatlarda va pnevmofibroza ko'rinishidagi o'pkaning zararlanish holatlari 3-4% ni tashkil qiladi [2,6]. AS bemorlar orasida uveit va qaytalanuvchi uveit dolzarb muammolardan biriga aylanmoqa. 10-30% gacha uchraydigan qaytalanuvchi uveitning 25% yiliga kamida 3 ta uvit huruji kuzatilsa, umumiy bemorlarning 3/1 qismida uning asoratlari (ko'rish o'tkirligi keskin pasayishi va/yoki umuman yo'qolib ketish holatlari) kuzatiladi. Bu holat kasallik davomida uning hurujlari bilan tog'ri korrelyatsion bog'liqlikka egaligi hamma

ma'lum [3,4]. Shu sababli AS kasalligini davolashda, uveit va boshqa tizimli o'zgarishlar yuzaga kelishini va/yoki qaytalanishini oldini olish muhim tamoyillaridan biri sifatida inobatga olinishi lozim.

Uveitga rivojlanishi va/yoki qaytalanishi oldini olish maqsadida eng samarali usul, kasallikka birlamchi bo'g'indanoq ta'sir qilish, ya'ni kasallikni davolashda O'NO- $\alpha$  ingibitorlarini qo'llash samarali usul hisoblanadi [5]. Bu dori vositalari yallig'lanish jarayoniga birlamchi bo'g'indanoq ta'sir qilib patogenetik jarayonni to'xtatib, umurtqa pog'onasi va boshqa periferik bo'g'imlardagi shish, og'riq singari klinik belgilarni kamaytiradi. Lekin, bu dori vositalarining hozirgi kundagi narxi, uni qo'llashga bo'lgan qarshi ko'rsatmalar (gepatit B/C, anamnezdagi yoki hozirgi paytdagi faol sil kasalligi, organizmdagi yashirin infeksiyon jarayonlarni) aniqlash hisobiga, bu dori vositalarini barcha bemorlarda bir xil qo'llashda qiynchiliklar tug'diradi [7].

AS kasalligini davolash tamoyillariga asosan, bazis yallig'lanishga qarshi dori vositalari (BYaQV) orasida asosiy urg'u Sulfasalazinga qaratiladi. Kasallikning klinik kechishi, uning retsidivlanishi uchun barcha bemorlar yallig'lanishga qarshi nosteroid dori vositalarini (YaQNV) qabul qilishadi. Bu dori vositalarining kasallik kechishi, yallig'lanish jarayonini sekinlashtirishi va tizimli o'zgarishlar yuzaga kelishi oldini olishidagi ahamiyatli roli ma'lum. Lekin BYaQVlarining (asosan sulfasalazin) jarayonga ta'siri va farqli jihatlari haligacha to'liq o'rganilmagan.

#### Tadqiqot maqsadi

Aksial spondiloartrit bilan kasallangan bemorlarda uveit rivojlanishi va/yoki qaytalanishining monoterapiya (YaQNV) va kompleks davolash (BYaQV (sulfasalazin) +YaQNV) bilan o'rtasidagi farqlarni baholash.

#### Material va usullar

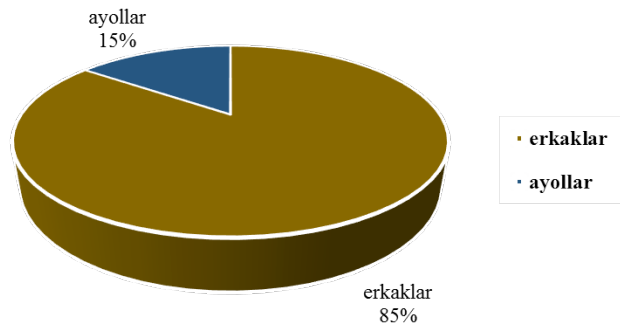
Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasi qoshidagi Respublika revmatologiya markazida ambulator davolangan, (ASAS kriteriyasi va 1984 yil Nyu-York modifikatsiyalangan kriteriyasi) me'zonlariga asosan aniq tashxis tasdiqlangan va anamnezida kamida bitta uveit tasdiqlangan 81 ta bemor olindi. Bemorlarning asosiy qismi, 68 nafari (85%) erkak va 12 nafar (15%) ayol jins vakillariga to'g'ri keldi (1-rasm).

Bemorlarning o'rtacha yoshi  $38 \pm 2.8$  yilni tashkil qildi. Kasallik boshlanish yoshi 18 dan 39 yosh oralig'ini tashkil qildi. Barcha bemorlar oftalmolog ko'rigidan o'tkazilgan va/yoki anamnezida uveit tashxisi tasdiqlangan.

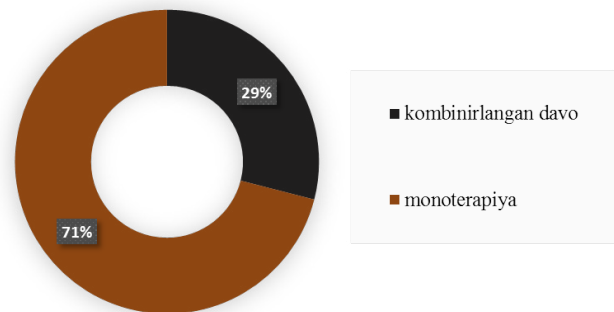
#### Natijalar va muhokama

Umumiy bemorlar orasida 36 ta bemor kamida 1 yil davomida kombinirlangan davo sifatida sulfasalazin 2 g/sut va YaQNV ni, qolgan 45 ta bemor faqat YaQNV bilan davolandi (2-rasm).

Kombinirlangan davo qabul qilgan bemorlar orasida 4 ta bemorda uveit uchrashi yiliga kamida 3 huruj, qolgan 32 ta bemorda 2 yoki uveit hurujlari umuman kuzatilmadi. Monoterapiya qabul qiluvchi bemorlarimiz orasida uveitning yuqori chastotada uchrashi 7 ta kasalda va 38 ta bemorda yiliga 3 tadan kam ko'rsatkichlarda bo'lgan (3-rasm).



1-rasm. Bemorlarning jins bo'yicha farqlanishi.



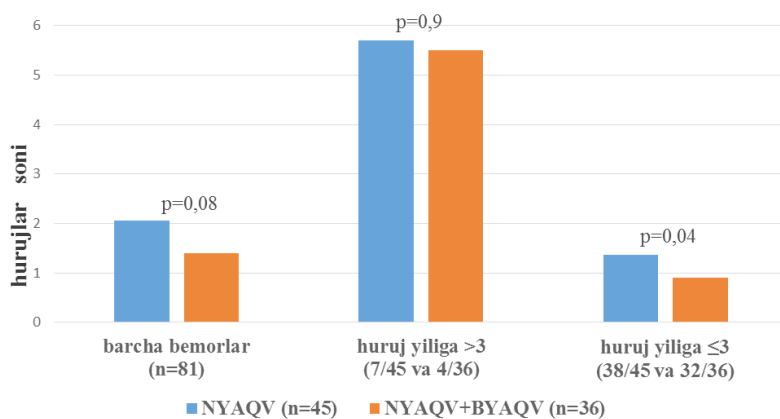
2-rasm. Bemorlarning davolash guruhlariga ko'ra taqsimlanishi.

Nazoratga olingungacha bo'lgan davrdagi, kombinirlangan davo qabul qilgan 36 ta bemorning 17 tasi BYaQV qabul qilib yurgan va ularning orasida uveitning tez-tez qaytalanishi 7 ta bemorda (41.1%) kuzatilgan.

Kombinirlangan davo qabul qilgan bemorlar orasida uveit huruji o'rtacha ko'rsatkichi  $1,4 \pm 1,8$  yiliga ( $p=0.08$ ), monoterapiya guruhida  $2,06 \pm 2,1$  yiliga tashkil qildi. Uveit uchrash darajasi yiliga 3 martadan kam bo'lgan kombinirlangan davo olgan bemorlar orasidagi o'rtacha ko'rsatkich  $0,9 \pm 0,8$  va monoterapiya qabul qilgan bemorlarimiz orasida  $1,37 \pm 0,9$  ni tashkil qildi. Davolash usuliga qaramasdan uveit hurujlari soni yuqori bolgan (yiliga 3 hurujdan ko'p) bemorlarimiz orasida deyarli farq kuzatilmagan ( $p=0.9$ ). Uveit huruji yiliga 3 tadan kam bo'lgan ikkita davolash guruhidagi bemorlar orasida tafovut kuzatilib, ishonchli pasayish kuzatilgan. Ya'ni, 9 ta bemorimizda ko'rsatkich  $1,90 \pm 0,94$  dan  $0,5 \pm 0,36$  ( $p=0.003$ ) ga pasayish kuzatilgan. Qolgan uveit hurujlari yuqori bo'lgan 9 ta bemorlarimizda ikkita davolash guruhlarimiz orasida aniq tafovut aniqlanmagan:  $5,8 \pm 3,01$ ,  $5,30 \pm 1,0$  ( $p=0,6$ ).

#### Xulosa

AS bilan og'rikan bemorlarda YaQBV bilan NYaQV birgalikdagi qo'llanilishi, uveit hurujlari soni ko'p bo'lgan (yiliga kamida 3 va undan ko'p) bemorlarimizga uning rivojlanishiga va qaytalanishlar soniga sezilarli ta'sir ko'rsatmasligi, lekin uveit huruji kam va kasallikning yengil kechishi bilan bemorlarda uning hurujlar sonini sezilarli kamaytirishi isbotlandi.



3-rasm. Ikkita davolash guruhida uveit uchrash chastotasi.

### Adabiyotlar

1. Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б. и др. Особенности лечения коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. -2018.-№12(2).-С.88–92.
2. Годзенко А.А, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. -2014.-№52(5).-С.520-526. doi: 10.14412/1995-4484-2014-520-525
3. Лапшина С.А., Дубинина Т.В., Бадюкин В.В. и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов (включая анкилозирующий спондилит). Научно-практическая ревматология ревматология. - 2016. -№54(1). - С. 75-79.
4. Coates L, McGonagle D, Bennett A. Uveitis and tumour necrosis factor blockade in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. -2008.-№67.-P.729-733. doi: 10.1136/ard.2007.077370
5. Guignard S, Gossec L, Salliot C. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. Ann Rheum Dis.-2006.-№ 65.-P.1631-1634. doi: 10.1136/ard.2006.052092
6. Rudwaleit M., Rodevand E., Holck P. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. Ann Rheum Dis. -2009.-№68(5).-P.696-701. doi:10.1136/ard.2008.092585
7. Smolen J.S. Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis. Curr Opin Rheumatol. -2016.-№28(3).-P.297-302. doi: 10.1097/BOR.0000000000000284

### AKSIAL SPONDILOARTRIT KASALLIGIDA UVEIT RIVOJLANISHIGA BAZIS YALLIG ‘LANISHGA QARSHI DAVO VOSITALARINING TA‘SIRINI BAHOLASH

Nabiyeva D.A., Muhammadiyeva S.M., Nurmuxamedova N.S., Kengesbaeva M.S., Muxtorova S.K., Shomuxitdinov Sh.Sh.

**Maqsad:** monoterapiya (NSAID) va kombinatsiyalangan davolash (DMARDs (sulfasalazin) + NSAIDlar) paytida aksiyel spondiloartritli bemorlarda uveitning rivojlanishi va / yoki takrorlanishi xususiyatlarini baholash. **Material va usullar:** tarixda kamida 1 marta uveit epizodi bo‘lgan, Toshkent tibbiyot akademiyasi ko‘p tarmoqli klinikasi qoshidagi Respublika revmatologiya markazida ambulator davolanayotgan, ASAS mezonlari bo‘yicha aksiyel spondiloartrit ishonchli tashxisi bilan 81 nafar bemor kuzatildi (2009). va o‘zgartirilgan Nyu-York mezonlari (1984). 68 (85%) erkaklar va 12 (15%) ayollar. **Natijalar:** 36 bemorga kuniga 2 g sulfasalazin va NSAIDlarni kamida bir yil davomida kombinatsiyalangan davolash sifatida qabul qilishgan, qolgan 45 bemorga faqat NSAIDlar buyurilgan. Kombinatsiyalangan davo olgan bemorlarda uveit xurujining o‘rtacha davomiyligi  $1,4 \pm 1,8$  yil ( $p=0,08$ ), monoterapiya guruhida -  $2,06 \pm 2,1$  yil. Uveitning o‘rtacha chastotasi kombinatsiyalangan davolanishni olgan bemorlarda  $0,9 \pm 0,8$  va monoterapiya olganlarda  $1,37 \pm 0,9$  ni tashkil etdi. Qolgan 9 bemorda uveitning yuqori darajasi bo‘lgan bemorlarda davolash usullari o‘rtasida sezilarli farq topilmadi:  $5,8 \pm 3,01$  dan  $5,30 \pm 1,0$  gacha ( $p = 0,6$ ). **Xulosa:** spondiloartrit bilan og‘rigan bemorlarda NSAID va DMARDlarni birgalikda qo‘llash engil kasallikka chalingan bemorlarda hurujlar sonini sezilarli darajada kamaytirdi.

**Kalit so‘zlar:** sulfasalazin, aksial spondiloartrit, uveit.

## ВЛИЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Нажмутдинова Д.К., Мирахмедова Х.Т., Худайбергенова Д.Х.

## GUMORAL IMMUNITETNING COVID-19 BILAN KASALLANGAN 2-TOIFA DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA SURUNKALI BUYRAK KASALLIGIGA TA'SIRI

Najmutdinova D.K., Mirahmedova X.T., Xudaybergenova D.X.

## THE ROLE OF HUMORAL IMMUNITY ON THE COURSE OF CKD IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WHO HAVE HAD COVID-19

Nazhmutdinova D.K., Mirakhmedova Kh.T., Khudaybergenova D.Kh.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** diabetik nefropatiya bilan 2-toifa diabet (DN) bilan og'rigan bemorlarda gumoral immunitet ko'rsatkichlarini o'rganish. Qandli diabet va COVID-19 o'rtasidagi epidemiologik va patofiziologik munosabatlarni aniqlash, ushbu toifadagi bemorlarni davolashning yaxshi natijalarini ta'minlash uchun prognozni baholash. **Material va usullar:** 2021-2022 yillarda kuzatuvda 45 yoshdan 65 yoshgacha bo'lgan 65 nafar (1-asosiy guruh) COVID-19 bilan kasallangan, surunkali buyrak kasalligi (SBK) bilan asoratlangan 2-toifa qandli diabet bilan og'rigan va COVID-19 kasalligi bo'lmagan 2-toifa diabet, asoratlangan SBK bilan kasallangan 20 nafar bemor kuzatildi. 19 (2-asosiy guruh). 3-guruhda COVID-19 bilan kasallangan 15 nafar sog'lom bemor bor edi. **Natijalar:** yangi koronavirus infeksiyasini tizimli kasallik deb hisoblash mumkin, chunki u bir organning shikastlanishi bilan cheklanmaydi. COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda qandli diabetning mavjudligi kasallikning og'irligini kuchaytiradi va salbiy oqibatlarining, shu jumladan o'limning ko'payishi xavfi bilan birga keladi. **Xulosa:** tug'ma immunitet yo'llarini tartibga solish va DN uchun yanada o'ziga xos va kamroq toksik davolash usullarini ishlab chiqish qo'shimcha tadqiqotlarni talab qiladi.

**Kalit so'zlar:** COVID-19, qandli diabet 2tur, interleykin, surunkali buyrak kasalligi.

**Objective:** To study the indicators of humoral immunity in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) with diabetic nephropathy. Identification of epidemiological and pathophysiological relationships between diabetes mellitus and COVID-19, assessment of prognosis to ensure better treatment results for this category of patients. **Material and methods:** In 2021-2022. under observation were 65 patients aged from 45 to 65 years (1st main group), who had COVID-19, suffering from type 2 diabetes complicated by chronic kidney disease (CKD), and 20 patients with type 2 diabetes, complicated CKD without COVID-19 (2nd main group). Group 3 consisted of 15 apparently healthy patients with COVID-19. **Results:** The new coronavirus infection can be considered a systemic disease, since it is not limited to damage to one organ. The presence of diabetes mellitus in patients with COVID-19 aggravates the severity of the disease and is accompanied by an increased risk of adverse outcomes, including increased mortality. **Conclusions:** The regulation of innate immune pathways and the development of more specific and less toxic treatments for DN require further study.

**Key words:** COVID-19, type 2 diabetes mellitus, interleukin, chronic kidney disease.

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) отличается высоким уровнем заболеваемости и смертности. Она поразила уже более 500 млн человек в мире. Результаты исследований свидетельствуют о том, что к новой коронавирусной инфекции в большей степени склонны больные сахарным диабетом (СД). Согласно разным данным, распространенность СД у пациентов с COVID-19 колеблется от 5 до 36%, в России она достигает 25% [1,2].

Учитывая, что СД является одним из важнейших сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19, в последнее время возникла необходимость осветить все эпидемиологические и патофизиологические аспекты, связанные с этими патологическими состояниями, чтобы предложить полезные инструменты для наиболее эффективной борьбы.

Одно из наиболее тяжелых проявлений СД независимо от его типа – диабетическая нефропатия, которая во многом определяет уровень и тяжесть осложнений, летальность и инвалидизацию больных

[2,4,9]. Это тяжелое осложнение сахарного диабета приводит к формированию терминальной почечной недостаточности у 30% больных [8]. Диабетическая нефропатия рассматривается как клинический синдром, характеризующийся микроальбуминурией или протеинурией, прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации, развитием или усугублением артериальной гипертензии [3,5].

Изучению состояния иммунной системы у пациентов с сахарным диабетом уделяется все больше внимания [1,6,7]. Установлено, что в возникновении как самого заболевания, так и его осложнений большую роль играет иммунная система [4,6]. Рост числа больных сахарным диабетом как 1-го, так и 2-го типа и значительная распространенность среди них диабетической нефропатии во многом связаны с расстройством иммунной системы [11,12].

Так, с активизацией иммунных факторов многие исследователи связывают появление и утяжеление осложнений [1,7]. Развитие микроангиопатий при СД сопряжено с хроническим иммуновоспалением

тельным процессом и образованием иммунных комплексов.

Непосредственное участие в этом процессе принимают активированные моноциты, макрофаги, иммуноглобулины, цитокины, адгезивные молекулы, продукты конечного гликозилирования. Показана роль провоспалительных цитокинов в стимулировании инициации и прогрессирования сосудистых осложнений при СД [7]. Вместе с тем, состояние клеточного иммунитета при разных типах сахарного диабета изучено недостаточно.

Результаты исследований показывают, что у пациентов с длительным течением COVID через год после заражения COVID наблюдалось снижение рСКФ примерно на 2,96 мл/мин (на 3,39% от исходного уровня). Хотя каждый человек естественным образом со временем теряет часть функции почек, для здоровых людей более типично снижение на 1 мл/мин за такой период времени. Снижение функции почек было самым значительным у пациентов, го-

спитализированных по поводу COVID-19, – 6,72%, за которыми следовали пациенты с диабетом – 6,15%.

#### Цель исследования

Изучение показателей гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом 2-го типа при диабетической нефропатии. Выявление эпидемиологических и патофизиологических взаимосвязей между сахарным диабетом и COVID-19, оценка прогноза для обеспечения лучших результатов лечения данной категории пациентов.

#### Материал и методы

В 2021-2022 гг. под наблюдением были 65 пациентов в возрасте от 45 лет до 65 лет (1-я основная группа), перенесшие COVID-19, страдающие СД 2-го типа, осложненным хронической болезнью почек (ХБП), и 20 больных СД 2-го типа, осложненным ХБП без COVID-19 (2-я основная группа). 3-ю группу составили 15 условно здоровых больных с COVID-19. Распределение больных по группам представлено в таблице.

Таблица

Распределение больных по группам в зависимости от возраста и пола, абс. (%)

Группа	Пол		Возраст, лет	Продолжительность СД 2-го типа, лет
	муж.	жен.		
1-я	30 (41,7)	35 (58,3)	62,9±11,1	9,9±1,8
2-я	13 (56,7)	7 (46,3)	56,4±6,8	9,1±1,9
3-я	7 (45)	8 (55)	44,1±7,3	-

У всех пациентов определяли индикаторы функции почек (уровень креатинина, мочевины, цистатина С, скорость клубочковой фильтрации – СКФ), параметры гемостаза (Д-димер, референсное значение до 500 нг/л), IgG COVID-19, Ig S-RBD COVID-19. СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI Crea-Cys (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Критерии исключения из исследования: пациенты ранее находившиеся на заместительной почечной терапии, гепаторенальный синдром, мочекаменная болезнь, поражение почек при гипертонической болезни.

Критерии включения в исследование: возраст от 45 лет и старше, пневмония вирусной этиологии в анамнезе; пациенты, у которых определялись IgG COVID-19 и Ig S-RBD COVID-19 в венозной крови.

#### Результаты

Средний возраст больных – 62 года, 58% составляли женщины. У 34 (70%) пациентов повышенный уровень Д-димера ассоциировался с высоким риском тромбэмболических осложнений. У 12 (35%) обследованных уровень Д-димера превышал норму в 1,5 раза, у 11 (32,5%) – в 2 раза, еще у 11 (32,5%) – в 3 раза и более. У большинства обследованных выявлены хронические сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (65%), ишемическая болезнь сердца (49%), СД (37%), хронические заболевания легких (6%). Пациентов с одним сопутствующим заболеванием было 19 (19%), коморбидные состояния отмечались у 44 (43%), полиморбидные – у 31 (30%). Сопутствующих заболеваний не было у 8 (8%) пациентов. Для выявления корреляций между стадией ХБП

и степенью поражения легких больные с поражением почек были разделены на три группы в зависимости от СКФ. 1-ю группу составили больные, у которых СКФ составляли 90-60 мл/мин/1,73 см<sup>2</sup>. Компьютерная томография органов грудной клетки проведена 17 из 32 пациентов, из них объем поражения по КТ 1-0, КТ 2-3, КТ 3-7, КТ 4-7. Во 2-ю группу включены больные, у которых СКФ равнялась 60-30 мл/мин/1,73 см<sup>2</sup>. Компьютерная томография органов грудной клетки проведена 13 из 25 больных, из них объем поражения по КТ 1-0, КТ 2-1, КТ 3-2, КТ 4-10. 3-ю группу составили пациенты с уровнем СКФ 30-15 мл/мин/1,73 см<sup>2</sup>. Компьютерная томография органов грудной клетки проведена 15 из 25 пациентов, из них объем поражения по КТ 1-2, КТ 2-1, КТ 3-3, КТ 4-8.

Отклонение от нормы СКФ выявлено у 80 (80%) обследованных, из них с соответствующей ХБП С3а было 39 (39,6%), с ХБП С3б – 17 (16,5%), с ХБП С 4 – 24 (23,9%).

#### Заключение

В заключение следует отметить, что новую коронавирусную инфекцию можно считать системным заболеванием, поскольку оно не ограничивается поражением одного органа. Наличие сахарного диабета у пациентов с COVID-19 усугубляет тяжесть течения заболевания, сопровождается увеличением риска развития неблагоприятных исходов, в том числе повышением смертности. Установлены некоторые специфические патогенетические механизмы, которые, вероятно, к этому предрасполагают. Факторы, которые являются причиной столь не-

благоприятных событий, вызывают практический интерес как потенциальные мишени эффективной терапии. На патогенез дыхательной недостаточности (ДН) значительное влияние оказывает воспаление, а противовоспалительные процессы могут иметь оказывать существенное влияние на почки. Повреждение тканей активирует врожденный иммунитет за счет распознавания DAMP различных PRR при гипергликемии, вызывающих ряд воспалительных реакций. Постоянное воспаление, вызванное длительным повреждением почек, может привести к развитию ДН. В прогрессировании ДН участвуют различные провоспалительные пути.

Несколько исследований, посвященных путям врожденного иммунитета при ДН, продемонстрировали многообещающие результаты. Учитывая критическую роль воспалительных путей, комбинированный подход к лечению, включающий как противовоспалительные, так и противодиабетические препараты, может обеспечить лучшую защиту от ДН. Однако клинические испытания противовоспалительных препаратов только начинаются. Пациенты могут стать более восприимчивыми к инфекции при отсутствии специфического противовоспалительного лечения [10]. Кроме того, подавление TLR у пациентов с ДН может увеличить риск онкогенеза и рецидива злокачественных новообразований.

Следовательно, регуляция врожденных иммунных путей и разработка более специфичных и менее токсичных методов лечения ДН требуют дальнейшего изучения.

#### Литература

1. Абдуллаев Ш.С., Игамбердиева Р.Ш., Шарапов О.Н. Поражение почек при COVID-19: клиничко-патогенетические аспекты и ведение пациентов с хронической болезнью почек // Клин. нефрол. – 2021. – №1. – С. 63-67.
2. Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Мерзоева З.М. и др. N-ацетилцистеин в комплексном лечении COVID-ассоциированной пневмонии // Рус. мед. журн. – 2021. – №3. – С. 13-18./
3. Выхристенко Л.Р., Счастливленко А.И., Бондарева Л.И. и др. Поражение почек при инфекции COVID-19 // Вестн. ВГМУ. – 2021. – №1. – С. 7-23.
4. Гасанов М.З., Батюшин М.М., Литвинов А.С., Терентьев В.П. Консенсусный отчет 25-й рабочей группы «Инициативы по качеству острых заболеваний» (ADQI) по COVID-19-ассоциированному острому повреждению почек: перевод рекомендаций // Клин. нефрол. – 2021. – №1. – С. 27-49.
5. Кульченко Н.Г. Эпидемиология болезней почек у пациентов с COVID-19 // Иссл. и практ. в медицине. – 2020. – Т. 7, №3. – С. 74-82.
6. Лечение острого почечного повреждения у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 [https://stopcovid19.com.ru/wpcontent/uploads/2020/09/628\\_RUS\\_COVID19\\_Acute\\_Kidney\\_Injury\\_in\\_patients\\_with\\_COVID-19.pdf](https://stopcovid19.com.ru/wpcontent/uploads/2020/09/628_RUS_COVID19_Acute_Kidney_Injury_in_patients_with_COVID-19.pdf)

7. Мальцева Л.Д., Васалатий И.М., Исаакян Ю.А., Морозова О.Л. Механизмы острого повреждения почек при COVID-19 // Нефрол. и диализ. – 2021. – Т. 23, №3. – С. 352-365.

8. Томилина Н.А., Волгина Г.В. Механизмы повреждения почек при COVID-19, © Copyright 2012-2022/ Designby Prospect Company <https://imfd.ru/2021/09/21/механизмповреждпочек/>

9. Томилина Н.А., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю. и др. COVID-19: связь с патологией почек // Нефрол. и диализ. – 2021. – Т. 23, №2. – С. 147-159.

10. Чикина С.Ю. Антиоксидантные эффекты N-ацетилцистеина в современной клинической практике // Эффект. фармакотер. Пульмонол. и оториноларингол. – 2011. – №1.

11. Столяревич Е.С., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Варясин В.В. Поражение почек при COVID-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от COVID-19 // Нефрол. и диализ. – 2020. – Т. 22, спец. вып. – С. 9-56.

12. Шамхалова М.Ш., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. COVID-19 и почки // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, №3. – С. 235-241.

### РОЛЬ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НА ТЕЧЕНИЕ ХБП У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Нажмутдинова Д.К., Мирахмедова Х.Т., Худайбергенова Д.Х.

**Цель:** изучение показателей гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа при диабетической нефропатии. Выявление эпидемиологических и патофизиологических взаимосвязей между сахарным диабетом и COVID-19, оценка прогноза для обеспечения лучших результатов лечения данной категории пациентов. **Материал и методы:** в 2021-2022 гг. под наблюдением были 65 пациентов в возрасте от 45 лет до 65 лет (1-я основная группа), перенесших COVID-19, страдающих СД 2-го типа, осложненным хронической болезнью почек (ХБП), и 20 больных СД 2-го типа, осложненным ХБП без COVID-19 (2-я основная группа). 3-ю группу составили 15 условно здоровых больных с COVID-19. **Результаты:** новую коронавирусную инфекцию можно считать системным заболеванием, поскольку оно не ограничивается поражением одного органа. Наличие сахарного диабета у пациентов с COVID-19 усугубляет тяжесть течения заболевания, сопровождается увеличением риска развития неблагоприятных исходов, в том числе повышением смертности. **Выводы:** регуляция врожденных иммунных путей и разработка более специфичных и менее токсичных методов лечения ДН требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** COVID-19, сахарный диабет 2 типа, интерлейкин, хроническая болезнь почек.

## MINERAL ALMASHINUVI BUZILGAN ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA YURAK SHIKASTLANISHINI VAHOLASH

Po'latova Sh.B., Nabieva D.A., Sagatova D.R., Mirzadjonova G.S.

## ОЦЕНКА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ С НАРУШЕНИЯМИ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА

Пулатова Ш.Б., Набиева Д.А., Сагатова Д.Р., Мирзаджонова Г.С.

## ASSESSMENT OF CARDIAC DAMAGE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS WITH DISORDERS OF MINERAL METABOLISM

Pulatova Sh.B., Nabieva D.A., Sagatova D.R., Mirzadzhonova G.S.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

**Цель:** изучение особенностей поражения сердца у больных анкилозирующим спондилоартритом с нарушениями минерального обмена. **Материал и методы:** под наблюдением были 102 пациента в возрасте от 18 до 63 лет (средний возраст  $40,15 \pm 1,3$  года), с анкилозирующим спондилоартритом, из них 88 (86,2%) мужчин и 14 (13,7%) женщин. При постановке диагноза учитывались жалобы больных, анамнез заболевания и жизни, результаты объективного обследования, лабораторных и инструментальных исследований. **Результаты:** у больных анкилозирующим спондилоартритом существует корреляция между количеством микроэлементов в сыворотке крови и  $O'NO-\alpha$ , а уменьшение содержания магния в эритроцитах и сыворотке крови приводит к увеличению уровня  $O'NO-\alpha$ . **Выводы:** у больных, страдающих анкилозирующим спондилоартритом, частота появления симптомов поражения сердца напрямую связана с нарушением обмена микроэлементов в крови.

**Ключевые слова:** минеральный обмен, анкилозирующий спондилоартрит, поражение сердца.

**Objective:** To study the characteristics of heart damage in patients with ankylosing spondylitis with disorders of mineral metabolism. **Material and methods:** 102 patients aged from 18 to 63 years (mean age  $40.15 \pm 1.3$  years) with ankylosing spondylitis were observed, of which 88 (86.2%) were men and 14 (13.7%) women. When making a diagnosis, the patients' complaints, medical history and life history, results of an objective examination, laboratory and instrumental studies were taken into account. **Results:** In patients with ankylosing spondylitis, there is a correlation between the amount of trace elements in the blood serum and  $O'NO-\alpha$ , and a decrease in magnesium content in erythrocytes and blood serum leads to an increase in the level of  $O'NO-\alpha$ . **Conclusions:** In patients suffering from ankylosing spondylitis, the frequency of symptoms of heart damage is directly related to impaired metabolism of microelements in the blood.

**Key words:** mineral metabolism, ankylosing spondylitis, heart failure.

Анкилозловчи спондилоартрит (АСА) - bo'g'imlarning, asosan umurtqa pog'onasining surunkali tizimli yallig'lanish kasalligi bo'lib, apofizal bo'g'imlarning (sinovial intervertebral) ankiлоzlanishi, sindesmofitlarning shakllanishi (umurtqalar orasidagi ko'priklar) hamda umurtqa boylamlarining kalsifikatsiyasi tufayli bo'g'imlarning harakatchanligini cheklanishi bilan tavsiflanadi [2-5].

ASAda suyaklarning mineral zichligini ta'minlash uchun kalsiy, fosfor, ruh kabi minerallar hamda D vitaminining ham ahamiyati yuqori hisoblanadi. Magniy ASAda suyaklarning mineralizatsiyasi, suyak to'qimalarining o'sishi va mustahkamligini tartibga soluvchi hamda ularning reparativ salohiyatini oshiruvchi element hisoblanadi. Organizmdagi magniy yetishmovchiligi esa davolash samaradorligini pasaytiradi hamda osteoporoz rivojlanish havfini oshiradi [1,6,8]. ASAda suyak tuzilmalarining mustahkamligi nafaqat surunkali magniy yetishmovchiligi bilan balki suyak mineral almashinuvining negizini tashkil qiluvchi Mg/Ca nisbatini buzilishi bilan ham chambarchas bog'liq [7,10-14]. Magniy yetishmovchiligiga nisbatan Mg/Ca nisbatining o'zgarishi oqibatida suyakdagi metabolik jarayonlar sekinlashadi hamda zaharli metallar (birinchi navbatda kadmий va qo'rg'oshin) bo'g'imlarda tezroq cho'kma hosil qilishni boshlaydi [9,15-17]. Magniy ion-

lari yuqori energiya sarfini talab qiluvchi transmembrana va elektrolitlar balansi jarayonlarida muhim rol o'ynaydi. Magniy ionlari hujayra, mitoxondrial va boshqa hujayra ichidagi membranalar bilan bog'lanib, ularning boshqa ionlarga, xususan, kaliyga nisbatan o'tkazuvchanligini tartibga soladi. Transmembran potensialini saqlashda magniy ionlari alohida ahamiyat kasb etadi. Mg++ ga bog'liq Na+-K+-ATFazani faollashtirib, ular hujayra ichida kaliyni to'playdigan va natriyni hujayralararo bo'shliqqa chiqaradigan K+/Na+-nasoslarining faoliyatini tartibga soladi, shu bilan birga membrananing qutblanishi va barqarorligini ta'minlaydi. Magniy ionlari hujayra ichidagi elektrolitlar muvozanatining (Ca++, Na+, K+, Cl-) regulyatorlari bo'lib, Mg ga bog'liq Na+-K+-Ca+++ATF- asoslarini faollashtirish orqali hujayra, mitoxondriyal va sarkoplazmatik retikulum (SPR) membranalarining ion kanallarini energiya bilan ta'minlaydi. Magniyning hujayradagi elektrolitlar muvozanatini tartibga solish funksiyasi (energiya almashinuviga ta'siri bilan bir qatorda) orqali avtomatizm, o'tkazuvchanlik va qo'zg'aluvchanlik susayadi hamda to'qimalarda nisbiy refrakterlik qisqaradi [7].

### Tadqiqot maqsadi

Ankiлоzlovchi spондилоартритга chalingan bemorlarda minerallar almashinuvining buzilishi kuzatilgan be-

morlarda yurak shikastlanish hususiyatlarini o'rganishdan iborat.

**Material va usullar**

Tadqiqotda 102 nafar ASA bilan kasallangan 18 yoshdan katta bo'lgan bemorlar ishtirok etdilar. ASA tashxisi Rim (1961y.) va Nyu-York (1966), Armor et al. (1995) tashxisiy mezonlari asosida verifikatsiya qilindi. Tashxis qo'yishda bemorlarning shikoyatlari, kasallik va hayot anamnezi, obyektiv tekshiruv natijalari, laboratoriya va asbob-uskunalar tekshiruvlari xulosalari hisobga olindi. Ularning 88 (86,2%) tasini erkak va 14 (13,7%) tasini ayollar tashkil qildi. Bemorlarning yoshi 18-63 oralig'ida bo'lib, o'rtacha 40,15±1,3 ni, erkaklar va ayollar nisbati 8:1 ni tashkil etdi. ASA bilan kasallangan bemorlarni Toshkent tibbiyot akademiyasining ko'p tarmoqli klinikasi qoshidagi IADK bo'limida dispanser kuzatuvda bo'lganlar hamda revmatologiya, kardiorevmatologiya bo'limlarida davolanayotgan bemorlarni tashkil qildi. Barcha bemorlarning qon zardobi va eritrotsitlarida Mg miqdori tekshirilib, uning darajalariga ko'ra bemorlar 2 ta guruhga bo'lindi. I-guruh bemorlari (49ta) qonida Mg miqdori normal referrent darajalarni tashkil qildi. 2-guruh bemorlarini esa Mg defitsiti bo'lganlar tashkil qildi (53ta). Nazorat guruhiga 20 ta sog'lom shaxslar jalb qilindi. Shuningdek, tekshiruvga jalb qilin-

gan ASAl bemorlarda kardit va ritm va o'tkazuvchanlikning buzilish simptomlari kuzatildi.

Tadqiqotda ishtirok etgan barcha bemorlar quyidagi tekshiruvlardan o'tdilar: Kasallikning faollik darajasi, BFE, rentgenologik bosqichini va o'tkazilgan davo muolajalarining samaradorligini aniqlash uchun quyidagi tekshiruvlar o'tkazildi: Tomayer, Otto, Shober, daxon-to'sh oralig'i, "ip" sinamasi, Bogdanov sinamasi, ko'krak qafasi ekskursiyasi, BASDAI, BASFI, ASDAS, VASH indeksleri, salomatlikni baholash mezonlari HAQ, shuningdek barcha bemorlarda SF-36 anketasi yordamida hayot sifati ko'rsatkichlari baholandi. Shuningdek UQA, USA, QBT, kalorimetrik usulda magniy, kalsiy, ruh konsentratsiyalari, O'NO-α, rengenografiya va MRT, EKG, ExoKG tekshiruvi olib bor.

**Natijalar va muhokama**

Tadqiqotga jalb qilingan ASAl barcha bemorlar (n=102) ikkita guruhga ajratilgach, ular ham yosh, jins, kasallik davomiyligi, kasallikning klinik shakli va HLA B-27 antigenining aniqlanishi klinik tavsiflandi (1-jadval). Jadvalda ko'rsatib o'tilganidek, I guruh bemorlarining o'rtacha yoshi 40,7 ± 14, II guruh bemorlariniki esa 39,6±1,1dan iborat bo'ldi. Ikkala guruh bemorlarida ham kasallikning o'rtacha davomiyligi deyarli bir hil muddatni tashkil qilganligiga guvoh bo'ldik (10,7±6,4 va 10,3±7,6 ).

**1-jadval**

**Guruhlar bo'yicha bemorlarning klinik tavsifi (n=102)**

Ko'rsatkichlar	I guruh (n=49)	II guruh (n=53)
Bemorlar o'rtacha yoshi	40,7 ± 1,4	39,6±1,1
Kasallik davomiyligi	10,7±6,4	10,3±7,6
Jinsi:		
ayol	4(8,1%)	11 (20,7%)
erkak	45 (91,2%)	43 (79,3%)
HLAB-27		
musbat	41 (83,6%)	48 (90,5%)
manfiy	8 (16,4%)	5 (9,5%)

I guruh bemorlarining ko'p qismi erkaklardan iborat bo'lgan bo'lsa (91,2%), ayol jinsdagi bemorlar II guruhning asosiy qismini tashkil etdi (20,7%). HLAB-27 antigenining aniqlanishi bo'yicha II guruh bemorlari ustunlikka erishdi (90,5%). Minerallar almashinuvi buzilishlarining mavjudligini tahlil qilish maqsadida ularning eritrotsitlarida Mg miqdori, qon zardoblarida Mg, Zn va Ca kabi mikroelementlarning konsentratsiyalari o'rganildi hamda nazorat guruhini tashkil qilgan 20 nafar sog'lom shaxslarning tahlil natijalari bilan solishtirildi. Унга кўра, I guruh bemorlarining eritrotsitlarida Mg miqdori o'rtacha 1,75 mmol/l, qon zardoblarida Mg 0,72 mmol/l, Ca miqdori 2,09 mmol/l, Zn esa 9,7 mkmol/l ni tashkil qildi.

Kuzatuvdagi bemorlarning II guruhida esa eritrotsitda Mg miqdori (0,9 mmol/l), qon zardobida Mg (0,48 mmol/l) va Ca (1,53 mmol/l) mikroelementlarining konsentratsiyalari I guruh bemorlarining ko'rsatkichlaridan ishonchli ravishda past ekanligi qayd etildi (p<0,05; p<0,05;p<0,05). Ammo shuni qayd etish joizki, I guruh bemorlarining eritrotsitlarida Mg, qon zardobida Mg hamda Ca miqdori normal referrent chegaralarni egallagan bo'lsada, Zn konsentratsiyasi (9,7 mkmol/l)

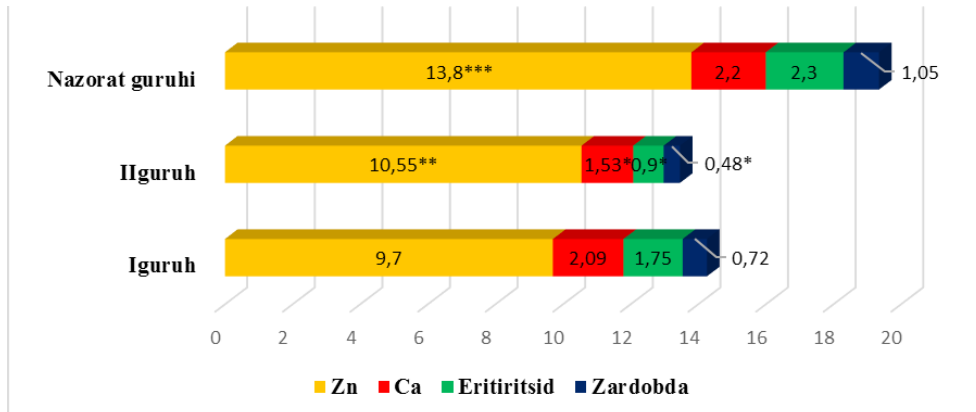
kuzatuvdagi II guruh bemorlarining (10,55 mkmol/l) va nazorat guruhidagi sog'lom shaxslarning (13,8 mkmol/l) ko'rsatkichlaridan ishonchli tarzda past bo'lganligi ko'zga tashlandi (p<0,01; p<0,0005). Tadqiq etilayotgan ushbu mikroelementlarning konsentratsiyalari nazorat guruhini tashkil qilgan 20 nafar sog'lom shaxslarning qon tahlillarida (eritrotsitlarida Mg miqdori o'rtacha 2,3 mmol/l, qon zardoblarida Mg 1,05 mmol/l, Ca miqdori 2,2 mmol/l, Zn esa 13,8 mkmol/l) normal referrent ko'rsatkichlarga ega bo'lganligiga, I va II guruh bemorlarining (n=102) qiymatlariga nisbatan ishonchli ravishda baland bo'lganligiga guvoh bo'ldik (p<0,0001; p<0,05; p<0,05;p<0,001 va p<0,5; p<0,05; p<0,05;p<0,0001) (1- rasm).

Ankilozlovchi spondiloartritli bemorlarda sitokinlar profilini baholashda asosan O'NO-α darajalari va ularning diagnostik ahamiyatga ega bo'lgan ko'rsatkichlari bilan minerallar almashinuvi buzilishlari orasida korrelyatsion munosabat o'rganildi. Ankilozlovchi spondiloartritli bemorlarni tashkil etgan I va II guruh bemorlar qon zardobida O'NO-α ning ko'rsatkichlari sog'lom shaxslarga nisbatan deyarli ikki yarim barobarga is-

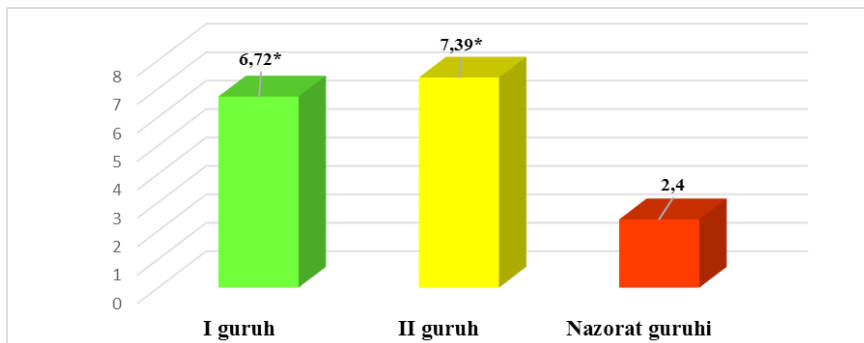


honchli darajada oshganligi qayd etildi va umumiy  $6,72 \pm 0,25$  pg/ml ( $p < 0,0005$ ) va  $7,39 \pm 1,32$  pg/ml ( $p < 0,005$ ) ni tashkil qildi. Minerallar almashinuvi buzilishlari qayd etilgan ankilozlovchi spondiloartritli bemorlar qon zardobida esa I guruh bemorlarning

ko'rsatkichlariga nisbatan O'NO- $\alpha$  darajalari nisbatan balandroq ekanligi kuzatildi ( $7,39 \pm 1,32$  pg/ml va  $6,72 \pm 0,25$  pg/ml), ammo qiymatlar orasida ishonchlik darajasi qayd etilmadi ( $p = 0,209$ ) (2- rasm).



1- rasm. Ankilozlovchi spondiloartritga chalingan bemorlar qon zardobi va eritrotsitlarida Mg, Ca va Zn miqdorlarining o'zgarishini guruhlar bo'yicha solishtirma tahlili (mmol/l, mkmol/l). Izoh: \*-  $p < 0,05$ ; \*\*-  $p < 0,01$ - I guruh ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli tafvut; \*\*\*-  $p < 0,0005$ - I va II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli tafvut



2-rasm. Ankilozlovchi spondiloartritli bemorlardagi O'NO- $\alpha$  o'zgarishlarning guruhlar bo'yicha solishtirma taxlili (pg/ml). Izoh: \*-  $p < 0,0005$ - nazorat guruhining ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli tafvut

Ma'lumki, O'NO- $\alpha$  qator yallig'lanish oldi sitokinlarning gipersekretsiyasi uchun asosiy induktor vazifasini bajaradi hamda zararlangan bo'g'imda immun yallig'lanish jarayonining rivojlanishi va initsiatsiyasida muhim ahamiyat kasb etadi (Suchkov S.V. va hammual., 2004; Baugh J. A. va hammual., 2001). ASA patogenezida O'NO- $\alpha$  ning zarurati shundan iboratki, kasallikning klinik-laborator faolligini adalimumab yordamida pasaytirish orqali turg'un remissiyaga erishish mumkin (Ziolkowska M. va hammual., 2003).

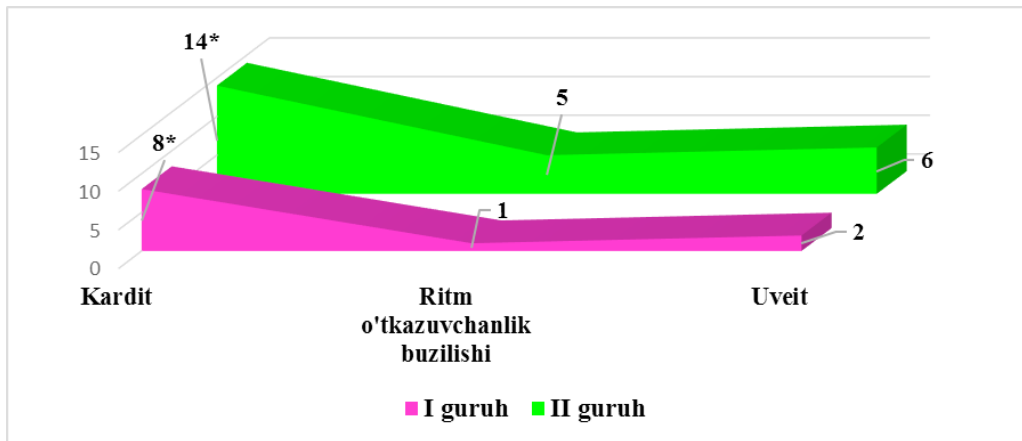
ASAl bemorlarda minerallar almashinuvining buzilishlarini kasallikning klinik kechishi bilan bog'liqligini aslash maqsadida ulardagi tizimli zararlanish ko'rsatkichlari ham tahlil qilindi. Unga ko'ra, I guruh bemorlariga nisbatan eritrotsitlarda va qon zardobida Mg, Ca va Zn konsentratsiyalari normadan kam bo'lgan II guruh bemorlarida kasallikning suyak va bo'g'imlardan tashqari klinik ko'rinishlari, ya'ni tizimli zararlanish ko'rsatkichlari ustunroq bo'ldi.

Ularda asosan uveit, ritm va o'tkazuvchanlikning turli ko'rinishdagi buzilishlari hamda kardit belgilari qayd etildi. ASAg chalingan barcha bemorlarda yurak va qon tomir tizimining zararlanishi asosan kardit ko'rinishida kechdi, ayniqsa II guruh bemorlarida karditning uchrash chastotasi I guruhdagi bemorlarga nisbatan ishonarli tarzda yuqori bo'ldi ( $p < 0,005$ ), ammo guruhlar bo'yicha uveit hamda ritm va o'tkazuvchanlikning turli ko'rinishdagi bu-

zilishlarining uchrash chastotasi o'rtasida ishonchli tafvut ko'zga tashlanmadi ( $p = 0,74$ ) (3- rasm). II guruh 44 ta bemorda yurak o'tkazuvchanligi buzilishi aniqlangan (atrioventrikulyar blokada yoki Giss tutamining chap oyoqchasi blokadas), ulardan 14 ta (31,8%) uveit, 30 ta (68%) periferik artrit aniqlangan. ExoKGda 45 ta bemorda yurakdagi strukturaviy o'zgarishlar aniqlangan (aortaning qalinlashishi/kengayishi, aorta va/yoki mitral qopqoq tabaqalarining qalinlashishi qayd etilgan. ExoKGda o'zgarish aniqlanmagan 77 ta bemorning 8 tasida (10,7%) uveit, 39 tasida (51%) artrit (mos ravishda  $p = 0,0001$  va  $0,02$ ) aniqlandi. Uveit o'tkazgan bemorlarning 23 tasidan 14 tasida (58,4%) aorta va klapanlarda o'zgarishlar aniqlangan.

#### Xulosa

Minerallar almashinuvi buzilishi kuzatiladigan ankilozlovchi spondiloartritga chalingan bemorlarda kasallikning klinik va laborator faollik ko'rsatkichlari ham o'z navbatida baland bo'ladi. Qon zardobidagi mikroelementlar miqdori bilan O'NO- $\alpha$  o'rtasida korrelyatsion bog'liqlik mavjud bo'lib, eritrotsitlarda va zardobda magniyning kamayishi O'NO- $\alpha$  ning ortishiga olib keladi. Ankilozlovchi spondiloartritga chalingan bemorlarda kasallikning yurak zararlanish belgilarining uchrash chastotasi qondagi mikroelementlar almashinuvi buzilishiga bevosita bog'liq bo'ladi.



**3-rasm. Ankirozlovchi spondiloartritga chalingan bemorlarda kasallikning bo'g'imdan tashqari ko'rinishlarini uchrash darajasini guruhlar bo'yicha solishtirma tahlili (n). Izoh: \* p<0,005- uveit va ritm o'tkazuvchanlikka nisbatan ishonchli farq.**

#### Adabiyotlar

1. Башкова И.Б. Анкилозирующий спондилит: диагностические аспекты и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в его лечении (в помощь врачу общей практики) // РМЖ. Ревматология. -2016. -№ 2.- С. 101-108.
2. Беневоленская Л.И. Сравнительное изучение эпидемиологии спондилоартропатий среди коренных жителей Чукотки и Аляски // Терапевтический Архив. -1998. -Т. 70. -№ 1. -С. 41-46.
3. Берестенко Е.Д. Факторы среды обитания и состояние здоровья населения // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. -2011. -№4.- С. 147 - 153.
4. Боев В.М. Микроэлементный профиль при различных патологических состояниях в условиях антропогенного воздействия // Вестник Оренбургского государственного университета. -2004. -№ 4 (29). -С. 15-16.
5. Бочкова А.Г. Современные подходы к ранней диагностике анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология.- 2009. -№ 5. -С. 24-29.
6. Бочкова А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита. -2013.-№21. www.rheumatolog.ru в рубрике Экспертный совет МЗ России].
7. Галушко Е.А. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов - молекулярные механизмы // Научно - практическая ревматология.- 2015. -Т. 53. -№ 3. -С. 299-307.
8. Allocca M. Can IL-23 be a good target for ulcerative colitis? // Best Pract Res Clin Gastroenterol. - 2018. - Vol. 32-33. - P. 95-102. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.05.016.
9. Aydemir K.F, Tok F. Peker. et al. The effects of balneotherapy on disease activity, functional status, pulmonary function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis // Acta Reumatol. Port. - 2010. - Vol. 35, № 5. - P. 441-446.
10. Brown E. L. Alexithymic Asthmatics: the Miscommunication of Affective and Somatic States // Psychother. Psychosom. -1981. - Vol. 36. - P. 116-121.
11. Bumess C. B. Adalimumab: in non-radiographic axial spondyloarthritis
12. // Drugs. - 2012. - Vol. 72. -№ 18. - P. 2385-2395.
13. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X., et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. - 2009. - Vol. 68. - P. 1-44.
14. Heiberg M.S., Nordvag B.Y., Mikkelsen K. et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents

in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study // Arthritis Rheum. - 2005. - Vol. 52, № 8. - P. 2506-2512

15. Jang J.H., Green C.E., The contribution of disease activity on functional limitations over time through psychological mediators: a 12-month longitudinal study in patients with ankylosing spondylitis Assassi // Rheumatology (Oxford). - 2011. - Vol. 50.- № 11. - P. 2087-2092.

16. Weissler, J. C. Syndromes of severe asthma // Am. J. Med. Sci. - 2000. - Vol. 319. - P. 166-176.

17. Williams C. Alexithymia and emotional empathy following traumatic brain injury / C. Williams, R. L. Wood // J. Clin. Exp. Neuropsychol. - 2010. - Vol. 32.-№3.-P. 259-267

18. Yan, Q. Translational implications of inflammatory biomarkers and cytokine networks in psychoneuroimmunology // Methods Mol. Biol. - 2012. - Vol. 934.-P. 105-120.

#### MINERAL ALMASHINUVI BUZILGAN ANKILOZLOVSHI SPONDILOARTRIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA YURAK SHIKASTLANISHINI BAHOLASH

Po'latova Sh.B., Nabieva D.A., Sagatova D.R., Mirzadjonova G.S.

**Maqsad:** minerallar almashinuvining buzilishi bilan og'rigan ankirozlovchi spondilit bilan og'rigan bemorlarda yurak shikastlanishining xususiyatlarini o'rganish. **Material va usullar:** 18 yoshdan 63 yoshgacha bo'lgan (o'rtacha yoshi 40,15±1,3 yosh) 102 nafar ankirozlovchi spondilit bilan kasallangan bemorlar kuzatildi, ulardan 88 (86,2%) erkaklar va 14 (13,7%) ayollar. Tashxis qo'yishda bemorlarning shikoyatlari, kasallik tarixi va hayot tarixi, ob'ektiv tekshiruv natijalari, laboratoriya va instrumental tadqiqotlar hisobga olinadi. **Natijalar:** ankirozlovchi spondilit bilan og'rigan bemorlarda qon zardobidagi mikroelementlar miqdori va O'NO-α o'rtasida bog'liqlik mavjud va eritrotsitlar va qon zardobidagi magniy miqdorining pasayishi O'NO-α darajasining oshishiga olib keladi. **Xulosa:** ankirozlovchi spondilit bilan og'rigan bemorlarda yurak shikastlanishi belgilarining chastotasi qondagi mikroelementlarning metabolizmining buzilishi bilan bevosita bog'liq.

**Kalit so'zlar:** minerallar almashinuvi, ankirozlovchi spondiloartrit, yurak zararlanishi.

## MIOPİK KO'ZLI SPORTCHILARNING KO'RUV A'ZOLARI SHIKASTLANISH ASORATLARINI PROFILAKTİKASINI OPTIMALLASHTIRISH

Rasulova N.R, Muxsimova N.R, Shiranova Sh.A.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРАВМ ОРГАНА ЗРЕНИЯ СПОРТСМЕНОВ С МИОПИЧЕСКОЙ РЕФРАКЦИЕЙ

Расулова Н.Р., Мухсимова Н.Р., Ширанова Ш.А.

## OPTIMIZATION OF THE PREVENTION OF VISUAL INJURIES IN ATHLETES WITH MYOPIC REFRACTION

Rasulova N.R., Mukhsimova N.R, Shiranova Sh.A.

Respublika sport tibbiyoti ilmiy-amaliy markazi, Toshkent tibbiyot akademiyasi

**Цель:** профилактика травм и осложнений у спортсменов с миопической рефракцией, занимающихся различными видами спорта. **Материал и методы:** в 2019-2021 гг. в поликлиническом отделении Научно-практического центра спортивной медицины республики проведено углубленное медицинское обследование 3572 спортсменов, которые занимались футболом, теннисом, плаванием и велоспортом. Результаты: близорукость выявлена у 101 обследованного, из них 60 мужчин и 41 женщина в возрасте от 15 до 25 лет. Повторное обследование проводилось после курса лечения, которое включало глазные капли (таурин, тропикамид), витаминотерапию (витамины группы В, черника, рыбий жир), гимнастику для глаз, прогулки на свежем воздухе и др. Разрешение на занятия спортом давались после восстановления остроты зрения до Вис-ОУ-0,9,1,0 (90-100). **Выводы:** спортсмены с близорукостью были проинформированы о том, что, помимо углубленного медицинского осмотра два раза в год, они должны проходить повторный осмотр и наблюдение у офтальмолога каждые 3 месяца.

**Ключевые слова:** миопия, спазм accommodation, травмы, осложнение, спортсмены, физическая активность, профилактика.

**Objective:** Prevention of injuries and complications in athletes with myopic refraction involved in various sports. **Material and methods:** In 2019-2021. In the outpatient department of the Scientific and Practical Center for Sports Medicine of the Republic, an in-depth medical examination of 3,572 athletes who were involved in football, tennis, swimming and cycling was carried out. **Results:** Myopia was detected in 101 subjects, including 60 men and 41 women aged 15 to 25 years. A repeat examination was carried out after a course of treatment, which included eye drops (taurine, tropicamide), vitamin therapy (B vitamins, blueberries, fish oil), eye exercises, walks in the fresh air, etc. Permission to play sports was given after restoration of visual acuity to Vis-OU-0.9,1.0 (90-100). **Conclusions:** Athletes with myopia were informed that, in addition to an in-depth medical examination, twice a year, they should be re-examined and monitored by an ophthalmologist every 3 months.

**Key words:** myopia, spasm accommodation, injuries, complication, athletes, physical activity, prevention.

Миопия- parallel nurlarning bosh fokusi to'ra da oldida joylashsa, miopiya ya'ni yaqindan ko'rish deyiladi. Ko'zning refraksiya anomaliyasi bo'lib, bunda yaqindagi narsalar yahshi, uzoqdagi predmetlar esa xira ko'rinadi[1]. Miopiyaning uchta darajasi yengil daraja- sph(-) 0.25-3.0D, o'rta daraja sph(-)3.0-6.0D, yuqori daraja sph(-)6,0-20D mavjud [2]. Yolg'on miopiya ya'ni spazm akkomadatsiada esa ko'z refraksiyasining zo'rayib ketishi natijasida uzoqni ko'rish pasayib, yaqindan ko'rish ko'payadi, kipriksimon tana doira muskul-lari normadan ortiq qisqarib toliqishi natijasida yuzaga keladi [6]. Miopiyasi bor bo'lgan sportchilar shifokor oftalmolog nazoratida bo'lishlari kerak, chunki turli sport bilan shug'ullanish jarayonida sport bilan bog'liq jarohatlar olishlari ehtimoldan holi emas [3]. Miopiya qaysi darajasida bo'lishidan qat'iy nazar ko'z tubida o'zgarishlar asoratlar mavjud bo'lsa sport bilan shug'ullanish mumkin emas [4]. Miopik ko'zli sportchilar kontakt linzalar yoki ko'z oynaklardan foydalangan holda sport bilan shug'ullanishga ruhsat beriladi [5].

### Tadqiqot maqsadi

Turli sport turlari bilan shug'ullanuvchi miopik refraksiyali sportchilarda jarohatlar va asoratlarni oldi-

ni olish hamda sportchilarni jismoniy mashg'ulotlarda ishtirok etishini o'rganish.

### Material va usullar

Tadqiqot Respublika sport tibbiyoti ilmiy-amaliy markazi poliklinika bo'limida 2019-2021yillar mobaynida chuqurlashtirilgan tibbiy ko'rik natijalariga asoslandi va 3572 ta sportchidan 101ta sportchida miopiya aniqlandi, shulardan 60 ta erkak 41ta ayol, 15-25yosh-laro oralig'da asosan barcha sport turlari ichidan futbol, tennis, suzish va velosport bilan shug'ullanuvchilar ekanligi hisobotlardan hulosa qilindi. Oftalmologik ko'rik -viziometriya, pnevmonometriya, refraktometriya-ko'z oynak tanlash, perimetriya, oftalmoskopiya, biomikroslopiya o'tkazildi.

### Natijalar va muhokama

2019-2021yillar mobaynida chuqurlashtirilgan tibbiy ko'rik natijalariga ko'ra barcha sport turlari ichida futbol, velosport, tennis, suzish sportchilarida boshqa sport turlariga nisbatan miopiya ko'proq aniqlandi. Bu sportchilarning asosan 60% ko'z oynak, kontakt linzalardan foydalanmaydi, 20 % esa ko'rish o'tkirligini yaxshilash uchun ko'z oynaklardan, 20% kontakt linzalardan foydalanishlari aniqlandi. Shu bilan bir qa-

torda 60% holatdagi sportchilar orasidan 30%da sph (-)0.25, sph(-)0.5, sph (-)0.75 D aniqlanib, to'liq tekshiruvdan o'tkazildi va spazm akkomadatsiya (yolg'on miopiya) tashhisi qo'yildi.

#### Xulosa

3572ta sportchilar ichida 101ta sportchida miopiya aniqlandi, asosan barcha sport turlari ichidan futbol, tennis, suzish va velosport bilan shug'ullanuvchilar ekanligi hisobotlardan hulosa qilindi. Asosan miopiyani spazm akkomadatsiya yani yolg'on miopiya turi aniqlandi va ularga ko'z tomchilari (Taurin, Tropikamid), vitaminoterpiya ( B guruh vitaminlari, Chernika, baliq moyi) trenajor ko'z oynaklar, ko'z uchun mashqlar, gadjetlardan, TV, kompyuter, uyali aloqa vositalaridan 20 daqiqa foydalangach 2 daqiqa ko'zga dam berib uzoq-uzoqlarga e'tiborni qaratish, toza havoda sayr qilish tavsiya etildi va bir oydan so'ng shifokor oftalmolog tomonidan qayta tekshirilib ko'rish o'tkirligi va optik korekksiya qilinib ko'rish o'tkirligi Vis-OU-0.9,1,0 (90-100%) holatga tiklangach sport bilan shug'ullanishga ruhsat etildi, oftalmolog, VKK hulolasiga ko'ra, sportchilarga va komanda vrachiga tavsiyalar berildi.

Asoratlarni oldini olish uchun miopiyasi bor bo'lgan sportchilarga yilda 2 marotaba chuqurlashtirilgan tibbiy ko'rikdan tashqari, oftalmolog ko'rigidan har 3 oyda qayta tekshirilishlari va nazoratda turishlari haqida tushuntirish ishlarini olib borildi.

#### Adabiyotlar

1. "Близорукость" Аветисов Э.С. М.: Медицина, 1996 г. <https://moluch.ru/archive/104/24236/> (дата обращения: 29.03.2021).
2. Биран В.П. Зрение – дар бесценный: Советы офтальмолога юному спортсмену. – Минск: Польша, 2018г.
3. Бочкаревой А.А., Ерошевского Т.И."Глазные болезни": Учебник. 1989г.
4. Хурай А.Р. Медицина 1993 г."Допуск к занятиям

физической культурой и спортом при заболеваниях органов зрения" 2010г.

5. Кадочникова Ю.В. Хорькова. Ж.В. "Физическое воспитание студентов имеющих заболевания органов зрения". 2017-2018г.

6. Щетинина С.Ю. Организация занятий физической культурой в специальной медицинской группе: учеб.-метод. пособие. – Хабаровск: Изд-во Тихоокеан. гос. ун-та, 2010. – 92 с.

#### MIOPIK KO'ZLI SPORTCHILARNING KO'RUVAZOLARI SHIKASTLANISH ASORATLARINI PROFILAKTİKASINI OPTIMALLASHTIRISH

Rasulova N.R, Muxsimova N.R, Shiranova Sh.A.

**Maqsad:** turli sport turlari bilan shug'ullanadigan miopiya refraktsiyali bo'lgan sportchilarda shikastlanishlar va asoratlarni oldini olish. **Material va usullar:** 2019-2021 yillarda Respublika sport tibbiyoti ilmiy-amaliy markazining ambulatoriya bo'limida futbol, tennis, suzish, velosport bilan shug'ullangan 3572 nafar sportchi chuqurlashtirilgan tibbiy ko'rikdan o'tkazildi. **Natijalar:** miopiya 101 sub'ektda, shu jumladan 15 yoshdan 25 yoshgacha bo'lgan 60 erkak va 41 ayolda aniqlandi. Davolash kursidan so'ng takroriy tekshiruv o'tkazildi, unga ko'z tomchilari (taurin, tropikamid), vitaminli terapiya (B guruhi vitaminlari, ko'katlar, baliq yog'i), ko'z mashqlari, toza havoda sayr qilish va boshqalar kiradi. Sport bilan shug'ullanishga ruxsat berildi. Vis-OU-0.9,1,0 (90-100) ga ko'rish keskinligi tiklanganidan keyin beriladi. **Xulosa:** miopiya bilan og'rikan sportchilarga chuqurlashtirilgan tibbiy ko'rikdan tashqari, yiliga ikki marta ma'lumot berildi. Ular har 3 oyda bir marta oftalmolog tomonidan tekshirilishi va nazorat qilinishi kerak.

**Kalit so'zlar:** miopiya, spazm akkomadatsiya, jarohatlanish, asoratlar, sportchilar, jismoniy faoliyat, profilaktika.



**CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AFTER COVID-19**

Rakhimova M., Rakhimov S.

**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ ПОСЛЕ COVID-19**

Рахимова М., Рахимов С.

**COVID-19 O'TKAZGAN ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRIT BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA YURAK-QON TOMIR HODISALARI**

Rahimova M., Rahimov S.

Tashkent Medical Academy

**Цель:** оценка риска развития ИБС и фатальных сердечно-сосудистых заболеваний у больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19. **Материал и методы:** в исследовании приняли участие 100 пациентов (средний возраст – 55,2±1,3 года, мужчин 66, женщин 34) с диагнозом анкилозирующий спондилоартрит, перенесших COVID-19. Средняя продолжительность анкилозирующего спондилоартрита составила 8,3±0,6 года. 40 здоровых лиц (средний возраст – 33,5±1,6 года, 30 мужчин и 10 женщин). Всем пациентам проводились общеклинические, лабораторно-инструментальные методы диагностики, оценка активности заболевания по шкале ВАШ и индексам BASDAI, BASMI, ASDAS. **Результаты:** риск развития ИБС и фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с болезнью Бехтерева, рассчитанный с учетом только классических факторов риска, близок к популяционному. Анализ дополнительных факторов риска свидетельствует о наличии у больных с болезнью Бехтерева признаков дисфункции эндотелия и повышенного протромбогенного потенциала, непосредственно связанных с активностью системного воспаления. **Выводы:** По-видимому, именно эти факторы ответственны за высокий риск сердечно-сосудистых событий при анкилозирующем спондилите и поэтому должны учитываться при его оценке.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, COVID-19, эндотелиальная дисфункция.

**Maqsad:** COVID-19 o'tkazgan ankirozlovchi spondiloartrit bilan kasallangan bemorlarda yurak-qon tomir hodisalari va fatal qon-tomir kasalliklarning xavfini baholash. **Material va usullar:** tadqiqotda COVID-19 bilan kasallangan ankirozlan spondilit tashxisi qo'yilgan 100 nafar bemor (o'rtacha yoshi: 55,2±1,3 yil, 66 erkak, 34 ayol) ishtirok etdi. Ankirozlan spondilitning o'rtacha davomiyligi 8,3±0,6 yilni tashkil etdi. 40 nafar sog'lom odam (o'rtacha yoshi - 33,5±1,6 yil, 30 erkak va 10 ayol). Barcha bemorlar umumiy klinik, laboratoriya va instrumental diagnostika usullaridan, VAS shkalasi va BASDAI, BASMI, ASDAS indeklari yordamida kasallik faolligini baholashdan o'tkazildi. **Natijalar:** ankirozlan spondilit bilan og'riqan bemorlarda koronar arteriya kasalligi va o'limga olib keladigan yurak-qon tomir hodisalari rivojlanish xavfi, faqat klassik xavf omillarini hisobga olgan holda hisoblangan aholi soniga yaqin. Qo'shimcha xavf omillarini tahlil qilish shuni ko'rsatadiki, ankirozlan spondilit bilan og'riqan bemorlarda tizimli yalilg'lanish faolligi bilan bevosita bog'liq bo'lgan endotelial disfunktsiya belgilari va protrombogen potentsial kuchaygan. **Xulosa:** ankirozlan spondilitda yurak-qon tomir hodisalarining yuqori xavfi uchun javobgardir va shuning uchun uni baholashda e'tiborga olish kerak.

**Kalit so'zlar:** ankirozlan spondilit, COVID-19, endotelial disfunktsiya.

Ankylosing spondylitis is a chronic systemic inflammatory disease with a predominant involvement of the axial skeleton (sacroiliac, intervertebral, vertebral joints). Systemic inflammatory diseases are characterized by a high incidence of adverse cardiovascular events (fatal and non-fatal myocardial infarction, stroke, unstable angina, sudden coronary death, etc.). As a rule, this cannot be explained from the standpoint of classical risk factors: hypercholesterolemia, smoking, hypertension, burdened heredity, etc. Thus, in rheumatoid arthritis, the incidence of adverse cardiovascular events is 3.96 times higher than in the general population [4].

Adjustment for classical risk factors only slightly changes this risk (indicator), which remains equal to 3.17 [1,3]. A similar pattern is observed in systemic lupus erythematosus. The risk of coronary heart disease (CHD), calculated taking into account traditional cardiovascular risk factors, in these cases is 8-10 times higher than the average population

[2], and the risk of myocardial infarction in patients with this disease aged 35 to 44 years is 50 times higher than expected [5]. For ankylosing spondylitis, the prevalence of cardiovascular pathology is very limited, but the results of the existing studies confirm the above trend. The largest work to date regarding the causes of death of patients with ankylosing spondylitis included 836 patients. It has been shown that the risk of fatal cerebrovascular events in this disease is 2 times higher than the similar population indicator, and for other cardiovascular events the risk is 1.4 times higher [7]. A later study showed that mortality among patients with ankylosing spondylitis is 1.5 times higher than the population level, and the main causes of death are secondary amyloidosis and cardiovascular pathology [6]. These data indicate the presence of factors in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis that lead to the development and progression of cardiovascular pathology regardless of classical risk factors.

Systemic inflammation is the main candidate for this role [6]. Inflammatory mediators (C-reactive protein, TNO- $\alpha$ , interleukins-1, -6, and -18) are able to activate endothelial cells. As a result, production of adhesion molecules, selectins, tissue factor, monocytic colony stimulating factor increases with simultaneous reduction of nitric oxide (NO) production [7,8]. This condition, characterized as endothelial dysfunction, is the initial stage of the atherosclerotic process [9]. At later stages, the same mechanisms are involved in the destabilization of atherosclerotic plaque with the development of acute coronary syndrome, myocardial infarction, transient ischemic attack and stroke [10,11].

Endothelial dysfunction is considered as the main, though not the only, mechanism mediating the influence of systemic inflammation on the development of cardiovascular pathology. Inflammatory mediators are able to suppress insulin-mediated glucose utilization by skeletal muscle, stimulate lipolysis in peripheral tissues, as well as synthesis of fatty acids and triglycerides in the liver. In addition, they suppress the activity of endothelial lipoprotein lipase, which is responsible for the catabolism of triglyceride-rich lipoproteins. This leads to the formation of a pro-atherogenic lipid profile, which was noted by researchers in both rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis [10,11]. Another factor capable of increasing cardiovascular risk in systemic diseases is increased prothrombotic potential. Rheumatoid arthritis is characterized by thrombocytosis [9], increased fibrinogen (acute phase index, the formation of which in the liver is stimulated by interleukin-6), Willebrand factor (procoagulant factor and endothelial injury marker), D-dimer, plasminogen activator inhibitor, which correlates with systemic inflammation activity. In ankylosing spondylitis, elevated levels of fibrinogen, D-dimer and Willebrand factor are also detected [10].

Thus, the assessment of classical risk factors alone seems insufficient to determine cardiovascular risk in patients with systemic diseases in general and ankylosing spondylitis in particular. However, to date, there is practically no work on the comprehensive assessment of classical and new cardiovascular risk factors in ankylosing spondylitis. This makes the interpretation of cardiovascular risk stratification results using conventional methods in this category of patients uncertain. The purpose of the work is to study the role of systemic inflammation and endothelial dysfunction as factors contributing to an increase in cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis.

#### **The purpose**

The purpose of this study was to assess the risk of developing coronary artery disease and fatal cardiovascular diseases in patients with ankylosing spondylitis who had COVID-19.

#### **Materials and methods**

The study involved 100 patients diagnosed with ankylosing spondyloarthritis who have undergone COVID-19. The average duration of AS disease was  $8,3 \pm 0,6$  years. The average age was  $55,2 \pm 1,3$  years, 66 men and 34 women, the control group was 40 healthy persons, the average age of which was  $33,5 \pm 1,6$  years, 30 men and 10 women. All patients underwent general clinical, laboratory-instrumental diagnostic methods, assessment

of disease activity according to the VAS scale and BASDAI, BASMI, ASDAS indices to establish the diagnosis of AS.

All patients were screened for hypertension (AH) and classic cardiovascular risk factors: smoking, hyper- and dyslipidemia (total cholesterol, high-density lipoprotein, triglyceride levels were studied with calculation of low-density lipoprotein levels using the formula of W.T. Friedewald et al. [10] and atherogenicity index), excess body weight (with body mass index [BMI]  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), heredity, diabetes mellitus. The diagnosis of AH was established with three-fold detection of blood pressure above 140 and 90 mm Hg (during hospitalization or according to medical records). For all patients, 10-year coronary risk (risk of CHD) was calculated on the Framingham scale [8]. This scale takes into account sex, age, total cholesterol and high-density lipoprotein levels, blood pressure levels, diabetes presence, and smoking status. In addition, a 10-year fatal risk (risk of death from CHD, atherosclerosis of the cerebral and peripheral arteries) was calculated according to the SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) scale [11]. This scale includes gender, age, OX, systolic blood pressure, and smoking status. The risk of fatal complications on the SCORE scale is considered low if it is  $< 5\%$ ; high - with a value ranging from 5% to 10%, and very high if it exceeds 10%. "New" or additional cardiovascular risk factors currently include markers of systemic inflammation, indicators of the hemostasis system, markers of endothelial damage and dysfunction, and a number of others [12]. We studied the levels of C-reactive protein, fibrinogen, platelets in peripheral blood, Willebrand factor activity, antithrombin III activity, and total plasma fibrinolytic activity.

To determine endothelin-1 as the main marker of endothelial dysfunction, the patients' venous blood serum was taken and examined by ELISA. ELISA KIT for endothelin-1 (USA) was used as a reagent. To assess the functional state of the endothelium, a dopplerographic examination of the brachial artery was performed on the Acuson 128 XP/10 complex equipped with a 7 MHz linear sensor in samples with reactive hyperemia (endothelium-dependent stimulus) and nitroglycerin (endothelium-independent stimulus). Prior to the functional tests, the initial diameter of the brachial artery and the initial blood flow rate were determined. Occlusion of the artery was carried out using a pneumatic cuff applied to the shoulder proximally to the located area. The cuff was pressurized to 30 mmHg above systolic blood pressure. The lack of blood flow was monitored Doppler-graphically; duration of occlusion - 5 min. After the termination of occlusion, reactive hyperemia is observed in the localized section of the brachial artery, which leads to an increase in shear stress on the endothelium, deformation of endotheliocytes, activation of NO synthase, stimulated NO synthesis and, as a result, vasodilation. The brachial artery diameter and blood flow rate were determined every 15 seconds for the first minute after the occlusion was stopped. Endothelium-dependent vasodilation (ESVD) was calculated using the formula  $ESVD = (d_{60} - d_0) \times 100 \% / d_0$ , where  $d_{60}$  is the diameter of the brachial artery 60 seconds after the resumption of blood flow,  $d_0$  is the original diameter of the brachial artery. A normal reaction of the brachial artery to reactive hyperemia is conventionally considered an increase in its diameter by

10% from the original [7]. 10-15 minutes after the study with reactive hyperemia, after restoring the diameter of the brachial artery and Doppler blood flow to baseline values, the patient received sublingual nitroglycerin at a dose of 500 µg. For the next 5 minutes, the diameter of the brachial artery was determined every minute. Endothelium-independent vasodilation (ENVD) with nitroglycerin was calculated using the formula:  $ENVD = (d5-d0) \times 100\%/d0$ , where d5 is the diameter of the brachial artery 5 minutes after nitroglycerin, d0 is the initial diameter of the brachial artery. The control group includes 30 practically healthy people (28 men and 2 women) aged  $36,2 \pm 10,3$  years (which is comparable to the average age of patients in the main group) who do not have AH, diabetes mellitus, CHD and its equivalents. Among the controls, 19 (63.3%) were smokers, which is also comparable to the ankylosing spondylitis group.

Statistical processing of the results determined the nature of the data distribution using the graphical method

and the Kolmogorov-Smirnov test. The distribution pattern was considered normal at  $p > 0.05$ . Descriptive statistics methods were used when comparing two groups with the normal nature of the data distribution, the t-test for independent groupings was used, and non-parametric statistical methods were used for the nature of the distribution, the Mann-Whitney test and the Wald-Wolfowitz test.

### Results and discussion

31 (31%) patients had 1 and 2 grades of arterial hypertension (AH). Adequate antihypertensive therapy among them was received by 15 patients (48.3%). The detected incidence of AH in patients with ankylosing spondylitis is close to the prevalence of AH in the general population (26.4%). Screening of classical cardiovascular risk factors yielded the results shown in Table 1.

Table 1

#### Incidence of classical risk factors in observed subjects

Risk factor	Frequency, %
Smoking	70
Hypercholesterolemia (total cholesterol $\geq 5$ mmol/l)	13
Low HDL (<1 mmol/l for men, <1.2 mmol/L for women)	61
High LDL ( $\geq 3,0$ mmol/l)	22
Hypertriglyceridemia (triglyceride level $\geq 1.7$ mmol/l)	13
Overweight /obesity (BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> )	29
Family history of early heart disease	24
Diabetes	0

The high incidence of smoking among patients with ankylosing spondylitis can be explained by the predominance of males, with a smoking index of 240 and a smoking history of 14 in unit-years. When analyzing lipid metabolism disorders, a high frequency of reduced levels of high-density lipoproteins (61%) with a relatively low (13%) frequency of hypercholesterolemia detection is noteworthy. Lipid profiles of patients and controls are presented in Table 2.

In patients with ankylosing spondylitis, total cholesterol is significantly lower than in the control group. Low-density lipoprotein and triglyceride levels were found to be comparable to those of healthy

individuals. At the same time, patients with ankylosing spondylitis showed a significant decrease in the level of high-density antiatherogenic lipoproteins. This seems to be the reason for the significantly higher value of the atherogenicity index compared to the control group. Thus, the lipid profile in patients with ankylosing spondylitis (AS) can be characterized as proatherogenic, which is not associated with hyperlipidemia, but with low levels of high-density lipoproteins (Table 2). The mean BMI was  $23,4 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>, the majority of patients (64%) had normal body weight (BMI = 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), 7% of patients had a body weight deficit (IMT25 kg/m<sup>2</sup>), including 11% - obesity (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>).

Table 2

#### Lipid spectrum indications in observed groups

Indication	Main group, n=100	Control group, n=40
HDL (mg/dL, $\geq 60$ )	51,9 $\pm$ 2,8	69,2 $\pm$ 3,7
LDL (mg/dL, <100)	138,4 $\pm$ 9,1	79,2 $\pm$ 3,4
Triglycerides (mg/dl, $\leq 150$ )	132,4 $\pm$ 3,9	125,7 $\pm$ 1,9
Cholesterol (мг/дл, <200)	219,6 $\pm$ 4,7	175,2 $\pm$ 8,6
Atherogenicity index	4,13 $\pm$ 1,11	2,65 $\pm$ 0,77

The ten-year risk of fatal cardiovascular events on the SCORE scale in examined patients was 1.0 %, which may be considered a low level. At the same time, only 5

patients had a 10-year fatal risk of 5% or more (from 5 to 7%). Thus, the assessment of only classical risk factors allows us to conclude that in patients with ankylosing

spondylitis, the risk of CHD, as well as the risk of fatal cardiovascular events, is low and, at least, comparable to the population indicator. This contradicts the above data on the increased incidence of adverse cardiovascular events in patients with systemic diseases. Therefore, analysis of additional (or “new”) cardiovascular risk factors is of particular importance. The level of C-reactive protein exceeding 10 mg/l, considered in recent years as one of the main cardiovascular risk factors, was noted in 54% of patients. This is quite natural, given the inflammatory nature of ankylosing spondylitis. Fibrinogen levels in patients with ankylosing spondylitis are also expected to be higher than in controls ( $7,2 \pm 2,4$  and  $3,5 \pm 0,8$  g/L, respectively,  $p < 0,05$ ). The fibrinolytic activity of plasma, on the contrary, in ankylosing spondylitis was significantly lower: the lysis time of the euglobulin clot in patients was 11.5 [8.0; 19.0] minutes, and in healthy individuals - 7.0 [5.5; 7,5] ( $p < 0,001$ ). The association between inflammation activity and changes in the hemostasis system is evidenced by a significant correlation of C-reactive protein level with fibrinogen level (Spearman  $\rho = 0,492$ ,  $p < 0,001$ ).

Thus, in patients with ankylosing spondylitis, an increase in prothrombogenic potential is clearly associated with the activity of systemic inflammation. These changes contribute to an increased risk of thrombosis and related adverse cardiovascular events. The results presented in Table 3 were obtained during the study of the functional state of the endothelium.

There were no significant differences in the level of ESD between the groups, however, the proportion of patients with reduced ESD ( $< 10\%$ ) turned out to be significantly larger in the group of patients with ankylosing spondylitis (47% and 18%, respectively,  $p < 0,01$ ). The ENVD reflecting the vascular wall response to exogenous nitrate administration, on the contrary, was significantly greater in patients with ankylosing spondylitis. We believe that increased vascular wall reactivity in response to nitroglycerin in patients with ankylosing spondylitis indirectly suggests endogenous nitric oxide (NO) deficiency. We did not find significant correlations between the levels of ESRD and ENVD with acute phase indicators and individual cardiovascular risk factors. However, ESRD was inversely dependent on the length of ankylosing spondylitis ( $r = -0,236$ ,  $p < 0,05$ ) (Table 3).

Table 3

Comparative parameters of the functional state of the endothelium in patients of main and control groups

Indication	Main group, n=100	Control group, n=40	P value
Endothelin-1, pg/ml	243,4±9,1	48,1±7,4	<0.001
FMD, %	7,3±1,7	8,9±1,6	0.007
Carotid artery wall thickness, mm	0,52±0,1	0,46±0,1	0.003

The lack of connection between the indicators of the functional state of the endothelium and markers of the activity of systemic inflammation is, in our opinion, evidence that the main importance in the development of endothelial dysfunction is not so much the current activity of systemic inflammation as the duration of its existence. An indirect confirmation of this is the inverse relationship between ESRD and the duration of ankylosing spondylitis. The low correlation coefficient is explained by the fact that disease duration is not synonymous with the duration of active inflammation. Ankylosing spondylitis can occur with persistent inactive inflammation, as well as in waves, when periods of improvement are replaced by periods of exacerbation lasting from several weeks to several months and years.

Thus, in patients with ankylosing spondylitis, there are signs of endothelial damage (increased levels of Willebrand factor and CEC) and its dysfunction (reduced ESRD is observed in 47% of patients, and ENVD in response to nitroglycerin exceeds not only ESRD, but also ENVD in healthy persons).

Endothelial dysfunction is currently considered as a serious independent predictor of adverse cardiovascular events. In the study by F. Perticone et al. [9] demonstrated a clear inverse relationship between the level of brachial artery ESRD and the incidence of adverse cardiovascular events. These data were obtained during follow-up (an average of 31.5 months) for patients with AH who did not have clinical signs of coronary or peripheral

atherosclerosis at the time of inclusion in the study. Similar data were obtained by M.G. Modena et al. [10], according to which reduced ESRD was found to be a predictor of adverse cardiovascular events during a 5-year follow-up period for patients with newly diagnosed AG. These data suggest that endothelial dysfunction is one of the factors responsible for increasing cardiovascular risk in ankylosing spondylitis.

#### Conclusions

The risk of CHD and fatal cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis, calculated taking into account only classical risk factors, is close to general population. The results of the analysis of additional risk factors indicate the presence in patients with ankylosing spondylitis of signs of damage, endothelial dysfunction and increased prothrombogenic potential, directly related to the activity of systemic inflammation. We assume that it is these factors that are responsible for the high risk of cardiovascular events in ankylosing spondylitis and, therefore, should be taken into account when assessing it. Of particular clinical importance is the study of ESRD, which at an early stage makes it possible to identify patients who have a high risk of developing adverse cardiovascular events.

#### References

1. Bel Sol A.I., Moons K.G., Hollander M. et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 1532-1538.
2. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and



adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.

3. Divecha H., Sattar N., Rumley A. et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison to non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation // *Clin. Sci. (L.)*. – 2005. – Vol. 109. – P. 171-176.

4. Fathi R., Marwick T.H. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them // *Amer. Heart J.* – 2001. – Vol. 141. – P. 694-703.

5. Haskard D.O. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases // *Scand. J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 33. – P. 281-292.

6. Lautermann D., Braun J. Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 20, №6 (Suppl. 28). – P. S11-S115.

7. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1993. – Vol. 52. – P. 174-176.

8. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 14-22.

9. Rakhimova M.B., Akhmedov K.S. The impact of sequelae of covid-19 on the course of ankylosing spondylitis // *Central Asian J. Med.* – 2021. – №4. – C. 58-63.

10. Rakhimova M.B., Akhmedov K.S., Turaev Y.A. Endothelial dysfunction as a link in the pathogenesis of ankylosing spondylitis against the background of a new coronavirus infection // *Academia: Int. Multidiscip. Res. J.* – 2021. – T. 11, №3. – C. 2493-2498.

11. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid ar-

thritis? // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 862-873.

## CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AFTER COVID-19

Rakhimova M., Rakhimov S.

**Objective:** Assessment of the risk of developing coronary artery disease and fatal cardiovascular diseases in patients with ankylosing spondylitis who have had COVID-19. **Material and methods:** The study involved 100 patients (average age:  $55.2 \pm 1.3$  years, 66 men, 34 women) diagnosed with ankylosing spondylitis who had COVID-19. The average duration of ankylosing spondylitis was  $8.3 \pm 0.6$  years. 40 healthy individuals (average age –  $33.5 \pm 1.6$  years, 30 men and 10 women). All patients underwent general clinical, laboratory and instrumental diagnostic methods, assessment of disease activity using the VAS scale and the BASDAI, BASMI, ASDAS indices. **Results:** The risk of developing coronary artery disease and fatal cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis, calculated taking into account only classical risk factors, is close to the population one. Analysis of additional risk factors indicates that patients with ankylosing spondylitis have signs of endothelial dysfunction and increased prothrombotic potential, directly related to the activity of systemic inflammation. **Conclusions:** Apparently, these factors are responsible for the high risk of cardiovascular events in ankylosing spondylitis and therefore should be taken into account when assessing it.

**Key words:** ankylosing spondylitis, COVID-19, endothelial dysfunction.



**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AFTER COVID-19**

Rakhimova M., Akhmedov Kh., Rakhimova O.

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ ПОСЛЕ COVID-19**

Рахимова М., Ахмедов Х., Рахимова О.

**COVID-19 O'TKAZGAN ANKILOZLOVCHI SPONDILIT BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA ENDOTELIAL DISFUNKSIYA**

Rahimova M., Axmedov X., Rahimova O.

*Tashkent Medical Academy, Samarkand Regional Multidisciplinary Center*

**Цель:** исследование дисфункции эндотелия на фоне системного воспаления у больных анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19. **Материал и методы:** в исследование включены 80 пациентов с диагнозом анкилозирующий спондилит по модифицированным Нью-Йоркским критериям и EULAR. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 40 больных с болезнью Бехтерева без постковидного периода, 2-я – 40 пациентов с болезнью Бехтерева и постковидным периодом. Контрольную группу составили 40 здоровых людей, не имеющих в анамнезе острых и хронических заболеваний. **Результаты:** у пациентов с анкилозирующим спондилитом, перенесших COVID-19 и здоровых людей существенной корреляции между такими показателями, как пол, возраст, уровень липидов в сыворотке, привычка к курению, уровень С-реактивного белка и активность заболевания не обнаружено, хотя для некоторых из этих переменных это могло произойти из-за небольшого числа субъектов, включенных в исследование. **Выводы:** отсутствие корреляции между показателями ящура и активности заболевания должно быть подтверждено дальнейшими исследованиями с большим количеством субъектов.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилоартрит, COVID-19, эндотелиальная дисфункция.

**Maqsad:** COVID-19 o'tkazgan ankiлоzlovchi spondiloartrit bilan kasallangan bemorlarda tizimli yallig'lanish negizida endoteliy disfunkciyasini baholashdan iborat. **Material va usullar:** tadqiqotga o'zgartirilgan Nyu-York mezonlari va EULAR bo'yicha ankiлоzan spondilit tashxisi qo'yilgan 80 nafar bemor ishtirok etdi. Barcha bemorlar 2 guruhga bo'lingan: 1-guruh - post-COVID davrisiz ankiлоzan spondilit bilan kasallangan 40 bemor, 2-chi - ankiлоzan spondilit bilan kasallangan 40 bemor va coviddan keyingi davr. **Nazorat guruhi o'tkir yoki surunkali kasalliklar tarixi bo'limgan 40 nafar sog'lom odamdan iborat edi. Natijalar:** ankiлоzan spondilit bilan og'rig'an bemorlarda, COVID-19dan omon qolganlar va sog'lom odamlarda jins, yosh, sarum lipidlari, chekish odati, C-reaktiv oqsil darajasi va kasallik faolligi o'rtasida sezilarli bog'liqlik yo'q edi, garchi bu o'zgaruvchilarning ba'zilari uchun, bu tadqiqotga kiritilgan sub'ektlar sonining kamligi tufayli yuzaga kelgan bo'lishi mumkin. **Xulosa:** yashur ko'rsatkichlari va kasallik faolligi o'rtasidagi bog'liqlik yo'qligi ko'proq sub'ektlar bilan keyingi tadqiqotlar bilan tasdiqlanishi kerak.

**Kalit so'zlar:** ankiлоzlovchi spondilit, COVID-19, endotelial disfunkciya.

In recent years, research in the inflammatory rheumatic diseases has revealed an increased risk of developing endothelial dysfunction, which is thought to be (partly) related to inflammation [1]. This association is well described for diseases such as systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and rheumatoid arthritis [2,6]. On the other hand, patients with ankylosing spondylitis (AS) are known to have an overall mortality of about 1.6-1.9 times that of the general population [3], and excess mortality from circulatory disease has been found to be increased [5]. The pandemic of COVID-19 has caused a problem for patients with rheumatic diseases, particularly with ankylosing spondylitis, increasing the rate of hospitalization and disability.

The presence of APF2 -vascular cells on endothelium and smooth muscle is the reason for the involvement of the cardiovascular system in systemic damage, which is noted in almost all patients with COVID-19. It is a known that endothelial dysfunction associated with the introduction of the virus into the cells. This is accompanied by endothelial damage and also perivascular inflammation, which increases endothelial damage.

Recent progress in ultrasonographic techniques has made possible the early detection of functional state of endothelial dysfunction by measuring the blood flow in brachial artery [5]. Recently flow-mediated dilatation (FMD) in the brachial artery has been used to detect endothelial function and is widely accepted as a non-invasive technique [8]. The main advantage of FMD is that it can detect endothelial dysfunction, which is frequently an initiator of the atherosclerotic process [12]. The aim of this study was to evaluate the degree of endothelial dysfunction in AS patients by using FMD techniques and detecting the level of endothelin- 1 as a specific marker of endothelial dysfunction [4].

**The purpose**

The purpose of this study was to assess the risk of developing coronary artery disease and fatal cardiovascular diseases in patients with ankylosing spondylitis who had COVID-19.

**Materials and methods**

The study of patients was carried out at the rheumatology department of the Tashkent clinical hospital. The study included 80 patients with a diagnosis of

ankylosing spondylitis according to the modified New York criteria and EULAR. All patients were divided into 2 groups: I group included 40 patients with ankylosing spondylitis without post-COVID period, II group included 40 patients with ankylosing spondylitis and post-COVID period. Patients with obesity, hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular and renal diseases were excluded from the study. The control group included 40 healthy people with no acute and chronic diseases in anamnesis.

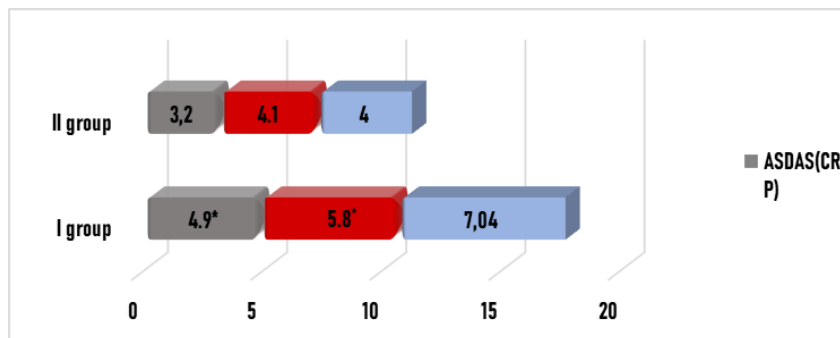
Mobility of the spine and hip joints was calculated according to the BASMI index. Disease activity and functional status were established based on BASDAI and BASFI indices. The number of affected entheses was calculated according to MASES index. The type of joint damage (central or peripheral) was taken into an account. ESR and C-reactive protein levels were also determined. All patients underwent a blood test for HLA-B27. A blood pressure cuff was put on the projection of brachial artery to evaluate the flow-mediated vasodilatation. An air was bumped in up to 30 mm Hg above the systolic blood pressure for 5 min. We measured the diameter of brachial artery every 5s for 2 min. To determine endothelial-independent vasodilatation nitroglycerin tablet was given in 0,0025 mg/min dosage for 3 min. The blood sera

of all patients were taken and analyzed using ELISA kit for Endothelin-1 to investigate the level of endothelin-1. The ACUSON 128 XP/10 ultrasound system was used to obtain an image of the right brachial artery, and to measure its diameter and blood flow rate.

Statistical analyzes were calculated on Origin Pro 7 and Microsoft Excel programs. Spearman's correlation test was used to determine the association between endothelial vasodilatation and clinical parameters for AS.

### Results and discussions

Disease activity in the study groups was assessed by VAS, BASDAI, and ASDASRB. Thus, the high activity of the disease according to VAS was established in patients of group I who underwent COVID-19 ( $7.04 \pm 1.08$ ) and was 1.5 higher compared to the indicators of group II ( $4.0 \pm 0.81$ ). BASDAI and ASDAS (CRP) showed very high disease activity in patients of group I ( $5.8 \pm 0.32$  and  $4.9 \pm 0.45$ ) and high activity in group II ( $4.1 \pm 0.621$  and  $3.2 \pm 0.61$ ) (Fig. 1). A comparative analysis of BASDAI indices in group I and group II showed that the highest scores were in group I patients when assessing the severity of neck, back, and joint pain ( $6.7 \pm 0.43$ ), the level of joint pain during the week ( $7.1 \pm 0.47$ ), and the duration of morning stiffness ( $6.2 \pm 0.66$ ) compared to group II ( $4.2 \pm 0.44$ ,  $4.1 \pm 0.71$ , and  $4.5 \pm 0.32$ , respectively).

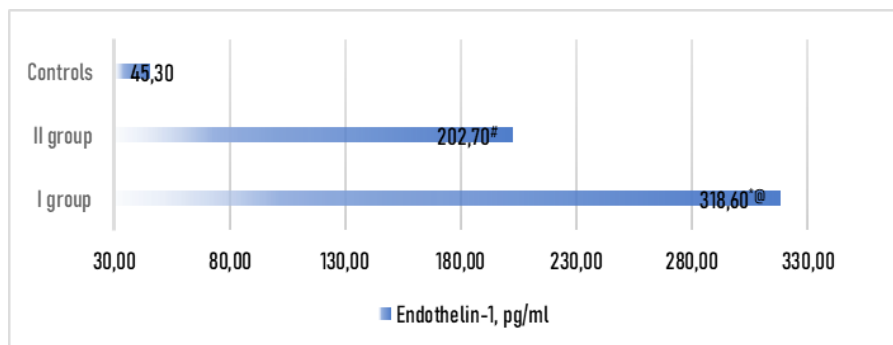


Note. \* - validity of differences between the two groups  $p < 0.05$ .

Fig. 1. ASDAS(CRP), BASDAI, and VASc indices in I and II group patients.

The endothelin-1 level was significantly higher in group I compared to group II ( $318.6 \pm 47.11$  pg/mL versus  $202.7 \pm 37.09$  pg/mL, respectively,  $p < 0.05$ ), while in group II the endothelin level was 5 times higher than

the control group ( $p < 0.01$ ). (Fig. 1). The data obtained by us indicate a pronounced endothelial dysfunction in patients in the post-COVID period (Fig. 2).



Note. Significant difference \* - between groups I and II; # - between groups II and control; @ - between groups I and control.

Fig. 2. Endothelin-1 level in the study groups.

As described above, the functional state of the endothelium has been studied in various chronic diseases: diabetes mellitus, nephropathy, hypertension and others. However, data in relation to ankylosing spondyloarthritis

are scarce and inconsistent. Taking this into account, we examined the degree of flow-dependent vasodilation in the brachial artery in order to assess endothelial function in the study groups (Table).

Ultrasound Doppler results of the brachial artery in the study groups

Indices	I group	II group	III group
Baseline blood flow velocity, m/s	0,56±0,09 <sup>a</sup>	0,67±0,13	0,87±0,09
Initial BA diameter, mm	3,68±0,27	3,71±0,15	3,81±0,05
FMD on 60 sec, %	7,74±0,82 <sup>a</sup>	9,87±1,47 <sup>b</sup>	14,37±1,23
FMD on 120 sec, %	10,3±1,18 <sup>a</sup>	13,6±0,87 <sup>b</sup>	18,38±1,44
EIVD on 60 sec, %	14,21±1,47 <sup>a</sup>	18,4±2,11	20,7±2,73
EIVD on 120 sec, %	17,6±1,18 <sup>a</sup>	20,3±2,71 <sup>b</sup>	24,1±2,19
PI	3,19±0,7a	2,4±0,14	1,8±0,23
RI	0,96±0,4a	0,87±0,23	0,74±0,36

Note. *a* – significant differences between I and control groups,  $p < 0.01$ ; *b* – significant differences between II and control group,  $p < 0.05$ .

According to the results of the endothelial functional assessment, the examination of the initial diameter of the brachial artery showed no significant differences in the three study groups ( $p > 0.05$ ). According to data from foreign studies, flow-mediated brachial artery dilation is directly proportional to the diameter of the artery, which means that in a vessel of 7 mm or less, the increase in the diameter of PA at each minute of dilation should be at least 10%. In the I group of patients, lower flow-dependent dilation (FMD) results were obtained compared to the II and control groups, namely, brachial artery dilation at 60 seconds in the I and II groups was below 10%, which confirms the presence of endothelial dysfunction in this category of patients ( $p < 0.05$ ).

Comparing the FMD results at 60 seconds (1st minute dilation) between I and II groups, significant differences in parameters were obtained ( $p = 0.03$ ), FMD of group I was lower than in II group on 120 seconds (2nd minute dilation), that is, at 120 seconds of dilation, the increase was below 10% (10,3±1,18 and 13,6±0,87, respectively). FMD results at 60 and 120 seconds in the control groups were 14,37±1,23 and 18,38±1,44%, respectively. It should be noted that in patients with AS who have undergone COVID-19, FMD on 60 seconds increases 61% less than in the control group, and on 120 seconds - by 56% less than in the control group. FMD at 60 and 120 seconds in the control group differed significantly from each other, indicating further vasodilation in subsequent minutes.

Thus, the results indicate a pronounced violation of the vasoregulatory function of the endothelium in patients in the post-COVID period. This condition, according to literary sources, is justified by generalized endotheliopathy and the development of coagulopathy with perivascular inflammation.

The next step was the study of endothelium-independent peripheral vasodilation (EIVD) by testing with nitroglycerin (0.05 mg). 5 minutes after the administration of nitroglycerin, sublingual studies were conducted on the dynamics of the diameter of the brachial artery at 60 and 120 seconds after decompression. Thus, at 60 seconds, group I EIVD was reduced and significantly different from group II ( $p < 0.05$ ). EIVD parameters of group II did not differ significantly from the control pa-

rameters, which showed an increase in the PA diameter of more than 10% at the 60th second of decompression. However, at the 120th second of decompression, a lower EIVD was observed in patients of group I, as opposed to the expected one, and amounted to 17,6±1,18%, while in group II the EIVD was 20,3±2,71%, which indicates PA dilatation less than 10%.

A pulse index (PI) study reflecting the vascular wall resistance index of the test vessel, which in group I showed high 3,19±0,7 values and was significantly increased in contrast to indicators II and control groups. The PI values in group II did not differ significantly from the control values and were close to the normal values.

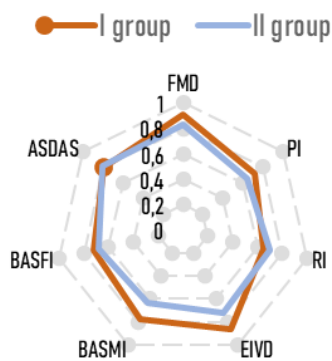
The evaluation of the resistance index in the study groups, reflecting the difference between systolic and diastolic rates of vascular blood flow, showed significantly high values in group I compared to group II ( $p = 0.03$ ). High RI (0,96±0,4) values in patients of group I indicate severe damage to the vascular wall AS due to risk factors, impaired systemic hemodynamics and association with cardiovascular events.

### Conclusion

AS is a chronic inflammatory rheumatic disease of the spine that affects between 0.2 and 0.9% of the population [9]. There are several characteristic extra-articular manifestations involving organs such as the eye, gastrointestinal system, kidneys, lungs and heart [3]. Clinically, it is relatively easy to measure endothelial function by using the capacity of the endothelium to elicit vasodilatation. Most investigations have used FMD in the brachial artery as an index of endothelial function [8].

Currently, there are a number of markers responsible for endothelial function: ADMA, endothelin-1, VEGF, ICAM-1, VCAM-1, and others. Considering the high sensitivity of the endothelium to certain injuries, a violation of the production of certain markers contributes to endothelial damage. Endothelin-1 is a highly sensitive peptide that is a powerful vasoconstrictor. Under the influence of factors such as hypoxia, ischemia, mechanical, as well as inflammatory mediators (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), its production is stimulated. In the work of Marder W. et al. the relationship of endothelin-1 and indicators of endothelium-dependent vasodilation with the pro-inflammatory cytokine IL-17 in patients with rheumatoid arthritis has been proven

[11]. In our work, a study of endothelin-1 in 100 patients with AS showed significantly high values in patients of the main group, while high numbers were observed in patients with high and very high disease activity. Multivariate mathematical analysis of the relationship between endothelin-1 and BASDAI and ASDAS activity indices, functional activity of BASMI, VAS, morning stiffness and C-reactive protein showed a strong correlation in the main group of patients, which indicated that the severity of inflammation was proportional to endothelial damage (Fig. 3).



**Fig. 3. Correlation analyses between endothelin-1 and ultrasonographic and activity indices.**

The study of the functional state of the endothelium with a test of reactive hyperemia showed a decrease in the diameter of the brachial artery from the proper value at 60 and 120 seconds after decompression, as well as an increase in max systolic and a decrease in max diastolic blood flow in the main group. At the same time, these changes showed a high pulse index in the main group, which indicates a violation of the resistance of the vascular wall against the background of endothelial dysfunction [7,10].

Our study revealed that the endothelial function of AS patients who had undergone COVID-19 compared with healthy controls. No significant correlation was found between the FMD measurements and parameters such as sex, age, serum lipids, smoking habits, CRP level and disease activity scores; for some of these variables this may have been because of the small number of subjects included in the study. Thus, lack of correlation between FMD and disease activity scores needs to be confirmed by further studies with larger numbers of subjects.

The most significant limitation of this study is the small sample size and limited statistical power. Therefore, a larger study is needed to confirm our findings. Another limitation is that intraobserver variation was not assessed in this study.

Despite these limitations, this study demonstrates impairment of endothelial function in AS. Further research should clarify the mechanisms involved and the clinical significance of this finding.

### References

1. Ciurea A., Kissling S., Bürki K. et al. Current differentiation between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis is of limited benefit for prediction of important clinical outcomes: data from a large, prospective, observational cohort // *RMD Open*. – 2022. – Vol. 8, №1. – P. e002067.
2. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Pa-

tients: The Facts during the Third Epidemic // *Liver Transpl.* – 2020. – Vol. 26, №6. – P. 832-834.

3. Liew J.W., Castillo M., Zaccagnino E. et al. Patient-reported Disease Activity in an Axial Spondyloarthritis Cohort during the COVID-19 Pandemic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 2, №9. – P. 533-539.

4. Münzel T., Sinning C., Post F. et al. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. – 2009. <https://doi.org/10.1080/07853890701854702>.

5. Rakhimova M. et al. Endothelin-1 biomarker Features In Patients With Ankylosing Spondylitis After COVID-19 // *J. Positive School Psychol.* – 2022. – Vol. 34. – C. 9369-9375.

6. Roux C.H., Brocq O., Gerald F. et al. Clinical impact of COVID-19 on a French population of spondyloarthritis patients // *Clin. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39 (Issue 11). – P. 3185-3187.

7. Sanchez-Piedra C., Diaz-Torne C., Manero J. et al. Clinical features and outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with biological and synthetic targeted therapies // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79, №7. – P. 988-990.

8. Steyers C.M., Miller F.J. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15. – P. 11324-11349.

9. Stolwijk C., Boonen A., van Tubergen A., Reveille J.D. Epidemiology of spondyloarthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Amer.* – 2012. – Vol. 38. – P. 441-476.

10. Uhrin Z., Kuzis S., Ward M.M. Exercise and Changes in Health Status in Patients with Ankylosing Spondylitis // Retrieved. – 2021. – Vol. 22.

11. Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction // *Region. Blood Circ. Microcirc.* – 2017. – Vol. 16, №1. – P. 4-15.

12. Ward M.M., Deodhar A., Gensler L.S. et al. Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis // *Arthritis Rheumatol.* – 2019. – Vol. 71, №10. – P. 1599-1613.

### IMPARED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AFTER COVID-19

Rakhimova M., Akhmedov Kh., Rakhimova O.

**Objective:** Study of endothelial dysfunction against the background of systemic inflammation in patients with ankylosing spondylitis who have had COVID-19. **Material and methods:** The study included 80 patients diagnosed with ankylosing spondylitis according to the modified New York criteria and EULAR. All patients were divided into 2 groups: 1st group - 40 patients with ankylosing spondylitis without a post-Covid period, 2nd - 40 patients with ankylosing spondylitis and a post-COVID period. The control group consisted of 40 healthy people with no history of acute or chronic diseases. **Results:** In patients with ankylosing spondylitis, survivors of COVID-19 and healthy people, there was no significant correlation between gender, age, serum lipids, smoking habit, C-reactive protein level and disease activity, although for some of these variables, this may have occurred due to the small number of subjects included in the study. **Conclusions:** The lack of correlation between FMD indicators and disease activity should be confirmed by further studies with a larger number of subjects.

**Key words:** ankylosing spondylitis, COVID-19, endothelial dysfunction.

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА**

Рахматов А.Б., Расулова Н.А.

**PSORIATIK ARTRITNING BIOLOGIK DAVOSI**

Raxmatov A.B., Rasulova N.A.

**BIOLOGICAL THERAPY FOR PSORIATIC ARTHRITIS**

Rakhmatov A.B., Rasulova N.A.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии*

**Maqsad:** psoriatik artritli bemorlarni davolashda sekukinumabning samaradorligini baholash. **Material va usullar:** 20 yoshdan 56 yoshgacha bo'lgan psoriazli 158 nafar bemor (98 erkak va 60 ayol) kuzatildi. Dermatozning vulgar shakli tekshirilganlarning 52 tasida (32,9%), ekssudativ - 28 tasida (17,7%), artropatik - 64 tasida (40,5%), eritrodermik - 14 tasida (8,9%) aniqlangan. **Natijalar:** sekukinumab biologik preparati (300 mg dozasi) psoriatik artritli bemorlarni davolashda ishlatilgan. Davolash kursi davomida bemorlarga preparatning 12-14 ta in'ektsiyalari kiritilgan. Davolash paytida artikulyar sindromning ijobiy dinamikasi, teri toshmalarining to'liq regressiyasi, 2 yilgacha kuzatilgan dermatozning uzoq muddatli remissiyasi bilan kuzatildi. **Xulosa:** "maqsadga qarab davolash" kontseptsiyasi asosida biologik terapiyani erta qo'llash kasallikning og'ir shakllari va barcha tana tizimlariga ta'sir qiluvchi asoratlarni rivojlanishining oldini olishga yordam beradi.

**Kalit so'zlar:** psoriaz, psoriatik artrit, tashxis, davolash, biologik dori.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of secukinumab in the treatment of patients with psoriatic arthritis. **Material and methods:** 158 patients with psoriasis (98 men and 60 women) aged from 20 to 56 years were observed. The vulgar form of dermatosis was identified in 52 (32.9%) of the examined, exudative - in 28 (17.7%), arthropathic - in 64 (40.5%), erythrodermic - in 14 (8.9%). **Results:** The biological drug secukinumab (dose 300 mg) was used in the treatment of patients with psoriatic arthritis. During the course of treatment, patients received 12-14 injections of the drug. During treatment, positive dynamics of the articular syndrome were observed, along with complete regression of skin rashes, with long-term remission of dermatosis up to 2 years of observation. **Conclusions:** Early administration of biological therapy in the light of the "treat-to-target" concept helps prevent the development of severe forms of the disease and complications affecting all body systems.

**Key words:** psoriasis, psoriatic arthritis, diagnosis, treatment, biological drug.

Большая распространенность псориаза среди населения, популяционная частота которого в среднем составляет 1-5%, хронически рецидивирующее течение, неясность многих вопросов этиологии и патогенеза позволяют отнести это заболевание к наиболее важной социально-медицинской и экономической проблеме здравоохранения [1,2,9,11,20,21]. Несмотря на определенные успехи, до настоящего времени вопросы этиологии и патогенеза псориаза остаются нераскрытыми, что, в свою очередь, затрудняет поиски новых высокотехнологических методов лечения [1,2,9,11,16].

В последнее время в этиологии и патогенезе псориаза доказано участие иммунной системы, при этом ключевая роль принадлежит активированным Т-лимфоцитам и провоспалительным цитокинам [6,8,13,15]. По разным данным, патологический процесс в коже больных псориазом начинается с активации кератиноцитов неизвестным стимулирующим фактором (бактериальная или вирусная инфекция, механические повреждения, стресс, алкоголь и др.) [4]. Поврежденные кератиноциты выделяют интерлейкины TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, которые активируют антигенпрезентирующие клетки Лангерганса, причем последние мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где активируют Т-лимфоциты с последующей презентацией им антигена, связанного с молекулой главного комплекса гистосовмести-

мости при взаимодействии специфических пар лигандов на их поверхности. Под влиянием ИЛ-12 и ИЛ-23 активированные Т-лимфоциты в лимфатических узлах дифференцируются в Th1 и Th17 типа. Активированные Th1-лимфоциты мигрируют в кожу, где TNF- $\alpha$ , производимый кератиноцитами и активированными дендритными клетками, облегчает диапедез Т-лимфоцитов в дерму и эпидермис [7,18,22]. TNF- $\alpha$  индуцирует инфильтрацию кожи иммунными клетками путем индукции хемокинов и увеличения молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов кожи. Th1 типа клетки, помимо TNF- $\alpha$ , вырабатывают INF- $\gamma$ , а Th17 – ИЛ-17 и ИЛ-22.

Синтезируемые цитокины воздействуют на поверхностные рецепторы кератиноцитов, клеток Лангерганса, фибробластов, макрофагов, эндотелиальных клеток сосудов и индуцируют, в свою очередь, продукцию ИЛ-1 $\beta$ , -2, -6, -7, -8, -13, -18, а также приводят к гиперпролиферации кератиноцитов, рециркуляции в кожу Т-лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов [7]. В ответ на эту цитокиновую активацию, кератиноциты и другие клетки продуцируют иммунные медиаторы, которые стимулируют и усиливают воспалительные реакции в коже [23,24].

Следовательно, цитокины являются ключевыми сигнальными молекулами, белковой этиологии, в иммунном ответе и обеспечивают связь между врожденным и приобретенным иммунитетом, тем

более, что продолжающаяся выработка цитокинов может приводить к хроническому воспалению и аутоиммунным расстройствам (псориатический артрит – ПА) [7,11,24].

Особое внимание обращается на открытие Th17-клеток, которое обеспечивает новое понимание иммунной защиты от внеклеточных патогенов, так как дано новое понимание иммунных ответов при хронических воспалительных заболеваниях, несовместимых с парадигмой Th1-Th2. Необходимо отметить, что ИЛ-17 имеет свои вариации: ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-17В, ИЛ-17D, ИЛ-17С, ИЛ-17Е, хотя при псориазе основным эффекторным цитокином является ИЛ-17А [12,15,23]. ИЛ-17 экспрессируется многими клетками врожденного и приобретенного иммунитета, тем самым вызывая воспаление.

В настоящее время установлено, что для терапевтического ингибирования ИЛ-17А является рациональной мишенью для прямого ингибирования. В новой модели иммунопатогенеза псориаза в первую очередь включаются Т-клетки, которые стимулируют гиперпролиферацию и аномальную дифференцировку кератиноцитов, причем последние способствуют притоку к эпидермису нейтрофилов с формированием патогномичного патогистологического признака – микроабсцессы Мунро, которые, в свою очередь, повышают концентрацию ИЛ-17А (петля обратной связи цитокинов).

Высокий уровень экспрессии цитокинов, катепсина G в пораженной коже свидетельствует о значимой роли указанных медиаторов в патогенезе псориаза, а увеличение секреции интерлейкинов у пациентов в прогрессирующей стадии заболевания предполагает их активное участие в инициации и прогрессировании воспаления [24]. Было отмечено, что эпидермальные кератиноциты являются доминирующей популяцией кожи, экспрессирующих рецепторы ИЛ-17, следовательно, имеется возможность проведения таргетной терапии [24]. Было доказано, что именно ИЛ-17 и ИЛ-23 играют центральную роль в воспалении суставов, воспалении кожи и энтезитах (синовиальное воспаление). При ПА возникают эрозии и разрушение артикулярных костей за счет повышенной активности остеокластов, которые стимулируются ИЛ-17. Следовательно, одним из механизмов таргетной терапии у больных ПА является связывание и нейтрализация ИЛ-17 [13,22,25].

«Золотым стандартом» в постановке диагноза псориатического артрита являются критерии CASPAR [26], которые позволяют диагностировать псориатический артрит уже на ранних стадиях воспалительного процесса и даже при отсутствии псориатического поражения кожи. Однако зачастую диагностика ПА может вызывать трудности у дерматологов, не имеющих достаточной практики в оценке ревматологических симптомов. Согласно результатам некоторых исследований, у 30% больных псориазом, осмотренных дерматологами, ПА не диагностирован вовремя. Международными специалистами разработаны и внедрены специальные вопросники для скрининга ПА, которые позволяют заподозрить ПА у пациентов с псориатическими высыпаниями на коже и своевре-

менно, на стадии раннего развития воспалительного процесса суставов, направить их на консультацию к специалисту [3,5,14,16,17].

Больные псориазом с повышенным риском развития ПА следует рассматривать как основных кандидатов на раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) по нескольким причинам [8,13,19]. Во-первых, псориаз является легко идентифицируемым маркером и, как правило, предшествует развитию ПА. Во-вторых, период между началом кожного процесса и началом заболевания суставов у многих пациентов предоставляет терапевтическую возможность изменить прогрессирование и устойчивость основных патофизиологических механизмов. В-третьих, поскольку пациенты с тяжелым псориазом нуждаются в системной терапии, профилактические стратегии ПА нацелены на основное клиническое проявление установленного продолжающегося воспалительного заболевания. Важно отметить, что задержка, ослабление и/или предотвращение формирования ПА представляет собой довольно амбициозное начинание с прецедентами в других областях.

Таким образом, в настоящее время изучено большое количество различных цитокинов, хемокинов и факторов роста, играющих важную роль в патогенезе псориаза. На сегодняшний день наиболее важными фактами, подтверждающими патогенетическую роль цитокинов в патогенезе псориаза, являются хороший терапевтический эффект от терапии антицитокиновыми препаратами. Использование в терапии псориаза новых биологических препаратов модификаторов иммунного ответа, обладающих избирательным блокированием отдельных ступеней межклеточных взаимодействий, явилось подтверждением данной концепции. Следует учитывать тот факт, что генетическая гетерогенность псориаза, вероятно, может приводить к неуловимым отличиям в формировании патогенетической цепочки, в связи с чем достаточно трудно предсказать заранее, как отреагирует пациент на терапию биологическими препаратами [25,26].

#### **Цель исследования**

Оценка эффективности применения секукинумаба при лечении больных псориатическим артритом.

#### **Материал и методы**

Под нашим наблюдением находились 158 больных псориазом (98 мужчин и 60 женщин) в возрасте от 20 до 56 лет. Вульгарная форма дерматоза установлена у 52 (32,9%) обследованных, экссудативная – у 28 (17,7%), артропатическая – у 64 (40,5%), эритродермическая – у 14 (8,9%). Кожные проявления оценивали по площади псориатического поражения кожи BSA (Body Surface Area), индексу распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Activity Score Index). Суставной синдром оценивали по количеству болезненных и припухших суставов; индексу Ричи (пальпаторная болезненность суставов, в баллах); интенсивности боли в суставах по ВАШ (мм); активности заболевания, оцениваемой самим пациентом и врачом по ВАШ (мм); комбинированному индексу активности DAS (Disease Activity Score); Лидскому индексу энтезопатии LEI (Leeds Enthesitis

Index); воспалительной боли в спине по критериям ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society); функциональному индексу качества жизни HAQ (Health Assessment Questionnaire) [10].

У всех пациентов определяли антигены гистосовместимости (система HLA), в частности HLA-B27, который является одним из вариантов молекул главного комплекса тканевой совместимости человека, локуса В. Одним из наиболее ярких примеров, демонстрирующих связь генов HLA с развитием заболеваний, является HLA-B27, так как эта молекула представляет собой маркер целого ряда воспалительных заболеваний суставов, которые объединены в группу так называемых серонегативных спондилоартритов. В исследованиях использовали набор реагентов ДНК-технология (Россия) для выявления аллели 27 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека (HLA-B27) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Содержание интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-17, TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуоферментного анализа. Рентгенография костей и суставов включала исследование пораженных суставов, суставов кистей, стоп и илеосакральных сочленений. Рентгенологическую стадию поражения суставов оценивали по Shteinbroser, стадию сакроилеита – по Kellgren. УЗИ суставов и сухожильно-связочного аппарата с применением энергетического доплеровского картирования проводилось в Республиканском специализированном научно-практическом центре травматологии и ортопедии. Эхография выполнена на аппарате Mylab-40 (Италия) с линейным датчиком с частотой 7,5-12 мГц.

Все 64 больных с установленным диагнозом ПА получали лечение генно-инженерным биологическим препаратом (секукинумаб) в дозировке 300 мг подкожно по специальной схеме (первый месяц еженедельно, в последующие месяцы один раз в месяц), причем на курс лечения было проведено 12-14 инъекций секукинумаба.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с помощью программного пакета Microsoft Office Excel, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критериям Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F-критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $p < 0,05$ . Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью  $\chi^2$ -критерия.

#### Результаты

Кожные проявления ПА у 25 (39,1%) больных характеризовались распространенными крупно-бля-

шечными элементами по всему кожному покрову, у 3 (60,9%) имелись ограниченные высыпания преимущественно на волосистой части головы или области локтевых и коленных суставов. Важным клиническим признаком псориаза является поражение ногтей пластинок (псориагическая ониходистрофия), отмечалась у 57 (89,1%) из 64 больных ПА. При вульгарной форме этот симптом был выявлен у 18 (34,6%) из 52 обследованных. Следовательно, псориагическая ониходистрофия у больных ПА встречается в 2,6 раза чаще, чем у больных с вульгарной формой дерматоза. Данный факт позволяет рассматривать псориагическую ониходистрофию как своеобразный предиктор развития суставного синдрома. Сама псориагическая ониходистрофия была представлена следующими проявлениями: субунгвальный гиперкератоз, онихолизис, симптомы «масляного пятна», «наперстка», онихогрифоз.

При анализе взаимоотношений основных синдромов дерматоза – кожного и суставного – было установлено, что у 52 (81,3%) из 64 пациентов суставной синдром развился на фоне уже существующих кожных проявлений дерматоза и лишь у 10 (15,6%) больных высыпания на коже появились спустя длительный период от начала первых симптомов псориагического артрита. У 2 (3,1%) больных отсутствовали кожные проявления, но имелась суставная симптоматика дерматоза, причем в обоих случаях анамнестически был установлен псориаз у их родственников I степени родства. Следует отметить, что у 61 (95,3%) пациента был выявлен антиген HLA-B27, наличие которого подтверждает псориагический артрит.

Суставной синдром был основным в клинической картине псориагического артрита [10]. Согласно критериям CASPAR, основными клиническими симптомами являются артрит, дактилит, энтезит, спондилит, частота которых зависела от длительности дерматологического заболевания. Так, артрит встречался в 100% случаев с максимальными или минимальными кожными проявлениями дерматоза. Явления дактилита были установлены у (55,4%) больных с максимальными кожными проявлениями и лишь у 33,6% с минимальными проявлениями ( $p < 0,05$   $\chi^2 = 6,25$ ). Энтезиты при максимальных кожных проявлениях псориаза отмечались у 42,5% обследованных, при минимальных – у 21,6% ( $p < 0,05$  и  $\chi^2 = 5,95$ ). У половины больных ранняя стадия псориагического артрита характеризовалась поражением дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, затем в процесс вовлекались проксимальные межфаланговые суставы кистей и стоп. Вовлечение крупных суставов, таких как тазобедренные (одностороннее), которое сопровождалось деструктивными поражениями, имело место у 11 (17,2%) обследованных.

Характерным для ПА считается «осевое» поражение, которое выражается одновременным поражением 3-х суставов одного пальца кисти (дистального, проксимального межфалангового, пястнофалангового), которое было выявлено у 25 (39,1%) пациентов. Для ПА были характерны участки поражения так называемых «суставов исключе-



ния ревматоидного артрита» пястнофаланговых суставов кистей и межфаланговых суставов I пальцев кистей и стоп, проксимальные межфаланговые суставы V пальца кисти, которые были выявлены у 34

(53,1%) больных. Нами были выделены следующие клинические формы ПА, согласно классификации В.В. Бадокина [3] (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от клинической формы ПА

Клиническая форма	Ранний ПА	Поздний ПА	$\chi^2$	p	Всего больных ПА, абс. (%)
Дистальный	24	-	12,4	<0,001	24 (37,5)
Моноолигоартрический	9	4	9,8	<0,05	13 (29,3)
Полиартрический	2	7	6,1	<0,05	9 (14,1)
Спондилоартрический	2	11	9,8	<0,05	13 (20,3)
Остеолитический	-	5	8,2	<0,05	5 (7,8)

Как видно из таблицы 1, дистальный вариант наблюдался при раннем ПА, причем с увеличением длительности заболевания возрастает число больных с более тяжелыми проявлениями суставного синдрома. Спондилит характеризовался воспалительными болями в спине и явлениями сакроилеита. Для псориатического спондилита было характерно отсутствие строгой последовательности вовлечения в воспалительный процесс различных отделов позвоночника. Остеолитический вариант, который проявлялся внутрисуставным и акральным остеолитом, был зарегистрирован у больных с поздним ПА.

Как показали результаты клинических и лабораторных исследований, у больных ПА чаще встречалась II степень активности воспалительного процесса (60,9%), реже – I степень (11,5%). Высокая III степень активности по критерию DAS диагностирована у 27,6% больных. Степень активности у больных с ранней длительностью ПА была примерно одинаковой. У всех больных с высокой степенью активности имела место яркая клиническая картина, высокий индекс функциональной активности HAQ ( $p < 0,05$ ).

Анализ рентгенологических данных выявил прямую зависимость между длительностью ПА и изменениями костной системы пациентов. Так, если на ранних стадиях ПА рентгенологические изменения выражались сужением суставной щели в сочетании с кистовидными просветлениями костной ткани, то на поздних стадиях развития ПА у большинства пациентов выявлялись множественные костные эрозии и костные анкилозы, формирующие понятие «псориатическая артропатия».

Препарат секукинумаб («Скафо») назначался по 300 мг (2 инъекции по 150 мг подкожно в область плеча), согласно инструкции по применению. Иницирующий курс лечения – еженедельные инъекции в течение первого месяца, далее – 1 раз в месяц. На курс лечения больные получали 12-14 инъекций секукинумаба.

Уже после второй инъекции препарата наблюдался выраженный регресс кожных проявлений дерматоза (примерно на 70-80%), отмечалось значительное улучшение кожно-патологического процесса, резкое уменьшение интенсивности окраски папулезных элементов, их инфильтрации, исчезновение субъективных ощущений. По мере получения лечения биологическим препаратом в течение 4-х месяцев отмечалось резкое снижение индекса PASI, значение которого уменьшилось с  $22,5 \pm 1,9$  до  $3,5 \pm 0,7$  балла ( $p < 0,001$ ). Переносимость лечения была удовлетворительной, каких-либо побочных эффектов от приема секукинумаба не выявлено. У 2 (3,1%) больных клинического ответа на проводимое лечение секукинумабом не зарегистрировано, вследствие чего пациенты в дальнейшем были переведены на лечение инъекционным метотрексатом (15 мг/нед). Проявления псориатической ониходистрофии по индексу NAPSИ уменьшились примерно в 3 раза.

Одним из доказательств противовоспалительного действия секукинумаба у больных ПА являлась динамика изученных показателей цитокинового статуса (табл. 2).

Таблица 2

Показатели цитокинового статуса (пг/мл) у больных ПА до (числитель) и после (знаменатель) лечения

Показатель	Контрольная группа	Больные ПА
TNF- $\alpha$	0,65 $\pm$ 0,22	$\frac{16,2 \pm 2,8^*}{5,7 \pm 0,9^*}$
ИЛ-4	1,12 $\pm$ 0,28	$\frac{2,6 \pm 0,6}{4,1 \pm 0,5^*}$
ИЛ-17	2,5 $\pm$ 0,15	$\frac{22,7 \pm 3,3^*}{10,5 \pm 3,3^*}$

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Как видно из таблицы 2, использование секукинумаба приводило к достоверному снижению экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и ИЛ-17), в то время как уровень противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) увеличивался, что сочеталось с регрессом клинической симптоматики ПА. Также было отмечено, что чем раньше начато лечение биологическим препаратом, тем выше его эффективность. Так, клиническое выздоровление наступило у 51,4% больных с ранним ПА, а при позднем ПА этот показатель составлял всего 11,1%.

### Обсуждение

Фенотипические проявления ПА весьма многообразны и не всегда зависят от выраженности кожных проявлений дерматоза. Ранним симптомом ПА является поражение ногтей, установленное у 89,1% пациентов. Следует отметить, что многие авторы предлагают рассматривать псориазную дистрофию как предиктор тяжелого течения псориаза, включая и вероятность развития ПА [8]. Довольно часто поражение дистальных межфаланговых суставов появлялось лишь на тех пальцах, на которых имелась дистрофия ногтей пластинок.

Дактилит, или «сосискообразные» пальцы, который рассматривается как один из кардинальных признаков ПА, имеет клиническую и диагностическую ценность. Дактилит одного или более пальцев в нашей выборке был установлен у 45,3% больных. Дактилит стоп встречался в 2 раза чаще, чем на пальцах кистей. Нужно отметить, что дактилит формируется в результате воспаления как сухожилий (теносиновит), так и артрита межфаланговых суставов, когда появляются болезненность и равномерная припухлость всего пальца с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов. Необходимо отметить, что дактилиты являются не только специфическим признаком ПА, но и неблагоприятным фактором в отношении развития эрозий суставов.

Результаты проведенных исследований указывают на то, что задержка в диагностике ПА всего на 6 месяцев связана с гораздо более низким ответом на лечение, тогда как раннее назначение таргетной терапии улучшает клинические и лабораторные результаты, поддерживая концепцию целесообразности «раннего» назначения ГИБП. Тот факт, что псориаз возникает раньше артрита в среднем на 7 лет [12,15], представляет уникальную возможность для раннего вмешательства и, возможно, даже для профилактики у лиц с повышенным риском прогрессирования ПА. Наиболее важна констатация того, что у 30-40% пациентов с псориазом могут развиваться воспалительные синовиоэнтезальные проявления ПА. Факторами повышенного риска ПА можно считать отягощенный семейный анамнез (наличие ПА у родственников I степени родства), генетические факторы, в том числе варианты хромосомных регионов главного комплекса гистосовместимости, определенные фенотипы псориаза (тяжелые формы псориаза в/ч головы, инверсный псориаз и др.), псориазная дистрофия, ожирение, субклиническое воспаление костно-мышечной системы.

### Заключение

Внедрение в клиническую практику ГИБП стало одним из наиболее крупных достижений медицины последних десятилетий. Их основным достоинством является воздействие на клеточные звенья патогенеза большинства заболеваний, связанных с иммунновоспалительным ответом, в частности псориаза и ПА, а также хорошая переносимость и высокая терапевтическая эффективность. Раннее назначение биологической терапии в свете концепции «лечение до достижения цели» способствует предупреждению развития тяжелых форм заболевания и осложнений, затрагивающих все системы организма. Результатом проведенного лечения может стать значительное улучшение качества жизни пациентов, снижение количества обращений за специализированной помощью и частоты инвалидизации. Многие вопросы раннего назначения ГИБП остаются открытыми, однако уже сейчас можно говорить о клинических ситуациях, когда целесообразно более раннее назначение ГИБП. При этом следует отметить, что эффекты раннего вмешательства могут различаться для разных проявлений ПА.

Лечение осевого и периферического скелета, вероятно, потребует различных терапевтических стратегий при вмешательстве в доклинической фазе. Например, ингибиторы ИЛ-17 или TNF- $\alpha$  эффективны при лечении кожного, периферического и осевого воспаления, однако ингибирование ИЛ-23 не обладает подобной эффективностью при лечении серонегативного спондилоартрита.

### Литература

1. Адаскевич В.П., Базеко Н.П. Псориаз. – М.: Мед. лит-ра, 2007. – 192 с.
2. Арифов С.С. Псориаз. – Ташкент, 2019. – 175 с.
3. Бадокин В.В. Антицитокиновая терапия псориазического артрита // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2006. – Т. 14, №8. – С. 605-609.
4. Барило А.А., Смирнова С.В. Теория развития псориаза и роль атопии среди общепринятых концепций // Клин. дерматол. и венерол. – 2021. – 20, №3. – С. 18-26.
5. Зильберберг Н.В., Кашеева Я.В., Кисилева Н.В., Кохан М.М. Опыт терапии больных псориазом препаратом метотрексат в форме подкожных и внутримышечных инъекций // Леч. врач. – 2021. – Т. 24, №11. – С. 11-17.
6. Каратаев Д.Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика // Соврем. ревматол. – 2009. – №2. – С. 67-72.
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: Фолиант, 2008. – 345 с.
8. Круглова Л.С., Львов А.Н., Пушкина А.В. Риски и предикторы развития псориазического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов // Клин. дерматол. и венерол. – 2020. – Т. 19, №3. – С. 289-296.
9. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.Н. Псориазическая болезнь. – Екатеринбург, 2002. – 193 с.
10. Мирахмедова Х.Т., Исламова Д.Н., Рустамова М.Т. Современные принципы и алгоритм ранней диагностики псориазического артрита // Бул. ассоц. врачей Узбекистана. – 2017. – №3. – С. 53-58.
11. Рахматов А.Б. Псориазическая болезнь. – Ташкент, 2019. – 237 с.
12. Саввина Н.А., Слепцова Н.П., Стешенко И.Г. Опыт применения отечественного ингибитора ИЛ-17 в терапии среднетяжелого псориаза // Клин. дерматол. и венерол. –

2020. – Т. 19, №5. – С. 739-748.

13. Смирнова С.В., Смольникова М.В., Барило А.А. Концентрации ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных псориазом и псориатическим артритом // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 16, №3. – С. 31-32.

14. Смирнова С.В., Барило А.А., Смольникова М.В. Прогностическое значение клинических и анамнестических маркеров псориатического артрита // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15, №1. – С. 23-27.

15. Albanesi C., Scarponi C., Cavani A. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes and modulates interferon-gamma and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes // J. Invest. Dermatol. – 2000. – Vol. 115. – P. 81-87.

16. Chandran V., Raychaudhuri S. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis // Autoimmun. – 2010. – Vol. 34. – P. 314-321.

17. Coates L.C., Aslam T., Balushi F. Comparison of Three Screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis // Brit. J. Dermatol. – 2013. – Vol. 168. – P. 802-807.

18. Deng Y., Chang C., Lu Q. The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 50, №3. – P. 377-389.

19. Gravers L.S., Kavanaugh A., Mease P.J. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis: treatment recommendations for psoriatic arthritis // Arthr. Rheum. – 2016. – Vol. 68, №5. – P. 1060-1071.

20. Griffiths C., Barker J. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 263-271.

21. Guonsson J., Elder J. Psoriasis epidemiology // Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 25. – P. 535-546.

22. Kim J., Krueger J. Highly effective new treatment for psoriasis target the ИЛ-23/Type 17 T-cell autoimmune axis // Ann. Rev. Med. – 2017. – Vol. 68. – P. 255-269.

23. Korn T., Betelli E., Oukka M. ИЛ-17 and Th17 cells // Ann. Rev. Immunol. – 2009. – Vol. 27. – P. 485-517.

24. Lowes M., Kukuchi T. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 cells // J. Invest. Dermatol. – 2008. – Vol. 128. – P. 1207-1211.

25. Rachman P., Elder J. Genetic of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting // J. Rheumatol. – 2012. – Vol. 39, №2. – P. 431-433.

26. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study // Arthr. Rheum. – 2006. – Vol. 54, №8. – P. 2665-2673.

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Рахматов А.Б., Расулова Н.А.

**Цель:** оценка эффективности применения секукинумаба при лечении больных псориатическим артритом. **Материал и методы:** под наблюдением находились 158 больных псориазом (98 мужчин и 60 женщин) в возрасте от 20 до 56 лет. Вульгарная форма дерматоза установлена у 52 (32,9%) обследованных, экссудативная – у 28 (17,7%), артропатическая – у 64 (40,5%), эритродермическая – у 14 (8,9%).

**Результаты:** при лечении больных псориатическим артритом был использован биологический препарат секукинумаб (доза 300 мг). На курс лечения больные получили 12-14 инъекций препарата. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика суставного синдрома, наряду с полным регрессом высыпаний на кожных покровах, причем с длительной ремиссией дерматоза до 2-х лет наблюдения. **Выводы:** раннее назначение биологической терапии в свете концепции «лечение до достижения цели» способствует предупреждению развития тяжелых форм заболевания и осложнений, затрагивающих все системы организма.

**Ключевые слова:** псориаз, псориатический артрит, диагностика, лечение, биологический препарат.

## 2 TUR QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA DIABETIK NEFROPATIYA RIVOJLANISHIDA KLOTHO OMILINING AHAMIYATI

Sadikova N.G., Miraxmedova X.T., Botirova N.A.

## ВАЖНОСТЬ ФАКТОРА КЛОТО В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Садикова Н.Г., Мирахмедова Х.Т., Ботирова Н.А.

## THE IMPORTANCE OF THE CLOTHO FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Sadikova N.G., Miraxmedova X.T., Botirova N.A.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi*

**Цель:** оценка значения фактора Клото в развитии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. **Материал и методы:** обследованы 33 мужчины и 87 женщин с нормальной или умеренно сниженной функцией почек. **Results:** In patients with diabetic nephropathy in the early stages of chronic kidney disease, klotho factor levels are lower than controls and continue to decline as the glomerular filtration rate decreases. **Conclusions:** The importance of klotho protein in the early diagnosis of chronic kidney disease that developed against the background of diabetic nephropathy has been established.

**Ключевые слова:** Клото, креатинин, диабетическая нефропатия, сахарный диабет 2-го типа, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации.

**Objective:** To study the importance of klotho factor in the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. **Material and methods:** 33 men and 87 women with normal or moderately reduced kidney function. **Results:** According to the results of the study, in patients with diabetic nephropathy, in the early stages of chronic kidney disease, the amount of klotho is lower than in the control group, and the amount of Klotho decreases in accordance with the decrease in the rate of glomerular filtration. **Conclusion:** Klotho protein was found to be important in early diagnosis of chronic kidney disease developed against the background of diabetic nephropathy.

**Key words:** Klotho, creatinine, diabetic nephropathy, type 2 diabetes, microalbuminuria, glomerular filtration rate.

Qonda mochevina, plazmada kreatinin, ko'ptokchalar filtratsiyasi tezligi (KFT) formulalari, proteinuriya va albuminuriya hozirda diabetik nefropatiyaning mavjudligi va rivojlanishini baholash uchun keng qo'llaniladigan chora-tadbirlardir [4]. Biroq, bu chora-tadbirlar buyrak to'qimalarining shikastlanishini aniq, to'g'ridan-to'g'ri ko'rsatib bera olmaydi va buyrak faoliyatidagi kichik o'zgarishlarga nisbatan sezgir emas.

DNning klinik jihatdan rivojlangan bosqichining xabarchisi mikroalbuminuriya bo'lib, u albuminning siydik bilan chiqarilishining (ASCh) kuniga 30-300 mg oralig'ida ortishi bilan tavsiflanadi. Odatda siydikda albuminning normal darajasi kuniga 30 mg dan kam. Bu ko'rsatkich buyraklar faoliyatini baholash va siydikda oqsil mavjudligini aniqlash uchun ishlatiladi. Albumin darajasining oshishi buyraklarning shikastlanishini, shu jumladan diabetik nefropatiyani ko'rsatishi mumkin. Shuni takidlash kerakki, qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda «yuqori normal» siydik bilan albumin chiqarilishi tashxisi mikroalbuminuriya rivojlanishining prognozidir [5]. Sog'lom odamlarda ham, diabet bilan og'rigan bemorlarda ham albumin chiqarilish tezligining kunlik diapazoni 40-45% ni tashkil qiladi.

Uzoq muddatli kuzatuvlarga ko'ra, mikroalbuminuriya mavjudligi 2 tur diabet bilan og'rigan bemorlarda yurak-qon tomir kasalliklari va yurak-qon tomir patologiyasidan o'lim xavfini sezilarli darajada oshiradi [5].

Uzoq muddatli qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda buyrakdagi patologik o'zgarishlar mikroalbuminuriya boshlanishidan oldinroq yuzaga keladi. Diabetik

nefropatiyaning xarakterli yengil mikroskopik belgilari uchta asosiy zararlanishni o'z ichiga oladi: glomerulyar bazal membranalar (GBM) va naysimon bazal membranalarining qalinlashishi, diffuz mezangial kengayish va afferent va efferent arteriolalarning gialinozi. Shu bilan birga, giperglikemiya sabab kelib chiqqan metabolik va gemodinamik turtki omillari buyrak shikastlanishining vositachilaridir [3]. Hozirgi vaqtga kelib siydikning proteomik tadqiqotlariga qiziqish ortdi. Proteomik tahlil juda o'ziga xos usul bo'lib, diabetik nefropatiya tashxisida «kelajak» bo'lishi mumkin [2].

Sistatin C sistatinlar genetik oilasining 2-guruhiga mansub oqsildir. U birinchi bo'lib buyrak patologiyasi bo'lgan bemorlarning orqa miya suyuqligi va siydigidagi oqsil sifatida ajratilgan [1].

Klotho so'nggi yillarda turli xil fiziologik jarayonlarda, jumladan, buyraklar faoliyati va qarishdagi roli tufayli etiborga sazovor bo'lgan oqsildir.

### Tadqiqot maqsadi

Klotho diabetik nefropatiyani erta tashxislash va xavf stratifikatsiyasi uchun potensial biomarker sifatida o'rganilishi kerak. Bundan tashqari, bir nechta omillar Klotho darajalariga ta'sir qilishi mumkin va klinik foydalanish uchun standartlashtirilgan o'lchash usullari va mos yozuvlar diapazonlarini yaratish uchun ko'proq tadqiqotlar talab yetiladi.

### Material va usullar

2 tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda diabetik nefropatiyaning erta tashxislash maqsadida qon zardobida klotho omili va sistatin C ni miqdori tekshi-

olib, o'rganildi. Bunda tadqiqotga mikroalbuminuriya mavjud bo'lgan bemorlar saralab olindi.

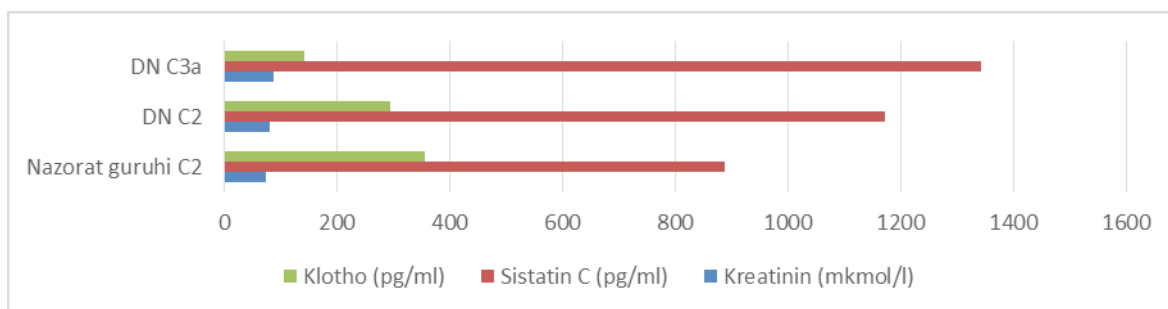
Buyrak funksiyasi normal yoki o'rtacha darajada kamaygan 2 tip qandli diabet bilan kasallangan 33 erkak va 87 ayol, jami:120 nafar bemor tekshirildi.

### Natijalar va muhokama

Tadqiqotga mikroalbuminuriya mavjud bo'lgan bemorlar saralab olindi.

Tekshirilayotgan nazorat guruhidagilarning qon zardobida sistatin C ning konsentratsiyasi  $887,05 \pm 180,5$  pg/ml; plazma kreatinining miqdori  $75,19 \pm 8,6$

mkmol/lni tashkil qilgan bo'lsa, 2 tip qandli diabet bilan og'rikan gfr cr-cys C(ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) formulasiga ko'ra C2 guruhidagi bemorlarda qon zardobida sistatin C ning konsentratsiyasi  $1171,18 \pm 119,4$  pg/ml; plazma kreatinining miqdori  $81,3 \pm 13,9$  mkmol/lni tashkil qildi va 2 tip qandli diabet bilan og'rikan gfr cr-cys C (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) formulasiga ko'ra C 3a guruhidagi bemorlarda qon zardobida sistatin C ning konsentratsiyasi  $1342,18 \pm 169,01$  pg/ml; plazma kreatinining miqdori  $88,27 \pm 15,5$  mkmol/lni tashkil qildi.



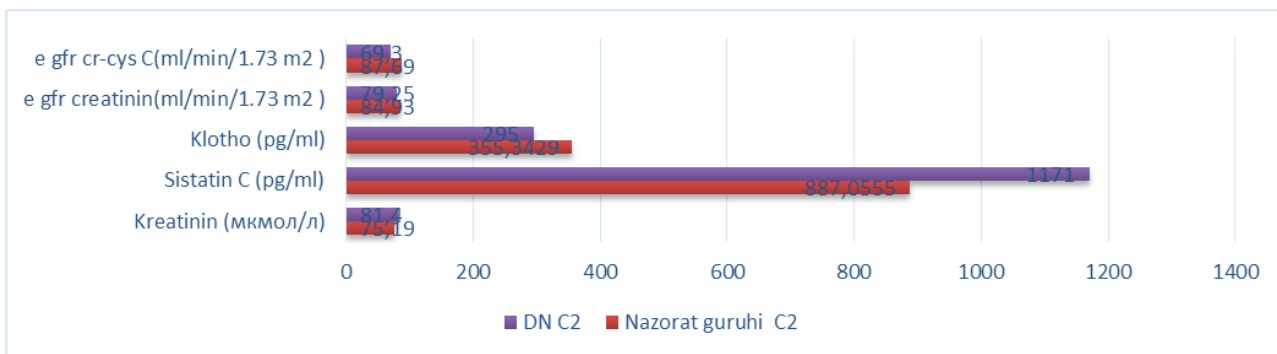
1-rasm. e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra KFT C2 bo'lgan nazorat; DNli C2 va C3a bemorlar guruhlarida buyraklar funksional holatini ko'rsatuvchi qon biokimyoviy ko'rsatkichlari.

Bunda e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra nazorat guruhida buyraklar ko'ptokchalari filtratsiyasi tezligi  $87.69$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etgan bo'lsa, bemorlarning buyraklar ko'ptokchalari filtratsiyasi tezligi o'rtacha ko'rsatkichlari C2 guruhda  $69.3$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etdi va C 3a guruxda  $54.9$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etdi.

e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra KFT C2 bo'lgan nazorat va C2li bemorlar guruhlaridagilar qonidagi klotho miqdorining ko'rsatkichlarini o'rgandik. Bunda

nazorat guruhida e gfr cr formulasiga ko'ra KFT  $-87.93$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etgan holatda ushbu guruhdagilar qonidagi klotho miqdorining o'rtacha ko'rsatkichlari  $355.34$  pg/ml ni tashkil etdi.

e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra KFT C2 bo'lgan bemorlarni o'rganganimizda KFT o'rtacha qiymatlari  $69,3$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etdi ushbu bemorlar qonidagi klotho miqdorining o'rtacha ko'rsatkichlari esa  $295$  pg/ml ni tashkil etdi.



2-rasm. e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra KFT C2 bo'lgan nazorat; DNli C2 va C3a bemorlar guruhlarida buyraklar funksional holatini ko'rsatuvchi qon biokimyoviy ko'rsatkichlari.

e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra buyraklar ko'ptokchalari filtratsiyasi tezligi o'rtacha ko'rsatkichlari C2 guruhda  $69.3$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etgan bemorlarda qon tahlilida Klotho miqdori o'rganilganda qondagi klotho miqdorining o'rtacha qiymatlari  $295$  pg/ml ni tashkil etgan bo'lsa, e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra buyraklar ko'ptokchalari filtratsiyasi tezligi o'rtacha ko'rsatkichlari C3a guruhida  $54.9$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ni tashkil etgan holatdagi bemorlar qonidagi klotho markerining o'rtacha ko'rsatkichlari  $142.3$  pg/ml ni tashkil etdi.

Nazorat guruhi va bemorlar qonida kreatinin, sistatin C miqdori tekshirilib e gfr cr-cys C formulasi orqali buyraklar filtratsiya tezligini hisoblangan guruhlarining qonida klotho miqdorini o'rganib o'zaro bog'lanish bor-

ligini tahlil qildik va qiyosiy o'rgandik. Bunda e gfr cr-cys C formulasiga ko'ra nazorat va bemorlar guruhlarida kft kamaygani sari klotho miqdorining ham kamayib borishi kuzatildi.

### Xulosa

O'tkazilgan tadqiqot natijalariga ko'ra diabetik nefropatiyalı bemorlarda, surunkali buyrak kasalligining erta bosqichlarida klotho miqdorining, nazorat guruhiga nisbatan miqdorining past bo'lishi va ko'ptokcha filtratsiya tezligi pasayishiga mos ravishda Klotho miqdorining ham pasayib borishi ushbu oqsilning diabetik nefropatiya fonida rivojlangan surunkali buyrak kasalligining erta diagnostikasida muhim ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatadi.

## Adabiyotlar

1. Lanasa M.A. Ishimoto T. Endogenous fructose production and fructokinase activation mediate renal injury in diabetic // J. Am. Soc. Nephrol. – 2014. – Vol. 25, № 11. – P. 2526-2538.
2. Satirapoj B., Nast C.C., Adler S.G. "Novel insights into the relationship between glomerular pathology and progressive kidney disease," *Advances in Chronic Kidney Disease*.-2012.- Vol. 19.- № 2.- P. 93–100.
3. Satirapoj B., Tassanasorn S., Charoenpitakchai M., Supasyndh O. "Periostin as a tissue and urinary biomarker of renal injury in type 2 diabetes mellitus," *PLoS One*.- 2015. -Vol. 10.- № 4. article e0124055.
4. Ziyadeh F.N., Chen, S. Diabetic nephropathy and transforming growth factor: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up // *Semin. Nephrol.* – 2003. – Vol.23.- № 6. – P. 532-543.
5. Shlipak M.G. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293.- № 14. – P. 1737- 1745.

## 2 TUR QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA DIABETIK NEFROPATIYA RIVOJLANISHIDA KLOTHO OMILINING AHAMIYATI

Sadikova N.G., Miraxmedova X.T., Botirova N.A.

**Maqsad:** 2 tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda diabetik nefropatiya rivojlanishida klotho omilining ahamiyatini o'rganish. **Material va usullar:** buyrak funksiyasi normal yoki o'rtacha darajada kamaygan 33 erkak va 87 ayol, jami 120 bemor tekshirildi. **Natijalar:** surunkali buyrak kasalligining dastlabki bosqichlarida diabetik nefropatiya bilan og'rigan bemorlarda klotho omil darajasi nazorat darajasidan past bo'ladi va glomerulyar filtratsiya tezligining pasayishi bilan pasayish davom etmoqda. **Xulosa:** diabetik nefropatiya fonida rivojlangan surunkali buyrak kasalliklarini erta tashxislashda klotho oqsilining ahamiyati aniqlandi.

**Kalit so'zlar:** Klotho, kreatinin, diabetik nefropatiya, 2 tur qandli diabet, mikroalbuminuriya, glomerulyar filtratsiya tezligi.



## СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И МИКРОБИОЦЕНОЗА У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ПРИЕМА НПВП

Сибиркина М.В., Маруфханов Х.М.

## NSAIDLARNI QABUL QILISH PAYTIDA REVMA TOLOGIK BEMORLARDA OSHQOZON-ICHAK TRAKTINING HOLATI VA MIKROBIOTSENOZ

Sibirkina M.V., Ma'rufxanov X.M.

## CONDITION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT AND MICROBIOCENOSIS IN RHEUMATOLOGICAL PATIENTS DURING NSAID TAKE

Sibirkina M.V., Marufkhanov Kh.M.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** kasallikning boshlanishida va NSAID bilan davolash paytida RK revmatologik kasalliklarda bilan og'rig'an bemorlarda oshqozon-ichak trakti holatini o'rganish va ichakning mikrobial biotsenozini va NSAIDLarning uning normal mikrobiotasiga ta'sir darajasini baholash. **Material va usullar:** revmatik kasalliklar bilan og'rig'an 40 nafar bemor tekshirildi, ulardan 11 nafari (27,5%) erkaklar va 29 (72,5%) ayollar, o'rtacha yoshi 38,6±4 yil, kasallikning o'rtacha davomiyligi 5,2 yil. 1-guruhga kasallik boshlangan 20 nafar bemor, 2-guruhga 1 yildan 10 yilgacha bo'lgan, ilgari NSAID va boshqa dori-darmonlarni qabul qilgan 20 nafar bemor kirdi. **Natijalar:** revmatologik bemorlarda oshqozon-ichak traktidan dori vositalarini qo'llashdan oldin ham (NSAID) va oshqozon-ichak traktining barcha qismlaridan zararlanish mavjud. RKda oshqozon-ichak trakti shikastlanishining og'irligi kasallikning davomiyligiga bog'liq. RB revmatologik bemorlarda boshlanishida oshqozon-ichak traktining funktsional faoliyatida ma'lum o'zgarishlar yuz beradi. RB boshlanishida oshqozon-ichak traktining shikastlanishi namoyon bo'lishining o'ziga xos xususiyati - patologik jarayonda yo'g'on ichakning tez-tez ishtirok etish belgilarining mavjudligi. **Xulosa:** disbiozning o'ziga xos xususiyati - oshqozon va ichakning mikrobial landshaftining vakili normal florasi ulushining kamayishi va opportunistik va patogen mikroblarning ko'payishi.

**Kalit so'zlar:** revmatologik kasalliklar, oshqozon-ichak trakti, ichak mikrobiotsenoz, mikrobiota, steroid bo'lma-gan yallig'lanishga qarshi dorilar.

**Objective:** To study the state of the gastrointestinal tract in patients with RD at the onset of the disease and during treatment with NSAIDs and to assess the microbial biocenosis of the intestine and the degree of influence of NSAIDs on its normal microbiota. **Material and methods:** 40 patients with rheumatic diseases were examined, of which 11 (27.5%) were men and 29 (72.5%) women, average age – 38.6±4 years, average duration of the disease – 5.2 years. The 1st group consisted of 20 patients with the onset of the disease, the 2nd group included 20 patients with a history of 1 to 10 years, who had previously received NSAIDs and other drugs. **Results:** In rheumatological patients, there is damage from the gastrointestinal tract even before the use of drugs (NSAIDs), and from all parts of the gastrointestinal tract. The severity of gastrointestinal damage in RB depends on the duration of the disease. At the onset of RD, certain changes occur in the functional activity of the gastrointestinal tract. A distinctive feature of the manifestations of gastrointestinal tract damage at the onset of RD is the presence of frequent signs of involvement of the large intestine in the pathological process. **Conclusions:** A characteristic feature of dysbiosis is a decrease in the proportion of representative normal flora of the microbial landscape of the stomach and intestines and an increase in opportunistic and pathogenic microbes.

**Key words:** rheumatological diseases, gastrointestinal tract, intestinal microbiocenosis, microbiota, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Несмотря на прогресс в медицине, этиология и патогенез большинства ревматических заболеваний (РЗ) до конца не изучены. Проведенные в последние годы исследования показали, что доклинический период системной аутоиммунной реакции связан с нарушением регуляции иммунных взаимодействий с синантропной микрофлорой [4,5]. На протяжении последних десятилетий особое внимание врачей привлекает нарушение микробиоценоза человека и его роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Получены доказательства теории, предполагающей, что измененная синантропная микрофлора является фактором инициации и поддержания хронического воспаления при ревматоидном артрите и спондилоартритах [2,6]. Микробио-

та и обусловленная ею экосистема макроорганизма, несмотря на сложную организованность, полифункциональность, склонность к изменчивости, является легко ранимой и очень чувствительной к воздействию экзо- и эндогенных факторов.

Доказано, что существенные изменения в микробиоценозе организма происходят после применения лекарственных средств, в то же время характер влияния нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), которые широко используются в лечении РА, анкилозирующего спондилоартрита (АС), остеоартроза (ОА), подагры и т.д., на микробиоценоз отдельных биотопов до конца не изучен. В то же время достоверно известно, что регулярное применение НПВП сопряжено с целым рядом рисков и по-

бочных явлений, основными из которых являются воспалительные, эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Наряду с этим имеются доказательства, что кишечная микробиота участвует в биотрансформации лекарственных средств, оказывая влияние на эффективность фармакотерапии.

#### **Цель исследования**

Изучение состояния ЖКТ у больных с РЗ в дебюте заболевания и на фоне лечения НПВП и оценка микробного биоценоза кишечника и степени влияния НПВС на его нормальную микробиоту.

#### **Материал и методы**

Обследованы 40 больных с РЗ, из них 11 (27,5%) мужчин и 29 (72,5%) женщин, средний возраст – 38,6±4 года, средняя продолжительность заболевания – 5,2 года. Для оценки первичного поражения ЖКТ больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 20 пациентов с дебютом заболевания, во 2-ю группу включены 20 больных с длительностью анамнеза от 1-го года до 10 лет, получавших ранее НПВС и другие лекарственные средства. Контрольная группа – 20 больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК). Все три группы больных были сопоставимы по полу и возрасту.

Исследования микрофлоры ЖКТ проводились в биотопах желудка и кишечника. Определялось общее количество аспорогенных анаэробов, лактобацилл, бифидобактерий и общее количество аэробной группы микробов (стрептококков, стафилококков, кишечных палочек, грибов рода Кандида и др.).

Посевы производились в чашках Петри, для выделения аэробных микроорганизмов применялся 5% кровяной агар, среды Эндо и Сабуро, желточно-солевой агар. Культивировали в обычных условиях 24-48 часов при температуре 37°C. Для выделения аспорогенных анаэробов и лактобацилл применялся метод «запаянных» полиэтиленовых мешочков [3], заполненных магистральным природным газом [5,6], при температуре 37°C в условиях термостата в течение 2-3-х суток.

Наряду с определением микробного пейзажа изучаемых биотопов ЖКТ у больных, получавших НПВС, в условиях *in vitro* определяли степень «лизиса» при применении нимесила, индометацина по сравнению с известным антибиотиком таривид диско-диффузионным методом с последующим измерением зоны задержки роста в мм.

Результаты исследования обрабатывали статистически с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по прикладной программе Excel Office 2010 на компьютере Pentium IV.

#### **Результаты и обсуждение**

Изучение клинической симптоматики со стороны ЖКТ в дебюте заболевания показало, что такие проявления диспепсического синдрома как изжога, горечь во рту, тяжесть в эпигастральной области встречались одинаково часто, у каждого четвертого

пациента. Симптомы поражения дистальных отделов пищеварительной трубки (метеоризм, запоры, поносы и боли схваткообразного характера, связанные с опорожнением кишечника) имели место соответственно у 25, 25, 20 и 30% обследованных. В то же время у больных с ЯБ ДПК (контрольная группа) в структуре клинических симптомов преобладает болевой синдром, который встречается почти у 100% пациентов, а такие симптомы как изжога, горечь во рту встречается редко, чем у больных с дебютом РЗ. Симптомы поражения кишечника для больных с ЯБ ДПК также были менее характерны. У них практически не встречаются поносы, а метеоризм и схваткообразные боли, связанные с опорожнением кишечника, встречались реже, чем у больных с дебютом РЗ. Из полученных данных видно, что в условиях дебюта РЗ имеют место определенные сдвиги в функциональной деятельности ЖКТ, причем не только со стороны проксимальных, но и дистальных его отделов. При этом симптомокомплекс со стороны пищеварительного тракта не является идентичным таковому при ЯБ ДПК. Отличительной чертой проявлений поражения ЖКТ при дебюте РЗ было наличие частых признаков вовлечения в патологический процесс и толстого отдела кишечника. Причина этого факта также остается неясной.

Изучение клинических симптомов со стороны ЖКТ у больных с РЗ с определенным анамнезом (2-я гр.) указывает на нарастание частоты встречаемости анализируемых симптомов по сравнению с дебютом заболевания (1-я гр.). При этом не только увеличивается частота таких симптомов как изжога, боли в животе, тяжесть в эпигастральной области, метеоризм и др., но и появляются симптомы, которые отсутствовали у больных с дебютом РЗ. Следовательно, по мере увеличения стада РЗ нарастают частота и выраженность симптомов поражения ЖКТ. Отличительной чертой симптомокомплекса со стороны ЖКТ у больных с длительным анамнезом РЗ является некоторое «сглаживание» проявлений со стороны дистальных отделов пищеварительной трубки. Видимо, в механизмах усиления желудочно-кишечной симптоматики у этой категории больных приоритетную роль играют лекарственные препараты, применяемые в лечении РЗ и, прежде всего, НПВС.

При сравнительном анализе биотопов желудка и кишечника у больных на фоне приема НПВС выявлено увеличение общего количества анаэробов в желудке. В кишечнике, напротив, наблюдается тенденция к уменьшению их на 20% (табл. 1). Общее количество аэробов на фоне применения НПВС заметно увеличивается как в желудке, так и в кишечнике соответственно на 35 и 24%. Содержание бифидобактерий на фоне применения НПВС в желудке увеличивается в 1,3 раза, в кишечнике – в 1,8 раза. В отличие от бифидобактерий, количество лактобактерий как в желудке, так и в кишечнике на фоне приема НПВС снижается (табл. 1).

Изучение сапрофитной флоры желудка и кишечника показало, что содержание пептострептокок-



ка у больных увеличивается соответственно в 3,7 и 6,9 раза, *Staphylococcus epidermidis* – в 1,3 и 1,7 раза. *Staphylococcus saprophyticus* на фоне проводимого лечения не высевается. Микроорганизмы, относящиеся к стрептококкам группы А, на фоне проводи-

мого лечения в кишечнике также отсутствуют. В то же время количество микроорганизмов, относящихся к стрептококку группы Д в биотопе желудка увеличивается, а в биотопе кишечника существенно не изменяется (табл. 1).

Таблица 1

**Характеристика микрофлоры желудка и кишечника у ревматологических больных, принимающих НПВС**

Группа микробов	Количество микробов в 1 г/мл	
	желудок	кишечник
Обычное количество анаэробов	$3,80 \pm 0,17$ $5,30 \pm 0,21$	$10,18 \pm 0,21$ $8,15 \pm 0,47$
Бифидобактерии	$1,00 \pm 0,11$ $1,30 \pm 0,05$	$9,60 \pm 0,41$ $5,30 \pm 0,31$
Лактобактерии	$3,30 \pm 0,15$ $1,47 \pm 0,02$	$7,47 \pm 0,42$ $6,30 \pm 0,32$
Пептострептококки	$1,11 \pm 0,09$ $4,11 \pm 0,19$	$0,75 \pm 0,02$ $5,15 \pm 0,29$
Обычное количество аэробов	$3,60 \pm 0,19$ $5,47 \pm 0,17$	$6,31 \pm 0,29$ $8,30 \pm 0,41$
<i>Staph. aureus</i>	- -	- -
<i>Staph. saprophyticus</i>	$1,290 \pm 0,01$ -	$2,31 \pm 0,01$ -
<i>Staph. epidermidis</i>	$2,00 \pm 0,10$ $2,600,11$	$2,47 \pm 0,02$ $4,110,21$
Стрептококк гр. А	- -	$1,310,11$ -
Стрептококк гр. Д	$1,3 \pm 0,12$ $2,30 \pm 0,12$	$5,42 \pm 0,32$ $5,30 \pm 0,25$
Грибы Кандида	- $4,47 \pm 0,15$	$2,82 \pm 0,42$ $4,30 \pm 0,19$
Эшерихии ЛП	- $2,300,10$	$6,2 \pm 0,21$ $6,11 \pm 0,27$
Эшерихии ЛН	$2,11 \pm 0,11$ $3,47 \pm 0,16$	$2,52 \pm 0,21$ $3,47 \pm 0,19$
Протей	- -	$2,11 \pm 0,20$ $2,30 \pm 0,11$

**Примечание.** В числителе показатели нормы, в знаменателе – у обследованных пациентов.

В желудочном биотопе из грамотрицательных бактерий появляется лактозопозитивные *E. coli*, в 1,6 раза увеличивается титр в этом биотопе лактозонегативных *E. coli*. В отличие от желудочного биотопа, в кишечнике на фоне лечения НПВС наблюдается лишь повышение титра лактозонегативных *E. coli*, который превышает контроль (здоровые лица) в 1,4 раза. Следовательно, у больных на фоне лечения НПВС наблюдаются заметные сдвиги в содержании основных представителей микробного пейзажа в изучаемых биотопах, что указывает на развитие дисбиотических явлений как в желудке, так и в кишечнике. Действительно, результатом такого дисбиотического изменения является появление в микробной флоре желудка грибов рода *Candida* и увеличение их титра в кишечной флоре в 1,5 раза. Следовательно, у ревматологических больных (РБ), принимающих НПВС, имеются отчетливые дисбиотические изменения микробиоценоза желудка и кишечника.

Развитие дисбиотических изменений в изучаемых биотопах, несомненно, отражается на функциональной деятельности ЖКТ и, прежде всего, в

обеспечении его пищеварительной, защитной и синтетической функций. Эти нарушения могут отрицательно сказываться на течении основного заболевания за счет усиления аутоиммунных процессов. Становится очевидной необходимость выяснения причины возникновения дисбиотических изменений со стороны желудка и кишечника.

Известно, что в основе развития РЗ лежит системная дезорганизация соединительной ткани аутоиммунного характера, которая может развиваться в соединительной ткани в стромах любых органов и систем, в том числе и ЖКТ. Из этого следует, что у обследованных больных изначально имеется возможность нарушения функциональной деятельности ЖКТ, что может привести к дисбиозу кишечника, с одной стороны. С другой стороны, применяемые для их лечения НПВС также могут оказывать непосредственное воздействие на микрофлору желудка и кишечника. Для подтверждения этого нами в условиях *in vitro* изучена степень «лизиса» известных микробных колоний под действием нимесила, индометацина и таривада (табл. 2).

Чувствительность микроорганизмов к некоторым препаратам – *in vitro*

Группа микробов	Без препаратов	Нимесил	Индометацин	Таривид
Грибы Кандида	+	-	-	5,0±0,2
Антиколицеты	+	-	-	12,0±0,5
Плесневые грибы	+	-	-	5,0±0,2
Staph. aureus	+	-	6,0±0,2	18,0±0,7
Staph. epidermidis	+	5,0±0,2	12,0±0,5	18,0±0,6
Стрептококк гр. А	+	6,0±0,3	10,0±0,3	20,0±0,6
Стрептококк гр. Д	+	8,0±0,2	12,0±0,4	20,0±0,4
Эшерихии ЛП	+	6,0±0,3	8,0±0,2	25,0±0,7
Эшерихии ЛН	+	6,0±0,3	6,0±0,3	20,0±0,5
Pseudomonas aeruginosa	+	-	-	20,0±0,5
Дифтероид	+	10,0±0,3	14,0±0,2	22,0±0,3
Клебсиелла	+	6,0±0,2	8,0±0,3	25,0±0,8
Протей	+	6,0±0,1	8,0±0,3	20,0±0,4
Лактобактерии	+	6,0±0,1	10,0±0,2	21,0±0,5
Бифидобактерии	+	5,0±0,1	10,0±0,2	18,0±0,4

*Примечание. Зона задержки роста в мм.*

Как видно из таблицы, под действием известного противомикробного препарата таривида происходит «лизис» колоний практически всех использованных образцов микрофлоры. В то же время индометацин не оказывает существенного влияния на флору псевдомонаса, плесневых грибов, актиномицетов и грибов рода *Candida*, а нимесил, наряду с вышеуказанными, – на колонии золотистого стафилококка. На остальные колонии микроорганизмов как индометацин, так и нимесил оказывают лизирующее действие, но в меньшей степени, чем таривид. Так, на фоне применения индометацина и нимесила диаметр «лизиса» колоний *Staphylococcus epidermidis* был ниже, чем у таривида соответственно в 1,5 и 3,6 раза, *Streptococcus* группы А – в 2 и 3,3 раза, *Streptococcus* группы Д – в 1,7 и 2,5 раза, лактозопозитивные *E. coli* – в 3,1 и 4,2 раза. Следовательно, индометацин оказывает лизирующее действие на колонии микроорганизмов заметно в меньшей степени, чем таривид, нимесил и индометацин. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что представленные группы микробов были высоко чувствительны к таривиду, чувствительными – к действию индометацина и умеренно устойчивыми – к действию нимесила.

Следовательно, в условиях *in vitro* неселективные НПВС, как и противомикробные лекарственные средства, могут оказывать губительное действие на микроорганизмы. Отличительной чертой их воздействия на микроорганизмы являются преимущественно губительное действие на нормофлору при отсутствии подобного эффекта на патогенную флору. Если учесть полученные результаты, то ста-

новится понятным, что в изменении микрофлоры желудка и кишечника у обследованных нами больных играют роль и НПВС. Однако это не исключает роль самой патологии, а также обнаруженных в микробиоценозе ЖКТ у РБ изменений. Видимо, основная патология создает условия для реализации отрицательного влияния НПВС на ЖКТ и делает легко доступным микрофлору желудка и кишечника к их губительному действию. Следовательно, на фоне лечения НПВС необходимо разработать методы и способы профилактики возможных дисбиотических нарушений со стороны ЖКТ.

Таким образом, у РБ имеет место поражение со стороны ЖКТ даже до применения лекарственных препаратов (НПВС), причем со стороны всех отделов ЖКТ. Поражение ЖКТ у РБ подтверждается клинико-функциональными, эндоскопическими и микробиологическими методами. Степень выраженности поражения ЖКТ у РБ зависит от длительности заболевания. В дебюте РЗ имеют место определенные сдвиги в функциональной деятельности ЖКТ. Отличительной чертой проявлений поражения ЖКТ в дебюте РЗ является наличие частых признаков вовлечения в патологический процесс и толстого отдела кишечника. Если в дебюте заболевания клиническая симптоматика преобладает над другими признаками, то с увеличением длительности анамнеза заболевания клинические симптомы, напротив, уступают другим проявлениям поражения ЖКТ. Возможно, в механизмах усиления желудочно-кишечной симптоматики у этой категории больных приоритетную роль играют лекарственные препа-

раты, применяемые в лечении РЗ и, прежде всего, НПВС.

#### **Выводы**

1. У РБ на фоне лечения НПВС наблюдаются изменения микробной флоры желудка и кишечника.
2. Характерной особенностью дисбиоза является уменьшение удельного веса представительной нормальной флоры микробного пейзажа желудка и кишечника и увеличение условно-патогенных и патогенных микробов.
3. Для НПВС, особенно неселективных препаратов, характерно противомикробное действие в условиях *in vitro* в отношении нормальной микрофлоры ЖКТ.

#### **Литература**

1. Жураев Б., Гулиев Х.Т., Аликулов И.Т. Изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных гипертонической болезнью с цереброваскулярными нарушениями // Евразийский кардиол. журн. – 2019. №S1. – С. 105.
2. Камилова У.К., Аликулов И.Т. Оценка показателей дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваск. тер. и проф. – 2014. – Т. 13, №2. – С. 51-54.
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии // Фарматека. – 2016. – №2. – С. 49-54.
4. Khudayberganova N.K., Rahmatullayeva G.K. To Assess the Frequency of Iron Deficiency Anemia and Helicobacter Pylori Infection Among School-Age Children with Chronic Gastrointestinal Pathology // Europ. Sci. Method. J. – 2023. – Vol. 1, №8. – P. 10-18.
5. Mirkabilovich T.R., Mirakbarovna T.G. Pharmacological and epidemiologic features of myocardial infarction in stationary condition and in the remote monitoring phase // Europ. Sci. Rev. – 2016. – №3-4. – P. 183-185.
6. Mirkabilovich T.R., Mirakbarovna T.G. The effectiveness of ACE inhibitors and sartans patients with acute myocardial infarction in the elderly on a distant stage monitoring // Europ. Sci. Rev. – 2016. – №5-6. – P. 120-122.

## **СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И МИКРОБИОЦЕНОЗА У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ПРИЕМА НПВП**

Сибиркина М.В., Маруфханов Х.М.

**Цель:** изучение состояния ЖКТ у больных с РЗ в дебюте заболевания и на фоне лечения НПВП и оценка микробного биоценоза кишечника и степени влияния НПВС на его нормальную микробиоту. **Материал и методы:** обследованы 40 больных с ревматическими заболеваниями, из них 11 (27,5%) мужчин и 29 (72,5%) женщин, средний возраст – 38,6±4 года, средняя продолжительность заболевания – 5,2 года. 1-ю группу составили 20 пациентов с дебютом заболевания, во 2-ю группу включены 20 больных с длительностью анамнеза от 1-го года до 10 лет, получавших ранее НПВС и другие лекарственные средства. **Результаты:** у ревматологических больных имеет место поражение со стороны ЖКТ даже до применения лекарственных препаратов (НПВС), причем со стороны всех отделов ЖКТ. Степень выраженности поражения ЖКТ у РБ зависит от длительности заболевания. В дебюте РЗ имеют место определенные сдвиги в функциональной деятельности ЖКТ. Отличительной чертой проявлений поражения ЖКТ в дебюте РЗ является наличие частых признаков вовлечения в патологический процесс и толстого отдела кишечника. **Выводы:** характерной особенностью дисбиоза является уменьшение удельного веса представительной нормальной флоры микробного пейзажа желудка и кишечника и увеличение условно-патогенных и патогенных микробов.

**Ключевые слова:** ревматологические заболевания, желудочно-кишечный тракт, кишечный микробиоценоз, микробиота, нестероидные противовоспалительные средства.

**ERTA REVMATOID ARTRIT KASALLIGIDA BAZIS DAVO FONIDA QONDAGI LIPIDLAR HOLATI**

Solixov B.M., Narziyev N.M., Srojidinov S.Sh.

**ЛИПИДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Солихов Б.М., Нарзиев Н.М., Срождинов С.Ш.

**BLOOD LIPID PARAMETERS DURING BASIC THERAPY FOR EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS**

Solikhov B.M., Narziyev N.M., Srojidinov S.Sh.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi*

**Цель:** изучение нарушений липидного обмена крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне базисного лечения. **Материал и методы:** в ходе исследования 80 пациентов были разделены на 2 группы 40 пациентов 1-й группы в качестве базового лечения был назначен лефлуномид в дозе 20 мг/сут, больные 2-й группы в дополнение к лефлуномиду 20 мг/сут получали розувастатин 20 мг/сут. **Результаты:** совместный прием больными ревматоидным артритом базисных препаратов и статинов способствовало снижению активности артрита и нормализации уровня С-реактивного белка и СОЭ. **Выводы:** при совместном применении с розувастатином эффективность лечения увеличивалась в 2 раза.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, атеросклероз, базисное лечение, розувастатин, дислипидемия, диагностика.

**Objective:** To study disorders of blood lipid metabolism in patients with early rheumatoid arthritis during basic treatment. **Material and methods:** During the study, 80 patients were divided into 2 groups; 40 patients of the 1st group were prescribed leflunomide at a dose of 20 mg/day as a basic treatment; patients of the 2nd group, in addition to leflunomide 20 mg/day, received rosuvastatin 20 mg/day. **Results:** The combined use of basic drugs and statins by patients with rheumatoid arthritis helped to reduce the activity of arthritis and normalize the level of C-reactive protein and ESR. **Conclusions:** When used together with rosuvastatin, the effectiveness of treatment increased by 2 times.

**Key words:** rheumatoid arthritis, atherosclerosis, basic treatment, rosuvastatin, atherogen, dyslipidemia, diagnostics.

Ревматоид артрит (РА) immun yallig'lanish xarakteriga ega noaniq etilogiyali kasallik bo'lib, surunkali eroziv artrit rivojlanishi va ichki a'zolarining tizimli zararlanishi bilan kechadi hamda bemorlarning hayot sifati va davomiyligiga ta'sir ko'rsatadi. Rевматоид artritni davolashdan asosiy maqsad kasallikda remissiyaga erishish va bemorlarni hayot sifatini yaxshilash hisoblanadi. Ammo kasallikga ta'sir etuvchi bazis yallig'lanishga qarshi dori vositalari (BYaQDV) va gen injeneriyasi asosida yaratilgan biologik preparatlar bilan davolangan revmatoid artiritli bemorlarda remissiya faqatgina 20-40 % hollardagina erishiladi, bemorlarning aksariyati kasallikdan to'liq remissiyaga erishmaydilar. Rivojlangan mamlakatlarda revmatoid artrit 0,5% dan 1,8% gacha (keksalarda 5% gacha) uchraydi. Har yili 100000 aholidan o'rtacha 5 dan 50 kishigacha revmatoid artrit aniqlanadi. Ular orasida ayollar erkaklardan 5 marta ko'pni tashkil qiladi. Rевматоид artritning erta bosqichlaridanoq bemorlar qondagi lipid almashinuvi ko'rsatkichlarida o'zgarishlarni aniqlash mumkin [6,7].

Rевматоид artritli bemorlarda o'limning asosiy sababi yurak-qon tomir tizimining patologiyasi bo'lib, uning rivojlanishida ateroskleroz va u rivojlanishi bilan bog'liq asoratlar muhim rol o'ynaydi. Hozirgi vaqtda ateroskleroz va revmatoid artritning rivojlanish mexanizmlarining o'xshashligi isbotlangan. Ushbu nozologiyalarning patogenetik birligini ko'rsatadigan ko'plab ilmiy izlanishlar mavjud. Bu kasalliklarning ikkalasi ham tabiatan immun-yallig'lanishli harakterga ega bo'lib, bu ularning rivojlanishi uzviy bog'liqligini bildiradi va kasallikni davolash uchun yangi terapevtik imkoniyatlarni ochadi. Bir

qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, revmatoid artritning rivojlanishi va kechishi qondagi lipid ko'rsatkichlari bilan bog'liq, ya'ni kasallik avj olib borishi aterogenlikning oshishi bilan tavsiflanadi. Shu bilan birga, yetarli darajadagi yallig'lanishga qarshi davolash nafaqat revmatoid artritning faolligini pasayishiga, balki aterogenlik koefitsientining kamayishiga ham olib keladi [9,10].

Qon tomirlarning aterosklerotik zararlanishini prognozlash uchun revmatoid artrit faolligining roli haqida turli qarashlar mavjud. Rевматоид artrit (seropozitiv artrit) bilan og'riqan bemorlarning qon plazmasida ASSP yoki revmatoid omil mavjudligi qon tomirlarda asoratlarga olib kelish ehtimolini oshiradi va bundan tashqari qon plazmasidagi C-reaktiv oqsil kontsentratsiyasi ham muhim prognozik ahamiyatga ega ko'rsatkich hisoblanadi.

Gudson N., Dorum S. lar revmatoid artitda tomirlarning aterosklerotik zararlanishi bilan bog'liq, kardiovaskulyar yomon oqibatlariga sabab bo'ladigan bir necha omillarni keltirib o'tgan. Bularga quyidagilar: klassik yurak-qon tomir tizimi kasalliklari xavf omillari birgalikda kelishi, revmatoid artritni davolashda qo'llaniladigan dorilarning nojo'ya ta'siri, revmatoid artritda yurak-qon tomir asoratlarining oldini olishga yetarli e'tibor bermaslik kiradi [12-14].

Rевматоид artrit bilan og'riqan bemorlarda hanzgacha qon zardobidagi lipid ko'rsatkichlari yetarli darajada o'rganilmagan. Ya'ni umumiy va modifikatsiyalangan lipid ko'rsatkichlarining subfraksion spektrlari umuman o'rganilmagan bo'lib, buni o'rganish autoimmun kasalliklar prognozi uchun muhimdir. Shu sababdan, revmatoid artritli bemorlarda lipid ko'rsatkichlar-

ini o'rganish katta qiziqish uyg'otadi va bizga revmatoid artrit patogenezi va umuman aterosklerozning immunopatogenezi aniqroq tavsiflashga imkon beradi [1,2].

Hozirgi vaqtda revmatoid artritning erda bosqichi davomiyligi haqida turli qarashlar mavjud. Ko'plab mualliflar buni bir necha oydan bir necha yilgacha bo'lgan vaqtni o'z ichiga olishini ta'kidlaydilar. Ba'zi mualliflar kasallikning dastlabki 3 oyini juda erda bosqichga kiritedilar. Erta artrit muammosi doirasida olib borilgan ilmiy tadqiqotlar birinchi navbatda, bir-biriga chambarchas bog'liq bo'lgan ikkita muammoni hal qilishga bag'ishlangan. Birinchidan, ishonchli tashxis qo'yish imkoniyatlari o'rganilmoqda, ikkinchidan, kasallikning ma'lum bir davri uchun optimal davolash usulini belgilashga oid yondashuvlar ishlab chiqilmoqda. Ushbu muammoni hal qilishda bazis davolashga asoslangan davolash usullarining murakkabligi muhim rol o'ynaydi. RA bilan og'rikan bemorlarda bazis davo fonida statinlardan foydalanish tiklanish vaqtini sezilarli darajada tezlashtiradi, shuningdek, yurak-qon tomir kasalliklarining oldini olishga yordam beradi.

Statinlarni revmatologiyada qo'llash bo'yicha birinchi tadqiqotlar eksperimental xarakterga ega bo'lgan: sichqonlarda kollagen artrit klassik model sifatida ishlatilgan simvastatin hisobiga kasallik faolligi sezilarli darajada kamaygan [4]. Hozirgi klassik TARA tadqiqoti shuni ko'rsatdiki, atorvastatin kuniga 40 mg dozada C-reaktiv oqsil darajasini sezilarli darajada kamaytiradi va sezilarli darajada (standart revmatologik ko'rsatkichlar qo'llanilgan) bo'g'imlarda yallig'lanish jarayonini susaytiradi [5]. Shunday qilib, revmatoid artritli bemorlarda lipid almashinuvini buzilishini tashxislash dolzarb masalalardan biridir. Lipid almashinuvini buzilishi kasalliklarini o'z vaqtida tashxislash revmatoid artritli bemorlarda yurak-qon tomir tizimi patologiyasini kamaytirishga olib keladi. Kompleks terapiyada statinlardan foydalanish revmatoid artritli bemorlarda patologik jarayonning faolligining klinik va laboratoriya ko'rsatkichlariga normallashtiruvchi ta'sir ko'rsatadi.

#### Tadqiqot maqsadi

Erta revmatoid artritli bemorlarda bazis davo fonida qondagi lipid almashinuvini buzilishlarini o'rganish.

#### Material va usullar

Revmatoid artrit ishonchli tashxisi qo'yilgan 80 nafar bemor EULAR/ACR mezonlari bo'yicha tekshirildi. Bemorlarning yosh oralig'i 18 dan 60 yosh oralig'ini tashkil etdi. Bemorlarning klinik tekshiruvi: anamnez yig'ish, shikoyatlarni aniqlash va ob'ektiv tekshiruvdan iborat bo'ldi. RA bilan og'rikan bemorlarda bo'g'im holati baholandi: HAQ indeksi yordamida bemorlar salomatligini baholash, ertalabki karaxtlikning davomiyligi, bo'g'im funksional yetishmovchiligi darajasini aniqlash amalga oshirildi. Bo'g'imlardagi og'riqning namoyon bo'lishi va umumiy holat vizual analog shkala (VASH) yordamida baholandi. RA faolligi DAS 28 shkalasi orqali umumiy faollik indeksi yordamida baholandi. Laboratoriya tekshiruvi klinik qon taxlili, umumiy xolesterin, triglitseridlar, past zichlikdagi lipoproteidlar (PZLP), yuqori zichlikdagi lipoproteidlar (YuZLP), SSPA, C-reaktiv oqsilni o'z ichiga oldi.

Bemorlarda 2 guruhga bo'linib antirevmatik davolash olib borildi. Birinchi guruh 40 nafar bemorga bazis davo sifatida leflunomid 20 mg/sutka buyurildi. Ikkinchi

guruh bemorlariga bazis davo sifatida leflunomid 20 mg/sutkaga qo'shimcha ravishda rozuvastatin 20 mg/sutka buyurildi. Natijalar statistik tahlil qilindi.

#### Natijalar va muhokama

Tekshirilgan bemorlar orasida ayollar ustunlik qilgan (84%), bunda A:E=5:1 nisbatda bo'ldi. Bemorlar yosh bo'yicha tekshirilganda eng baland ko'rsatkichlar ikkala guruhda umumiy olganda 30-40 yosh oralig'ida 38%, 20-30 yosh oralig'ida 27% va 40-50 yosh oralig'ida 22%dan iborat bo'ldi. Bu holat kasallik erda davrlari o'rta yosh davrida ko'p uchraganligini ko'rsatdi. Tadqiqot natijalariga ko'ra 79% hollarda bemorlarda seropozitivlik aniqlandi va seropozitiv bemorlarning 31%da kasallik 3 oylik davomiyligiga ega bo'ldi. RA davomiyligi 6 oygacha bo'lgan bemorlarda RF 48% hollarda aniqlangan. RA bo'lgan bemorlarning ko'pchiligida SSPA (78%) aniqlandi. HAQ salomatlik indeksi bo'yicha ikkala guruhda davodan keyin bemorlarning hayot faolligi ortdi. Ayniqsa ikkinchi tadqiqot guruhi bemorlarida bajarilishi dastlab qiyin bo'lgan mashq va harakatlar gipolipidemik davo hisobiga birinchi guruh bemorlariga qaraganda ancha yengillashgani kuzatildi. Bazis davoga qo'shimcha gipolipidemik terapiya o'tkazilgan guruhda UX miqdori dastlabkiga nisbatan 6 oyda 24%ga, 12 oyda esa 27%ga kamaydi. Boshqa aterogen lipoproteidlar (TG va PZLP) tahlilidagi 6 va 12 oy davomidagi o'zgarishlar (TG 6 oyda 47%, 12 oyda 52%; PZLP 6 oyda 50%, 12 oyda 55%ga pasaydi) dastlabki ko'rsatkichlarga nisbatan farqlanish ishonchli ekanligini ( $P<0,001$ ) ko'rsatdi. Inson organizmi uchun foydali YUZLP miqdorini 6 va 12 oyda ortganligi aniqlandi. Bu esa rozuvastatin bazis davo fonida RA bemorlarida xavfli yurak qon tomir (YuQT) asoratlarini kamayishiga olib keldi. Laborator tekshiruvlardan gipolipidemik terapiya o'tkazilgan guruhda yallig'lanish faolligini bildiruvchi ko'rsatkichlari pasaydi. Ikkinchi guruhda rozuvastatinning yallig'lanishga qarshi faol ta'sir natijasida 6 oylik davo natijasida SRO darajasi davodan avvalgi ko'rsatkichga nisbatan 54%ga, 12 oydan keyin 69%ga pasayishi kuzatildi. SRO va ECHT darajasi kamayishiga rozuvastatinni effektiv ta'siri natijasida erishildi. Chunki ilmiy adabiyotlarda keltirilishicha, statinlar yallig'lanish jarayonini susaytiruvchi va antiproliferativ hamda yallig'lanish sitokinlarini kamaytiruvchi ta'sirga egadir. Shu sababdan qondagi aterogen lipid ko'rsatkichlari pasaygan bemorlarimizda umumiy ahvolda ijobiy o'zgarishlar: yallig'langan va og'riqli bo'g'imlar sonining hamda ertalabki karaxtlik kamayishi, bemor o'ziga xizmat qilish qobiliyatining ortishi kuzatildi.

#### Xulosa

Erta revmatoid artritda TG, UX va PZLPning ortishining kasallik faollik darajasi hamda uning klinik kechishiga ishonchli darajada bog'liqligi aniqlandi. Lipid almashinuvini buzilishini o'rganishda RA davomiyligi umumiy xolesterin darajasi, TG bilan bevosita bog'liqligi va YuZLP bilan teskari bog'liqligi aniqlandi. Rozuvastatin bilan leflunomid kompleks terapiyasida RA faolligining ishonchli pasayishi qayd etildi. VASH ko'rsatkichi, C-reaktiv oqsil va ECHT miqdori kamaydi. Og'riqli va yallig'lanishli bo'g'imlar miqdori I guruhga qaraganda 1,5 baravar kam bo'ldi. Leflunomid alohida qo'llanilganda samaradorlik nisbatan pastroq bo'ldi. Rozuvastatin bilan birgalikda qo'llanilganda esa samaradorlik ko'rsatkichi 2 baravar oshdi.

## Adabiyotlar

1. Антипова В.Н., Яшина М.Н. Кардиоваскулярная патология при ревматических заболеваниях (обзор литературы). – XLII Огарев чтения науч. конф. Естеств. науки. – 2014. – С. 158 – 164.
2. Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н. и др. Влияние терапии на субклинический атеросклероз сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом (пилотное исследование). Научно-практическая ревматология журнал // – 2021. –Том:59 –№6. –С.708-714.
3. Масиммо Ф. Клинические рекомендации. Европейское руководство по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (Пересмотр 2016) // Российский кардиологический журнал. – 2017. –№ 6 (146). –С. 7–85.
4. Насонов Е.Л., Рыбакова В.В., Авдеева А.С., Дибров Д.А. Отдаленные результаты интенсивной терапии раннего ревматоидного артрита в дебюте заболевания (по данным Российского регистра ОРЕЛ). Научно-практическая ревматология журнал // – 2021. –Том:59 –№3. –С. 269-274.
5. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии // Научно-практическая ревматология. – 2004. –№ 4. –С. 4–9.
6. Сагитова, Э.Р. Роль артериальной гипертензии в формировании изменений в каротидной зоне у больных ревматоидным артритом // II Всероссийский конгресс ревматологов России. – 2011. – С. 87 - № 340.
7. Стародубова Ю.Н., Осипова И.В. Атеросклероз // Научно-практический журнал. Москва. –2017. –Т 13, –№3. –С 33-42.
8. Тутунов В. С., Зубарева М. Ю., Малышев П. П., Кухарчук В. В. Статины в ревматологии // ФГУ РКНПК МЗиСР РФ, Москва-201.-Т 13, -№3. -С 43-45
9. Abdullaev A.X., Alyavi B.A., Karimov M.M. va boshqalar. Lipid almashinuvining buzilishi va yurak ishemik kasalligi bo'lgan bemorlarda stent qo'yishdan keyin jigarning funktsional holati. O'zbekiston kardiologiyasi // Ilmiy-amaliy jurnal. – 2018. – №(48) 2. – 118-119-betlar.
10. Boyer J.F, Gourraud P.A, Cantagrel A, Davignon J.L., Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Joint Bone Spine. -2011.-№78(2).-P.179–183. doi:10.1016/j.jbspin.2010.07.016.
11. Curtis J.R, John A., Baser O. Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Care Res. -2012.-№64(9).-P.1282–1291. doi:10.1002/acr.21693. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
12. Haye-Salinas M.J., Bertoli A.M., Lema L., Saucedo C., Rosa J., Quintana R., et al. Prevalence of dyslipidemia and elevated cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. Medicina (B Aires) -2013.-№73(1).-P.26–30. [PubMed] [Google Scholar].
13. Leung B.P., Sattar N., Crilly A. et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. J Immunol.-2003.-№170.-P.1524–1530.
14. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R. et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. Lancet.- 2004.-№363.-P.2015-2021.
15. Normohamed M., Dijkmans B. Dyslipidemia, statins and rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. -2009.-Vol. 68. -P. 453– 455.

### ERTA REVMAOID ARTRIT KASALLIGIDA BAZIS DAVO FONIDA QONDAGI LIPIDLAR HOLATI

Solixov B.M., Narziyev N.M., Srojedinov S.Sh.

**Maqsad:** asosiy davolash vaqtida erta revmatoid artritli bemorlarda qon lipid almashinuvining buzilishlarini o'rganish. **Material va usullar:** tadqiqot davomida 80 nafar bemor 2 guruhga bo'lingan; 1-guruhdagi 40 nafar bemorga asosiy davo sifatida kuniga 20 mg dozada leflunomid buyurilgan; 2-guruhdagi bemorlarga leflunomid tashqari 20 mg /kun, rozuvastatin 20 mg / kun qabul qilindi. **Natijalar:** revmatoid artritli bemorlar tomonidan asosiy dorilar va statinlarni birgalikda qo'llash artritning faolligini kamaytirishga va C-reaktiv oqsil va ESR darajasini normallashtirishga yordam berdi. **Xulosa:** rozuvastatin bilan birgalikda qo'llanganda davolash samaradorligi 2 baravar oshdi.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, ateroskleroz, bazis davo, rozuvastatin, aterogen, dislipidemiya, diagnostika.



## СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА И КАНАЛЬЦЕВЫХ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И ХРОНИЧЕСКИМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАМИ

Султанова М.Х., Зияева Ф.К., Хидоятова М.Р., Рустамов Р.Ш.

## TIZIMLI QIZIL BO'RICHA VA SURUNKALI GLOMERULONEFRIT BEMORLARDA BUYRAKNING FUNKSIONAL ZAXIRASINI GISMJN BUYRAK FUNKSIYALARINING HOLATI

Sultonova M.X., Ziyayeva F.K., Xidoyatova M.R., Rustamov R.Sh.

## THE STATE OF FUNCTIONAL RENAL RESERVE AND RENAL TUBULAR FUNCTIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Sultanova M.Kh., Ziyayeva F.K., Khidoyatova M.R., Rustamov R.Sh.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** buyrakning funktsional zaxirasini, qisman buyrak funktsiyalarini baholash va ularning tizimli qizil yuguruk (TQYu) va surunkali glomerulonefrit (CGN) bilan bog'liqligini aniqlash; nefropatiyaning klinik belgilarisiz tizimli qizil yugurukli bemorlarda funktsional buyrak zaxirasini o'rganish. **Material va usullar:** 80 ta bemor tekshirildi, ulardan 29 tasi tizimli qizil yuguruk va 51 tasi turli xil CGN shakllari bilan. **Nazorat guruhi** 32 nafar amalda sog'lom odamlardan iborat edi. **Natijalar:** klinik va laboratoriya ma'lumotlariga ko'ra, bemorlarning 86,2 % buyrak shikastlanishi aniqlangan. **Tekshiruv vaqtida** bemorlarning 48,3 % nefrit faolligi yuqori bo'lgan. Qisman buyrak funktsiyalarini o'rganishda glomerulyar shikastlanishning aniq belgilari aniqlandi: qon kreatinin darajasining sezilarli darajada oshishi va nazorat guruhiga nisbatan TQYu ning pasayishi. **Xulosa:** TQYu va CGN bilan og'riq bemorlarda funktsional buyrak zaxirasining kasallikning davomiyligiga, immunitet jarayonining faolligiga va nefritning klinik variantiga bog'liqligi aniq.

**Kalit so'zlar:** tizimli qizil yuguruk, qizil yuguruk, surunkali buyrak kasalligi, tarqalish, xavf omillari, surunkali buyrak etishmovchiligi.

**Objective:** Assessment of functional renal reserve, partial renal functions and identification of their relationship in systemic lupus erythematosus (SLE) and chronic glomerulonephritis (CGN); study of functional renal reserve in patients with systemic lupus erythematosus without clinical signs of nephropathy. **Material and methods:** 80 patients were examined, 29 of them with systemic lupus erythematosus and 51 with various forms of CGN. The control group consisted of 32 practically healthy people. **Results:** Based on clinical and laboratory data, 86.2% of patients were diagnosed with kidney damage. At the time of the examination, 48.3% of patients had high nephritis activity. When studying partial renal functions, clear signs of glomerular damage were revealed: a significant increase in blood creatinine levels and a decrease in GFR compared to the control group. **Conclusions:** There is a clear dependence of the functional renal reserve in patients with SLE and CGN on the duration of the disease, the activity of the immune process and the clinical variant of nephritis.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, chronic kidney disease, prevalence, risk factors, chronic renal failure.

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой многофакторное заболевание, обусловленное сложным взаимодействием генетических и средовых факторов, обусловленное нарушениями врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе высокой продукцией цитокинов, патологической активацией В-клеток [6,9]. Изучение патогенетических механизмов быстрого развития поражения почек (люпус-нефрита) при СКВ свидетельствует о том, что волчаночный нефрит развивается у 60% взрослых больных и 80% детей с СКВ [3,7]. Большинство случаев заболевания имеют неблагоприятные прогностически клинические проявления нефрита, нефротической протеинурии, гематурии, артериальной гипертензии, снижения скорости клубочковой фильтрации [1,5,8].

Поражение почек при СКВ является одним из наиболее серьезных висцеритов, зачастую определяющим тяжесть заболевания и приводящим к ранней инвалидизации больных [2,4]. Даже при использовании современных иммуносупрессивных препаратов

20-летняя выживаемость не превышает 20% [10,11]. Клинические проявления волчаночной нефропатии встречаются в 50-70% всех случаев СКВ, тогда как морфологические признаки нефропатии обнаруживаются у 100% больных с антифосфолипидным синдромом [3,4]. В настоящее время убедительно доказано, что СКВ – классическое проявление V типа кардиоренального синдрома, когда поражение сердца и почек развивается одновременно [1,8].

### Цель исследования

Оценка функционального почечного резерва, парциальных функций почек и выявление их взаимосвязи при системной красной волчанке (СКВ) и хронических гломерулонефритах (ХГН); изучение функционального почечного резерва у больных системной красной волчанкой без клинических признаков нефропатии.

### Материал и методы

Обследованы 80 пациентов, из них 29 больных системной красной волчанкой и 51 – с различны-

ми формами ХГН. Контрольную группу составили 32 практически здоровых людей. У больных проводили сбор анамнеза, физикальные обследование, изучение состояния почек, оценку выраженности экстраренальных клинических проявлений. У больных СКВ оценивалась клиническая и иммунологическая активность болезни с использованием индексов SLEDAI и ECLAM, наличие признаков нефропатии.

Лабораторные методы включали общеклинические, биохимические, иммунологические тесты (уровень ЦИК, антитела к ДНК, LE-клетки). Характер мочевого синдрома определяли по анализам мочи. Микроальбуминурия диагностировалась при суточной экскреции альбумина с мочой от 30 до 300 мг. Состояние мочевыделительной системы оценивалось также по данным ультразвукового исследования, радиоизотопной реносцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата Tc99mDMSA (по показаниям).

Парциальные функции почек определяли по уровню эндогенного креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина, а также по формулам MDRD и Кокрофта – Голта. О состоянии канальцевой части нефрона судили по экскреции, клиренсу и экскретируемой фракции кальция, фосфора, уровень урикемии, суточной экскреции мочевой кислоты, аминокислот, аммиака. Оценка стабильности цитомембран проводилась по концентрации этаноламина в крови и моче.

Исследование функционального почечного резерва (ФПР) проводилось по методу J.P. Bosch (1983) с некоторыми изменениями, в качестве нагрузки применялась инфузия допамина. ФПР вычисляли как разницу между базальной СКФ, определенной натощак, и стимулированной – после нагрузки допамином. ФПР более 10% считали сохранным; ФПР менее 10% – истощенным (отсутствующим). В крови и моче до и после нагрузки определяли концентрацию креатинина, кальция, фосфора, мочевой кислоты, аминокислот, аммиака, этаноламина. Статистическая обработка материала проведена стандартным пакетом Статистика, версия 7.0, с использованием описательной статистики, непараметрических методов оценки достоверности различий, корреляционного анализа с дальнейшим проведением множественно-регрессионного анализа.

Диагноз СКВ был установлен по критериям Американской Ревматологической ассоциации (1982) и в соответствии с рабочей классификацией клинических вариантов течения СКВ (Насонова В.А., 1997). Длительность заболевания была от 3-х месяцев до 22-х лет, причем большинство пациентов (51,7%) имели давность СКВ до 5 лет. Чаще встречалось хроническое течение заболевания (65,5%) и II (умеренная) степень активности процесса (44,8%). Чаще всего пациенты предъявляли жалобы на боли в суставах, выраженную общую слабость, лихорадку или длительный субфебрилитет, упорные головные боли, не купируемые приемом анальгетиков; у части больных наблюдалось поражение кожи в виде «вол-

чаночной бабочки», фотосенсибилизация, плевриты и пневмониты. Более чем у половины больных (55,1%) имелась артериальная гипертензия с преобладанием II степени повышения АД. 86,2% пациентов получали глюкокортикостероидную терапию преднизолоном per os в низких дозах (0,1-0,27 мг/кг/сут), из них 65,5% – более года.

У обследованных были представлены все клинические формы гломерулонефрита с небольшим преобладанием гематурической формы ХГН, протекающей с нефротическим синдромом. У 24 пациентов диагноз был подтвержден результатами морфологического исследования биоптата ткани почки. Длительность болезни – от 2-х месяцев до 33-х лет. Наиболее часто пациенты предъявляли неспецифические жалобы на общую слабость, утомляемость, головные боли, головокружения. Реже отмечались боли в поясничной области, субфебрилитет; у 51,9% больных наблюдались отеки, у такого же числа обследованных – синдром артериальной гипертензии, причем у 15 (28,8%) из них гипертензия имела почечное происхождение (гипертоническая и смешанная форма ХГН), а у 12 (23,1%) была диагностирована гипертоническая болезнь. Большинство пациентов (75%) ранее не получали иммуносупрессивную терапию, 11,5% принимали преднизолон в дозах 0,1-0,3 мг/кг в сутки более года.

#### Результаты и обсуждение

На основании клинико-лабораторных данных у 86,2% пациентов было диагностировано поражение почек. На момент обследования у 48,3% больных активность нефрита была высокой. При исследовании парциальных функций почек были выявлены явные признаки гломерулярного поражения: достоверное по сравнению с контрольной группой повышение уровня креатинина крови, снижение СКФ ( $p < 0,05$ ). Канальцевые изменения выражались в снижении канальцевой реабсорбции воды, суточной экскреции кальция, его клиренса, повышении концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови нарушении обмена маркера нестабильности цитомембран – этаноламина ( $p < 0,05$ ). При расчете скорректированного уровня кальция крови с учетом гипоальбуминемии была выявлена гиперкальциемия, которая составила 2,7 (2,5;3,1) ммоль/л, что достоверно ( $p < 0,001$ ) выше, чем у лиц контрольной группы. Гиперкальциемия, вероятно, развивается в результате нарушения функционирования проксимальных канальцев, в которых происходит один из этапов метаболизма витамина Д – основного регулятора кальциевого обмена. В развитии гиперкальциемии может играть роль также увеличение резорбции кальция из костной ткани на фоне стероидной терапии в условиях относительного снижения его почечного клиренса.

О ранних канальцевых нарушениях может свидетельствовать тенденция к повышению выведения фосфора и клиренса фосфатов. При исследовании у больных СКВ состояния внутриспочечной гемодинамики с помощью пробы с допамином было выявлено значительное снижение ФПР – 6,00 (-25,9;49,5%)



по сравнению с контрольной группой (в среднем 30,9 (16,6; 46,8)%,  $p < 0,001$ ), однако это снижение неоднозначно и не может характеризовать всю группу обследованных. Индивидуальный подход к оценке состояния ФПР показал, что его колебание имело большой размах: от резко отрицательных (до -75,3%) у 28% больных, что характеризует запредельное функционирование всех сохранных нефронов, до положительных значений (до 78,2%) и сохранных компенсаторных возможностях. Эти изменения свидетельствуют о нестабильности внутриволночковой гемодинамики при волчаночной нефропатии.

У больных ХГН при обследовании выявлены существенные функциональные нарушения. Достоверное снижение СКФ, повышение содержания креатинина крови отражают постепенное выключение функционирующих нефронов. Значимое снижение канальцевой реабсорбции воды, суточной экскреции креатинина, а также снижение суточной экскреции кальция, его клиренса, повышение концентрации мочевой кислоты в крови при снижении ее количества в моче свидетельствуют о поражении, наряду с почечными клубочками, системы канальцев. Обращает на себя внимание значительное повышение экскреции этаноламина с мочой при снижении его содержания в сыворотке, что указывает на повреждение почечных цитомембран. При расчете скорректированного уровня кальция была диагностирована гиперкальциемия (2,55 (2,43; 2,62) ммоль/л,  $p < 0,01$ ). Вероятно, основным моментом в развитии гиперкальциемии является нарушение почечного клиренса, у части больных возможна стероидиндуцированная гиперкальциемия.

Выявляется тенденция к повышению выведения фосфора с мочой при нормальном почечном клиренсе фосфатов, что отражает нарушение реабсорбции фосфора в проксимальных канальцах. Итак, в основном канальцевые изменения реализуются за счет нарушения функционирования эпителия проксимальных канальцев, что связано с высокой нагрузкой вследствие осуществляемой ими реабсорбции белка и, соответственно, первичным повреждением при клубочковой протеинурии. Между тем, необходимо отметить, что обнаруженные нами изменения канальцевых функций довольно незначительны и не приводят к развитию у больных диагностируемого тубулоинтерстициального компонента.

Как и ожидалось, у пациентов с ХГН было выявлено значительное снижение ФПР (в среднем -21,1 (-40,8; 24,1%). У большинства больных (67,3%) ФПР расценивался как отсутствующий; минимальные значения ФПР наблюдались у больных с нефротическим синдромом. В группе с сохранным ФПР (32,7%) преобладали пациенты с латентной и гипертонической формами гломерулонефрита, значительно преобладала низкая или умеренная активность нефрита и небольшая (до 2-х лет) длительность заболевания. Было выявлено, что при сохранном ФПР наибольшая длительность болезни наблюдалась у пациентов с латентной формой ХГН. В группе с отсутствующим ФПР преобладали пациенты с нефротическим синдромом (42,9%), отмечалась

преимущественно высокая активность нефрита, длительность заболевания в основном превышала 2 года. В то же время среди пациентов с отрицательными значениями ФПР были больные с латентной, гематурической, гипертонической формами ХГН; у них прослеживалась более четкая зависимость ФПР от длительности болезни: она была более 2-х лет. Корреляционный и регрессионный анализ доказали зависимость ФПР от длительности и активности заболевания ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. Допамин, являясь естественным метаболитом, позволяет определять функциональный почечный резерв с минимальным риском осложнений и побочных эффектов. Возможность точного дозирования препарата позволяет сделать пробу более стандартизированной.

2. Определение функционального почечного резерва с использованием допамина позволяет выявлять нарушения внутриволночковой гемодинамики у больных СКВ при отсутствии клинических признаков нефропатии.

3. Проба с допamiном с определением экскреции фосфора, кальция, мочевой кислоты до и после нагрузки позволяет выявлять скрытые тубулярные нарушения у пациентов с СКВ и ХГН ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой).

4. Большая выраженность канальцевых нарушений при истощенном ФПР ( $p < 0,05$ ) свидетельствует о том, что гломерулярные нарушения первичны, а тубулярная дисфункция является следствием увеличения нагрузки на канальцевый аппарат почки при длительно существующей гиперфильтрации.

5. Прослеживается четкая зависимость ФПР у больных СКВ и ХГН от длительности заболевания, активности иммунного процесса и клинического варианта нефрита ( $p < 0,05$ ).

6. При сравнении состояния функционального почечного резерва и канальцевых функций почек у больных выявлено преобладание значимости гемодинамических механизмов при хронических гломерулонефритах, в отличие от волчаночной нефропатии ( $p < 0,05$ ). В то же время зависимость состояния ФПР от клинических особенностей нефропатии в обеих группах сопоставима.

### Литература

1. Камерон Дж.С. Волчаночный нефрит и его ведение в 2001 г. // Успехи нефрологии; Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Русский врач, 2001. – С. 145-164.
2. Kao A.H., Sabatine J.M., Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus // Curr. Opin Rheumatol. – 2023. – Vol. 15. – P. 519-527.
3. Метелева Н.А., Козловская Н.Л. Поражение почек при антифосфолипидном синдроме // Тер. арх. – 2004. – №9. – С. 91-96.
4. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Козловская Н.Л. и др. Первичный антифосфолипидный синдром – «венозный» и «артериальный» варианты течения // Клинические разборы. Внутренние болезни; Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Литтерра, 2015. – С. 261-277.
5. Стенина О.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А. и др. Распространенность и факторы риска атеросклероза у больных системной красной волчанкой // Кардиология. –

2015. – №11. – Р. 105-108.

6. Тареева И.Е., Краснова Т.Н. Поражение почек при системной красной волчанке // Нефрология: Руководство для врачей; Под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000.

7. Тареева И.Е., Шилов Е.М., Краснова Т.Н. и др. Волчаночный нефрит в середине XX и начале XXI века // Тер. арх. – 2021. – 6. – С. 5-10.5

8. Шилов Е.М. Волчаночный нефрит: стратегия и лечение // Тер. арх. – 2016. – №5. – С. 76-85.

9. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period // Medicine. – 2013. – Vol. 82, №5. – P. 299-308.

10. Chan T., Tse K., Tang C. et al. Long-term study of micophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis // Amer. J. Soc. Dis. – 2015. – Vol. 16. – P. 1076-1084.

11. Trager J., Ward M.M. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus // Curr. Opin. Rheum. – 2021. – Vol. 13. – P. 345-351.

## СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА И КАНАЛЬЦЕВЫХ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И ХРОНИЧЕСКИМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАМИ

Султанова М.Х., Зияева Ф.К.,  
Хидоятова М.Р., Рустамов Р.Ш.

**Цель:** оценка функционального почечного резерва, парциальных функций почек и выявление их взаимосвязи при системной красной волчанке (СКВ) и хронических гломерулонефритах (ХГН); изучение функционального почечного резерва у больных системной красной волчанкой без клинических признаков нефропатии. **Материал и методы:** обследованы 80 пациентов, из них 29 больных системной красной волчанкой и 51 – с различными формами ХГН. Контрольную группу составили 32 практически здоровых людей. **Результаты:** на основании клинико-лабораторных данных у 86,2% пациентов было диагностировано поражение почек. На момент обследования у 48,3% больных активность нефрита была высокой. При исследовании парциальных функций почек были выявлены явные признаки гломерулярного поражения: достоверное по сравнению с контрольной группой повышение уровня креатинина крови, снижение СКФ. **Выводы:** прослеживается четкая зависимость функционального почечного резерва у больных СКВ и ХГН от длительности заболевания, активности иммунного процесса и клинического варианта нефрита.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный нефрит, хроническая болезнь почек, распространенность, факторы риска, хроническая почечная недостаточность.



**REVMATOID ARTRITDA REVMATIK KAXEKSIYANING KLINIK VA LABORATORIYA BELGILARI**

Haytimbetov J.Sh., Solixov M.U., Boqiev J. N.

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ РЕВМАТИЧЕСКОЙ КАХЕКСИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Хайтимбетов Ж.Ш., Солихов М.У., Боқиев Ж. Н.

**CLINICAL AND LABORATORY MARKERS OF RHEUMATIC CACHEXIA IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

Khaitimbetov Zh.Sh., Solikhov M.U., Bokiev Zh.N.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi*

**Цель:** изучение распространенности ревматической кахексии у больных ревматоидным артритом. **Материал и методы:** в ретроспективное исследование были включены 110 больных ревматоидным артритом, которые находились на лечении в амбулаторно-стационарном отделении ревматологии консультационно-диагностического отделения Ташкентской медицинской академии. Диагноз ревматической кахексии устанавливался при снижении индекса массы тощей ткани ниже 10% и повышения индекса массы жировой ткани более 25%. **Результаты:** в клинико-лабораторном анализе больных преобладали положительная реакция ревматоидного фактора (РФ) и TSPA, средний уровень активности заболевания, наличие эрозивного артрита, умеренное ограничение физической активности. Остеопороз выявлен почти у 50% пациентов, у 5 человек он диагностирован до этого исследования. У 25 пациентов отмечалась ревматическая кахексия. **Выводы:** среди мер, необходимых для профилактики и лечения ревматической кахексии, следует выделить адекватную базисную медикаментозную терапию, ограничение физических упражнений и дополнительное употребление продуктов питания, богатых белком.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ревматическая кахексия, ревматоидный фактор, глюкокортикоиды.

**Objective:** To study the prevalence of rheumatic cachexia in patients with rheumatoid arthritis. **Material and methods:** The retrospective study included 110 patients with rheumatoid arthritis who were treated in the outpatient rheumatology department of the consulting and diagnostic department of the Tashkent Medical Academy. The diagnosis of rheumatic cachexia was established when the lean tissue mass index decreased below 10% and the adipose tissue mass index increased more than 25%. **Results:** In the clinical and laboratory analysis of patients, a positive reaction of rheumatoid factor (RF) and TSPA, an average level of disease activity, the presence of erosive arthritis, and moderate limitation of physical activity prevailed. Osteoporosis was detected in almost 50% of patients; in 5 people it was diagnosed before this study. 25 patients had rheumatic cachexia. **Conclusions:** Among the measures necessary for the prevention and treatment of rheumatic cachexia, adequate basic drug therapy, limitation of physical exercise and additional consumption of protein-rich foods should be highlighted.

**Key words:** rheumatoid arthritis, rheumatic cachexia, rheumatoid factor, glucocorticoids.

RA keng tarqalgan revmatik kasalliklardan biri bo'lib, erta nogironlikka olib keladigan nosimetrik progressiv erroziv artrit bilan namoyon bo'ladi. Zamonaviy tibbiyot ushbu kasallikka chalingan bemorlarda umr ko'rish davomiyligini saqlab qolish va uning sifatini sezilarli darajada oshirishga imkon beradi. Maqsadli davolash taktikasi kasallikning remissiyasiga erishishga qaratilgan[8,10].

RA bilan og'rigan bemorlarning funktsional va jismoniy ko'rsatkichlarini o'rganish mehnat faoliyati va o'z-o'ziga xizmat ko'rsatish imkoniyatlarining pasayishini ko'rsatadi. Ushbu jarayonning muhim elementi nafaqat bo'g'imlarning faoliyatini, balki mushaklar kuchining pasayishi hamdir[11]. Ushbu jarayonni tavsiflash uchun tibbiyotda "sarkopeniya" (mushak massasi va kuchining progressiv va umumiy pasayishi bilan tavsiflangan holat, hayot sifatining yomonlashishi, nogironlik va o'lim kabi noxush hodisalar xavfi ortishi bilan tavsiflanadi (2010 yil sarkopeniya bo'yicha Yevropa konsensusi), "kaxeksiya" (2010 yilda kiritilgan patologik holat). Surunkali patologiyaning bir qismi vazn yo'qotish bilan bog'liq bo'lib, kasallikning erta

bosqichida yog' massasi (Yo.M.) o'zgarishsiz qoladi yoki hatto ko'payadi va bu bemorning tana vazni barqaror turishiga olib keladi. [1-4]. Shu bilan birga, RA ning patogenezik xususiyatlari kaxeksiyaning alohida shaklini — revmatik kaxeksiyani (RK) ajratib ko'rsatishga imkon beradi, bu normal yoki ortib borayotgan tana vazni indeksida (TVI) vaznning pasayishi bilan namoyon bo'ladi. RK patogenezida bir nechta omillar rol o'ynaydi, ular orasida konstitutsiyaviy, surunkali yallig'lanish, dori-darmonlarni qabul qilish, bemorlarning jismoniy faolligining pasayishi, malabsorbtsiya va boshqalar. RK ni o'z vaqtida aniqlash va davolash, bemorlarning mehnat faoliyati va o'z-o'ziga xizmat ko'rsatishda cheklovlarning rivojlanishiga to'sqinlik qilishi va shifokorlarni ushbu bemorlar guruhini faol reabilitatsiya qilish zarurligiga yo'naltirishi mumkin. Bu esa bunday bemorlarning o'lim darajasini pasaytiradi [12].

**Tadqiqot maqsadi**

RA bilan og'rigan bemorlarda RK ning tarqalishi, klinik-laboratoriya xususiyatlarini o'rganish. RK diagnostikasini yaxshilashi mumkin bo'lgan ko'rsatkichlarni aniqlash.

### Material va usullar

Retrospektiv tadqiqotga ACR|EULAR mezonlari (2010) asosida tasniflangan 110ta RA bemorlari kiritilgan. Bemorlar Toshkent tibbiyot akademiyasining maslahat-diagnostika bo'limida ambulator va revmatologiya bo'limida statsionar davolandilar[5,7].

Barcha bemorlar standart klinik, instrumental va laborator tekshiruvlaridan o'tdilar. Bundan tashqari, laborator usullari yuqori sezgir C-reaktiv oqsil, tsiklik sitrullinlangan peptid antitanachalarni (TSPA), suyak almashinuvi ko'rsatkichlarini (STC-I, P1NP, 25(oh)D), cartilaps/siydik kreatinin ko'rsatkichi tekshirildi. Total Body dasturi bilan DEXA-densitometriya yordamida tananing

kompozit tarkibi aniqlandi[6]. RK 10-prosentidan past bo'lgan yog'siz to'qimalar massasi indeksining pasayishi va 25-prosentidan yuqori yog'li to'qimalar massasi indeksining oshishi aniqlanganda tashxis qo'yilgan.

### Natijalar va muhokama

Tadqiqotga mehnatga layoqatli yoshdagi shaxslar (o'rtacha 53,7 yosh), asosan ayollar, kasallikning uzoq davom etishi[9]. (bemorlarning 85,5 foizida RK ning rivojlangan yoki kech klinik bosqichi bo'lgan) kiritilgan. Bemorlarning klinik va laborator taxlilida revmatoid omil (RF) va TSPA musbatligi, kasallik o'rtacha faollik darajasi, erroziv artrit mavjudligi, jismoniy faoliyatning o'rtacha cheklanishi ustunlik qildi.

1-jadval

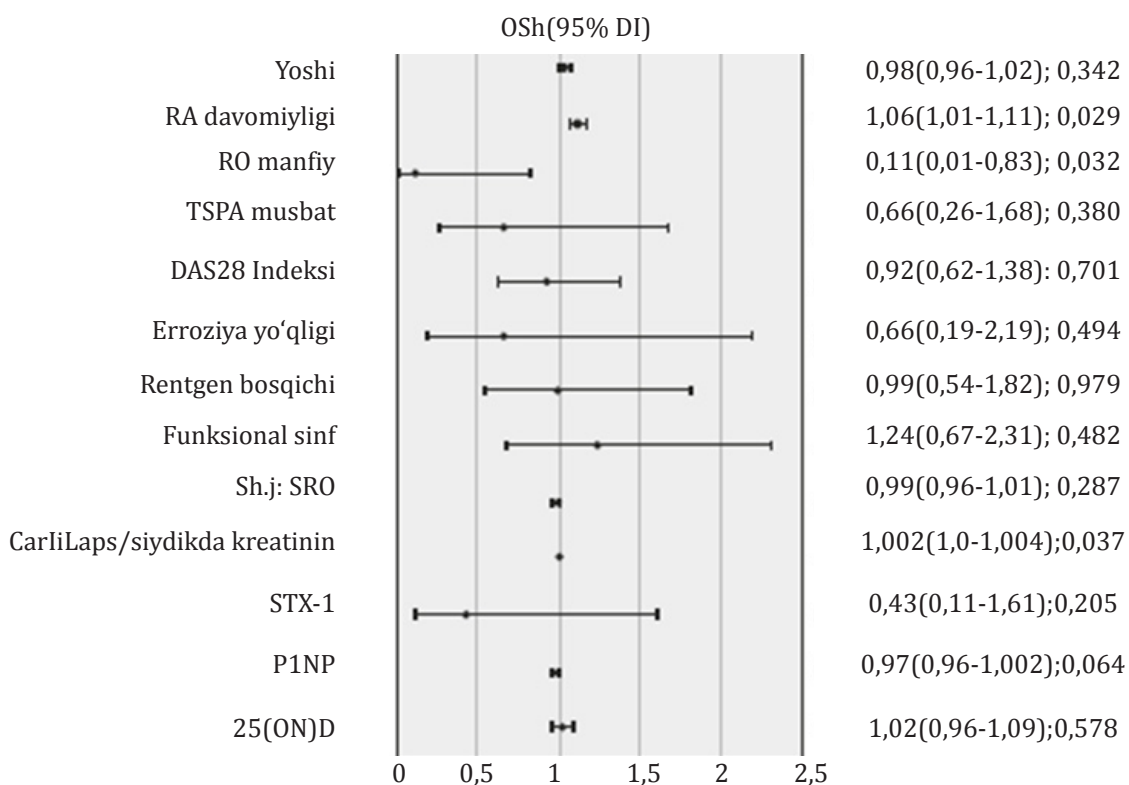
Bemorlarning klinik tavsifi

Bemorlar tavsifi	ko'rsatkichlar
Yoshi, yil	53,7+12,07(10,8-13,7)
Jinsi,E:A	8:102
TVI,kg\m <sup>2</sup>	27,9(23,2;32<0)
RA davomiyligi,yil	9,5(4;18)
RO musbat	85(77,3%)
TSPA musbat	74(67,39%)
DAS28 Indeksi, ball	3,79(2,89;4,40)
Eroziya mavjudligi	87(79%)
Rentgen bosqichi:	
I	10(9,099%)
II	37(33<639%)
III	54(49,09%)
IV	9(8,18%)
FunktSIONAL sinf	
I	26(23,6%)
II	62(56,4%0
III	19(17,3%)
IV	3(2,70%)
Bo'g'imdan tashqari belgilarni mavjudligi:	
Revmatoid tugunlar	15(13,6%)
Tarqalgan amiotrofiya	11(10%)
Limfadenopatiya	8(7,27%)
Teri vaskulit	3(2,72%)
O'pkaning interstitsial zararlanishi	1(0,90%)
RANing asoratlari mavjudligi:	
Osteporoz	52(47,2%)
Ikkilamchi osteoartrit	21(19,0%)
Surunkali yallig'lanish kasalligi kamqonligi	23(20,9%)
Son suyagi birining boshchasi avaskulyar nekrozi	2(1,80%)
Sh.j. SRO mg\l	8(2,73;23,4)
Yog'siz vazn indexi,%	15,7(14,3;16,9)
Yog' vazni indeksi ,%	12,3(8,45;14,6)
RKning mavjudligi	25(22,7%)

Bemorlarning deyarli 50 foizida osteoporoz aniqlangan, bu tadqiqotdan avval 5 kishiga tashxis qo'yilgan. 25 nafar bemorda RK tashxisi qo'yilgan, bu adabiyotda ko'rsatilgan ko'rsatkichlarga mos keladi.

Barcha bemorlar RA uchun basis davo oldilar 98 (89,1%) bemor asosiy terapiyani oldi, ulardan 54 tasi metotreksat, 9 tasi leflunomid, 9 tasi sulfasalazin, 20 tasi gidroksihlorohin,

2 tasi metotreksat + gidroksihlorohin, 4 tasi genetik jihatdan yaratilgan biologik dorilar (ikkitasi rituksimab + metotreksat, yana ikkitasi infliksimab). Glyukokortikoidlar 88 nafar bemor tomonidan qabul qilingan va ularning 77 nafari tadqiqot vaqtida qabul qilishni davom ettirgan. Biz RANing klinik va laboratoriya ko'rsatkichlarining RK mavjudligiga ta'sirini o'rgandik (1-rasm).



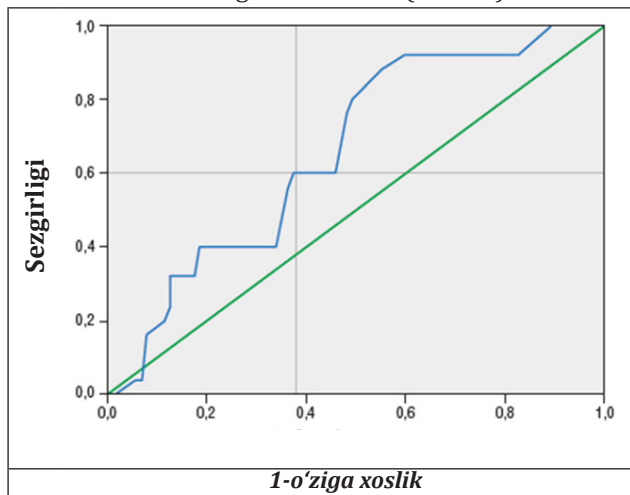
1-rasm. Revmatik kaxeziya (RK) uchun revmatik artriting (RA)

#### Klinik-laborator markyorlari

RK (55,3 [47,4; 64,3] yil) va RK (51,9 [48,0; 58,2] yil) bo'lmagan guruhdagi o'rtacha yosh statistik jihatdan sezilarli darajada farq qilmadi ( $Z=1,27$ ;  $p=0,204$ ).

RK rivojlanishining statistik jihatdan muhim omillari RA davomiyligi va Revmatoid omil (RO) musbatligi. Kasallikning uzoq davom etishi ushbu holatni rivojlanish xavfini 5,8% ga oshiradi. (RO) manfiy bemorlari orasida RK deyarli 10 baravar kam uchraydi (osh 0,11;  $p=0,032$ ).

ROC egri chiziqlarini tahlil qilish yordamida RA davomiyligi qiymatiga qarab RK ehtimolini tavsiflovchi model tuzildi. ROC egri ostidagi maydon  $0,656 \pm 0,057$  (95% CI 0,543–0,768) ni tashkil etdi. Revmatoid omil (RO) uchun ROC egri chizig'ini xosil qilish, hatto bitta bemorda ham zardob darajasining dinamik tebranishi va bunday egri chiziqlarni tuzish ma'lumotlari ishonchsiz bo'lishi sababli amalga oshirilmadi (2-rasm).



2-rasm. ROS- RA davomiyligi egri chizig'I RK tashxisoti uchun.

RKni aniqlash uchun CUT-off nuqtasidagi chegaralar sezirlilik va o'ziga xoslikning kesishish nuqtasi bilan aniqlandi. 9,5 yilga teng RA davomiyligi ushbu holatni tashxislash uchun 60% sezirlilik va 38% o'ziga xoslikka ega.

RK ( $n=20$ ) bo'lgan guruhda GK ning kumulativ dozasi medianasi RK bo'lmagan guruhga qaraganda statistik jihatdan yuqori ( $n=68$ ): 8,5 (6,2; 17,5) g va 5,8 (3,6; 13,7) g mos ravishda ( $Z=-1,98$ ;  $p=0,047$ ). RK bilan og'rikan bemorlar guruhida GK qabul qilish muddati (70, 29,5; 108,0) oy. RK bo'lmagan guruhga qaraganda statistik jihatdan ancha yuqori (26, 12,0; 60,0) oy. ( $Z=-2,61$ ;  $p=0,009$ ). Tadqiqot davomida GKni qabul qilishni davom ettirgan bemorlar orasida 16 nafari o'rtacha kunlik GK dozasi 5 mg bo'lgan RC bemorlari, 61 nafari esa GK dozasi 8 [5. 10] mg bo'lgan RC bo'lmagan bemorlardir ( $Z=2,58$ ;  $p=0,01$ ).

#### Xulosa

Shunday qilib, 10 yildan ko'proq vaqt oldin tashxis qo'yilgan RA bilan og'rikan bemorlarda RK tashxisini qo'yish uchun tananing kompozitsion tarkibini aniqlash maqsadga muvofiqdir. Ushbu holatni aniqligi Revmatoid omil (RO) yuqori bo'lishi -artriting musbat shakli va GKni uzoq muddatli qabul qilish hisoblanadi. Ushbu holatning oldini olish va davolash uchun zarur bo'lgan chora-tadbirlar orasida yetarli basis dori vositalar terapiyasi, jismoniy mashqlarni chegaralash va oqsilga boy oziq-ovqat mahsulotlarini qo'shimcha iste'mol qilishni ta'kidlash kerak.

#### Adabiyotlar

1. Абдушукурова К. Ревматоид артрит касаллигида остеопороз диагностикаси. Журнал вестник врача. -2020.- № 1(1).-С. 9-11.
2. Абдушукурова К.Р., Ишанкулова Н. Н., Иргашева У. З., Ташинова Л. Х. Клинико-лабораторные параллели

анемии при ревматоидном артрите. Тюменский медицинский журнал. - 2012. №(2).-С. 10-11.

3. Балабанова Р. М., Дубинина Т. В., Демина А. Б., Кричевская О. А. 2015-2016 йилларда Россия Федерациясида мушак-скелет тизимининг касалликлари илмий ва амалий ревматология. 2018;56(1):15-21.

4. Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Дыдыкина И.С. и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2018. № 52 (4). С. 393-397

5. Ташинова Л.Х., Зиядуллаев Ш.Х. Клинический случай из ревматологической практики: осложнение системной склеродермии. Uzbek journal of case reports, 30. -2021.

6. Шодикулова Г.З., Эргашова М.М. Особенности ранней диагностики остеопороза у больных ревматоидным артритом. Достижения науки и образования.- 2019. -№110.

7. Engvall I.L., Elkan A.C., Tengstrand B. et al. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. Scand J Rheumatol. -2008.-№37(5).-P321-328. DOI: 10.1080/03009740802055984.

8. Ibragimov K. I., Olimdjanova F. J. Q., Ziyadullaev S. K., Rizaev J. A., Kamalov Z.S. The risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs: a clinic based case control study. 2022.

9. Ibragimov K., Ziyadullayev S., Islamova K. Cardiovascular disease risk in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional dmards: a clinic based case control study. in aging clinical and experimental research. -2022. -Vol.34.-№1.- P.419-419. one new york plaza, suite 4600, new york, ny, united states: springer.

10. Ilmiy-amaliy revmatologiya. -2018.-№56(1).-P.15-21. (in Russ.]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21.

11. Kotler D.P. Cachexia. Ann Intern Med. -2019.-№133(8)-

P.622-634. DOI: 7326/0003-4819-133-8-200010170-00015.

12. Santo R.C.E., Fernandes K.Z., Lora P.S. et al. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. -2018.-№9(5).-P.816-825. DOI: 10.1002/jcsm.12320.

## РЕВМАТОИД АРТРИТДА РЕВМАТИК КАХЕКСИЯНИНГ КЛИНИК ВА ЛАБОРАТОРИЯ БЕЛГИЛАРИ

Xaytimbetov J.Sh., Solixov M.U., Boqiev J. N.

**Maqsad:** revmatoid artritli bemorlarda revmatik kaxeksiyaning tarqalishini o'rganish. **Material va usullar:** retrospektiv tadqiqotga Toshkent tibbiyot akademiyasi konsalting-diaagnostika bo'limining revmatologiya bo'limining ambulatoriya bo'limida davolanayotgan 110 nafar revmatoid artritli bemorlar jalb qilindi. Revmatik kaxeksiya diaagnostikasi yog'siz to'qimalarning massa indeksi 10% dan pastga tushganda va yog 'to'qimalarining massa indeksi 25% dan oshganda o'rnatildi. **Natijalar:** bemorlarning klinik va laboratoriya tahlilida revmatoid omil (RO) va TSPA ning ijobiy reaksiyasi, kasallik faolligining o'rtacha darajasi, eroziv artrit mavjudligi va jismoniy faoliyatning o'rtacha cheklanishi ustunlik qildi. Bemorlarning deyarli 50 foizida osteoporoz aniqlangan, 5 kishida ushbu tadqiqotdan oldin tashxis qo'yilgan. 25 bemor revmatik kaxeksiya bilan kasallangan. **Xulosa:** revmatik kaxeksiyaning oldini olish va davolash uchun zarur bo'lgan chora-tadbirlar orasida etarli asosiy dori terapiyasi, jismoniy mashqlarni cheklash va oqsilga boy oziq-ovqatlarni qo'shimcha iste'mol qilishni ta'kidlash kerak.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, revmatik kaxeksiya, revmatoid omil, glyukokortikoidlar.



## QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS DEPENDING ON THE THERAPY RECEIVED

Khaitimbetov J.Sh., Khudaybergenova D.Kh.

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛУЧАЕМОЙ ТЕРАПИИ

Хайтимбетов Ж.Ш., Худайбергенова Д.Х.

## PSORIATIK ARTRITLI BEMORLARNING HAYOT SIFATI QABUL QILINGAN TERAPIYAGA BOG'LIQLIGI

Haytimbetov J.Sh., Xudaybergenova D.X.

Tashkent Medical Academy

**Цель:** оценка качества жизни больных псориатическим артритом (ПсА) в зависимости от назначенной базисной терапии. **Материал и методы:** под наблюдением находились 26 больных (15 (57,7%) женщин и 11 (42,3%) мужчин, средний возраст  $49,2 \pm 2,8$  года) с выраженным ПсА (CASPAR, 2006) и 20 практически здоровых лиц (75% женщин, 25% мужчин). Длительность суставного синдрома варьировала от 2-х месяцев до 30 лет ( $7,3 \pm 1,6$ ), длительность псориаза кожи – от 6 месяцев до 57 лет ( $15,2 \pm 2,9$ ). **Результаты:** при поступлении на стационарное лечение показатели качества жизни по ВАШ, HAQ, SF-36 были снижены у всех больных, но более выраженное снижение наблюдалось у пациентов, не получавших базисные препараты. Показатели, характеризующие физическое состояние здоровья, у больных снижались в большей степени, чем показатель психологического самочувствия. **Выводы:** базисная терапия приводит к более значительному улучшению качества жизни больных ПсА, чем применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, качество жизни, спондилоартрит, суставной синдром, психоэмоциональное состояние.

**Maqsad:** psoriatik artrit (PsA) bilan og'rig'an bemorlarning hayot sifatini belgilangan asosiy terapiyaga qarab baholash. **Material va usullar:** 26 bemor (15 (57,7%) ayollar va 11 (42,3%) erkaklar, o'rtacha yoshi  $49,2 \pm 2,8$  yil) og'ir PsA (CASPAR, 2006) va 20 amalda sog'lom odam (75% ayollar, 25% erkaklar). Artikulyar sindromning davomiyligi 2 oydan 30 yilgacha ( $7,3 \pm 1,6$ ), teri psoriaz kasalligining davomiyligi 6 oydan 57 yilgacha ( $15,2 \pm 2,9$ ) o'zgargan. **Natijalar:** kasalxonaga yotqizilgandan so'ng, VAS, HAQ, SF-36 bo'yicha hayot sifati ko'rsatkichlari barcha bemorlarda kamaydi, ammo asosiy dori-darmonlarni qabul qilmagan bemorlarda sezilarli pasayish kuzatildi. Bemorlarning sog'lig'ining jismoniy holatini tavsiflovchi ko'rsatkichlar psixologik farovonlik ko'rsatkichidan ko'ra ko'proq darajada kamaydi. **Xulosa:** asosiy terapiya steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilarni qo'llashdan ko'ra PsA bilan og'rig'an bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilashga olib keladi.

**Kalit so'zlar:** psoriatik artrit, hayot sifati, spondiloartrit, artikulyar sindrom, psixoemotsional holat.

Quality of life (QOL) is one of the main concepts of modern rheumatology. According to WHO recommendations, quality of life is defined as the individual relationship between an individual's position in society and the individual's goals, plans, capabilities and degree of disorder. In other words, QoL is a subjective indicator of the satisfaction of personal needs in life, reflecting the degree of comfort of a person both within himself and within his society [4].

The health-related quality of life survey is a new and effective tool for assessing the patient's condition before, during and after treatment. At the same time, quality of life is considered as an important integral criterion for the effectiveness of treatment. The importance of assessing health-related quality of life as a prognostic factor has been proven. Data on the quality of life obtained before treatment can be used to predict the development of the disease, its outcome, and thus help the doctor in choosing the most effective treatment program.

Psoriatic arthritis (PsA) is a form of inflammatory seronegative spondylarthritis and is a systemic progressive disease associated with psoriasis, which leads to the development of erosive arthritis, bone resorption, mul-

tle entheses and spondylarthritis. The incidence of PsA in the population reaches 1%, and the prevalence of arthritis in patients with psoriasis ranges from 13.5% to 47.5% [3].

PsA is comparable to rheumatoid arthritis in terms of the rate of progression, disability, and deterioration in the quality of life of patients. The combination of skin and joint syndromes inevitably causes changes not only in the patient's physical condition, but also affects the vegetative and psycho-emotional sphere, causing domestic, professional and social restrictions, disrupting the quality of life of patients. Therefore, basic therapy should not only improve basic clinical indicators, but also have a positive effect on the quality of life, psycho-emotional state and vegetative status of patients. Often, from the very beginning, PsA occurs with pronounced exudate in the affected joints, maximum activity of the inflammatory process, and is characterized by a rapidly progressive course with the development of persistent functional insufficiency of the musculoskeletal system within the first two years of the disease [5]. All this ultimately significantly worsens the quality of life of patients due to constant pain and limited mobility, ag-

gravating the life of the patient himself, his family and society as a whole [2].

### Purpose of the study

The purpose of the work was to assess the quality of life in patients with PsA depending on the prescribed basic therapy.

### Materials and methods

In the city of Tashkent under observation were 26 patients with definite PsA (CASPAR, 2006) [1] and 20 practically healthy individuals (75% women, 25% men). Among the patients there were 15 women (57.7%) and 11 men (42.3%), mean age  $49.2 \pm 2.8$  years. The duration of articular syndrome varied from 2 months to 30 years ( $7.3 \pm 1.6$ ), the duration of skin psoriasis - from six months to 57 years ( $15.2 \pm 2.9$ ). Family history was traced in 11 patients, of whom 5 were men and 6 women. In the majority of patients - 21 people (80.7%), skin psoriasis preceded the development of articular syndrome. In 3 patients, skin and joint syndromes developed simultaneously (11.5%), in 2 patients PsA began with articular syndrome (7.7%).

The polyarthritic variant of the disease predominated in women (9 out of 14), spondylarthritis - in men (8 out of 12). All patients had generalized articular syndrome of 2 (73.1%) and 3 (26.9%) degrees of disease activity. 20 people (76/9%) had vulgar limited and 6 (23.1%) had widespread psoriasis in the stationary stage.

Pain syndrome, duration of morning stiffness and the patient's own health index (PHI) were assessed using a visual analogue scale (VAS from 0 to 100, where 0 is the minimum severity of pain, 100 is the maximum, in mm) by the patients themselves.

Quality of life was assessed using the Medical Outcomes Study Short Form (SF-36) questionnaire, which includes 36 questions reflecting 8 health concepts (scales): physical functioning (PF), influence of physical condition on daily activities (role physical functioning - RFP), intensity pain (B), general health (OH), vital activity (V), social functioning (SF), role-emotional functioning due to emotional state (REF), mental health (MH). In general, the questionnaire questions form two components of health: physical and psychological. The physical health component (PHC) includes the first 4 scales: physical functioning, role physical functioning, pain intensity and general health. The psychological compo-

nent of health (PCH) combines the following 4 scales: vitality, social functioning, role-emotional functioning and mental health. The calculations give values for each QOL category from 0 to 100 points, with a higher score indicating a higher level of QOL, and 100 points representing complete health.

Functional status was assessed using the HAQ (Health Assessment Questionnaire). The HAQ includes 20 questions related to the patient's activities of daily living, grouped into 8 scales of 2-3 questions each. HAQ is equal to the arithmetic mean of the sums of the maximum responses on each scale, taking into account additional questions. The minimum value can be 0, the maximum can be 3 points.

All patients underwent general clinical, laboratory and instrumental examination.

All patients received non-steroidal anti-inflammatory drugs in moderate therapeutic doses - without any visible effect. 30.8% of patients received glucocorticosteroids in a dose of 10 to 30 mg of prednisolone. 18 patients took methotrexate at a dose of 10 to 15 mg per week (69.2%). 3 patients took sulfasalazine at a dose of 2 g per day (11.5%). 5 patients did not receive basic therapy (19.2%): 2 patients noted severe side effects (nausea, vomiting), 3 patients had an increase in transaminases in the blood test.

Statistical data analysis was performed using the Statistica 6.0 software packages. Sample characteristics were expressed as mean (M). Calculation of 95% confidence intervals (CI) was used as a measure of uncertainty. The critical significance level  $p$  when testing statistical hypotheses in the study was taken as 0.05.

### Results and discussion

The presence of pain and functional limitations negatively affected all parameters of the quality of life of patients. In general, in all patients with PsA, pain and quality of life scores according to the VAS, HAQ and SF-36 questionnaires before hospital treatment were reduced compared to the control group ( $p = 0.002$ ), especially before hospital treatment. As can be seen from table. 1, the average pain value according to VAS at the time of examination was 69.3 mm, the average value according to the HAQ questionnaire was 1.37; the average value on the SF 36 questionnaire is 34.6. After inpatient treatment, the mean values were 42.1, 0.72 and 38.7, respectively (Table).

**Dynamics of quality of life indicators in patients with PsA**

**Table**

		Indicators before treatment M (DI)	Indicators after treatment M (DI)
Pain assessment according to VAS		69.3 (57,6...71,2)	42,1 (40,1...45,2)
NAQ Questionnaire		1.37 (1,2...1,43)	0,72 (0,65...0,78)
SF 36 Questionnaire	PhCH	14,1 (13,8...14,2)	17,3 (16,8...17,5)
	PsCH	20,5 (19,5...21,2)	21,4 (20,5...22,4)

*Note. M - mean value, CI - confidence interval.*

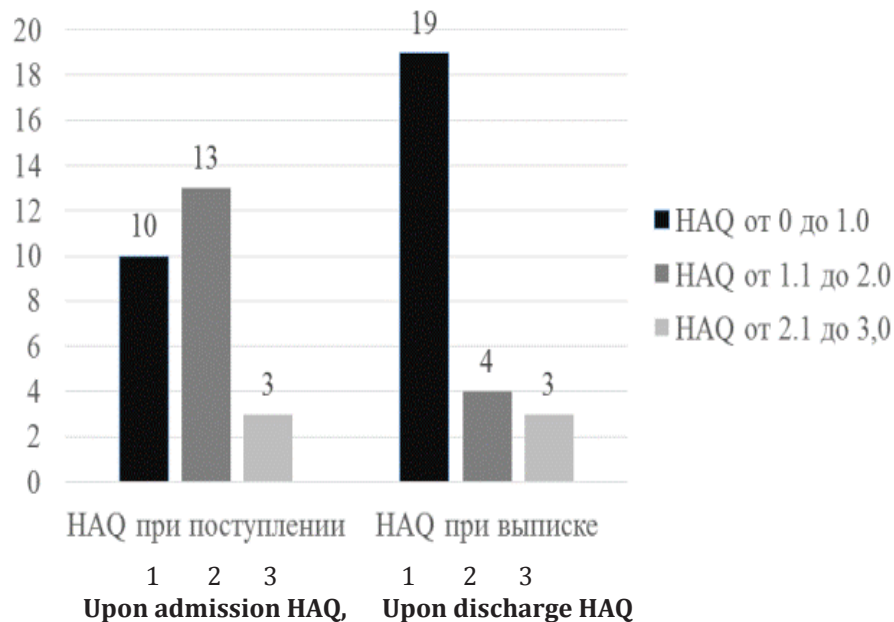
An analysis of the SF-36 questionnaire scales showed that all indicators of quality of life in patients with PsA were significantly worse than in the control group, and a decrease in quality of life was also observed in those pa-

tients who did not receive basic therapy. Physical health indicators (FF, RFF, B, OZ) changed the most. RFF was reduced by 61.7%, B indicator by 42.5%, FF indicator by 66.3% compared to healthy individuals. In general, the



FCI in the group of patients with PsA was  $27.9 \pm 1.16$ , and in the control group –  $51.4 \pm 1.44$  ( $p < 0.001$ ). Among the QoL indicators characterizing psychological health (F, SF, REF, PZ), REF was reduced to the greatest extent - by 54.2% and F - by 43.6%. In general, PCV in the group of patients with PsA was  $36.8 \pm 1.74$  compared to the control group –  $47.2 \pm 1.96$  ( $p = 0.002$ ).

10 patients had HAQ values from 0 to 1.0 at the time of admission (minimal decrease in quality of life, all receiving basic therapy); from 1.1 to 2.0 – 13 patients (moderate decrease in quality of life, of which 9 people receive basic therapy); from 2.1 to 3.0 – 3 patients (maximum decrease in quality of life, did not receive basic drugs). 19 patients had HAQ values before discharge from 0 to 1.0 (of which 16 are receiving basic therapy); from 1.1 to 2.0 - 4 patients (receiving basic therapy); from 2.1 to 3.0 – 3 patients not receiving basic drugs (Figure.).



1. HAQ from 0 to 1.0, 2. HAQ from 1.1 to 2.0, 3. HAQ from 2.1 to 3.0,

### Conclusions

1. As a result of the study, it was revealed that the initial parameters of quality of life according to the VAS, HAG, SF-36 questionnaires were reduced in all patients with PsA upon admission to hospital treatment. However, a more pronounced decrease was observed in patients not receiving basic drugs.

2. It was also found that quality of life indicators on all scales of the SF-36 questionnaire in patients with PsA were significantly lower than in the control group. Parameters characterizing the physical state of health in these patients decreased to a greater extent than the values of the psychological state of health.

3. It was also found that patients with psoriatic arthritis who do not receive basic therapy have lower quality of life scores than patients taking basic medications.

4. Basic therapy leads to a more significant improvement in the quality of life of patients with PsA than the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

### References

1. Корсакова Ю.Л., Денисов Л.Н. Эффективность и безопасность нового препарата для лечения псориаза и псориатического артрита – апремиласта // Науч.-практ. ревматол. – 2016. – Т. 54, №5. – С. 572-578.
2. Филимонова О.Г., Симонова О.В. Качество жизни и психоэмоциональный статус больных псориатическим артритом // Науч.-практ. ревматол. – 2019. – №3. – Р. 25-28.
3. Чамурлиева М.Н., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. Выявляемость псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической клинике // Современ. ревматол. – 2016. – Т. 10, №4. – С. 47-50.

4. Braun J. Therapy of spondylarthritis // Adv. Exp. Med. Biol. – 2019. – Vol. 649.

5. Eder L., Haddad A., Rosen C.F. et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study // Arthritis Rheum. – 2016. – Vol. 68. – P. 915-923.

### QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS DEPENDING ON THE THERAPY RECEIVED

Khaitimbetov J.Sh., Khudaybergenova D.Kh.

**Objective:** To assess the quality of life of patients with psoriatic arthritis (PsA) depending on the prescribed basic therapy. **Material and methods:** 26 patients (15 (57.7%) women and 11 (42.3%) men, average age  $49.2 \pm 2.8$  years) with severe PsA (CASPAR, 2006) and 20 practically healthy individuals (75% women, 25% men). The duration of articular syndrome varied from 2 months to 30 years ( $7.3 \pm 1.6$ ), the duration of skin psoriasis - from 6 months to 57 years ( $15.2 \pm 2.9$ ). **Results:** Upon admission to hospital treatment, quality of life indicators according to VAS, HAG, SF-36 were reduced in all patients, but a more pronounced decrease was observed in patients who did not receive basic drugs. Indicators characterizing the physical state of health in patients decreased to a greater extent than the indicator of psychological well-being. **Conclusions:** Basic therapy leads to a more significant improvement in the quality of life of patients with PsA than the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Key words:** psoriatic arthritis, quality of life, spondylarthritis, articular syndrome, psycho-emotional state.

**ERTA REVAMTOID ARTIRITNI TASHXISLASHDA ANTI — SIKLIK SITRULINLANGAN PEPTID (ANTI- CCP) ANTITANACHALARINING DIAGNOSTIK VA PROGNOSTIK AHAMIYATI**

Hamrayev X.X., Raximova M.R., Solixov M.U.

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ ПЕПТИДУ В ДИАГНОСТИКЕ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Хамраев Х.Х., Рахимова М.Р., Солихов М.У.

**DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE (ANTI-CCP) ANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS**

Khamraev X.X., Rakhimova M.R., Solikhov M.U.

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Toshkent tibbiyot akademiyasi*

**Цель:** значение антител к антициклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП) и ревматоидному фактору в диагностике ревматоидного артрита. **Материал и методы:** под наблюдением были 100 пациентов (65 женщин и 35 мужчин в возрасте 19-65 лет), которые проходили лечение на кафедре ревматологии Ташкентской медицинской академии с сентября 2023 г. по январь 2024 г. Все они жаловались на боли в суставах. Уровень антител к цитруллинированному пептиду оценивали с помощью иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями производителя. **Результаты:** специфичность анти-ЦЦП составила 97,3% против 90% для ревматоидного фактора, при наличии двух положительных показателей специфичность составляла 99%. Если оба теста отрицательные, вероятность ревматоидного артрита увеличивается почти в 3 раза, до 6%. Положительный тест на анти-ЦЦП в сочетании с отрицательным ревматоидным фактором указывает на небольшое увеличение вероятности ревматоидного артрита. **Выводы:** антитела к ЦЦП служат лучшим диагностическим маркером при диагностике ревматоидного артрита, особенно при выявлении серонегативной группы.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, циклический цитруллинированный пептид, ревматоидный фактор, активность заболевания, клиническая ремиссия.

**Objective:** The value of antibodies to anticyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and rheumatoid factor in the diagnosis of rheumatoid arthritis. **Material and methods:** 100 patients (65 women and 35 men aged 19-65 years) who were treated at the Department of Rheumatology of the Tashkent Medical Academy from September 2023 to January 2024 were observed. All of them complained of joint pain. Anticitrullinated peptide antibody levels were assessed using an enzyme-linked immunosorbent assay according to the manufacturer's instructions. **Results:** The specificity of anti-CCP was 97.3% versus 90% for rheumatoid factor; in the presence of two positive indicators, the specificity was 99%. If both tests are negative, the chance of rheumatoid arthritis increases almost 3 times, to 6%. A positive anti-CCP test combined with a negative rheumatoid factor indicates a slight increase in the likelihood of rheumatoid arthritis. **Conclusions:** Antibodies to CCP serve as the best diagnostic marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis, especially when identifying the seronegative group.

**Key words:** rheumatoid arthritis, cyclic citrullinated peptide, rheumatoid factor, disease activity, clinical remission.

Ревматоид артрит – кенг tarqalgan, tizimli auto-  
Rimmun kasallik bo'lib, aholining 0,5 – 1,0 %ushbu kasallik bilan kasallangan. Rевматоид артрит sinovial bo'g'imlarning surunkali yallig'lanishi bilan harakterlanib, bu odatda bo'g'imlarning avj oluvchi destruksiyasiga bu esa o'z navbatida erta nogironlikka va hayot sifatini pasayishiga olib keladi [5,7]. Kasallikni o'zgartiruvchi revmatik dorilarni agressiv qo'llash bilan birgalikda erta tashxis qo'yish kasallikning kechishiga ijobiy ta'sir ko'rsatdi. Shu sababli, erta va to'g'ri tashxis tobora muhim ahamiyat kasb etmoqda. Bunday erta tashxisga erishish uchun bir nechta mezonlar to'plami nashr etilgan va ularning barchasi sitrulinlangan peptidlar yoki oqsillarga qaratilgan antitanachalarni o'lchashni o'z ichiga oladi [8,9]. Ushbu sharh ushbu antitanachalarni o'lchash uchun eng mashhur va o'rnatilgan test, siklik sitrulinlangan peptidlarga qaratilgan antitanachalarni o'lchaydigan anti-CCP testi haqidagi mavjud bilimlarimizni umumlashtiradi. Biz ushbu antitanachalarning qan-

day hosil bo'lishi va bu jarayonda genetik va atrof-muhit parametrlari qanchalik muhim ekanligi haqidagi hozirgi qarashlarni tasvirlaymiz. Anti-CCP testi tez-tez ishlatiladigan RO testidan (95% ga nisbatan 90% dan kam) ko'proq o'ziga xosdir va taqqoslanadigan sezgirlikka ega (70% dan ortiq). Ushbu antitanachalar kasallikning juda erta bosqichida aniqlanadi va eroziv RA rivojlanishini bashorat qilish uchun muhim ahamiyatga ega [3,6]. Odatda, revmatologlar potensial zaharli va qimmat dori-darmonlarni foydalari xavfdan ustun turadigan bemorlar uchun qo'llashadi [1,2]. So'nggi bir necha yil ichida sezilarli terapevtik yutuqlarga erishildi va faqat revmatoid artriting dastlabki bosqichidagi terapevtik aralashuv kasallikni erta nazorat qilishga, bo'g'imlarning kamroq shikastlanishiga va yaxshi prognozga olib kelishi haqida dalillar ortib bormoqda [4,7]. Yaqin vaqtgacha RO kasallik faolligi va eroziv revmatoid артрит rivojlanishining eng qimmatli prognozchisi hisoblangan [12]. RF ning mavjudligi revmatoid артрит uchun Amerika revma-

tologlari kolleji mezonlaridan biri bo'lganligi sababli, test nisbatan past o'ziga xoslikka qaramay, ko'pgina klinik laboratoriyalarda diagnostik va prognostik marker sifatida keng qo'llaniladi revmatoid artritning og'irligi bilan RFning bog'liqligi mavjud va RF-musbat bemorlar terapiyadan keyin RF-salbiyga aylanishi mumkin. Biroq, yaqinda ma'lum bo'ldiki, sitrulinlangan agentlarga yo'naltirilgan antitanacha Anti-sitrulinlangan protein antitanachalari (ACPA) yoki antitsiklik sitrulinlangan peptid antitanachalari (anti-CCP) revmatoid artritli bemorlarning qonida tez-tez aniqlanadigan autoantitanachalardir (bir yoki bir nechta odamning o'z oqsillariga qarshi qaratilgan antitanachalar)[7,8]. Ushbu antitanachalarning asosiy epitopi filagrinidir [13,14] va ACPA va anti-keratin va anti-perinuklear omil o'rtasida o'zaro reaktivlik mavjud [10]. Yallig'lanish jarayonida vimentin kabi oqsillardagi arginin qoldiqlari fermentativ ravishda sitrulinlarga aylanishi mumkin (bu jarayon sitrulinatsiya deb ataladi) va agar ularning shakllari sezilarli darajada o'zgargan bo'lsa, oqsillar immunitet tizimi tomonidan antigen sifatida ko'rilishi mumkin va shu bilan immun javob hosil qiladi. [6]. ACPAlar juda erta bosqichda revmatoid artrit (RA) tashxisi uchun kuchli biomarkerlar ekanligini isbotladi. 2010 yil iyul oyida 2010 ACR/EULAR revmatoid artrit tasniflash mezonlari joriy etildi [14]. Ushbu yangi tasniflash mezonlari ACPA testini o'z ichiga oladi va 1987 yildagi "eski" ACR mezonlarini bekor qildi va erta RA diagnostikasi uchun moslashtirildi. ACCP RO ga qaraganda klinik foydalanish uchun yanada yuqori potentsialga ega. Barcha so'nggi tadqiqotlar sitrulinlangan antigenlarning revmatoid artrit tashxisi, prognozi va umumiy terapevtik boshqaruvidagi muhim rolini tasdiqlaydi [13].

### Tadqiqot maqsadi

Ushbu tadqiqotning maqsadi antitsiklik sitrulinlangan peptid (ACCP) antitanachalarining diagnostik kuchini revmatoid artrit bilan kasallangan bemorlarda revmatoid omil (RO) bilan solishtirish.

### Material va usullar

Ushbu tadqiqot Toshkent tibbiyot akademiyasining revmatologiya bo'limida o'tkazildi. 2023-yil sentyabr oyidan 2024-yil yanvarigacha revmatologiya va reabilitatsiya bo'limi poliklinikasida bo'lgan 100 nafar bemordan (65 nafar ayol va 35 nafar erkak, ularning yoshi 19-65 yosh) qon namunalari olindi. Ularning barchasi bo'g'imlardagi og'riqlardan shikoyat qilgan. Anti-CCP IgG va RO IgM ishlab chiqaruvchining ko'rsatmalariga muvofiq immuno ferment analiz tekshiruvi yordamida baholandi. Chiqib ketish qiymati RF uchun > 20 IU / ml darajalar sifatida o'rnatildi va ACCP uchun > 5 IU / ml darajalar ijobiy deb topildi.

**Statistik tahlil.** Ma'lumotlar tahlili SPSS statistik dasturiy ta'minoti yordamida amalga oshirildi. Sezuvchanlik va o'ziga xoslik anti-CCP va RF uchun hisoblab chiqilgan. Anti-CCP antitanachalari va RF uchun ijobiy yoki salbiy bo'lgan RA bemorlarining kichik guruhlaridagi klinik xususiyatlarni solishtirish uchun kategorik o'zgaruvchilar uchun  $\chi^2$  testi qo'llanildi. Vositalarni solishtirish uchun student t testi ishlatilgan.  $P < 0.05$  muhim deb topildi.

### Natijalar va muhokama

100 bemorning xususiyatlari jadvalda (1) umumlashtirilgan. Bemorlar revmatoid artrit va revmatoid artrit bo'lmaganlar sifatida tasniflangan. Bir nechta revmatolog ACR mezonlari bo'yicha barcha 20 ta revmatoid artrit bilan kasallangan bemorlarining tashxisini tasdiqlagan [6].

**100 bemorning xususiyatlari, ma'lumotlar hisoblangan (foizlar) va yosh uchun o'rtacha  $\pm$  SD sifatida taqdim etilgan**

1-jadval

Tashxis		RA (n= 20) (20%)		RA bo'lmagan (n=80) (80%)		Umumiy (n=100)		P qiymat
		soni	%	Soni	%	Soni	%	
Jinsi	Erkak	4	20%	16	20%	20	20%	0.693
	Ayol	16	80%	64	80%	80	80%	
Yoshi (o'rtacha $\pm$ SD)		41.1 $\pm$ 14.17		40.5 $\pm$ 12.62				0.834

Ushbu tadqiqotda RA ning umumiy tarqalishi 20% ni tashkil etdi. RA va RA bo'lmagan guruhlar uchun ayollar va erkaklar nisbati 4: 1 edi. RA va RA bo'lmagan be-

morlarda ACCP antikori va RF natijalari jadval (2) da jamlangan.

**RA va RA bo'lmaganlarda ACCP antitanachalari va RF natijalari**

2-jadval

RA		RA n=20		nRA n= 80	
		ACCPmusbat	ACCPmanfiy	ACCPmusbat	ACCPmanfiy
RO musbat		11	1	1	8
RO manfiy		2	6	3	68

ACCP antitanachalari va revmatoid omilning sinov xususiyatlari ishlab chiqaruvchilar tomonidan tavsiya etilgan ijobiy va salbiy o'rtasidagi chegaralardan foydalangan holda (3) jadvalda ko'rsatilgan. ACCP antitanacha-

lari uchun RFga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori o'ziga xoslik, IQB va aniqlik olingan. ACCP antitanachalari uchun RFga qaraganda statistik jihatdan ahamiyatsiz yuqori sezuvchanlik mavjud edi. 5 U /

ml chegarasidan yuqori darajalar ACCP antitanachalari uchun EN 23,89 ni berdi; 20 IU / ml chegarasidan yuqori darajalar RF uchun EN 6 ni ko'rsatdi. Bu shuni anglatadiki, RA bilan og'rikan bemorlar RA bo'lmagan bemorlarga qaraganda mos ravishda 23,89 yoki 6 baravar ko'proq anti-CCP yoki RF testiga ega. ACCP antikorlarining aniqligi RFga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada

yuqori. RA uchun ACCP antitanachalarining sezgirligi 64,5% ni, RF uchun esa 61,3% ni tashkil etdi (3-jadval). Ikkala test uchun ham ijobiy bo'lgan bemorlarni o'z ichiga olgan holda, serologik testlarning sezgirligini 71% gacha oshirdi. ACCP antitanachalarining o'ziga xosligi RF uchun 90% ga nisbatan 97,3% ni tashkil etdi (3-jadval), ikkalasi ham ijobiy bo'lsa (ko'rsatilmagan) 99% edi.

**3-jadval**

**Anti-CCP antitanachalari va RF testlari hususiyatlari**

	ACCP	RF	P qiymat
Sezuvchanligi	64.5%	61.3%	0.557
Spetsifikligi	97.3%	90%	0.036
IQB	83.3%	55.88% 91.78%	0.013
SQB	92.95%	6	0.788
EN+	23.89	0.4	
EN-	0.36	17%	
Sinovdan oldingi ehtimollik	17%	85%	
Aniqlik	91.7%		0.034

IBQ ijobiy bashoratli qiymati, SBQ salbiy bashoratli qiymati, EN + ijobiy ehtimollik nisbati, EN — salbiy ehtimollik nisbati.

RF va ACCP antitanachalarini birlashtirgandan so'ng EN va kasallik ehtimoli, shuningdek, ularning bir-biriga bo'lgan munosabati ishlab chiqaruvchilar tomonidan tavsiya etilgan kesishmalar yordamida (4-jadvalda) ko'rsatilgan. Ikkala test ham salbiy bo'lsa, RA ga ega bo'lish ehtimoli deyarli uch baravar kamayadi, bu 6% gacha. ACCP-salbiy/RF-musbat kombinatsiyasi RAga

ega bo'lish ehtimoli oldingi testdan keyingi testgacha sezilarli o'zgarishlarni ko'rsatmadi. Bu yuqorida aytib o'tilgan RF darajalari ACCP-salbiy RA bemorlarida va RA bo'lmagan bemorlarda farq qilmasligi bilan bog'liq. Ijobiy anti-CCP testi salbiy RF bilan birgalikda RA ehtimolining yengil o'sishiga olib keldi. Ikkala test ham ijobiy bo'lsa, RA ning juda yuqori EN (43,4) va IQB (90%) mavjud. RA bilan kasallangan bemorlarning yarmidan ko'pi (54% 2-jadval) ushbu serologik belgilar uchun ikki baravar ijobiy bo'lgan.

**4-jadval**

**RF, ACCP antitanachalari va EN kombinatsiyasidan keyin kasallik ehtimoli**

Sinov kombinatsiyasi	Ehtimollik nisbati	Testdan keyingi ehtimollik %
ACCP salbiy / RF salbiy	0.3	6.4
ACCP manfiy/RF musbat	1.0	17.2
ACCP ijobiy/RF salbiy	3.4	41.3
ACCP ijobiy/RF musbat	43.3	90.0

Ushbu tadqiqot anti-CCP testining klinik foydasini RA tashxisi uchun RF bilan solishtirib baholadi. Revmatoid artrit (RA) eng keng tarqalgan autoimmun kasalliklardan biri bo'lib, ba'zi populyatsiyalarning 1 %gacha ta'sir qiladi [6]. Bizning natijalarimiz shuni ko'rsatdiki, o'rganilayotgan holatlarda RA ning nisbati bo'g'im kasalliklarining 20% ini tashkil etdi, bu avvalgi tadqiqotlarga mos keladi [8]. Bu erkaklarga qaraganda taxminan 4 baravar ko'p ayollarga ta'sir qiladi. RA va RA bo'lmagan guruhlar o'rtasida yosh bo'yicha kichik ahamiyatsiz farq aniqlandi. Bu boshqa hisobotlar bilan mos keladi [12]. RAni erta tashxislash muhim ahamiyatga ega, chunki agressiv terapiya artikulyar eroziya va deformatsiyalarning rivojlanishiga to'sqinlik qilishi mumkin [6,9]. RF yaxshi sezuvchanlikka ega, ammo RA tashxisida juda yaxshi o'ziga xoslikka ega emas. Biroq, ACCP antitanachalari teng sezuvchanlik va ancha yaxshi o'ziga xoslikka ega edi va shuning uchun klinik jihatdan yanada foydali bo'ldi. Ushbu tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, ACCP sezgirligi RFga nisbatan statistik jihatdan sezilarli darajada o'smagani (64,5% ga nisbatan 61,3%).

ACCP antitanachalarining o'ziga xosligi RF ga nisbatan statistik jihatdan sezilarli darajada oshdi (97,3% ga nisbatan 90%), bu natijalar thers [2,5,7] bilan mos edi. Yaqinda o'tkazilgan sharhda Pruijn va boshqalar. 2002 yildan 2009 yil iyungacha chop etilgan 154 ta mustaqil tadqiqot natijalariga ko'ra ACCP testining yig'ilgan sezuvchanligi va o'ziga xosligini (mos ravishda 71,6% va 95,3%) hisoblab chiqdi [12]. ACCP antitanachalarining past sezgirligini tushuntirish uchun, ACCP antitanachalari sitrulin molekulasidagi turli epitoplarga qarshi qaratilgan antitanachalarning geterogen guruhi ekanligini, har bir bemorning zardobida antitanachalarning turli kichik to'plamlarini o'z ichiga olishini va ushbu tahlilda sintetik peptid ishlatilganligini hisobga olish kerak. Bo'g'imdagi hali noma'lum antigenik molekulada mavjud bo'lgan antigenik determinantlarni to'liq qamrab olmaydigan nisbatan kichik antigenik determinantlar to'plamini ifodalaydi. Faqatgina RF har doim ham RAni ko'rsatmaydi, chunki RF ko'plab boshqa autoimmun kasalliklarda ham aniqlanadi. Faqatgina RF bilan sinovdan o'tkazilganda, RA bemorlariga qaytarilmas

zararni oldini olish uchun yetarlicha erta tashxis qo'yish mumkin emas. Birinchi taqdimot paytida prognostik baholash ayniqsa, erta RA bemorlari uchun yangi terapevtik yondashuvlarni hisobga olgan holda juda muhimdir. Moghimi va boshqalarning oldingi tadqiqotiga muvofiq 2023 yil, bizning tadqiqotimiz RF-salbiy RA bemorlarning ko'p sonlarida ACCP antitanachalari mavjudligini ko'rsatdi [12]. Shuning uchun, salbiy RF bo'lgan artritli bemorlarda ACCP antitanachalarini aniqlash testini o'tkazish muhim ahamiyatga ega. 11 ta RF seronegativ bemorlardan 2 tasida ACCP antikorlari ijobiy bo'lgan. Shuning uchun, ijobiy ACCP antitanachalari tegishli klinik sharoitda RF salbiy bo'lsa, RA tashxisini qo'llab-quvvatlaydi. Shunday qilib, anti-CCP antitanachalari RA tashxisida, ayniqsa seronegativ guruhni aniqlashda yaxshiroq diagnostika belgisi bo'lib xizmat qiladi. Bu natija boshqalarning hisobotlari bilan tasdiqlangan [14]. ACCP antitanachalari va RF natijalarini ishlab chiqaruvchilar tomonidan tavsiya etilgan chegaralardan foydalangan holda birlashtirish har bir testni yolg'iz ishlatishdan ko'ra yuqori diagnostika kuchiga ega, chunki ikkalasi ham ijobiy bo'lsa, sezgirlik oshadi va ikkalasi ham ijobiy bo'lsa, faqat bitta markerga qaraganda o'ziga xoslik oshadi. Ushbu tadqiqotda ACCP antitanachalarining RA uchun sezgirligi 64,5%, RF uchun esa 61,3% edi. Ikkala test uchun ham ijobiy bo'lgan bemorlarni o'z ichiga olgan holda, serologik testlarning sezgirligini 71% gacha oshirdi. Anti-CCPning o'ziga xosligi RF uchun 90% ga nisbatan 97,3% ni tashkil etdi, ikkalasi ham ijobiy bo'lsa, u 99% edi. Ikkala test ham salbiy bo'lsa, RA ga ega bo'lish ehtimoli deyarli uch baravar kamayadi, bu 6% gacha. Ijobiy anti-CCP testi salbiy RF bilan birgalikda RA ehtimolining yengil o'sishiga olib keldi. Ikkala test ham ijobiy bo'lsa, RA ning juda yuqori EN (43,4) va IQB (90%) mavjud. Ba'zi ma'lumotlarga ko'ra, RF va ACCP antitanachalarini optimal diagnostik xususiyatlarga erishish uchun birlashtirish kerak [12,13], boshqalari esa RF va ACCP antikorlarini birlashtirganda ozgina qo'shimcha diagnostik ahamiyatga ega.

#### Xulosa

Shunday qilib, anti-CCP antitanachalari RA tashxisida, ayniqsa seronegativ guruhni aniqlashda yaxshiroq diagnostika belgisi bo'lib xizmat qiladi. Bu natija boshqalarning hisobotlari bilan tasdiqlangan.

#### Adabiyotlar

1. Журнал «Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией». Современная лабораторная диагностика ревматоидного артрита. -2010.- № 6.
2. Клиническая ревматология (руководство для практических врачей) / под ред. члена-корреспондента РАМН профессора В.И. Мазурова. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант». 2001. - 416 с.
3. Клиническое руководство по лабораторным тестам / Под ред. Н.У. Тицица. - М.: Юнимед-пресс, 2003. - 942 с.
4. Ревматология: Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоноовой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с.
5. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., et al. The

American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*.- 1988.- №31(3).-P.315-324.

6. EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG. Anti-CCP ELISA (IgG). 2009 год (инструкция по определению АЦЦП).

7. Kvien T.K.. Epidemiology of disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*.- 2002.-№41(2).-P.121-123.

8. Möttönen T.T. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*.-1988.-№47(8).-P. 648-653.

9. Silman, A.J., and Pearson, J.E.. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*.-2002.-№ 4(3).-P.265-272.

10. Uresson C., O'Fallon W. M., Crowson C. S., et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*.-2002.-№ 29(1).-P.62-67.

11. Van der Heijde, D.M. F.M. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*.-1995.-№34(2).-P.74-78.

12. Van Venrooij W.J., Van Beers J.J., Pruijn G.J. Anti-CCP Antibody, Marker for the Early Detection of Rheumatoid Arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. -2008.-P.268-285.

13. Van Venrooij W.J., Hazes J.M., Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *The Netherlands Journal of Medicine*. -2002.-№ 60(10).-P.383-388.

### ERTA REVAMTOID ARTIRITNI TASHXISLASHDA ANTI — SIKLIK SITRULINLANGAN PEPTID (ANTI-CCP) ANTITANACHALARINING DIAGNOSTIK VA PROGNOSTIK AHAMIYATI

Hamrayev X.X., Raximova M.R., Solixov M.U.

**Maqsad:** revmatoid artritni tashxislashda antisiklik sitrulinlangan peptidga (anti-CCP) va revmatoid omilga antikorlarning qiymati. **Material va usullar:** 2023-yil sentabr oyidan 2024-yil yanvarigacha Toshkent tibbiyot akademiyasi revmatologiya kafedrasida davolangan 100 nafar bemor (65 nafar ayol va 19-65 yoshli 35 nafar erkak) kuzatildi, ularning barchasi bo'g'imlaridagi og'riqlardan shikoyat qildi. Anticitrullinated peptid antikor darajalari ishlab chiqaruvchining ko'rsatmalariga muvofiq ferment bilan bog'langan immunosorbent tahlili yordamida baholandi. **Natijalar:** anti-CCP ning o'ziga xosligi revmatoid omil uchun 90% ga nisbatan 97,3% ni tashkil etdi; ikkita ijobiy ko'rsatkich mavjud bo'lganda, o'ziga xoslik 99% ni tashkil etdi. Ikkala test ham salbiy bo'lsa, revmatoid artrit ehtimoli deyarli 3 baravar ortadi, ya'ni 6% gacha. Ijobiy anti-CCP testi salbiy revmatoid omil bilan birgalikda revmatoid artrit ehtimolining biroz oshishini ko'rsatadi. **Xulosa:** CCPga antikorlar romatoid artrit tashxisida, ayniqsa seronegativ guruhni aniqlashda eng yaxshi diagnostik belgi bo'lib xizmat qiladi.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, siklik sitrulinlangan peptid, revmatoid omil, kasallikning faolligi, klinik remissiya.

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Хидоятова М.Р., Набиева Д.А., Султанова М.Х., Абдуазизова Н.Х.

## ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТЛИҚДА ЮРАҚДАГИ ТУЗИЛМАВИЙ-ФУНКЦИОНАЛ ЎЗГАРИШЛАР

Хидоятова М.Р., Набиева Д.А., Султанова М.Х., Абдуазизова Н.Х.

## STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE HEART WITH INSULIN RESISTANCE

Xidoyatova M.R., Nabiyeva D.A., Sultanova M.X., Abduazizova N.X.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** metabolik sindrom (MS) bilan og'riqan bemorlarda insulin qarshiligi va metabolik kasalliklarning yurakning erta strukturaviy va funksional o'zgarishlariga ta'sirini o'rganish va MS fonida IHD kursini baholash. **Material va usullar:** tadqiqotda 63 nafar bemor ishtirok etdi, ulardan 47 (74%) erkaklar va 15 (26%) ayollar 39 yoshdan 53 yoshgacha. Asosiy guruhga koronar arteriya kasalligi, barqaror angina pektorisi FK I, FK II va MS bilan og'riqan, kasallikning davomiyligi 5 yildan ortiq bo'lmagan 38 bemor kirdi. Taqqoslash guruhiga yurak ishemik kasalligi bo'lmagan MS bilan kasallangan 25 nafar bemor kiritilgan. **Natijalar:** MS fonida barqaror angina pektorisi bo'lgan bemorlarda chap qorincha konsentrik gipertrofiyasi turiga ko'ra aniqroq qayta qurish belgilari aniqlandi. MS bilan og'riqan bemorlarda konsentrik qayta qurish ko'proq uchraydi. MS bilan og'riqan bemorlarda jismoniy faoliyatga nisbatan tolerantlikning pasayishi insulin qarshiligi ko'rsatkichi bilan chambarchas bog'liq, TG / HDL xolesterin nisbati 1,32 dan yuqori. **Xulosa:** stressli EKG testlarini o'tkazishda davolovchi shifokor tadqiqotning tiklanish davriga e'tibor berishi kerak.

**Kalit so'zlar:** metabolik sindrom, insulin qarshiligi, barqaror angina.

**Objective:** To study the effect of insulin resistance and metabolic disorders on early structural and functional changes of the heart in patients with metabolic syndrome (MS) and to assess the course of IHD against the background of MS. **Material and methods:** The study included 63 patients, of which 47 (74%) were men and 15 (26%) women aged 39 to 53 years. The main group included 38 patients with coronary artery disease, stable angina pectoris FC I, FC II and MS, with a disease duration of no more than 5 years. The comparison group included 25 patients with MS without ischemic heart disease. **Results:** More pronounced signs of remodeling according to the type of concentric hypertrophy of the left ventricle were identified in patients with stable angina pectoris on the background of MS; in patients with MS, concentric remodeling was more common. Reduced tolerance to physical activity in patients with MS is closely related to the indicator of insulin resistance, the TG/HDL cholesterol ratio above 1.32. **Conclusions:** When conducting stress ECG tests, the attending physician must pay attention to the recovery period of the study.

**Key words:** metabolic syndrome, insulin resistance, stable angina.

Результаты многих исследований показали, что метаболический синдром (МС) – одна из основных причин развития ишемической болезни сердца (ИБС) и кластер факторов риска, осложняющих ее течение [10]. В нашей республике, как во всех странах мира, отмечается рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые занимают первое место в структуре смертности и инвалидности населения [11]. Глобальное исследование распространённости наиболее социально значимых и широко встречающихся заболеваний – «Global Burden of Disease Study» – проходило с 1990 по 2017 гг. при сотрудничестве научных руководителей из Вашингтонского университета со специалистами из 195 разных стран. Задачами проекта стали отслеживание тенденций в заболеваемости и смертности от ИБС по регионам и выявление связи конкретных факторов с развитием болезни. По результатам на 2015 г., средний показатель смертности на 100 тыс. мужского населения в Центральной Азии (425,2) в 2 раза превышал таковой в Центральной Европе (234,0). Аналогичная тенденция прослеживалась и среди женщин: 271,1 в Центральной Азии и почти в 2 раза меньше – 141,3 – в Центральной Европе. За 25-летний период наиболее выраженное снижение смертности от ИБС было

достигнуто среди мужского (в среднем -43,5%) и женского (-42,9%) населения Центральной Европы. Менее значительный успех в предотвращении болезни прослеживался в Центральной Азии (соответственно -11,9 и -16,5%).

Среди ведущих факторов риска упомянуты артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия (ДЛП); 3-е место по важности в развитии ИБС заняли курение и высокий индекс массы тела (ИМТ) (Global Study 2017). В 2018 г. ССЗ, основными из которых являются ИБС, АГ и их осложнения (инфаркт миокарда, мозговой инсульт и др.), в общей структуре причин смертности в Узбекистане составили 59,7% [11].

В нашей стране большой интерес специалистов вызывают практические аспекты ранней диагностики и профилактики ССЗ при МС, которые сегодня являются одним из приоритетных направлений здравоохранения Узбекистана [5]. Широкое использование и правильный выбор методов диагностики в клинической практике для выявления ранних нарушений сердечной деятельности, которые являются одним из клинических манифестаций МС и самыми распространёнными и актуальными в плане высокой инвалидизации населения, позволит мак-

симально выявить как больных с МС, так и лиц с повышенным коронарным риском, подверженных МС.

Характер ремоделирования сердца при МС определяется не только уровнем АД, но и состоянием множества нейрогенных, гуморально-метаболических и клеточных механизмов сердечно-сосудистой регуляции, причём все они проявляют синергичность в отношении ускорения ремоделирования миокарда [1,2]. При оценке диастолической функции (ДФ) у пациентов с МС следует учитывать то, что ожирение сопровождается увеличением объема циркулирующей крови, что увеличивает преднагрузку на левый желудочек (ЛЖ) и может маскировать нарушения его релаксации, то есть вызывать «псевдонормализацию» характера наполнения ЛЖ [8]. В связи с этим традиционные методы оценки ДФ ЛЖ (время расслабления, трансмитральный поток, и т.д.) не всегда отражают объективную картину, которая зависит от особенностей внутрисердечной гемодинамики, пред- и постнагрузки, изменений в клапанном аппарате [9].

По данным литературы, для наиболее точной диагностики изменений ДФ ЛЖ приемлемо использовать тканевую миокардиальную доплерэхокардиографию (ТМД) [7]. На сегодняшний день ДФ у больных ИБС с наличием МС мало изучена. Несмотря на то, что связь МС со структурными-функциональными изменениями сердца хорошо установлена [3], роль метаболических нарушений, основным из которых является инсулинорезистентность (ИР), в развитии и прогрессировании данных изменений до конца не определена [4,6,12]. Требуется дальнейшего изучения роль ИР в развитии ИБС на фоне МС, а также метаболические и ранние функциональные нарушения сердца.

#### Цель исследования

Оценка влияния ИР и метаболических нарушений на ранние структурно-функциональные изменения сердца у пациентов с МС и оценка течения ИБС на фоне МС.

#### Материал и методы

В исследование, которое проводилось одномоментно по типу «случай-контроль», включены 63 пациента, подобранные по возрасту, полу и ИМТ, с клинически и лабораторно подтвержденными диагнозами стабильной стенокардией напряжения (ССН) и МС, находившиеся на обследовании в отделении кардиологии 1-й клиники Ташкентской медицинской академии. Среди больных было 47 мужчин и 16 женщин в возрасте от 39 до 53 лет. 25 больных были с МС, 38 – с ССН и МС. У всех больных определяли параметры липидного спектра, уровень глюкозы натощак и после нагрузки 75 г глюкозы, инсулин крови, проводили эхокардиографию с использованием традиционной и ТМД, проводили нагрузочную пробу с ЭКГ на велоэргометре.

Критериями исключения из исследования являлись сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, сахарный диабет 2-го типа, стойкие нарушения ритма, хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Все клинические, лабораторные и инструментальные исследования проведены на базе двух учреждений: 1-й клиники Ташкентской медицинской академии 1-й Республиканской клинической больницы г. Ташкента. Набор участников исследования осуществлялся среди пациентов, прикрепленных к амбулаторно-поликлинической сети учреждения и отделений кардиологии №1 и №2. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщенность выводов исследования, не выявлено.

Набор материала продолжался с сентября 2019 г. по октябрь 2021 г. Анализы крови и инструментальные исследования проводили по ходу исследования. Всем больным проводилось общеклиническое и инструментальное обследование, включавшее эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование с использованием ТМД. Рассчитывались средние показатели трех сердечных циклов. Все измеренные и вычисленные по формулам данные были разделены на группы, характеризующие структуру, систолическую и диастолическую функцию левого желудочка. ЭхоКГ исследование производилось в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии.

Для оценки структурной и систолической функции ЛЖ определяли конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ (КДР, КСР); конечный систолический и диастолический объемы ЛЖ (КСО, КДО); ударный и минутный объемы (УО и МО); фракцию укорочения (ФУ) фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (ТМЖП и ЗСЛЖ) в систолу и диастолу, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), объем и индекс объема левого предсердия (ЛП). Для исследования диастолической функции ЛЖ в апикальной 4-камерной позиции в импульсно-волновом режиме исследовался диастолический поток через митральный клапан (МК), время ускорения потока (DT). Рассчитывались максимальные скорости раннего диастолического наполнения (E, см/с) и предсердной систолы (A, см/с), их соотношение, скорость трикуспидальной регургитации (TR). В режиме импульсно-волнового ТМД на уровне латеральной и септальной частей фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК) рассчитывались максимальные скорости раннего диастолического движения ФК (E', см/с), определяли отношение скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости движения митрального кольца E/e' среднее. Верификация диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) проводилась на основе дополненного руководства опубликованного 2016 году «Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography» по применению для этих целей эхокардиографических методик.

ЭКГ с нагрузочным тестированием выполнялась на велоэргометре (Kettler, Германия), с компьютерной ЭКГ и ВЭМ программой компании Нейрософт Поли-спектр (Россия). В начале пробы проводилось

исходное ЭКГ-исследование, измерение АД. В период безнагрузочного педалирования (фаза «Разминка» продолжительностью 1 мин) обследуемый вращал педали с начальной ступенью нагрузки 25 Вт. Цель безнагрузочного педалирования – максимально адаптировать пациента к велоэргометру, а также научить его постоянно поддерживать оптимальную скорость педалирования (60 об/мин). Основным период – «Нагрузка» со ступенчато-возрастающей нагрузкой – длился до достижения субмаксимальной ЧСС или других критериев прекращения пробы. Длительность каждой ступени нагрузки составляла 2 мин. Нагрузка регистрировалась исследователем с помощью компьютерной программы.

Толерантность к физической нагрузке определялась максимальной мощностью нагрузки, которую выполнял пациент (Вт).

Тип реакции сердечно-сосудистой системы (ССС) определяли как гипертензивную при повышении систолического артериального давления (САД) более чем на 70 мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) – более чем на 10-20 мм рт. ст. (или в абсолютных цифрах – более 220/95 мм рт. ст.) при обычном повышении ЧСС, если при этом пациент выполнил нагрузку низкой или средней мощности.

Восстановительный период (фаза Recovery) продолжался в течение 10 мин: 5 мин педалирования с частотой 50-60 оборотов в минуту с мощностью нагрузки 25 Вт, и 5 мин состояния покоя. В восстановительный период пациент тщательно наблюдался, ЭКГ мониторинг продолжался, АД измерялось каждую минуту, учитывалась скорость восстановления ЧСС.

Изучены структурные и функциональные параметры ЛЖ; определена толерантность к физической нагрузке и тип реакции ССС на нагрузку.

Определены корреляционные взаимосвязи между показателями ИР (ТГ/ХС ЛПВП > 1,32, НОМА IR) и структурно-функциональными параметрами сердца.

Все обследованные были разделены на две группы. Основную группу (n=38) составили пациенты с ИБС с ССН ФК I, ФК II (ФК ССН определяли по Канадской классификации, 1978) и МС, с длительностью заболевания не более 5 лет. Группа сравнения

(n=25) была представлена пациентами с МС без ИБС. Диагноз «метаболический синдром» устанавливали согласно рекомендациям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF, 2005): основной признак – абдоминальное ожирение (АО) + 2 дополнительных критерия.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка полученных результатов клинических исследований проводилась методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 for Windows. В ходе исследования определяли основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка среднего (m), количественные значения представляли в виде  $M \pm m$ . Качественные переменные описывали абсолютными и относительными величинами (%). Достоверность различий средних величин оценивались с помощью параметрического и непараметрического критериев. Достоверными считали различия, удовлетворяющие  $p < 0,05$ .

Для определения силы связи между показателями использовали корреляционный, однофакторный и многофакторный дисперсионный и регрессионный анализы. Также использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни.

#### Результаты

У всех обследованных было АО, ДЛП: уровень общего холестерина 4,2-4,97 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – от 1,47 до 2,58 ммоль/л, ЛПВП – от 0,81 до 1,27 ммоль, ЛПНП – от 2,74 до 3,65 ммоль/л. АГ имела место у 33 обследованных, у 9 отмечалось нарушение гликемии натощак, у 7 – нарушение толерантности к глюкозе.

Анализ структурно-функциональных параметров сердца у пациентов с ССН по ФК достоверных различий не выявил, и для сравнения основная группа представлена без разделения на ФК. При исследовании систолической функции у всех обследованных имелась сохранённая ФВ и ФУ ЛЖ, в показателях КДР и КСР ЛЖ достоверных различий не выявлено (табл. 1). В группе больных ССН и МС определялась большая толщина ЗСЛЖ, МЖП и более высокий показатель ИММЛЖ ( $p < 0,104$ ).

Таблица 1

Структурно-функциональные параметры сердца у обследованных больных

Параметр	Основная группа (ССН+МС), n=38	Группа сравнения (МС), n=25
ФВ, %	58,7±0,43	59,6±1,2
ФУ, %	35,7±0,9	39,4±1,03
КДР ЛЖ	5,61±0,52	5,32±0,9
КСР ЛЖ	3,84±0,37	3,87±0,21
ЗСЛЖ, см	1,11±0,016*	1,01±0,06
МЖП, см	1,1±0,01*	1,0±0,12
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	138,2±1,9*	132,4±4,7

Примечание. \* –  $p < 0,1$ .



Среди пациентов с МС у 9 (36%) отмечалась высокая частота встречаемости концентрического ремоделирования ЛЖ (КРЛЖ). У 12 (31%) больных основной группы (ССН ФК II+МС) зарегистрирована концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ), в группе с МС КГЛЖ была выявлена только у 2. Следует отметить, что во всех случаях КГЛЖ больные были ИР по показателям НОМА IR ( $r=0,29$ ) и соотношению ТГ/ХС ЛПВП  $>1,32$  ( $r=0,32$ ).

При исследовании ДДЛЖ по алгоритму диагностики ДД [15] при нормальной фракции выброса ЛЖ показало наличие ДДЛЖ у 14 пациентов (56%) с МС (группа сравнения). Наиболее чувствительными были: среднее соотношение  $E/e'$  больше 14, скорость диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана при проведении тканевой доплерографии.

Основные показатели, которые использовались для оценки ДФ ЛЖ в группе пациентов с ССН+МС: соотношение скоростей трансмитрального потока ( $E/A$ ), соотношение  $E/e'$  среднее, пиковая скорость

струи ТР и индекс объема ЛП, согласно алгоритму оценки ДФ ЛЖ у пациентов с сохранной фракцией выброса. У всех обследованных этой группы определялись I и II степени ДДЛЖ. У 10 пациентов отмечалась I степень ДДЛЖ, которая характеризовалась соотношением  $E/A \leq 0,8$  и  $E \leq 50$  см/с, что свидетельствовало о нормальном давлении в ЛП. У 1 пациента была ДДЛЖ I степени с показателями  $E/A \leq 0,8$  и  $E > 50$  см/с, но с недостаточным количеством позитивных критериев ( $TR > 2,8$  м/с). Соотношение  $0,8 < E/A < 2$  отмечалось у остальных 27 обследованных, из них у 15 установлена ДДЛЖ I степени в результате недостаточности позитивных критериев ДД (только один критерий –  $E/e' > 14$ ), 12 пациентов с ДДЛЖ II степени, которая характеризовалась ТР более 2,8 м/с,  $E/e' > 14$  и индексом объема ЛП  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>.

Корреляционный анализ, проведенный с целью оценки влияния МС на развитие ДДЛЖ, подтвердил прямую корреляцию между ИР и показателями диастолической функции ЛЖ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели диастолической функции ЛЖ и корреляция между ИР (НОМА IR  $> 2,77$ ) у обследованных больных

Показатель	ИР (НОМА IR $> 2,77$ )		ИР (НОМА IR $> 2,77$ )	
	ССН+МС, n=38	r	МС, n=25	r
$E/e'$ среднее	9,04±0,46	0,632б	8,3±0,26	0,531б
DT, мс	213±0,89	0,243а	213±0,72	0,164а
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	34,08±1,03	0,576б	32,05±1,2	0,492б
ТР	2,7±0,67	0,613б	2,21±0,32	0,544б
E см/с	63,9±3,06	0,217а	54,6±6,06	0,261а

Примечание. а –  $p < 0,001$ ; б –  $p < 0,0001$ .

Выявлены статистически значимые корреляционные зависимости между индексом НОМА IR  $> 2,77$  и основными показателями ЭхоКГ и ТМД в основной группе и в группе сравнения соответственно:  $E/e'$  среднее ( $r=0,632$ ;  $p=0,0001$ ) и ( $r=0,531$ ;  $p=0,0001$ ); индекс объема ЛП, мл/м<sup>2</sup> ( $r=0,576$ ;  $p=0,0001$ ) и ( $r=0,492$ ;  $p=0,0001$ ); ТР ( $r=0,613$ ;  $p=0,0001$ ) и ( $r=0,544$ ;  $p=0,0001$ ).

При оценке толерантности к физической нагрузке учитывалась пороговая мощность нагрузки, при которой пациенты достигали субмаксимальной ЧСС (80% от максимальной возрастной ЧСС) или тест прекращался по причине других критериев

остановки пробы: АГ выше 220/120 мм рт. ст., нарушения ритма, ишемическая депрессия ST сегмента и клинические признаки: головокружение, головная боль, выраженная одышка. Исходно среднее систолическое давление в группе сравнения (МС) и в основной группе (ССН+МС) достоверно не различалось. ДАД превысило в обеих группах величину 90 мм рт. ст. более, чем у половины пациентов. В отличие от ДАД достоверной разницы между уровнем САД ( $p < 0,05$ ) у пациентов с ССН ФК I и ФК II не выявлено. Пациенты групп с МС и ССН+МС не различались по средней исходной ЧСС (табл. 3).

Таблица 3

Исходные показатели гемодинамики у обследованных больных

Показатель	МС, n=25	ССН+МС	
		ФК I, n=17	ФК II, n=21
САД, мм рт. ст.	135,9±5,5	139,2±6,8	134,6±7,4
ДАД, мм рт. ст.	87,2±4,9	89,1±2,1	96,6±3,75аб
ЧСС в мин	84,7±1,4	82,5±1,9	89,7±3,8аб

Примечание. а –  $p < 0,05$  между группами; б –  $p < 0,05$  между ФК.

В группе сравнения средняя мощность выполненной нагрузки составила 85 Вт. На высоте нагрузки у большинства пациентов возникли жалобы на выраженную одышку, головокружение, резкую слабость. Тип реакции ССС на нагрузку у 11 (44%) па-

циентов был определен как гипертензивный, учитывая начало теста с высоких цифр САД, и у 6 (24%) пациентов быстрый подъем САД в начальных ступенях и средних ступенях нагрузки.

У 4 пациентов в восстановительном периоде наблюдалась единичная желудочковая экстрасистолия, у 1 – синоаурикулярная блокада II степени. Следует отметить, что у этих 5 пациентов с МС при проведении ЭхоКГ с ТДГ была выявлена ДДЛЖ, изменение эхо-геометрии в виде КРЛЖ (n=2) и КГЛЖ (n=2). В восстановительном периоде у 8 (32%) обследованных отмечалось замедление снижения ЧСС и АД.

В основной группе у 12 (32%) пациентов по результатам ВЭМ-пробы при нагрузке более 100 Вт были зарегистрированы: косовосходящая депрессия сегмента ST на 1,5 мм (n=7), горизонтальная депрессия ST на 1,0 мм (n=5). У 13 (37%) больных ишемические изменения наблюдались на высоте нагрузки 75-100 Вт в виде горизонтальной депрессии сегмента ST на 1,5 мм (n=6) в боковых отведениях ЭКГ. Косовосходящая депрессия сегмента ST на 1,5 мм наблюдалась у 2 из 7 обследованных на высоте нагрузки при ЧСС более 120 ударов в мин, что указывало на относительный характер недостаточности коронарного кровообращения, но учитывая жалобы на неприятные ощущения в области сердца, типичные ангинозные боли, проба была оценена как положительная. У 6 (16%) больных проба была прекращена из-за развития нарушений ритма в виде

частых желудочковых экстрасистол (n=4) и синоаурикулярной блокады II степени (n=2). В восстановительном периоде у половины больных (n=19) отмечалось замедление снижения ЧСС и АД.

Тип реакции ССС на нагрузку у 22 (58%) пациентов основной группы был определен как гипертензивный, учитывая начало теста с высоких цифр САД, у 13 (34%) пациентов отмечался быстрый подъем САД в начальных ступенях нагрузки.

Положительные пробы при ВЭМ у 25 (65%) пациентов с сопутствующим МС подтвердили наличие ИБС (ССН); у 6 (17%) проба оценена как сомнительная из-за развившихся нарушений ритма; остальные 7 (18%) пациентов имели заключение «проба отрицательная с особенностями» с жалобами на выраженную одышку, головокружение, резкую слабость на высоте нагрузки.

С целью выявления связей между основными клиническими проявлениями МС и результатами ВЭМ пробы у больных ССН+МС и МС проведен корреляционный анализ. Выявлены статистически значимые корреляционные зависимости между мощностью выполненной нагрузки и важнейшими клиническими характеристиками МС (табл. 4).

Таблица 4

**Корреляционные взаимосвязи между мощностью выполненной нагрузки клинико-метаболическими параметрами у обследованных больных**

Мощность выполненной нагрузки	Показатель	ССН+МС, n=38		МС, n=25	
		r	p	r	p
	Объем талии	-0,43056	0,0001	-0,41096	0,0001
	ИМТ	-0,45736	0,0001	-0,30036	0,0001
	САД	-0,63126	0,0001	-0,2216a	0,0104
	ДАД	-0,40126	0,0001	-0,49736	0,0001
	Гликемия после нагрузки	-0,43216	0,0001	-0,41196	0,0001
	ТГ	-0,53126	0,0001	-0,54736	0,0001
	Индекс НОМА IR	-0,46166	0,0001	-0,42946	0,0001
	ТГ/ХС ЛПВП >1,32	-0,65326	0,0001	-0,59166	0,0001

Примечание. а -  $p < 0,05$ ; б -  $p < 0,001$ .

Следует отметить высокую обратную корреляционную связь между мощностью выполненной нагрузки и показателем САД ( $r = -0,6312$ ;  $p = 0,0001$ ), соотношением ТГ/ХС ЛПВП  $> 1,32$  ( $r = -0,6532$ ;  $p = 0,0001$ ) у больных ССН+МС.

### Заключение

Более выраженные признаки ремоделирования по типу концентрической гипертрофии ЛЖ были определены у больных ССН на фоне МС, у пациентов с МС чаще встречалось концентрическое ремоделирование. Применение ТМД по сравнению с традиционной доплерэхокардиографией позволило выявить ДД ЛЖ у большего числа больных. Самым чувствительным показателем явилось соотношение  $E/e'$  среднее, которое имело выраженную взаимосвязь с индексом НОМА IR более 2,77 у больных ССН и МС. Сниженная толерантность к физической нагрузке у больных с метаболическим синдромом тесно

связана с показателем инсулинорезистентности, соотношением ТГ/ХС ЛПВП больше 1,32. При проведении нагрузочных ЭКГ-тестов необходимо обращать внимание на восстановительный период исследования. У больных ССН на фоне МС наблюдается замедление восстановления АД и ЧСС вследствие низкого уровня приспособительных реакций сердечно-сосудистой системы, что позволяет лечащему врачу правильно выбрать медикаментозную терапию.

### Литература

1. Глебовская Т.Д., Бузова Н.Н., Соловьева Н.В. Роль нарушения диастолической функции миокарда в развитии сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом, перенесших инфаркт миокарда без элевации сегмента ST // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, №2. – С. 170-174.
2. Карпов Р.С., Кошельская О.А. Особенности ремоделирования левого желудочка при сочетании артериальной гипертонии с сахарным диабетом типа 2: связь с полом и

длительностью заболевания // Тер. арх. – 2007. – №1. – С. 32-38.

3. Кратнов А.Е., Тимганова Е.В., Королёва Е.В. Ремоделирование сердца и внутриклеточный метаболизм нейтрофилов у мужчин с ожирением // Клин. мед. – 2014. – №10. – С. 41-45.

4. Мустафаева А.Г. Морфофункциональные изменения сердечно-сосудистой системы при метаболическом синдроме по данным УЗИ // Світ медицини та біології. – 2017. – Т. 61, №3. – С. 49-54.

5. О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения: Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-4063 от 18 декабря 2018 г.

6. Постоева А.В., Дворяшина И.В., Бахтина З.Э., и др. Анализ предикторов гипертрофии левого желудочка у женщин с ожирением различной выраженности // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, №4. – С. 34-41.

7. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Новые визуализирующие методики в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса // Рус. мед. журн. Мед. обозрение. – 2019. – №1 (2). – С. 52-56.

8. Шарипова Г.Х., Саидова М.А., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Влияние метаболического синдрома на поражение сердца у больных артериальной гипертензией // Альманах клин. мед. – 2015. – №1 (прил. 1). – С. 102-110.

9. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome // Amer. J. Med. Sci. – 2001. – Vol. 321, №4. – P. 225-236.

10. Ferdinand K.C., Rodriguez F., Nasser S.A. Cardiorenal metabolic syndrome and cardiometabolic risks in minority populations // Cardiorenal. Med. – 2014. – Vol. 4, №1. – P. 1-11. [11.https://kun.uz/ru/95712153](https://kun.uz/ru/95712153).

12. Straznicky N.E., Grima M.T., Sari C.L. et al. The relation of glucose metabolism to left ventricle mass and function and sympathetic nervous system activity in obese subjects with

metabolic syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98, №2. – P. 227-237.

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Хидоятова М.Р., Набиева Д.А.,

Султанова М.Х., Абдуазизова Н.Х.

**Цель:** изучение влияния инсулинорезистентности и метаболических нарушений на ранние структурно-функциональные изменения сердца у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и оценка течения ИБС на фоне МС. **Материал и методы:** в исследование включены 63 пациента, из них 47 (74%) мужчин и 15 (26%) женщин в возрасте от 39 до 53 лет. Основная группа – 38 пациентов с ИБС стабильной стенокардией напряжения ФК I, ФК II и МС, с длительностью заболевания не более 5 лет. Группа сравнения – 25 больных с МС без ИБС. **Результаты:** более выраженные признаки ремоделирования по типу концентрической гипертрофии левого желудочка были определены у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне МС, у пациентов с МС чаще встречалось концентрическое ремоделирование. Сниженная толерантность к физической нагрузке у больных с МС тесно связана с показателем инсулинорезистентности, соотношением ТГ/ХС ЛПВП выше 1,32. **Выводы:** при проведении нагрузочных ЭКГ-тестов лечащему врачу необходимо обращать внимание на восстановительный период исследования.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, стабильная стенокардия.

## РЕВМАТОИД АРТРИТ ВА ЖИГАРНИНГ ДИФФУЗ КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРАЛДАРДА МИР-122/221 НИНГ ЭКСПРЕССИЯ ДАРАЖАСИНИНГ ТАШХИСЛАШ ВА БАШОРАТЛАШДАГИ АҲАМИЯТИ

Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш.

## ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ МИР-122/221 В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш.

## THE SIGNIFICANCE OF MIR-122/221 EXPRESSION LEVEL IN DIAGNOSIS AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

Shukurova F.N., Karimov M.Sh.

Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** определение патогенетических аспектов уровня экспрессии микроРНК 122 и 221 в сыворотке крови больных ревматоидным артритом (РА) как сывороточных биомаркеров, связанных с причинами поражения печени у этой категории больных. **Материал и методы:** микроРНК 122 и 221 (миРНК122/221) были выделены из образцов периферической крови у 148 пациентов с диагнозом РА, из них 17 больных РА и хроническим вирусным гепатитом (1-я группа), 45 больных РА и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) (2-я группа), у 86 больных диагностирован РА без первичных сопутствующих заболеваний печени (3-я группа). **Результаты:** уровень экспрессии микроРНК 122 у пациентов с РА и ХВГ был достоверно ниже, чем у больных 2-й и 3-й групп, а уровень экспрессии микроРНК 221, напротив, выше. Уровни экспрессии микроРНК 221 коррелировали со стадиями фиброза, а микроРНК 122 – достоверно коррелировали с АЛТ и АСТ. **Выводы:** выявленные сложные корреляции экспрессии микроРНК 122/221 с РА и диффузными заболеваниями печени могут служить маркером РА и патологий печени.

**Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, ревматоидный артрит, микроРНК 122, микроРНК 221.

**Objective:** To determine the pathogenetic aspects of the expression level of microRNAs 122 and 221 in the blood serum of patients with rheumatoid arthritis (RA) as serum biomarkers associated with the causes of liver damage in this category of patients. **Material and methods:** MicroRNAs 122 and 221 (miRNA122/221) were isolated from peripheral blood samples from 148 patients diagnosed with RA, including 17 patients with RA and chronic viral hepatitis (group 1), 45 patients with RA and non-alcoholic fatty disease liver (NAFLD) (group 2), 86 patients were diagnosed with RA without primary concomitant liver diseases (group 3). **Results:** The expression level of miRNA 122 in patients with RA and chronic hepatitis was significantly lower than in patients of groups 2 and 3, and the expression level of miRNA 221, on the contrary, was higher. The expression levels of miRNA 221 correlated with the stages of fibrosis, and miRNA 122 significantly correlated with ALT and AST. **Conclusions:** The revealed complex correlations of microRNA 122/221 expression with RA and diffuse liver diseases can serve as a marker of RA and liver pathologies.

**Key words:** chronic diffuse liver diseases, rheumatoid arthritis, microRNA 122, microRNA 221

Молекуляр биология соҳасидаги тадқиқотларнинг кучайиши микроРНКларни ўрганиш каби янги ёндашувларнинг пайдо бўлишига олиб келмоқда. МикроРНКларни оқсиллар билан солиштирганда, уларнинг биомаркерлар сифатида хужайра геномик фаоллиги билан тўғридан-тўғри ва яқинроқ боғлиқ эканлиги аниқланди. Бу бизни биомаркерларни клиник ташхисни аниқлаштириш ва текшириш учун умумий қабул қилинган усулларга (гистологик таҳлил) қўшимча самарали усул сифатида қарашга мажбур қилади. Ревматоид артрит (РА) да эпигенетик усуллардан, хусусан, РА нинг эрта ноинвазив ташхислаш ва башоратлашда биомаркерлари сифатида микроРНК ифодаси даражасини таҳлил қилишдан фойдаланиш, ушбу беморларда юзга келадиган оғир клиник кўриниш ва асоратларни эрта ташхислаш имконини беради. Бу, ўз навбатида, ушбу тоифадаги беморларда ногиронлик ва асоратлардан ўлим даражасини пасайтиради.

### Тадқиқот мақсади

РА ва жигарнинг сурункали диффуз касалликлари (ЖСДК) билан оғриган беморларда айланиб юрувчи микроРНКларни қон зардобидаси ифодаси солиштирма таҳлили ўтказиш, диагностика ва прогностика аҳамияти баҳолашга қаратилди.

### Ревматоид артрит ва сурункали жигар касалликларида эпигенетик регуляция

РА ва ЖСДК каби мураккаб ҳамкор кечувчи патологияларнинг эрта ташхисоти тезлиги ва самардорлигини ошириш юқори сезувчанликка эга ҳамда ўзига хос биомаркерларни амалиётга жорий қилишни тақозо этади [8]. Ушбу касалликларнинг ривожланишини, клиник кечишини ва асоратларини баҳолаш ҳам кўп жиҳатдан ЖСДК ва РА биомаркерларини ўрганишга боғлиқ [16]. Биомаркерлар индивидуал даволаш режаларини ишлаб чиқишда ҳам муҳим аҳамиятга эга. Молекуляр диагностиканинг янги даври деб аташимиз мумкин бўлган сўн-

гги йигирма йилликда генлар, уларнинг маҳсулотлари ва атроф-муҳит омиллари ўртасидаги ўзаро таъсирларни ўрганишда улкан ютуқларга эришилди. Эпигенетик регуляциянинг ўзига хос хусусияти шундаки, унинг ёрдамида ген экспрессиясининг ўзгариши ДНК тузилишига зарар етказмасдан содир бўлади ва бу ўзгариш қатор авлодларда барқарор равишда узатилиши мумкин. Эпигенетиканинг муҳим соҳаси бу меъерий ва патологик шароитларда тананинг турли тўқималарида эпигеном хусусиятларини ўрганишдир.

Сўнгги тадқиқотлар РА да микроРНК ларнинг муҳим ролини кўрсатмоқда ва тартибга солинмаган микроРНК экспрессияси касалликнинг молекуляр механизмларига ҳисса қўшиши тўғрисида тахминлар қилинмоқда. Ушбу йўналишда сўнгги йилларда тўпланган далилларга асосан, микроРНКлар РА ли беморларнинг яллиғланган синовиал пардаларида ҳам, айланиб юрувчи қон таркибида ҳам меъёр кўрсаткичларидан четлашган тарзда намоён бўлиши мумкин [13] ва микроРНКларнинг РА даги роли уларни янги молекуляр диагностик маркерлар сифатида ишлатиш мезонларига жавоб бериши мумкин [11].

РА да турли хил ҳужайра турларида бир нечта микроРНКларнинг аберрант экспрессияси аллақачон аниқланган ва бу микроРНКлар РА да пайдо бўладиган яллиғланиш муҳитига олиб келадиган ўзига хос йўллари тартибга солиши мумкин [18].

микроРНК -221 экспрессиясининг пасайиши айланиб юрувчи яллиғланишга қарши цитокинлар даражасига тескари пропорционалдир [19]. РА да микроРНК -221 экспрессияси ортиши ангиогенез ва яллиғланиш медиаторлари бўлган ВЭҶО (VEGF - vascular endothelial growth factor), ММП-1 ва ММП-3 (Matrix metalloproteinases) нинг кўпайишига олиб келади [10,19]. Бундан ташқари, РА да микроРНК -221 нинг ҳаддан ташқари юқори экспрессияси синовиал фибробластларнинг фаоллашишини кучайтириши ва апоптозга чидамлилигини ошириши мумкин [19].

МикроРНК -222 микроРНК -221 билан бир хил келиб чиқиш ҳудудларига эга, miR-221 билан бир хил генларни нишонга олади [14], шунингдек, ангиогенез ва яллиғланишга таъсир қилади [17]. Унинг экспрессияси РА касаллиги фаоллиги ортиши билан ортади [9]. микроРНК -221/222 нинг юқори экспрессия даражалари РА нинг юқори фаолликда кечаётганлигини англатади.

Сўнгги тадқиқотлар натижаларига кўра, микроРНКлар жигарда ифодаланади ва унинг турли функцияларини ўзгартириши, уларга таъсир қилиши маълум [5]. Микро-РНК молекулалари жигар ҳужайраларининг барча турларини, шу жумладан Купффер ҳужайраларини тартибга солиш ва дифференциаллашишида иштирок этади. Турли хил ўзига хос микроРНКларнинг ортиқча экспрессияси жигар фибрози ривожланишини сусайтириши ёки рағбатлантириши мумкин [3]. Айтиш мумкинки, ўзига хос микроРНКлар жигар касалликларининг шаклланиши ва ривожланишида сабаб бўлув-

чи аҳамиятга эга. Мисол учун, вирусли гепатит В ва С да микро-РНК экспрессияси вирусли кўпайиши тўхтатишда ва яллиғланишни бостиришда иштирок этиши ҳақида тадқиқотлар мавжуд [1]. Жигар фибрози липоцитларнинг фаоллашуви туфайли ҳужайрадан ташқари матриксини ортиқча тўпланиши билан тавсифланади ва ушбу фаоллашувни микроРНК лар тартибга солиши аниқланган [4]. Бу регуляция 2 хил йўналишда амалга оширилади: турли сигнал йўллари орқали ҳужайра пролиферациясини, миграциясини ва коллаген секрециясини келтириб чиқариш орқали фиброзни рағбатлантириш (микроРНК-9а-5р, микроРНК-17-5р, микроРНК-21, микроРНК-27, микроРНК-31, микроРНК-33а, микроРНК-34а/с, микроРНК-125, микроРНК-126, микроРНК-130а/б, микроРНК-181б, микроРНК-214-5р, микроРНК-195, микроРНК-199а/б, микроРНК-221, микроРНК-222) ва ёки антифибротик (микроРНК-16, микроРНК-19б, микроРНК-29, микроРНК-30, микроРНК-101, микроРНК-122, микроРНК-133а, микроРНК-144, микроРНК-146а, микроРНК-150, микроРНК-155, микроРНК-192, микроРНК-195, микроРНК-335, микроРНК-454, микроРНК-483) йўналишда.

Липоцитларнинг фаоллиги ортиб кетган ҳолати микроРНК-122 ифода даражасининг пасайишини кўрсатди, бу эса ўз навбатида фиброзга олиб келган. Бироқ, микроРНК-122 роли ва унинг деградацияси асосий механизмлари ҳозирга қадар тўлиқ ўрганилмаган [2]. Шунга қармасдан, сўнгги илмий маълумотларга кўра, микроРНКлар жигар тўқималарининг ҳолатини, шу жумладан фиброз жараёнларини аниқлаш ва кузатиш учун потенциал белгилар ҳисобланади [5, 6, 7].

МикроРНК -122 организмдаги углеводлар, липидлар алмашинуви ва темир метаболизмида қатнашувчи генларнинг ифодаланишини тартибга солишда иштирок этади. МикроРНК-122 ни ўрганишга бағишланган илмий экспериментал тадқиқотлар маълумотлари ушбу молекулаларни гепатит С патогенезида ҳам иштирок этишини кўрсатди ва шу билан ҳужайрадаги вируснинг ҳаёт айланишини таъминлади.

#### Материал ва усуллар

Тошкент тиббиёт академияси (ТТА) кардиоревматология, ревматология ва артрология, гепатология бўлимларига даволаниш учун мурожаат қилган (ҳар бир беморда РА ташхиси тасдиқланган (n=148)) 86 нафар РА ташхисли, аммо жигарнинг бирламчи патологияси мустасно қилинган ва 45 нафар жигарнинг ноалкагол ёғ хасталиги кузатилан РА ташхисли беморлар ҳамда ҳамда Ўзбекистон Республикаси эпидемиологик, микробиологик ва юқумли касалликлар илмий текшириш институти (ЭМЮКИТИ) сурункали гепатитлар бўлимида даволанаётган 17 нафар сурункали вирусли гепатит ҳамда РА мавжуд бўлган беморлар тадқиқотга қамраб олинди. Юқорида қайд этилган жигар патологияси тоифасига кўра 3 та кичик гуруҳларга ажратилган. Тадқиқотга қамраб олинган беморлар томонидан тадқиқотда ихтиёрий равишда иштирок этаётганликлари ва розилиги ҳақида ёзма огоҳлантириш

хати берилди. Мустасно қилиш мезонларига жавоб берган ҳоллардагина танлаб олинди.

РА ташхиси ACR/EULAR (2010) замонавий таснифлаш мезонлари бўйича клиник, инструментал ва лаборатория тадқиқотлари натижалари асосида ўрнатилди [12].

Сурункали гепатитларга ташхис қўйишда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2000 йил 30-октябрдаги 560-сонли буйруғи асосида 1994-йилда Лос-Анжелесда ўтказилган Халқаро гастроэнтерологлар конгресси томонидан тавсия этилган сурункали гепатит таснифидан фойдаландик.

Жигарнинг алкохолсиз ёғ хасталиги мавжуд беморларни ташхислаш жигар касалликларини ўрганиш бўйича Европа ассоциацияси (EASL), қандли диабетни ўрганиш бўйича Европа ассоциацияси (EASD) ҳамда семизликни ўрганиш бўйича Европа ассоциацияси (EASO)нинг жигар алкохолсиз ёғ хасталиги бўлган беморларни ташхислаш, даволаш ва кузатиш бўйича клиник кўрсатмалари (2009) асосида ўртанилди (15).

Ҳар бир бемордан тахминан 5 мл тўлиқ қон намуналари EDTA пробиркаларга йиғилиб, бу гепатит вируслари серологик маркерларни аниқлаш учун, шунингдек реал вақтда ПЗР ёрдамида РНК миқдорини аниқлашда фойдаланилди. Қондан ажратиб олинган зардоб 70°C дан паст бўлмаган ҳароратда сақланди ва реал вақтда ПЗР ёрдамида микро-РНК экстракцияси ва микроРНК-122/221 нинг ифодаси ўзгаришини аниқлашда фойдаланиш учун 0,75 мл Тризол реагенти қўлланилди. РНК концентрацияси NanoDrop ND2000 (NanoDrop Technologies, USA) ёрдамида ўлчанди. Тескари транскрипция miScript Reverse Transcription Kit (QIAGEN, Германия) тўплами ёрдамида амалга оширилди. Етук miRNA-122 нинг ифода даражаси ишлаб чиқарувчининг кўрсатмаларига мувофиқ miScript SYBR Green PCR Kit (QIAGEN, Германия) тўплами ёрдамида ўрганилди. МиРНК даражаси ( $2^{-\text{Ct} \times 100}$ ) формуласи билан ҳисобланиб, U6 snRNA гача нормаллаштирилди ва анъанавий бирликларда тақдим этилди. Амплификация Rotor Gene 6000 ва Rotor Gene Q (Qiagen, Германия) ускуналарида амалга оширилди. Олинган маълумотлар график шаклида дастурий таъминот ёрдамида таҳлил қилинади. Натижалар Microsoft Office 2007 ва Statistica 6 (StatSoft Inc., USA) компьютер дастурлари тўплами ёрдамида қайта ишланди. Мухимлик даражасининг критик қиймати сифатида 5% қабул қилинди. Тақсимотнинг хусусиятларни меъёрий тақсимланиш қонунига мувофиқлигини таҳлил қилиш Шапиро-Уилк мезони ёрдамида амалга оширилди (miRNA ҳолатида ( $p=0,0152$ ),  $p<0,05$  miRNA хусусиятнинг тақсимланиши одатдагидан фарқ қилади).

#### Натижалар ва муҳокама

Текширилган 3 гуруҳ беморлар қон зардоби микроРНК ларнинг ифода даражалари кўрсаткичлари ажойиб микроРНК профилини кўрсатди.

РА ва сурункали вирусли гепатит В ва С мавжуд гуруҳдаги беморларда микроРНК 221 миқдори қолган 2 та гуруҳлардаги беморларнинг кўрсаткичларидан сезиларли фарқ қилди. Бунда микроРНК 221 нинг ифода даражасининг ортишига HCV ва HBV вирусла-

ри репликацияси сабаб бўлганлиги эҳтимоли юқори. Бундан ташқари ушбу гуруҳда РА фаоллиги бошқа гуруҳларга нисбатан энг юқори кўрсаткичларни қайд этди. МикроРНК 122 экспрессия даражаси эса бошқа гуруҳларга нисбатан паст эди. Маълумки микроРНК 221 профибротик микроРНК бўлиб, унинг юқори экспрессия даражаси фиброз жараёнларини рағбатлантирган ва қон зардобидида микро РНК 122 ифодасини камайиши билан корреляцияси аниқланди. Ушбу гуруҳ беморларда F1-F2 фиброз босқичи салмоқли улушни эгаллади ( $p < 0,05$ ).

РА ва ЖНАЁХ ташхиси қўйилган беморлар гуруҳида микроРНКлар ифодаси 1- ва 3-гуруҳ беморларига солиштирилганда яққол фарқланишлар аниқланди, яъни микроРНК 122 ифода 1- гуруҳ беморлар қон зардобидидаги даражасидан сезиларли даражада юқори эканлиги қайт этилди. Бунга параллел равишда қонда липид алмашинуви белгилари яққол ифодаланган эди. Натижаларни 3- беморлар гуруҳига кўрсаткичларига солиштирганимизда ҳам ушбу беморлардаги микроРНК 122 ифодаси юқори эканлиги аниқланди. Шу билан бирга микро РНК 221 экспрессия даражаси ҳам юқорилиги қайд этилди ва бу РА даги яллиғланиш фаоллигига тескари пропорцияда эди (барча ҳолатларда  $p < 0,05$ ).

Жигарда бирламчи ўзгаришлар қайд этилмаган ва узоқ муддатли базис даво қабул қилиб келган (метатрексат) 3-гуруҳ натижаларида микроРНК 221 экспрессия даражасини пасайганлигини ва микроРНК экспрессия даражаси кўрсаткичлари сезиларли ошганлиги маълум бўлди. Ушбу кўрсаткичлар РА нинг базис, ген инжинерланган биологик препаратлар (ГИБП) билан даволаш натижасида касаллик фаоллиги бостирилсада, уларнинг ножўя таъсири жигарда яллиғланиш жараёнларини фаоллаштириб, оқсил, углевод ва ёғлар алмашинувини бузилишига олиб келишини кўрсатди. Айниқса бу жараёнга жигардаги вирусли патологиялар қўшилса, микроРНК 122 нинг яққол юқори экспрессияси вирус репликациясини ошириб, гепатит вирусларининг юқумли продукциясини рағбатлантириши натижасида вирусларнинг бутун ҳаёт циклини қўлаб қувватлаши мумкин бўлади.

МикроРНК-122 ифода даражалари диапозони қуйидаги келтирилган 4 та даражали қийматларда намоён бўлди: 0,001 - 0,14 минимал қийматлардан то 0,15 -1,05 ўрта; 1,05 - 12,88 юқори даражада ифодаланган ва >12,89 энг юқори бўлган қийматларда.

МикроРНК-122 ифода даражасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, зардобдаги микроРНК-122 даражаси паст бўлган беморларда асосан 1 гуруҳда бўлган.

МикроРНК-122 диапозони 0,001-0,14 оралиғида бўлган беморларнинг 1 ва 2-3- кичик гуруҳларидаги беморларнинг тарыалишидаги фарқланиш мос равишда 56,9% га нисбатан 6,7% ҳамда 5,8% ларни ташкил этди. Ушбу диапозонда ҳисобланган аниқлаш коэффициенти ва асоратлар хавфи мос равишда 7,9 (95% CI 1,13- 55,58) ва 15,7 (95% CI 1,67- 148,1) ни ташкил қилади. OR=15,7 ва RR=7,9 юқори кўрсаткичларга нисбатан, бундай фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб чиқди ( $\chi^2=5,9$ ,  $p>0,01$ ) (1-жадвал).

РА тахисли ЖСДК мавжуд турли беморлар гуруҳларидаги микроРНК-122 ифода даражаси кўрсаткичлари тарқалишидаги статистик фарқланиш (case-control модели)

Микро-РНК -122 ифода даражаси	Гуруҳ						χ <sup>2</sup>	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	1, n=17		2, n=45		3, n=86							
	abc	%	abc	%	abc	%						
0,001 – 0,14	9	52,9	3	6,7	5	5,8	5,9	0,01	7,9	1,13- 55,58	15,7	1,67- 148,1
0,15 -1,05	6	35,4	12	26,7	27	31	1,3	0,3	4,5	0,57- 36,22	5,8	0,57-59,31
1,05 – 12,88	2	11,7	27	60,0	53	61,1	8,0	0,005	5,7	1,46- 21,86	15	2,4-93,0
>12,89	0	-	3	6,6	1	1,1	1,6	0,2	4,7	0,614- 36,03	6,2	0,64- 60,93

МикроРНК 122/221 лар энг аввало, иммунитет ва яллиғланиш жараёни тартибга солиш орқали РА ривожланиши ва авж олишида муҳим рол ўйнайди ҳамда шу орқали РА фонида жигар патологияларининг ривожланиши, кечиши ва авж олишини диагностикаси, давоси ёнки прогнозида асосий мезон бўлиб хизмат қилиши мумкин. Аниқроқ айтадиган бўлсак, РА ва ЖСДК ларининг тахисотида муҳим биомаркерлар бўлиб, эрта тахис қўйиш, касалликларни бошқаришни оптималлаштириш ва дори воситалари таъсирини тавсифлашда ёрдам бериши мумкин. Бу айниқса даволанган бўлган РА билан касалланган беморлар учун муҳим ҳисобланади. Шунга қарамай, бугунги кунда микроРНК ўзгаришларининг РА га хос бўлган ўзига хос оқсиллар, яллиғланиш ва касаллик хусусиятларини, жумладан бўғимдан ташқари клиник-патологик кўринишларининг ёки коморбид патологияларда ифодаланишига кейинги таъсирларини ўрганишга катта эҳтиёж мавжуд. Бундан ташқари, юқори даражадаги тизимли яллиғланиш билан тавсифланган популяцияда ушбу таъсирларни ўрганиш, ҳатто умумий популяцияда ҳам биологик жараёнларни тартибга солишда микроРНКларнинг роли ҳақидаги тушунчаларимизни ошириши мумкин.

#### Хулоса

РА тахисли беморларнинг қон зардобидидаги микроРНК 122/221 ифода даражалари ушбу беморларда асосий касалликнинг ва жигарнинг сурункали касалликларининг ҳамроҳ кечишидаги клиник жиҳатларини юқори сезувчанлик ва ўзига хослик билан тахислаш ва ёки башоратлаш учун ишлатилиши мумкин. Тадқиқот натижаларидан хулоса қилишимиз мумкинки, микроРНК 122/221 ифодасининг РА ва жигарнинг диффуз касалликлари билан мураккаб боғлиқликларининг аниқланиши, бу РА ва жигар патологияларининг истиқболли белгиси бўлиши мумкинлигини кўрсатди.

#### Адабиётлар

1. Байжанова Ж.Ж., Игнатова Т.М., Некрасова Т.П. Метаболический синдром и инсулинорезистентность у больных хроническим гепатитом С // Терапевтический архив. - 2010. - Том.82, №10. - С. 51-56.
2. Бацунов О.К., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Эсауленко Е.В., Семенов А.В., Тотолян А.А. Содержание некоторых цитокинов и хемокинов в крови пациентов с хроническим гепатитом В на ранних стадиях фиброза печени // Медицинская иммунология. - 2020. - Т.22, №2. - С. 291-300.
3. Белов Б.С., Лопаткина Т.Н., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит и хронические вирусные гепатиты: проблемы

и поиск решений // Лечебное дело. - 2013. - №3. - С. 31-35.

4. Богомолов П.О., Мацеевич М.В., Кокина К.Ю. Сокращенный курс "тройной" противовирусной терапии с телпревиром: принципы отбора пациентов // Альманах клинической медицины. - 2015. - №40. - С. 48-57.

5. Булатова И.А., Щёктова А.П., Кривцов А. В. Фактор некроза опухоли-альфа, циркулирующие иммунные комплексы и фагоцитоз при хроническом гепатите С // Пермский медицинский журнал. - 2014. - №2. - С. 28-35.

6. Булатова И.А., Щекотова А.П., Кривцов А.В., Щекотов В.В. Метаболические нарушения и полиморфизмы генов β 2-адренергического рецептора и апополипротеинов в при хроническом гепатите с и неалкогольной жировой болезни печени // Клиническая медицина. - 2015. - Т.93, №1. - С. 35-41.

7. Булатова И.А., Щёктова А.П., Насибуллина Н.И., Падучева С.В., Щёкотов В.В. Лабораторные маркеры поражения печени при хроническом гепатите С // Современ. тех. мед. - 2017. - №3. - С. 87-90.

8. Каримов М. Ш., Шукурова Ф. Н., Парпиева Д.А. Особенности лечения артритов, ассоциированных с хроническими вирусными гепатитами: сравнительный анализ клинической эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов. Журнал теоретической и клинической медицины. - 2020. - №3. - С. 60-65.

9. Abo ElAtta AS, Ali YBM, Bassyouni IH, Talaat RM. Upregulation of miR-221/222 expression in rheumatoid arthritis (RA) patients: correlation with disease activity. Clin Exp Med. -2019.-№19.-P.47-53.

10. Elshabrawy H.A., Chen Z., Volin M.V., et al. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. Angiogenesis. -2015.-№18.-P.433-48.

11. Filková M., Jünger A., Gay R.E., et al. MicroRNAs in rheumatoid arthritis. BioDrugs. -2012.-№26(3).-P.131-141

12. Gerlag D.M., Raza K., van Baarsen L.G., et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis.- 2012.- №71.-P.638-41.

13. Miao C., Yang Y., He X. New advances of miRNAs in the pathogenesis of rheumatoid arthritis with emphasis on the interaction between DNA methylation and miRNA machinery. Cellular signal. -2013.-№ 25 (5).-P. 1118-1125.

14. Pandis I., Ospelt C., Karagianni N., et al. Identification of microRNA-221/222 and microRNA-323-3p association with rheumatoid arthritis via predictions using the human tumour necrosis factor transgenic mouse model. Ann Rheum Dis.- 2012.-№71.-P.1716-23.

15. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G.A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol.- 2010.-№53.-P.372-384.

16. Shukurova, F.N., Karimov M.S., Parpiboeva D.A. Extra Length Manifestations Of Viral Hepatitis C: Analysis Of Detected Features Of Associated Arthritis And Their Diagnostic Aspects. European Journal of Molecular and Clinical Medicine.-

2020. -№7(8).-P. 604-622.

17. Vicente R., Noël D., Pers Y-M., Apparailly F., Jorgensen C. Deregulation and therapeutic potential of microRNAs in arthritic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* - 2016.-№12.-P.211–20.

18. Wittmann J., Jack H.M. microRNAs in rheumatoid arthritis: midget RNAs with a giant impact. *Ann Rheum Dis.* -2011.-№70. (1).-P.92–6.

19. Yang S., Yang Y. Downregulation of microRNA-221 decreases migration and invasion in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep.* - 2015.-№12.-P.2395–401.

## РЕВМАТОИД АРТРИТ ВА ЖИГАРНИНГ ДИФFUЗ КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА МИР-122/221 НИНГ ЭКСПРЕССИЯ ДАРАЖАСИНИНГ ТАШХИСЛАШ ВА БАШОРАТЛАШДАГИ АҲАМИЯТИ

Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш.

**Мақсад:** ушбу тадқиқот ревматоид артрит (РА) ташхисли беморларнинг қон зардобидида микроРНК 122 ва 221 экспрессия даражасининг ушбу тоифа беморларда жигарнинг шикастланиши сабаблари билан боғлиқ зардоб биомаркерлари сифатида патогенетик жиҳатларини аниқлашга қаратилган. **Материал ва усуллар:** РА ташхисли умумий 148 нафар (1-кичик гуруҳда 17 нафар РА ва сурункали вирусли гепатит (СВГ) ташхисли, 2-кичик гуруҳда 45 нафар РА ва жигарнинг ноалкагол ёғ хасталиги (ЖНАЁХ) мавжуд беморлар ва 3-кичик гуруҳда 86 нафар жигарда бирламчи ёндош касалликлари қайд этилмаган РА ташхисли) беморларнинг перифе-

рик қон намуналаридан микроРНК 122 ва 221 (микроРНК 122/221) ажратиб олиниб, уларнинг экспрессия даражасининг ифодалари реал вақтда тескари транскрипция полимераза занжир реакцияси (ПЗР) ёрдамида аниқланди. **Натижалар:** РА ва СВГ билан оғриган беморларда микроРНК 122 нинг ифода даражаси 2 ва 3 гуруҳдаги субъектлар билан солиштирилганда сезиларли даражада кам эди, микроРНК 221 ифода даражаси эса аксинча бошқа гуруҳлардаги беморларда аниқланган кўрсаткичлардан юқори бўлди ( $p = 0,005$ ). Бундан ташқари, микроРНК 221 экспрессияси даражаси РА ва ЖНАЁХ билан касалланган беморларда ҳам 3 гуруҳдаги беморларнинг кўрсаткичларидан биров юқорилиги билан фарқланди ва фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли эди ( $p = 0,005$ ). микроРНК 221 экспрессияси даражасининг фиброз босқичлари билан ўзаро боғлиқлиги ҳамда микроРНК 122 ифода даражаси АЛТ ( $p < 0,005$ ) ва АСТ ( $p < 0,001$ ) билан сезиларли даражада боғлиқлиги аниқланди. **Хулоса:** тадқиқот натижаларидан хулоса қилишимиз мумкинки, микроРНК 122/221 ифодасининг РА ва жигарнинг диффуз касалликлари билан мураккаб боғлиқликларинг аниқланиши, бу РА ва жигар патологияларининг истиқболли белгиси бўлиши мумкинлигини кўрсатди.

**Калит сўзлар:** сурункали диффуз жигар касалликлари, ревматоид артрит, микроРНК 122, микроРНК 221.





**ЗНАЧЕНИЕ ГЕМОВАСКУЛЯРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ**

Эгамова С.Ш., Мирзалиева А.А., Хамраев Х.Х., Махкамова М.Н.

**TIZIMLI QIZIL BO'RICHADA GEMOVASKULYAR KO'RSATKICHLARNING AHAMIYATI**

Egamova S.Sh., Mirzaliyeva A.A., Hamrayev X.X., Makhkamova M.N.

**THE SIGNIFICANCE OF HEMOVASCULAR PARAMETERS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

Egamova S.S., Mirzaliyeva A.A., Khamraev X.X., Makhkamova M.N.

*Ташкентская медицинская академия, Самаркандский государственный медицинский университет***Maqsad:** turli yoshdagi bemorlarda tizimli qizil yugurukning (TQYu) klinik va gematologik belgilarini tavsiflash.**Material va usullar:** tadqiqotda 60 nafar bemor ishtirok etdi, ulardan 51 nafari ayol va 9 nafari erkak edi. O'rtacha yoshi – 48,9±15,6 yil. Tekshiruv vaqtida TQYu ning o'rtacha davomiyligi 8,7±2,8 yilni tashkil etdi. **Natijalar:** 22 (36,7%) bemorda ekokardiyografiya yordamida aorta qopqog'ida aterosklerotik o'zgarishlar aniqlangan. TQYu bilan og'rigan 10 (16%) bemorlarda miyokardit va surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan. 3 (5,0%) va 6 (10%) bemorda perikardit va endokardit tashxisi qo'yilgan. SKA surunkali kasalliklar anemiyasi bilan og'rigan bemorlarda retikulotsitlar sonining sezilarli darajada kamayishi kuzatildi (ehtimol gemoliz tufayli); anemiya gipoxrom xarakterga ega bo'lib, qon zardobida temir kontsentratsiyasi normal edi. Temir tanqisligi anemiyasi bo'lgan guruhda, asosan, temir zahiralarning kamayishi, ferritin darajasining pastligi va qon zardobidagi temir darajasi past bo'lgan zardobning umumiy temirni bog'lash qobiliyatining oshishi belgilari mavjud edi. **Xulosa:** TQYu dagi anemiyani tuzatish to'qimalarning normal kislorodlanishi tufayli regenerativ jarayonlarni yaxshilashga yordam beradi, kasallikning og'irligini kamaytiradi va uning natijalarini yaxshilaydi, kasalxonaga yotqizish chastotasini kamaytiradi va bemorning hayot sifatini yaxshilaydi.**Kalit so'zlar:** tizimli qizil bo'richa, autoimmun gemolitik anemiya, surunkali kasallik anemiyasi.**Objective:** To characterize the clinical and hematological signs of systemic lupus (SLE) erythematosus in patients of different ages. **Material and methods:** 60 patients participated in the study, of which 51 were women and 9 men. Average age – 48.9±15.6 years. At the time of the examination, the average duration of SLE was 8.7±2.8 years. **Results:** In 22 (36.7%) patients, atherosclerotic changes in the aortic valve were determined by echocardiography. Myocarditis and chronic heart failure were detected in 10 (16%) patients with SLE. Pericarditis and endocarditis were diagnosed in 3 (5.0%) and 6 (10%) patients. In patients with ACD, a significant decrease in the number of reticulocytes was observed (possibly due to hemolysis); the anemia was hypochromic in nature with normal serum iron levels. In the group with iron deficiency anemia, there were predominantly signs of decreased iron stores, low ferritin levels, and an increase in the total iron-binding capacity of serum with low serum iron levels. **Conclusions:** Correction of anemia in SLE helps improve regenerative processes due to normal tissue oxygenation, reduces the severity of the disease and improves its outcome, reduces the frequency of hospitalizations, and improves the patient's quality of life.**Key words:** systemic lupus erythematosus, autoimmune hemolytic anemia, anemia of chronic diseases.

**С**истемная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [2]. СКВ – прототип системной аутоиммунной патологии человека, относится к числу чрезвычайно гетерогенных заболеваний с точки зрения как клинических проявлений, так и генетической предрасположенности и механизмов патогенеза, что нередко затрудняет раннюю диагностику и не позволяет персонализировать терапию [1,3,5,6]. Наблюдаемые при СКВ гематологические проявления могут быть представлены как истинно аутоиммунными феноменами – аутоиммунной гемолитической анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией, так и цитопеническими синдромами, связанными с применением иммуносупрессивных препаратов.

В настоящее время известно, что гематологические проявления значительно варьируют по степени выраженности и часто не требуют специфиче-

ского лечения, за исключением тяжелой цитопении, рефрактерной к глюкокортикоидам [3]; в то же время их значимость в качестве возможных предикторов дальнейшего течения СКВ изучена недостаточно.

Одной из причин анемии при СКВ является анемия хронических заболеваний (АХЗ), причиной которой считается нарушение обмена железа в макрофагальной системе под влиянием воспалительных цитокинов [5]. Такой вид анемии при СКВ изучен значительно меньше, хотя частота АХЗ при СКВ колеблется от 1,9 до 37,1% [1,3,5]. Практически отсутствуют сведения о существовании при СКВ железодефицитной анемии (ЖДА), хотя такой вид АС может встречаться у этих больных так же, как и в популяции в целом. В единичных исследованиях указывается, что изменение уровня сывороточного ферритина и содержания костномозговых сидеробластов практически не является информативным в диагностике этого вида анемии (Лила А.М., 2017).

Таким образом, патогенетические механизмы АС при СКВ сложны, при этом отсутствуют его четкие клиничко-лабораторные критерии и практиче-

ски не приводятся данные о связи АС с клиническими проявлениями СКВ [4,5].

#### Цель исследования

Характеристика клинических и гематологических признаков СКВ у больных разного возраста.

#### Материал и методы

В исследование вошли 60 больных (9 мужчин и 51 женщина) с СКВ в возрасте от 18 до 60 лет, соответствовавшие критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012) [1], находящихся на обследовании и лечении в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии в 2020-2021 гг. Обязательными условиями включения было подписанное ими информированное согласие. Средний возраст обследованных больных составлял  $48,9 \pm 15,6$  года. Средний срок от начала заболевания до установки диагноза и начала лечения – 60 дней. На момент обследования средняя длительность СКВ в годах составляла  $8,7 \pm 2,8$  (в месяцах  $96,61 \pm 37,7$ ). Всем пациентам проводилось стандартное обследование, включавшее оценку активности заболевания по индексу SLEDAI 2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2k).

#### Результаты

Поражение почек было выявлено у 42 м (70%) больных СКВ. У 28 (64%) больных СКВ, имеющих поражение почек в виде нефрита, скорость клубочковой фильтрации была снижена более чем на 50% (среднее значение креатинина  $3,21 \pm 1,12$  мг/дл, среднее значение СКФ  $29,8 \pm 9,9$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). У 34 (71%) больных с поражением почек была выявлена протеинурия, при этом протеинурия более 0,5 г/сут определялась у 15 (16,7%), гематурия – у 12 (20,0%). Поражение сердца наблюдалось

у 24 (40,0%) пациентов с СКВ. Поражения суставов встречались у 54 (90,0%) обследованных. Чаще всего встречались полиартрит – у 60% (n=36), поражение кожи в виде эритемы лица – у 60% (n=41), реже – дискоидной волчанки – у 50% (n=30) и фотосенсибилизации – у 60% (n=36). Поражение легких определялось у 35 (58%) больных СКВ.

Чаще всего при рентгенографии или компьютерной томографии легких выявлялись инфильтраты – у 15 (25%), реже полости легких – у 6 (10%). У 1 (1,1%) пациента с СКВ был диагностирован геморрагический альвеолит. Поражение дыхательной системы при СКВ включает вовлеченность различных отделов легких: дыхательных путей, паренхимы, сосудов, плевры и диафрагмы. У 22 (36,7%) пациентов по данным ЭхоКГ определялись атеросклеротические изменения аортального клапана. Миокардит и хроническая сердечная недостаточность диагностированы у 10 (16%) больных СКВ, перикардит и эндокардит – у 3 (5,0%) и 6 (10%).

Для сравнения АХЗ и ЖДА пациенты были разделены на 2 группы (таблица), сопоставимые по полу, возрасту и активности болезни. У больных 1-й группы с АХЗ наблюдалось достоверное уменьшение количества ретикулоцитов (возможно, в связи с гемолизом), анемия имела гипохромный характер при нормальном уровне сывороточного железа. У больных ЖДА преобладали признаки снижения запасов железа, низкий уровень ферритина, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки при низком уровне сывороточного железа. Полиартрит и нефрит встречались в обеих группах, но чаще у больных с АХЗ в виде активного нефрита.

Таблица

Гематологические показатели у больных СКВ

Лабораторный показатель	1-я группа, n=18	2-я группа, n=20	p
Нв	$95 \pm 5,1$	$87 \pm 2,6$	<0,05
Гематокрит	$35 \pm 3,3$	$31 \pm 2,5$	<0,05
Эритроциты	$2,8 \pm 1,02$	$3,4 \pm 1,3$	<0,05
Цв. пок.	$0,8 \pm 0,16$	$0,8 \pm 0,04$	
Ферритин	$49 \pm 3,1$	$38 \pm 2,6$	<0,01
Общая железосвязывающая способность сыворотки	$51 \pm 7,2$	$55 \pm 9,1$	<0,05
Сывороточное железо	$14 \pm 3,5$	$9 \pm 2,6$	<0,05
Ретикулоциты	$9 \pm 2,4$	$7 \pm 1,04$	<0,05
Лейкоциты	$5 \pm 0,7$	$7 \pm 1,3$	0,01
Тромбоциты	$98 \pm 8,2$	$235 \pm 21,3$	0,001

Среди обследованных преобладали пациенты с хроническим течением СКВ (соответственно 75,4 и 67,9%). Среди проявлений СКВ центральное место по частоте занимает поражение легких (52,3%), почек (50,8%) и нервной системы, в то время как поражение желудочно-кишечного тракта (7%) встречается значительно реже. Поражение почек возникает рано (через  $2,5 \pm 2,3$  месяца от начала общих и/или локальных симптомов). Артрит имел моноолигоартикуляр-

ный характер с преимущественным поражением кистей, крупных суставов, иногда напоминал дебют РА. У 45% больных определялся ревматоидный фактор в сыворотке крови, антинуклеарные антитела выявлены у 1/3 больных. Из всех больных ЖДА диагностирована у 68%, в том числе легкая степень – у 82%, среднетяжелая – у 12%, тяжелая – у 6%. Признаков явных и скрытых кровотечений не обнаружено.

Тяжесть анемии в определенной степени коррелировала с тяжестью заболевания. Так, ЖДА имела место у всех детей с активностью СКВ III степени. Снижение уровня гемоглобина ( $10 \text{ г/л} \leq \text{Hb} < 120 \text{ г/л}$ ) определялось у 57% пациентов, а снижение уровня сывороточного железа при нормальных показателях гемоглобина – у 18%. Таким образом, суммарно железodefицитное состояние и развившаяся ЖДА наблюдались у 93% больных СКВ.

Из клинических проявлений СКВ полиартрит, эритема лица, нефрит, алопеция, миокардит чаще встречались у больных с АХЗ. Для АХЗ было характерно умеренное снижение уровня гемоглобина ( $95 \pm 5,1$  против  $87 \pm 2,6 \text{ г/л}$ ), нормоцитоз, норма- или умеренная гипохромия эритроцитов, умеренное увеличение количества ретикулоцитов. Снижение уровня сывороточного железа и насыщения им трансферина отмечается при обеих формах анемии, однако причина этого различна. Если при ЖДА эти изменения связаны с абсолютным дефицитом железа, то при АХЗ запасы железа достаточны, однако они не могут быть утилизированы из ретикулоэндотелиальной системы. Показателем состояния депо железа является уровень сывороточного ферритина, который при АХЗ имел нормальные или повышенные значения, тогда как при ЖДА он был снижен (менее  $15 \text{ нг/мг}$ ). Изменения периферической крови при СКВ, как правило, поливалентны: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, и могут быть причиной развития в течение болезни гематологических «масок».

Гемолитическая анемия при СКВ обусловлена иммунной природой основного заболевания. Тем не менее, многие сведения, касающиеся этого вопроса, противоречивы и неполны. Учитывая, что в большинстве случаев аутоиммунной гемолитической анемии при СКВ отсутствует клинико-лабораторный симптом комплекс гемолиза, диагностика этого состояния часто бывает затруднена. Отмечено, что гемолиз при СКВ может возникать у этих больных при развитии вторичного анти фосфолипидного синдрома [5].

#### Выводы

1. Системная красная волчанка наиболее часто поражает женщин 30-35 лет. Среди больных с выраженной анемией хронических заболеваний довольно низок удельный вес лиц с удовлетворительной приверженностью проводимой фармакотерапии. Всем больным в начале болезни целесообразно проводить пробу Кумбса, и исследования на гипо- и нормохромную анемию для назначения соответствующей своевременной медикаментозной коррекции.

2. Клинические проявления могут развиваться на любой стадии заболевания, ассоциироваться с активностью или являться следствием длительного патологического процесса. Коррекция анемии при СКВ способствует улучшению регенераторных процессов за счет нормальной оксигенации тканей, уменьшает тяжесть проявления заболевания и улучшает его исход, снижает частоту госпитализаций, повышает качество жизни пациента. Особенное зна-

чение имеет улучшение когнитивных (познавательных) функций, нормализация работы центральной нервной системы и психоэмоциональной сферы больного.

#### Литература

1. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П. и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации: Клиническая рекомендация. – Ч. 1. – М., 2016.
2. Асеева Е.А., Лиля А.М., Соловьев С.К., Глухова С.И. Волчаночный нефрит как особый клинико-иммунологический фенотип СКВ // Современ. ревматол. – 2022. – №6. – С. 12-19.
3. Бугрова О.В., Уварова Е.А. К вопросу об особенностях патогенеза анемического синдрома при СКВ // Вестн. ОГУ. – 2004. – №2. – С. 138-143.
4. Петров А.В., Белоглазов В.А., Шадура Д.В. и др. Гематологические проявления системной красной волчанки в ранней стадии: ассоциация с другими симптомами заболевания и возможное прогностическое значение // Науч.-практ. ревматол. – 2019. – Т. 57, №2. – С. 166-170.
5. Уварова Е.А. Особенности анемического синдрома у больных системной красной волчанкой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2016.
6. Bastian H., Roseman J., Mcgwin G. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis // Lupus. – 2002. – Vol. 1, №3. – P. 152-160.

#### ЗНАЧЕНИЕ ГЕМОВАСКУЛЯРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Эгамова С.Ш., Мирзалиева А.А., Хамраев Х.Х., Махкамова М.Н.

**Цель:** характеристика клинических и гематологических признаков системной красной волчанки (СКВ) у больных разного возраста. **Материал и методы:** в исследовании участвовали 60 больных, из них 51 женщина и 9 мужчин. Средний возраст –  $48,9 \pm 15,6$  года. На момент обследования средняя длительность СКВ составляла  $8,7 \pm 2,8$  года. **Результаты:** у 22 (36,7%) пациентов по данным ЭхоКГ определялись атеросклеротические изменения аортального клапана. Миокардит и хроническая сердечная недостаточность определялась у 10 (16%) больных СКВ. Перикардит и эндокардит были диагностированы у 3 (5,0%) и 6 (10%) пациентов. У больных АХЗ наблюдалось достоверное уменьшение количества ретикулоцитов (возможно в связи с гемолизом), анемия имела гипохромный характер при нормальном уровне сывороточного железа. В группе с железodefицитной анемией преимущественно встречались признаки снижения запасов железа, низкий уровень ферритина, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки при низком уровне сывороточного железа. **Выводы:** коррекция анемии при СКВ способствует улучшению регенераторных процессов за счет нормальной оксигенации тканей, уменьшает тяжесть проявления заболевания и улучшает его исход, снижает частоту госпитализаций, повышает качество жизни пациента.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия, анемия хронических болезней.

**ОЦЕНКА ПИТАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ИХ ДИЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ**

Закирходжаев Ш.Я., Талибджанова М.Х., Муталов С.Б.

**JIGARNING SURUNKALI KASALLIKLARI BO'LGAN BEMORLARNING OVQATLANISHINI BAHOLASH VA ULARNING DIETASINI TUZATISH**

Zokirxo'jaev Sh.Ya., Tolibdjanova M.X., Mutalov S.B.

**ASSESSMENT OF NUTRITION IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASES AND THEIR DIETARY CORRECTION**

Zakirkhodzhaev Sh.Ya., Talibdzhanova M.Kh., Mutalov S.B.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** surunkali jigar kasalliklari bilan og'riqan bemorlarning ovqatlanishini o'rganish va ularning dietasini tuzatish. **Material va usullar:** Toshkent tibbiyot akademiyasi umumiy terapiya bo'limida davolanayotgan surunkali jigar kasalliklari bilan og'riqan bemorlarning haqiqiy ovqatlanishi o'rganildi. Nonushta, tushlik va kechki ovqat uchun kasalxonadan tashqarida bemorlar tomonidan muntazam ravishda iste'mol qilinadigan oziq-ovqat mahsulotlari hisobga olindi. **Natijalar:** kundalik ratsionda oqsil tanqisligi (15%), yog'larning etishmasligi (20-25%), ayniqsa ko'p to'yinmagan yog'li kislotalar, A, C, P, B1, B6, B12 vitaminlari etishmasligi, uglevodlarni ortiqcha iste'mol qilish mavjud saxaroza - 40% ga. Non mahsulotlari tufayli kundalik ratsionda mikroelementlarning etishmasligi mavjud. **Xulosa:** kunlik ratsionni qo'shimcha ravishda oqsillar, aminokislotalar va mono to'yinmagan yog'li kislotalar bilan boyitib, parhezni tuzatish kerak.

**Kalit so'zlar:** jigarning surunkali kasalliklari, ovqatlanish xolati, immun yallig'lanish jarayoni, gepatotsitlar shikastlanishi, dietoterapiya.

**Objective:** To study the nutrition of patients with chronic liver diseases and their dietary correction. **Material and methods:** The actual nutrition of patients with chronic liver diseases who were treated in the general therapy department of the Tashkent Medical Academy was studied. Food products regularly consumed by patients outside the hospital for breakfast, lunch and dinner were taken into account. **Results:** In the daily diet there is a protein deficiency (15%), a fat deficiency (20-25%), especially polyunsaturated fatty acids, a deficiency of vitamins A, C, P, B1, B6, B12, excess carbohydrate consumption: sucrose - by 40% Due to bread products, there is a deficiency of microelements in the daily diet. **Conclusions:** It is necessary to carry out a dietary correction of the daily diet, additionally enriching it with proteins, amino acids, and monounsaturated fatty acids.

**Key words:** chronic liver diseases, nutritional status, immune inflammatory response, damage to hepatocytes, diet therapy.

Полноценное питание составляет основу жизнедеятельности организма взрослых и детей и является важным фактором обеспечения резистентности к физическим и химическим агентам окружающей среды. Исходные нарушения питания в значительной степени снижают эффективность лечебных мероприятий при хронических заболеваниях, травмах, ожогах, обширных оперативных вмешательствах и др., отрицательно влияют на продолжительность пребывания больных в стационаре. Накопленный опыт развития основных клинических дисциплин свидетельствует о том, что в стратегии лечебных мероприятий у больных терапевтического и особенно хирургического профиля одно из центральных мест должны занимать коррекция нарушений обмена и адекватное обеспечение энергетических и пластических потребностей [1-3,6]. Правильное питание способствует профилактике заболеваний, продлению жизни, повышению работоспособности и создает условия для адекватной адаптации к окружающей среде. Совершенствование

организации и повышение эффективности клинического питания в комплексном лечении больных с различными заболеваниями является одной из важнейших задач современной медицины.

В структуре заболеваний печени одно из ведущих мест занимают хронические гепатиты. Социальная значимость хронических гепатитов определяется тем, что они могут прогрессировать в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, которые характеризуются высоким уровнем инвалидизации и смертности [4]. Гораздо меньше внимания уделялось факторам, связанным с особенностями самого организма, которые потенциально могут вступать во взаимодействие с этиологическим агентом и влиять на эффективность лекарственных средств, используемых для лечения хронических гепатитов и, тем самым, – на результат лечения в целом.

До настоящего времени факторам, связанным с пищевым статусом, разнообразные нарушения которого встречаются у значительного числа больных хроническими гепатитами, уделялось мало

внимания [5]. Эти нарушения, характеризующиеся изменениями состава тела, фактического питания и метаболизма основных макронутриентов, представляют собой весьма интересный объект для изучения в связи с прогнозированием эффективности лечения хронических гепатитов различной этиологии, в частности вирусной, алкогольной, токсической и др.

#### **Цель исследования**

Изучение питания пациентов с хроническими заболеваниями печени и их диетическая коррекция.

#### **Материал и методы**

Фактическое питание больных с хроническими заболеваниями печени изучалось в отделении общей терапии Ташкентской медицинской академии. Для оценки состояния пациентов использованы методы анкетирования и метод опроса, рекомендованный ВОЗ, где учитываются определённые пищевые продукты, регулярно употребляемые больным вне стационара на завтрак, обед и ужин. При этом учитывается количество и химический состав питания и степень энергозатрат. Как известно, при осуществлении санитарно-гигиенического контроля и оценки состояния питания различных групп населения в конкретных условиях труда и быта с целью приближения питания к физиологическому оптимуму изучаются, с одной стороны, показатели, характеризующие питание как фактор окружающей среды (энергетическая ценность и химический состав рационов, режим питания и т.д.), а с другой, – показатели пищевого статуса, характеризующие состояние здоровья обследуемых.

При изучении питания нами использовано активное анкетирование. Нерациональное питание и несоблюдение диеты при хронических заболеваниях печени приводят к метаболическим нарушениям в организме и способствуют развитию гепатитов или активации хронических заболеваний печени с последующей трансформацией их в цирроз печени. В фактическом питании больных хроническими заболеваниями печени имеет значение повышенное потребление жиров, углеводов, недостаток витаминов, белков и употребление алкоголя при минимальных энергозатратах. Энергетическая ценность рациона определялась хронометражным методом.

В работе изучали содержание основных пищевых веществ и пищевых ингредиентов (белков, жиров и углеводов), некоторых витаминов и минеральных элементов в суточных рационах питания 40 пациентов с хроническими заболеваниями печени.

#### **Результаты и обсуждение**

Оказалось, что некоторые пациенты не соблюдают диету №5 по Певзнеру. Установлено, что 31% опрошенных питаются 4 раза в день, 54% – 5 раз в день, 15% – 6 раз в день. 94% пациентов питаются дома, 6% питаются вне дома.

Из сопутствующей патологии у 43% обследованных выявлен хронический холецистит, у 21% – хронический гастрит, 5% страдают язвенной болезнью желудка, у 10% в анамнезе отмечались кровотечения, у 28% была анемия различной степени.

Отмечено крайне низкое потребление рыбных продуктов, а в зимнее время – низкое потребление свежих овощей, фруктов и ягод. Вместе с тем, в некотором избытке потребляются жирная пища, макаронные и хлебобулочные изделия. Содержание основных пищевых веществ, особенно белков животного происхождения, составляют 61%, а количество витаминов С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> и минеральных элементов калия, кальция, магния, фосфора, железа, меди, марганца в рационах питания ниже нормы и не соответствует физиологическим потребностям.

Полученные результаты показали, что в суточном рационе имеется дефицит белка (15%), дефицит жиров (20-25%), особенно полиненасыщенных жирных кислот, дефицит витаминов А, С, Р, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, избыточное употребление углеводов: сахарозы – на 40% за счет хлебных изделий, в суточном рационе отмечается дефицит микроэлементов.

В рационе присутствуют молоко, молочные продукты, сузьма, сыр и др. Из мяса и мясных продуктов: говядина, баранина, курятина. Из овощей: картофель, морковь, свекла, помидоры; из фруктов: яблоки, виноград, гранат, груши, хурма, инжир, персики, цитрусовые; из зерновых продуктов: хлеб, мука, горох, рис.

Питание женщин и мужчин изучалось отдельно. В общем, употребление молока и молочных продуктов составило в среднем 300 мл, для женщин – 250 мл, для мужчин – 200 мл. При сравнении результатов с гигиеническими нормами определили, что их количество в 2 раза ниже гигиенических норм. Количество яиц в суточном рационе в среднем 12,6 г, из них, у женщин – 0,65 (9,3 г), у мальчиков 16 г (1 шт.), сузьмы 10-15 г, сыра 10-20 г. Употребление мяса и мясных продуктов за сутки в среднем составляет: 78 г говядина, у мужчин – 77 г, у женщин – 80 г, что в 2,2 ниже гигиенических норм (176 г) Анализ зерна и зерновых продуктов, употребляемых за сутки в среднем: хлеб у женщин – 74 г, у мужчин – 94 г, в среднем 84 г, рис в среднем в суточном рационе составляет 64 г, из них у мужчин – 95 г, у женщин – 33 г, горох – 10-15 г, пшеничная мука 250-300 г. Общее количество зерна и зерновых продуктов – 500-1400 г. Сопоставление полученных результатов с гигиеническими нормами показало, что потребление зерновых продуктов в 1,2 раза выше нормы. Количество овощей и фруктов, употребляемых за сутки: картофель 83,5 г, из них у женщин – 72 г, у мужчин – 95 г, морковь в среднем 46 г, из них у мужчин – 44 г, у женщин – 48 г, огурцы – 10-11 г, репа – 1 г, помидоры – 20-30 г, лук – 0,10-0,15 г, зелень – 1-5 г. Общее количество овощей и фруктов составляет 190,5 г. Количество потребляемых продуктов было в 1,5-2 раза ниже гигиенических норм.

#### **Выводы**

1. В суточном рационе питания пациентов с хроническими заболеваниями печени основные белковые продукты питания, такие как молочные продукты, мясо, рыба и курятина на 10-25%, витамина С, железа и ПНЖК – на 20-35% ниже гигиенической нормы.

2. Величина основного обмена составляет у мужчин 1565 ккал, у женщин 1450 ккал, специфические динамические действия пищи составляет 150,7 ккал, общая энергетическая ценность – 2347,5 ккал для мужчин, 2171,0 ккал – для женщин.

3. Необходимо провести диетическую коррекцию суточного рациона, дополнительно обогащать его белками, аминокислотами, такими как лизин, мононенасыщенными жирными кислотами, в частности линоленовой и арахидоновой. Предлагается обогатить рацион мясом, печенью, рыбой, молочными продуктами и овощами, фруктами.

4. Нужно строго соблюдать идеальную формулу питания 1:1:4 суточного рациона. Соблюдать 4-кратный режим питания и разнообразить ассортимент суточного рациона, увеличить на 5-10% пектиновые вещества.

5. Следует принимать фиточаи с желчегонным и гепатопротекторным эффектом, соки шиповника, сушеного урюка и других лечебных трав.

#### Литература

1. Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2018. – Т. 28, №5. – С. 105-116.
2. Маевская М.В., Маевский Р.М. Еда как образ жизни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2016. – Т. 26, №5. – С. 104-115
3. Тутельян А.В., Гаппаров М.Г., Погожева А.В. и др. Способ определения пищевого статуса больных и методы его коррекции специализированными продуктами лечебного питания в условиях стационарного и санаторно-курортного лечения: Метод. письмо. – СПб, 2004.
4. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А. и др. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2013. – №2 (69). – С. 18-33.

5. Hart C.L., Morrison D.S., Batty G.D. et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies // Brit. Med. J. – 2010. – Vol. 340. – P. C1240.

6. Lu W., Li S., Li J. et al. Effects of omega-3 fatty acid in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis // Gastroenterol. Res. Pract. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1459790.

#### ОЦЕНКА ПИТАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ИХ ДИЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Закирходжаев Ш.Я., Талибджанова М.Х., Муталов С.Б.

**Цель:** изучение питания пациентов с хроническими заболеваниями печени и их диетическая коррекция. **Материал и методы:** изучено фактическое питание больных с хроническими заболеваниями печени, находившихся на лечении в отделении общей терапии Ташкентской медицинской академии. Учитывали пищевые продукты, регулярно употребляемые больным вне стационара на завтрак, обед и ужин. **Результаты:** в суточном рационе имеется дефицит белка (15%), дефицит жиров (20-25%), особенно полиненасыщенных жирных кислот, дефицит витаминов А, С, Р, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, избыточное употребление углеводов: сахарозы – на 40% за счет хлебных изделий, в суточном рационе отмечается дефицит микроэлементов. **Выводы:** необходимо провести диетическую коррекцию суточного рациона, дополнительно обогащать его белками, аминокислотами, мононенасыщенными жирными кислотами.

**Ключевые слова:** хронические заболевания печени, пищевой статус, иммунная воспалительная реакция, повреждение гепатоцитов, диетотерапия.



**«СИНДРОМ ОТМЕНЫ» У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

Дадабаева Н.А., Мирзалиева А.А., Худойкулова Н.Н.

**TIZIMLI QIZIL YUGURUK BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA «TORTISHISH SINDROMI»**

Dadaboeva N.A., Mirzalieva A.A., Xudoyqulova N.N.

**«WITHDRAWAL» SYNDROM IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

Dadabaeva N.A., Mirzalieva A.A., Khudayqulova N.N.

Ташкентская медицинская академия

*Tizimli qizil yuguruk bilan og'rigan bemorda «tortishish sindromi» ning klinik holati tasvirlangan. Ushbu kasallikni davolashning hozirgi yondashuvlari immunitet tizimining nomutanosibligini tiklashga qaratilgan. Glyukokortikoidlar tizimli qizil yuguruk bilan og'rigan bemorlar uchun asosiy terapevtik vosita bo'lib qoladi, ularning ta'siri qabul qilingandan keyin deyarli darhol paydo bo'ladi. Glyukokortikoidlar kasallikning davomiyliigi va faolligidan qat'i nazar, kasallikning barcha variantlari uchun tanlangan dorilar hisoblanadi.*

**Kalit so'zlar:** tizimli qizil yuguruk, glyukokortikoidlar, olib tashlash sindromi.

*A clinical case of withdrawal syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus is described. Current approaches to the treatment of systemic lupus erythematosus are aimed at restoring the imbalance of the immune system. Glucocorticoids remain the main therapeutic agent in patients with systemic lupus erythematosus, the effect of which occurs almost immediately after administration. Glucocorticoids are considered the drugs of choice for all variants of the course of the disease, regardless of duration and activity.*

**Key words:** systemic lupus erythematosus, glucocorticoids, withdrawal syndrome.

**С**истемная красная волчанка (СКВ) – хроническое воспалительное заболевание, патогенез которого заключается в неконтролируемой выработке аутоантител к собственным тканям с последующим развитием иммунокомплексного воспаления [1,3]. Распространенность СКВ, по современным данным, варьирует от 50 до 250 случаев на 100 тыс. населения. СКВ – патология из группы диффузных заболеваний соединительной ткани, развивающаяся на основе генетического несовершенства иммунной системы с выработкой широкого спектра аутоантител к компонентам клеточного ядра и цитоплазмы, с нарушением клеточного звена иммунитета и развитием иммунокомплексного воспаления [3,5]. Тяжесть течения и прогноз определяются развитием волчаночного нефрита (ВН), возникновение которого индуцирует иммунные механизмы. В 90% случаев заболевание поражает молодых женщин репродуктивного возраста [2].

Существующие в настоящее время подходы к лечению СКВ направлены на восстановление нарушенного баланса иммунной системы. Основным терапевтическим средством у больных СКВ остаются глюкокортикоиды (ГК) (преднизолон), эффект которых наступает практически сразу после назначения. ГК считаются препаратами выбора при всех вариантах течения болезни, независимо от ее давности и активности [4]. Именно ГК изменили течение наиболее тяжелых ревматических заболеваний и способствовали постепенному улучшению контроля болезни и качества жизни пациентов с СКВ. Терапия ГК должна сохраняться в течение многих лет, постепенно переходя с высоких доз в фазу высокой активности до поддерживающих при ста-

бильном состоянии, при этом минимальные дозы препаратов необходимы даже в период стойкой клинической ремиссии [4,5].

Приводим наше наблюдение.

Больная Ш., 25 лет, поступила в нефрологическое отделение клиники ТМА с жалобами на выраженную общую слабость, боли в суставах, обширные отеки по всему телу.

Считает себя больной с 2015 г., когда впервые возникли симптомы заболевания (бабочка на лице, сыпь на предплечьях, периодические боли в суставах кистей и коленных). Женщина получала стационарное и амбулаторное лечение, «пульс-терапию». Находилась на поддерживающей дозе преднизолона 15 мг/сут. Состояние улучшилось, больная вышла замуж, и прекратила прием лекарственных препаратов. Через месяц температура тела повысилась до 38,5°C, появились носовое и влагилищное кровотечения, кашель, увеличились отеки. Была госпитализирована в реанимационное отделение городской больницы №1. Из-за отеков и в связи с утяжелением состояния переведена в нефрологическое отделение клиники ТМА.

Объективно: Состояние больной тяжелое, сознание ясное, кожные покровы бледные. Температура тела 36,7°C. Обширные отеки.

Над легкими выслушивается ослабленное везикулярное дыхание и мелко-пузырчатые влажные хрипы. Тоны сердца приглушены. Пульс 65 уд. в мин, АД 190/130 мм рт. ст.

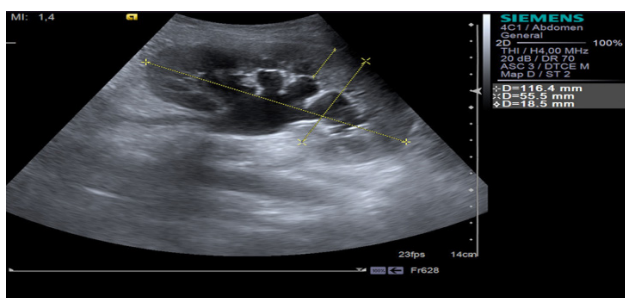
Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Суточный диурез снижен (450 мл/сут).

**Общий анализ крови:** Нв – 70,0 г/л, эр. – 2,3 г/л, л. –  $3,9 \times 10^{12}$ , тр.  $120 \times 10^{10}$ , п. – 9%, с. – 66%, лимф. – 25%, СОЭ – 65 мм/ч (в крови: анемия, тромбоцитопения и лейкопения).

**Общий анализ мочи:** кол-во – 90 мл, цвет – желтый, отн. плотность – 1.030, белок – 0,99, эпителий – сплошь, л. – сплошь, эр. – сплошь, мочевиная к-та – ++, бактерии – ++ (в моче: протеинурия, гематурия, лейкоцитурия).

**Биохимический анализ крови:** мочевина – 24 ммоль/л, креатинин – 600,8 ммоль/л, калий – 5,2 ммоль/л, СРБ – 17 мг/л.

**УЗИ почек:** Признаки двустороннего нефрита. Изменения паренхимы



**Клинический диагноз.** Осн.: Д.Б.С.Т. Системная красная волчанка, активность III. Люпус-нефрит, люпус-артрит, люпус-кардит, люпус-дерматит. Осл.: Хроническая болезнь почек V стадия. Симптоматическая артериальная гипертензия.

Проводилась патогенетическая, симптоматическая, гипотензивная, антибактериальная, дезинтоксикационная терапия, плановый гемодиализ.

На фоне лечения уменьшилась одышка, снизилась температура тела, уменьшились отеки, самостоятельный диурез 800-950 мл/сут.

**25.10.23 г.** больная выписана с улучшением на амбулаторное лечение. Проведена беседа о необходимости постоянного приема глюкокортикостероидов.

## Выводы

1. Ухудшение состояния связано с отменой преднизолона и замужеством, которое является отягчающим фактором.

## Литература

1. Gracia-Tello B., Ezeonyeji A., Isenberg D. The use of rituximab in newly diagnosed patients with systemic lupus erythematosus: long-term steroid saving capacity and clinical effectiveness // Lupus Sci. Med. – 2017. – Vol. 4. – P. e000182.

2. Moroni G., Gatto M., Raffiotta F. et al. Can we withdraw immunosuppressants in patients with lupus nephritis in remission? an expert debate // Autoimmun. Rev. – 2018. – Vol. 17. – P. 11-18.

3. Mosca M., Tani C., Aringer M. Withdrawal of therapy in non-renal systemic lupus erythematosus: is this an achievable goal? // Clin. Exp. Rheumatol. – 2013. – Vol. 31, №4 (Suppl 78). – P. S71-74.

4. Signorini V., Elefante E. et al. Glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus: are remission and low disease activity reliable starting points for stopping treatment? A real-life experience // RMD Open. – 2019. – Vol. 5. – P. e000916.

5. Zen M., Gatto M., Nalotto L. et al. The management of systemic lupus Erythematosus (SLE) patients in Remission // IMAJ. – 2017. – Vol. 19. – P. 454-458.

## «СИНДРОМ ОТМЕНЫ» У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Дадабаева Н.А., Мирзалиева А.А., Худойкулова Н.Н.

*Описан клинический случай «синдрома отмены» у больной системной красной волчанкой. Существующие в настоящее время подходы к лечению этого заболевания направлены на восстановление нарушенного баланса иммунной системы. Основным терапевтическим средством у больных системной красной волчанкой остаются глюкокортикоиды, эффект которых наступает практически сразу после назначения. Глюкокортикоиды считаются препаратами выбора при всех вариантах течения болезни, независимо от ее давности и активности.*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, глюкокортикоиды, синдром отмены.





## ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ СИНДРОМОМ ЛАЙЕЛЛА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Дадабаева Н.А., Мирзалиева А.А., Абдусатторова С.Д.

### LAYELL SINDROMI BILAN MURAKKABLASHGAN GEMORRAGIK VASKULIT (KLINIK HOLAT)

Dadabayeva N.A., Mirzaliyeva A.A., Abdusattorova S.D.

### HEMORRHAGIC VASCULITIS COMPLICATED BY LAYELL'S SYNDROME (CLINICAL CASE)

Dadabayeva N.A., Mirzaliyeva A.A., Abdusattorova S.D.

Ташкентская медицинская академия

*Tizimli vaskulit - bu qon tomir devorining yallig'lanishi va nekroziga asoslangan o'tkir va surunkali kasalliklarning katta guruhi. Tizimli vaskulit kam uchraydigan kasalliklar qatoriga kiradi, ularning tarqalishi har 100 000 aholiga 0,4 dan 14 gacha, ammo butun dunyoda vaskulit bilan kasallanganlar soni har yili o'sib bormoqda.*

**Kalit so'zlar.** tizimli vaskulit, gemorragik vaskulit, Layell sindromi.

*Systemic vasculitis is a large group of heterogeneous acute and chronic diseases, which are based on inflammation and necrosis of the vascular wall. Systemic vasculitis is a rare disease, its prevalence ranges from 0.4 to 14 cases per 100,000 population, but the number of people with vasculitis is growing annually worldwide.*

**Key words:** systemic vasculitis, hemorrhagic vasculitis, Layell's syndrome.

Геморрагический васкулит – заболевание с преимущественным поражением капилляров кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек [1,6]. В этиологии заболевания обсуждают участие стрептококков, стафилококков, парвовируса В19, вируса Эпштейна – Барр и др. Клиническая картина васкулитов отличается разнообразием [2,3,6]. Заболеваемость у взрослых людей составляет 13-14 человек на 1 млн в год.

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) – это острая аллергическая реакция, для которой характерно формирование множественных буллезных высыпаний на коже и слизистых оболочках. Синдром возникает на фоне приема лекарств и сопровождается интоксикацией и нарушениями функционирования внутренних органов и систем организма [5]. Для синдрома Лайелла характерна высокая летальность.

Под нашим наблюдением в отделении ревматологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии с 26.12.2023 по 05.01.2024 гг. находился пациент Г. 20 лет, с жалобами на высыпания на коже, боль в суставах и ограничение движений, похудание.

Из анамнеза заболевания: больным себя считает с ноября, связывает болезнь с простудой. 1 декабря наблюдалось повышение температуры, слабость, боль по всему телу. Была вызвана скорая помощь. Врач скорой помощи сделал инъекцию анальгина с димедролом. Ближе к вечеру у больного появились мелкие красные высыпания на ногах (рис. 1).

Скорая помощь была вызвана повторно, и из-за низкого АД 70/20 мм рт. ст. больной был госпитализирован в отделение реанимации с диагнозом: Геморрагический васкулит. В отделении появились высыпания в виде очагов буллезного эпидермолиза. Пациент был осмотрен ревматологом, назначена «пульс терапия» сульфидролом 1000 мг [3]. Состояние относительно улучшилось, появились корочки на высыпаниях. Рекомендовано принимать

слидерон-16. Для продолжения лечения больной 26 декабря госпитализирован в клинику ТМА.



Рис. 1. Высыпания в 1-е сутки заболевания.

**Status praesens:** Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Астеник. По всему телу имеются очаги гиперпигментации и депигментации. Рана на правом локте длиной 15x20 см (рис. 2) покрыта корочкой в области копчика 2 гнойных раны длиной 10x15 см. Движение в кистях рук ограничены. ЧД 19 в мин. АД 110/70 мм рт. ст. Пульс 98 в мин. В легких везикулярное дыхание. Тоны приглушены, тахикардия. Живот мягкий, пальпируется печень увеличена на 2 см. Стул и диурез в норме.

#### Результаты обследования.

Общий анализ крови: Нв – 94 г/л, эр. –  $3,5 \times 10^{12}/л$ , MCV – 84 мкм, тр. –  $368 \times 10^9/л$ , л. –  $5,4 \times 10^9/л$ , н. – 50%, лимф. – 40%, мон. – 10%, СОЭ – 22 мм/ч.

Общий анализ мочи: Цвет – желтый, мутная, отн. плотность – 1030, белок – 0,099 г/л, л. – 24-25, эр. – 0-1, соли – ураты ++, бактерии +.

Коагулограмма: Гематокрит – 40, тромбин – 21,4, толерантность плазмы к гепарину – 10, фибриноген – 399 г/л, протромбин – 69, МНО – 1,17, тромбопластин – 23,6, тромботест – V.

Биохимический анализ крови: Общ. белок – 69,1 ммоль/л, мочевина – 4,9 ммоль, креатинин – 44,6 ммоль/л, общ. билирубин – 17,8, АЛТ – 147 ед/л.

ЭКГ – синусовая тахикардия, пульс 107 в мин., неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

ЭхоКС: Полость ЛЖ не расширена: КДР – 4,5 см, КДО – 93,0 мл, ФВ – 68,0%, ЛП – 3,0 см. Правые отделы сердца не расширены. МК: без структурных изменений. Аорта: пульсовое движение не снижено. Диаметр корня аорты – 3,0 см. Клапан аорты: без структурных изменений. ЛА: возрастная норма. Диаметр корня ЛА – 2,0 см. Стенки ЛЖ: несколько уплотнены, нормокинетичны. ТМЖП – 0,9 см. ТЗСЛЖ – 0,9 см.



**Рис. 2.** Состояние кожных покровов на 30-й день заболевания.

Допплер ЭхоКГ: патологических потоков нет. Нормальный тип наполнения ЛЖ. Вывод: Данных за порок сердца и локального нарушения сократимости миокарда нет. Глобальная сократимость миокарда ЛЖ в норме.

УЗИ почек и надпочечников: Некоторое изменение паренхимы почек.

УЗИ печени и желчного пузыря: Гепатомегалия, паренхима печени изменена. Спленомегалия.

Консультация гепатолога: Реактивный гепатит.

Консультация аллерголога: Многоформная эритема, синдром Лайелла.

Лечение: 1) преднизолон 90 мг и натрия хлорид 0,9% 100 мл, 5 дней, в/в капельно; 2) натрия тиосульфат 30% 10,0 с натрия хлоридом 0,9% 100,0 в/в капельно; 3) аргинал 100 мл в/в капельно; 4) цетиризин 10 мг, по 1 таб. 1 раз в день; 5) слидерон 16 мг, по 1 таб. 1 раз в день; 6) зефексал 180 мг, по 1 таб. 1 раз в день; 7) рекреол мазь; 8) крем Клобенат.

Поставлен диагноз: Геморрагический васкулит, осложненный синдромом Лайелла.

Течение геморрагического васкулита осложнилось тяжелой аллергической реакцией синдромом Лайелла с глубоким поражением кожных покровов и внутренних органов (печень, сердце, селезенка, почки) [2,4,5].

#### Литература

1. Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. От пурпуры Шенлейна – Геноха до IgA-васкулита: патогенетические основы болезни // Тер. арх. – 2018. – №10. – С. 109-114.
2. Зборовская И.А. Учебник практической ревматологии: Руководство для врачей. – Ростов н/Дону, 2016. – 376 с.
3. Ревматология: Учеб. пособие; Под ред. проф. Н.А. Шостака. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 448 с.
4. Шаймуратов Р.И., Шарипова Р.Р., Сафаргалиева Л.Х., Ягфарова Р.Р. Геморрагический васкулит взрослых: обзор литературы и демонстрация клинического наблюдения // Вестн. соврем. клин. мед. – 2020. – Т. 13, №6. – С. 75-79.
5. Хохлова З.А., Гилева Р.А., Коняхина И.Г., Тишкина А.П. Синдром Лайелла. Случай из практики // Арх. внутр. мед. – 2018. – №2. – С. 231-236.
6. Encyclopedia of Medical Immunology. Autoimmune Diseases; Edited by I.R. Mackay et al – N. Y.: Springer, 2014. – 1296 p.

### ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ СИНДРОМОМ ЛАЙЕЛЛА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Дадабаева Н.А., Мирзалиева А.А., Абдусатторовва С.Д.

*Системные васкулиты – это большая группа разнородных острых и хронических заболеваний, в основе которых лежит воспаление и некроз сосудистой стенки. Системные васкулиты относятся к редким заболеваниям, распространенность их составляет от 0,4 до 14 случаев на 100 тыс. населения, однако во всем мире число людей, больных васкулитами, ежегодно растет.*

**Ключевые слова:** системный васкулит, геморрагический васкулит, синдром Лайелла.



## ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА МАРФАНА В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Матчанов С.Х., Джуроева Э.Р., Зияева Ф.К., Базарбаева А.Т., Толипов У.У.

### MARFAN SINDROMINING KECH TASHXISLANISHI. KLINIK HOLAT

Matchanov S.X., Djuraeva E.R., Ziyaeva F.K., Bazarbaeva A.T., Tolipov O'U.

### LATE DIAGNOSIS OF MARFAN SYNDROME IN PRACTICE OF RHEUMATOLOGIST. CLINICAL CASE

Matchanov S.Kh., Djuraeva E.R., Ziyaeva F.K., Bazarbaeva A.T., Tolipov U.U.

Ташкентская медицинская академия

*Ushbu klinik holat Marfan sindromining kech tashxisi tufayli e'tiborga loyiqdir. Marfan sindromi odatda suyak anomalionalari mavjudligida bolalik yoki o'smirlik davrida aniqlanadi, Varonkasimon ko'krak deformatsiyasining mavjudligi tibbiy ko'riklar davomida pediatrlar va keyinchalik terapevtlarning e'tiborini jalb qilishi kerak.*

**Kalit so'zlar:** *biriktiruvchi to'qimalarning irsiy kasalliklari, biriktiruvchi to'qima displaziyasi, anormal tish o'sishi, yuz dismorfiyasi, Marfan sindromi.*

*This clinical case deserves attention due to the late diagnosis of Syndrome Marfan. Syndrome Marfan usually detected in childhood or adolescence, especially in the presence of bone abnormalities. The presence of funnel chest deformity should have been attract the attention of pediatricians, and subsequently therapists during medical examinations.*

**Key words:** *hereditary disorders of connective tissue, connective tissue dysplasia, malocclusion, dental growth disorders, facial dysmorphia, Marfan syndrome.*

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) – редко встречающиеся заболевания, диагностика которых осуществляется согласно международным согласованным критериям (синдромы Марфана – СМ, Элерса – Данло, Стиклера, Льюиса – Дитца и др., а также ряд диспластических фенотипов – марфаноидная внешность, марфаноподобный и элерсоподобный фенотипы, доброкачественная гипермобильность суставов). Для большинства ННСТ характерно вовлечение в диспластический процесс костной системы.

Классический пример моногенного ННСТ с аутосомно-доминантным типом наследования, высокой пенетрантностью и разной степенью экспрессивности – синдром Марфана. В 75-80% случаев заболевание является наследственным, однако может развиваться вследствие спонтанных мутаций. Установлена связь с мутациями в гене фибриллина 1 (FBN1) на хромосоме 15q21.1, гене TGFβR1 и TGFβR2 на 9-й и 3p24.2-P25 хромосоме, что обуславливает клиническую вариабельность заболевания [7].

**Клинические проявления.** Болезнь Марфана может протекать в виде явно выраженной (развернутой) и стертой (абортивной) форм. В симптомокомплекс в основном входят следующие клинические признаки: высокорослость, арахнодактилия, скелетные деформации, нарушения органов зрения, патология сердца и крупных сосудов [8]. При тяжелом течении заболевание может манифестировать в периоде новорожденности с развитием недостаточности клапанов сердца и дилатацией проксимальной части аорты, усугубляющей сердечную недостаточность, которая приводит к смерти ребенка в течение первого года жизни. Стертая форма проявляется преимущественным поражением одной из систем организма (сердечно-сосудистой, органов зрения, опорно-двигательного аппарата) [4].

Пациенты с СМ имеют типичные клинические проявления, включая высокое и стройное телосложение, арахнодактилию, плоскостопие с вальгусной деформацией стопы (рис. 1), пролапс митрального клапана, расширение аорты, эктопию хрусталика. В настоящее время диагностика СМ основана на выявлении двух «больших» признаков этого заболевания – расширения аорты и эктопии хрусталика [3]. В отсутствие «больших» признаков учитывается наследственный анамнез, молекулярно-генетические данные (подтвержденная мутация фибриллина-1). Всем специфичным для СМ внешним и висцеральным признакам присвоены диагностические баллы (от 1-го до 3-х); при наборе 7 и более баллов следует говорить о системном вовлечении соединительной ткани, что также учитывается как самостоятельный признак СМ [1,2].

В алгоритм диагностики СМ входят лицевые дизморфии, к которым относят долихоцефалию (длинная и узкая форма головы), энтофтальм (глубокое положение глазных яблок), скошенные вниз глазные щели, гипоплазию скуловых костей, а также ретрогнатию (смещение нижней челюсти в дорзальном направлении – назад) [5]. Специфичность этих признаков невелика – в Гентских критериях СМ указано, что выявление не менее 3-х перечисленных лицевых дизморфий добавляет лишь один балл системного вовлечения соединительной ткани, обнаружение одной или двух дизморфий вовсе не влияет на диагностику СМ. Такой признак, как арковидное небо, приведенный в первой редакции Гентских критериев (1996), отсутствует в пересмотре рекомендаций 2010 г. (таблица), из-за низкой специфичности в выявлении СМ [6].

При СМ нередко фиксируется адентия (рис. 2), корни зубов обычно более длинные, вытянутые и заостренные, реже обнаруживают расщелины неба и язычка мягкого неба. Из лицевых дизморфий у таких

больных выявляют высокое и широкое нёбо, ретрогнатия, атрофию нижней челюсти с выраженным дефицитом места в ней для зубов и, как следствие, тяжелые нарушения прикуса и скученность зубов. Кроме того, нередко обнаруживают нарушения функции височно-нижнечелюстного сустава и его подвывихи. Дизокклюзия приводит к неравномерной нагрузке на

отдельные зубы, в результате чего происходит их расшатывание, истирание, формируется гингивит и, в итоге, множественный кариес [8].

Диагноз синдрома Марфана требует, как минимум, наличия одного большого критерия в двух системах и вовлечение в патологический процесс третьей системы.

**Таблица**

**Балльная оценка признаков системного вовлечения соединительной ткани (Гентские критерии, 2010).**

Признак	Балл
Симптом запястья и большого пальца	3
Симптом запястья или большого пальца	1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Воронкообразная деформация или асимметрия грудной клетки	1
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Пневмоторакс	2
Эктазия твердой мозговой оболочки	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Уменьшенное отношение верхнего сегмента тела к нижнему и увеличенное отношение размаха рук к росту и нетяжелая степень сколиоза	1
Сколиоз или тораколюмбальный кифоз	1
Недоразгибание локтевого сустава	1
Лицевые признаки (3 из 5): долихоцефалия, энтофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия	1
Кожные стрии	1
Миопия более 3 диоптрий	1
Пролапс митрального клапана	1

**Клинический случай.** Пациент К.С.Д., 1961 г.р., поступил в отделение ревматологии многопрофильной клиники ТМА 21.11.2023 г. с жалобами боли в мелких суставах рук и ног, утреннюю скованность, боли в плечевых, лучевых и коленных суставах обеих сторон, сердцебиение, одышку при незначительной физической нагрузке и в ночные часы, отеки нижних конечностей. Считает себя больным с 26 лет, заболевание ничем не связывает. В 1987 г. госпитализирован в боль-

ницу по месту жительства с диагнозом геморрагического инсульта с осложнением правосторонним гемипарезом. Ухудшение состояния в течение 4-х месяцев до госпитализации, когда без видимой причины стала беспокоить одышка при физической нагрузке, имевшая нарастающий характер, сердцебиение, сильные боли в суставах, утренняя скованность, по поводу чего обратился к местному ревматологу, который рекомендовал преднизолон, метотрексат.



**Рис. 1.** Вальгусная деформация стопы. Плоскостопие.



**Рис. 2.** Адентия.



**Рис. 3.** Воронкообразная деформация грудной клетки.

Самочувствие не улучшилось. Больной был госпитализирован в стационар. Перенесенные заболевания: простудные. Семейный анамнез: У отца и дочери пациента – воронкообразная деформация грудной клетки. Результаты физикального обследования. Состояние средней степени тяжести, отеки стоп, голеней, кистей. Рост 186 см, масса тела 80 кг, ИМТ 23.1. Воронкообразная деформация грудной клетки (рис. 3). Аускультативно: Дыхание везикулярное. Частота дыхания 20 в минуту.

Верхушечный толчок – на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии в пятом межреберье. Тоны сердца приглушены, аритмичные, ЧСС 92 в минуту. Систолодиастолический шум во втором межреберье слева.

Результаты лабораторных методов исследования. Общий анализ крови от 22.11.2023: эр. – 4,5 млн/мкл, Нв – 114 г/л, л. – 7,7 тыс/мкл, СОЭ – 21 мм/ч, цв. пок. – 0,91, Нт – 0,41%, н. – 69%, лимф. – 23%, мон. – 8%. Общий анализ мочи от 22.11.2023: белок – 0,033г/л, л. – 13-14 в поле зрения, соли – ураты +++. Биохимический анализ крови от 22.11.2023: общ. белок – 54 г/л, мочевины – 9,6 ммоль/л, креатинин – 106,1 мкмоль/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л, холестерин – 3,2 ммоль/л, СРБ – 19 мг/л, РФ – 22 IU/мл, антистрептолизин-О – 300 IU/мл, билирубин общ. – 16,6 мкмоль/л, ЩФ – 119 Ед/л, АСТ – 60 Ед/л, АЛТ – 90 Ед/л, калий – 3,3 ммоль/л, хлориды – 97 ммоль/л. Коагулограмма от 22.11.2023. ВСК – 2<sup>55</sup> – 3<sup>25</sup>. Протромбиновое время – 25,2 с (N до 30 с), толерантность плазмы к гепарину – 5-20, фибриноген – 266 Мг/d, ПТИ – 16,1 с/56%, МНО – 1,29, этаноловый тест – отр., тромботест – V ст.

Результаты инструментальных методов исследования и консультации у врачей-специалистов. ЭКГ от 21.11.2023 (при поступлении): Синусовая тахикардия, ЧСС – 100 уд. в минуту. ЭОС – отклонена вправо. Р-pulmonale, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Ишемические изменения миокарда задней и передней перегородочной области левого желудочка. Признаки гипертрофии обоих желудочков. Рентгенография ОГК от 21.11.2023: Рентгенопризнаки хронического бронхита. ЭхоКГ от 21.11.2023: Полости левого желудочка не расширены, КДР – 36 мм, КДО – 54 мл, ФВ – 66%, ЛП – 2,9 см. Правые отделы сердца выражено расширены. Толщина передней стенки ПЖ – 1,5 см. Трикуспидальный клапан уплотнён, утолщён, с неровными контурами. Митральный клапан уплотнён. Аорта уплотнена: диаметр на уровне АК – 29 мм. Легочная артерия: Возрастная норма, диаметр корня 27 см. Стенки левого желудочка уплотнены, дискинезия МЖП по типу парадоксального движения. ТМЖП – 0,9 см, ТЗСЛЖ – 1,0 см. ДопплерЭхоКГ: Трикуспидальная регургитация, II-III степень. Заключение: Недостаточность трикуспидального клапана III ст. Перегрузка правых отделов. Легочная гипертензия I-II степени. Глобальная сократимость миокарда ЛЖ в норме. УЗИ щитовидной железы с лимфатическими поверхностными узлами от 21.11.2023: Без эхо-патологии. УЗИ органов брюшной полости и почек от 21.11.2023: Диффузные изменения печени. ЖКБ.

Больной с 21.11.2023 по 24.11.2023 гг. находился на лечении в ревматологическом отделении многопрофильной клиники ТМА. Принимал симптоматическое лечение. Консультации кардиолога и

кардиохирурга. Для дальнейшего лечения направлен в Республиканский кардиологический центр.

Таким образом, описанный клинический случай заслуживает внимания из-за поздней диагностики СМ. Обычно СМ выявляется в детском или подростковом возрасте, особенно при наличии костных аномалий. Наличие воронкообразной деформации грудной клетки должно было привлечь внимание педиатров, а в последующем терапевтов при медицинских осмотрах.

Имеющиеся трудности в диагностике объясняются отсутствием всех типичных фенотипических проявлений СМ (см. табл.).

Риск летального исхода при имеющемся патологическом состоянии по причине разрыва аневризмы аорты составляет 90%, чего удалось избежать, установив диагноз и прибегнув к хирургическому вмешательству.

При комплексном обследовании, направленном на поиск характерных для СМ и ННСТ изменений, выявлены родственники первой линии с целью ранней диагностики и коррекции возможных аномалий.

### Литература

1. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Лулева Е.Б. Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная сердечная смерть // Вестн. аритмол. – 2011. – №63. – С. 61-64.
2. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Парфенова Н.Н. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани // Рос. кардиол. журн. – 2013. – №1 (99), прил. 1. – С. 5-32.
3. Ковальская А.Н., Пискунов М.В., Щукин Ю.В. Поздняя диагностика синдрома Марфана // Рос. кардиол. журн. – 2020. – Т. 8, №3-4. – С. 29-33.
4. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. и др. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (1-й пересмотр) // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2018. – Т. 13, №1, – С. 2.
5. Dean J.C. Management of Marfan syndrome // Heart. – 2002. – Vol. 88, №1. – P. 97-103.
6. Dietz H.C., Cutting G.R., Pyeritz R.E. et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene // Nature. – 1991. – Vol. 352 (6333). – P. 337-339.
7. Grimes S.J., Acheson L.S., Matthews A.L., Wiesner G.L. Clinical consult: Marfan syndrome // Prim. Care. – 2004. – Vol. 31, №3. – P. 739-742.
8. Shirley E.D., Sponseller P.D. et al. Marfan syndrome. – 2009. – Vol. 17, №9. – P. 572-581.

### ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА МАРФАНА В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Матчанов С.Х., Джураева Э.Р., Зияева Ф.К., Базарбаева А.Т., Толипов У.У.

*Описанный клинический случай заслуживает внимания из-за поздней диагностики синдрома Марфана. синдрома Марфана выявляется в детском или подростковом возрасте, особенно при наличии костных аномалий. Наличие воронкообразной деформации грудной клетки должно было привлечь внимание педиатров, а в последующем терапевтов при медицинских осмотрах.*

**Ключевые слова:** наследственные нарушения соединительной ткани, дисплазия соединительной ткани, неправильный рост зубов, лицевые дизморфии, синдром Марфана.

## ТИЗИМЛИ ҚИЗИЛ БЎРИЧА КАСАЛЛИГИДА ГЕМОРРАГИК ИНСУЛЬТ УЧРАШИ (КЛИНИК ҲОЛАТ)

Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М., Зияева Ф.К., Исмамов А.Н., Янгибоев А.К.

## ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М., Зияева Ф.К., Исмамов А.Н., Янгибоев А.К.

## HEMORRHAGIC STROKE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (CLINICAL CASE)

Nabieva D.A., Mukhammadieva S.M., Ziyayeva F.K., Ismatov A.N., Yangiboev A.K.

Тошкент тиббиёт академияси

*Системная красная волчанка – хроническое заболевание с многообразными дефектами иммунной регуляции. Распространенность системной красной волчанки колеблется от 12,5 до 40 на 100 тыс. населения, с преобладанием среди больных женщин репродуктивного возраста. Поражение нервной системы при системной красной волчанке встречается в 25-83% случаев и связано с васкулопатией, тромбозами, геморрагиями и прямым поражением тканей мозга антителами.*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, цереброваскулярная болезнь, геморрагический инсульт

*Systemic lupus erythematosus is a chronic disease with multiple defects of immune regulation. The prevalence of systemic lupus erythematosus varies from 12.5 to 40 per 100000 populations, with predominance among women of reproductive age. Nervous system impairment in systemic lupus erythematosus occurs in 25 to 83% of cases of SLE and is associated with vasculopathy, thrombosis and hemorrhages, and direct damage to brain tissues with antibodies.*

**Key words:** systemic lupus erythematosus, cerebrovascular diseases, hemorrhagic stroke

Тизимли қизил бўрича (ТҚБ) - бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлар турига мансуб бўлиб, ушбу гуруҳга оид оғир касаллик ҳисобланади [3,5]. ТҚБ асосида иммун комплекслар ва аутоантитаналар гиперпродукцияси ётади ва бу ички органларнинг иммун яллиғланиш жараёнларини чақиради. Касалликнинг характерли томони полиорган сиптоматика, буйрак ва марказий асаб тизими (МАТ) жароҳатланишидир. Бошқа бир жиҳати эса шундаки, даволашда тўлқинсимон кечувчи ва оғирлаштирувчи бошқа органларга таъсири билан ифодаланади [2,6,11].

ТҚБда бош миянинг ҳамма қисмлари ва орқа мия зарарланади. Кўп ҳолларда неврологик бузилишлар бошқа аъзоларнинг зарарланиши билан бирга келади. Энг кўп учрайдиган шакли - энгил когнитив бузилишлар ва мигренни эслатувчи бош оғриғи кузатилади. Ҳар хил типдаги эпилепсиялар учраши мумкин. Кам ҳолларда психозлар, хотира ва интеллект бузилиши, бош мия инфаркти, экстрапирамидал ва миёча бузилишлари, антидиуретик гормон секрециясининг бузилиши билан гипоталамус зарарланиши мумкин, мия ичи гипертензияси, субарахноидал қон қуйилиши, сероз менингит, қўндаланг миелит, кўрув нерви неврити, бошқа бош мия нервлари бузилишлари, сенсор-мотор нейропатиялар беморларда аниқланиши мумкин [1,8,9].

ТҚБда бош мия қон томир касалликлари сабаблари турли хил, мураккаб ва етарлича ўрганилмаган. Бунда кузатиладиган патологиянинг характери томирлардаги ўзгаришларнинг турига боғлиқ бўлади. Турли муаллифлар қуйидаги патологик ҳолатларни кўрсатиб ўтадилар [6,10].

Васкулопатиялар, томирлар гиалинизацияси, периваскуляр лимфоцитоз ва эндотелий пролиферацияси ривожланган 65% беморларда учрайди.

Тромбозлар ва васкулитлар – 15% гача учрайди.

Инфаркт ва геморрагиялар, бош мия пўстлоғининг ташқи қаватларида кузатилади.

Турли муаллифларнинг маълумотларига кўра, касаллик кам учрамайди, бу ҳар 100 минг аҳолига 5 тадан 250 та кишининг ТҚБ билан оғришига тўғри келади [2,4]. Аёллар эркакларга нисбатан 8-10 марта кўп касалликка чалинадилар. ТҚБ бир тизимнинг зарарланиши билан бошланиб, кейинчалик бошқа тизимларга тарқалиши мумкин, ёки бирданига бир нечта тизимнинг зарарланиши билан бошланиши мумкин. Шунинг учун ҳам баъзи ҳолларда ТҚБ ташхиси бир неча йилларгача кечикиб қўйилиши мумкин, айниқса касаллик эркакларда кузатилганида ҳамда бир белги билан намоён бўлганида вақтида ташхис қўйиш мураккаб бўлиши мумкин.

Қуйида бизнинг кузатувимизда бўлган ТҚБ ли бош мия зарарланиши билан оғриган бемор ҳақида маълумот берамиз.

*Бемор Т. 24 ёш*, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси (ТТАКТК) “Ревматология ва артология” бўлимига даволаниш мақсадида ётқизилди.

**Келгандаги шикоятлари** чап қўл ва оёқда ҳаракат чекланишига, АҚБ ошишига, бўғим ва мушаклардаги оғриқларга, ёноқ соҳасида қизил “капалаксимон” тошмаларга, озишга, соч тўкилишига, умумий ҳолсизликка.

**Анамнездан** ўзини 2019 йилдан бери касал деб билади. Турар жойида стационар ва амбулатор шароитда даволанган, аҳволи яхшилагмагач текшириш мақсадида 2017 йил декабрь ойида ТТАКТК га юборилган. Текширувлардан сўнг беморда Америка ревматологлари ассоциацияси (АРА 1982й.) томонидан қабул қилинган ташхис мезонларидан 7 таси аниқланган ва “Бириктирувчи тўқима тизимли касаллиги (БТТК). Тизимли қизил бўрича, ўткир ости

кечиши, фаоллик II, Тери, юрак, буйрак зарарланиши билан, нефротик синдром, гидрперикард, асцит. Симптоматик артериал гипертензия” ташхиси билан ревматология ва артрология бўлимида стационар шароитда даволаниш учун ётқизилган. Беморга касаллик фаоллигини инобатга олиб базис (патогенетик) даво мақсадида 1 кунда 60 мг преднизолон, 3 кунлик комбинирланган пульс-терапия (солу-медрол 1,0 3 марта, циклофосфан 1.0 бир марта) симптоматик даво фонида тавсия этилган. Бемор муолажани яхши қабул қилган, динамикада бемор шикоятлари камайган, аҳволи нисбатан яхшиланган. Бемор касалхонада давони тамомлаб, режали пульс-терапия (ҳар ойда 1 кунлик солу-медрол 1,0+циклофосфан 1,0) тавсия этилган, турар жой ва ихтисослаштирилган артрологик амбулатор даволаш бўлими шифокори назоратига чиқарилган. Бемор турар жой тиббиёт бирлашмасида ҳар ойда пульс-терапия муолажасини олиб турган.

2020 йил апрель ойида навбатдаги пульс-терапия муолажасини олаётганида қон босими кўтарилиб, чап қўл-оёқда қувватсизлик, гапириш қийинлиги, генераллашган тутқаноқ ҳуружлари кўринишдаги эписиндром, АҚБ 200/150 мм.сим.уст. гача кўтарилиши кузатилган. Бемор тезда реанимация бўлимига ётқизилган. Бемор невролог томонидан кўрилган.

Неврологик статус: кўз олмалари ҳаракати тўлиқ ҳажмда, қорачиқлар OD=OS, фотореакция сақланган, страбизм ва нистагм йўқ, валле нуқталари оғриқсиз, юзда ассимметрия, VII жуфт нерви марказий фалажлиги ўнгда, VIII жуфт эшитиш ўзгармаган, шовқинлар ва бош айланиши аниқланмайди, Ромберг ҳолатида текширишнинг иложи йўқ, IX-X жуфт нервлар, ютиш ва ютқин рефлекслари сақланган, юмшоқ танглай симметрик, фонацияда яхши қисқаради, тилча ўрта чизиқда. XI жуфт нерв, елкаларни кўтаради, боши қийшаймаган. XII жуфт нерв, тили чапга оғган, марказий фалажлик чапда, тилда атрофия, фибрилляр-фасцикуляр тортишишлар йўқ.

Ҳаракат сфераси, чап томонлама чуқур гемипарез, мушак кучи чап томонлама 1-2 балл, пай рефлекслари БР, ТР, ПР, АР ошган S>D, мушаклар тонуси қўл ва оёқда чап томонлама пасайган. Патологик рефлекслардан Маринеско-Радович S>D, Бабинский S>D. Чап томонлама гемигипестезия. Координатор синамаларни ўнг томонлама аниқ бажаради, чап томонлама чуқур гемипарез ҳисобига бажара олмайди, менингеал белгилар мусбат, олий нерв фаолияти: астено-невротик типда.

Невролог ташхиси: “Цереброваскуляр касаллик (ЦВК), Геморрагик инсульт, субарахноидал-паренхиматоз қон қуйилиш турида, ТҚБ фонида ривожланган”. Беморга керакли даво чоралари кўрсатилган: циклофосфан (тана вазнини ҳисобга олган ҳолда 1 курс учун 600 мг: 400 мг в/и томчилаб биринчи ҳафтада, 200 мг в/и томчилаб иккинчи ва кейинги ҳафталарда), метипред (250 мг в/и томчилаб 3 кун, кейин тана вазнини ҳисобга олган ҳолда преднизолон 40 мг: 20 мг эрталаб 7.00 да, 20 мг эрталаб 9.00 да), протон помпа ингибиторлари вена ичига томчилаб,

антибактериал терапия (цефепим), электролитлар балансини тузатиш, плазмотрансфузия, гемотрансфузия, геморрагик инсульт базис давоси. Бемор нисбатан қониқарли аҳволда касалхонадан чиққан.

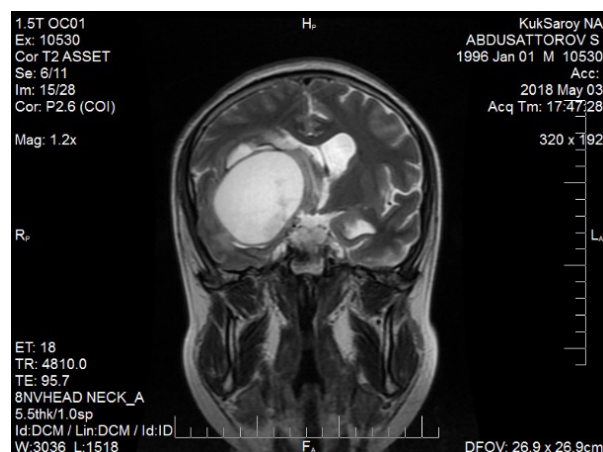
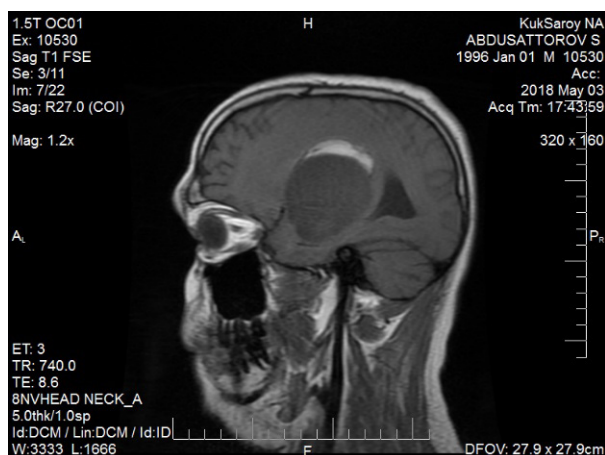
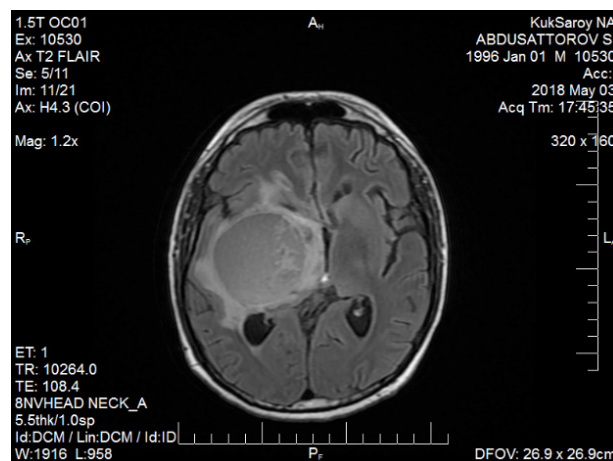
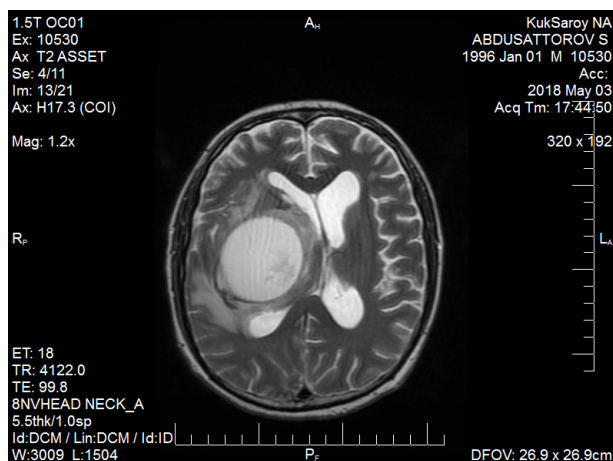
2018 йил май ойида ТТАКТК “Ревматология ва артрология” бўлимига юқоридаги шикоятлари билан ётқизилган. Кўрик вақтида бемор саволларга қийналиб жавоб беради. Умумий аҳволи оғир, оддий ҳаракатларни бажаришга ҳаракат қилади. Териси одатдаги рангда, қуруқ, тери фонида гиперкератоз соҳалари аниқланади. Юзи ойсимон. Бошнинг сочили қисмларида аллопеция соҳалари қайд этилади. Периферик ишлар кузатилмайди. Тана ҳарорати – 36.7°C. Нафас олиши бурун орқали, мустақил. Аускултацияда ўпкаларида сусайган везикуляр нафас. Қоннинг кислород билан тўйинганлик даражаси – 98%. Нафас олиш сони минутига 17 та. Юрак тонлари бироз бўғиқлашган, ритмик. Юрак қисқаришлар сони минутига 90 та. Артериал қон босими 150/100 мм.сим.уст. га тенг. Қорни юмшоқ, палпацияда оғриқсиз. Жигар ва талоқ катталашмаган. Туртки симптоми 2 томонлама манфий. Ич келиши ва диурез мустақил.

Неврологик статус: кўз олмалари ҳаракати тўлиқ ҳажмда, қорачиқлар OD=OS, фотореакция сақланган, страбизм ва нистагм йўқ, валле нуқталари оғриқсиз, юзда ассимметрия, VII жуфт нерви марказий фалажлиги ўнгда, XII жуфт нерв, тили чапга оғган, марказий фалажлик чапда, тилда атрофия, фибрилляр-фасцикуляр тортишишлар йўқ.

Ҳаракат сфераси, чап томонлама чуқур гемипарез, мушак кучи чап томонлама 1-2 балл, пай рефлекслари БР, ТР, ПР, АР ошган S>D, мушаклар тонуси қўл ва оёқда чап томонлама ошган. Патологик рефлекслардан Маринеско-Радович S>D, Бабинский S>D. Чап томонлама гемигипестезия. Координатор синамаларни ўнг томонлама аниқ бажаради, чап томонлама чуқур гемипарез ҳисобига бажара олмайди, менингеал белгилар манфий, олий нерв фаолияти: астено-невротик типда.

**Лаборатор** таҳлиллари: Умумий қон таҳлилида - панцитопения. Умумий сийдик таҳлили белгиларига кўра – нефрит белгилари (лейкоцитурия, эритроцитурия, протеинурия). Қон биохимик таҳлили: умумий оксил 69,8, мочевина 12,3, креатинин 144,6 мкмол/л.

**Бош мия магнит резонанс томографияси (МРТ)** белгиларига кўра ўнг перивентрикуляр соҳада базал ядролар проекциясида ички капсула, таламусда чегаралари аниқ, мия ичида 56 мм диаметрдаги ногомоген кистоз ҳосила аниқланади, ўрта мия атрофидаги мия тўқималарининг перифокал шиши, унинг олдида 29x10 мм ўлчамдаги ва юқориги латерал чегарада 47x38x26 мм.ли гемосидероз майдон аниқланади. Ўнг ён қоринча торайган, ўрта структура 12 мм чапга силжиган, ён қоринчалар ассимметрияси, Монро тешиги сатҳида олдинги шохи чапда 12 мм, ўнгда 7 мм, 3-қоринча 5мм. Силвия сув йўли ва 4-қоринча ўзгаришсиз. Ўнг яримшарлар атрофидаги субарахноидал соҳа бироз кенгайган, цистерналар ўзгаришсиз (1-расм).



1-расм. Бемор Т. бош мия МРТси (ТҚБ фонида геморрагик инсульт)

### Хулоса

Ўнг перивентрикуляр соҳада мия ичи ҳажмли кистоз - геморрагик ўчоқлар МРТ белгилари. Дисциркулятор энцефалопатия. Бош мия катта ярим шарлари ўртача атрофияси.

Анамнез маълумотлари, касалликнинг клиник кўринишини, лаборатор-инструментал текширув хулосалари, нейровизуализация натижаларини ҳисобга олган ҳолда қуйидаги **ташхис** қўйилди:

**Асосий:** БТТК. Тизимли қизил бўрича, ўткир ости кечиши, фаолликнинг юқори даражаси.

**Ёндош:** ЦВК, Геморрагик инсульт, субарахноидал-паренхиматоз қон қуйилиш фонида ривожланган.

**Асорати:** Сурункали гормонга боғлиқлик. Сурункали буйрак касаллиги 3 В босқич. (КФТ 43.5)

Ўтказилган муолажалар фонида беморнинг аҳволи сезиларли даражада яхшиланиши қайд этилган. Бемор ҳушида, саволларга аниқ жавоб беради. Нафас олиши мустақил, бурун орқали, аускултаци-яда везикуляр нафас, юрак тонлари аниқ, ритмик, АҚБ 130/90 мм сим. уст. пулс 80 та минутига, қорни юмшоқ, оғриқсиз. Неврологик статусда чап томонлама чуқур гемипарез сақланган, чап томонлама мушқлар тонуси ошган, патологик рефлекслар сақланган. Бемор базис иммуносупрессор даво, нейрометаболик, кардиометаболик дори воситаларини, гипотензив ва антиагрегант давони давом эттирмақда. Нейрореабилитация ва даволовчи жисмоний тарбия тадбирлари амалга оширилмоқда.

Бемор доимий назоратда, ҳар 6 ойда ТТАКТҚда “Ревматология ва артрология” бўлимида стационар шароитда даволанади, мунтазам невролог Д назоратида туради. Неврологик статусда ҳам ижобий томонга ўзгаришлар кузатилади. Беморда дастлабки шикоятлари камайган.

Юқорида айтиб ўтилганларга асосланиб, ҳар бир клиник ҳолатга мултидисциплинар ёндашиш керак, деб хулоса қилиш мумкин, бу эса кенг қамровли текширув, ташхис қўйиш, самарали терапияни белгилаш, даволаш натижаларини яхшилаш ва беморларни кейинги реабилитация қилиш имкониятини беради.

### Адабиётлар

1. Иванова М.М. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования). Терапевтический архив. -2011.-№ 50.-С. 25-29.
2. Мухаммадиева С.М. Тизимли қизил бўрича касаллиги муаммолари. Монография. Т.2020.-132 бет.
3. Пизова Н.В., Шилкина Н.П., Спирин Н.Н. Иммунные повреждения нервной системы при некоторых формах ревматических заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии.- 2015.-№ 105(2). -С.73-78.
4. Файзулина Д.Л., Шпрах В.В. Поражение нервной системы при системной красной волчанке. Сибирский медицинский журнал. -2009.-№ 7.-С. 5-9.
5. Feldman C.H. Hiraki L.T, Liu J., Fisher M.A., Solomon D.N., Alarcon G.S. Winkelmayr W.C., Costenbader K.H. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Arthritis Rheum. -2013. -№65 (3).-P.753-63.doi: 10.1002/art.37795



6. Mohan C., Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Nature Reviews Nephrology.- 2015.-№11.-P.329-341. doi:10.1038/nrneph.2015.33

7. Rahman A., Isenberg D.A. Systemic Lupus Erythematosus. New Engl J Med. -2018. -№358.-P. 929-939. Doi: 10.1056/NEJMra071297

8. Ramos-Casals M., Nardi N., Lagrutta M., et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. Medicine (Baltimore). -2006. -№85 (2).-P. 95-104. Doi:10.1097/01.md.0000216817.35937.70

9. Roberts D.M., Anderson A.L., Hidaka M., Swetenburg R.L., Patterson C., Stanford W.L., Bautch V.L. A vascular gene trap screen defines RasGRP3 as an angiogenesis-regulated gene required for the endothelial response to phorbol esters. Molecular and cellular biology.- 2014.- №24. -24p. 10515-10528. Doi:10.1128/MCB.24.24.10515-10528.

10. Sang A., Zheng Y.-Y., Morel L. Contributions of B cells to lupus pathogenesis. Molecular Immunology. -2014.-№62 (2).-P.329-338.

11. Toubi E., Kessel A., Bamberger E., Golan T.D. Systemic Lupus Erythematosus Vasculitis: A Current Therapeutic Over-

view CurrTreat Opt Card Med. -2004.-№ 6 (2).-P.87-97.

## **ТИЗИМЛИ ҚИЗИЛ БЎРИЧА КАСАЛЛИГИДА ГЕМОМРАГИК ИНСУЛЬТ УЧРАШИ (КЛИНИК ҲОЛАТ)**

Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М., Зияева Ф.К., Исмаилов А.Н., Янгибоев А.К.

*Тизимли қизил бўрича – сурункали касаллик бўлиб, бунда иммунитетни бошқаришда қўплаб нуқсонлар аниқланади. Тизимли қизил бўрича тарқалиши 100000 аҳолига 12,5 дан 40 гача бўлиб, репродуктив ёшдаги аёлларда нисбатан қўп кузатилади. Тизимли қизил бўричада асаб тизимининг шикастланиши 25 – 85% беморларда учрайди ва васкулопатия, тромбоз, қон кетиши ва антитаналарнинг бош мия тўқималарига бевосита зарар етказилиши билан боғлиқ бўлади.*

**Калит сўзлар:** тизимли қизил бўрича, цереброваскуляр касаллик, геморагик инсулт.

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ – OVERLAP-СИНДРОМ: ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА

Садикова С.И., Умарова Г.К.

## AMALIYOTDAGI HODISA - OVERLAP SINDROMI: SHEGREN KASALLIKDAGI BIRLAMCHI SKLEROZIV HOLANGIT

Sadikova S.I., Umarova G.K.

## CASE FROM PRACTICE - OVERLAP SYNDROME: PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS IN SJOGREN'S DISEASE

Sadikova S.I., Umarova G.K.

Ташкентская медицинская академия, Клиника "Akfa medline"

*Tibbiyotda autoimmun sindromi, yoki overlap-sindromi mavjud bo'lib, bemorlarning ikkita umumiy patogenezga ega bo'lgan turli autoimmun kasalliklari yoki tizimli kasallarni bo'lishini bildiradi. Maqolada adabiy ma'lumotlar va o'z tajribamizni hisobga olgan holda Shegren kasalligi (ShK) va birlamchi sklerozlashgan xolangit (BSX) kasalliklarini tashxislash ko'rsatkichlari mezonlari keltirilgan. Autoimmun sindromini davolash uchun tavsiya etiladigan prednizolon, azatioprin va ursodeksiol kislotalarining eng qulay moslamalari va dozalari ko'rib chiqilgan.*

**Kalit so'zlar:** autoimmun sindromi, diagnostika, AIG/BSX, Shegren kasalligi, klinika, gistologiya, davolash.

*In medicine, there is such a phenomenon as cross autoimmune syndrome, or overlap syndrome, and overlap syndrome itself means that one patient exhibits signs of two different autoimmune liver diseases and systemic connective tissue diseases that probably have a common pathogenesis. The article, taking into account literature data and our own observation, provides diagnostic criteria for various cross-syndromes: Shegren's disease (ShD) and primary sclerosing cholangitis (PSC). The most appropriate combinations and doses of prednisolone, azathioprine and ursodeoxycholic acid recommended for the treatment of crossover syndrome are considered.*

**Key words:** cross syndrome, definition, diagnosis, AIG/PSC overlap syndromes, Shegren's disease, clinical picture, histology, treatment.

Overlap syndroms – это наличие у одного больного клинических, биохимических, серологических и/или гистологических признаков, характерных для аутоиммунных заболеваний [9,10]. Термин «перекрестный синдром» (ПС) был введен для обозначения вариантных форм аутоиммунного гепатита (АИГ). Большинство авторов представляют перекрестный синдром как сочетание двух аутоиммунных заболеваний

Известно, что основные аутоиммунные заболевания печени – аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – нередко проявляются рядом внепеченочных поражений, обусловленных также аутоиммунными реакциями [1,4,7]. При этом манифестация заболевания артралгиями, лихорадкой, миалгией или миопатией, полинейропатией, кожным геморрагическим васкулитом, сухим синдромом, поражением щитовидной железы, сердца, почек встречается у 20-40% пациентов [2,3,6].

Следует отметить, что у ряда больных отмечается сочетание аутоиммунного заболевания печени (АИГ, ПБЦ, ПСХ) с системными заболеваниями соединительной ткани: системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным артритом (РА), болезнью Шегрена (БШ), системной склеродермией (ССД), а также с воспалительными заболеваниями кишечника – язвенным колитом и болезнью Крона.

У больных системной склеродермией высок риск развития первичного билиарного цирроза, а при системной красной волчанке вероятность раз-

вития аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза низкая [8].

На сегодняшний день сведения об этиологии, патогенезе и эффектах используемой при overlap-синдромах терапии противоречивы. Так, данные статистики свидетельствуют о том, что на фоне лечения иммуносупрессорами умирают или подвергаются трансплантации печени более 30% пациентов [1,3]. Необходимо учитывать, что пациенты с ПСХ относятся к категории повышенного риска билиарного сепсиса, а это значительно ограничивает возможности применения в терапии кортикостероидов и азатиоприна [5]. Диагностика поражения печени при болезни Шегрена, помимо тщательного анализа клинических данных с оценкой спектра аутоантител, характерных для обоих заболеваний, также требует морфологической характеристики изменения печени.

Мы наблюдали больную, которая длительное время страдала системным заболеванием соединительной ткани – БШ с развитием вариантной формы АИГ ПСХ.

**Случай из клинической практики.** Больная А., 48 лет, поступила в отделение терапии клиники университета Akfa Medline с жалобами на сильнейший кожный зуд, усиливающийся по ночам, бессонницу, тяжесть в правом подреберье, желтушность кожи и склер, сухость в глазах, сухость во рту, затруднение при глотании, зябкость ног, головокружение, снижение аппетита, выраженную слабость, повышенную утомляемость.

Из анамнеза: в возрасте 22 лет появились рецидивирующий конъюнктивит, сухость и ощущение

ние песка в глазах, уменьшение количества слезной жидкости, сухость во рту. В 2004 г. присоединились рецидивы паротита, появился распространенный кариес с разрушением эмали зубов, эпизодически отмечался субфебрилитет, сердцебиение, тремор кистей рук, увеличение СОЭ до 50 мм/ч. С этого времени больная находилась под наблюдением в СКАЛ ревматологии и в связи с поздней стадией БШ с генерализованным сухим синдромом постоянно получала преднизолон (5-10 мг/сут). Далее появились немотивированная нарастающая мышечная слабость вплоть до полной обездвиженности, выпадение волос, ломкость ногтей, упорные запоры. Диагностирован аутоиммунный тиреоидит с явлениями гипотиреоза и гипотиреоидной миопатии, в связи с чем доза преднизолона увеличена до 40 мг/сут с положительным эффектом – исчезли проявления миопатии. В 2010 г. появились артралгии, мышечная слабость, онемение и побледнение пальцев ног, диагностированы синдром Рейно, полиневропатия. С 2004 по 2015 гг. больная принимала поддерживающие дозы преднизолона (5 мг/сут).

В январе 2015 г. остро развилась желтуха, появились кожный зуд, темная моча и обесцвеченный стул. В инфекционном стационаре исключена вирусная причина желтухи. Больная госпитализирована в отделение гастроэнтерологии с диагнозом хронического активного гепатита. При поступлении в клинику также сохранялись жалобы на сухость в глазах, отсутствие слезной жидкости, сухость во рту, затруднение при глотании, зябкость ног и эпизоды побледнения пальцев ног на холоде.

При осмотре состояние средней тяжести, индекс массы тела (ИМТ) 22, лунообразное лицо, гипертрихоз, периферических отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений – 76 в минуту, артериальное давление 100/60 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется; диуреза нет. В крови АСТ 1,5 нормы, АЛТ 4 нормы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТ) 14 норм, общий билирубин 1,5 нормы,  $\gamma$ -глобулины 22 г/л, ревматоидный фактор (РФ) 1:640. При УЗИ органов брюшной полости паренхима печени незначительно уплотнена. Визуализируются нерасширенные желчные протоки в левой доле, в правой – несколько гемангиом размером 8-11 мм. Желчный пузырь не увеличен, камней нет. Поджелудочная железа, селезенка, вены портальной системы не изменены. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен эрозивный бульбит. Выполнена биопсия печени: на препарате печени выявлены признаки формирования цирроза: дольковое строение сохранено не везде. Гепатоциты в состоянии умеренно выраженной гидропической дистрофии. Портальные тракты склерозированы, от них отходят тяжи и отсекают от долек части гепатоцитов с формированием ложной монобульбарной дольки. Прослойка соединительной ткани пронизана клеточными элементами, среди которых имеются лейкоциты. В разных частях обычных и ложных долек скопление клеточного инфильтрата на месте погибающих гепатоцитов.

**Заключение:** Морфологическая картина формирующегося цирроза печени, процесс активный, значительно выражен лобулярный компонент.

Заболевание трактовалось как хронический активный гепатит на стадии формирующегося цирроза печени с системными проявлениями: синдром Шегрена, поражение щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз), синдром Рейно, полинейропатия, длительно леченный малыми дозами преднизолона. С учетом активности печеночного процесса доза преднизолона увеличена до 20 мг/сут, к терапии добавлен азатиоприн (25 мг/сут), который был отменен через 2 месяца из-за плохой переносимости (тошнота, рвота). С 2020 г. доза преднизолона уменьшена до 5 мг/сут. В связи с наличием лабораторных признаков выраженного холестаза начата терапия урсофальком (500 мг/сут). Эндокринологом выявлен субклинический гипотиреоз, рекомендован прием L-тироксина (50 мкг/сут). В связи с низкой активностью заболевания печени (АСТ 1,5 нормы, АЛТ 2 нормы, ГГТ 12-8 норм, ЩФ 5-2 нормы, общий билирубин 1,5-2 нормы) и умеренными клиническими проявлениями БШ (наличие сухого синдрома, повышенной утомляемости, периодических обострений суставного синдрома) продолжено лечение преднизолоном в низких дозах (5 мг/сут).

Объективно: При осмотре кожные покровы темной окраски, сухие, «пальмарная эритема». Явления сухого кератоконъюнктивита и ксеростомии. Двустороннее увеличение околоушных слюнных желез. Пальпируются единичные подчелюстные и подмышечные лимфатические узлы диаметром до 2-х см. В легких дыхание везикулярное, в базальных отделах с обеих сторон отчетливо выслушивается крепитация. Тоны сердца ясные, частота сердечных сокращений 62 в мин, артериальное давление 130/70 мм рт. ст. Печень не пальпируется, размеры по Курлову 10-8-7 см, селезенка не величена, длинник 8 см.

Анализы: СОЭ – 30 мм/ч, ЩФ – 2 нормы, билирубин общ. – 5 норм, прямой билирубин 3 нормы, непрямой билирубин – 2 нормы, ГГТП – 5 норм, АСТ – 1,5 нормы, АЛТ – 1,5 нормы,  $\gamma$ -глобулины – 15 г/л, Ig G – 2250 мг/дл, РФ отр., анти Ro(SS-A) – положит., антинуклеарные антитела (АНА) – 1:40, антимиохондриальные антитела (АМА) – 1:80. Продолжена терапия метипредом (4 мг/сут), урсосаном (750 мг/сут).

После лечения при обследовании (ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости) признаков портальной гипертензии не выявлено.

Диагноз пересмотрен как вариантная форма АИГ-ПСХ на стадии цирроза печени в сочетании с БШ и аутоиммунным тиреоидитом с явлениями гипофункции щитовидной железы, синдромом Рейно, полиневропатией, артралгиями и артритами, длительно леченная глюкокортикостероидами и урсофальком и L-тироксинами (50 мкг/сут). При динамическом обследовании сохранялись слабость, синдром Рейно. При лабораторном обследовании показатели печеночных функциональных тестов, общего билирубина,  $\gamma$ -глобулина в норме; СОЭ 15 мм/ч. РФ отрицательный.

**Лечение перекрестного синдрома БШ/ПСХ  
с преобладанием признаков по гистологическим и клиническим данным**

Лекарственный препарат	Ежесуточный прием	Продолжительность приема, мес.
1-й вариант: - УДХК (урсосан) - преднизолон - или метипред - УДХК (урсосан) - преднизолон - или метипред	10-15 мг/кг массы тела 15 мг 8-16 мг 10-12 мг/кг массы тела 5 мг 4 мг	6-8  4-6, при необходимости постоянно
2-й вариант: - УДХК (урсосан) - преднизолон - азатиоприн*	10-15 мг/кг массы тела 10 мг 50-100 мг	

**Примечание.** \*Сочетание УДХК (урсосан) и азатиоприна при противопоказаниях к глюкокортикоидной терапии.

Таким образом, у 48-летней больной заболевание впервые манифестирует в 22-летнем возрасте признаками сухого синдрома, а затем развертывается клиника системной болезни: аутоиммунный тиреоидит с гипопункцией щитовидной железы и гипотиреоидной миопатией, субфебрилитет, синдром Рейно, полинейропатия, артралгии и артриты, укладывающиеся в клиническую картину БШ. Поражение печени по типу острого гепатита присоединилось на 29-м году наблюдения и характеризовалось признаками формирующегося цирроза печени (по данным биопсии печени) в исходе вариантной формы АИГ (умеренные синдром цитолиза и гипергаммаглобулинемия, положительные АНА, АГМ, эффект глюкокортикостероидов) и первичного билиарного цирроза (высокие показатели холестаза, положительные АМА). Длительная (26 лет) иммуносупрессивная терапия в комбинации с урсофальком в течение 8 лет определяет низкие темпы прогрессирования болезни, отличительной характеристикой которой является наличие внепеченочных проявлений на всем протяжении заболевания. В настоящее время признаков активности вариантной формы АИГ-ПСХ, как и БШ, нет. Продолжает прием метипреда и урсофалька в минимальных поддерживающих дозах.

Таким образом, наше наблюдение позволяет утверждать, что больные с системными заболеваниями соединительной ткани относятся к группе риска развития аутоиммунного поражения печени. Риск развития поражения печени у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани неодинаков и варьирует в зависимости от первичного аутоиммунного поражения. Так, у больных с болезнью Шегрена существует высокая вероятность развития как аутоиммунного гепатита, так и первичного билиарного цирроза.

#### Литература

1. Апросина З.Г., Тареева И. Е. О так называемом люпоидном гепатите // Тер. арх. – 1963. – №8. – С. 1-18.
2. Бурневич Э., Лопаткина Т., Абдурахманов Д. Внепеченочные проявления хронических диффузных заболеваний печени // Врач. – 2001. – №3. – С. 26-29.
3. Кан В.К. Первичный склерозирующий холангит // Рос. журн. гастроэнтерол. и гепатол. – 1994. – №2. – С. 47-55.

4. Мухин Н.А., Апросина З.Г., Лопаткина Т.Н. и др. Аутоиммунный гепатит. Клинический разбор в клинике им. Е.М. Тареева // Клин. гепатол. – 2007. – №4. – С. 37-42.

5. Филатова А.Л. Клиническая характеристика аутоиммунного гепатита // Клин. гепатол. – 2005. – №1. – С. 28-30.

6. Филатова А.Л., Апросина З.Г. Внепеченочные проявления аутоиммунного гепатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – №5. – С. 89.

7. Abraham S., Begum S., Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 123-129.

8. Csepregi A., Szodoray P., Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjogren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up // Scand. J. Immunol. – 2002. – Vol. 56. – P. 623-629.

9. Csepregi A., Zeher M., Luettig B. et al. Autoantibodies against 2-oxoacid dehydrogenase complex in primary Sjogren's syndrome. Are they early markers of PBC? // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 28. – P. 227.

10. Efe C., Ozaslan E., Nasiroglu N. et al. The development of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome during the course of connective tissue diseases: report of three cases and review of the literature // Dig. Dis. Sci. – 2010. – Vol. 55. – P. 2417-2421.

#### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ – OVERLAP-СИНДРОМ: ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА

Садикова С.И., Умарова Г.К.

*Перекрестный аутоиммунный синдром, или overlap-синдром означает, что у одного больного имеются признаки двух различных аутоиммунных заболеваний печени и системных заболеваний соединительной ткани имеющих, вероятно, общий патогенез. С учетом данных литературы и собственного наблюдения приводятся диагностические критерии различных перекрестных синдромов: Болезни Шегрена и первичного склерозирующего холангита. Рассматриваются наиболее целесообразные сочетания и дозы преднизолона, азатиоприна и урсодезоксихолевой кислоты, рекомендуемые для лечения перекрестного синдрома.*

**Ключевые слова:** перекрестный синдром, определение, диагностика, перекрестные синдромы АИГ/ПСХ, болезнь Шегрена, клиника, гистология, лечение.

## MODERN TREATMENT OF ADVANCED THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Uralov R.Sh., Uralova O.E.

## СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Уралов Р.Ш., Уралова О.Е.

## REVMATOID ARTRIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA TROMBOTSITOPENIK PURPURANI ZAMONAVIY DAVOLASH

O'ralov R.Sh., Uralova O.E.

Samarkand State Medical University

*Освещены этиология, патогенез, клиника, диагностика и современные методы лечения тромбоцитопенической пурпуры у женщин, беременных и детей, а также описано действие аспириносодержащих препаратов для лечения и профилактики осложнений тромбофилии в период COVID-19.*

**Ключевые слова:** тромбоцитопеническая пурпура, ревматоидный артрит, иммунитет, COVID-19, иммуноглобулины.

*Ushbu maqolada ayollar, homilador ayollar va bolalarda trombositopenik purpuraning etiologiyasi, patogenezi, klinik ko'rinishi, diagnostikasi va hozirgi davolash usullari, shuningdek, COVID-19 pandemiyasi davrida trombofiliya asoratlarni davolash va oldini olish uchun aspirinni o'z ichiga olgan dori-darmonlarni qabul qilayotganlar tasvirlangan.*

**Kalit so'zlar:** trombositopenik purpura, revmatoid artrit, иммунитет, COVID-19, immunoglobulinlar.

**T**hrombocytopenic purpura (TP) is a disease characterized by thrombocytopenia, which has been isolated and developed in the past for no apparent reason. The German scientist Paul Gottleb Verlgof described this pathology in 1735 as the "Verlgof's disease". Platelets have the ability to support the structure and function of the microtubule circuit and are self-adhesive due to their adhesive aggregation properties when the veins are damaged. Participates in the process of blood clotting, forming platelets, contains fibrinolysis inhibitors in the granules of platelets, causing spasm of damaged vessels. As a result of thrombocytopenia develops mild, moderate, severe microcirculatory hemorrhagic syndrome.

**Epidemiology.** The incidence of STIs is 1.6: 10,000 per year among the population. According to some authors, it is more common in women, while in others it is indistinguishable.

**Classification.** There are two ways to go about it • Acute TP (lasting less than 6 months); • Chronic (more than 6 players); Refractory TP distinguishes thrombocytopenia from GKS splenectomy with resistance to adequate therapy. Etiology and pathogenesis. The etiology is unknown. The pathogenesis of PIT is still unclear, but platelets wrapped in antibodies undergo high phagocytosis by cells of the reticuloendothelial system, resulting in a decrease in platelet survival. However, not all patients have antiplatelet antibodies. Another possible development of PIT is called T-cell cytotoxicity, a complement due to the effect of antibodies. platelet lysis and suppression of megakaryocyte production under the influence of antibodies are observed. Antiplatelet anti ies have been developed against unchanged platelet antigens. Most antibodies are free and the most immunogenic platelets are against the membrane oxylys-glycoproteins IIb/IIIa and Ib/IIar, while most of the autoan-

tibodies are from the IgG class and IgM. Autoantibodies on the basis of the distribution of the disease Unchanged platelets impair the immune system's tolerance to antigens. As a result, the amount of antibodies against glycoproteins in the cytoplasmic membranes of platelets increases sharply. The main mechanism of thrombocytopenia in STIs is early and intense platelet death, which shortens their lifespan from 8-10 days to 1-2 days in severe cases for several hours. Clinical signs and symptoms The clinical picture of ETP is characterized by light and heavy discharge of petechial discharges. In 80% of these cases, clinical manifestations occur in 2-8 weeks. On the third floor, the disease is more severe. Distribution of clinical manifestations of hemorrhagic syndrome in TP: • Petechiae, mild bruises and ecchymosis on the skin and mucous membranes; • Light and heavy landslides (large landslides from property, nose, uterus and others). Antibody degradation of platelets has led to an increase in the production of young platelets. They are effective in controlling hemostasis. Therefore, the incidence of hemorrhagic syndrome in patients with ETP is much more pronounced than in other etiological types of thrombocytopenia. In platelets, the platelet count was  $10 \times 10^9 / l$ , and severe hemorrhages were observed. Complications In 40% of patients, peripheral hemorrhage is less than  $10 \times 10^9 / l$ , mainly due to MIT, kidneys, and intracranial hemorrhage. Failures in untreated TPs accounted for about 5%. Increased platelet counts in the treatment of STIs severely reduce the risk of developing severe hemorrhagic syndrome. But spontaneous remission is no exception. Diagnostic methods Diagnosis of TP is based on the characteristic picture of hemorrhagic syndrome, laboratory and instrumental examinations.

**The diagnostic criteria** for PIT include

- General landing analysis; platelet counts;

- Identify anti-platelet antibodies (considered one of the most effective methods);
- Diagnosis of platelet-associated IgG. (One of the most sensitive ways to differentiate immune and non-immune thrombocytopenia, which is characterized by specificity);
- Determination of blood soluble glycoalyctin concentration;
- Identify the marker for HIV infection and viral hepatitis;
- Denial of Connie Dangerous Asthma and MMS in Patients Over 60 puncture or trepanbiopsy of red blood cells;
- Ultrasound examination of the abdomen.

Examination of peripheral blood reveals severe thrombocytopenia (usually less than  $10 \times 10^9 / l$ ). Other indicators do not change much. At the red bone puncture, the cell composition was normal and the number of megakaryocytes increased. In trepanbiopiat, the structure of red blood cells and cell composition is normal, the number of megakaryocytes increases. Direct and indirect testing of antiplatelet antibodies revealed an increase in the amount. In 80-85% of cases by the direct method. Indirectly by 50-65%. In STIs, the concentration of soluble glycoalcin in the blood is found to be normal or sharply increased. An important criterion for the diagnosis of PIT is the absence of clinical manifestations of other pathologies (lymph nodes, liver and undivided organs and systems without changes).

**Differential diagnosis.** Differential thrombocytopenia is associated with the presence of thrombocytopenia.

- Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP);
- Iris thrombocytopenia and thrombocytopathy;
- Thrombocytopenia balance;
- DV-induced thrombocytopathic balance;
- Hemolytic-uremic syndrome balance;
- DVS syndrome;
- Bacteria and viral infections (with hepatitis, HIV and other induced platelets);
- With hypersplenism
- With hemablastosis and MDS;
- With aplastic anemia;
- With acute isolated megakaryocyte aplasia.

**Clinical recommendations.** The main goal of treatment of PIT is to increase the platelet count from  $30 \times 10^9 / l$  in patients with more sedentary life, and from  $50 \times 10^9 / l$  in patients with more active life. Previously, the analysis of the effectiveness of TP treatment was based mainly on an uncontrolled series of clinical trials. Therapeutic analyzes, on the other hand, were largely based on expert opinions. Acute immune thrombocytopenic purpura The pathogenic treatment of acute TP consisted of glucocorticosteroids, immunoglobulins, plasmapheresis, and the use of splenectomy based on vital signs. Treatment with GCS The main method of treatment of acute STIs is monotherapy with GCS. GCS reduces the phagocytosis of platelets coated with antibodies and the production of autoantibodies. GCS also strengthens capillaries, resulting in a decrease in platelets in the peripheral cortex, despite the recent distribution of platelets. GCS is prescribed for drinking, as well as in the form of prolonged or pulse therapy intravenously. Methylprednisolone

1000 mg intravenously daily for 3 days or 1 mg/kg/day after taking prednisone before breakfast. This course of treatment lasts from 2 weeks to 6 months. The frequency of achieving a clear outcome ranges from 14% to 50%, the partial response from 2% to 40%, and if steroids are used as initial therapy, the full response is maintained in 14-32% of patients after discontinuation of GCS. Treatment with immunoglobulin In severe cases, patients should be instructed to inject immunoglobulin into the vein. A normal human immunoglobulin can be administered intravenously 400 mg/kg/day for 1 time for 5 days or a normal human immunoglobulin can be administered intravenously 1000 mg/kg/day 1 time per day for 2 days. Immunoglobulins induce platelet count more than  $50 \times 10^9 / l$  in 70% of patients. According to local guidelines, GCS was treated with immunoglobulins and platelet concentrations by transfusion.

**Splenectomy.** Splenectomy has lost its role in the treatment of STIs due to the role of GCS. At present, splenectomy is performed in adults 6 months after the onset of the disease, and in children after 12 months. In exceptional cases, acute splenectomy can be used to treat life-threatening hemorrhages. After splenectomy, remission accounted for 82%. The mortality rate after laparotomy splenectomy is 1%, and the mortality rate after laparoscopic procedure 0.2%. At present, the thoracotomic method is used in some cases. This method can be implemented only in the centers using innovative technologies. The patient is specially prepared for splenectomy and the dose of GCS is increased before the surgical treatment. Patients are kept in sterile rooms. Taking into account the presence of divorces in the intestinal tract during surgical treatment in 15% of cases, additional divorces are removed after careful examination. Plasmapheresis Intensive Plasmapheresis was performed in a small number of cases.

Patients with STIs underwent the following treatment treatments without monotherapy with GCS:

- **Splenectomy,**
- **Cytostatic drugs,**
- **Monoclonal antibodies,**
- **Treatment with immunomodulators.**

Treatment with monaoclal antibodies. Monoclonal antibodies are used in the treatment of chronic and refractory TP. D Alemtuzumab with intravenous or subcutaneous injection: • 1 day-3 mg • 2 days-10 mg • 3 days-30 mg • 30 mg 3 times a week for 12-18 weeks or • D Retuximab intravenously 375 mg/m<sup>2</sup> once a week for 4 weeks. Alemtuzumab is given after premedication.

Ketoprofen intravenously 2 ml 1 time or paracetamol 1g once 1 In case of acute febrile reaction: Hydrocortisone 100 mg intravenously 1 time. Treatment with rituximab was effective in 23% to 100%, and in 32% of patients the results persisted for 1 year. Half of them underwent splenectomy. Complete and partial results of treatment with alemtuzumab were observed in 44% to 80% of patients. Treatment with immunosuppressive and cytostatic drugs. Take azathioprine 1-4 mg/kg/day (the usual method is 150 mg/ day) once a day. The duration of treatment is individual (up to 18 weeks) or Cyclosporine 5-6 mg/kg/day for 3 to 6 months. The

dose of cyclosporine is adjusted based on the amount of leukocytes in the blood. Response time varies from 2 to 6 months. However, the effectiveness should be evaluated 6 months after treatment. The frequency of full and partial response ranges from 17 to 71% and from 5 to 83%, respectively. With a positive result, treatment can last up to 18 months. Cytostatic DVs are prescribed when TP is severe. Winblastin 5 weeks, once a week, intravenously 0.1 mg/kg/day, after 2 weeks the same scheme is repeated. There is a 1-month break between intervals, to achieve a full or partial response, or Vincristine 1-2 mg/kg/day intravenously for 1 week or so Cyclophosphamide is given intravenously at 1-2 mg/kg/day (usually 150 mg/day) for up to 3 months until platelet counts return to normal. Vinkristin inhibits the function of phagocytic cells, leading to a decrease in platelet elimination and an increase in the number of platelets. The results of treatment with vincristine and vinblastine are known quickly (from 7 to 10 days). The frequency of complete and partial response is 0-55% and 17-44% of patients. Sometimes the answers are transitory in nature. The effectiveness of treatment with cyclophosphamide is known in 6-8 weeks. The frequency of complete and partial response is 34- 75% and 14-25% of patients. Treatment with interferon alpha In refractory TP, interferon alpha treatment is used. Interferon alpha skin asthma 3 million IU 3 times a week for 4 weeks. The treatment effect ranges from 0 to 100%.

**Treatment with danazol.** Used as an alternative. Danazol 200-800 mg/day orally for a long time. It is estimated that it restores the activity of T-suppressors, reduces the amount of antibodies and Fc-receptors, reduces the permeability of the capillary wall. Full and partial response in patients receiving danazol for 2 months is 60-67%. In patients with PIT, the effect of treatment is effective for up to 9 months. Treatment with colchicine In some cases, treatment with colchicine has a positive effect. To take colchicine 0.5-0.6 mg 2-3 m/day, the duration of treatment should not be less than 2 weeks. Decreased opsonized platelet clearance inhibits microtubule function in macrophages. After treatment with colchicine, the complete response rate is 14-67% and the partial response is 7-71%. Evaluate the effectiveness of treatment The full response is obtained when the platelet count exceeds  $150 \times 10^9 /l$ , and the partial response is obtained when the platelet count exceeds  $50 \times 150 \times 10^9 /l$ . In the treatment of TP, a good result is considered if the remission period lasts longer than 6 months. Complications and side effects of treatment Side effects of GCS • Medical Cushing's syndrome (slowly disappears when GCS is stopped) • Gram-negative sepsis • Aspergillosis Side effects of alemtuzumab • Rise in temperature • Cold • Nausea • Hypotension • Transmitter of pancytopenia • Extended lymphopenia • Opportunistic infections are observed Alemtuzumab is more effective when administered subcutaneously, and complications such as hypotension, nausea, and colds are rare.

Side effects of vincristine and vinblastine • Peripheral neutropenia • Alopecia • injuries Side effects of cyclophosphamide • Cytopenia • Hemorrhagic cystitis • Disorders in MIT • Secondary tumors • Secondary

infertility Side effects of azathioprine • Gut disorders • Secondary tumors in children Cyclosporine treatment has been shown to have toxic effects. This, in turn, leads to discontinuation of DV in 30% of patients. Side effects are associated with hepatotoxicity and nephrotoxicity. The most common symptoms are hypertension, hirsutism, tremor, headache and gum hyperplasia. Interferon alpha side effects • Flupsimon syndrome • Cytopenia • Cardiomyopathy, hypotension, tachycardia • Hepatotoxicity • Spiritual depression • Respiratory disorders are observed Side effects of danazol include weight gain or loss, lethargy, myalgia, liver dysfunction, skin rash, mild verilization. These side effects disappear in a few weeks if the dose is reduced or stopped. Ordering errors and unsubstantiated DVs Errors and unjustified ordering of DVs often occur as a result of incorrect diagnosis of PIT. Massive platelet aggregation does not eliminate the appearance of hemorrhagic syndrome, induces the production of autoantibodies against platelets. Fresh frozen plasma transfusions are less effective and allow the spread of transmissible infections. Consequences Proper and timely diagnosis of STIs and adequate treatment can change the outcome of the disease for the better. The recovery rate after splenectomy is 80-85% [1-7].

#### References

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. – М.: Ньюдиамед, 2005. – С. 31-35. 8
2. Clines D.B., Blanchette V.S. Immune thrombocytopenic purpura // New Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 995-1008. 1
3. Ibragimov Kh.I., Uralov R.Sh., Olimdjanova F.J., Ziyadullaev Sh.Kh. The risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying anti rheumatic drugs: a clinic based case control study // Front. Biosci. Landmark. – 2020. – Vol. 27, №2. – P. 201-205.2
4. Nakhoul I.N. et al. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura // Clin. Adv. Hematol. Oncol. – 2006. – Vol. 4. – P. 136-144. 3
5. Olsson B. et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // Nat. Med. – 2003. – Vol. 9. – P. 1123-1124.4
6. Stasi R., Provan D. Management of Immune thrombocytopenic purpura in adults // Mayo Clin. Proc. – 2004. – Vol. 79. – P. 504-522.5
7. Uralov R.Sh. et al. Immune thrombocytopenia associated with helicobacter pylori infection: pathogenesis, diagnosis and treatment // Учёные XXI века. – 2021. 6
8. Uralov R.Sh. et al. Some indicators of the hemostasis system in thrombocytopenia of drug and non-drug genesis in the clinic internal diseases // Учёные XXI века. – 2021. – С. 28-31. 7

#### MODERN TREATMENT OF ADVANCED THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Uralov R.Sh., Uralova O.E.

*This article describes the etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and current treatment of immunogenic thrombocytopenic purpura in women, pregnant women and children, as well as those who are currently taking aspirin-containing drugs for the treatment and prevention of thrombophilia complications during the COVID-19 pandemic.*

**Key words:** thrombocytopenic purpura, reumatoid arthritis, immunity, COVID-19, immunoglobulins.

---

**MUALLIFLAR UCHUN MA'LUMOT**  
**MAQOLALAR FAQAT YUQORIDA KO'RSATILGAN**  
**QOIDALARGA QAT'IY RIOYA QILINGAN HOLDA QABUL QILINADI!**

**QO'LYOZMANI TAYYORLASH QOIDALARI**

“Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi” jurnali 2 oyda 1 marta chop etiladi. Jurnalga respublika oliy o'quv yurtlari va tibbiyot markazlari xodimlari, qo'shni davlatlardan kelgan mutaxassislarning maqolalari qabul qilinadi.

Maqola kompyuterda Word dasturida yozilishi kerak. Hoshiyalar: yuqoridan va pastdan 2 sm, chapdan 3 sm, o'ngdan 1,5 sm asosiy shrift Times New Roman, asosiy matnning shrift o'lchami 14, qator oralig'i bir yarim, matnni kengligi bo'yicha tekislash, paragrafning chegarasi (qizil chiziq) 1,5 sm.

Sahifani raqamlash amalga oshirilmaydi. Rasmlar matnga kiritilishi, har bir rasmda rasm ostida imzo bo'lishi kerak.

Alifbo tartibida tuzilgan adabiyotlar ro'yxatiga muvofiq kvadrat qavs ichida [1,2] adabiyotlarga havolalar avval rus tilidagi, keyin chet tilidagi manbalar yoziladi. Adabiyotlar ro'yxati Davlatlararo standart talablariga muvofiq tuziladi.

TTA axborotnomasi jurnalida sarlavhalari mavjud:

**“Yangi pedagogik texnologiyalar”**

**“Sharhlar”**

**“Eksperimental tibbiyot”**

**“Klinik tibbiyot”**

**“Gigiena, sanitariya, epidemiologiya”**

**“Amaliyotchiga yordam”,**

**“Yoshlar tribunasi”.**

Maqolalar hajmi 20 bet, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati 40-50 manba. Maqolalarga sharh uchta tilda (o'zbek, rus, ingliz) sharh maqolalari kalit so'zlar bilan (3-5) 0,3-05 sahifadan oshmasligi kerak.

“Eksperimental tibbiyot”, “Klinik tibbiyot”, “Sanitariya, gigiena, epidemiologiya” (o'z materiali) bo'limlarida nashr etish uchun mo'ljallangan maqolalar hajmi - 9-12 bet, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati - 12-15 manbadan ko'p bo'lmagan. alifbo tartibida. O'z materiallarini o'z ichiga olgan maqolalarga izohlar tuzilgan bo'lishi kerak, ya'ni. o'z ichiga oladi (qisqacha): maqsad, material va usullar, natijalar, xulosalar, kalit so'zlar. Ular, shuningdek, uch tilda tuziladi.

Ilmiy maqolani loyihalashga umumiy talablar.

**Maqolada quyidagilar bo'lishi kerak:**

- qisqa kirish (alohida emas),
- tadqiqotning maqsadi,
- materiallar va tadqiqot usullari
- tadqiqot natijalari va ularni muhokama qilish
- xulosa

Oxirida muallifning telefon raqamini ko'rsatishi kerak, u bilan tahririyat bilan ish olib borish mumkin bo'lishi ucun.



---

**К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ**  
**СТАТЬИ ПРИНИМАЮТСЯ ТОЛЬКО ОФОРМЛЕННЫЕ**  
**В СТРОГОМ СООТВЕТСТВИИ С ПРИВЕДЕННЫМИ ПРАВИЛАМИ!**

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ**

Журнал «Вестник Ташкентской медицинской академии» выходит с периодичностью 1 раз в 2 месяца. В журнал принимаются статьи сотрудников вузов и медицинских центров республики, а также специалистов из ближнего зарубежья.

Статья должна быть набрана на компьютере в программе Word. Поля: верхнее и нижнее 2 см, левое 3 см, правое 1,5 см. Основной шрифт Times New Roman, размер шрифта основного текста 14 пунктов, межстрочный интервал полуторный, выравнивание текста по ширине, абзацный отступ (красная строка) 1,5 см. Статья должна быть сохранена в формате РТФ.

Нумерация страниц не ведется. Рисунки внедрены в текст. Каждый рисунок должен иметь подпись под рисунком и ссылку на него в тексте.

Ссылки на литературу в квадратных скобках [1,2] в соответствии с пристатейным списком литературы, который составляется в АЛФАВИТНОМ порядке, сначала русскоязычные, затем иноязычные источники. Список литературы оформляется согласно требованиям ГОСТ.

В журнале Вестник ТМА имеются рубрики:

- «**Новые педагогические технологии**»,
- «**Обзоры**»,
- «**Экспериментальная медицина**»,
- «**Клиническая медицина**»,
- «**Гигиена, санитария, эпидемиология**»,
- «**Помощь практическому врачу**»,
- «**Трибуна молодых**».

Объем обзорных статей – до 20 страниц, список использованной литературы – 40-50 источников. Объем аннотаций на трех языках (узбекском, русском, английском) к обзорным статьям не должен превышать 0,3-0,5 страницы, с ключевыми словами (3-5).

Объем статей, предназначенных для публикации в рубриках «**Экспериментальная медицина**», «**Клиническая медицина**», «**Санитария, гигиена, эпидемиология**» (собственный материал) – 9-12 страниц, список литературы – не более 12-15 источников также в алфавитном порядке. Аннотации к статьям, содержащим собственный материал, должны быть структурированными, т.е. содержать (кратко): цель, материал и методы, результаты, выводы, ключевые слова. Оформляются также на трех языках.

**Общие требования к оформлению научной статьи.**

В начале статьи с выравниванием названия статьи по центру указываются с красной строки:

- номер по Универсальной десятичной классификации (УДК)
- название статьи на том, языке, на котором написана статья,
- фамилия и инициалы автора,
- название организации, в которой выполнялась работа.

Далее в той же последовательности информация приводится на русском и английском языках.

**Статья должна содержать:**

- краткое введение (не выделяется),
- цель исследования,
- материалы и методы исследования,
- результаты исследования и их обсуждение,
- заключение,
- выводы,
- литература.

В конце следует указать номер телефона автора, с которым можно будет вести редакционную работу.