

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2024 №11

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
АХБОРОТНОМАСИ



ВЕСТНИК

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 №11, 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 редакционноого 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 №11, 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**

<b>ОБЗОРЫ</b>	<b>REVIEWS</b>	
<i>Abdurakhmanova N.M., Axmedov X.S., Botirbekov A.N. TIZIMLI SKLERODERMIYANI DAVOLASHDA FARMOKOLOGIK YONDOSHUVLAR</i>	<i>Abdurakhmanova N.M., Axmedov Kh.S., Botirbekov A.N. PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE TREATMENT OF SYSTEMIC SCLERODERMA</i>	8
<i>Абдурахманова Н.М., Норбоўтаев О.М. РЕВМАТОИД АРТРИТ ДАВО ЧОРАЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТЕНДЕНЦИЯЛАРИ</i>	<i>Abdurakhmanova N.M., Norbotayev O.M. MODERN COMPLEX METHODS OF TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	12
<i>Abdurakhmanova N.M., Axmedov Kh.S., Norbo'toyev O.M., Sayfullaev M.B. PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES AND DIABETES MELLITUS</i>	<i>Abduraxmanova N.M., Axmedov X.S., Norbo'toyev O.M., Sayfullayev M.B. YURAK QON-TOMIR KASALLIKLARI VA QANDLI DIABET BILAN KASALLANGAN BEMORLARNI DAVOLASH TAMOYILLARI</i>	16
<i>Abduraxmanova N.M., Axmedov X.S., Norbo'toyev O.M. REVMATOID ARTRITNING KLINIK-PATOGENETIK XUSUSIYATLARI</i>	<i>Abdurakhmanova N.M., Axmedov Kh.S., Norbo'toyev O.M. CLINICAL-PATHOGENETIC PROPERTIES OF RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	19
<i>Ахмедов Х.С., Рахимов С.С., Рахимова М.Э. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА</i>	<i>Axmedov Kh.S., Rakhimov S.S., Rakhimova M.E. CLINICAL FEATURES AND LABORATORY BIOMARKERS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS</i>	21
<i>Гадаев А.Г., Хусинова Ш.А. БЕМОЛЛАРИНИНГ ДАВОЛАНИШГА МОЙИЛЛИКЛАРИ ВА УНГА САЛБИЙ ҲАМДА ИЖОБИЙ ТАЪСИР ЭТУВЧИ ОМИЛЛАР</i>	<i>Gadaev A.G., Khusinova Sh.A. PATIENTS' INCLINATIONS TO TREATMENT AND FACTORS AFFECTING IT NEGATIVELY AND POSITIVELY</i>	25
<i>Гадаев А.Г., Рахимова М.Э., Умаров З.А. РОЛЬ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ И БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ</i>	<i>Gadaev A.G., Rahimova M.E., Umarov Z.A. THE ROLE OF NON-INVASIVE TESTS AND BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE</i>	29
<i>Қурбанов А.К., Махмудов И.Н. СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ДЕКОМПЕНСАЦИЯСИНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ</i>	<i>Kurbanov A.K., Makhmudov I.N. IMPROVEMENT OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE</i>	34
<i>Норбоўтаев О.М., Абдурахманова Н.М., Тураев И.А., Эрназаров М.М., Мирзаев О.В. МИКРОВАСКУЛЯРНАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ</i>	<i>Norbo'toyev O.M., Abdurakhmanova N.M., Turayev I.A., Ernazarov M.M., Mirzayev O.V. MICROVASCULAR ANGINA PECTORIS PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE AND TREATMENT TACTICS</i>	37
<i>Rakhimova M.B., Akhmedov Kh.S. GENETIC POLYMORPHISM OF GENE PTPN22 IN AUTOIMMUNE DISEASES</i>	<i>Raximova M.B Axmedov X.S. AUTOIMMUN KASALLIKLARDA PTPN22 GENINIG POLIMORFIZMINI AHAMIYATI</i>	42
<i>Рахимова М.Э., Абдухабирова О.С., Салихова М.Ф. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ФАКТОРОВ РИСКА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ</i>	<i>Rakhimova M.E., Abdukhairova O.S., Salikhova M.F. PROGNOSTIC VALUE OF RENAL DYSFUNCTION AND RISK FACTORS IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS</i>	46
<i>Рахимова М.Э., Гадаев А.Г., Сайидов К.Ш., Эшонқулов С.С. ГИПЕРТОНИЯ КАСАЛЛИГИДА БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШДА КЛОТО ОҚСИЛИ ВА ВИТАМИН ДНИНГ АҲАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ</i>	<i>Gadaev A.G., Rakhimova M.E., Sayidov K.Sh., Eshonqulov S.S. EVALUATION OF THE IMPORTANCE OF KLOTHO PROTEIN AND VITAMIN D IN EARLY DIAGNOSTICS OF RENAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSION DISEASE</i>	49
<i>Рахимова М.Э., Сайидов К.Ш., Гадаева Н.А., Музаффаров Ж.Ш. ГИПЕРТОНИЯ КАСАЛЛИГИ РИВОЖЛАНИШИДА ВИТАМИН ДНИНГ ЎРНИНИ ВА АХАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ</i>	<i>Rakhimova M.E., Sayidov K.Sh., Gadaeva N.A., Muzaffarov J.Sh. THE ROLE AND IMPORTANCE OF VITAMIN D IN THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSION</i>	52
<i>Sadikova S.I., Axmedov X.S. JIGARNING ALKOGOLSIZ YOG' GERATOZI KASALLIGI – ATEROSKLEROZNING RIVOJLANISHIDA MUSTAQIL OMILDR</i>	<i>Sadikova S.I., Akhmedov Kh.S. NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IS AN INDEPENDENT FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS</i>	55
<i>Халметова Ф.И., Мирзаева Б.М., Рахимова М.Б. ГЕМОДИАЛИЗ-АССОЦИИРОВАННЫЙ РЕНОКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ</i>	<i>Khalmetova F.I., Mirzaeva B.M., Rakhimova M.B. HEMODIALYSIS-ASSOCIATED RENOCARDIAL SYNDROME AND PATIENT MANAGEMENT TACTICS</i>	58

Халметова Ф.И., Ахмедов Х.С., Тураев И.А., Зарипов С.И. РЕАКТИВАРТРИТНИ ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ПАТОГЕНЕТИК ЁНДАШУВЛАР	Khalmetova F.I., Akhmedov X.S., Torayev I.A., Zaripov S.I. MODERN PATHOGENETIC APPROACHES TO THE TREATMENT OF REACTIVE ARTHRITIS	63
<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b>	<b>CLINICAL MEDICINE</b>	
Абдурахимова Л.А., Абдуганиева Э.А. КООГУЛЯЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ	Abdurakhimova L.A., Abduganieva E.A. COAGULATION PROFILE IN PATIENT WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	66
Абдурахимова Л.А., Абдуганиева Э.А., Хакимова Д.У., Мирзаева М.Ф., Исмаилова Р.Н., Файзибоева А.А., Ан А.К., Атаханова З.А., Мелиева Ш., Исмаилова Р. ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ТРОМБОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ	Abdurakhimova L.A., Abduganieva E.A., Khakimova D.U., Mirzaeva M.F., Ismailova R.N., Fayziboeva A.A., An A.K., Atakhanova Z.A., Melieva Sh., Ismailova R. PHENOTYPIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF THROMBOGENIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	71
Абдурахимова Л.А., Мухамеджанова Н.И., Каримова Н.М., Плугарь В.И., Мухамеджанова Д.И. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕМЕНТАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРОВОДИМОГО У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА	Abdurakhimova L.A., Mukhamedzhanova N.I., Karimova N.M., Plugar V.I., Mukhamedzhanova D.I. EFFECT OF COMPLEMENTARY TREATMENT CARRIED OUT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON HEMOSTASIS INDICES	78
Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ANTI-CD74 ПРИ ANКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ	Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S. CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF ANTI-CD74 IN ANKYLOSING SPONDYLITIS	81
Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Зарипов С.И. ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ ФИБРИЛЛИНА ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ	Abdurakhmanova N.M., Axmedov Kh.S., Zaripov S.I. SIGNIFICANCE OF AUTOANTIBODIES AGAINST FIBRILLIN IN SYSTEMIC SCLERODERMA	87
Абдурахманова Н.М., Рихсиева Л.М. ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТЕЙ BMP-7 ПРИ АКСИАЛЬНОМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ	Abdurahmanova N.M., Rixsiyeva L.M. SIGNIFICANCE OF BONES REMODELING MARKER BMP-7 IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS	90
Akhmedov I.A., Xalmetova F.I., Zaripov S.I. REMATOID ARTRIT KASALLIGI BO'LGAN BEMORLARDA YURAK QONTOMIR TIZIMIDAGI BUZULISHLARNI ERTA ANIQLASHDA YURAK RITMI BUZILISHLARINING O'RNI	Akhmedov I.A., Khalmetova F.I., Zaripov S.I. THE ROLE OF HEART RHYTHM DISORDERS IN THE EARLY DETECTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DISORDERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS	94
Akhmedov Kh.S., Rakhimova M.B. IMPARED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS	Axmedov X.S., Raximova M.B. ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA ENDOTELIY DISFUNKSIYASI	97
Axmedov Kh.S., Buranova S.N. STUDYING THE ROLE OF CARTILAGO OLIGOMER MATRIX PROTEIN IN JOINT STRUCTURE CHANGES IN OSTEOARTHRITIS	Axmedov X.S., Buranova S.N. OSTEOARTRIT KASALLIGIDA TOG'AY OLIGOMER MATRIKS OQSILINI BO'G'IM TUZILMAVIY O'ZGARISHLARIDAGI ROLI	102
Axmedov X.S., Raximov S.S. ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRITDA IL-17 NING KASALLIK KECHISHIDAGI AXAMIYATI	Axmedov Kh.S., Rakhimov S.S. THE SIGNIFICANCE OF IL-17 IN THE COURSE OF THE DISEASE IN ANKYLOSAL SPONDYLOARTHRITIS	108
Axmedov Kh.S., Turayev I.A., Khalmetova F.I., Zaripov S.I. THE ROLE OF IL-17 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF REACTIVE ARTHRITIS	Axmedov X.S., Turayev I.A., Xalmetova F.I., Zaripov S.I. REAKTIV ARTRIT BILAN CHALINGAN BEMORLARNI DAVOLASHDA IL-17 INGIBITORLARNING O'RNI	112
Buranova S.N., Axmedov Kh.S., Zaripov S.I., Ibragimov U.D., Bahronova Yu.B. COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECT OF EPLERENONE AND SPIRINOLACTONE ON LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE	Buranova S.N., Axmedov X.S., Zaripov S.I., Ibragimov U.D., Baxronova Yu.B. SURUNKALI YURAK ETISHMOVCHILIGI BO'LGAN BEMORLARDA EPLERENON VA SPIRINOLAKTONLARNING CHAP QORINCHANING SISTOLIK FUNKTSIYASIGA TA'SIRINI QIYOSIY O'RGANISH	115
Gadayev A.G., Gulyamova Sh.S. STRENGTHENING THE PREVENTION AND TREATMENT OF HYPERTENSION IN PRIMARY HEALTH CARE	Gadayev A.G., Gulyamova Sh.S. SOG'LIQNI SAQLASH BIRLAMCHI TIZIMIDA GIPERTONIYA KASALLIGINI DAVOLASH VA PROFILAKTIKASI SAMARADORLIGINI OSHIRISH	118



Гадаев А.Г., Салаева М.С. ЎПКАНИ СУРУНКАЛИ ОБ-СТРУКТИВ КАСАЛЛИГИНИ IV-ОҒИРЛИК ДАРАЖАСИДА БУЙРАК ДИСФУНКЦИЯСИ, ЁНДОШ КАСАЛЛИКЛАР ВА ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ УЧРАШИ	Gadaev A.G., Salaeva M.S. THE OCCURRENCE OF RISK FACTORS, CONCOMITANT DISEASES AND RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF THE IV DEGREE OF SEVERITY	124
Гадаев А.Г., Халимова Х.Х. ЎПКАНИ СУРУНКАЛИ ОБ-СТРУКТИВ КАСАЛЛИГИ АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ БИЛАН КЕЧГАНДА БУЙРАК ДИСФУНКЦИЯСИ ВА ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ УЧРАШИ	Gadaev A.G., Khalimova Kh.Kh. RENAL DYSFUNCTION AND RISK FACTORS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH ARTERIAL HYPERTENSION	128
Гадаева Н.А., Гадаев А.Г., Шамсутдинова Г.Б. СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ МАВЖУД БЕ-МОРЛАРДА СТАНДАРТ ДАВО МУОЛАЖАЛАРИНИНГ ЮРАК ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ ВА ҲАЁТ СИФАТИГА ТАЪСИРИ	Gadaeva N.A., Gadaev A.G., Shamsutdinova G.B. THE EFFECT OF STANDARD MEDICAL TREATMENTS ON HEART FUNCTIONAL STATUS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE	132
Гадаева Н.А., Туракулов Р.И. ТУРЛИ ЭТИОЛОГИЯЛИ СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИНИ ЭРТА ТАШХИС-ЛАШДА КЛОТНО ОҚСИЛИНИ АҲАМИЯТИ	Gadaeva N.A., Turakulov R.I. ROLE OF CLOTHO PROTEIN IN EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE OF DIFFERENT ETIOLOGIES	138
Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г. ТУҒРУҚ ЁШИДАГИ ЎЗБЕК АЁЛЛАРИДА СЕМИЗЛИК ФЕНОТИПЛАРИ ШАКЛЛАНИШИДА PPARGC1A ГЕНИ GLY482SER ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ	Dadabaeva R.K., Gadaev A.G. SIGNIFICANCE OF GLY482SER POLYMORPHISM PPARGC1A GENE IN THE FORMATION OF OBESITY PHENOTYPES IN UZBEK WOMEN OF CHILDREN AGE	141
Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г., Ахмедов Х.С. СЕМИЗЛИКНИНГ ФЕНОТИПЛАРИДА LEPR ГЕНИНИНГ ARG223GLN ПОЛИМОРФИЗМИ АЛЛЕЛ ВА ГЕНОТИПЛАРИНИ УЧРАШ ДАРАЖАСИ	Dadabaeva R.K., Gadaev A.G., Axmedov X.S. PREVALENCE OF ALLEL AND GENOTYPES OF LEPR GENE ARG223GLN POLYMORPHISM IN OBESITY PHENOTYPES	146
Zaripov S.I., Nadjmutdinova D.K., Pulotova S.A. THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS AFTER COVID-19	Zaripov S.I., Nadjmutdinova D.K., Po'lotova S.A. COVID-19 O'TKAZGAN 2-TUR QANDLI DIABET BEMORLARDA YURAK QON TOMIR TIZIMI HOLATI	150
Кучкаров Х.Ш., Кобилова Д.К., Кучкаров Ш.Б. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ IC КЛАССА ДЛЯ ДОЛГОСРОЧНОГО «КОНТРОЛЯ РИТМА» ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	Kuchkarov H.Sh., Kobilova D.K., Kuchkarov Sh.B. USE OF CLASS IC ANTIARRHYTHMIC DRUGS FOR LONG-TERM "RHYTHM CONTROL" IN ATRIAL FIBRILLATION	152
Кучкоров Ш.Ш., Гадаев А.Г. СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИ БИЛАН КЕЧГАНДА ВИТАМИН Д ВА ПАРАТГОРМОН КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ЎЗГАРИШИ ВА УНГА КОМПЛЕКС МУОЛАЖАЛАР ТАЪСИРИ	KuchkorovSh.Sh., Gadaev A.G. CHANGES IN VITAMIN D AND PARATHYROID HORMONE INDICATIONS IN CHRONIC HEART FAILURE WITH CHRONICKIDNEY DISEASES AND THE INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENTS ON THEM	157
Мухамеджанова Н.И., Абдурахимова Л.А., Каримова Н.М., Плугарь В.И., Мухамеджанова Д.И. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕМЕНТАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРОВОДИМОГО У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА	Mukhamedjanova N.I., Abdurakhimova L.A., Karimova N.M., Plugar V.I., Mukhamedjanova D.I. INFLUENCE ON HEMOSTASIS INDICATORS OF COMPLEMENTARY TREATMENT CONDUCTED IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS	162
Набиева Д.А., Ташпулатова М.М. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПРИ ПОДАГРЕ	Nabiyeva D.A., Tashpulatova M.M. CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN MEN AND WOMEN WITH GOUT	165
Пирматова Н.В., Гадаев А.Г., Рахматуллаева Н.Р. ИЗУЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ	Pirmatova N.V., Gadaev A.G., Rakhmatullaeva N.R. STUDY OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE DURING THE STANDARD THERAPY	169
Рахимова М.Э., Гадаев А.Г., Абдуллаев А.А. СТАБИЛ ЗЎРИҚИШ СТЕНОКАРДИЯСИДА БУЙРАКЛАР ФАОЛИЯТИГА СТАНДАРТ ДАВО ВА ХОЛЕСТЕРИН АБСОРБЦИЯСИ ИНГИБИТОРЛАРИ ТАЪСИРИНИ БАҲОЛАШ	Rakhimova M.E., Gadaev A.G., Abdullaev A.A. EVALUATION OF THE EFFECT OF STANDARD TREATMENT AND CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITORS ON RENAL FUNCTION IN STABLE ANGINA PECTORIS	172
Ruzmetova I.Ya., Akhmedov X.S., Xalmetova F.I. REVMAТОID АРТРИТДА ВИТАМИН D YETISHMOVCHILIGINI KORREKSIYALASHNING АНАМИЯТИ	Ruzmetova I.Ya., Akhmedov Kh.S., Khalmetova F.I. THE IMPORTANCE OF CORRECTING VITAMIN D DEFICIENCY IN RHEUMATOID ARTHRITIS	178

<i>Туракулов Р.И., Халметова Ф.И., Мирзаева Б.М., Рахимова М.Б. ДАСТУРЛИ ГЕМОДИАЛИЗДАГИ БЕ-МОРЛАРДА ПАТОФИЗИОЛОГИК УЗГАРИШЛАР РИ-ВОЖЛАНИШ ХАВФИ</i>	<i>Turakulov R.I., Khalmetova F.I., Mirzaeva B.M., Rakhimova M.B. PATHOPHYSIOLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS UNDERGOING PROGRAMMED HEMODIALYSIS</i>	182
<i>Туракулов Р.И., Эшмаматов О.Ф. ЎПКАНИНГ СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ КАСАЛЛИГИНИ КАМҚОНЛИК БИЛАН КЕЧИШИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ</i>	<i>Turakulov R.I., Eshmamatov O.F. CHARACTERISTICS OF ANEMIC COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE</i>	188
<i>Халметова Ф.И., Рахимова М.Б., Хамраева Н.А. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ</i>	<i>Khalmetova F.I., Rakhimova M.B., Khamraeva N.A. CLINICAL FEATURES OF GOUT</i>	193
<b>ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</b>	<b>HELPING A PRACTITIONER</b>	
<i>Gadayev A.G., Gulyatova Sh.S., Parpibayeva D.A., Salayeva M.S., Salimova N.D. IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF COUNSELLING AND CLINICAL EXAMINATION OF PATIENTS IN A FAMILY POLYCLINIC</i>	<i>Gadaev A.G., G'ulomova Sh.S., Parpibayeva D.A., Salayeva M.S., Salimova N.D. OILAVIY POLIKLINIKADA BEMORLARNI MASLAHAT VA KLINIK KO'RIKDAN O'TKAZISH SAMARADORLIGINI OSHIRISH</i>	196
<i>Nadjmutdinova D.K., Pulotova S.A. COVID-19, TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS</i>	<i>Наджмутдинова Д.К., Пулотова С.А. COVID-19, 2-ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ВА ЮРАК ҚОН-ТОМИР ТИЗИМИ АСОРАТЛАРИ</i>	200
<i>Нуриллаева Н.М., Ярмухамедова Д.З. ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ И КОНТРОЛЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ</i>	<i>Nurillaeva N.M., Yarmukhamedova D.Z. POINTS OF APPLICATION IN THE TREATMENT AND CONTROL OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PRIMARY HEALTH CARE</i>	203

**TIZIMLI SKLERODERMIYANI DAVOLASHDA FARMOKALOGIK YONDOSHUVLAR**

Abdurakhmanova N.M., Axmedov X.S., Botirbekov A.N.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**

Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Ботирбеков А.Н.

**PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE TREATMENT OF SYSTEMIC SCLERODERMIA**

Abdurakhmanova N.M., Axmedov Kh.S., Botirbekov A.N.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi*

*Описаны стадии, симптомы и новые фармакологические подходы к лечению системной склеродермии. Проанализированы результаты исследований ученых, посвященных заболеванию.*

**Ключевые слова:** системная склеродермия, диагностика, симптомы, иммунитет, хронические заболевания, заболевания кожи, пациент.

*This article describes in detail the stages, symptoms and new pharmacological approaches to the treatment of systemic scleroderma. The article also presents the results of research by world scientists on this type of disease.*

**Key words:** systemic scleroderma, diagnosis, symptoms, immunity, chronic diseases, skin diseases, patient.

Sklerodermiya – bu yuqori xavf darajasiga ega tizimli autoimmun kasallik. Bunday holda, ko'pincha biriktiruvchi to'qimalarning kasalligi haqida gapiriladi [2,5]. Kichik tomirlar, kapilyarlar tananing o'z immunitet hujayralari tomonidan ta'sirlanadi, buning natijasida to'qimalarda metabolik jarayonlar sezilarli darajada yomonlashadi. Teri, shuningdek, teri osti to'qimasi, xuddi doimiy chandiq to'qimalariga o'xshab, bir xil bo'lib, kuchli siqiladi [4,6-8]. Kasallik o'sib boradi, bo'g'inlarni, ichki organlarni ushlaydi va natijada bemorning o'limiga olib kelishi mumkin. Eng qulay prognoz kasallikning surunkali shaklida kuzatiladi. Bunday holda, 15 yil davomida yashash ko'rsatgichi darajasi 80% gacha. O'tkir shakl eng xavfli hisoblanadi, prognozi salbiy [13,15].

Sklerodermaning patogenezi ko'pincha jarayonda shilliq to'qimalarning ishtirokini o'z ichiga olganligi sababli, bu sohalarga xos bo'lgan belgilar mavjud. Masalan, bemorlarda rinit, stomatit va boshqa shunga o'xshash muammolar paydo bo'ladi. Suyaklar va bo'g'imlarga kelsak, odam harakatlarning qattiqligini, oyoq-qo'llarini tezda egib, to'g'rilamaslikni, shuningdek shishishni kuzatishi mumkin. Bu ba'zi joylarda kichik suyaklar hatto egrilik va boshqa noxush oqibatlariga olib kelishi mumkin. Kasallik biriktiruvchi to'qimalarni ushlab, ichki organlarga kuchli ta'sir qilganligi sababli, bemorlarda oshqozon-ichak trakti, yurak, buyraklar va boshqa tizimlar bilan bog'liq muammolar bo'lishi mumkin. Ular tegishli kasalliklarning har qanday belgilari bilan namoyon bo'ladi. Ko'pincha (70% hollarda) o'pkaga ta'sir qiladi - bu ko'pincha bemorning o'limiga sabab bo'ladi. Bunday holda, skleroderma pnevmoniya, xo'ppoz va hatto o'pka saratoniga olib kelishi mumkin, bu kasallik bilan og'rikan odamlarda bir xil yosh guruhlari vakillariga qaraganda 3-5 marta ko'proq uchraydi. Kasallik xavflidir, chunki u deyarli butun tanaga ta'sir qiladi va har qanday tarzda o'zini namoyon qilishi mumkin. Sklerodermaning 2 turi mavjud: teriga va yaqin atrofdagi to'qimalarga ta'sir qiluvchi mahalliyashtirilgan turi va tizimli, bunda nafaqat teri, balki ichki organlar (yurak, o'pka, buyraklar

va oshqozon-ichak trakti) ham zararlanadi. Kasallikning rivojlanish aniq sabablari ma'lum emas. Bu kasallik irsiy emas, lekin irsiy moyillik atrof-muhit omillari (kremniy, ba'zi kimyoviy moddalar, radiatsiya yoki radioterapiya ta'siri) ta'sirida ham yuzaga chiqishi mumkun [3,9].

An'anaviy tibbiyotda tizimli sklerodermiyani davolash uchun deksametazon dorisidan ko'p marotaba foydalanilgan. Deksametazon – buyrak usti bezi po'stlog'ining yarim sintetik gormoni (kortikosteroid) bo'lib, glyukokortikoid ta'sir ko'rsatadi. Yallig'lanishga qarshi va immunosupressiv ta'sir ko'rsatadi, shuningdek energetik metabolizmga, glyukozani almashinuviga va gipotalamusning faollashuv omili va adenoqipofizning trofik gormoni sekresiyasiga ta'sir qiladi. Glyukokortikoidlarning ta'sir mexanizmi hanuzgacha to'liq o'rganilmagan. Glyukokortikoidlarning ta'sir qilish mexanizmi to'g'risida, ularni hujayra darajasida ta'sir qilishini tasdiqlovchi yetarli ma'lumotlar mavjud. Hujayra sitoplazmasida ikkita yaxshi aniqlangan reseptorlar tizimi mavjud. Kortikoidlar glyukokortikoidlarni reseptorlari bilan bog'lanishi hisobiga yallig'lanishga qarshi va immunosupressiv ta'sir ko'rsatadi va glyukoza almashinuvini boshqaradi, mineralkortikoidlarning reseptorlari bilan bog'lanishi oqibatida esa, ular natriy, kaliy va suv-elektrolit muvozanatini boshqaradi. Glyukokortikoidlar lipidlarda eriydi va hujayra membranalari orqali nishon hujayralarga oson kiradi. Gormonni reseptor bilan bog'lanishi reseptorni, uni DNK bilan yaqinligini oshishiga yordam beruvchi konformasiyasini o'zgarishiga olib keladi. Gormon/reseptor kompleksi hujayraning yadrosiga kiradi va DNK molekulasi boshqaruvchi markazi bilan bog'lanadi, uni shuningdek glyukokortikoid aks-sadosi elementi – gormon-reseptor elementi (GRE) deb ham atashadi. GRE bilan bog'langan yoki spetsifik genlar bilan bog'langan faollashtirilgan reseptor m-RNK transkripsiyasini boshqaradi, u oshgan yoki kamaygan bo'lishi mumkin. Yangi hosil bo'lgan m-RNK ribosomalarga tashiladi, undan keyin yangi oqsillarni hosil bo'lishi yuz beradi.



Nishon hujayralar va xujayralarda yuz berayotgan jarayonlarga qarab, oqsil sintezi kuchaygan (masalan, jigar hujayralarida tirozintransaminazani hosil bo'lishi) yoki kamaygan (masalan, limfositlarda IL-2 ni hosil bo'lishi) bo'lishi mumkin [11,14]. Glyukokortikoid reseptorlar hamma turdagi to'qimalarda bo'lganligi sababli, glyukokortikoidlarni organizmning ko'pchilik hujayralariga ta'sir qiladi deb hisoblash mumkin. Deksametazon insulin, glyukagon va katexolaminlar bilan birgalikda saqlanishni va energiyani sarflanishini boshqaradi. Jigarda piruvatlar yoki aminokislotalardan glyukozani shakllanishi va glikogeni hosil bo'lishi oshadi. Periferik to'qimalarda, ayniqsa mushaklarda glyukozani sarflanishi va jigarda glyukogenez uchun substrat hisoblangan aminokislotalarni (oqsillardan) mobilizatsiyasi kamayadi. Yog'lar almashinuviga bevosita ta'siri – bu yog' to'qimasini markaziy taqsimlanishi va katexolaminlarga lipolitik javobning oshishidir. Buyrakning proksimal kanalchalarida reseptorlar yordamida deksametazon buyrakni oqimini va kalava filtratsiyasini oshiradi. Vazopressinni hosil bo'lishi va sekresiyasini tormozlaydi, buyrakning organizmdan kislotalarni chiqarish qobiliyatini yaxshilaydi. Katexolaminlarga ijobiy inotrop samara beradigan  $\beta$ -adrenoreseptorlar va  $\beta$ -adrenoreseptorlar avlodini miqdorini oshishi hisobiga deksametazon yurakni qisqaruvchi funksiyasini va periferik tomirlarning tonusini bevosita oshiradi. Yuqori dozalarda qo'llanganda deksametazon I va III turli kollageni fibroblast ishlab chiqarishni va glikozaminglikanlarning shakllanishini tormozlaydi. Shu tarzda, xujayradan tashqari kollagen va matriksni hosil bo'lishini tormozlanishi hisobiga jaroxatlarni bitishini kechikishi kuzatiladi. Yuqori dozalarni uzoq muddat yuborish bilvosita ta'siri yo'li bilan suyaklarning jadallanib boruvchi rezorbsiyasiga olib keladi va bevosita ta'siri natijasida osteogenezni kamaytiradi (paratireoid gormoni sekresiyasini oshishi va kalsitoninni sekresiyasini kamayishi), shuningdek ichakda kalsiyni so'rilishini kamayishi va uni siydik bilan chiqarilishini oshishi hisobiga kalsiyni manfiy muvozanatining sababi hisoblanadi.

Sklerodermiya teridagi o'zgarishlar, avval shish shaklida, so'ngra uning ingichkalashi va qalinlashishi bilan tavsiflanadi. Teri qattiq, porloq (mumlangan), sog'lom joylarga qaraganda quyuqroq ko'rinadi va qichishishi mumkin. Ba'zi hollarda o'zgarishlar barmoqlarning terisida, kamroq tez-tez oyoqlarda (sklerodaktiliya) cheklangan tarzda kuzatiladi. Bosh terisi shikastlanganda, yuz xususiyatlari o'tkirlashadi (lablar ingichka, "qushcha" burun, quloqchalar ingichka bo'ladi), og'iz atrofida vertikal burmalar (hamyon ipli og'iz) hosil bo'ladi, yuz niqob kabi bo'ladi. Elastiklikning pasayishi va tolali to'qimalarning o'sishi tufayli bo'g'inlar harakatchanligini yo'qotadi, kontrakturalar hosil bo'ladi (bo'g'inlarda harakat doirasi chegarasi). Raynaud fenomeni kasallikning tez-tez namoyon bo'lishi bo'lib, unda kichik qon tomirlarining spazmi natijasida barmoqlar va oyoq barmoqlari rangini o'zgartiradi. Ushbu hodisaning uch fazali tabiati klassik tarzda tasvirlangan, birinchi bosqichda barmoqlar oqarib ketadi, ikkinchisida ular ko'k rangga aylanadi va oxirida ular qizil rang-

ga aylanadi. Ammo haqiqiy hayotda bunday qat'iy ketma-ketlik kuzatilmaligi mumkin [10,12].

Sklerodermiyaning uzoq davom etishi bilan, asosan, qo'llar, bilaklar, tirsak va tizza bo'g'imlarida lokalizatsiya qilinadigan kalsifikatsiya (teri va teri osti tuzilmalarida kaltsiy to'planishi) kuzatiladi. Qizilo'ngach jarayonida ishtirok etish uning funksiyasining buzilishiga olib keladi. Refluks rivojlanadi - oshqozon tarkibini qizilo'ngachga qaytarish. Bu qizilo'ngachning shilliq qavatiga zarar yetkazadi, natijada qizilo'ngachning chandiqlari va torayishi (striktura) paydo bo'lishiga olib keladi. Bunday holda, bemorda yurak og'rig'i, ko'krak qafasidagi og'riqlar u ovqatni yutishda qiynaladi. Qizilo'ngachning epitelial hujayralarining qayta tuzilishi malign neoplazma - qizilo'ngachning adenokarsinomasi xavfini oshiradi. Ichakning shikastlanishi ovqat hazm qilish jarayonlarining buzilishi bilan namoyon bo'ladi va diareya, qorin og'rig'i, vazn yo'qotish, anemiya va umumiy zaiflik ko'rinishida namoyon bo'ladi. O'pka to'qimalarining shikastlanishi nafas olish yetishmovchiligi belgilarining paydo bo'lishiga olib keladi (nafas qisilishi hissi). O'pka arteriyasidagi bosim ko'tariladi, pulmoner gipertenziya deb ataladigan holat rivojlanadi. Bu yurakdagi yukni sezilarli darajada oshiradi va uning disfunktsiyasiga olib keladi. Kasallikning yana bir jiddiy asoratlari yurak aritmidir. Xavfli arterial gipertenziya va o'tkir buyrak yetishmovchiligi rivojlanishi bilan buyrak to'qimalariga zarar yetkazish xavfi mavjud. CREST - sindrom cheklangan sklerodermaning namoyon bo'lishi majmuasidir. Tashxis kasallikning klinik ko'rinishlari, zararlangan hududlarning biopsiyasi, kapillyaroskopiya, laboratoriya tekshiruvlari asosida belgilanadi. Ba'zi hollarda ezofagogastroskopiya, ko'krak qafasining kompyuter tomografiyasi, exokardiyografi, buyrak biopsiyasi kabi tadqiqotlarni o'tkazish maqsadga muvofiqdir. Tizimli sklerodermasi bo'lgan bemorlarning deyarli 100% va qonda lokalizatsiya qilinganlarning ko'pchiligida antinuklear omil, 25-30% sentromeralarga, 20-30% topoizomeraza I ga (Scl-70 antijeni), 20-30% antikorlar mavjud. I, II, III RNK polimerazalariga antikorlar, ba'zi hollarda Ro / SS-A va La / SS-B antijenlariga antikorlar aniqlanadi. Kamroq o'ziga xos o'zgarishlar umumiy qon testida (anemiya) aniqlanishi mumkin. Terapiya ko'p hollarda jarayonning tarqalishi va lokalizatsiyasiga, shuningdek simptomlarning og'irligiga qarab simptomatik tarzda amalga oshiriladi. Terining diffuz lezyonlari, interstitsial o'pka kasalligi, miokardit, miyozit bilan og'rikan bemorlarga immunosupressiv terapiya (siklofosamid, azatioprin, anti-CD20 terapiyasi, metotreksat) beriladi. Bunday davolashning maqsadi tizimli sklerodermaning rivojlanishini sekinlashtirish va asoratlarning og'irligini kamaytirishdir. Raynaud fenomenini davolashda chekishni tashlash, sovuqqa ta'sir qilishni istisno qilish (qo'lqop va qo'lqop kiyish), hissiy haddan tashqari zo'riqishning oldini olish, ba'zi dori-darmonlarni qabul qilishdan bosh tortish (amfetamin, ergotamin, efedra o'z ichiga olgan o'simlik damlamasi, yetishmovchilikni davolash uchun ishlatiladigan ba'zi dorilar) ayniqsa muhimdir. Terapevtik maqsadlarda kalsiy kanallari blokatorlari guruhidan dorilar qo'llaniladi, agar ular samarasiz bo'lsa, fosfodiesteraza ingibitorlari, prostatsiklin analoglari, endotelin

retseptorlari blokatorlari qolaniladi. Kasallikning turli xil ko'rinishlarini hisobga olgan holda, terapiyani tanlash faqat davolovchi shifokor tomonidan amalga oshirilishi kerak. Mutaxassis har bir bemor uchun individual terapevtik reja tuzadi.

Sklerodermiya atamasi 1847-yildan beri qo'llanila boshlandi, so'zma-so'z "qattiq teri" deb tarjima qilinadi. Tarqalishi har million aholiga 250 ta holatni tashkil qiladi. Ko'pincha kasallik 55 yoshdan oshgan ayollarda tashxislanadi (taxminan 75% hollarda). Juda kamdan-kam hollarda kasallik yangi tug'ilgan chaqaloqlarda aniqlanadi. Hozirgi vaqtda sklerodermaning rivojlanishiga sabab bo'lgan o'ziga xos sabablar aniqlanmagan. Kasallik ko'plab salbiy omillar tufayli yuzaga keladi, deb ishoniladi. Ular immunitet tizimining faoliyatini o'zgartirib, tashqi tomondan ham, tananing ichidan ham ta'sir qilishi mumkin. Bu biriktiruvchi to'qima hujayralariga, shuningdek, qon tomirlarining ichki qoplamasiga hujum qiluvchi otoantikorlarning shakllanishiga olib keladi. Kasallikning eng muhim sharti genetik moyillik hisoblanadi. Skleroderma oilalarda paydo bo'lishi mumkin. Sababi - biriktiruvchi va qon tomir to'qimalarga antikorlar ishlab chiqarish uchun mas'ul bo'lgan ma'lum xromosomalarning beqarorligi. Jismoniy omillar va kimyoviy moddalar ta'siri ham biriktiruvchi to'qima kasalliklarini qo'zg'atishi mumkin. Vibratsiyaga va past haroratga tez-tez ta'sir qilish skleroderмага moyil bo'ladi. Xavfli sanoatda ishlaydigan odamlar xavf ostida boladi. Genetik moyillik mavjud bo'lganda, "boshlang'ich" moment agressiv tarkibiy qismlarga ega uy kimyoviy moddalaridan foydalanish bo'lishi mumkin. Otoantikorlar yuqumli agentlar va begona oqsil moddalar bilan aloqa qilish natijasida ham paydo bo'lishi mumkin. Qon quyish va organlarni transplantatsiya qilish, sarum va vaksinalarni kiritishdan keyin sklerodermaning ma'lum holatlari mavjud.

Tizimli sklerodermiya klinikasi namoyon bo'lishida asosan qon tomir endoteliysini immun hujayralar tomonidan shikastlanishi sababdir. Sirkulyatsiyalanuvchi CD4+T hujayralari xemokin retseptorlari va alfa 1-integrin adgezialovchi molekulasi darajasi yuqoriligi va bu hujayralarni qon tomir endoteliysi va fibroblastlar bilan bog'lanish qobilyati yuqoridir. Gumoral immunitetni taminlovchi B hujayralar ishlab chiqargan antitanachalar antinuklear va hujayra ichi proteinlarga, shuningdek hujayra yuzasidagi antigenlar yoki proteinlarga qarshi ishlaydi. Bu antitanachalar kasallik aktivlashishi bilan qondagi titri oshadi. Bir qancha antitanalar chegaralangan sklerodermiyada anti-single-stranded DNA, anti-giston va anti-topoizomeraza II alfa antitana namoyon bo'ladi. Bu antitanalar tizimli sklerodermiyada juda kam miqdorda topiladi. Tizimli sklerodermiya general shaklida anti-topoizomeraza I anti-body, antisentromer antitana va anti-RNK polimeraz III antitana aniqlanadi. Fransiyada o'tkazilgan tadqiqot natijalariga ko'ra 133 SSD bemorlar RNK-P III ga qarshi tekshirilgandilar va ushbu bemorlarning 6-9% aniqlangan. Ushbu aholi populyatsiyasida anti-RNK-P III tarqalishi juda o'zgaruvchan (0-41% oralig'ida). AntiRNK-P III ning umumiy tarqalishi 11% ni tashkil etdi. Lekin tadqiqotlarda geterogenlik yuqori edi. Geografik omillar qisman ushbu geterogenlikni tushuntirib beradi. Boshqa boshlang'ich Tizimli

sklerodermiya ko'rsatkichlari anti-RNK-P III tarqalishi bilan sezilarli darajada bog'liq bo'lgan. Kagort tadqiqot va meta-tahlil malumotlariga ko'ra Tizimli sklerodermiya bemorlarda anti-RNK polimeraza-III antitelasi tarqalganligi geografik, genetik fond va atrof-muhit omillariga bog'liqligini ko'rsatmoqda. Lekin geterogenlik hususiyati ko'p jihatdan tushunarsiz qolgan. Bazi olimlar fikricha LSD Tizimli sklerodermiya kasalligini teri jarohatlanishi bilan kechishidir deb bilishadi. Chunki LSD noyob kasallik bo'lishiga qaramasdan, TSD taxminan 4% da LSD kuzatiladi. Aksincha, boshqalar LSD ni Tizimli sklerodermiya ni teri shikastlanishi deb hisoblashmaydi. Chunki Tizimli sklerodermiya va LSD progressi bir xil kechmaydi. Lekin Yaponiyada o'tkazilgan tadqiqot natijalariga ko'ra Tizimli sklerodermiya diagnozi qo'yilgan bemorlar 5 yil davomida kuzatilgan. Shu davr mobaynida LSD belgisi qaysidir bemorda oldin yoki keyin paydo bo'lgan va deyarli barcha bemorlarda Tizimli sklerodermiya bo'g'liq autoantitana aniqlangan. Bu shuni tasdiqlaydiki LSD Tizimli sklerodermiya ning teri jarohatlanish shaklidir. SD bemorlarda dermal fibroz rivojlanishi patogenezi endotelial to'qimani mezenximal to'qimaga o'tishi sodir bo'ladi. Natijada endoteliy disfunktsiyasi va dermal fibroz rivojlanadi. Tizimli sklerodermiya da Reyno sindromi uchraydigan simptomlardan LSD va Tizimli sklerodermiya shaklida 99%- 100% holatda uchraydi. Reyno sindromi Tizimli sklerodermiya bilan kasallangan bemorlarda epizodik qo'l va oyoq barmoqlari qon tomirlari vazokonstriksiyasi, shuningdek quloq va burun qismlarida ham. Sovuq tasiri, temperatura pasayishi, emotsional stress holat va vibratsiya bu sindrom uchun trigger omil bo'lib hisobalanadi.

Deksametazon samarali va yuqori dozalarda infuzion hisoblanadi va bir yoki bir necha kun davomida steroidlar tez natijalar bilan samarali va uzoq muddatli foydalanish bilan solishtirganda yaxshi ta'siri kamaydi. Yuqori konsentratsiyalarda glyukokortikoidlar ta'sir qiladi va ular orqali immunosuppressiyaga olib keladigan hujayra membranasi retseptorlari hujayra o'limi va prostaglandinlar va leykotrienlarning ingibitsiyasi (lipomodulinning induksiyasi) kuzatiladi. Shifokorlar steroidlar va siklofosfamid kombinatsiyasidan foydalanishadi. Ushbu kombinatsiya esa Tizimli sklerodermiya bilan og'rikan bemorlarning teri va o'pka funksiyasiga yaxshi ta'sir qiladi. Raynauds fenomeni bo'lgan bemorlarda esa yaxshilanish erta namoyon bo'ldi, lekin bunday qisqa vaqt ichida fikr bildirish qiyin. Tizimli sklerodermiyaning patogenezi ko'p faktorli bo'lsa ham, murakkab va hali tibbiyot uchun to'liq ma'lum emas. Albatta, bu tananing immunologik reaksiyasini o'zgartirishi aniq.

Sklerodermiya ichki organlarga ham ta'sir qilishi mumkin. Ko'pincha ovqat hazm qilish tizimi patologik jarayonda ishtirok etadi. Qizilo'ngach birinchi bo'lib ta'sir qiladi, buning natijasida odam yutish paytida noqulaylik, tez-tez yurak urishi va tez to'yinganlik hissi bilan azoblanadi. Ichaklar shikastlanganda doimiy shish va ich qotishi mavjud. O'pka fibrozi bilan nafas qisilishi paydo bo'ladi, bu asta-sekin o'sib boradi va bemorni hatto dam olishda ham tashvishlantiradi. Og'riqli quruq yo'tal bor. Jarayonda yurakning ishtiroki nafas olish buzilishi va aritmialarga olib keladi. Sklerodermani tekshirish uchun revmatolog kasallikning tipik ko'rinishlariga, laboratoriya va instrumental tadqiqotlar natijalariga e'ti-

bor beradi. Bemorning shikoyatlarini tinglaganidan so'ng, revmatolog Rodnan testini o'tkazadi - u ta'sirlangan terining maydonini burmaga yig'ishga harakat qiladi, uning zichligi va shish darajasi haqida xulosa chiqaradi. Umumiy qon testiga ko'ra, organizmdagi yallig'lanish o'zgarishlarining intensivligi darajasi aniqlanadi. Skleroderma antitromerik antikorlar va topoizomerazaga antikorlar mavjudligi bilan tasdiqlanadi. Biokimyoviy qon testi natijalariga ko'ra, jigar va buyraklar funksiyalarining xavfsizligi aniqlanadi. Ichki organlarning holati ultratovush, KT, MRI natijalari bilan baholanadi. Muhim diagnostik belgi - ekstremitalarning rentgenogrammalarida topilgan to'qimalarda kaltsiy ionlari xisoblanadi. Teri biopsiyasining mikroskopik tekshiruvini nekrotik o'zgarishlar belgilarini aniqlashi mumkin, bu tizimli sklerodermaning diffuz shaklini ko'rsatadi va bemor uchun prognozni sezilarli darajada yomonlashtiradi. Terapevtik taktika to'qimalarning tolali degeneratsiyasini sekinlashtirishga va mikrosirkulyatsiyani yaxshilashga qaratilgan. Uning muvaffaqiyati kasallikning shakliga, birga keladigan kasalliklarning mavjudligiga, ichki organlarning funksiyalarini o'zgartirish darajasiga, shuningdek, bemorning shifokor tavsiyalariga qanchalik to'g'ri rioya qilishiga bog'liq. Dori vositalarini tayinlash bilan kompleks davolash ko'rsatiladi. Fizioterapiya tibbiy davolanish samaradorligini oshiradi. Ba'zi hollarda jarrohlik ko'rsatiladi. Dori terapiyasiga chidamli doimiy vazospazmni kamaytirish uchun - simpatetomiya, yuzning estetikasini va tananing ochiq joylarini tiklash (skleroderma, assimetriya va sezilarli kosmetik nuqsonlar ko'pincha kuzatiladi) - plastik jarrohlik, shuningdek katta kontrakturalarni olib tashlash. "SM-Clinic" tibbiyot markazida katta amaliy tajribaga ega revmatologlar qabullarni o'tkazadilar. Klinikaning yuqori sifatli texnologik bazasi barcha kerakli tekshiruvlarni tezda o'tkazish va to'g'ri tashxis qo'yish imkonini beradi. Terapevtik xizmatlarning keng doirasi bemorning ahvolini imkon qadar tezroq yaxshilashga yordam beradi.

Reyno sindromi umumiy populyatsiyani 3-5% tashkil qiladi va bu ko'rsatkichni ko'proq qismi ayollarga tug'ri keladi. Reyno sindromini birlamchi va ikkilamchi shakli bo'lib, ikkilamchi shakli Tizimli sklerodermiya tasirida va boshqa biriktiruvchi to'qima kasalliklari, gematologik, endokrin va kasbiy kasalliklarida, shuningdek doriga bog'liq betta blokatorlar, rakka qarshi preparatlar tasirida kelib chiqadi. Reyno sindromi patogenezida bir qancha mexanizmlar (nerv, qom tomir, mediatorlar va immun tizimi) ishidagi muvozanat buziladi. Patogenezida reperfuzya, erkin kislorod radikallari va shuningdek ishimiya rivojlanadi. Tizimli sklerodermiya bemorlar qonida antioksidant fermentga qarshi antitanalar aniqlanadi. Aniqlanishicha IgG and IgM anticardiolipin (aCL), IgG and IgM anti-beta-2-glycoprotein-I (aβ2GPI) antitelolari Tizimli sklerodermiya bemorlarda o'pka arteriya gipertenziyasi, infarkt/ishemiya, tromboz va buyrak kasalliklari uchrash holati bu antitelolar manfiy bo'lgan Tizimli sklerodermiya bemorlarga qaraganda yuqori. Tizimli sklerozdagi me'da-antral tomir ektoziyasi Oshqozon antral tomir ektazisi (Gastric antral vascular ectasia-GAVE) ham tashxis va davolashda qiyinchilik bilan davom etmoqda. GAVE turli xil kasalliklar

guruhlari bilan qushilib kelishi mumkin: sirroz, surunkali buyrak etishmovchiligi va autoimmün biriktiruvchi to'qimalar kasalliklari. Anemiya va telangiektaziya tizimli sklerozning birinchi ajoyib namoyishi bo'lishi mumkin. Renal arter stenoz, aorta stenoz, keng tarqalgan teri va mukozal telenjiektaziya va gipertenziya yomon prognoz bilan bog'liq bo'lib, tezkor aralashuv va ehtiyotkorlik bilan kuzatishni talab qiladi. Tizimli sklerodermiya diagnostikasida laborator tahlillar odatda nisbiy diagnostik ahamiyatga ega. SSD uchun spetsifik hisoblangan anti-Scl-70 (spetsifikligi 81-98%, sezgirligi 28-70%), antisentromer antitela (musbat natija-60-90%) va anti-nuklear antitana (40-90% bemorlarda).

Umumiy sklerodermiya - dastlabki alomatlar: barmoqlarning sovuqligi, ularning sezgirligining pasayishi va mavimsi rang. Ko'p oylardan keyin sklerozlangan teri yog'och kabi zich, silliq, porloq, harakatsiz bo'ladi. Ko'pincha uning yuzasida trofik yaralar paydo bo'ladi. 2-3 yildan so'ng yuzning terisi jarayonda ishtirok etadi. Yuz niqobga o'xshash ko'rinishga ega bo'ladi. Og'iz teshigi torayadi, burun xalqumga tushadigan qismida ingichka bo'lib, tumshug' shaklini oladi. Ichki organlar ta'sirlanib, bemorning ahvoli asta-sekin yomonlashadi. Surunkali infeksiyalarni bartaraf etish kerak, bu yerdan tananing sensibilizatsiyasi sodir bo'ladi. Penitsillin guruhining tegishli antibiotiklari va gialuroindaza preparatlari (lidaza, vitreus tanasi). Ular periferik tomirlarni (komplamin, nikotinik kislota) kengaytira oladigan vitaminlar va preparatlardan foydalanadilar. Sklerodermiya - biriktiruvchi to'qimalarning kasalligi bo'lib, uning siqilishi (skleroz), asosan terida. Bu barcha yosh guruhlarida uchraydi. Etiologiya aniqlanmagan, yuqumli-allergik kontseptsiya ustunlik qiladi. Genetik omillar muhimdir. Fokal skleroderma (cheklangan) - nisbatan yaxshi rivojlanadi.

#### Xulosa

1. Tadqiqotga ko'ra, Tizimli sklerodermiya bilan og'rikan bemorlarda dorilar tasiri qanday kechishi, bu kasallikni davolashda dori vositalari tasiri bilan birgalikda organizm immun tizimi ham muxim ahamiyat kasb etishi ko'rsatilgan.

2. Shu bilan birgalikda tizimli sklerodermiya bilan og'rikan bemorlarni gormonlar bilan davolash yagona yechim emasligi aniqlandi.

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

#### TIZIMLI SKLERODERMIYANI DAVOLASHDA FARMOKALOGIK YONDOSHUVLAR

Abdurakhmanova N.M., Axmedov X.S., Botirbekov A.N.

*Ushbu maqolada mizimli sklerodermiya kasalligi bosqichlari, alomatlari va uni davolashdagi yangi farmakologik yondoshuvlar haqida atroflicha bayon qilinadi. Shuningdek, maqolada ushbu kasallik turi bo'yicha jahon olimlarining tadqiqot natijalari ham keltirilib o'tiladi.*

**Kalit so'zlar:** tizimli sklerodermiya, tashxis, alomatlar, immunitet, surunkali kasalliklar, teri kasalliklari, bemor.



**РЕВМАТОИД АРТРИТ ДАВО ЧОРАЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТЕНДЕНЦИЯЛАРИ**

Абдурахманова Н.М., Норбўтаев О.М.

**СОВРЕМЕННЫЕ КОМПЛЕКСНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Абдурахманова Н.М., Норбўтаев О.М.

**MODERN COMPLEX METHODS OF TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

Abdurakhmanova N.M., Norbotayev O.M.

Тошкент тиббиёт академияси

*В мире ревматоидный артрит встречается у 0,2-2% взрослого населения (среди женщин до 5%), в структуре ревматических заболеваний до 10%, годовой прирост новых случаев составляет 0,02%. Заболевание рассматривается как социальное, приводящее к инвалидности больных молодого и среднего возраста. В основе заболевания лежит нарушение структуры суставов – анкилоз, деформации и контрактуры, степень которых связана со сроками лечения. Описаны современные методы медикаментозного и хирургического лечения ревматоидного артрита.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, базисные противоревматические препараты, медиальное юникондулярное эндопротезирование.

*Currently, in the world, rheumatoid arthritis occurs among the adult population in 0.2-2% of cases (among women up to 5%), in the context of rheumatic diseases up to 10%, the annual increase in new cases is 0.02%, and so on the other hand, the disease is considered as a social one, leading to the disability of patients among young and middle ages. The basis of the disease is a violation of the structure of the joints - ankylosis, deformities and contractures, the degree of their development is largely associated with early treatment. The review article presents modern methods of medical and surgical treatment of rheumatoid arthritis.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, basic antirheumatic drugs, medial unicondular arthroplasty.

Ревматоидли артрит (РА) тиббий ва ижтимоий жиҳатдан муҳим муаммо ҳисобланиб, унинг долзарблиги касалликнинг авж олиб бориши, таянч-ҳаракат тизимини зарарланиши, меҳнат қобилиятига эга навқирон ёшидаги одамларда зарарланиши даражасини юқорилиги, функционал хусусиятларни, профессионал ва ижтимоий малакаларни эрта йўқолиши, ҳаракат бузилишига беморларнинг жисмоний ва руҳий қийинчиликлар билан мослашуви, ногиронликни сезиларли даражада ривожланиши билан характерланиб, катта иқтисодий йўқотишлар кузатилиши билан белгиланади [3]. Касаллик меҳнат қобилиятига эга ёшлар ўртасида кенг тарқалган бўлиб, ногиронлик тез ривожланаши ҳамда бемор умри қисқариб бориши билан намоён бўлади [2,10,20].

Ревматоид артрит клиник кечишида полиморфизмга эга: давомий ремиссия кузатилиши мумкин бўлган энгил шаклдан то оғир бўғим – висцерал шаклга [12,39].

Сўнгги ўн йилликларда РА беморларни парваришлагга ёндошувлар жиддий ўзгарди, натижада даволаш натижалари сезиларли яхшиланди ҳамда клиник ремиссияга эришиш каби асосий мақсадни белгилаш имконини берди [24]. Бу фақатгина модифицирланган базисли антиревматик дори воситаларини қўллаш билан эмас, балки ревматологияда кескин бурилиш қилган махсус ишлаб чиқилган инновацион ген-инженер биологик дори воситалари (ГИБДВ) билан ҳам боғлиқ. РА даволашнинг реал ижобий динамикаси учун ген-инженер дори воситаларини тадқиқ этиш етарли бўлмай, балки даволаш стратегиясини ҳам такомиллаштириш мақсадга мувофиқ [23]. Ушбу стратегия асосида касалликнинг

эрта ташхисоти ҳамда эрта даволаши ётади, унинг асосий мақсади ремиссияга тез эришиш бўлиб, ушбу концепция – «Мақсадга эришгунча даволаш» (Treat to Target -T2T) деб номланади [24]. Ушбу концепция илк маротаба 2010 йилда Европанинг антиревматик лигаси томонидан таклиф этилган, уни ишлаб чиқишда 25 та давлатдан 60 нафар олимлар иштирок этишган. Ушбу концепциянинг асосий мазмуни ремиссияга ёки касалликнинг паст фаоллик даражасига эришишдан иборат. Концепция фақатгина ревматоидли артритга эмас, яна анкилозли спондилоартрит, гипертоник касаллик каби бошқа касалликлар учун ҳам долзарб бўлиб қолди [22-24].

Кўпгина давлатларда «Treat to Target – T2T» концепцияси асосида РА даволаш бўйича миллий тавсиялари ишлаб чиқилган. 2010 йилдан бошлаб РА даволаш бўйича EULAR тавсиялари 2013 ва 2016, 2019, 2022 йилларда янгиланди [22].

БАРДВ (базисли антиревматик дори воситалари) биринчи қатор дори воситаларига – метотрексат (МТ), лефлунамид, сульфасалозин ҳамда иккинчи қаторга – плаквенил, азатиоприн киради. Яна улар синтетик ва ген-инженерга бўлинади [21].

Метотрексат – РА беморларни даволашнинг асосий дори воситаси бўлиб ҳисобланади [9,22,23]. Унинг РА даволашдаги самарадорлиги кўп сонли рандомизирланган тадқиқотларда тасдиқланган [23]. Метотрексат қабул қилган беморларнинг катта қисмида касалликнинг ремиссияси бошланиб, аммо уларнинг ярмида даволаш бекор қилинганидан кейин касаллик қайтланади. Шунга кўра, метотрексатни ремиссияга эришилганидан кейин ҳам 12-24 ой давом эттириш тавсия этилган [12].

Лефлуноמיד – базисли давонинг биринчи қатор альтернатив дори воситаси ҳисобланади. Уни метотрексатдан самарадорлик кузатилмаган ёки дори воситасини кўтара олмаслик ҳолатларида [14,22,23], монотерапия ёки бошқа базисли дори воситалари билан комбинация кўринишида қўллаш тавсия этилади. Silverman ва муаллифдошлар «Лефлуноמיד метотрексатга қарши» номли тадқиқот олиб боришган. Тадқиқотга касаллик терапияси – модифицирланган антиревматик дори воситаларини (DMARDs) илгари қабул қилмаган беморлар киритилган. Ушбу рандомизирланган тадқиқот давомида лефлуноמידнинг РА беморларни даволашдаги самарадорлиги аниқланган [16].

Гидроксихлорохинни МТ билан комбинирланган даволашнинг компоненти сифатида фойдаланиш тавсия этилади. Рандомизирланган плацебо назорат тадқиқот натижаларига кўра, лефлуноמיד ва сульфасалазин самарадорлиги ҳамда дори воситасини кўтара олиш бўйича МТ мос, аммо улардан РА даволашда қўллаш бўйича тажрибалар сони МТ га нисбатан кам. Гидроксихлорохин, бўғимларда жараёни прогрессирланишини тўхтатмайди, самарадорлиги бўйича бошқа БАРДВ нисбатан паст. Сульфасалазин ва гидроксихлорохинни бирга қўллаб даволаш вирусли гепатит В, С ва одам иммун танқислик вируси билан зарарланган ҳолатларда ҳамда ҳомиладорлик вақтида қўллаш тавсия этилади [23]. Самарадорлиги бўйича МТ ва лефлуноמידдан кейин турувчи гидроксихлорохинни нодифференцирланган артритда, нисбатан яхши сифатли, секин авж олиб боровчи кечишда ҳамда касалликнинг паст даражадаги фаоллигида бошқа БАРДВ билан бирга қўллаш тавсия этилади [12,14].

Ўтказилган икки томонлама тасодифий, плацебо-назорат тадқиқотларида сульфасалазин плацебога нисбатан самарадор деб топилган. Самарадорликни даволаш мезонларига лаборатор кўрсаткичларни яхшиланиши ҳамда синовитни камайиши кирди. Сульфасалазин одатда РА олигоартикуляр вариантларини даволашда, HLA-B27 ассоциирланган спондилоартропатияда ҳамда носпецифик ярали колит ва Крон касаллиги каби сурункали ичак касалликлари билан ассоциирланган спондилоартропатияда қўлланилади. Бош оғриши, тошма тошиши, гипоиммуноглобулинемия, трансминазани ошиши каби асоратларни ривожланиши туфайли дори воситасини қўллаш тўхтатилиши мумкин. Шунга кўра, даволашнинг биринчи 3 ойларида ҳафтада бир маротаба, кейинги 3 ойлигида ойда бир маротаба, кейинчалик ҳар 3 ойда жигар вазибалари кўрсаткичларини назорат қилиб бориш шарт [16,18,23].

Ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари (НЯҚДВ) кўп йиллар мобайнида артритини даволашда таянч эди. НЯҚДВ циклооксигеназани ингибирлаш орқали яллиғланиш простагландинларни ҳосил бўлишини олдини олади. НЯҚДВ базисли даво таркибига кирмайди, шу билан бир қаторда кўпгина Европа давлатларида РА даволаш стандартига ҳам киритилмаган. НЯҚДВ фақатгина қисқа курсларда қўллаш тавсия этилади, чунки ушбу гуруҳ дори

воситаларига нисбатан толерантлик тез шаклланади, бу эса беморлар томонидан нораціонал, назоратсиз қўллашга, у орқали эса жиддий ножўя таъсирларни ривожланишига олиб келади [22,23].

Эллик йилдан ортиқ вақт давомида ревматоид артритнинг турли хил шакллари даволашда глюкокортикостероидлардан (ГКС) фойдаланиб келинган [22,23]. РА беморларни даволашда преднизолон ва метилпреднизолондан кўп фойдаланилган, ушбу дори воситалари яллиғланишга қарши тез самарага эга, аммо суяк деструкцияси ҳамда ногиронлик ривожланишини тўхтата олмайди. EULAR тавсияларига кўра улардан bridging терапия, яъни базисли терапия билан комбинация кўринишида фойдаланиш мумкин. Аммо, ножўя таъсирлар сонини кўплиги туфайли кичик миқдорларда ҳамда 6 ойдан ортиқ бўлмаган вақт оралиғида қисқа курсларда қўллаш тавсия этилади. ГКС дан бўғим ичига юбориш усули илмий асосланган бўлиб бўғимлардаги яллиғланиш жараёнини сезиларли пасайтиради [15,22,23].

Ген-инженер биологик даво (ГИБД) таркибига бир қатор дори воситалари кириб, ҳар куни уларнинг сони ортиб бормоқда. Уларга TNF- $\alpha$  –ўсма некрози омили ингибиторлари (этарнецепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимуумаб), интерлейкин 6 рецепторлар ингибитори (тоцилизумаб), В- хужайрага қарши дори воситалари (ритуксимаб), Т лимфоцитлар фаоллашуви блокатори (абатацепт) ҳамда биринчи «таргет» синтетик базисли яллиғланишга қарши дори воситаси тофацитиниб киради [19,24-27].

РА синовитни ривожланишида бир қатор цитокинлар ўрни алоҳида, улар орасида TNF- $\alpha$  бўлиб, яллиғланиш жараёнини келиб чиқишидаги асосий сабабчидир [13,28]. TNF- $\alpha$  ингибиторлари гуруҳига бир қанча дори воситалари киради. Улардан биринчиси –этанерцепт – ҳафтасига икки маротаба тери ости инъекциялари кўринишида 0,4 мг/кг миқдорда қўлланилади. Кейинги, инфликсимаб – бу TNF- $\alpha$  га қарши йўналтирилган моноклонал антитанача бўлиб, вена ичига саккиз ҳафтада бир маротаба қўлланилади. Этанерцепт каби, у ҳам яллиғланиш реакциясини келтириб чиқарувчи TNF- $\alpha$  миқдорини камайтиради. Ҳозирги кунда инфликсимабдан ревматоид артритли ҳамда Крон касаллиги бўлган катталарни даволашда қўлланилади. Ушбу гуруҳдаги учинчи дори воситаси – адалимумаб – TNF- $\alpha$  антагонисти бўлиб, тери ости инъекцияси кўринишида ҳафтасига 1 маротаба қўлланилади. Голимумаб (симфони) ФНО- $\alpha$  га қарши инсоннинг рекомбенант антитаначаси бўлиб, бир ойда бир маротаба тери остига юборилади [5,6,8,9,19,23].

РА беморларни даволашда анти-TNF- $\alpha$  ва МТ дори воситалари комбинацияси МТ ва анти-TNF $\alpha$  дори воситаларини монотерапия кўринишида қўллашга нисбатан яхши самара беради [23].

Интерлейкин-1 (IL-1) яллиғланиш олди цитокини бўлиб, макрофаглар томонидан синтезланади. IL-1 кўпгина таъсирларидан бири яллиғланиш олди простагландинлари ҳамда IL-6 ва TNF- $\alpha$  каби бошқа яллиғланиш олди цитокинларини ажралишини ишга туширади. Анакинра интерлейкин-1 сунъий синтезланган антагонисти бўлиб, ревматоидли



артритни, кўпинча тизимли вариантни даволашда қўлланилади. У тери остига ҳар куни ва узоқ муддатга юборилади [17,18].

Интерлейкин-6 (IL-6) яна битта яллиғланиш олди цитокини бўлиб, уни ишлаб чиқарилиши IL-1 томонидан стимулланади. IL-6 ингибиторларидан РА тизимли вариантни даволашда қўлланилади. Тоцилизумаб IL-6 ингибирловчи моноклонал таначадир, у нафақат РАда, балки COVID-19 оғир кечишида ҳам жуда кенг қўлланилиб, юқори самарадорликни кўрсатди.

Даволашнинг бошқа турлари ҳам мавжуд: Абатацепт ревматоид артритли беморларни даволашда қўллашга рухсат этилган биологик агентдир. У ноёб таъсир механизмига эга – хужайраларни фаоллашув сигналини блоклайди, цитокинлар ингибитори сифатида таъсир қилмайди [8,9].

РА даволаш арсенали юқори темпларда кенгаймоқда. Йирик перспектив рандомизирланган тадқиқотнинг янги натижаларига кўра, РА тизимли варианты билан касалланган беморларни анти-IL-1 ва анти-IL-6 билан даволаш истиқболли кўринадди [23]. Даволашнинг асосий мақсади касаллик ремиссиясига эришиш, эрта ногиронлик ривожланиш жараёнини секинлаштириш ҳамда ҳаёт сифатини яхшилаш ҳисобланади. Ҳозирги кунда РА тўлақонли даволаш орқали бунга эришиш мумкин бўлади. Ушбу касалликни даволашни имкон борича эрта бошлаш шарт. Янги ёндошувларни бирга қўллаш, бўғимичига кортикостероидларни юбориш ёки тери остига МТ юбориш, биологик дори воситаларидан кенг фойдаланиш, даволаш самарадорлигини ошишига олиб келади [23].

ГИБДВ билан бир қаторда РА даволашда JAK-киназа ингибитори алоҳида ўрин тутаяди. JAK-киназа ингибитори тофацитиниб (ТОФА) – биринчи «таргет» синтетик базисли антиревматик дори воситалари БАРДВ бўлиб, перорал қўлланилади. РА даволашда таассуротли клиник натижалар Янус-киназа (JAK) ингибиторларидан тофацитиниб, ичишга мўлжалланган паст молекуляр дори воситасида эришилган. Одатий синтетик БАРДВ ларга нисбатан ТОФА таргет терапия дори воситаларига қараганда ҳамда фармакологик самарасига кўра кўп томонлари билан ГИБДВ ўхшаш (citoкинларнинг биологик таъсирларини блокадалаш) бўлиб ҳисобланади. ТОФА ни ўрганиш бўйича ўтказилган барча тадқиқотларда унинг яхши клиник самарадорлиги ҳамда қониқарли хавфсизлиги тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Бундан ташқари, ТОФА бўғим деструкцияси ривожланишини тормозлаш хусусиятига эга. «Arthritis & Rheumatology» чоп этилган янги тадқиқот натижаларида тофацитинибни метотрексат билан бирга ревматоид артритли беморларда қўллашдаги клиник устунликлари ҳамда ушбу самарани 2 йилгача сақланиб туриши ёритилган. Нидерландиянинг Лейден университети олимлари тофацитиниб самарадорлиги (жумладан структурали прогрессирланишда) ҳамда унинг хавфсизлигини 797 нафар фаол РА билан касалланган беморларда баҳоладилар. Иштирокчиларга тофацитиниб (5

ёки 10 мг кунига 2 маҳалдан) ёки аста-секин тофацитинибга (5 ёки 10 мг) ўтувчи плацебо буюрилган. Тадқиқотчилар 539 нафар 24 ойдан даволаш ўтказилаётган беморларда касаллик фаоллик даражасини пасайиши, 12-24 ой ичида ногиронлик индексини камайишини аниқлашган. Тофацитинибнинг иккала миқдорини ҳам қабул қилган беморларда яхшиланиш бир хил бўлди. Улар ўртасида хавфсиз бўлмаган ҳолатларни учраш даражаси ва темпи бўйича фарқ кузатилмади. [11, 17]

JAK-киназа ингибитори – барацитиниб (БАРИ) ревматоид артритда ўзининг самарадорлигини қатор тадқиқотларда намойиш этди. Жумладан, RA-BEGIN тадқиқотида БАРИ монотерапияда ва БАРИ метотрексат билан бирга комбинацияда қўлланилганида метотрексатни монотерапияда қўлланилганидан юқори самарага эришилган. Бу препаратни давомли қўлланилиши RA-BEYOND тадқиқотида давом этирилган. Бу тадқиқотда метотрексат монотерапиядан БАРИ монотерапияга ўтказилиши аксарият беморларда касалликнинг фаоллиги камайишига олиб келган. RA-BEAM тадқиқотида БАРИнинг самарадорлиги адалимумаб ва плаквенил билан солиштирилган. Тадқиқот натижаларига кўра БАРИни адалимумаб билан солиштирганда самарадорлик жиҳатдан деярли фарқ қилмаган, ammo БАРИ касаллик фаоллигини камайишига анча қисқа муддатда эришганлигини намойиш қилган [1].

Ҳозирги кунда ревматологик амалиётда бизнинг мамлакатда рўйхатдан ўтган ген-инжинер дори воситалари кенг қўлланиб келинмоқда, булардан ритуксимаб, инфликсимаб, тоцилизумаб, этанерцепт, тофацитиниб, барацитиниб ва ҳ.к.лар. Ушбу дори воситаларини базисли даво билан комбинацияда қўлланилиши, даволаш самарадорлиги ҳамда хавфсизлигини ўрганишни давом этишига бағишланган тадқиқотларни олиб борилиши долзарблигини кўрсатади.

Базис антиревматик даво ривожланишига қарама-қарши, даволашни такомиллашишида хирургик даво методлари ҳам муҳим рол ўйнайди. Касаллик тез авж олиши ва консерватив даво самарадорлиги паст бўлган ҳолатда хирургик даволашга кўрсатма бўлиб биринчи навбатда тизза бўғимидаги ўзгаришлар бўлиб ҳисобланади. Касаллик эрта босқичларида бўғимни сақлаб қолувчи артроскопик синовэктомия муолажалари қўлланилади [4]. Тизза бўғимининг авж олиб боровчи зарарланишида бўғим функциясини тотал эндопротезлаш орқали сақлаб қолиш мумкин [7,14]. Касалликнинг маълум босқичларида тизза бўғимининг медиал юникондуляр эндопротезлаш яни бир дўмбоқли эндопротезлаш усулини қўллаш мумкин [6]. Бу усул бўғимнинг структур бутунлигини қисман сақлаб қолиши, кичик хажмдаги жаррохлик яраси бўлиши, ҳаракат хажмининг юқорилиги, беморларнинг эрта ва қисқа реабилитация бўлиши билан ўз афзалликларига эга [6, 26].

Адабиётлар шарҳини ўтказилган тахлилидан хулоса қилиб айтиш мумкинки, РА даволашга бағишланган клиник маълумотлар, амалий тавсиялар чуқур тадқиқотлар олиб боришга илмий қизиқишни уйғотади.

---

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

**РЕВМАТОИД АРТРИТ ДАВО ЧОРАЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТЕНДЕНЦИЯЛАРИ**

Абдурахманова Н.М., Норбўтаев О.М.

*Бугунги кунда дунёда ревматоид артрит катта ёшдаги аҳоли ўртасида 0,8-2% вазиятларда (аёллар орасида 5% гача), бўғим касалликлари кесимида 10% гача учраб, касалланишнинг янги ҳолатларини йиллик миқдори 0.02% ташкил қилиб, айниқса, ёш ва*

*ўрта ёшдаги беморлар ногиронлигига олиб келувчи ижтимоий касаллик бўлиб ҳисобланади. Мазкур касаллик негизида юзага келаётган бўғим структура-сининг ўзгариши – анкилоз, деформация ва контрактура шаклланиши кўп даражада эрта бошланган даво билан боғлиқ. Мақолада ревматоид артритнинг замонавий медикаментоз ва хирургик даво усуллари ёритиб берилган.*

**Калит сўзлар:** ревматоид артрит, базисли антиревматик дори воситалари, медиал юникондуляр эндопротезлаш.



## PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES AND DIABETES MELLITUS

Abdurakhmanova N.M., Axmedov Kh.S., Norbo'toyev O.M., Sayfullaev M.B.

## ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Норбутоев О.М., Сайфуллаев М.Б.

## YURAK QON-TOMIR KASALLIKLARI VA QANDLI DIABET BILAN KASALLANGAN BEMORLARNI DAVOLASH TAMOYILLARI

Abduraxmanova N.M., Axmedov X.S., Norbo'toyev O.M., Sayfullayev M.B.

*Tashkent Medical Academy, National Medical Center*

*Учитывая высокую распространенность сахарного диабета и продолжающийся рост числа больных в популяции, а также значительный рост заболеваемости ишемической болезнью сердца и сердечно-сосудистыми осложнениями у этих больных, ведение больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне сахарного диабета является актуальной проблемой. Такие пациенты имеют общую, как правило, сочетанную структуру факторов риска и имеют крайне неблагоприятный прогноз в плане развития макро- и микрососудистых осложнений, общей и сердечно-сосудистой смертности. Одним из современных требований к лечению больных сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы является индивидуальный подход к подбору противоишемических, липидкорректирующих, гипотензивных и гипогликемических препаратов с обязательным применением немедикаментозных вмешательств.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, метаболическая терапия, факторы риска.

*Qandli diabetning yuqori tarqalishi va aholi orasida bemorlar sonining doimiy o'sishi, shuningdek, bu bemorlarda yurak-qon tomir kasalliklari va yurak-qon tomir asoratlari sezilarli darajada oshganini hisobga olib, yurak-qon tomir kasalliklari bilan kasallangan bemorlarni fonda boshqarish. diabetes mellitus dolzarb muammo hisoblanadi. Bunday bemorlar xavf omillarining umumiy, odatda kombinatsiyalangan tuzilishiga ega va makro va mikrovaskulyar asoratlarning rivojlanishi, umumiy va yurak-qon tomir o'limi nuqtai nazaridan juda noqulay prognozga ega. 2-toifa qandli diabet bilan og'riqan bemorlarni yurak-qon tomir tizimining birgalikdagi kasalliklari bilan davolashning zamonaviy talablaridan biri bu ishemik, lipidlarni to'g'irlovchi, antihipertenziv va gipoglikemik dorilarni tanlashga individual yondashishdir. aralashuvlar.*

**Kalit so'zlar:** qandli diabet, dislipidemiya, yurak-qon tomir kasalliklari, arterial gipertenziya, metabolik terapiya, xavf omili, mikroangiopatiya.

Diabetes mellitus is recognized by WHO experts as a non-infectious epidemic and represents a serious medical and social problem. According to 2021 data, 537 million adults on the planet live with diabetes, that's one in ten. Diabetes caused 6.7 million deaths in 2021. If this trend continues, official forecasts promise an increase in the number of people with this diagnosis in the world to 643 million by 2030 and to 783 million by 2045.

The presence of diabetes is associated with the occurrence of all forms of coronary artery disease – angina pectoris, silent myocardial ischemia (SMI), myocardial infarction (MI), and sudden cardiac death [3]. Moreover, macrovascular complications, including coronary artery disease, stroke, and peripheral vascular diseases, are the cause of death in patients with diabetes in 67% of cases [1]. Based on the available data, diabetes can be considered as a kind of CVD [5]. In 50% of cases, the increased risk of developing cardiovascular lesions in type 2 diabetes is explained by the greater frequency and severity of traditional risk factors in patients with diabetes [4]. Risk factors in patients with diabetes are: dyslipidemia, arterial hypertension (AH), smoking, hereditary predisposition to coronary artery disease, the presence of micro- and macroalbuminuria.

**Diabetes mellitus, coronary heart disease and arterial hypertension.** Epidemiological data indicate a significant association between the level of glycosylated hemoglobin and the risk of cardiovascular morbidity and mortality. With an increase in the level of glycosylated hemoglobin by 1%, the risk of developing increases by 10%. Insulin resistance also plays a critical role in the pathogenesis of type 2 diabetes. Hyperinsulinemia is closely associated with the metabolic syndrome, which includes insulin resistance, hypertension and obesity and is accompanied by a high risk of cardiovascular events. Changes in plasma lipid concentrations in type 2 diabetes are a predictor of coronary artery disease. It has been established that individuals with high blood glucose levels on an empty stomach and after exercise have a significantly higher mortality rate from. Asymptomatic hyperglycemia, especially in women, is a significant risk factor for the development of coronary artery disease. The effect of hyperinsulinemia and insulin resistance on the development of atherosclerosis is associated with effects on blood coagulation processes. Hypercoagulability and depression of fibrinolysis are noted, which may contribute to intracoronary thrombosis. In patients with type 2 diabetes, endothelial damage and dysfunction are detected, which is an additional factor in the increased risk of developing coronary

artery disease. The main cause of mortality in patients with diabetes is cardiovascular complications, amounting to up to 80%. The mortality rate from myocardial infarction among patients with diabetes is 39%, and from stroke it is higher than that in persons without diabetes [2]. When hypertension and diabetes are combined, the risk of developing coronary artery disease increases 2-4 times, which directly correlates with the duration of diabetes. Hypertension is found in 20-60% of patients with type 2 diabetes; it occurs 1.5 times more often than in persons without diabetes. The presence of hypertension in diabetes increases the risk of macrovascular (CHD, HF, stroke) and microvascular (diabetic retinopathy, nephropathy) complications. It is important that in patients with hypertension and diabetes, the benefits of antihypertensive therapy are more pronounced than in patients without diabetes. In this regard, strict control of blood pressure in this group of patients is extremely necessary. With diabetes, all forms of IHD can occur, both painful and, especially, painless. The presence of microangiopathies and neuropathies in diabetes contributes to the formation of painless variants of coronary heart disease (painless myocardial infarction, atypical attacks of angina), occurring in the form of cardiac arrhythmias and heart failure. In patients with diabetes, silent MI is 2 times more common, which is associated with autonomic cardiac neuropathy. In diabetes, a common form of IHD is BIM. It consists of transient disturbances in metabolism, function, perfusion, and electrical activity of the myocardium, which are not manifested by attacks of angina or their equivalents.

Clinical features of IHD in patients with diabetes are as follows:

- equal frequency in men and women;
- high frequency of painless forms of ischemic heart disease (BIM, painless MI);
- frequent development of post-infarction complications;
- mortality in the acute (10 days) and subacute (4-8 weeks) periods of MI is 2 times higher than that in persons without diabetes.

In the presence of diabetes, one should strive for the possible elimination of all episodes of myocardial ischemia, and not just for the relief of typical attacks of angina (getting rid of the "total ischemic burden" - total ischemic burden). This can be achieved by reducing the frequency and duration of episodes of ST segment depression with Holter ECG monitoring, which should be more widely used in patients with diabetes to assess the effectiveness of anti-ischemic treatment.

**Diabetes mellitus and heart failure.** The Framingham study quite convincingly confirmed the increased risk of developing heart failure (HF) in patients with diabetes - 4 times more often in men and 8 times more often in women than in persons without diabetes. According to the Russian study EPOKHA, the presence of HF is a significant predictor of the development of diabetes in the future. In the general population, the prevalence of diabetes is 2.9%, and among patients with class III-IV heart failure - 15.8%. In CHF, the presence of insulin-independent diabetes significantly worsens the prognosis of patients, especially women (by 45%).

In diabetes, the myocardium is affected regardless of the presence of atherosclerosis of the coronary arteries (diabetic cardiomyopathy). Changes in the vessels of the heart manifest themselves in the form of microangiopathies, microcirculation is disrupted, and morpho-functional changes in the myocardium are noted. The bioelectrical activity of the myocardium is disrupted, its contractility decreases with a tendency to develop circulatory decompensation. With a long course of diabetes, especially type 2, atherosclerotic changes affect not only the main arteries, but also medium- and small-caliber arteries. Also, in patients with type 2 diabetes, myocardial hypertrophy is expressed, which contributes to impaired coronary circulation. The progression of hypertrophy and dilatation of the left ventricle (LV) reduces contractile function, wall tension occurs during systole, which contributes to an increase in myocardial oxygen demand and the development of cardiosclerosis. In diabetes, a hyperkinetic variant of central hemodynamics often develops with an increase in circulating blood volume and tachycardia.

Diabetic cardiomyopathy is manifested by hypertrophy of cardiomyocytes and myocardial fibrosis. Increased collagen content in the myocardium and LV hypertrophy lead to loss of elasticity with the appearance of stiffness and rigidity of the heart muscle.

Thus, the decrease in myocardial contractility in diabetes and coronary artery disease is caused by cardiac and non-cardiac factors. Diabetic myocardial dystrophy is basically associated with metabolic disorders of cardiomyocytes; diabetic vegetoneuropathy and microangiopathy are also important. Cardiac disorders in patients with type 2 diabetes are also characterized by impaired LV diastolic function. A number of pathogenetic mechanisms are involved in the formation of heart damage in diabetes: macroangiopathy with atherosclerosis of the coronary arteries, impaired myocardial metabolism, microcirculation disorders in the form of diabetic microangiopathy. Heart damage in diabetes requires preventive and therapeutic interventions.

**Treatment of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus.** Most often, hypertension and CVD develop against the background of pre-existing diabetes mellitus 2. This combination carries the risk of rapid development and progression of cardiovascular disease, characteristic of both hypertension and diabetes, since the target organs for hypertension and diabetes are the same: the myocardium, coronary arteries, vessels of the brain, kidneys and retina. With such a combination, the incidence of ischemic heart disease increases by 3.5-4 times, acute cerebrovascular accident (ACVA) by 3 times, chronic renal failure (CRF) by 30 times, complete loss of vision due to retinopathy by 4-5 times. compared with the isolated effect of AG.

The development of hypertension in type 2 diabetes is associated with the activation of mechanisms that regulate blood pressure levels, which primarily concerns hyperactivation of the sympathetic nervous system (SNS). Under the influence of activation of the SNS, the metabolism of norepinephrine is disrupted, which leads to pronounced tissue hypersympathicoto-



nia, sympathetic stimulation of the heart, blood vessels, and kidneys, contributing to an increase in blood pressure. Control of blood pressure levels, according to the International Diabetes Federation (1999), helps reduce the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes by 51%. The target blood pressure level in patients with diabetes is lower than in patients without diabetes – 130/80 mm Hg. Art., and in the presence of severe nephropathy – 125/75 mm Hg. Art. When this level is reached, it is possible to slow down the progression of vascular complications in diabetes. The drugs of first choice are angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor antagonists (ARAI). Slow-acting, long-acting calcium antagonists (CA) (amlodipine, normodipine, lacidipine, etc.) and cardioselective  $\beta$ -blockers (metoprolol, carvedilol, nebivolol, bisoprolol, etc.) can also be used.

In patients with diabetes with increased activity of the SNS and hypertension, it is advisable to use drugs that reduce its activation, in particular  $\beta$ -blockers, which are widely used in type 2 diabetes, especially when combined with hypertension. Consequently,  $\beta$ -blockers, as well as ACE inhibitors and ARA II, prevent the development of cardiac complications in type 2 diabetes. A number of  $\beta$ -blockers, which have the properties of selective  $\beta$ -blockers with vasodilatory and protective activity, are indicated for use in patients with type 2 diabetes and hypertension. These drugs include: bisoprolol, nebivolol, carvedilol, etc. It is also advisable to use a combination of APAIL and the calcium antagonist amlodipine in patients with type 2 diabetes and hypertension.

The importance of taking into account metabolic effects, and in particular the development of diabetes, during long-term antihypertensive therapy is emphasized in the latest European guidelines on hypertension.

**Treatment of CHF in patients with diabetes mellitus.** The pathogenesis and treatment of CHF in patients with diabetes have certain features that should be taken into account when conducting rational therapy. Treatment of heart failure in patients with diabetes generally corresponds to the generally accepted principles of treatment of heart failure. However, an indispensable feature of the treatment of such patients is careful dynamic monitoring of basic metabolic parameters.

The main treatments for HF in diabetes are ACEIs and ARBs, the effectiveness of which is superior, according to the Russian FASON study, to the treatment of circulatory decompensation in patients without diabetes.

In a meta-analysis (CAPP study) comparing the effectiveness of ACE inhibitors,  $\beta$ -blockers, AC and diuretics in the treatment of patients with hypertension and diabetes, it was shown that the administration of ACE inhibitors and ARBs significantly reduces the risk of acute MI by 48%, cardiovascular events - by 32%.

Priority is given to modern cardioselective and non-selective  $\beta$ -blockers with the properties of indirect vasodilators (metoprolol, nebivolol, bisoprolol, carvedilol, etc.). The hemodynamic effects of carvedilol include a decrease in total peripheral vascular resistance (TPVR) and preload, an increase in cardiac output without reflex tachycardia. In addition, the drug has antiox-

idant and antiarrhythmic activity and a vasoprotective effect. These properties make carvedilol very valuable in the treatment of patients with a combination of diabetes and heart failure. AKs reduce the frequency and duration of BIM. It is preferable to use vasoselective and long-acting ACs (amlodipine, felodipine, etc.), which do not cause reflex tachycardia, an increase in catecholamine levels and a proischemic effect. In addition, AKs have an antiatherogenic effect. Among the diuretics, potassium-sparing agents (aldactone, veroshpiron), indapamide are used; Loop and thiazide diuretics should be prescribed with caution - under the control of carbohydrate metabolism and potassium levels in the blood. It is advisable to use metabolic agents – trimetazidi.

### Conclusions

The main treatments for HF in diabetes are ACEIs and ARBs, the effectiveness of which is superior, according to the Russian FASON study [33, 35], to the treatment of circulatory decompensation in patients without diabetes.

In a meta-analysis (CAPP study) comparing the effectiveness of ACE inhibitors,  $\beta$ -blockers, AC and diuretics in the treatment of patients with hypertension and diabetes, it was shown that the administration of ACE inhibitors and ARBs significantly reduces the risk of acute MI by 48%, cardiovascular events - by 32%. Treatment arterial hypertension in patients with diabetes mellitus

The drugs of first choice are angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor antagonists (ARAI). Slow-acting, long-acting calcium antagonists (CA) (amlodipine, normodipine, lacidipine, etc.) and cardioselective  $\beta$ -blockers (metoprolol, carvedilol, nebivolol, bisoprolol, etc.) can also be used.

**The list of references is available at the editorial office**

## PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES AND DIABETES MELLITUS

Abdurakhmanova N.M., Axmedov Kh.S.,  
Norbo'toyev O.M., Sayfullaev M.B.

*Given the high prevalence of diabetes mellitus and the continuing increase in the number of patients in the population, as well as a significant increase in the incidence of coronary heart disease and cardiovascular complications in these patients, the management of patients with cardiovascular diseases against the background of diabetes mellitus is an urgent problem. Such patients have a common, usually combined structure of risk factors and have an extremely unfavorable prognosis in terms of the development of macro- and microvascular complications, overall and cardiovascular mortality. One of the modern requirements for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus with concomitant cardiovascular diseases is an individual approach to the selection of anti-ischemic, lipid-correcting, hypotensive and hypoglycemic drugs with the mandatory use of non-drug interventions.*

**Key words:** diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular diseases, arterial hypertension, metabolic therapy, risk factors.



**REVMATOID ARTRITNING KLINIK-PATOGENETIK XUSUSIYATLARI**

Abduraxmanova N.M., Axmedov X.S., Norbo'toyev O.M.

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Норбутоев О.М.

**CLINICAL-PATHOGENETIC PROPERTIES OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

Abdurakhmanova N.M., Axmedov Kh.S., Norbo'toyev O.M.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi*

*Ревматоидный артрит – это хроническое аутоиммунное системное воспалительное заболевание соединительной ткани, которое в основном поражает суставы. В основе патогенеза ревматоидного артрита лежат генетически детерминированные аутоиммунные процессы, к возникновению которых приводит дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов. Возникающие в основе данного заболевания изменения структуры сустава – анкилозы, деформации и контрактуры-в значительной степени связаны с ранним началом лечения.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, недифференцированный артрит.

*Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune systemic inflammatory disease of connective tissue that mainly damages joints in an erosive-destructive progressive type of polyarthritis. On the basis of the pathogenesis of rheumatoid arthritis, genetically determined autoimmune processes lie, the origin of which is predisposed to the deficit of the T-suppressor function of lymphocytes. Changes in the structure of the joint occurring at the base of this disease – ankylosis, deformity and contracture formation-are associated to a large extent with early-onset treatment. Clinical-pathogenetic properties of rheumatoid arthritis in the article lit.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, undifferentiated arthritis.

**R**евматоид артрит – surunkali eroziv artrit va ichki a'zolarning tizimli shikastlanishi bilan ajralib turadigan autoimmun revmatik kasallik. Revmatoid artrit axolining taxminan 1% da kuzatiladi. Asosan ayollar kasallanadi, kasallik boshlanish cho'qqisi 40-55 yosh bo'lib xisoblanadi. Kasallikning sababi aniqlanmagan. Bu faqat ba'zi odamlar RA ga genetik moyil ekanligini ma'lum, lekin kasallik ota-onalardan bolalarga to'g'ridan-to'g'ri o'tmaydi. Revmatoid artritning etiologik sababi noma'lum bo'lishiga qaramasdan, olimlari kasallikning ko'plab chuqur mexanizmlarini ochishgan. Ushbu kasallikning moyiyati organizmning immun tizimining buzilishidir. Natijada, ba'zi immun xujayralari yalliglanish chaqiradigan juda ko'p moddalar ishlab chiqaradi va o'z to'qimalariga zarar yetkazib boshlaydi. Revmatoid artrit bo'gimlarning surunkali yalliglanishiga olib keladib, bo'gim atrofidagi va boshqa to'qimalari, a'zolariga va tizimlariga ta'sir qiladi, shuning uchun revmatoid artrit tizimli (xar qanday a'zo emas, balki butun tanaga ta'sir qiladi) kasalliklarga kiradi.

Revmatoid artrit klinik kechishida polimorfizmgaga ega; davomiy remissiya kuzatilishi mumkin bo'lgan yengil shakldan to og'ir bo'g'im-visseral shaklgacha. Revmatoidli artritda surunkali yalliglanishning o'ziga xos xususiyati shundan iboratki, u davomli persistirlovchi og'riq sindromi, boshqa klinik va laborator ko'rsatkichlar bilan korreksiyalanmaydigan poliartrit yoki spondilitning ko'rinishida kechadi. Ma'lum bo'lishicha, patologik jarayonning rivojlanishi va avj olishida kasallikning boshlang'ich yillari muhim ahamiyatga ega. RA eng erta davrida jarayonning birlamchi, ekssudativ bosqichida, ya'ni autoimmun mexanizmlar to'liq yuzaga chiqmagan bosqichdaha hamda pannus – bo'g'im destruksiyasining morfologik asosini mavjud emasligi holatlarida kasallikni ortga qaytish imkoni yuqori bo'ladi. Bundan tashqari, maksimal yaqqollikdagi rent-

genologik o'zgarishlarning (eroziya) 50% kasallikning birinchi 2-6 yillariga to'g'ri keladi. Bunda kasallikning birinchi 3 yilligida 37,5% bemorlar mehnat qobiliyatini yo'qotib, 5 yildan keyin esa RA bemorlarning 50% dan ortig'i o'z mehnat faoliyatini davom ettira olmaydilar. Ushbu ma'lumotlar, kasallik boshlanishining birinchi yillarida RA agressiv kechishidan dalolat beradi. Revmatoidli artrit tashxisini kasallikning erta davrlarida qo'yish murakkab hamda shifokor uchun qiyin vazifadir. Ushbu davrda o'tkazilgan zamonaviy davolash usullari yordamida tayanch-harakat tizimi bilan bir qatorda ichki a'zolar ham ortga qaytmas o'zgarishlarga sabab bo'ladigan patogenetik mexanizmlarga ta'sir etish imkoni yuqori bo'ladi. RA geterogen kasallik xisoblanib, faqatgina 10% bemorlarda qo'zish davrining kamdan-kam epizodlari bilan, yaxshi sifatli monotsiklik kechadi. Uchdan ikki qism bemorlarda esa kasallik sekin, ammo zo'rayib boruvchi, to'liq bo'lmagan remissiya hamda tez-tez avjlanish bilan kechadi. Qolgan bemorlarda esa bo'g'imlarning ko'p sonli va og'ir zararlanishi tez rivojlanib, ichki organlar vazifalarini buzilishi hisobiga o'limga olib keluvchi kasallikning «yomon sifatli» varianti shakllanadi. Kasallikning og'ishlarsiz avj olishida maksimal darajada erta tashxis qo'yish, davolashni erta boshlash hamda keyinchalik davolash samaradorligi va dori vositalarini ko'tara olishini nazorat qilib, davolashni davomli, to'xtovsiz o'tkazish zarur. Shuning uchun RA erta tashxisoti zarur bo'lgan shubhasizdir.

Kasallikning klassik klinik ko'rinishi bo'lgan holatlarda, ayniqsa barmoqlarning tipik zararlanishida RA tashxisini qo'yish tajribali revmatolog uchun qiyinchilik tug'dirmaydi. RA tashxisotidagi muammolar quyidagilar: – klassik klinik ko'rinish odatda uzoq davom etuvchi RA bemorlarda kuzatiladi, kasallikning boshlang'ich davrlarida bir qator RA xos bo'lgan klinik (masalan, qo'l barmoqlarining ulnar deviatsiyasi, revmatoid tu-

gunchalar), immunologik (revmatoid omil – RO) va rentgenologik (suyak eroziyasi) simptomlar bo'lmashligi mumkin; – boshlang'ich RA uchun simptomlarning yaqqol geterogenligi xos; – RA haqiqiy patognomik simptomlar yo'q. Diagnostik muammolar aynan kasallikning erda davrlarida yuzaga keladi. Vaqt o'tishi bilan bo'gimlarning shikastlanishiga turli asoratlar qo'shildi. RA rivojlanishining bir qator modellari bo'lib, ular ushbu kasallikni rivojlanish qonuniyatini tushunishga, tashxisotdagi qiyinchiliklarni hamda ularni yengib o'tish imkoniyatlarini tushunishga yordam beradi. Bu modellarda RA immunopatologik mexanizmlarini bosqichma-bosqich ishga tushadi deb taxmin qilinadi, ushbu individda genetik, tashqi (chekish va boshq.), immunologik omillar (sitruillinirlangan peptid va oqsillarni paydo bo'lishi) ta'sirida rivojlangan kasallik nodifferensirlangan artrit (NDA) deb nomlanuvchi ortga qaytuvchi «nospetsifik» simptomatika bosqichiga o'tadi, bu davrda surunkali destruktiv (revmatoidli) poliartrit shakllanmagan bo'ladi. Bu kasallikning boshlang'ich davrini tipik bilan bir qatorda atipik (NDA ko'rinishida) kechishi hamda klinik geterogenlikni shakllanishini tushuntirib beradi. Tadqiqotchilar fikricha, bemorlarning katta qismi kasallikning boshlang'ich davrlarida NDA bosqichni o'taydilar. Shuning uchun RA erda tashxis qo'yish obyektiv sabablarga ko'ra murakkab.

Bir necha o'n yilliklardan avval RA mezonlar asosidagi tashxisoti rivojlanish masalasi ko'tarilgan edi. Umuman olganda RA rivojlanishi bo'yicha mavjud tushunchalar bir nechta asosiy xususiyatga kiritilgan. Barcha bemorlarda kasallikning boshlang'ich davrida klinik ko'rinish to'liq shakllanmagan hamda nozologiya shubhali bo'lgan erda bosqich bo'ladi, ya'ni bemorlarning katta qismi NDA bosqichni boshdan o'tkazadilar. Nozologik aloqadorlik hamda kasallikning og'irlik darajasi kasallikning erda davrlarida genetik, immunologik hamda tashqi muhit omillari ostida belgilanadi, shuning

uchun ushbu davr ortga qaytish xususiyatiga ega hamda o'tkazilgan patogenetik davo samaradorligi imkoniyati yuqori. Erda davr yakunlanganidan so'ng tez yoki sekin progressirlanuvchi surunkali yallig'lanish kasalligi (odatda RA) boshlanadi, keyinchalik ushbu patologiyaga xos bo'lgan ma'lum qonuniyatlar ostida rivojlanadi. RA – klinik ko'rinishi hamda kasallikni progressirlanishi tezligiga ko'ra o'ta geterogen kasallik bo'lib, uning zarur belgilarini ajratish maqsadga muvofiq: – persistirlanuvchi artrit; – RF va SSPA assotsiatsiyasi; – bo'g'imlar destruksiyanish tendensiyasini rivojlanishi (bo'g'im yorig'ini torayishi, eroziya) .RA erda tashxisotining amaliy ahamiyati bazisli davoni erda boshlab, kasallikning asoratlarini oldini olish bilan asoslanadi.

#### **Adabiyotlar ro'yxati bilan tahririyatda tanishish mumkin**

#### **REVMATOID ARTRITNING KLINIK-PATOGENETIK XUSUSIYATLARI**

Abduraxmanova N.M., Axmedov X.S.,  
Norbo'toyev O.M.

*Revmatoid artrit biriktiruvchi to'qimaning surunkali autoimmun tizimli yallig'lanish kasalligi bo'lib, asosan bo'g'imlarni eroziv-destruktiv progressirlanib boruvchi poliartrit tipida zararlaydi. Revmatoid artrit patogenezi asosida genetik determinarlangan autoimmun jarayonlar yotadi, bu jarayonlarning kelib chiqishiga limfotsitlarning T-supressor funksiyasi defitsiti moyillik qiladi. Mazkur kasallik negizida yuzaga kelayotgan bo'g'im strukturasi o'zgarishi – ankiloz, deformasiya va kontraktura shakllanishi ko'p darajada erda boshlangan davo bilan bog'liq.*

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, revmatoid omil, nodifferensirlangan artrit.



## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

Ахмедов Х.С., Рахимов С.С., Рахимова М.Э.

### ANKILOZAN SPONDILITNING KLINIK XUSUSIYATLARI VA LABORATORIYA BIOMARKERLARI

Axmedov X.S., Raximov S.S., Raximova M.E.

### CLINICAL FEATURES AND LABORATORY BIOMARKERS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

Axmedov Kh.S., Rakhimov S.S., Rakhimova M.E.

Ташкентская медицинская академия

*Ankilozlovchi spondiloartrit – dumg‘aza-yonbosh birikmasi hamda umurtqa pog‘onasining zararlanishi bilan bir qatorda, jarayonga aksariyat hollarda periferik bo‘g‘imlar va entezislar jalb etilishi bilan ifodalanadigan spondiloartritlar guruhiga mansub surunkali yallig‘lanishli kasallik. ankilozlovchi spondilitning diagnostik va prognostik biomarkerlari ichida HLA-B27ni aniqlash klinik amaliyotda muhim ahamiyat kasb etadi. Shu o‘rinda CD74 ga qarshi antitanachalarni aniqlash aksial ankilozlovchi spondilitni erta bosqichda tashhislashga imkon yaratuvchi yuqori sezgirlik va spetsifiklikka ega yangi biomarker hisoblanadi. Bir qancha laborator biomarkerlar, xususan metalloproteinaza 3 (MMP3) kasallikning faolligini to‘la to‘kis aks ettirmasada, ankilozlovchi spondilitda umurtqa pog‘onasi va dumg‘aza-yonbosh birikmasining tuzilmaviy o‘zgarishlarining avjlanishini bashoratlovchi prediktor sifatida xizmat qilishi mumkin.*

**Kalit so‘zlar:** spondiloartrit, ankilozlovchi spondilit, metalloproteinaza 3.

*Ankylosing spondylitis is a chronic inflammatory disease from the group of spondyloarthritis, characterised by involvement of sacroiliac joints and spine with frequent involvement of entheses and peripheral joints in the pathological process. Among the diagnostic and prognostic laboratory biomarkers of AS, HLA-B27 is the most important in clinical practice. Antibodies to CD74 are a new biomarker that allows the diagnosis of axial spondyloarthritis at an early stage with high sensitivity and specificity. A number of laboratory biomarkers, metalloproteinase 3 (MMP3) do not reflect the disease activity well enough, but may be predictors of progression of structural changes of the spine and sacroiliac joints in ankylosing spondylitis.*

**Key words:** spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis, metalloproteinase-3.

Спондилоартриты (SpA) представляют собой группу воспалительных ревматических заболеваний, к которым относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит, артриты, ассоциированные с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), а также недифференцированный SpA. Объединяющими признаками этих нозологий, помимо воспалительного поражения крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника, являются такие клинические проявления, как периферический олигоартрит, поражающий преимущественно суставы нижних конечностей, энтезит, дактилит, увеит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника, а также семейная предрасположенность и частое выявление антигена В27 [10].

Анкилозирующий спондилит – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани (в противоположность эрозированию при ревматоидном артрите), что проявляется ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и процессом анкилозирования позвоночника и суставов [10]. АС является визитной карточкой всей группы SpA.

Поражение позвоночника начинается обычно с крестцово-подвздошных суставов и носит вос-

ходящий характер, с постепенным вовлечением вышележащих отделов. Отражением воспаления в крестцово-подвздошных суставах – сакроилеита – является перемежающаяся боль в области ягодиц, иногда иррадиирующая в ягодичные складки, по задней поверхности бедра, в паховую область. Боль постепенно нарастает, становится двусторонней и постоянной. С момента возникновения у пациентов воспалительной боли в спине (ВБС) до появления структурных изменений в аксиальном скелете проходит достаточно много времени, иногда до нескольких лет, что является одной из причин поздней диагностики. Другая причина поздней диагностики заключается в сложности выявления аксиального SpA (аксSpA) у пациентов с болью в спине. Первые симптомы наиболее часто появляются в молодом возрасте. Согласно имеющимся данным, в большинстве случаев дебют первых симптомов заболевания случается до 45 лет. По данным зарубежных авторов, диагноз «анкилозирующий спондилит» устанавливается в среднем через 7-10 лет от появления первых признаков заболевания. Результаты российских исследований также свидетельствуют о поздней диагностике заболевания – в среднем через 8,1±6,0 года после возникновения первых симптомов [5]. Исследователи полагают, что причинами этого являются малосимптомное течение, разнообразие клинической картины в дебюте (боль в спине, а также поражение суставов, энтезисов и отдельных органов (сердца, глаз и т.д.)), мед-

ленное развитие рентгенологических признаков сакроилеита.

В ряде ретроспективных исследований установлено, что в 7-15% случаев анкилозирующий спондилит развивается до 15 лет. При юношеском анкилозирующем спондилите развитие периферического артрита, как правило, на несколько лет опережает вовлечение в патологический процесс осевого скелета, при этом симптомы аксиального поражения недостаточно выражены [10]. Патология диагностируется только во взрослом возрасте. Поэтому такие больные долгие годы не получают соответствующего лечения.

Распространенность АС в мире среди взрослого населения в среднем составляет около 1%, но значительно варьирует в зависимости от географического положения государства, этнической принадлежности и в разных популяциях колеблется от практически нулевой, в Европе составляет 0,24%, в Азии – 0,17%, в Северной Америке – 0,32%, в Латинской Америке – 0,1%, в Центральной Африке и на юге Азии – до 1,7% [13]. В Японии данный показатель составляет 0,01%, или 0,48 случая на 100 тыс. человеко-лет, в Испании – до 62,5 на 100 тыс. человеко-лет, в то время как среди северных приарктических народностей он достигает 2,5%. Высокая распространенность носительства HLA-B27 (около 40%) выявлена у коренных народов Западной Сибири в России [10]. Несмотря на высокую частоту обнаружения HLA-B27 (85-95%) у больных АС, клинико-рентгенологические признаки АС развиваются у 1,3-6% носителей данного гена [1].

Пик заболеваемости АС приходится на возрастной интервал 25-35 лет. Болезнь в 10-20% случаев дебютирует до 18-летнего возраста, а возрасте старше 50 лет заболевают не более 5-7% больных. Мужчины болеют в 3-6 раз чаще, чем женщины [2]. Однако в последние годы с развитием учения о спондилоартритах это соотношение все больше приближается к 2:1 и даже, при ранних формах – к 1:1. Течение заболевания у женщин более благоприятное и характеризуется преобладанием периферического суставного синдрома над аксиальными проявлениями. Для мужчин специфично вовлечение в патологический процесс пястно-фаланговых, лучезапястных, тазобедренных суставов и шейного отдела позвоночника, а для женщин – локтевых, плечевых, голеностопных сочленений, грудного и поясничного отделов позвоночника [4].

Предполагают, что первичное повреждение при СпА и АС локализуется в энтезисах (местах прикрепления связок, сухожилий и суставных капсул к костям). В основе заболевания лежат два патофизиологических процесса – воспаление и образование синдесмофитов. Считают, что остеопролиферация развивается только в тех местах, где раньше имелось воспаление, доказывая, что для прогрессирования заболевания и формирования новой, патологической костной ткани необходимы воспаление и деструкция межпозвоночных дисков [1].

Для АС нет специфических лабораторных тестов. Уровень СОЭ и С-реактивного белка (СРБ), которые

традиционно используются для оценки активности системного воспаления – не у всех больных соответствуют клинической активности заболевания [21].

В конце XIX в. диагноз АС основывался на клинической картине болезни и выявлении ограниченных движений в позвоночнике, вплоть до тотального анкилоза позвоночного столба. С расширением использования рентгенографии в 30-е годы прошлого столетия стало ясно, что болезнь обычно начинается с поражения КПС [10]. Вместе с тем слабая выраженность и многообразие клинической симптоматики в начале болезни, длительное отсутствие рентгенологических признаков достоверного сакроилеита, неполное совпадение клинических показателей воспалительной активности заболевания с данными магнитно-резонансной томографии (МРТ), низкая специфичность лабораторных параметров затрудняют раннюю диагностику и своевременное начало терапии АС [12,24]. По мере изучения этого заболевания стало очевидным, что у большинства пациентов с АС от появления первых клинических симптомов до развития рентгенологического сакроилеита (рСИ), отражающего наличие костных деструктивных изменений в КПС, проходят многие годы [14]. Вследствие этого диагностика АС в европейских странах запаздывает на 5-10 лет, в России в среднем на 9 лет, что, соответственно, затягиваются сроки назначения эффективной терапии [10,11].

Хотя этиология и патогенез АС интенсивно изучаются, до конца они не изучены. В то же время уже доказано, что в развитии АС наследственные факторы играют важную и более значительную роль, чем при таких хорошо известных заболеваниях, как ревматоидный артрит или воспалительные заболевания кишечника [6,14]. АС относится к болезням с наследственной предрасположенностью, обусловленной многими генетическими и средовыми факторами. Согласно современной классификации иммуноопосредованных болезней человека, АС относится к группе смешанных аутовоспалительно-аутоиммунных ревматических заболеваний, ассоциированных с антигенами HLA класса I, в основе патогенеза которых лежит комбинированный дефект активации врожденного и приобретенного иммунного ответа [6].

У больных, имеющих достоверный диагноз аксиальный спондилоартрит (аксСпА), антиген HLA-B27 встречается в 60-80% случаев, у больных АС, имеющих достоверный рентгенологический сакроилеит – в 96-98% случаев. HLA-B27, ген аминоксипептидазы ERAP1 и гены, ответственные за активацию патологической цитокиновой оси интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-23 – ИЛ-17, включая ИЛ-23R, ИЛ-12B, CARD9 и PTGER4 [24]. Так, его носителями являются 90% пациентов с болезнью Бехтерева и лишь менее 10% популяции в целом. В свою очередь, хорошо известно, что риск развития АС при наличии HLA-B27 достигает 5-7% [16]. По данным Ш.Ф. Эрдес и К.В. Сахарова, среди больных АС частота HLA-B27 составила 83%, в том числе у мужчин – 90%, у женщин – 73%. Среди HLA-B27-положительных боль-



ных АС мужчины составили 64%, а среди HLA-B27-негативных – всего 35%. АС у HLA-B27-позитивных больных начинался в среднем на 5 лет раньше, чем у HLA-B27-негативных. Синдесмофиты чаще развивались при позитивности по HLA-B27 и у мужчин, чем при отсутствии этого антигена и у женщин [4,12,16].

На основании анализа публикаций последних лет можно предположить, что, с одной стороны, у больных АС имеются определенные демографические и клинические характеристики, которые четко ассоциируются с наличием гена HLA-B27 практически во всех популяциях, а с другой, есть и такие признаки, которые меняются от одной популяции к другой. Так, в большинстве популяций больные, позитивные по HLA-B27, раньше заболевают, с большей вероятностью имеют мужской пол, чаще страдают увеитом, но, например, частота периферического артрита или энтезита может сильно различаться в разных этнических группах пациентов в зависимости от наличия B27. Соответственно, имеющиеся к настоящему времени данные показывают, что в разных популяциях клиническая картина у позитивных и негативных по HLA-B27 больных АС может варьировать, что требует проведения дополнительных исследований [9,15,16].

К другим дополнительным генам предрасположенности относятся гены кластера ИЛ-1. Вклад в наследуемость АС – 4-6%, ERAP1 – 0,34%, ИЛ-23R – 0,31%, KIF-21B – 0,25%.

Таким образом, вклад отдельных генов в предрасположенность к развитию болезни очень мал, и по отдельности они не могут вызвать развитие АС. Однако, как и любое другое многофакторное заболевание, АС обуславливается не только генетической предрасположенностью, но и влиянием внешних факторов. Многие факторы внешней среды являются триггерами развития заболевания у генетически чувствительных (или предрасположенных) к нему пациентов. Провоцирующими агентами могут быть травма, различного рода стрессовые факторы, включая физиологические, холодовые и психосоциальные стрессы [15,21].

Перспективным направлением современной лабораторной диагностики иммуновоспалительных ревматических заболеваний является идентификация профилей генетических, транскриптомных и протеомных биомаркеров, которые наиболее полно отражают сложность и многообразие патогенетических механизмов этих многофакторных и клинически гетерогенных болезней человека. В последние годы в сыворотках больных АС обнаружен широкий спектр аутоантител, среди которых наибольшее диагностическое значение имеют антитела к CD74. Это IgG, реагирующий с пептидом инвариантной цепи (Ii), ассоциированной с HLA класса II (CLIP), что индуцирует активацию клеток и синтез провоспалительных цитокинов [1,15,19,24]. Антитела к CD74 рассматриваются в качестве кандидатного биомаркера для диагностики АС на ранней «до рентгенологической» стадии заболевания [17].

Клиническая активность заболевания и конкретные особенности заболевания при АС, возможно, будут связаны с отдельными профилями цитокинов, а комбинации цитокинов и ассоциированных маркеров (например, металлопротеиназы) могут быть более информативными, чем отдельные маркеры. Недавние исследования показали, что сывороточная матриксная металлопротеиназа-3 (ММП-3) является полезным маркером активности заболевания при АС, особенно у пациентов с периферическим синовитом [18]. Исследования показали, что уровни ММП-3 снижаются в ответ на присутствие антагонистов TNF, хотя его полезность в качестве маркера ответа является спорной [3,7]. По некоторым данным, уровни ММП-3 не были полезны для мониторинга и прогнозирования ответа на этанерцепт с точки зрения активности заболевания и функциональной оценки. Однако было показано, что более высокие уровни ММП-3 являются прогностическими для более выраженного рентгенологического прогрессирования АС, особенно у пациентов с уже существующими повреждениями [3,19].

Матриксные металлопротеиназы представляют собой группу из более чем 20 протеолитических ферментов, ответственных за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В зависимости от субстратной специфичности, первичной структуры, а также различий в механизмах действия семейство ММП делится на пять основных групп: коллагеназы (ММП1, 8 и 13), индуцирующие деградацию коллагена I, II и III типов, стромелизины (ММП-3, 10 и 11), обеспечивающие протеолиз неколлагеновых белков (фибронектин, эластин), желатиназы (ММП2, 9) отвечающие за распад коллагена IV типа, входящего в состав базальной мембраны, а также ММП мембранного типа (ММП14, 15, 16, 17, 24, 25) и ММП разных типов (ММП7, 11, 12, 20) [8,19].

Ферменты из группы матриксных металлопротеиназ (MMPs: MMP-2, MMP-3, MMP-9 и др.) играют важную роль в обмене внеклеточного матрикса, формировании и ремоделировании кости [22]. Данные ферменты участвуют в рекрутировании остеокластов и реализации их функциональной активности, ангиогенезе, регуляции жизненного цикла остеоцитов. В связи с этим изменения продукции MMPs могут менять биомеханические свойства («качество») костной ткани [7,20].

ММП – группа протеолитических ферментов (эндопептидаз), расщепляющих белковые компоненты экстрацеллюлярного матрикса [24]. В сыворотке больных АС концентрация ММП3, ММП8 и ММП9 повышена [23]. Уровни этих металлопротеиназ служат показателями воспалительной активности заболевания (положительная корреляция с BASDAI, СРБ). Концентрация ММП3 отражает степень функциональных нарушений у больных АС по индексу BASFI [19]. Результаты изучения динамики уровня ММП3 при АС на фоне терапии и ФНОα противоречивы: отмечено снижение или отсутствие изменений концентрации данного маркера в крови. Исходный уро-



---

вень ММПЗ является независимым предиктором двухлетнего рентгенологического прогрессирования АС [1].

#### **Заключение**

Таким образом, в настоящее время выделены ключевые патогенетические биомаркеры АС (терапевтические «мишени»). Среди диагностических и прогностических лабораторных биомаркеров АС наибольшее значение в клинической практике имеют HLA-B27 (для ранней диагностики заболевания) и СРБ (для оценки активности, риска рентгенологического прогрессирования и эффективности терапии).

Определение концентрации ММПЗ в сыворотке крови является полезным для оценки активности заболевания. Не исключено, что ММПЗ может оказаться более чувствительным лабораторным маркером активности АС, чем уровень СРБ или СОЭ, являющиеся неспецифическими показателями. Мониторирование уровня ММПЗ вместе с индексами активности может быть полезным для ранней диагностики, оценки эффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами. Приведенные данные свидетельствуют о важной роли ММП в развитии АС и необходимости ее дальнейшего изучения.

**Со списком литературы можно ознакомиться в редакции**

#### **КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА**

Ахмедов Х.С., Рахимов С.С., Рахимова М.Э.

*Анкилозирующий спондилит – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Среди диагностических и прогностических лабораторных биомаркеров анкилозирующего спондилита наибольшее значение в клинической практике имеют HLA-B27. Новым биомаркером, позволяющим с высокой чувствительностью и специфичностью осуществлять диагностику аксиального спондилоартрита на ранней стадии, являются антитела к CD74. Ряд лабораторных биомаркеров, металлопротеиназу 3 (ММПЗ) недостаточно хорошо отражают активность заболевания, но могут быть предикторами прогрессирования структурных изменений позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений при анкилозирующего спондилита.*

**Ключевые слова:** спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит, металлопротеиназа 3.



## БЕМОРЛАРНИНГ ДАВОЛАНИШГА МОЙИЛЛИКЛАРИ ВА УНГА САЛБИЙ ҲАМДА ИЖОБИЙ ТАЪСИР ЭТУВЧИ ОМИЛЛАР

Гадаев А.Г., Хусинова Ш.А.

## ПРИВЕРЖЕННОСТЬ БОЛЬНЫХ ЛЕЧЕНИЮ И ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЕ

Гадаев А.Г., Хусинова Ш.А.

## PATIENTS' INCLINATIONS TO TREATMENT AND FACTORS AFFECTING IT NEGATIVELY AND POSITIVELY

Gadaev A.G., Khusinova Sh.A.

*Тошкент тиббиёт академияси, Самарқанд давлат тиббиёт университети*

*Проанализированы результаты изучения приверженности больных лечению. Перечислены отрицательные и положительные факторы, влияющие на приверженность, показано, что научный подход к лечению как врачей, так и пациентов важен для достижения положительных результатов.*

**Ключевые слова:** соответствие, согласованность, приверженность, настойчивость.

*The article analyzes the results of studies on patients' adherence to treatment presented in the world literature. Both negative and positive factors influencing adherence are listed, and it is shown that a scientific approach to treatment of both doctors and patients is important for achieving positive results.*

**Key words:** compliance, concordance, adherence, persistence.

Сурункали касалликларни салбий оқибатлар билан якунланишининг кўп сонли сабаблари ора-сида беморларни даволанишга бўлган мойилликлари ва шифокорлар томонидан уларга мавжуд касалликни умум қабул қилинган стандарт, самараси исботланган дориларни буюришлари билан боғлиқ. Уларнинг кейингиси тўғрисида мунтазам кўп сонли тадқиқотлар ўтказиб, унинг натижалари жаҳондаги илмий журналларда ва интернет тармоқларида мунтазам муҳокама қилиб борилади. Лекин беморларни даволанишга мойилликларига бағишланган тадқиқотлар жуда кам ва республикамиздаги тиббиётга бағишланган илмий манбаларда деярли учрамайди.

Жаҳон соғлиқни сақлаш экспертлари тавсияларига кўра даволашга мойиллик деганда «беморларни шифокор томонидан буюрилган дориларни мунтазам, керакли дозалар ва ораликларда қабул қилишлари» назарда тутилади. Унинг самарадорлигини ошириш беморлар саломатликларига у ёки бу алоҳида тиббий муолажаларни такомиллаштиришдан кўра кўпроқ самара бериши кўрсатилган. Даволанишга мойиллик – бу мураккаб жараён ҳисобланиб, қатор ўзаро таъсир қилувчи, шу жумладан, бемор-шифокор кечиш хусусиятлари, соғлиқни сақлаш тизими, дорилар билан ўтказилган муолажалар, мавжуд касалликни кечиш хусусиятлари, ҳамда ижтимоий-иқтисодий омилларга боғлиқ [23].

Ушбу муаммонинг муҳим аҳамиятга эга эканлиги илк марта Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан 2003-йилда эълон қилинган бўлиб, ривожланган мамлакатларда сурункали касалликларга чалинган беморларни узоқ муддатли даволанишга мойилликлари ўртача 50%, ривожланаётган мамлакатларда эса бундан ҳам камлиги кўрсатилган [2]. Кейинроқ эълон қилинган тадқиқотларда келтирилишига кўра юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда бу кўрсаткич ўртача 30-70%ни ташкил этган [11,12].

Юқорида келтирилган ҳолатларни Коланданвелу ва ҳаммуаллифлар (2014) «даволаниш тавсиясини бажармаслик пандемияси» деб аташган.

Шифокор тавсияларини бажаришга бўлган мойиллик муаммолари тиббиётнинг илк даврларидан маълум бўлган ва унинг отаси Гиппократ томонидан кўрсатилган. Кейинроқ буюк бобокалонимиз Абу Али ибн Сино асарларида ҳам беморлар табиб тавсияларини аниқ бажаришлари муҳим аҳамиятга эга эканлиги қайд этилган.

Лекин беморларни даволанишга мойилликлари ва унга таъсир қилувчи омилларни илмий нуқтаи назардан ёндошиб ўргана бошланганлигига ҳамда унга бағишланган мақола эълон қилинганига ярим асрдан кўпроқ вақт ўтди. Ундан кейинги даврда ушбу муаммога бағишланган илмий тадқиқотлар сони тобора ошиб бормоқда.

Ҳозирги вақтда шифокор тавсияларига амал қилмаслик ёки уни қоникарли бажармаслик барча касалликлар учун ўз исботини топган хавф омили ҳисобланади. Чунки бундай ҳолат муолажалар самарадорлигини камайтиради, унга кетадиган харажатларни кўпайтиради, турли хил асоратлар юзага келиш эҳтимолини оширади, касаллик оқибатига ва ҳаёт давомийлигига салбий таъсир кўрсатади [3,13]. Айниқса узоқ муддат кечадиган, баъзан бир умр давога муҳтож сурункали касалликларга чалинган беморлар учун бу муаммо муҳим аҳамиятга эга [13,20,21].

Шу ўринда ўтказилган кўп сонли илмий ишларда даволанишга мойилликни қатор ўзига хос хусусиятлари мавжудлиги кўрсатилган. Авваламбор уни ифодалашда турли хил иборалардан фойдаланилиши аниқланди ва бу унинг муҳим аҳамиятга эканлигини кўрсатади [5]. Иккинчидан, унга турли хил омиллар таъсир қилиши ва бу ҳолат муаммони ҳал қилишни мураккаблаштирилишини кўрсатди. Шу билан бир қаторда ҳозирга қадар уни аниқлашни

«олтин усули», яъни мойилликни оширишни универсал стратегияси яратилмаган.

Беморларни даволанишга мойилликларини ўрганишга бағишланган илмий ишларда «compliance» (инглиз тилида таржимаси мувофиқлик) атамасидан фойдаланилган ва лекин ҳозир ушбу ибора тобора камроқ ишлатилади. Кейинроқ «врач-бемор» моделида «concordance» (инглиз тилидан таржиманда келишиш ёки келишувчанлик) атамасидан фойдаланилган. Ҳозирги вақтда юқоридаги ҳар иккала атамани сиқиб чиқарган «adherence» (инглиз тилидан таржимаси мойиллик) сўзидан фойдаланилади. Шифокор томонидан тавсия этилган муолажалар давомийлигини ифодалаш даражасини кўрсатиш учун «persistence» (инглизчадан таржимаси қатъийлик) ибораси ишлатилади [14].

Юқоридагилар билан бир қаторда врач тавсияларини онгли равишда бажармаслик, беморни шифокор тавсияларини бажаришга тайёрлиги ёки врач қабулига боришдан олдин уларни бажариши ва бошқалар [3,4,20].

Юқорида таъкидлаганимиздек, даволанишга мойилликларни ташхислашни ҳозирга қадар «олтин стандарти» мавжуд эмас. Тавсия этилган усулларнинг бирортаси ҳам мутлақ ишончли эмас. Улар шартли равишда бевосита ва билвосита турларга ажратилади. Бевоситасига турли биологик ажралмаларда (қон, сўлак, пешоб ва бошқалар) тавсия этилган препаратлар ва уларни метаболитларининг концентрациясини аниқлаш киради. Лекин бевосита усуллар мураккаб, кунлик амалиётда қўллаш учун қимматбаҳо, ундан ташқари этик-юрлик ҳолатлар билан боғлиқ бўлиб текшириш учун бемор розилиги керак. Шу сабабли, улар илмий тадқиқот кузатувларда бемор розилиги олингандан кейин амалга оширилади.

Даволанишга мойилликни билвосита турларига беморни анкета сўровномасини тўлдиришлари, уларни кундалик ўз-ўзларини назорат қилиш дафтари ёрдамида, фойдаланилган дориларни ёки ёзилган ва сотилган дориларни санаш, турли хил физиологик маркерларни баҳолаш, препарат қутисига электрон чиплар ўрнатиш, ошқозонда фаоллашадиган микросенсорлардан фойдаланиш киради. Сўнгги усуллар объектив бўлса ҳам таннархи жуда баланд. Шу сабабли, кундалик амалиётда қўллаш имконияти чегараланган [5].

Ҳозир амалиётда Мориски-Грин сўровномаси, Мориски даволанишга мойилликни баҳолаш сўровномаси, Мартин-Бауарте-Грин сўровномаси ва бошқалардан фойдаланилади. Уларнинг ҳар бири ўзи га хос камчиликлар ва устунликларга эга [7].

Даволашга мойиллик муаммолари кўп омилли бўлганлиги сабабли уни ўрганишда мураккабликлар мавжуд. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти экспертлари хулосаларига кўра, беморларни шифокор тавсияларига амал қилишларига таъсир этувчи 250 дан ортиқ омиллар мавжуд ва улар қуйидаги 5 гуруҳга ажратилган: беморлар билан боғлиқ омиллар; шифокорлар ва соғлиқни сақлашни ташкил қилиш тизимига боғлиқ омиллар; дори муолажалари

билан боғлиқ омиллар; касаллик ва социал-иқтисодий омиллар [20]. Улар орасида бевосита беморларга боғлиқ омиллар кўпроқ ва яхшироқ ўрганилган. Лекин кўп сонли кузатувлар мавжуд бўлса ҳам тадқиқотларда ягона фикрга келишмаган. Турли муаллифлар шифокор тавсияларига риоя қилмаслик сифатида беморларни ёшлари (қариялар ва ёш беморлар), эркак жинси, молиявий имконият чегараланганлиги, чекиш, хотира бузилиши ҳолатлари, шифокорга ҳамда муолажаларнинг самарасига ишончсизлик ва бошқалар [17,22]. Айрим тадқиқотчиларнинг фикрига кўра айни вақтда шифокорлар ҳамда соғлиқни сақлаш тизими билан боғлиқ муаммолар кўпроқ аҳамият касб этмоқда. Албатта улар орасида фармакотерапия ҳам сезиларли аҳамиятга эга [9,15]. Шифокорлар доимо клиник тавсияларда кўрсатилган самараси исботланган дориларни тавсия этмайдилар ёки бошқа тиббий муассасалари врачлари томонидан буюрилган самараси исботланган препаратларни бекор қиладилар, дорилар йўриқномасига кўрсатилган тавсияларга амал қилинмайди, баъзан самараси исботланмаган дорилар буюрилади ва улардан самара бўлмайди ёки аксинча салбий таъсир кўрсатади. Бундай ҳолларда даволанишга мойиллик билан унинг сифати орасида узвий салбий боғлиқлик юзага келади [5].

Афсуски сурункали касалликларга чалинган катта ёшдаги беморларнинг ўртача фақат 50% дорилар билан даволаниш тамойилларига амал қиладилар [1,18,23].

Юқорида келтирилган даволанишга мойилликка таъсир этувчи омиллар билан бир қаторда унга салбий таъсир кўрсатувчи сабаблар ҳам бор ва улар қуйидагилар: шифокор билан бемор ўртасида монанд муносабат йўқлиги (шифокорга ишонмаслик); беморни ўз хасталиги ва унинг оғирлиги тўғрисида етарлича ахборотга эга эмаслиги; шифокор томонидан берилган тавсияларни тушунмаслик ёки уни бажариш имконияти йўқлиги; бир вақтнинг ўзида кўп сонли препаратларни буюриш; дориларни қабул қилиш схемасини мураккаблиги; доимий шифокорининг йўқлиги ва мунтазам қатнамаслик; препаратга салбий реакция; у тўғрисида танишлар, қариндошлар ёки дорихонадан олинган нотўғри ахборот; ўтказилаётган муолажалар негизида ҳаёт сифатининг ёмонлашиши; буюрилган даво таннархининг юқорилиги ёки уни тўлаш имкониятининг йўқлиги; бемор билим савиясининг пастлиги; ёш бемор; кекса ёшдаги бемор; эслаш қобилятининг пастлиги; умумий аҳволининг яхшиланиши (бу шифокор маслаҳатсиз муолажаларни тўхтатишга ёки унга ўзгартиришлар киритишга сабаб бўлади); даволашга ўзгартириш киритишга сабаб бўлувчи мавжуд сурункали касалликни қайталаниши; мавжуд ҳолатни ўзгариши (бошқа яшаш манзилига кўчиб ўтиш, таътил пайтида дала ҳовлида яшаш, оиланинг молиявий имкониятларини ўзгариши) [7].

Даволанишга мойилликни пастлигига сабаблардан бири дориларни мунтазам қабул қилишдан бош тортиш, ўртада 2-3 кун танаффуслар қилиш ёки зарур дозаларда қабул қилмаслик ҳисобланади [7].

Шунинг учун сўнги йилларда даволанишга мойилликни оширишда комбинациядаги дориларни қўллаш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Бундай ёндошиш беморларни даволанишга мойилликларини сезиларли оширади [6,8,10]. Лекин ҳозирга қадар даволанишга мойилликни ошириш бўйича ягона стратегия ишлаб чиқилмаган. Айрим муаллифлар томонидан унинг самарали стратегиясини яратишга ҳаракат қилинмоқда. L. Osterberg ва T. Blaschka томонидан тавсия этилган тасниф бўйича даволанишга мойилликни оширишни тўрт гуруҳга бирлаштириш мумкин: беморларни касалликлари ва даволаниш бўйича ахборот олишларини ошириш. Улар даволашдан мақсадни онгли равишда тушуниб етсалар унга мойиллик ошади. Ушбу мақсадда сурункали касалликларга чалинган беморлар учун махсус «Саломатлик мактаблари» ташкил этилади. Бемор қариндошларини даволаниш жараёнига жалб этилиши ва дорилар қабул қилиш тартибини мувофиқлаштирилиши мойилликга бўлган талабни янада оширади. Бунинг энг мақбул усули «бир кунда битта таблетка» ҳисобланади. Лекин кўп ҳолларда беморларнинг аксариятида коморбидлик қузатилганлиги сабабли кам ҳолларда бундай тартибга ўтишнинг имконияти бўлади. Ушбу гуруҳ беморларда турли хил эслатмалар, хусусан дори қутиларига ҳафтанинг кунлари, уни қабул қилиш вақтлари, телефон қўнғироқларидан фойдаланиш ва бошқалар; тиббий ёрдам сифатини ошириш ва қабулда кутиш вақтларини камайтириш; шифокор - бемор муносабатларини юқори савияга кўтариш ва беморда юқори ишонч туйғусини уйғотиш каби ҳаракатлар лозим. Бунинг учун зарур даражада вақт ажратиб, малакали тиббий маслаҳат бериш мақсадга мувофиқ [19].

Бошқа томондан шифокорлардан ҳам клиник тавсияларга амал қилиш талаб этилади. АҚШ соғлиқни сақлаш тизимини мукамаллаштиришга бағишланган йирик лойиҳанинг бир қисмида кўрсатилишича, шифокорларнинг мойилликларни яхшилашларини бешта қуйидаги йўналишлари кўрсатилган:

- клиник тавсияларни жорий этиш ва фойдаланиш жараёнида инновацияларни татбиқ этиш ҳамда илмий тадқиқотлар ўтказиш. Уни такомиллаштириш ва янгилаш, фойдаланиш учун монанд, самараси исботланган, исталган мақсадга эришишда қулай мультидисциплинар муаммоларни ҳал қилишга қаратилган илмни сўнги ютуқларидан фойдаланиб яратиладиган клиник тавсиялар;

- шифокорларни талабалик давридан ва ундан кейин бутун касбий фаолияти давомида клиник тавсиялардан фойдаланишга ўргатиш;

- шифокорлар ўртасида ўзаро тажриба алмашиш. Бу амалиётда ишлаётган шифокорларга ўз фаолиятларини ҳамкасблари билан солиштириш имкониятини яратади ва клиник тавсиялардан кенг фойдаланишга мойиллик туғдиради;

- информацион инновацияларга инвестиция киритиш, клиник тавсияларни соддалаштирилган амалиётда ишлаётган шифокорлар учун қулай бўлган клиник турларни жорий этиш;

- тиббий суғурта тизимини такомиллаштириш ва унинг ёрдамида шифокорларни клиник тавсия-

лардан фойдаланишларини амалиётга кенг жорий қилиш [16].

Юқорида баён қилинган адабиётлар таҳлили ва АҚШ NENI (New England Healthcare Institute) клиник тавсиясида келтирилган кўрсатмаларга амал қилиш борасида муаммони ечимини топиш учун қатор ҳаракатларни бажариш лозим. Беморларни даволанишга мойилликларини оширишга қаратилган тадбирлар билан бир қаторда таянч нуқтасини шифокорлар ва самараси исботланган дорилар билан даволашга қаратиш керак. Чунки кейинги иккита ҳолатга зарур даражада эътибор берилмаганлиги сабабли даволанишга мойилликнинг самараси жуда паст ва қоникарсиз. Бинобарин шундай экан мавжуд ҳолатни яхшилаш учун шифокорлар ўзгаришларни ўзларидан бошлашлари лозим. Ҳақиқатдан ҳам қатор мамлакатлардаги каби Республикамиздаги тиббиёт муассасаларида даволанган беморларнинг касаллик тарихлари ёки амбулатор карталари ўрганилса, уларнинг аксариятида полипрагмазия ва кўп ҳолларда самараси исботланмаган (клиник тавсияларга кирмаган) дорилар тавсия этилганлигини гувоҳи бўлаемиз. Шу ўринда Москвадаги «Профилактик тиббиёт илмий-текшириш маркази» бир гуруҳ ходимларининг «Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему» мавзусидаги мақолаларида келтирилганидек «самараси исботланмаган дориларни қабул қилиш маъносиз бир ҳол» - эканлигини барча шифокорлар ёдда тутишлари лозим.

Шифокор аввало беморга касаллиги тўғрисида батафсил ахборот бериши, унинг асоратлари, оқибати, ҳаётига таъсири, даволанишнинг асосий тамойиллари ҳамда унинг вазифаларини тушунтириши зарур. Шуларга қатъий амал қилган ҳолларда беморда даволанишга мойиллик туйғуси кучаяди. Ўз навбатида даволовчи шифокор замонавий ва даволашда қўлланиладиган клиник тавсияларни инobatга олган ҳолда (стандартларни) бемордаги касаллик ҳамда коморбид ҳолатлардан келиб чиқиб, кўрсатмалар ҳамда қарши кўрсатмаларни аниқлаб муолажалар тавсия этиши керак. Бу ўз навбатида шифокор билан бемор ўртасида мустақкам ўзаро боғлиқликни юзага келтиради. Акс ҳолда АҚШда фаолият кўрсатган болалар жарроҳи Ч.Э.Купани «бемор уни қабул қилмаса, дорилар таъсир қилмайди» деган тарихий сўзлари амалда юз беради [5].

Юқорида қайд этганимиздек беморларни даволанишга мойилликларини ўрганишга илмий нуқтаи назардан ёндошиб ўргана бошланганлигига эллик йилдан кўпроқ вақт ўтган бўлса ҳам ундаги мавжуд муаммолардан аксарияти ўз жавобини топмаган. Мойиллик муаммоси бутун дунёда мураккаб, ҳал қилиниши қийин масалалардан бири бўлиб қолмоқда. Буни барча етакчи мутахассислар тан оладилар. Бунинг асосий сабабларидан бири ушбу жараёнда кўп сонли омиллар ўз улушини қўшади. Улар ушбу мураккаб муаммони турли томонларига ўз таъсирларини ўтказадилар.

Бинобарин шундай экан нафақат беморларни даволанишга мойилликлари, балки шифокорни си-

---

фатли клиник тавсияларга (стандартларга) амал қилган ҳолда муолажалар тавсия этишлари, ҳамда икки томон ўртасида муштараклик мавжудлиги етакчи аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади.

Республикаимиз тиббиётида мазкур йўналишга бағишланган кам сонли илмий изланишлар олиб борилганини ва биз учун бу соҳа ҳали «очилмаган қўриқ» эканлигини таъкидламоқчимиз. Шу сабабли бу йўналишда илмий тадқиқотлар олиб бориш амалий тиббиётимиз учун ўта долзарб ҳисобланади.

**Адабиётлар рўйхати билан таҳририятда та-  
нишиш мумкин**

## **БЕМОРЛАРНИНГ ДАВОЛАНИШГА МОЙИЛЛИКЛАРИ ВА УНГА САЛБИЙ ҲАМДА ИЖОБИЙ ТАЪСИР ЭТУВЧИ ОМИЛЛАР**

Гадаев А.Г., Хусинова Ш.А.

*Мақолада беморларни даволанишга мойилликларига бағишланган жаҳон адабиётида келтирилган тадқиқот натижалари таҳлил қилинган. Унда мойилликни оширишга салбий ҳамда ижобий таъсир этувчи омиллар келтирилган ва ижобий натижаларга эришишда беморлар билан бир қаторда даволовчи шифокорларнинг илмий ёндошишлари ҳам муҳим аҳамиятга эга эканлиги кўрсатилган.*

**Калит сўзлар:** даволанишга мойиллик, изчиллик, мажбурият, қатъиятлилик.





## РОЛЬ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ И БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Гадаев А.Г., Рахимова М.Э., Умаров З.А.

## ALKOGOLSIZ JIGAR YOG'LI KASALLIGI DIAGNOSTIKASIDA NOINVAZIV TESTLAR VA BIOMARKERLARNING ROLI

Gadayev A.G., Rahimova M.E., Umarov Z.A.

## THE ROLE OF NON-INVASIVE TESTS AND BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Gadaev A.G., Rahimova M.E., Umarov Z.A.

Ташкентская медицинская академия

*Alkogolsiz jigar yog'li kasalligi patofiziologiyasi murakkab bo'lib, ko'plab mexanizmlarni o'z ichiga oladi. Ular orasida metabolik sindrom va insulin rezistentligi asosiy omillar hisoblanadi. Alkogolsiz jigar yog'li kasalligini erta aniqlash uning steatogepatitga o'tishini oldini olishda muhim o'rin tutadi. Steatogepatit esa, o'z navbatida, sirroz, portal gipertenziya, assit, qizilo'ngach varikoz venalaridan qon ketishi va ensefalopatiya kabi og'ir asoratlarni keltirib chiqarishi mumkin. Fibroz rivojlangan bemorlarni erta aniqlash kasallikning rivojlanishini oldini olish uchun maqsadli terapiyalarni tayinlashda hal qiluvchi ahamiyatga ega.*

**Kalit so'zlar:** *Alkogolsiz yog'li jigar kasalligi, metabolizm assotsirlangan jigar yog'li kasalligi, alkogolsiz steatogepatit, jigar o'smasi, metabolik sindrom, biomarkerlar.*

*The pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease is complex and involves multiple mechanisms, among which metabolic syndrome and insulin resistance are key factors. Early diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease is important to prevent its progression to non-alcoholic steatohepatitis, which can develop into cirrhosis, leading to complications such as ascites, portal hypertension, variceal bleeding, and encephalopathy. Identifying patients with significant fibrosis is crucial for the implementation of targeted therapies to prevent disease progression.*

**Key words:** *non-alcoholic fatty liver disease, metabolic associated fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, liver cancer, metabolic syndrome, biomarkers.*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенное хроническое заболевание с оценочной глобальной распространенностью 25% [29], которое имеет двустороннюю связь с компонентами метаболического синдрома. НАЖБП часто сочетается с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, дислипидемией и гипертонией, которые составляют кардиометаболическое заболевание [22,29]. Это привело к тому, что в 2020 г. группа экспертов предложила изменить название НАЖБП на метаболически ассоциированную жировую болезнь печени [22]. У пациентов с НАЖБП заболевание может прогрессировать до более тяжелой формы - неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). На этой стадии повреждение гепатоцитов может привести к фиброзу и прогрессировать до цирроза у 20% больных НАСГ [17].

В последние десятилетия распространенность НАЖБП возросла до масштабов пандемии, затравив примерно треть западного населения, вероятно, из-за увеличения распространенности ожирения и метаболических заболеваний [23]. НАЖБП представляет собой спектр заболеваний, варьирующих от простого стеатоза до НАСГ до, в конечном итоге, цирроза. Хотя примерно только 10-20% пациентов с НАЖБП прогрессируют до НАСГ и 15-20% из них прогрессируют до цирроза, абсолютные цифры значительны из-за широкой распространенности данной патологии [6]. Т.-Р. Chen и соавт. [7] подчеркивают, что НАЖБП распространена среди амбулаторных

пациентов пожилого возраста. По-видимому, возраст является фактором риска развития фиброза, и с возрастом заболевание, вероятно, прогрессирует от стеатоза до фиброза и цирроза.

Исследования показали, что прогрессирование от стеатоза до фиброза может занять 14 лет, тогда как прогрессирование от НАСГ до цирроза может продолжаться 7 лет. Декомпенсированный цирроз, который может проявляться в виде печеночной энцефалопатии, асцита или желудочно-кишечного кровотечения, вторичного по отношению к варикозному расширению вен пищевода, ежегодно встречается с частотой 3-4% у пациентов с компенсированным циррозом [19]. Мета-анализ 13 исследований у пациентов с циррозом показал более высокие показатели смертности, чем у пациентов без фиброза [24].

Еще одним серьезным осложнением НАЖБП с неблагоприятными исходами и ограниченными терапевтическими возможностями является гепатоцеллюлярная карцинома. Большинство случаев гепатоцеллюлярной карциномы, связанных с НАЖБП, происходит на фоне цирроза. Важным фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы является наличие диабета и метаболического синдрома [12]. Недавнее исследование показало, что отсутствие фактора роста фибробластов-21, обладающего противовоспалительным действием, способствует прогрессированию от НАСГ до гепатоцеллюлярной карциномы. При наличии НАЖБП увеличивается риск сердечно-сосудистой патологии

гии, поскольку оба заболевания имеют много общих факторов риска, включая дислипидемию, ожирение, гипертонию и диабет. Ключевым фактором в развитии обоих заболеваний является инсулинорезистентность, которая способствует отсутствию подавления липолиза, тем самым увеличивая количество свободных жирных кислот в циркуляции, что приводит к их накоплению в печени и кровеносных сосудах [15].

Окончательный диагноз НАСГ требует проведения биопсии печени с гистологическим подтверждением более 5% стеатоза печени, а также наличием признаков воспаления гепатоцитов в форме баллонной дегенерации. Биопсия печени считается золотым стандартом в диагностике степени фиброза при безалкогольной жировой болезни печени. Тем не менее, биопсия является инвазивной процедурой и несет риск осложнений и ошибок при взятии образцов, что делает ее непрактичной для применения на уровне популяции. Это привело к непрерывным поискам неинвазивных биомаркеров для диагностики и стадирования фиброза печени, особенно у пациентов с высоким риском, которые получают наибольшую пользу от раннего вмешательства для предотвращения прогрессирования до цирроза [13].

Фиброз печени характеризуется накоплением коллагеновых белков. Фрагменты коллагена, называемые пропептидами, высвобождаются в процессе фиброза и могут быть полезны в качестве биомаркеров формирования фиброзной ткани в печени [6]. Сывороточные концентрации N-протеазно расщепленного PIIINP нео-эпитопа связаны со степенью фиброза печени и могут использоваться для мониторинга ответа на лечение антифибротическими агентами [8]. Недавнее исследование показало, что уровни PRO-C3 (N-концевой пропептид коллагена III типа) были связаны с фиброзом печени у пациентов с тяжелым ожирением. Уровни PRO-C3 снизились после бариатрической хирургии, и это снижение коррелировало с улучшением метаболических и печеночных параметров [5]. Существующий балл на основе PRO-C3, ADAPT (возраст, наличие диабета, PRO-C3 и количество тромбоцитов), который включает клинические и метаболические параметры, может предсказать наличие или отсутствие фиброза при НАЖБП и был показан с высокой специфичностью и негативной прогностической ценностью [8].

СК-18 – это фрагмент плазменного цитокератина-18, найденный в гепатоцитах печени. Он расщепляется и высвобождается из гепатоцитов во время апоптоза [25]. Поэтому его сывороточная концентрация коррелирует со степенью повреждения гепатоцитов, происходящего во время гистологических изменений при НАСГ и НАЖБП [15]. Концентрации СК-18 являются маркером тяжести заболевания при НАСГ. СК-18 был определен с помощью ELISA (иммуноферментный анализ), но недавнее исследование предлагает использовать новые моноклональные антитела, выработанные против СК-18, которые более специфичны, чем ELISA, где значения отсечки были неточными [10].

Неинвазивные тесты могут использоваться для исключения тяжелого фиброза, а также для стратификации риска и направлении к специалистам. Fibrosis-4 (FIB-4) – это тест, используемый для оценки фиброза печени на основе легко доступных и недорогих параметров. Формула включает возраст, количество тромбоцитов, уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. FIB-4 был изначально разработан для оценки фиброза печени у пациентов, одновременно инфицированных вирусом иммунодефицита человека и гепатита С [20]. A.G. Shah и соавт. [21] протестировали и подтвердили его использование у пациентов с НАЖБП, а также сравнили его эффективность с другими маркерами фиброза. Значение отсечки, равное или меньше 1,3, может исключить наличие фиброза печени у 90% пациентов с НАЖБП, при значении выше 1,3 требуется дополнительное обследование в специализированных центрах. Исследование Y.H. Roh и соавт. [20] показало, что значения отсечки 2,68 свидетельствуют о приемлемой положительной прогностической ценности в прогнозировании фиброза; включение этого значения с сонографическими результатами повысило диагностическую точность для подтверждения наличия фиброза у пациентов с НАЖБП [15]. Полученные результаты указывают на возможность использования FIB-4 для диагностики фиброза, а не только для его исключения.

Индекс соотношения аспартатаминотрансферазы и тромбоцитов (APRI) рассчитывается следующим образом: APRI – аспартатаминотрансфераза (Ед/л)/(верхний предел нормы аспартатаминотрансферазы в Ед/л) × 100/тромбоциты (10<sup>9</sup>/л). В когортном исследовании 145 пациентов с НАЖБП показано, что при пороговом значении 1,0, APRI имеет низкую чувствительность 27%, но специфичность 89%. Этот тест обладает отличной негативной прогностической ценностью для исключения фиброза. Промежуточные и высокие баллы требуют дальнейшего исследования, включая биопсию печени [14]. Недавнее исследование Y.-L. Wu и соавт. [27] оценивало диагностическую эффективность неинвазивных тестов, включая APRI, при метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Определение метаболически ассоциированной жировой болезни печени отличалось от НАЖБП и не требовало исключения других хронических заболеваний печени. Вместо этого метаболически ассоциированная жировая болезнь определялась как стеатоз печени в присутствии метаболического заболевания. Негативная прогностическая ценность APRI не превышала 80%, а положительная прогностическая ценность была лишь 50% при любом протестированном пороговом значении. Эти результаты привели к выводу, что APRI не следует использовать для оценки фиброза при метаболически ассоциированной жировой болезни печени.

Шкала фиброза при НАЖБП (NFS) состоит из следующих параметров: диабет/нарушение толерантности к глюкозе натощак, возраст, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, тромбоциты, индекс массы тела и альбумин. Согласно недавнему мета-анализу, который сравнивал эффективность нескольких тестов в диагностике фи-

броза, площадь под кривой (AUROC) для NFS составила 0,84. Результаты исследования показали, что NFS обладает высокой негативной прогностической ценностью (>90%) для исключения фиброза [28].

Улучшенный показатель фиброза печени (ELF) – это анализ крови, который измеряет три маркера фиброза печени: гиалуроновую кислоту, N-концевой пептид проколлагена III и тканевой ингибитор металлопротеиназ 1. Пороговое значение для диагностики фиброза равно или больше 9,8, что продемонстрировало высокую специфичность выше 90% при диагностике фиброза [26].

Индекс жировой печени (FLI) был предложен в 2006 г. Bedogni и др. для помощи врачам в выборе пациентов с подозрением на НАЖБП для проведения ультразвукового исследования печени для подтверждения стеатоза. FLI основан на индексе массы тела, окружности талии, триглицеридах и гамма-глутамилтрансферазе. FLI можно рассчитать с помощью множества доступных онлайн-калькуляторов. Результаты варьируют от 0 до 100. FLI менее 30 исключает, а равный или более 60 подтверждает наличие стеатоза печени [16].

Эластография – неинвазивный метод визуализации, используемый для оценки степени фиброза печени. Принцип эластографии заключается в передаче акустических волн через паренхиму печени. Скорость распространения волн в паренхиме отра-

жает степень жесткости или, иными словами, степень фиброза.

С помощью специального зонда Fibroscan (транзиторная эластография) может предоставить два параметра: степень стеатоза, измеренную с помощью контролируемого параметра затухания, и степень фиброза, отраженную измерением жесткости печени [18]. Объем печени, измеренный с помощью Fibroscan, в 100 раз больше, чем биопсийный образец, что позволяет получить более точную информацию о паренхиме печени.

Транзиторная эластография менее 10 кПа может исключить компенсированное прогрессирующее хроническое заболевание печени. Значения между 10 и 15 кПа предполагают наличие компенсированного прогрессирующего хронического заболевания печени. Значения выше 15 кПа ещё больше предполагают наличие компенсированного прогрессирующего хронического заболевания печени. У пациентов с хроническим заболеванием печени и измерением жесткости печени менее 10 кПа, измеренным с помощью транзиторной эластографии, трехлетний риск декомпенсации и смерти, связанной с печенью, является незначительным (<1%). При измерении жесткости печени 10, 15, 20 и 25 кПа указывается на наличие риска прогрессирования декомпенсации и смерти, связанной с хроническим заболеванием печени, независимо от этиологии (таблица) [9].

**Таблица**

**Параметры Fibroscan, используемые для определения степени стеатоза и фиброза, отраженные измерением жесткости печени**

Измерение жесткости печени, кПа	Декомпенсация и смерть, связанная с печенью
≤5	Исключить компенсированное хроническое заболевание печени
10-15	+ Тромбоциты ≥150 тыс. → исключить клинически значимая портальная гипертензия (избегать эндоскопии)
15-20	+ Тромбоциты ≥150 тыс. → предположить компенсированное хроническое заболевание печени (избегать эндоскопии)
20-25	Высокая вероятность компенсированное хроническое заболевание печени
≥25	Клинически значимая портальная гипертензия

Определение индекса жировой печени при ультразвуковом исследовании (US-FLI) был предложен S. Ballestri и соавт. [4] в 2012 г. Диагностика жировой печени основывалась на нескольких ультразвуковых параметрах, включая наличие контраста печень-почка, который оценивается как легкий/умеренный (оценка 2) и тяжелый (оценка 3). Дополнительные критерии включают наличие (оценка 1 за каждый) или отсутствие (оценка 0 за каждый) заднего ослабления ультразвукового луча, размытость сосудов, трудности визуализации стенки желчного пузыря, трудности визуализации диафрагмы и зоны фокального освобождения. Счет US-FLI варьирует от 2 до 8. US-FLI равный или более 2 показал хорошую диагностическую эффективность для выявления минимального количества стеатоза в 10% на гистологии с высокой чувствительностью (90,1%) и специфично-

стью (90%). Исследование, проведенное позже Xavier и соавт., продемонстрировало значительное превосходство US-FLI в определении различных степеней стеатоза по сравнению с FLI [1].

В связи увеличением заболеваемости и смертности от НАЖБП, и учитывая его широкую распространенность, все усилия направлены на выявление пациентов с риском прогрессирования заболевания для раннего вмешательства и предотвращения развития цирроза. Были разработаны несколько алгоритмов для скрининга пациентов с НАЖБП, каждый из которых основан на различных параметрах (рисунок). Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени/-диабета/-ожирения (EASL-EASD-EASO) используют тесты NFS и FIB-4, в то время как немецкие национальные рекомендации рекомендуют измерение жесткости печени для управления пациентами с НАЖБП [2].



Рисунок. Управление рисками НАЖБП. Основано на данных Raniella и соавт. (2016).

Нарушение метаболизма аминокислот при НАЖБП, связанное с инсулинорезистентностью, приводит к повышению концентраций незаменимых аминокислот натошак, как это наблюдается также при ожирении. У пациентов с хроническими заболеваниями печени часто наблюдается снижение уровня фенилаланина и его метаболита тирозина, тогда как уровни разветвленных аминокислот, особенно лейцина, изолейцина, валина и глутамата-глутамина, повышаются, в основном из-за инсулинорезистентности. Однако по мере прогрессирования заболевания печени часто наблюдается обратная картина: высокие уровни аминокислот и снижение разветвленных аминокислот, особенно у пациентов с хронической печеночной недостаточностью. Кроме того, снижение уровня глутатиона в печени и повышение уровня метионина связано с повреждением печени и прогрессированием НАЖБП в НАСГ [3].

Еще одно важное наблюдение связано с изменениями в липидном метаболизме. НАСГ тесно ассоциирован с изменениями в циркуляции жирных кислот и неповрежденных липидах, таких как триглицериды и фосфолипиды, что частично объясняется изменениями в *de novo* липогенезе, скорости липолиза и метаболизме ЛПОНП. Повышение потока жирных кислот в периферии и триглицеридов, содержащих жирные кислоты с низким числом углеродов и двойными связями, а также снижение уровней триглицеридов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, включая  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 жирные кислоты, было отмечено при НАЖБП. Интересно, что этот паттерн изменений в триглицеридах также наблюдался при метаболических расстройствах, особенно связанных с инсулинорезистентностью. Более того, не-

сколько исследований показали увеличение общего уровня желчных кислот как в печени, так и в плазме пациентов с НАСГ. В частности, было замечено значительное увеличение концентрации желчных кислот в плазме натошак, включая гликохолевую, таурохолевую и таурохенодезоксихолевую кислоты, у пациентов с НАСГ [2].

Чтобы получить надежные метаболические сигнатуры НАЖБП-НАСГ, необходимо будет консолидировать и валидировать полученные биомаркеры. Предпринимаемые по улучшению рабочих процессов метабомики и липидомики усилия должны повысить нашу способность эффективно соединять этапы открытия биомаркеров, валидации исследований и их трансляции в клинику. Другой областью, которая может привести к значительному прогрессу в биомаркерах НАСГ, является исследование мультимных биомаркеров.

Микробиом кишечника также является богатым источником циркулирующих метаболитов-биомаркеров. Применение метаболического моделирования на геномном уровне на данных метагеномики из образцов стула может предсказать, какие метаболиты производятся при конкретных заболеваниях или физиологических условиях. Такие прогнозы могут быть подтверждены метабомикой стула и сыворотки. Добавление различных слоев комплексных биологических данных, таким образом, скорее всего, приведет к улучшению как чувствительности, так и специфичности биомаркеров НАЖБП-НАСГ [11].

Инсулинорезистентность является самым ранним обнаруживаемым дефектом в метаболической цепи, ведущей к развитию диабета 2-го типа. Нарушение гомеостаза глюкозы связано с ожирени-



ем. Эта ситуация увеличивает уровень свободных жирных кислот в плазме и эктопических липидов, которые связаны с периферической и печеночной инсулинорезистентностью. Разветвленные аминокислоты являются важными питательными сигналами, влияющими на метаболизм. Повышенные уровни разветвленных аминокислот в плазме связаны с высоким риском развития метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Значительное снижение регуляции генов, связанных с катаболизмом разветвленных аминокислот и митохондриальным энергетическим метаболизмом, увеличивает экспрессию генов, связанных с воспалением. Разветвленные аминокислоты и выявление транскриптов этих генов с помощью микроматричного анализа в будущем могут стать инструментами для идентификации НАЖБП.

Скор FAST (FibroScan-AST) предоставляет эффективный способ неинвазивного выявления пациентов с риском прогрессирующего НАСГ для клинических испытаний или лечения, когда они станут доступны, тем самым уменьшая необходимость в биопсии печени у пациентов, у которых маловероятно наличие значительного заболевания. Производительность скоринга FAST хороша во всех валидационных когортах. Значение AUROC варьировало от 0,74 до 0,95, при этом положительная прогностическая ценность достигала 0,85, а отрицательная прогностическая ценность варьировала от 0,73 до 1 при использовании подхода с двойными пороговыми значениями, полученными в деривационной когорте.

#### **Заключение**

НАЖБП является многосистемным заболеванием с растущей распространенностью. Ранняя диагностика в значительной степени способствует стратификации риска и управлению заболеванием, предотвращая его осложнения. Было проведено

множество исследований для разработки и улучшения неинвазивных тестов, которые могут заменить биопсии печени и направить управление пациентами с НАЖБП. Комбинирование нескольких тестов и оценочных шкал и создание таблиц для стратификации риска и управления помогает врачу в управлении такими пациентами и их направлении в специализированные центры.

Однако необходимо провести больше исследований для сравнения лучших комбинаций тестов, чтобы повысить чувствительность диагностики.

**Со списком литературы можно ознакомиться в редакции**

### **РОЛЬ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ И БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

Гадаев А.Г., Рахимова М.Э., Умаров З.А.

*Патофизиология неалкогольной жировой болезни печени сложна и включает множество механизмов, среди которых ключевыми факторами являются метаболический синдром и инсулинорезистентность. Ранняя диагностика неалкогольной жировой болезни печени важна для предотвращения её прогрессирования до неалкогольного стеатогепатита, который может развиться до цирроза, что приводит к таким осложнениям, как портальная гипертензия, асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен и энцефалопатия. Выявление пациентов со значительным фиброзом имеет решающее значение для назначения целевой терапии для предотвращения прогрессирования заболевания.*

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, рак печени, метаболический синдром, биомаркеры.





## СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ДЕКОМПЕНСАЦИЯСИНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

Қурбонов А.К., Махмудов И.Н.

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Курбанов А.К., Махмудов И.Н.

## IMPROVEMENT OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE

Kurbanov A.K., Makhmudov I.N.

Тошкент давлат стоматология институти

*Декомпенсация хронической сердечной недостаточности считается одной из основных причин повторной госпитализации пожилых людей. В лечении ХСН наряду с нейромодуляторами широко используются препараты с инотропным действием. В последние годы во многих исследованиях изучалось действие левосимендана, сенсibilизатора кальция и открывателя ионных каналов калия. Однако количество исследований, посвященных изучению его действия у пожилых людей, ограничено. Поэтому изучения эффекта левосимендана при лечении декомпенсации ХСН у пожилых, улучшения качества жизни и снижения количества госпитализаций, а также улучшения систолической функции миокарда без гипоксии является актуальным в современной медицине.*

**Ключевые слова:** левосимендан, хроническая сердечная недостаточность, инотропия, вазодилатация, цитопротекция.

*Decompensation of chronic heart failure is considered one of the main reasons for rehospitalization of the elderly. In the treatment of CHF, along with neuromodulators, drugs with inotropic action are widely used. In recent years, many studies have studied the effect of levosimendan, a calcium sensitizer and potassium ion channel opener. However, the number of studies devoted to the study of its effect in the elderly is limited. Therefore, studying the effect of levosimendan in the treatment of decompensated CHF in the elderly, improving the quality of life and reducing the number of hospitalizations, as well as improving myocardial systolic function without hypoxia is relevant in modern medicine.*

**Key words:** levosimendan, chronic heart failure, inotropy, vasodilation, cytoprotection.

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) – аҳоли орасида кенг тарқалган патология бўлиб, клиник кардиологиянинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Бугунги кунга келиб, жамиятда СЮЕ билан ҳасталанган беморлар сони ошиб бормоқда. Бунга сабаб: биринчидан, ўткир юрак-қон томир касалликлари билан ҳасталанган беморларни ўз вақтида самарали даволаниши, касалликнинг нохуш оқибатларини олди олиниши, бундай беморларнинг яшовчанлигини ошириши бўлса, иккинчидан, бугунги кунда кардиологик беморларнинг коморбидлик негизи кўпаймоқда, учинчидан турмуш шароитларини яхшиланиши ҳисобига аҳоли сонинини ошириши ҳамда ўртача умр кўриш давомийлигини узайишидир [5].

Статистик маълумотларга кўра, дунё аҳолисининг 65 миллиондан ортиғи мазкур касаллик билан ҳасталанган ва унинг сони йилига 1 миллионга ошмоқда [12]. Шунингдек, ушбу беморларни даволаш ва профилактикасига бир йиллик сарф харажат тахминан 40 миллиард доллардан ошади, хусусан, ушбу маблағларнинг қарийб ярмидан кўпи беморларни шифохона шароитида даволанишига сарфланади. Шунга эътибор қаратиш лозимки, СЮЕнинг декомпенсацияси ташхиси билан шифохонага ётқизилган беморлар орасида 1 йил ичида юзага келадиган ўлим ҳолати 25% гача кўтарилмоқда. Шу билан бир қаторда чап қоринча қон отиш фракцияси (ЧҚҚОФ) сақланган СЮЕ мавжуд беморларда юзага келадиган

ўлим ҳолатлари касалликнинг ЧҚҚОФ паст гемодинамик фенотипидан деярли фарқ қилмайди [20].

СЮЕнинг тарқалганлиги ғарбий давлатларда катта ёшдаги аҳолининг 1-2%ни ташкил этади. Мазкур кўрсаткич Осиё давлатларининг айримларида 6%гача кўтарилган. Бироқ, ушбу кўрсаткичлар ҳисобланишида фақат аниқланган касалликлар инobatга олинади, шундай экан, СЮЕнинг ҳақиқий тарқалганлиги бундандан юқори бўлиши мумкин [18,19].

Россия Федерациясининг эпидемиологик маълумотларига кўра, ЭПОХА-ХСН тадқиқоти талабларига асосан СЮЕни аниқлаш мезонларига риоя қилинганда, касалликнинг тарқалганлиги умумий популяцияда 7-8%ни ташкил этади [1]. Дарвоқе, ЭПОХА-ХСН тадқиқоти маълумотида кўра, СЮЕнинг аҳоли орасида тарқалганлиги 8,2 % га тенг бўлган бўлса [6], ЭССЕ РФ тадқиқотида кўра, ушбу кўрсаткич 7,9 %ни ташкил этган [7].

Дарҳақиқат, СЮЕнинг тарқалганлиги ёшга ҳамоҳанг ошиб боради, хусусан ушбу ташхис ёши <50 бўлган аҳолининг 1%, ёши >70 ларда қарийб 10%, ёши >90 бўлганларда 70% ҳолатларда аниқланади [8]. Европа кардиологлар жамияти (ESC) нинг узок муддатли регистрига кўра, амбулатор шароитда назоратда бўлган СЮЕ мавжуд беморларнинг 60%да касалликнинг ЧҚҚОФ паст ( $\leq 40\%$ ), 24%да ЧҚҚОФ бироз пасайган (41-49%) ва 16%да ЧҚҚОФ сақланган ( $\geq 50\%$ ) гемодинамик фенотиплари аниқланган

[4]. Бинобарин, СЮЕ 65 ёшдан катталарда шифохонага қайта ётишнинг асосий сабаби бўлиб, у клиник амалиётда тиббий ва иқтисодий юкламалар шаклланишига олиб келади. Дарҳақиқат, СЮЕни амбулатор ва стационар даволаш билан боғлиқ салмоқли ҳаражатлар соғлиқни сақлаш тизимининг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Иқтисодий юкламалар билан бир қаторда ёши кексаларда йил сайин ўлим кўрсаткичини 33-35% га ошиши муаммога янада жиддийроқ ёндашишни талаб этади [3].

Маълумки, ёши кексаларда юрак етишмовчилигини ривожланишига юрак-қон томир тизимидаги ёшга боғлиқ ўзгаришлар (авж олиб борувчи атеросклероз, мушак толаларини атрофияси ва б.), шу жумладан миокард қисқариш қобилятини пасайиши ҳамда нейрогормонал бошқаришни бузилиши сабаб бўлади. ESCнинг сўнгги (2022) “Ўткир ва сурункали юрак етишмовчилигини ташхислаш ва даволаш бўйича тавсиянома”сига кўра, мазкур касалликни режали даволашда нейромодуляторлар, хусусан 2 тип натрий глюкоза котранспортери ингибитори (2-НГКИ), ангиотензинга айлантирувчи фермент ингибиторлари (ААФИ) ёки ангиотензин рецепторлари антагонисти (АРА), β-адреноблокаторлар (β-АБ), минералокортикоид рецепторларини антагонисти (МКРА), алоҳида ҳолатларда юрак гликозидлари ва диуретиклар буюрилади [5]. Таъкидлаганимиздек, илгари ташхиси маълум бўлган СЮЕнинг декомпенсацияси ёки ўткир юрак – қон томир касалликлари, хусусан ўткир коронар синдром оқибатида юзага келган (de novo) ўткир юрак етишмовчилиги 65 ёшдан катталарда шифохонага қайта ётишни асосий сабабларидан бири ҳисобланади. СЮЕнинг декомпенсацияси ва ўткир юрак етишмовчилиги ташхиси билан шифохонага ётқизилган беморларни даволашда асосий касалликнинг патогенетик давоси ҳамда касалликнинг сабабчи омилларини бартараф этишга қаратилган даво муолажалари буюрилади [2]. Бундай ҳолатларда инотроп таъсир кўрсатувчи дори воситалари сўнгги икки 10 йилликда даво эталони сифатида кенг қўлланилади, аммо уларнинг бир қатор ноҳуя таъсирлари мавжуд. Масалан, дофамин ёки добутамин, адреналин дори воситаларини ўткир кардиоген шокда қўлланилиши ўзининг ижобий самараси билан биргаликда ўлим кўрсаткичини ошириши мумкин. Самараси адреналиндан афзалроқ ҳисобланган норадреналин ҳам ўткир юрак етишмовчилиги мавжуд беморларнинг яшовчанлик хусусиятига ижобий таъсир кўрсатмайди [10]. Бошқа инотроп дори воситаларидан фосфодиэстераза – 3 ингибиторлари, жумладан милринон ва эноксимон хужайра ичида кальций миқдорини ошириши ҳисобига мусбат инотроп таъсир кўрсатади, бу эса миокардни кислородга бўлган эҳтиёжини янада оширади [13]. Бинобарин, ёши кексалар ва қарияларда ҳамроҳ касалликлар сони 2 ва ундан кўплиги, уларни даврий авж олиб бориши, мультифокал атеросклероз организмда сурункали гипоксия ҳолатини чақиради ва ушбу дори воситалари ижобий инотроп таъсири билан бир қаторда гипоксемияни кучайтириши мумкин. Шундай экан,

СЮЕ декомпенсациясини бартараф этиш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва ўткир юрак етишмовчилиги билан шифохонага ётиш ҳолатларини камайитиришда миокардда гипоксия ҳолатини кучайтирмасдан унинг қисқариш хусусиятини ижобий ўзгаришига эришиш замонавий тиббиётнинг долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.

Сўнгги йилларда ушбу йўналиш бўйича кўплаб тадқиқотлар ўтказилган бўлиб, уларда кальций сенсibiliзатори ва калий иони найларини очувчи левосименданнинг таъсир самарасига баҳо берилган. Бугунги кунда левосимендан таъсирининг 3 та механизми ўрганилган бўлиб, улар инотропия, вазодилатация ва цитопротекциядан иборат [17]. Левосименданнинг биринчи таъсири юракнинг С тропонинини кальций ионига сезгирлигини ошириши билан боғлиқ бўлиб, бунда хужайра ичида ушбу ион миқдори ошмайди. Шунингдек, ушбу жараён С ва I тропонинларни ўзаро молекуляр ҳамжиҳатлигига ижобий таъсир қилиб, миокардни кислородга бўлган эҳтиёжини оширмасдан унинг қисқариш хусусиятини яхшилади, аммо миокард бўшашишига таъсир кўрсатмайди [15]. Шунингдек, левосимендан бошқа инотроплардан фарқли улароқ, хужайра ичида кальций ионлари миқдорини оширмайди. Маълумки, сўнгги жараён юрак ремоделланиши ва аритмияни кучайиши ҳамда миокардни кислородга бўлган эҳтиёжини ошириши билан тавсифланади [16]. Левосименданнинг иккинчи таъсири томирларнинг силлиқ мушакларидаги АТФга боғлиқ калий найларини очиши билан боғлиқ. Сўнгги жараён тож ва периферик артерияларини, шу жумладан портал ва тери ости веналарини кенгайтириб, юрак ўнг бўлими ҳамда ўпка артерияларидаги тикилиш босимини пасайтиради, бу эса кичик қон айланиш доирасидаги димланиш ва юракка орт юкламани камайиши билан ифодаланади [9]. Дори воситасининг кейинги таъсири АТФга сезгир калий найларини очилиши ҳисобига хужайра ичидаги эркин радикаллар ҳосил бўлишини камайиши билан боғлиқ, бу эса ўткир ва сурункали юрак етишмовчилигида миокарддаги симиллаб кечувчи яллиғланиш, ремоделаниш, миоцитларни апоптози ва ишемик – реперфузион шикастланишини бартараф этади. Бу жараён нафақат миокардда, балки бошқа аъзолар, шу жумладан бош миёда ҳам содир бўлади [11].

Ўтказилган тадқиқотларда левосимендан миқдорини ошириб борилиши худди добутамин каби юрак зарб ҳажми ва қисқариш кучини ошириши, ўпка артериясидаги ўртача босим ва ўпка капиллярларидаги тикилиш босими ҳамда тизимли томир қаршилигини пасайиши билан тўғри пропорционаллиги, бироқ юрак ўнг бўлмачадаги босим ва ўпка капиллярларининг тикилиш босими левосимендан қабул қилганларда яққол намоён бўлганлиги келтирилган [2].

Левосименданни ўткир ва сурункали юрак етишмовчилигини даволашда самарадорлиги кўплаб тадқиқотларда ўрганилган бўлиб, жумладан LevoRep (2014), REVIVE II (2010), LAICA (2013) ва LION-HEART (2018) каби тадқиқотларда ушбу дори воситасининг бирламчи (ўткир юрак етишмовчи-

лиги оқибатида шифохонага қайта ётиш, ўлим ҳолати ва бошқалар) ва иккиламчи (касалликнинг клиник кечишини ёмонлашиши ва ҳаёт сифатини пасайиши) сўнги нуқталарга ижобий таъсири қайд этилган. Ушбу тадқиқотларда левосименданни гипотония ва бўлмачалар фибрилляциясини чақириши ноҳуя таъсир сифатида баҳоланган [14]. Шунингдек, левосименданни буйрак перфузиясига таъсири санокли тадқиқотларда ўрганилган бўлиб, хусусан LIDO тадқиқотида левосимендан ва добутаминни буйрак фаолиятига таъсири қиёсланган бўлиб, унда биринчи дори воситасини қабул қилган беморларда қисқа муддатларда қон зардобдаги креатинин миқдори ишонарли пасайганлиги (0,011 мг/дл га,  $p=0,03$ ), худди шундай хулоса М.В. Yilmaz et al. (2007) ва L. Lannemyr et al. (2018) тадқиқотларида олинган бўлиб, левосимендан гуруҳида буйрак перфузиясини ижобий ўзгариши яққол намоён бўлганлиги ва ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги 22%га ошганлиги қайд этилган [21].

Бироқ, бугунги кунга қадар ўтказилган тадқиқотларга жалб этилган беморларда ёшга доир ўзига хослик инobatга олинмаганлиги, левосименданни ўткир ва сурункали юрак етишмовчилиги декомпенсациясида буйраклар функционал ҳолатига таъсири етарли даражада баҳоланмаганлиги ушбу йўналишда илмий излашниларни давом эттириш долзарблигини белгилайди.

Хулоса қилиб айтганда, СЮЕнинг декомпенсацияси аниқланган кекса ёшдаги беморларни комплекс даволашда левосименданни қўлланилиши беморларнинг клиник – функционал ҳолатини яхшиланиши, буйраклар функционал ҳолатини ижобий ўзгаришига олиб келиши мумкин. Чунки, левосименданнинг бошқа инотроп дори воситаларига нисбатан инотропия, вазодилатация ва цитопротекция таъсири яққол намоён бўлади. Олиб борилган тадқиқотлар хулосасига кўра, дори воситасининг ушбу таъсири нейрогормонлар фаоллигини

пасайиши, буйраклар функционал ҳолатини ифодаловчи биологик маркерларни ижобий ўзгариши билан изоҳланади. Шундай экан, СЮЕ мавжуд ёши кекса беморларни комплекс даволашда левосимендан дори воситасини қўлланилиши беморларда касалликни ноҳуш асоратлари ривожланиши профилактикасини таъминлашда муҳим ҳисобланиб, тиббий, ижтимоий – иқтисодий самара бериши мумкин.

**Адабиётлар рўйхати билан таҳририятда танишиш мумкин**

### **СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ДЕКОМПЕНСАЦИЯСINI КОМПЛЕКС ДАВОЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

Қурбонов А.К., Махмудов И.Н.

*Сурункали юрак етишмовчилигининг декомпенсацияси ёши кексаларда шифохонага қайта ётишни асосий сабабларидан бири ҳисобланиб, уларни даволашда нейромодуляторлар билан бир қаторда инотроп таъсир кўрсатувчи дори воситалари кенг қўлланилади. Сўнги йилларда мазкур йўналишда кальций сенсibilизатори ва калий иони найларини очувчи левосименданнинг таъсир самараси кўплаб тадқиқотларда ўрганилмоқда. Аммо, унинг таъсир самарасини ёши кексаларда ўрганишга бағишланган тадқиқотлар сони санокли. Шундай экан, ушбу топфадаги беморларда СЮЕ декомпенсациясини бартараф этиш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва шифохонага ётиш ҳолатларини камайтиришда миокардда гипоксия ҳолатини кучайтирмасдан унинг қисқариш хусусиятини ижобий ўзгаришига эришиш учун левосимендан таъсир самарасини ўрганиш замонавий тиббиётнинг долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.*

**Калит сўзлар:** левосимендан, сурункали юрак етишмовчилиги, инотропия, вазодилатация, цитопротекция.



**МИКРОВАСКУЛЯРНАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ**

Норбутаев О.М., Абдурахманова Н.М., Тураев И.А., Эрнazarov М.М., Мирзаев О.В.

**MIKROVASKULAR STENOKARDIYA KASALLIGINING PATOGENEZI ,KLINIKASI VA DAVOLASH TAKTIKASI**

Norbo'toyev O.M, Abduraxmanova N.M., Turayev I.A, Ernazarov M.M., Mirzayev O.V.

**MICROVASCULAR ANGINA PECTORIS PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE AND TREATMENT TACTICS**

Norbo'toyev O.M., Abdurakhmanova N.M., Turayev I.A, Ernazarov M.M., Mirzayev O.V.

*Ташкентская медицинская академия, Национальный медицинский центр, Самаркандский государственный медицинский университет*

*Adabiyotlarni ko'rib chiqishda mikrovaskulyar stenokardiya (MVS) rivojlanishining ba'zi mexanizmlari, klinik ko'rinishi, diagnostikasi va davolash tamoyillari bo'yicha dolzarb ma'lumotlar keltirilgan. Yurak qon tomir kasalliklarida mikrosirkulyatsiyasi buzulish patologiyasi muhim roli ta'kidlangan. MVS asosida endotelial disfunktsiya va vazospazm yotishi ko'rsatilgan. MVS ni tan olish mezonlari keltirilgan, ular orasida koronar arteriyalarning obstruktiv lezyonlari bo'lmaganda miokard ishemiyasining mavjudligi (koronar arteriya stenoz <50% yoki fraksiyonel oqim zaxirasi >0,80). Ta'kidlanishicha, Xolter yurak urish ritmi kuzatilib, miokard ishemiyasining ishonchli tashxisi uchun yetarli malumot bermaydi.*

**Kalit so'zlar:** mikrovaskulyar angina, endovaskulyar disfunktsiya, diagnostika, terapiya tamoyillari.

*The literature review presents current data on some mechanisms of development, clinical presentation, diagnostics and principles of therapy of microvascular angina (MVA). The important role of microcirculatory bed pathology in the genesis of coronary heart disease is emphasized. It is shown that MVA is based on endothelial dysfunction and angiospasm. The criteria for recognizing MVA are presented, including the presence of myocardial ischemia in the absence of obstructive lesion of the coronary arteries (coronary artery stenosis <50% or fractional blood flow reserve >0.80). It is noted that Holter monitoring of the heart rate is uninformative for reliable diagnostics of myocardial ischemia, since the results of the study do not exclude or confirm the presence of coronary heart disease, including MVA. The high information content of stress echocardiography and positron emission tomography in the diagnosis of myocardial ischemia caused by microvascular pathology is emphasized.*

**Key words:** microvascular angina, endovascular dysfunction, diagnostics, principles of therapy.

**М**икроваскулярная стенокардия (МВС) – заболевание сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся типичной для стенокардии болью в грудной клетке и электрокардиографическими изменениями, характерными для ишемии миокарда, без поражения эпикардиальных коронарных артерий, по данным ангиографии [1]. МВС характеризуется затяжными болями в области сердца не только во время физической нагрузки и после нее [2], но и в покое, зачастую сопровождается снижением болевого порога и изменением эмоционального статуса больных. Несмотря на то, что прогноз при МВС, как правило, благоприятный, стенокардия значительно ухудшает качество жизни больных и представляет существенную нагрузку для системы здравоохранения. Диагностика МВС в реальной клинической практике зачастую основывается на анамнезе и клинических данных, что ведет к ложноположительным либо ложноотрицательным результатам. При коронарографии можно увидеть только эпикардиальные артерии, а оценить состояние микроциркуляторного русла не представляется возможным [3]. Учитывая широкое распространение МВС среди пациентов с болями в сердце, необходимо глубокое изучение данной патологии, ее диагностики и лечения.

**Место МВС в структуре ИБС.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему сохраняют лидиру-

ющие позиции в структуре смертности во всем мире [4,5]. Так, по данным Росстата за 2019 г, смертность от ССЗ составила 633 случая на 100 тыс. населения. Годом ранее этот показатель был равен 622,1 случая на 100 тыс. населения. Ежегодная смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) среди населения России составляет 27%. При этом только 40-50% больных ИБС знают о своем заболевании и получают комплексное лечение. Более чем у половины госпитализированных больных с диагнозом «острый коронарный синдром» при проведении коронароангиографии обнаруживаются неизмененные коронарные артерии, что указывает на иное происхождение ангинозных болей, не включая МВС [6].

В настоящее время признано, что обструктивное поражение эпикардиальных артерий не является единственной причиной ишемии миокарда [7,8]. В ретроспективном анализе реестра NCDR Cath только у 37,6% пациентов было диагностировано обструктивное поражение эпикардиальных артерий, в то время как у 69% пациентов при проведении неинвазивных диагностических тестов была подтверждена преходящая ишемия миокарда [9]. Следует отметить, что боли в груди при неизмененных коронарных артериях не всегда являются следствием МВС, поэтому для диагностики требуется



применение оптических систем с высокой разрешающей способностью.

**Патофизиология коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД).** Миокард представляет собой аэробную мышечную ткань, которая нуждается в непрерывном поступлении крови, насыщенной кислородом, для выработки энергии, необходимой для поддержания насосной функции сердца. В базовых условиях работы сердца из артериальной крови можно получить 60-70% необходимого кислорода, поэтому повышенная потребность миокарда в кислороде может быть удовлетворена только путем увеличения коронарного кровотока. Проксимальное коронарное русло состоит из эпикардальных артерий диаметром от 5 до 0,5 мм и дает начало интрамуральным сосудам. Дистальное коронарное русло представлено преартериолами, артериолами диаметром от 40 до 400 мкм и капиллярами диаметром менее 10 мкм, которые составляют основную систему коронарного кровообращения [10]. В состоянии покоя тонус коронарного микроциркуляторного русла высокий, но диаметр артериол может быстро меняться, реагируя на повышенную потребность миокарда в кислороде и увеличивая коронарный кровоток [11].

Капилляры и вены являются важным компонентом коронарной микроциркуляции, поэтому структурные и функциональные нарушения на данном уровне (например, падение давления крови в капиллярной сети или микроэмболизация) могут стать причиной развития ишемии миокарда. В зависимости от клинической картины выделяют разные патогенетические механизмы микрососудистой дисфункции [12].

По мнению А. Fassini и соавт., воспаление является еще одной потенциально важной причиной развития КМД [13]. Коронарный микрососудистый спазм, первоначально описанный [14], может подобно эпикардальному спазму вызвать ишемию миокарда при отсутствии повышенных потребностей миокарда в кислороде и инициировать стенокардию покоя. На сегодняшний день нет сомнений в том, что МВС является гетерогенным синдромом, в основе развития которого могут лежать различные патогенетические механизмы. К предполагаемым механизмам КМД относятся измененная регуляция коронарной микроциркуляции вегетативной нервной системой, генерализованные сосудистые нарушения. Так, в одном из крупных исследований P. Ong и соавт. [15,16] в ходе тестирования пациентов на ацетилхолин у каждого четвертого наблюдали микрососудистый спазм, характеризующийся ишемическими изменениями на ЭКГ без видимых изменений диаметра эпикардальных коронарных артерий. A.L. Arrebola-Mogeno и соавт. [17] сообщают, что коронарный микрососудистый спазм, вызванный внутрикоронарным введением ацетилхолина, ведет к нарушениям перфузии и сократимости миокарда. В исследовании V.R. Taqueti и соавт. [18] была обнаружена непосредственная связь КМД с формированием сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной

фракцией выброса. Однако в большинстве случаев МВС развивается вследствие изолированной КМД – единственного (или преобладающего) механизма, ответственного за развитие приступа стенокардии или асимптомной ишемии миокарда.

#### **Клиническая картина и диагностика МВС.**

Для МВС характерна триада признаков: 1) типичная стенокардия, обусловленная физической нагрузкой, в сочетании или при отсутствии стенокардии покоя и одышки; 2) наличие признаков ишемии миокарда по данным электрокардиографии (ЭКГ), холтеровского мониторирования (ХМ), стресс-тестов при отсутствии других заболеваний сердечно-сосудистой системы; 3) неизменные или малоизмененные коронарные артерии (стенозы артерий менее 50%). Приступы стенокардии могут возникать достаточно часто, до нескольких раз в неделю, но при этом иметь стабильный характер. Боли возникают как при физической нагрузке, эмоциональном стрессе, так и в покое, и плохо купируются нитратами. Таким образом, МВС является формой хронической стенокардии и по МКБ-10 относится к коду I20.8 «Другие формы стенокардии». Выделяют 4 клинических критерия, позволяющих заподозрить МВС:

- клиника ишемии миокарда: ангинозные приступы или эквивалентные симптомы (например, одышка) при нагрузке или в покое;

- отсутствие обструкции коронарных артерий: сужение просвета артерии на 50% и менее или фракционный резерв кровотока более 0,8, по данным компьютерной томографии или инвазивной коронароангиографии;

- объективное подтверждение ишемии миокарда (ишемические изменения на ЭКГ в момент приступа); ангинозная боль, ишемические изменения на ЭКГ и/или при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ), снижение перфузии миокарда при нагрузочных пробах;

- подтверждение микроваскулярных нарушений: резерв коронарного кровотока менее 2,0-2,5 (в зависимости от методики измерения); спазм микрососудов при ацетилхолиновой пробе (ишемические изменения на ЭКГ при отсутствии эпикардального спазма); увеличение показателей сопротивления микрососудов; замедление коронарного кровотока при сумме баллов по шкале TIMI 25 и более.

При наличии всех четырех критериев диагноз МВС наиболее убедителен. Наличие 1-го и 2-го критериев говорит о возможности МВС, но диагностировать МВС можно, только получив объективные доказательства ишемии миокарда (критерий 3) или нарушения коронарной микрососудистой функции (критерий 4). Диагностируется ишемия миокарда обычно при проведении нагрузочных тестов (чаще всего используются велоэргометрия (ВЭМ), тредмил-тест и 24-часовое ХМ путем выявления горизонтальной депрессии сегмента ST более чем на 1 мм от точки J на ЭКГ.

Очень важно понимать, что диагноз МВС пациентам с болью в грудной клетке не должен ставиться только методом исключения по результатам коро-

нароангиографии. Необходим комплексный подход с учетом всех неинвазивных и инвазивных методов исследования для верификации ишемии миокарда. Клинические рекомендации предлагают следующий алгоритм подтверждения ишемии миокарда. Диагноз выставляется на основании совокупности жалоб, данных анамнеза (факторов сердечно-сосудистого риска), выявленной скрытой коронарной недостаточности. При подозрении на стенокардию рекомендуется по характеру боли в грудной клетке, возрасту и полу больного рассчитывать предтестовую вероятность ИБС.

Однако в ряде крупных исследований последних лет было показано, что такой подход приводит к существенному завышению риска ИБС и сопровождается назначением необоснованных дополнительных диагностических исследований. Всем пациентам с подозрением на ИБС первым этапом проводится ЭКГ. При неосложненной ИБС специфические признаки ишемии без нагрузки чаще всего отсутствуют. Единственным достаточно специфическим признаком является появление зубца Q после перенесенного инфаркта миокарда. Изолированные изменения зубца T малоспецифичны, и чаще всего не учитываются. При проведении ЭКГ с нагрузкой специфическим признаком ишемии миокарда является горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST глубиной не менее 0,1 мВ, продолжительностью не менее 0,06–0,08 с от точки J в одном и более ЭКГ-отведениях. Признаками вазоспазма служит транзиторный подъем сегмента ST не менее чем на 0,1 мВ в двух и более отведениях.

Однако чувствительность метода снижается у пациентов с рубцовыми изменениями на ЭКГ, при внутрижелудочковых блокадах и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Следует отметить, что нагрузочная ЭКГ-проба на велоэргометре или тредмиле неинформативна при полной блокаде левой ножки пучка Гиса, наличии электрокардиостимулятора и синдроме WPW, при которых изменения сегмента ST невозможно интерпретировать. Кроме того, ложноположительные результаты часто обнаруживаются у пациентов с ЭКГ-изменениями в покое вследствие гипертрофии ЛЖ, электролитного дисбаланса, нарушений ритма и проводимости.

Всем пациентам с ИБС или подозрением на нее показано проведение ЭхоКГ, которая позволяет оценить систолическую и диастолическую функции ЛЖ, выявить клапанную патологию, исключить гипертрофическую кардиомиопатию, аневризму восходящего отдела аорты, врожденную патологию сердца. Однако при МВС локальные зоны гипокинеза на ЭхоКГ в покое не регистрируются ввиду многочисленности малых зон поражения, но одним из ранних признаков ИБС, а именно микрососудистой дисфункции, может быть нарушенная диастолическая функция ЛЖ.

Другими недостатками ЭхоКГ являются низкое качество визуализации базальных сегментов ЛЖ и получение ложноположительных результатов при патологических изменениях в верхушечной области.

Интерпретацию результатов ЭхоКГ значительно усложняет наличие у пациента тахикардии/аритмии. Следует отметить, что недостатком всех ультразвуковых методов исследования миокардиального кровотока является зависимость интерпретации от квалификации и опыта специалиста, выполняющего исследование. Чувствительность ЭхоКГ в покое при выявлении ишемии миокарда, по разным данным, составляет 7,5–26,7%. Отсутствие такого признака, как нарушение регионарной и глобальной сократимости у пациентов с МВС, можно объяснить особенностями распространения ишемии, когда она ограничивается отдельными небольшими участками миокарда.

Согласно современным европейским и российским рекомендациям ХМ рекомендовано пациентам с болью в грудной клетке и подозрением на аритмию. ХМ в 12 отведениях может быть полезным при подозрении на вазоспастическую стенокардию. Диагностическая ценность данного метода для рутинного обследования больного с подозрением на ишемию миокарда невелика. Депрессия сегмента ST на ЭКГ в покое может быть расценена как признак транзиторной ишемии. Однако депрессия сегмента ST не связана с неблагоприятным прогнозом, не дает дополнительной информации по сравнению с нагрузочными тестами и часто даже не подтверждается как признак преходящей ишемии при проведении визуализирующих нагрузочных тестов. Следует отметить, что депрессия сегмента ST на ЭКГ в покое может быть обусловлена гипертрофией ЛЖ. В связи с этим ХМ не может быть использовано для достоверной диагностики ишемии миокарда, так как результаты исследования не исключают и не подтверждают ИБС, в т. ч. И МВС [5].

Для верификации латентных форм ишемии миокарда путем провокации ишемии фармакологической или физической нагрузкой очень важны нагрузочные тесты. Варианты нагрузочных проб разнообразны. В ходе их проведения повышается потребность миокарда в кислороде (тредмил-тест, ВЭМ, добутаминовая проба) или снижается доставка кислорода к миокарду (пробы с дипиридамолом и аденозином).

Тредмил-тест является более физиологичным методом и имеет преимущества перед ВЭМ благодаря возможности дозированно повышать нагрузку с использованием стандартного протокола Bruce до значений больших, чем при ВЭМ. Достоверным признаком ишемии миокарда при выполнении ВЭМ является горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST на 1 мм и более [5]. Вероятность диагноза ИБС приближается к 90%, если во время нагрузки депрессия сегмента ST ишемического типа достигает 2 мм и более и сопровождается типичным приступом стенокардии. ВЭМ показана только пациентам, способным выполнить адекватную физическую нагрузку на велотренажере. Следовательно, проведение ВЭМ невозможно, если у пациента имеются заболевания суставов или значимый стеноз артерий нижних конечностей. Из-за относительно

низкой чувствительности ВЭМ при ИБС ее отрицательный результат также не исключает этого диагноза. Частота ложноположительных результатов достигает 15%.

В многих исследованиях сообщается о меньшей чувствительности ВЭМ и большей частоте ложноположительных результатов у женщин по сравнению с мужчинами. Чувствительность и специфичность тредмил-теста и ВЭМ примерно одинаковы. Ложноотрицательные тесты приводят к недооценке симптомов стенокардии.

По сравнению со стресс-нагрузочными ЭКГ-тестами стресс-ЭхоКГ предпочтительнее. Это один из самых информативных и дешевых методов неинвазивной диагностики ишемии миокарда, доказавший свою высокую диагностическую значимость. Данный метод может быть применен с использованием всех стресс-агентов, обладает высокой чувствительностью (80-85%) и специфичностью (84-86%) в диагностике стенозов, превышающих 50%. Широко изучаются возможности радиоизотопных методов в выявлении МВС, но до сих пор они не стали рутинными ввиду их сложности и высокой стоимости.

Важное место в диагностике МВС занимает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) сердца с проведением нагрузочных проб. По мнению большинства специалистов, ПЭТ сердца в покое малоинформативна. Нарушение миокардиального кровотока возможно выявить только в условиях функциональной нагрузки, позволяющей обнаружить снижение кровотока на участках миокарда, обусловленное эндотелиальной дисфункцией или ангиоспазмом микроваскулярного русла. Распределение радиофармпрепарата на фоне стрессорного воздействия позволяет выявить даже небольшие участки ЛЖ, в которых отмечается гипоперфузия миокарда.

Существуют различные варианты нагрузочных проб: проба с физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле, фармакологическая проба с вазодилататорами, чреспищеводная кардиостимуляция и холодовая проба. В клинической практике при ПЭТ-перфузионных исследованиях с <sup>13</sup>N-аммонием чаще всего применяется фармакологическая проба с аденозином. Согласно данным литературы, ПЭТ с использованием фармакологических нагрузочных проб обладает высокой специфичностью (78-100%) и чувствительностью (87-97%) в диагностике ишемии миокарда.

Метод ПЭТ подобно однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) предоставляет информацию о наличии или отсутствии ишемии миокарда, ее локализации и выраженности, рубцовых изменениях. В то же время ПЭТ, в отличие от ОФЭКТ, характеризуется более высоким качеством изображения, обладает уникальными возможностями по расчету кровотока (в мл/мин/г), что позволяет неинвазивно оценивать резерв кровотока и обеспечивает более низкую лучевую нагрузку. Однако ПЭТ в целом меньше используется из-за малой доступности и высокой стоимости. На сегодняшний день проводятся исследования, совмещающие метод ПЭТ с внутривенной фармакологической нагрузкой. В ка-

честве нагрузки используется доступный на фармакологическом рынке радиофармпрепарат аденозинтрифосфат, который хорошо зарекомендовал себя как вазодилататор, имеет короткий период распада, редко вызывает побочные эффекты. Применение добутамина представляется нецелесообразным при МВС, так как ожидаемые эффекты снижения сократимости миокарда вследствие вызываемой им ишемии крайне редки, как и в случае применения стресс-ЭхоКГ.

Постановка диагноза вазоспастической стенокардии осуществляется на основании транзиторных ишемических изменений сегмента ST во время приступа стенокардии (характерны подъемы сегмента ST во время приступа). Для исключения вазоспастической стенокардии возможно проведение при коронароангиографии провокации коронарного спазма введением ацетилхолина хлорида. Проба на ангиоспазм считается положительной, если возникают: а) ангинозный приступ; б) ишемические изменения на ЭКГ; в) выраженная вазоконстрикция эпикардиальных артерий. Если проба с ацетилхолином сопровождается болью и ишемическими изменениями на ЭКГ, но нет спазма эпикардиальных артерий, то можно говорить о вазоконстрикции на уровне микроциркуляторного русла.

**Лечение МВС.** Лечение МВС включает стандартную терапию ИБС: β-адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция, статины, дезагреганты, препараты второй линии (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента – АПФ), никорандил, ивабрадин, ранолазин, триметазидин), немедикаментозные методы лечения (стимуляция спинного мозга, психотерапия).

Традиционные антиангинальные препараты назначают на первых этапах лечения. Короткодействующие нитраты рекомендуют для купирования ангинозных приступов, но они часто не оказывают эффекта. Так, только менее 50% пациентов отмечали улучшение состояния при использовании сублингвального нитроглицерина. И, напрости, сообщается, что никорандил, открывающий калиевые АТФ-каналы и обладающий нитратоподобным действием, оказывает положительный эффект при МВС.

У пациентов с доминирующей симптоматикой стенокардии напряжения рациональной представляется терапия β-адреноблокаторами, которые доказано устраняют симптомы стенокардии. Это препараты первого выбора, особенно у больных с очевидными признаками повышенной адренергической активности (высокой частотой пульса в покое или при физической нагрузке). Однако пациентам с микрососудистым или эпикардиальным спазмом следует соблюдать осторожность при использовании β-адреноблокаторов (особенно тем, у кого отсутствуют вазодилатирующие свойства), поскольку эти препараты могут усиливать коронарную вазоконстрикцию, маскируя α-адренорецепторы в коронарных сосудах.

Другим препаратом, снижающим потребность миокарда в кислороде благодаря его урежающим частоту сердечных сокращений эффектам, явля-

ется ивабрадин. Антагонисты кальция как препараты первой линии показаны в случае вариабельности порога стенокардии напряжения, особенно при ангиоспастическом генезе ишемии миокарда. Пациентам с клиникой МВС и нарушениями липидного обмена показаны статины, которые, как известно, положительно влияют на эндотелиальную функцию. Ингибиторы АПФ улучшают переносимость физической нагрузки и облегчают симптомы стенокардии.

Известно положительное влияние ранолазина на эндотелиальную функцию. Так, оценивалось влияние ранолазина на качество жизни пациентов с тяжелой рефрактерной стенокардией, вызванной МВС. Пациенты получали ранолазин в дозе 1000 мг/сут совместно с сулодексидом в течение 4 недель. Применение ранолазина позволило улучшить качество жизни и уменьшить количество обращений за медицинской помощью.

С целью коррекции эндотелиальной дисфункции применяется также триметазидин, улучшающий метаболизм кардиомиоцитов при ишемии миокарда. Показана эффективность применения у больных МВС, помимо стандартной антиангинальной терапии, триметазидина с улучшением клинической картины, качества жизни, перфузии миокарда и функции эндотелия.

К сожалению, традиционная терапия МВС не всегда эффективна, качество жизни из-за болевого синдрома остается низким, пациентов часто госпитализируют. Поэтому всем пациентам с МВС необходима активная коррекция традиционных факторов риска, таких как гипертония, сахарный диабет, курение, ожирение, малоподвижный образ жизни, гиперлипидемия.

#### **Заключение**

В заключение следует еще раз отметить, что диагностика МВС представляет значительные сложности и требует от врача решительности в диагностическом поиске. Только правильно проведенное обследование с взвешенной оценкой полученных

данных, кропотливый подбор оптимальной медикаментозной терапии с постоянным контролем состояния позволяют рассчитывать на успех лечения.

**Со списком литературы можно ознакомиться в редакции**

#### **МИКРОВАСКУЛЯРНАЯ СТЕНОКАРДИЯ ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ**

Норбутоев О.М., Абдурахманова Н.М., Тураев И.А., Эрназаров М.М., Мирзаев О.В.

*Представлены современные данные о некоторых механизмах развития, клинике, диагностике и принципах терапии микроваскулярной стенокардии. Подчеркивается важная роль патологии микроциркуляторного русла в генезе коронарной болезни сердца. Показано, что в основе микроваскулярной стенокардии лежат эндотелиальная дисфункция и ангиоспазм. Описаны критерии распознавания микроваскулярной стенокардии, к которым относится наличие ишемии миокарда при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий (стеноз коронарной артерии <50% или фракционный резерв кровотока >0,80). Отмечено, что холтеровское мониторирование сердечного ритма неинформативно для достоверной диагностики ишемии миокарда, так как результаты исследования не исключают и не подтверждают наличие ишемической болезни сердца, в т. ч. МВС. Подчеркивается высокая информативность стресс-эхокардиографии и позитронно-эмиссионной томографии в диагностике ишемии миокарда, обусловленной патологией микроваскулярного русла. Рассмотрены принципы медикаментозной терапии больных МВС с применением  $\beta$ -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, отмечена невысокая эффективность нитратов.*

**Ключевые слова:** микроваскулярная стенокардия, эндоваскулярная дисфункция, диагностика, принципы терапии.





**GENETIC POLYMORPHISM OF GENE PTPN22 IN AUTOIMMUNE DISEASES**

Rakhimova M.B., Akhmedov Kh.S.

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА PTPN22 ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Рахимова М.Б., Ахмедов Х.С.

**AUTOIMMUN KASALLIKLARDA PTPN22 GENINIG POLIMORFIZMINI AHAMIYATI**

Raximova M.B Axmedov X.S.

*Tashkent Medical Academy*

*Описан механизм вовлечения PTPN22 и его генетических вариантов в патофизиологию аутоиммунных заболеваний. Обобщены результаты исследований, в которых сообщалось о генетической ассоциации PTPN22 с различными типами заболеваний, включая сахарный диабет 1 типа, системную красную волчанку, ювенильный идиопатический артрит и некоторые другие болезни. Всестороннее понимание этих находок позволит объяснить сложную этиологию аутоиммунного процесса и поможет определить критерии диагностики и прогноза заболевания, а также разработать лечение.*

**Ключевые слова:** PTPN22, однонуклеотидные полиморфизмы, аутоиммунные заболевания, генетическая ассоциация.

*Ushbu sharhda biz PTPN22 va uning genetik variantlari autoimmun kasalliklarning patofiziologiyasida qanday ishtirok etish mexanizmini umumlashtiramiz. Bundan tashqari, biz PTPN22 ning turli xil kasalliklar, jumladan, tizimli qizil yuguruk, revmatoid artrit va boshqa bir qator kasalliklar bilan genetik bog'liqligi haqida xabar beruvchi tadqiqotlar natijalarini umumlashtiramiz.*

**Kalit so'zlar:** PTPN22; yagona nukleotid polimorfizmlari (SNP); autoimmun kasalliklar; genetik assotsiatsiya.

An autoimmune disease refers to the condition of activating an abnormal immune response in our body, causing damage to the tissues or organs through continuous inflammation. The estimated prevalence of autoimmune diseases accounts for 4.5% of the general population and the number of new cases and mortality rates has increased over the past decades, which has increased the burden on society in spite of the development of immunosuppressants [8,12,17]. The phenotype of autoimmune diseases is heterogeneous, with over eighty autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis, Sjogren's syndrome, and less common diseases identified [3]. The cause of autoimmune diseases is not well understood, and physicians have suggested that both environmental and genetic factors, as well as other factors such as infection, are accountable for the diseases. Recent advancements in the field of genetic epidemiology and genome-wide association (GWA) studies have made it possible to discover the genetic variants and genes associated with the diseases [6]. Since most autoimmune disorders present similar clinical features, some of the common genes are known to be strongly correlated with the autoimmunity [6,20]. Investigating the characteristics of these common genes can give clues in identifying the diseases with unknown etiology.

The protein tyrosine phosphatase non-receptor 22 gene (PTPN22) is one of the candidate susceptibility genes for autoimmune diseases. It is located on chromosome 1p13.3-13.1 and encodes the protein called lysine tyrosine phosphatase (Lyp) [1,19]. The single nucleotide polymorphism (SNP) PTPN22 C1858T (rs2476601) in exon 14 is mainly associated with the onset of autoimmune diseases. A change in cytosine to thymidine at nucleotide 1858 resulted in a change in amino acids from arginine to tryptophan at codon 620 (R620W), and a change in the Lyp protein interrupts the cell signaling

by disrupting the function of the T cell antigen receptor, mostly found in various types of lymphoid tissues. The Lyp protein is important in the prevention of spontaneous T cell activation, development, and inactivating of T-cell-receptor-associated kinases and their substrates [10]. Since Botinni et al. [1] first reported the association between PTPN22 gene variants and type 1 diabetes mellitus (T1DM), studies on other diseases such as rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), autoimmune thyroid diseases, and vitiligo have been published successively. This strongly reflects the association of PTPN22 SNPs with autoimmunity.

Previously, our team systematically analyzed the association between the PTPN22 polymorphism and autoimmune diseases using the Bayesian approach, then reviewed the immunologic functions of the PTPN22 polymorphism [20,21]. To broaden the perspective of this association, in this review, we aim to summarize how the PTPN22 gene and its variants are associated with the onset and progress of a large set of autoimmune diseases.

**Association of PTPN22 C1858T with Rheumatoid Arthritis.** PTPN22 is the strongest non-HLA genetic predisposition factor in RA. The first report on the significant association between the PTPN22 1858T allele and RA. The homozygous PTPN22 1858C variant is shown to increase the risk of RA by twice that of the 1858T variant, from which it can be interpreted that this variant is a co-dominant allele. The data in RA show a dosage effect of the PTPN22 risk allele. Several studies focused on the association of the PTPN22 variant with RA risk and its clinical features. The PTPN22R620W allele is associated with seropositive diseases, anti-citrullinated protein antibodies (ACPA), erosive diseases, and earlier disease onset [12]. In a stratified meta-analysis, PTPN22C1858T was more common in RF-positive than in RF-negative patients and was also more common in

patients with anti-CCP antibodies than those without [15]. Although PTPN22 1858T is associated with both autoantibody seropositive and seronegative RA, most studies have reported stronger associations of PTPN22 with RF-positive or ACPA-positive RA [19]. A GWAS confirmed that PTPN22 1858T is only of genome-wide significance in ACPA-positive RA patients [11]. Although some studies have detected an effect of PTPN22 on the presence of radiographic erosions or the rate of joint destruction in RA, a meta-analysis indicated no such association in either anti-CCP antibody seropositive or seronegative individuals [23]. Most studies showed an earlier (2-7.5 years) age at onset of RA in carriers of the PTPN22 1858T allele, but not all studies showed the same effect [22,24]. Several limitations related to experiment design and methods raise discrepancies between results. Re-analysis of previous findings using Bayesian approaches showed that 32 (82.1%) of the 39 comparisons from observational studies and one meta-analysis of GWAS had noteworthy findings by FPRP or BFDP [20].

At the molecular level, genetic polymorphism in PTPN22 may contribute to RA disease through a number of distinct mechanisms. The deficiency of PTPN22 function could contribute to the chronic activation of antigen-specific, class-II-restricted CD4+ T cells and other types of effector T cells which contribute to driving the inflammatory process within the synovium. In a mouse model, PTPN22 could regulate vimentin-dectin-1 driven uptake and presentation of autoantigens, in addition to cytokine secretion. Serum autoantibodies against citrullinated vimentin, common in RA patients, have been shown to promote osteoclastogenesis and bone resorption. Human cells expressing PTPN22 Trp620 have deficient TLR-induced IFN production, and PTPN22 dysfunction results in lowering thresholds for TCR signaling. In a model of IL-1 $\beta$ -dependent synovial inflammation, overexpression of transgenic human PTPN22 Trp620 in mice impaired amelioration of inflammatory arthritis by treatment with an IFN-inducing TLR agonist. Autoimmune pathogenesis promoted by PTPN22 1858T probably involves concerted anomalies in the differentiation of T cell subsets, B cell repertoire, and the balance between immunoregulatory and proinflammatory cytokine production.

In addition to the C1858T polymorphism, PTPN22 variants have been found in RA association, particularly in populations with low frequencies of the 1858T allele. a meta-analysis reports that the PTPN22 gene C1858T (rs2476601) SNP increases RA risk, especially in Caucasians and Africans.

**Association of PTPN22 C1858T with Juvenile Idiopathic Arthritis.** Juvenile idiopathic arthritis, the common type of autoimmune arthritis in children under 16, is also known to be associated with the PTPN22 1858T allele. Several meta-analyses and SNP replication studies proved the significant contributions of PTPN22 1858T to the risk of JIA onset [25]. The PTPN22 1858T conferred risk for oligoarticular and RF-negative polyarticular JIA in white European, American, and Australian individuals [5]. A meta-analysis by Kaalla et al. reported that the 1858T allele was associated with RF-positive polyarticular JIA, but not with systemic-onset or en-

thesitis-related JIA [18]. Re-analysis of previous results including five studies with 15 genotype and allele comparisons showed that 9 (60%) and 1 comparison from a GWAS meta-analysis had noteworthy findings by FPRP or BFDP Bayesian approaches [20].

**Association of PTPN22 C1858T with Systemic Lupus Erythematosus.** In 2004, scientists first reported that the PTPN22 1858T allele is associated with SLE [3,16]. GWAS found an association of PTPN22 1858T with seropositive SLE in a case-only analysis and another study found a positive association with anti-cardiolipin IgG and a trend towards an increased frequency of PTPN22 1858T in patients with lupus nephritis or in individuals seropositive for anti-dsDNA autoantibodies. In the case of SLE, both immune complex deposition and the direct effects of antibodies can contribute to this disease. Re-analysis of previous associations including seven observational studies with 15 genotypes and allelic comparisons reported that 13 (86.7%) of the 15 comparisons had noteworthy findings by FPRP or BFDP [20].

SLE is a systemic inflammatory disorder characterized by the production of autoantibodies, immune complex formation, and immune complex deposition in end-organs. The PTPN22 1858T allele has been demonstrated to be associated with lower IFN- $\gamma$  and higher IFN- $\alpha$  levels in SLE. As a consequence of dysregulated IFN- $\gamma$  expression in SLE, patients carrying the 1858T risk variant may have enhanced IFN- $\alpha$ -mediated JAK-STAT signaling. IFN- $\gamma$  and IFN- $\alpha$  might cooperate to give rise to dysfunctional hematopoiesis. Animal models showed that the PTPN22\*W polymorphism may also influence TCR signaling, augmenting the mediators implicated in the early events of the TCR-initiated response such as protein tyrosine phosphorylation and calcium mobilization. It has been shown previously that TCR signaling was increased in SLE upon anti-CD3 monoclonal antibody (mAb) stimulation. In addition, high PTPN22 transcript numbers in CD8+ T cells correlated with poor prognosis of SLE and AAV.

**Association of PTPN22 C1858T with Vasculitides.** The PTPN22 polymorphism is positively associated with microscopic polyangiitis (MPA) and granulomatosis with polyangiitis (GPA), formerly known as Wegener's granulomatosis, but has not been reported in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (eGPA), formerly known as Churg – Strauss syndrome. The association with GPA is stronger in patients with organ pathology (lung, kidney, eye, or peripheral nervous system). Several studies have documented and replicated a significant association of the 1858T allele with biopsy-proven giant cell arteritis (GCA). Intriguingly, two studies reported that PTPN22 1858T can protect against Behçet's disease (BD). In Bayesian re-analysis, a total of four studies with 11 genotypic and allelic comparisons were included for ANCA-associated vasculitis. Out of 11 comparisons, 6 (54.5%) had noteworthy findings by FPRP or BFDP. For the studies including subjects with GCA, re-analysis of observational studies and GWAS by Bayesian approaches revealed that among three comparisons, two were noteworthy [20].

**PTPN22 C1858T in Autoimmune Skin Diseases.** A study showed not only the significant association of the PTPN22 C1858T with patients with psoriasis arthritis (PsA) (Odds ratio, 1.49; 95% confidence interval, 1.10-

2.02) but also showed a greater number of deformed joints [10]. While most susceptibility loci identified in psoriasis (PsO) tend to be equally associated with skin psoriasis and with PsA, the 1858T allele PTPN22 is weakly associated with general skin psoriasis whereas its association with PsA is statistically highly significant. This suggests that PTPN22 may influence more cells and pathways influenced in PsA, which has additional components in its pathogenesis compared to skin-restricted. Bowes et al. suggested that the differential association of PTPN22 Trp620 with PsA vs. PsO depends on alterations in the function of CD8 T cells, which have been known to be influenced by PTPN22. The known role of PTPN22 in CD8 memory T cell function and IL-17-producing Th17 cell differentiation suggests the possibility that PTPN22-W620 contributes to differential phenotypes of Th17 in PsA vs. PsO or AS.

The T allele of the single nucleoid polymorphism (SNP) rs2476601 in the PTPN22 gene is a risk factor for developing alopecia areata. However, more robust studies defining the ethnic background of the population of origin are required, so that the risk identified in the present study can be validated [5]. The PTPN22 1858T allele of SNP rs2476601 is also reported to be associated with an increased risk of generalized vitiligo.

**PTPN22 C1858T in Other Autoimmune Conditions.** Intriguingly, the allele was protective against two autoimmune disorders, Crohn's disease (CD) and Behçet's disease (BD) [10]. However, these reports did not contain large sample sizes, and in some cases, these associations have failed to replicate. In addition, there were no noteworthy findings by FPRP or BFDP in one study (two comparisons) of BD and one study (three comparisons) of AITD [20]. No association was observed between rs2476601 and autoimmune diseases of the liver and the bile duct, such as autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC), and primary sclerosing cholangitis, but further investigation is needed as not many studies were conducted [11].

Unlike in RA studies, the association with systemic sclerosis (SSc) is not affected by the presence of autoantibodies, as meta-analysis did not reveal a difference in allele frequency when comparing anti-centromere antibody seropositive and seronegative or anti-topoisomerase I autoantibody seropositive and seronegative SSc. Bayesian approaches including two studies with three allelic comparisons analyzed the genetic impact of psoriasis (PsO) and did not verify noteworthiness by means of both FPRP and BFDP estimations [20]. Three studies including patients with SSc analyzed seven genotypic and allelic comparisons and did not show noteworthiness in terms of FPRP and BFDP estimations. Findings from patients with SS and AS included two studies, only one study for each, and did not verify noteworthiness by means of FPRP and BFDP estimations. However, a GWAS meta-analysis including one comparison showed noteworthy results for PsA [20]. It should be noted that meta-analyses from PsO, SS, SSc, and AS patients had several limitations related to the number and population size of included studies. Therefore, meta-analyses with larg-

er sizes including different ethnicities and clinical features would give significant results.

A single case-control study that reported an association of PTPN22 C1858T with idiopathic inflammatory myopathy in white individuals suggested that after stratification analysis the association was restricted to polymyositis and juvenile dermatomyositis, and not to dermatomyositis or myositis overlapping with another connective tissue disease [14]. In addition, PTPN22 1858T was not associated with dermatomyositis in a GWAS of patients with adult or juvenile dermatomyositis. In the case of GD and MG, it is widely recognized that the disease-associated autoantibodies are pathogenic. A direct role for autoantibodies is less clear for Hashimoto's thyroiditis, vitiligo, and rheumatoid arthritis, although recent studies suggest that the anti-citrulline antibodies may contribute directly to joint inflammation [2]. Interestingly, many of these PTPN22-associated diseases also appear to cluster together in families, suggesting that the PTPN22 association reflects the involvement of common pathways in these disorders [9]. The C1858T polymorphism could contribute to the development of GD and HT in children, with a strong indication that females are pre-disposed to developing the disease and the T allele is the main risk factor [4]. Re-analysis of previous results by Bayesian approaches reported that among three studies from subjects with MG reporting five allelic comparisons, four (80%) of the five comparisons had noteworthy findings by FPRP or BFDP. Out of three studies with five comparisons included from patients with vitiligo, four (80%) of the five comparisons had noteworthy findings by FPRP or BFDP. For Addison's disease, out of the three comparisons, two were noteworthy in terms of BFDP. For patients with endometriosis, one study with three co-dominant comparisons did not verify noteworthiness, except for one finding which was noteworthy by using BFDP. There were no noteworthy findings by FPRP or BFDP in one comparison of alopecia areata [6]. Re-analysis from patients with CD including five studies revealed that two (40%) of the five comparisons had noteworthy findings by FPRP or BFDP [20].

At the functional level, several studies tried to explain how PTPN22 contributes to CD. PTPN22 regulates intracellular signaling events and is induced by IFN- $\gamma$  in human monocytes. Knock-down of PTPN22 alters the activation of inflammatory signal transducers, increasing the secretion of Th17-related inflammatory mediators [13]. This might explain on a functional level how the reduced PTPN22 expression found in CD patients contributes to CD pathology. It was shown that TNF $\alpha$  levels are elevated in CD patients, decreasing PTPN22 expression significantly; thus, TNF $\alpha$  is likely to play an even more important role in CD pathogenesis than IFN- $\gamma$ . In concordance with these findings, the C1858T polymorphism, which causes a gain of function, is protective in CD and attenuates the expression of proinflammatory cytokines [7]. PTPN22 also is involved in the regulation of Src kinase and negatively controls the p38-MAPK/IL-6 pathway. p38-MAPK activation and IL-6 secretion by antigen-presenting cells (APC) play a crucial role in the differentiation of CD4+ naive T cells into Th17 cells that are more and more regarded as the driving force of CD.

---

The list of references is available at the editorial office

**GENETIC POLYMORPHISM OF GENE PTPN22 IN AUTOIMMUNE DISEASES**

Rakhimova M.B., Akhmedov Kh.S.

*In this review, we summarize the mechanism of how PTPN22 and its genetic variants are involved in the pathophysiology of autoimmune diseases. In addition, we sum up the findings of studies reporting the genetic associa-*

*tion of PTPN22 with different types of diseases, including type 1 diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, juvenile idiopathic arthritis, and several other diseases. By understanding these findings comprehensively, we can explain the complex etiology of autoimmunity and help to determine the criteria of disease diagnosis and prognosis, as well as medication developments.*

**Key words:** PTPN22, single nucleotide polymorphisms, autoimmune diseases, genetic association.





## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ФАКТОРОВ РИСКА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Рахимова М.Э., Абдухабирова О.С., Салихова М.Ф.

## STABIL ZO'RIQISH STENOKARDIYA BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA BUYRAK DISFUNKSIYASINI VA XAVF OMILLARINI PROGNOSTIK AHAMIYATI

Raximova M.E., Abduxabirova O.S., Salixova M.F.

## PROGNOSTIC VALUE OF RENAL DYSFUNCTION AND RISK FACTORS IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS

Rakhimova M.E., Abdukhayirova O.S., Salikhova M.F.

Ташкентская медицинская академия

*Yurak ishemik kasalligini bilan og'rigan bemorlarda buyrak disfunktsiyasining mavjudligi tanlangan davolash strategiyasidan qat'iy nazar, kasallikning og'irroq kechishi va yomon oqibati bilan tavsiflanadi. Amaliy tibbiyotda yurak ishemik kasalligini tashxislash va davolash yetarlicha yaxshi ishlab chiqilgan bo'lsada, komorbid kasalliklari mavjud bemorlarni davolashda aksariyat hollarda qiyinchiliklar yuzaga keladi. Ushbu guruh bemorlarda surunkali buyrak kasalligi mavjudligi alohida ahamiyatga ega bo'lib, ular orasida surunkali buyrak yetishmovchiligidan ko'ra o'tkir miokard ishemiyasidan o'lish ehtimoli yuqori. Shu munosabat bilan yurak ishemik kasalligini bilan og'rigan bemorlarda buyrak disfunktsiyasi erta tashxislash va davolash xususiyatlarini bilish zamonaviy tibbiyotning dolzarb muammolaridan biri hisoblanadi.*

**Kalit so'zlar:** yurak ishemik kasalligi, komorbid holat, xavf omillari, buyrak disfunktsiyasi, sistatin C.

*Coronary heart disease with renal dysfunction is characterized by a more severe course and a worse prognosis, regardless of the chosen treatment strategy for this disease. If the diagnosis and treatment of coronary heart disease are well developed, then difficulties often arise in the management of patients with combined diseases. Chronic kidney disease occupies a special place among comorbid conditions, since patients with impaired renal function are significantly more likely to die from acute myocardial ischemia than from terminal renal failure. The urgency of this problem is increasing every year due to the increasing number of patients with renal insufficiency, especially the elderly. In this regard, it is important to know the features of early diagnosis and treatment of coronary heart disease in patients with renal dysfunction.*

**Key words:** coronary heart disease, comorbid conditions, risk factors, kidney dysfunction, cystatin C.

За последние годы во многих регионах мира достигнуты успехи в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), и в частности, с ишемической болезнью сердца (ИБС), вносящей наибольший вклад в структуру сердечно-сосудистой смертности. Однако эту проблему нельзя считать полностью решенной [1,6,14]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ИБС остается ведущей причиной заболеваемости и смертности как в экономически развитых, так и в развивающихся странах, обуславливая 1/3 всех смертей у лиц старше 35 лет [1]. В 2016 г. в Европе ИБС в структуре общей смертности у лиц моложе 65 лет составила 14% (у мужчин 16%, у женщин 10%) [15]. По оценкам, в 2019 г. от ССЗ скончались 17,9 млн человек, что составляет 32% от всех случаев смерти в мире, и 85% этих смертей были вызваны инфарктом миокарда и инсультом [12].

Совершенствование лечения этих больных привело к увеличению продолжительности жизни и повышению частоты коморбидности. Особое место среди сопутствующих заболеваний занимает весьма распространенная хроническая болезнь почек (ХБП), которую относят к самостоятельным факторам риска (ФР) прогрессирования ССЗ [1,6].

Функции сердца и почек тесно взаимосвязаны. Их взаимодействие можно определить как комплекс биологических отношений между отдаленными ор-

ганами, которые опосредуются через клеточные, молекулярные, нервные, эндокринные и паракринные факторы. В физиологических условиях эта связь помогает поддерживать гомеостаз и оптимальное функционирование человеческого тела. Ухудшение функции одного из этих органов вызывает порочный круг событий, ведущих к мультиорганной недостаточности. Хотя хорошо известно о нарушении функции почек у пациентов с заболеваниями сердца, остается неясным, является ли почечная дисфункция пассивным ответом на несостоятельность сердечной деятельности [3,4,7,10].

Особое внимание эпидемиологов сконцентрировано на раннем выявлении и коррекции ФР, определяющих дестабилизацию течения заболеваний, которые ассоциированы с атеросклерозом, в том числе ИБС. В результате многочисленных исследований доказана роль нарушения функции почек как независимого предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Частота встречаемости сочетанного поражения почек и сердца очень велика. У больных с ИБС нарушение функции почек встречается значительно чаще, чем в общей популяции, ее частота составляет 30-40% [3,5,9]. Дисфункция почек (ДП) определяет высокую кардиальную заболеваемость и смертность даже при начальной стадии снижения функции почек. Показано,

что умеренно выраженное снижение функции почек увеличивает риск развития артериальной гипертензии, ИБС, сердечной недостаточности и смерти от ССЗ. Кардиальная патология на 64% выше у больных с нарушенной почечной функцией, чем у здоровых [11]. По данным исследования ARIC, у больных со II стадией ХБП новые кардиальные осложнения составляют 4,8%, а при III-IV стадиях ХБП их частота возрастает почти вдвое [2].

Исследования свидетельствуют о высокой частоте почечной дисфункции у пациентов с ИБС. Например, по данным исследования EUROPA, при стабильной ИБС в 52% случаев расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была ниже 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [6,12]. Снижение СКФ наблюдается у 30-40% пациентов с острым коронарным синдромом, у 30%-60% – с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), достигая 70% у пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) [5,16,17].

Снижение функции почек может повлиять на клинику коронарного заболевания. При ХБП часто встречается бессимптомная ишемия миокарда, которая ассоциируется с повышением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Например, после коронарного вмешательства бессимптомная ишемия миокарда определялась у 21% пациента с нормальной функцией почек и у половины пациентов со сниженной СКФ. Анализ данных более чем 1,4 млн человек в нескольких мета-исследованиях показал, что риск сердечно-сосудистой смертности линейно увеличивается с замедлением рСКФ ниже 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Сердечно-сосудистая смертность была выше почти в два раза у лиц с III стадией ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и в три раза выше на стадии IV (15-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), чем у лиц с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушенной функцией почек и значимой протеинурией липидный профиль становится атерогенным, отчасти по причине нарушения функции холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и чрезмерного окисления холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [11]. При умеренной альбуминурии в верхнем пределе (30-299 мг/г) риск сердечно-сосудистой смертности повышается более чем в два раза по сравнению с таковой у лиц без альбуминурии [2,4,9].

Проблема ДП и ее влияние на исходы у различных групп кардиологических пациентов продолжают широко обсуждаться. Увеличение числа больных с ИБС с ДП может быть объяснено как увеличением доли пациентов старшего возраста (учитывая известную ассоциацию снижения функции почек с возрастом), так и влиянием все более часто встречающейся фоновой и сопутствующей патологии (сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия – АГ), ХСН) [1,7]. При ИБС и сердечной недостаточности в развитии ДП и патологии сердца могут быть одни и те же или общие ФР, отражающие распространенность поражения сосудов и эндотелиальной дисфункции и/или токсический эффект уремии.

Помимо традиционных факторов риска ИБС (сахарный диабет, АГ), нарушение функции почек ас-

социируется с большей выраженностью воспаления, симпатической активности, эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, ранимости бляшки, кальцификации сосудов и с анемией. Повышенная активность симпатоадреналовой системы часто определяется при ДП и ассоциируется с увеличением риска ССЗ и прогрессированием болезни почек. В случаях сниженной функции почек нередко определяется микроваскулярная дисфункция, приводящая к ишемии миокарда. У пациентов с ДП атеросклеротическая бляшка была больше насыщена липидами и меньше соединительной тканью, соответственно увеличена ранимость бляшки [2,10,11].

По данным американского регистра USRDS, у пожилых пациентов старше 65 лет с дисфункцией почек чаще выявляли атеросклеротическую болезнь сердца (42,5 против 16,5%) и инфаркта миокарда (10 против 2%) по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек [16].

По результатам коронарной ангиографии трехсосудистое поражение коронарных артерий (>50%) определялось у 53% пациентов с умеренной и выраженной дисфункцией почек, и у 28% – с нетяжелой дисфункцией почек [3, 16].

Известно, что летальность вследствие острой ДП в общей популяции составляет 41%; среди больных с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST – 55%, среди пациентов с ИМ без подъема ST – 22%. По данным F. Masoudi в США среди пациентов, получавших стационарное лечение, нормальная функция почек определялась лишь у 16%, легкое снижение функции почек (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) отмечалось у 43%, умеренное (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) – у 32% и выраженное (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) – у 9%. Смертность в стационарах у больных с сопутствующей ХБП составляет 21% по сравнению с 6-8% в общей популяции пациентов с ИМ [12,15].

Исследование В.Н. Каретникова и соавт. показало, что среди пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST распространенность ДП составляет 37%, она выявляется чаще у пациентов старшего возраста, женщин, а также у пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом и более тяжелыми проявлениями острой сердечной недостаточности по Killip. Кроме того, пациенты с ДП реже подвергаются чрескожным вмешательствам, что является дополнительным фактором, ухудшающим их прогноз [5].

Нередко ХБП ассоциируется с кальцификацией атеросклеротических бляшек и медиальной оболочки коронарных артерий. Этот феномен связывают с гиперпаратиреозом, который прогрессивно развивается по мере ухудшения функции почек и почти всегда выявляется при терминальной стадии почечной недостаточности. Накопление кальция в гладкой мускулатуре сосудов и кардиомиоцитах способствует изменению артериального давления, сократимости миокарда, сердечного метаболизма и вазодилатационного резерва, способствуя ишемии миокарда. Не случайно при нарушении фосфорно-кальциевого обмена значительно повышается общая и сердечно-сосудистая смертность [8,13].

У пациентов с ХБП уровень мочевой кислоты (МК) достоверно выше, чем у здоровых. Гиперурикемия часто встречается при ХБП и ассоциирована с гипертрофией ЛЖ, ухудшением функции почек и увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [8]. При повышении уровня МК крови происходит подавление продукции оксида азота, усиливаются процессы пролиферации и миграции эндотелиальных клеток сосудов. Эти эффекты могут быть частично связаны с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что обуславливает развитие гипертрофии ЛЖ и миокардиального фиброза, путем прямого воздействия ангиотензина II и альдостерона на кардиомиоциты [13].

#### **Заключение**

ИБС продолжает оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Особое место среди сопутствующих заболеваний занимает весьма распространенная хроническая болезнь почек, которую относят к самостоятельным факторам риска прогрессирования ССЗ. Анализ исследований показал увеличение частоты и тяжести ИБС, возрастание сложностей в диагностике коронарного заболевания, снижение эффективности лечения у пациентов с нарушением функции почек. Таким образом, концепция кардиоренальных взаимосвязей создает основу для дальнейшего изучения взаимного влияния,

ранней диагностики, профилактики и торможения прогрессирования почечной и кардиальной дисфункций, что позволит снизить риск развития и смертность от ССЗ и ХБП.

**Со списком литературы можно ознакомиться в редакции**

#### **ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ФАКТОРОВ РИСКА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ**

Рахимова М.Э., Абдухабирова О.С., Салихова М.Ф.

*В практической медицине диагностика и лечение ишемической болезни сердца достаточно хорошо разработаны, но при ведении пациентов с коморбидными болезнями часто возникают трудности. Особое место среди сопутствующих заболеваний занимает хроническая болезнь почек, поскольку пациенты с нарушением функции почек значительно чаще умирают от острой ишемии миокарда, чем от терминальной почечной недостаточности. В связи с этим важное значение имеет изучение особенностей ранней диагностики и лечения пациентов с ИБС и дисфункцией почек.*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, коморбидные состояния, факторы риска, дисфункция почек, цистатин С.



## ГИПЕРТОНИЯ КАСАЛЛИГИДА БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШДА КЛОТО ОҚСИЛИ ВА ВИТАМИН ДНИНГ АҲАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ

Рахимова М.Э., Гадаев А.Г., Сайидов К.Ш., Эшонқулов С.С.

## ОЦЕНКА ВАЖНОСТИ БЕЛКА КЛОТО И ВИТАМИНА D В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Рахимова М.Е., Гадаев А.Г., Сайидов К.Ш., Эшонқулов С.С.

## EVALUATION OF THE IMPORTANCE OF KLOTRO PROTEIN AND VITAMIN D IN EARLY DIAGNOSTICS OF RENAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSION DISEASE

Gadaev A.G., Rakhimova M.E., Sayidov K.Sh., Eshonqulov S.S.

Тошкент тиббиёт академияси, Миллий тиббиёт маркази

*В развитых странах, в том числе и в Узбекистане, число больных с гипертонической болезнью с каждым годом увеличивается. Известно, что почки являются одновременно основной причиной повышения артериального давления и органом-мишенью при артериальной гипертензии. Ранняя диагностика нарушений функции почек и профилактика развития хронической болезни почек являются одной из актуальных проблем медицины. В статье проанализировано значение белка Клото и витамина D в развитии дисфункции почек при гипертонической болезни.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, почечная дисфункция, хроническая болезнь почек, протеин Клото, витамин D.

*In developed countries, including Uzbekistan, the number of patients with hypertension is increasing every year. It is known that the kidneys are both the main cause of increased blood pressure and the target organ for arterial hypertension. Early diagnosis of renal dysfunction and prevention of the development of chronic kidney disease are one of the pressing problems of medicine. This article analyzes the importance of Klotho protein and vitamin D in the development of kidney dysfunction and chronic kidney disease in arterial hypertension.*

**Key words:** hypertension, kidney dysfunction, chronic kidney disease, Cloto protein, vitamin D.

Замонавий тиббиётда эришилган ютуқларга қарамай гипертония касаллиги (ГК) ҳозирги кунда ҳам юрак- қон томир тизими касалликлари (ЮҚТ-ТК) орасида энг долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) ва Европа кардиологлари ҳамжамиятининг (ЕКЖ) маълумотларига кўра ГК билан касалланганлар 40-50 ёшдаги аҳолининг 27% ни ташкил этади. Ушбу ташкилот экспертлари хулосаларида 2025-йилга келиб бу кўрсаткич 29% га ошиши ва улар сони бир млрд 56 миллионга етиши башорат қилинмоқда [11,14].

Айрим маълумотларида иқтисодий ривожланган мамлакатларнинг катта ёшдаги аҳолиси орасида бу рақамлар 40% етади. Айни вақтда 65 ёшдан катталар орасида ушбу кўрсаткич 50-65 % ни ташкил этади [10,17].

Ўзбекистонда қон босим (ҚБ) ошиши барча аҳолининг 13-15 % да, 40-59 ёшдагилар орасида 30,4% дан кўпроқ ҳолларда, 60 ёшдан катталарда эса бу кўрсаткич 60% дан юқорилиги аниқланган [1,2,6].

Аҳоли орасида ушбу хасталик билан касалланганлар сонининг юқорилиги, ногиронлик ва ўлимга олиб келувчи асоратларнинг кўп учраши ГКни муҳим тиббий- ижтимоий муаммо эканлигидан далolat беради [2,3].

XX асрнинг 80-90 йилларида Европа мамлакатларида ГКни олдини олиш тадбирлари такомиллаштирилиб миллий дастурлар асосида кенг йўлга қўйилганлиги сабабли уни бир мунча камайишига эришилди. Масалан Белгияда аёллар орасида 30,5% дан 20% га, эркакларда 41% дан 26,7% гача камайган ва бошқа ғарбий Европа

мамлакатларида ҳам шунга яқин натижа кузатилган. Улардан фарқли ўлароқ Осиё минтақаси давлатларида ГКга чалинганлар сони кўпайиши аниқланмоқда. Хитой Халқ Республикасида ГК аёллар орасида мос равишда 19,1% дан 25,8%, эркакларда 20,2% дан 28,6% гача, Сингапурда эса умумий беморлар сонини 22,5% дан 26,6% га ошиши қайд этилган [6-8,14].

Республикамизда олиб борилган тадқиқотлар натижасига кўра ГК тарқалиши 40-59 ёшдаги эркаклар орасида 26,6%, туғиш ёшидаги аёллар орасида 36,7% ни ташкил қилган. Аҳолининг ёшига боғлиқ ҳолда ўтказилган тадқиқотлар ёши улуғ ва кексалар орасида аёлларда 67,8% га, эркакларда 62,7% га ва ўртача ҳисобда 65,7% га тенглигини кўрсатган. Республикамизда ГК учраши ҳар 100.000 аҳолининг ўртача ҳисобда 3099 тасида қайд этилган бўлиб, умумий популяцияда 32,26% ни ташкил қилган. Албатта ушбу натижалар сўнги йилларда аҳолининг умр кўриш давомийлигини сезиларли ошиши ҳамда касалликни аниқлаш усуллари такомиллаштирилиши билан ҳам боғлиқ [1,6].

ГК ЮҚТТК ва инсулт ривожланишида муҳим аҳамиятга эга бўлган модифицирланган хавф омили (ХО) ҳисобланади. Булардан ташқари ушбу касаллик буйрақларни зарарланишига ва оқибатда сурункали буйрақ касаллиги (СБК) ривожланишига олиб келади. Ушбу ҳолат артериал гипертензияни учраш даражасини ошишига сабаб бўлади. СБК мавжуд ўрта ёшдаги беморларнинг 67,71% да, катта ёшдагиларнинг 82% да артериал гипертензия аниқланган бўлиб, буйрақ касаллигининг оғир даражасида ушбу кўрсаткич 90% ни ташкил этади [3,7].



Буйраклар фаолиятини бузилиши ва юрак-қон томир тизимидаги ўзгаришлар орасида қарама-қарши боғлиқлик аниқланган. ГК ва буйрак орасида “ёпиқ халқа” мавжуд бўлиб, бунда буйрак бир вақтнинг ўзида қон босим кўтарилишига олиб келувчи омил ва ГК оқибатида зарарланадиган мўлжал аъзо ҳам бўлиши мумкин. Буйрак дисфункцияси организмда қатор метаболлик ўзгаришларга ва томирларда патологик жараёнларни ривожланишига олиб келади, ГКни кечишини оғирлаштиради, ҳамда ҳаётга хавф соладиган асоратларни юзага келишига сабаб бўлади [2,3].

Буйраклар мураккаб тузилишга эга аъзо бўлиб, инсон организмда гомеостаз ҳолатини барқарор сақлаб туриш учун кўплаб вазифаларни бажаради. ГКга чалинган беморларда буйрак томирлари касалликнинг бошланғич даврида қон босимининг кунлик ўзгаришларини монанд бошқариб туради. Кейинроқ, буйрак ичи гомеостазини сақлаш мақсадида жараёнда қатнашаётган томирларнинг деворида аввал функционал, сўнгра таркибий ўзгаришлар кузатилади [1,3,9].

ГКда гипертоник нефроангиосклероз ривожланади ва у кейинчалик бошқа мўлжал аъзоларнинг зарарланиши билан намоён бўлади. Ушбу ҳолатда систолик қон босим кўрсаткичи муҳим ахамиятга эга. Бундан ташқари ГК аксарият ҳолларда семизлик, дислипидемия, гиперурикемия, қандли диабет каби коморбид ҳолатлар билан бирга кечиб, гипертоник нефроангиосклероз жараёнини янада авжланишига олиб келади [9,12].

Мавжуд адабиётлардаги маълумотларга кўра ГК билан оғриган беморларнинг деярли 50% да буйраклар дисфункция кузатилади. Касалликнинг эрта даврларда буйракдаги ўзгаришлар аксарият ҳолларда яширин кечиб кардио-васкуляр касалликлар кечишини оғирлаштиради ва улардан ўлим хавфини оширади [9,10].

Қатор илмий ишлар хулосасига кўра буйрак фаолиятидаги ўзгариш юрак-қон томир тизими касалликларини, жумладан ГК ни кечишига ва оқибатига салбий тасир этиши тасдиқланган [9,18].

ГКни эрта даврларида ташхислаш ва монанд даволаш чора тадбирларини олиб бориш, ҚБни мақсадли даражаларига эришиш нафақат аҳолининг ҳаёт давомийлигига ва сифатига ижобий таъсир кўрсатади, балки унинг оқибатида кузатиладиган юрак-қон томир тизими касалликлари, инсулт каби оғир асоратлар, жумладан СБК олдини олиш имкониятини яратади. Кўплаб илмий тадқиқотлар натижасида ГК билан оғриган беморларнинг буйракларида кузатиладиган ўзгаришлар хасталик оқибатини кескин оғирлаштириши тасдиқланган. Бу ўзгаришлар эрта аниқланиб, монанд даво чоралари кўрилмаса беморларда СБКнинг оғир терминал босқичи ривожланиб организмда ортга қайтмас жараёнлар юз бериши кўп сонли кузатувларда исботланган [3,7,16].

Аксарият беморларда нефропатия белгилари аниқланганда буйрак коптокчалари ва каналчаларида ортга қайтмас склеротик ўзгаришлар юз берган бўлади. Ушбу нуқтаи назардан ГКда нефропатия

белгиларини эрта аниқлаш ва монанд муолажалар ўтказиш уларни олдини олиш имкониятини яратади. Шу ўринда аксарият касалликларда асорат сифатида кузатиладиган нефропатияларда буйракдаги ўзгаришлар бир-биридан кескин фарқ қилмаслигини, лекин бирламчи таъсир механизми гемодинамик, метаболлик, иммун, токсик ёки уларни биргаликда бўлиши мумкинлигини қайд этиш лозим [7,9,11,18].

ГК ва буйрак дисфункцияси бирга келганда кузатиладиган ўзгариш кардиоренал синдром ривожланишининг асосий патофизиологик механизмларини, буйрак дисфункциясини асосий касалликнинг кечишига ва оқибатига таъсирини ўрганиш ҳамда уни эрта ташхислаш маркерларини аниқлаш, муқобил даволаш режасини ишлаб чиқиш беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, касалхонага қайта ётишлар сонини камайтириш ва умрини узайтириш имконини беради [14,17].

Сўнги йилларда Клото оксилнинг буйраклар фаолиятига ва ГКнинг кечишига таъсирини ўрганишга бағишланган илмий ишлар кўпчилик олимларда қизиқиш уйғотмоқда. Клото оксили гени биринчи марта 1997-йилда аниқланган. Клото (англ. Klotho) – трансмембран оксил, β-глюкуронидаза, инсон организмдаги бир қанча рецепторлар билан ўзаро боғлиқликка эга бўлиб, инсулинга сезувчанликни мувозанатлайди. Ушбу оксилнинг учта (α-klotho, β-klotho va γ-klotho) кичик оиласи мавжуд бўлиб, α-klotho инсон мияси, жигари ва буйрагида, β-klotho асосан жигарда, γ-klotho терида синтезланади. У бевосита хужайралар аро бўшлиққа ажралиб чиқади ва барча қон, ликвор ҳамда пешоб каби биологик суюқликларда мавжуд бўлади. Ёш ўтиши билан Клото оксилнинг миқдори камаяди. СБК мавжуд беморларда бу оксил ишлаб чиқарилишининг камайиши кузатилади, натижада дегенератив жараёнлар (масалан атеросклероз, остеопароз ва тери атрофияси) эрта ривожланади ва тез авжланиб боради [13,19,20].

Клото гени буйрак тўқималарида жойлашган бўлиб, асосан α-klotho оксилни синтезлаш жараёнини амалга оширади. Бу оксил инсон организмда фосфат миқдорини назорат қилишда муҳим ахамиятга эга. Организмдаги фосфатлар миқдори буйраклар орқали назорат қилинади. Соғлом инсонларда ортиқча фосфатлар сийдик билан чиқариб юборилади ва кўпроқ керак бўлганда эса минерални қонга қайта сингдирилади [19,20].

Клото оксилнинг қон зардобидидаги концентрацияси ва ЮҚТТК асорати орасида қарама-қарши корреляцияли боғлиқлик мавжудлиги аниқланган. Шу билан бир қаторда айрим илмий ишларда унинг миқдорининг камайиши ҳамда буйрак фаолиятини ёмонлашиши орасида узвийлик кузатилган [20].

Қатор йиллардан буён инсон организмда витамин Д ишлаб чиқарилиши ва унинг метаболизми механизмларини ўрганиш ва клиник амалиётда қўллаш борасида фаол илмий изланишлар олиб берилмоқда. Витамин Д ёғда эрувчи витаминлар гуруҳига киради, организмга овқат билан ўзлаштирила-

ди, бундан ташқари қуёшнинг ультрафиолет нурлари таъсирида терида синтезланади. Икки босқичда гидроксилааниб фаол ҳолатга ўтади. Фаолланишнинг биринчи босқичи жигарда иккинчи босқичи эса буйракларда амалга оширилади. Организмда витамин Д камайиши калций алмашинувига таъсир кўрсатади, бунинг натижасида ренин-ангиотензин-алдостерон тизими фаоллашади, эндотелий дисфункцияси ва метаболик синдромлар юзага келади [5,8,16,19].

Ўтказилган тадқиқотларда аниқланишича томир девори қаттиқлиги атеросклерознинг ривожланиш механизмида муҳим сабаблардан бири ҳисобланади. Витамин Днинг етишмовчилиги бу жараёни кучайтиради, томир девори ригидлиги камайтиради. Бунинг натижасида пульс тўлқинининг таранглашган томир деворига босими ошади. Натижада томир девори эндотелийси зарарланади, кийинги босқичда аста-секин атеросклероз ривожланади ва ГКнинг авжланишига ҳамда асоратланишига олиб келади [8,13,15].

Германияда 7,7 йил вақт мобайнида 20 ёшдан катта 3258 нафар бемор орасида ўтказилган тадқиқот натижасида олинган хулосага кўра витамин Д етишмовчилиги кардиоренал синдром ривожланиш хафини икки баробарга ошишига олиб келиши тасдиқланган [13].

Ўтказилган Health Professional Follow Up Study тадқиқоти натижалари витамин Д етишмовчилиги оқибатида ГК ривожланиши хавфи эркакларда ва аёлларда умий аҳолига нисбатан мос равишда 3,03 ва 1,42 марта юқорилигини кўрсатади. Навбатдаги Nurse's Health Study тадқиқоти хулосаларига кўра витамин Днинг қон зардобиди 30 нг/мл дан кам бўлиши ГК авжланиши хавфини 1,47 марта ошириши аниқланган [4].

#### **Хулоса**

1. Ўтказилган таҳлил ГК ва унда буйрак зарарланиши жаҳонда кўп учрайдиган патологик ҳолатлардан бири эканлигини тасдиқлайди. Олинган маълумотлар ва қилинган хулосалар ГК мавжуд бўлган

беморларда буйраклар дисфункциясини эрта ташхислаш СБК ривожланишини олдини олиш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва умр кўришини узайтириш, ҳамда тўсатдан ўлим ҳолатларини олдини олиш имконини яратади.

2. ГКни авжланишини ва ушбу касаллик натижасида буйраклар зарарланишини эрта ташхислашда умум қабул қилинган текширишлар билан бирга Клото оқсилли ҳамда витамин Дни аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Юқорида баён қилинганларни инобатга олиб бу борада қўшимча илмий изланишлар олиб бориш мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

#### **Адабиётлар рўйхати билан таҳририятда танишиш мумкин**

#### **ГИПЕРТОНИЯ КАСАЛЛИГИДА БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШДА КЛОТО ОҚСИЛИ ВА ВИТАМИН ДНИНГ АҲАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ**

Рахимова М.Э., Гадаев А.Г., Сайидов К.Ш., Эшонқулов С.С.

*Ривожланган мамлакатларда, жумладан Ўзбекистонда ҳам гипертония касаллиги билан оғриган беморлар сони йилдан йилга тобора ошиб бормоқда. Маълумки буйрак бир вақтнинг ўзида қон босим қўтарилишида асосий сабабчи ва артериал гипертония оқибатида зарарланадиган мўлжал аъзо. Буйрак дисфункциясини эрта ташхислаш ва сурункали буйрак касаллиги ривожланишини олдини олиш тиббиётдаги долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Ушбу мақолада гипертония касалликда буйрак фаолиятининг бузилиши ва сурункали буйрак касаллиги ривожланишида Клото оқсилли ҳамда витамин Днинг аҳамияти таҳлил қилинган.*

**Калит сўзлар:** гипертония касаллиги, буйрак дисфункцияси, сурункали буйрак касаллиги, Клото оқсилли, витамин Д.



## ГИПЕРТОНИЯ КАСАЛЛИГИ РИВОЖЛАНИШИДА ВИТАМИН ДНИНГ ЎРНИНИ ВА АХАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ

Рахимова М.Э., Сайидов К.Ш., Гадаева Н.А., Музаффаров Ж.Ш.

## РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Рахимова М.Э., Сайидов К.Ш., Гадаева Н.А., Музаффаров Ж.Ш.

## THE ROLE AND IMPORTANCE OF VITAMIN D IN THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSION

Rakhimova M.E., Sayidov K.Sh., Gadaeva N.A., Muzaffarov J.Sh.

Тошкент тиббиёт академияси

*Проанализирована роль витамина D в обострении и осложнениях заболевания у больных артериальной гипертензией.*

**Ключевые слова:** витамин D, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, паратгормон, эргокальциферол, холекальциферол.

*This article analyzes the importance of vitamin D in the development and complications of the disease in patients with hypertension.*

**Key words:** vitamin D, hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, parathyroid hormone, ergocalciferol, cholecalciferol.

Витамин Днинг етишмовчилиги ахолинининг тез қаришига, турли тизим касалликларининг ривожланишини тезлашишига, паст даражадаги жисмоний фаолликка, организмда қуёш нури ўзлаштирилишини камайишига ва жуда кўп ва демаграфик ўзгаришларга олиб келиши бизга маълум. Унинг етишмовчилиги билан кечувчи касалликларга рахит, остеопороз, остеомалация, остеодистрофия каби остеопатияларни мисол келтириш мумкин. XX асрнинг ўрталарига келиб витамин Д етишмовчилиги нафақат соғлиқни сақлаш тизимига, балки қатор йўналишларга тегишли бўлган тиббий -социал муаммога айланди [1,10,22,23,25,26].

Сўнги йилларда витамин Д етишмовчилиги билан боғлиқ бўлган бир қатор килиник ва экспериментал холатларни ҳамда касалликларни ўрганиш борасида илмий изланишлар олиб борилмоқда. Масалан, хавфли ўсма касалликлари, ревматоид артрит (РА), қандли диабет (ҚД), туберкулёз, ва юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТТК) ривожланишида, авжланиши ва асоратланишида витамин Д етишмовчилиги муҳим аҳамиятга эга бўлган хавф омиллар таркибига кириши қатор муаллифлар томонидан тасдиқланган [7,10,19,22,23].

Витамин Днинг ўзлаштирилишида, сақланишида ва ташилишида асосан томирлар эндотелийси, иммун ҳамда эндокрин аъзолар муҳим аҳамиятга эга. У ёғда эрийдиган витаминлар гуруҳига кириб, икки марта гидрооксилланиш жараёнларидан ўтгандан сўнг фаол моддага, яъни холикальциферолга (витамин Д<sub>3</sub>) айланади. Витамин Д<sub>3</sub> организмда икки хил экзоген ва эндоген йўл билан синтезланади. Эндоген синтезланиши теридан қуёшнинг ультрафиолет нурлари тасирида 7-дегидрохолестериндан синтезланади. Экзоген хайвон махсулотларидан (балиқ ёғи, жигар ва тухум сариқлиги каби махсулотлар) ўзлаштирилади [10,13].

Хозирги вақтда бир қатор ривожланган давлатларда махсус холатда ушбу витамин озик-овқатлар сут, мева шарбатлари, сарёғлар таркибига қўшил-

моқда. Бизга маълум бўлган витамин Днинг Д<sub>2</sub> тури (эргокальциферол) организмга ўсимлик махсулотлари (нон, ўсимликлардан тайёрланган сут) орқали кўп бўлмаган миқдорда ўзлаштирилади. Эндоген йўл билан синтезланишида Д<sub>3</sub> ва унинг метаболитлари организмдаги Дни боғлаб ташувчи оқсил орқали жигарга, буйракка олиб борилади ва у ерда синтезланиб кальцитриолга айланади [10,15].

Физиологик холатларда витамин Днинг бир кунлик қабул қилиниши керак бўлган миқдори 400-3000 МЕ (кўпгина мамлакатларда тери орқали синтезланиши кунига 100 МЕ) бўлиши лозим [9,14]. Қатор илмий изланишлар натижаларига кўра витамин Дга бўлган кунлик талаб хомилдорлик ва эмизиш давларида 400-500 МЕНи, болаларда ҳаётнинг биринчи йилларида -400 МЕНи, узоқ шимолда яшайдиган одамларда - 1000 МЕНи, 60 ва ундан катта ёшдаги одамлар учун эса 600-800 МЕНи ташкил этади [11,14].

XX асрнинг 70-йилларида организмда Д витамини алмашинуви механизмларининг кашф этилиши фаол ишлаб чиқарилиши, метаболитлари ва уларнинг аналоглари изланувчилар эътиборни тортди, клиник амалиётда ўрганиш ва қўллаш тез суръатларда тарқала бошланди [6].

Маълумки холекальциферол ҳам, эргокальциферол ҳам гормонал фаол эмас, лекин улар жигарда қайта ишловга учрайди (25(ОН)Д<sub>3</sub>-кальцидиол) ва ундан кейин буйракларда паратироид гормони (ПТГ) таъсири остида кальцитриолга айланади [7]. Кальцитриол Д витаминининг энг фаол метаболити бўлиб, функцияси ва ҳаракат кучига кўра гормонларга тенглаштирилади. У буйракларда гидроксиланган кальцидиолдан (25-гидроксивитамин Д) синтезланади. Кальцитриолнинг гормонал фаоллиги кальцидиолдан 10-100 марта юқори. Айнан шу гормон ичакда кальцийнинг (Ca<sup>+</sup>) сўрилишини кучайтиради [7]. Витамин Д ва унинг фаол метаболити кальцитриолнинг етишмаслиги биринчи навбатда, Д гиповитаминози, Д витамин етишмаслиги ёки уни қабул қилишнинг бузилиши билан изоҳланади.

Ҳозирги вақтда витамин Д етишмаслигининг аниқ миқдорий мезонлари мавжуд эмас. Баъзи маълумотларга кўра, гиповитаминоз даражаси қон зардобиди <80-100 нмоль/л (30-40 нг/мл) кўрсаткичи билан белгиланган [6].

Бир қатор тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, Д витаминининг функциялари нафақат калций- фосфор алмашинувини назорат қилишда, балки организмда кечаётган физиологик жараёнларга, жумладан хужайра ўсишининг модуляциясига, нерв-мушак ўтказувчанлигига, иммун тизимига ҳам таъсир этади.

ЮҚТТ касалликлари ҳозирги кунда инсон организмнинг энг кенг тарқалган тури бўлиб, дунёнинг sanoати ривожланган мамлакатларида ўлимнинг асосий сабабларидан бири ҳисобланади [8]. Баъзи тадқиқотларга кўра ушбу гуруҳ касалликларнинг ривожланиш патогенези маълум даражада витамин Д етишмаслиги билан боғлиқ [16,20]. Витамин Д танқислиги ва юрак-он томир тизими фаолиятидаги жиддий ўзгаришлар орасида ўзаоро корреляцияли боғлиқлик мавжудлиги 1739 та беморларни қамраб олган Framingham Offspring Study кузатуви натижасида исботланган. Фатал ва фатал бўлмаган (ишемия, инсулт ёки юрак этишмовчилиги) асоратлар мос равишда 53 ва 80% ҳолатларда витамин Д даражаси паст бўлган субъектларда кузатилган. Шу билан бир қаторда ушбу витамин танқислиги ва артериал гипертензия (АГ) орасида боғлиқлик аниқланган. Германия олимлари томонидан ўтказилган 20 ёшдан катта 7,7 йил давомида ЮҚТТК билан оғриган 3258 беморни ўз ичига олган когорт тадқиқотда витамин Д даражаси паст бўлган беморлар орасида ушбу витамин меъёрда бўлганларга нисбатан ўлим кўрсаткичи икки баробар юқори бўлганлиги кузатилган [3]. Гипертония касаллиги (ГК) билан оғриган беморларда витамин Д ўзлаштирилишнинг пасайиси ва синтезланишнинг камайиши ХХ асрнинг 90-йилларида биринчи бора қайд этилган. Сўнги йилларда ўтказилган тадқиқотларда аниқланишича гиперпаратиреоз мавжуд бўлган беморларда кальций гомеостазининг бузилиши гипертония касаллигининг ривожланишида муҳим аҳамиятга эгаллиги уларни назорат гуруҳи ( $p < 0.005$ ) билан солиштирилганда ишончли фарқ қилганлиги билан исботланган [3,18].

Ҳозирги кунда витамин Д артериал босимга (АД) бир неча механизмлар орқали таъсир этиши қатор клиник ва экспериментал изланишларда исботланган. Улар орасида витамин Днинг ренин-ангиотензин тизимига таъсири мукамалроқ ўрганилган [1,26].

Бир қанча илмий изланишларда қон зардобиди таркибидаги кальцитриол концентрацияси ва ГК ўртасида боғлиқлик борлиги ишончли даражада исботланган. NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey International Journal of Endocrinology III) тадқиқотлари натижасида олинган хулосаларга кўра витамин Д<sub>3</sub> ва АГ орасида боғлиқлик мавжуд бўлиб, у асосий гуруҳда қон зардобиди таркибида  $25(\text{ОН})\text{Д}_3 > 85,7$  нмоль/л бўлганда систолик қон босими (СҚБ) ва диастолик қон босими (ДҚБ) назорат гуруҳида  $25(\text{ОН})\text{Д}_3 < 40$  нмоль/л бўлганларга нисбатан 3,0 ҳамда 1,6 мм сим.уст. га паст бўли-

ши билан намоён бўлган [23]. Яна шунга ўхшаш натижалар Nurses' Health Study ва Health Professionals' Follow-Up Study гуруҳлари томонидан 613 та эркаклар ва 198 та аёллар ўрасида ўтказилган тадқиқотлар натижасида эълон қилинган [9].

Енгил даражадаги АГ билан оғриган 18 нафар беморда (хафтасига 3 марта) ультрафиолет (УФ) нурлари билан 6 hafta давомида муолажа олиб борилганда  $25(\text{ОН})\text{Д}_3$  даражаси 162% га ошган ва қон босими (СҚБ ва ДҚБ) 6 мм сим.уст. га пасайганлиги кузатилган. Айни вақтда А типдаги УФ нурларини витамин Д ва ҚБга таъсири аниқланмаган (А типдаги УФ нурлари витамин Д синтезида қатнашмайди) [15].

Бошқа бир ўтказилган илмий изланишда 145 нафар ёши кекса аёллар плацебо-назоратида қатнашган. Уларга 800 МЕ витамин Д ва 1200 мг кальций қабул қилиш тавсия этилган ва даволашнинг 8 haftасида АД 9,3% га ишончли даражада пасайганлиги кузатилган. Фақат 1200 мг кальций қабул қилган беморларнинг қон босими эса 4% ( $p = 0,2$ ) га пасайган [19]. Яна бир неча тадқиқотларда аниқланишича Д витаминининг этишмовчилиги бевосита ва билвосита йўллар орқали томирларнинг кальцийланишини кучайишига таъсир қилиб, ЮҚТТКнинг ривожланиши хавфини оширган [4,5,25].

Маълумки ренин-ангиотензин- алдостерон системаси (РААС) орқали томирларнинг қисқарувчанлиги, қондаги электролитлар таркиби, сув ва туз алмашинуви бошқарилади. Ушбу тизимнинг фаоллашиши ҚБ кўтарилиши патогенезида муҳим аҳамиятга эга. Кўплаб илмий изланишлар натижасида витамин Д ушбу тизим фаоллигига қарши таъсир кўрсатиши аниқланган. Ўтказилган тадқиқотларда ангиотензин II антогонистининг рецепторлари ёки ангиотензин айланувчи фермент ингибиторлари (ААФИ) берилганда юқорида таъкидланган ўзгариш бартараф этилган. Витамин Д таъсирида ренин синтезланишининг камайиши кальций гомеостази ва сув-туз алмашинуви га боғлиқ бўлмаган ҳолда амалга ошганлиги олимлар томонидан қизиқиш уйғонишига сабаб бўлган [2,17].

Витамин Д этишмовчилиги бирламчи гиперпаратиреоз (БГПТ) билан оғриган беморлар орасида кенг тарқалган. Аниқланишича паратиреоид гормонининг (ПТГ) организмда номутаносиб кўтарилиши қон босимнинг (40% ҳолларда БПТГ ҳисобига) ошишига олиб келади. Иккиламчи ПТГ кўтарилиши кузатилганда организмда витамин Д миқдорининг паст бўлиши томирлар қаршилигининг ошишига ва бунинг натижасида АБ ошишга олиб келади [21,22]. Аммо қатор илмий изланишлар натижасига кўра АГ ривожланишининг механизмида витамин Днинг ўрни мунозарали бўлиб қолмоқда [1,12,13,24].

Сўнги йилларда ўтказилган тадқиқотлар хулосаларига кўра БПТГ бўлган беморларда плазма таркибидаги рениннинг фаоллиги ва плазма таркибидаги альдостероннинг даражаси ГК билан оғриган беморларда юқорилиги аниқланган. Кейинчалик ушбу беморларда қалқонсимон безда ўтказилган жарроҳлик муолажаларидан кейин АБ, плазма таркибидаги ренин ва альдостероннинг концентрацияси пасайиши кузатилган [2,5,11].



Юқорида келтирилган маълумотлар ҳамда яна бир қанча тадқиқотлар натижалари ПТГнинг кўтарилиши, РААТ фаолиятини бузилиши АГ ривожланишида муҳим аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди. Шу билан бир қаторда қарама-қарши маълумотлар ҳам мавжуд. Масалан айрим тадқиқотларда айтилишича ЮҚТТК хавфи ва БПТГ етишмовчилигининг энгил даражаси мавжуд беморларда паратиреоидэктомия амалиёти АБ даражасига ишончли таъсир кўрсатмаган [2,4]. Яна бошқа бир тадқиқотларда эса АГ мавжуд бўлган беморларда паратиромалар жарроҳлик йўли билан олиб ташланганда АБ кўтарилганлиги аниқланган [1,21].

Маълумки ГК, юрак ишемик касаллиги, сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморлар аксарият холларда кам ҳаракат турмуш тарзини олиб боришга мажбурлиги ва уйдан ташқарига чиқиб сайр қилиш эҳтимоли камлиги уларда витамин Д танқислиги ривожланишига маълум даражада таъсир этади. Бу эса ўз навбатида асосий касалликни авжланишига ҳамда асоратланишига сабаб бўлади.

Мавжуд адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики дунё аҳолисининг 45-50%да витамин Д танқислиги аниқланган. ЮҚТТК, жумладан ГК билан оғриган беморларда қандли диабет, семизлик каби коморбид холатлар, ҳамда наслий мойиллик, кам ҳаракатлик, асабийлашиш ва бошқа хавф омиллар билан

бирга витамин Д танқислиги мавжудлиги касалликни авжланишига, асоратланишига ва касалхонага қайта ётишлар сонини ошишига сабаб бўлади. Юқоридаги маълумотларни инобатга олган ҳолда ушбу гуруҳ беморларда умум қабул қилинган текшириш усуллари билан бирга қон зардобиде витамин Д миқдорини аниқлаш ва заруриятдан келиб чиққан ҳолда даволаш ҳамда профилактика чора тадбирларини олиб бориш касаллик оқибатини яхшилаш имконини яратади.

**Адабиётлар рўйхати билан таҳририятда танишиш мумкин**

#### **ГИПЕРТОНИЯ КАСАЛЛИГИ РИВОЖЛАНИШИДА ВИТАМИН ДНИНГ ЎРНИНИ ВА АХАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ**

Рахимова М.Э., Сайидов К.Ш., Гадаева Н.А., Музаффаров Ж.Ш.

*Ушбу мақолада гипертония касаллиги билан оғриган беморларда касалликнинг ривожланиши ва асоратланишида витамин Днинг аҳамияти таҳлил қилинган.*

**Калит сўзлар:** витамин Д, гипертония касаллиги, ренин – ангиотензин – алдостерон тизими, паратгормон, эргокальциферол, холикальциферол.



## JIGARNING ALKOGOLSIZ YOG' GEPATOZI KASALLIGI – ATEROSKLEROZNING RIVOJLANISHIDA MUSTAQIL OMILDR

Sadikova S.I., Axmedov X.S.

## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Садикова С.И., Ахмедов Х.С.

## NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IS AN INDEPENDENT FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Sadikova S.I., Akhmedov Kh.S.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi*

*Рассматривается проблема неалкогольной жировой болезни печени, являющейся независимым фактором риска ряда сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз. Продемонстрирована высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Детально рассматриваются общие патофизиологические механизмы неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний, а также взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени с атеросклерозом, дислипидемиями, особенности метаболизма желчных кислот и возможности воздействия на эти компоненты.*

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, факторы риска

*The problem of non-alcoholic fatty liver disease, which is an independent risk factor for a number of cardiovascular diseases, is considered. The high prevalence of cardiovascular risk factors is demonstrated in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Russian population. Common pathophysiological mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases (insulin resistance and excessive accumulation of lipids in the liver) are discussed. The relationship of non-alcoholic fatty liver disease with atherosclerosis, dyslipidemia, features of bile acids metabolism in non-alcoholic fatty liver disease and ability to influence these components are also considered.*

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, risk factors

**M**a'lumki, noalkogolsiz yog'li jigar kasalligi (NAYJK) – bu yog'li jigar infiltratsiyasi mavjudligi bilan ta'riflangan kasallik bo'lib, spirtli ichimliklarni suiiste'mol qilmaganda (erkaklar uchun kuniga <40 gramm sof etanol va ayollar uchun 20 gramm) steatogen dorilar yoki irsiy kasalliklardan paydo bo'ladi. NAYJK ko'pinch ob'ektiv ko'rikda yoki gistologik yo'li bo'yicha tasdiqlangan bo'ladi [10]. NAYJK jigar steatozini, alkogolsiz steatogepatitni (ASG) va jigar sirrozini o'z ichiga oladi.

Umumiy Evropa populyatsiyasida NAYJK tarqalishi o'rtacha 20-33%, 2-toifadagi qandli diabet (QD) bilan og'rikan odamlarda - 42,6-69% ni [7,9] tashkil qiladi. Rossiya Federatsiyasida, DIREG\_L\_01903 tadqiqotiga ko'ra, NAYJK chastotasi 2007 yilda 27% ni tashkil etgan. Rossiyada NAYJK tarqalishi o'sib bormoqda va 2015 yilda DIREG-2 tadqiqoti natijalariga ko'ra u 37% ni tashkil etdi [3]. NAYJK bilan og'rikan bemorlarning prognozi yaxshi emas, chunki oddiy NAYJK kechirayotgan bemorlarda 40% 8-13 yildan keyin ASG ni boshdan kechiradi. O'z navbatida ASG bilan og'rikan bemorlarning 15 %da jigar sirrozi va jigar etishmovchiligi rivojlanadi, jigar sirrozi bilan og'rikan bemorlarning 7% da 10 yil davomida hepatotsellyulyar karsinoma rivojlanadi [12].

Biz bilamizki, NAYJK holatlarining aksariyati metabolik sindrom (MS) va semirish bilan bog'liqdir. Bundan tashqari, NAYJK MSning majburiy tarkibiy qismlaridan biri sifatidanamoyon bo'ladi. Rossiya tadqiqotiga ko'ra, MS mavjud bo'lganda NAYJK bilan kasallanish 100% tashkil qiladi, shundan esa 42% ni ASG tashkil qila-

di [6]. NAYJK bilan og'rikan bemorlar birinchi navbatda ateroskleroz, QD va ularning asoratlari bo'lgani uchun kardiolog va endokrinologga murojaat qilishadi. Bu xolat NAYJK ni ateroskleroz rivojlanishi uchun mustaqil xavf omili ekanligi bilan izohlanadi.

NAYJK patogenezi hepatotsitlarda ortiqcha miqdorda triglitseridlar (TG) va boshqa xolesterin hosilalari (XH) to'planishiga asoslanadi, bu esa ushbu organik molekulalarning sintezi va utilizatsiyasi o'rtasidagi nomutanosiblikning natijasi bo'lib xizmat qiladi. NAYJK rivojlanishining yagona yaxshi o'rganilgan mexanizmi yo'q - bu murakkab ko'p omilli jarayondir. Uning asosiy bo'g'ini insulin qarshiligi va yog' almashinuvini tartibga soluvchi gormonlar - leptin, adiponektin va boshqalar profilining o'zgarishi hisoblanadi.

NAYJK patogenezida bilvosita ichak mikroflorasining roli ham isbotlangan, gram-manfiy bakteriyalarning lipopolisaxaridlari portal qon aylanishiga kirganligi sababli, u TLR4 retseptorlari orqali innat (nospesifik) immunitet reaksiyasini faollashtiradi va yallig'lanishning rivojlanishiga xamda fibrozli matritsa mahsulotlarining faollashishiga olib keladi.

So'nggi yillarda NAYJK bilan og'rikan bemorlarda ASG ning rivojlanishida irsiy moyillik muammosini shuningdek, jigar fibrozining tez rivojlanishi faol o'rganilmoqda [4].

NAYJK va yurak-qon tomir kasalliklari (YUQTK), xususan, aterosklerozning yuqori xavfi o'rtasidagi bog'liqlik ham isbotlangan. NAYJK boshqa xavf omillaridan qat'iy nazar, yurak-qon tomir kasalliklarini bashorat qiluvchi sifati-

da xizmat qiladi. Natadisa M. (2007) ma'lumotlariga ko'ra, NAYJK da ateroskleroz xavfi NAYJK bo'lmagan shaxslarga nisbatan 4, 2 baravar yuqori [95% ishonch oralig'i (IO) 1,58-10,75;  $p=0,004$ ], bundan tashqari, NAYJK bilan og'rikan ayollarda yurak-qon tomir asoratlari xavfi-3,56 marta erkaklarnikiga qaraganda yuqori - 7,32 martaga ( $r<0,027$ ) [2]. NAYJK bilan og'rikan odamlar uchun 21 yil davomida o'limning asosiy sababi yurak-qon tomir kasalliklari bo'lganini Ratziu tomonidan isbotlangan [11]. NAYJK bilan og'rikanlarda nafaqat yurak-qon tomir kasalliklari, balki boshqa sabablarga ko'ra umumiy o'lim darajasini ham oshiradi. Yana Ratziu tadqiqoti (2010) shuni ko'rsatdiki, NAYJK mavjudligi umumiy aholining bir xil yoshi va jinsidagi odamlarga nisbatan umumiy o'limni 35% dan 85% ga oshganini ko'rsatdi [15].

Shuni takidlash kerakki Ateroskleroz - jigar kasalligidir, ya'ni aterosklerozning rivojlanishi uchun ikkita asosiy shart zarurligi isbotlangan: lipidlar almashinuvidagi buzilishlar va qon tomir intimasidagi buzilishlar NAYJK dagi birinchi holat past zichlikdagi xolesterinni (PZXS) ning oshishi, yuqori zichlikdagi lipoproteinlarning (YUZXS) ning pasayishi va gipertrigliseridemiya shaklida namoyon bo'ladi. Jigar kasalliklarida arteriya intimasining shikastlanishi oksidlangan PZLP lipidlari, CRB konsentratsiyasining oshishi, lipoprotein bilan bog'liq  $\alpha 2$  fosfolipazaning ko'payishi, giperglikemiya, insulin qarshiligi, gomosistein darajasining oshishi, fibrinogenning ko'payishi, azot oksidi etishmovchiligi (NO) bilan bog'liqdir.

Bundan tashqari ushbu omillarga qo'shimcha ravishda, NAYJK paytida arteriyalarning qattiqligining oshishiga katta e'tibor beriladi. NAYJK yuqori arterial qattiqlik ko'rsatkichi sifatida ko'rsatilgan. Arterial qattiqlik yurak-qon tomirlarining klassik kasalliklariga qaramay ularni keltiruvchi xavf omillaridan asosiysi NAYJK dir [14]. NAYJK bilan og'rikan bemorlarda aortaning elastik xususiyatlari va egiluvchanligi buziladi. NAYJK ning mavjudligi va zo'rayishi hatto arterial gipertenziya va qandli diabet (QD) bo'lmagan odamlarda ham arterial qattiqlik oshishi mumkin [13].

«Cardio-GOOSE» tomonidan o'tkazilgan tadqiqotga ko'ra puls to'lqinining karotid-femoral tarqalish tezligini (CFMT) o'lchash va intima-media kompleksi (IMK) qalinligini o'lchash bo'yicha subklinik ateroskleroz mavjudligi asosida arterial qattiqlik baholanadi. NAYJK bo'lgan va NAYJK bo'lmagan odamlarda IMK qalinligidagi farq yo'q edi ( $0,77\pm 0,15$  mm ga nisbatan  $0,76\pm 0,14$  mm). Biroq, MS bilan NAYJK bo'lgan bemorlarda IMK qalinligi MS bo'lmaganlarga qaraganda yuqori ( $0,85\pm 0,16$  mm;  $p<0,005$ ) raqamni ko'rsatdi. NAYJK mavjudligida esa qon tomir devorining yuqori qattiqligi qayd etilgan, masalan, NAYJK +MS guruhida CFMT yuqori ( $8,29\pm 2,2$  m/s;  $p<0,001$ ) bo'lgan [16].

NAYJK ateroskleroz xavf omili bo'lib, shu jumladan subklinik ateroskleroz xavfini xam oshiradi, bunda yuqori qalinlikda IMK va CRO darajasining oshishida namoyon bo'ladi.

Semilik bilan va NAYJK bilan og'rikan bemorlarning yurak-qon tomir kasalliklariga yuqori moyilligining yana bir izohi. C-reaktiv oqsil (CRO) darajasining oshishi hisoblanadi. CRO - bu aterosklerozning qanday xavf omili bo'lishiga qaramay shikastlanish va yallig'lanishga javo-

ban jigar tomonidan ishlab chiqariladigan o'tkir fazali oqsildir. Adipotsitlar tomonidan ishlab chiqarilgan interleukin-6 va  $\alpha 2$  fosfolipaza tomirlarning yallig'lanishini boshlaydi va jigar hujayralari tomonidan CRO sintezini boshlanadi. Bu esa CRO o'z navbatida aterosklerozning rivojlanishiga olib keladi.

NAYJK dagi aterogen dislipidemiya - O'ta kichik zichlikdagi lipoproteidlar (O'KZL) va triglitseridlar darajasining oshishi, ZYUL ning pasayishi, ApoA1 ning pasayishi, ApoV100 ning ko'payishi, kichik zichlikdagi lipoproteidlarining (KZL) ko'payishi va plazmada o't kislotasining yuqori bo'lishi bilan xarakterlanadi.

Kichik zichlikdagi lipoproteidlarning ko'payishi NAYJK mavjud bo'lgan bemorlarda qayd etilgandir [1].

Bundan tashqari, so'nggi paytlarda NAYJK da dislipidemiya patogenezida saфро-o't kislotalarining metabolizmiga alohida e'tibor qaratilmoqda. NAYJK da jigarda lipidlarning to'planishi XS va safro kislotalari metabolizmini tartibga soluvchi jigar fermentlarining nuqsonlari tufayli o't bilan XS ni chiqarilishi pasayib ketadi.

Klinik amaliyotda dislipidemiya va NAYJK bilan og'rikan bemorlarga yurak-qon tomir asoratlari xavfi yuqori bo'lganligi sababli statinlar va UDXK yordamida kombinatsiyalangan terapiya buyuriladi. Bunday terapiya bir vaqtning o'zida qon lipidlarining normal ko'rsatkichlariga erishish va steatogepatitning og'irligini kamaytirishi mumkin [5].

NAYJK uchun UDXK (Ursosan) preparatlarini qo'llash ko'plab patogenetik mexanizmlarga ta'siri tufayli foydali bo'lishi mumkin: UDXK safroni hosil bo'lishiga va ichaklarga chiqarilishini oshiradi, ichaklarda safro kislotalarining so'rilishini kamaytiradi, gepatotsitlardagi O'K konsentratsiyasini kamaytirish natijada jigarda lipidlarning to'planishini kamaytiradi. Shu yuzasidan 2013 yilda RACURS tomonidan « Ursosan» preparati yordamida jigar, o't pufagi va/yoki o't yo'llari kasalliklari bilan og'rikan bemorlarda statin terapiyasining samaradorligini va xavfsizligiga ursodeoksixol kislotasining ta'siri o'rganilgan.

Ushbu loyihaning maqsadi UDXK ning yurak-qon tomir kasalliklari va statinlarni buyurish uchun ko'rsatmalarga ega bo'lgan yurak-qon tomir kasalliklarini asoratlari xavfi yuqori bo'lgan bemorlarda jigar disfunktsiyasining oldini olish qobiliyatini baholash edi. Ushbu maqola jigar kasalliklari va o't yo'llari kasalliklari bilan og'rikan bemorlarda UDXK (Ursosan) bilan birgalikda statinlar bilan lipidlarni kamaytiradigan terapiya samarali va xavfsiz ekanligini ko'rsatdi, va bu umumiy XS va XS LPL ning ko'proq pasayishiga olib keldi [8].

#### **Xulosa**

Shunday qilib, NAYJK bilan og'rikan bemorlarda ateroskleroz kasalligining rivojlanish yuqori darajada bo'ladi. Shuning uchun semizlik va NAYJK bilan og'rikan bemorlar sonining ko'payishi, jigar steatozini va ateroskleroz xavfiga bog'laydigan keng ko'lamlı patofiziologik mexanizmlar ushbu muammoga katta qiziqish uyg'otmoqda. O't kislotasi almashinuvi bo'yicha yangi ma'lumotlar keng qo'llaniladigan UDXK dorilarining ta'sir mexanizmlarini ochib beradi va ular uchun yangi terapevtik joylar ochiladi.

---

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

**JIGARNING ALKOGOLSIZ YOG' GEPATOZI  
KASALLIGI – ATEROSKLEROZNING  
RIVOJLANISHIDA MUSTAQIL OMILDR**

Sadikova S.I., Axmedov X.S.

*Ateroskleroz kabi qator yurak-qon tomir kasalliklarining mustaqil tarzda jigarning noalkogolli yog'li gepatozda xavf omili bo'lib hisoblanadi. Bemorlarda yo'raqon tomir noalkogolli yog'li gepatozda xavf omillarining yuqori darajada tarqalganligi namoyish etildi. noalko-*

*golli yog'li gepatozda bilan hamkorlikning umumiy patofiziologik mexanizmlari batafsil ko'rib chiqildi. noalkogolli yog'li gepatozda bilan xamda aterosklerozni bog'liqligi bemorlarda an'anaviy xavf omillari (semirish, qant diabeti, metabolik sindromi va boshqalar) keng tarqalganligi bilan birga "yangi " xavf omillari ochiladi. noalkogolli yog'li gepatozda ateroskleroz, dislipidemiyalar bilan o'zaro bog'liqligi, o't kislotalarining metabolizmining xususiyatlari va ushbu komponentlarga ta'sir ko'rsatish imkoniyatlari ko'rib chiqildi.*

**Kalit so'zlar:** *jigarning noalkogolli yog'li gepatoz kasalligi, yurak-qon tomir kasalliklari, ateroskleroz, xavf omili.*





## ГЕМОДИАЛИЗ-АССОЦИИРОВАННЫЙ РЕНОКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

Халметова Ф.И., Мирзаева Б.М., Рахимова М.Б.

## GEMODIALIZ BILAN BOG'LIQ RENOKARDIAL SINDROM VA BEMORNI BOSHQARISH TAKTIKASI

Халметова Ф.И., Мирзаева Б.М., Рахимова М.Б.

## HEMODIALYSIS-ASSOCIATED RENOCARDIAL SYNDROME AND PATIENT MANAGEMENT TACTICS

Khalmetova F.I., Mirzaeva B.M., Rakhimova M.B.

*Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкентская медицинская академия*

*End-stage chronic kidney disease has been one of the most pressing medical problems of the last decade. The relevance of the topic reflects the high cost of socio-medical problems, the fact that not all patients participate in program hemodialysis, as well as the fact that the number of patients requiring hemodialysis is increasing four times a year. In developed countries, end-stage chronic kidney disease is steadily increasing, and elderly patients over 55 years of age have a share of the risk of death.*

**Key words:** chronic kidney disease, vascular calcification, hemodializ.

*Surunkali buyrak kasalligi 5 bosqich so'nggi o'n yillikdagi eng dolzarb tibbiy muammolardan biri bo'ldi. Mavzuning dolzarbligi ijtimoiy-tibbiy muammolarning yuqoriligi, barcha bemorlarning dasturiy gemodializga qatnasha olmasligini, shuningdek, gemodializga muhtoj bemorlar sonining yiliga 4 barobar ortib borayotganini aks ettiradi. Rivojlangan mamlakatlarda so'nggi bosqichdagi surunkali buyrak kasalligi doimiy ravishda o'sib bormoqda va 55 yoshdan oshgan keksa bemorlar o'lim xavfining ulushiga ega.*

**Kalit so'zlar:** surunkali buyrak kasalligi, renokardial sindrom, gemodializ.

Рено-кардиальные взаимодействия в последние годы привлекают все большее внимание, что связано со значительным ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и почечной патологии, частым сочетанием нарушения функции сердца и почек [18]. Первичные нарушения одного органа часто приводят к вторичной дисфункции или повреждению другого, ухудшая прогноз и приводя к ускорению прогрессирования как сердечной (СН), так и почечной недостаточности (ПН). Эти взаимодействия создают патофизиологическую основу для такой нозологической формы, как кардиоренальный синдром (КРС) [9]. Отсутствие точного определения и согласованных представлений о клинических проявлениях, патофизиологических механизмах КРС создает трудности для своевременной диагностики и лечения этого синдрома.

Лечение рено-кардиальных остеодистрофий начинается с коррекции минеральных и гормональных нарушений [23], а именно применением препаратов витамина D, уменьшением концентрации фосфатов крови, применением кальциймиметиков и, возможно, хирургической коррекции гиперпаратиреоза [10,15,20].

Медикаментозная терапия уремической остеодистрофии включает антирезорбтивные препараты – бифосфонаты и денозумаб. Эти группы препаратов широко используются в лечении сенильного остеопороза. Препараты противопоказаны в случае динамической остеодистрофии, однако данных, что высокая доза бифосфонатов ассоциируется с развитием динамической остеодистрофии, нет. Также

нет данных, что эти препараты улучшают прогноз и уменьшают выраженность костно-минеральных нарушений, ассоциированных с хронической болезнью почек (ХБП). Назначение этих препаратов, согласно рекомендациям KDIGO, несмотря на отсутствие доказательной базы, может быть приемлемо у больных, характеристики которых соответствуют больным, включенных в имеющиеся трайловые исследования.

Бифосфонаты – это молекулы, избирательно поглощаемые остеокластами, в которых они ингибируют фосфорилазу и синтез изопреноидной субстанции. Таким образом, это препараты, ингибирующие деятельность остеокластов и тормозящие резорбцию кости [16,20,21]. Пероральные препараты имеют низкую биодоступность (менее 1%), более того, порядка 50% препарата не поглощаются остеокластами и вымываются почками. Таким образом, эффект этих препаратов зависит от функционального состояния почек и активности метаболизма костной ткани [12]. Эти препараты противопоказаны при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин и низкой концентрации маркеров костной резорбции, что свидетельствует об адинамическом типе остеодистрофии [7,19].

В последние годы проведено несколько трайловых исследований (20 трайлов и 4 мета-анализа) эффективности бифосфонатов (ризендронат и алендронат) у больных с ХБП. В большинстве своем эти исследования включали больных с СКФ более 30 мл/мин и показали эффективность препаратов по увеличению минеральной плотности поясничных позвонков, но не шейки бедренной кости, при

этом риск патологических переломов снижался незначительно. Максимальная длительность терапии и наблюдения составила 5 лет. Данных о применении бифосфонатов у больных с ГХБП более 5 лет и эффективности профилактики патологических переломов бедренной кости нет [10,14].

Денозумаб – новый биологический препарат, представляющий собой моноклональные антитела к рецептору активатора нуклеарного фактора каппа (RANKL), который ингибирует пролиферацию и дифференциацию остеокластов, уменьшая, таким образом, резорбцию кости и активный костный метаболизм [7,23]. Эффективность препарата изучалась в исследовании FREEDOM, в который вошла и группа больных с ХБП. Эта молекула не вымывается почками, а разрушается в органах ретикулоэндотелиальной системы (время полужизни – 6 мес.), поэтому препарат может назначаться и при выраженном снижении почечной функции. Показана достоверная эффективность по влиянию на снижение риска патологических переломов и позвонков и бедренных костей [26,27]. Применение препарата может ассоциироваться с гипокальциемией, гиперпаратиреозом и гиповитаминозом D, однако эти побочные эффекты могут корректироваться применением кальция [13,23,26]. Доказательной базы о применении денозумаба у больных ХБП III-V и об эффективной длительности лечения нет.

Отсутствие эффективной антирезорбтивной стратегии привело к широкому использованию денозумаба off-label, что, вероятно даст дополнительные наблюдательные сведения о его превентивной эффективности и безопасности у больных с СКФ менее 30 мл/мин.

Еще одним направлением в лечении уремической остеодистрофии является применение остеонаболических препаратов – рекомбинантного паратгормона (ПТГ) [19]. Его применение возможно только при нормальной или низкой концентрации паратгормона и при доказательствах адинамической остеодистрофии, когда применение ПТГ (терипаратид, аболепаратид) позволяет увеличить активность костного метаболизма [8,26]. Fracture Prevention Trial показал эффективность рекомбинантных форм паратгормона у больных с ХБП и гипопаратиреозом в аспекте минеральной плотности костей (и тел позвонков, и шейки бедренной кости) и превенции патологических переломов без увеличения активности внекостной кальцификации. Побочным эффектом является гиперкальциемия [5,17].

Новым направлением в остеонаболической терапии является разработка моноклональных антител к склерозину – сигнальному белку с антианаболическим эффектом.

Методом коррекции гиперфосфатемии являются фосфатбиндеры – класс препаратов, уменьшающих абсорбцию фосфатов в желудочно-кишечном тракте за счет замещения фосфат-аноина активным катионом и формирования реабсорбирующейся формы фосфата, экскретирующего из ЖКТ. Важной

проблемой применения фосфатбиндеров является низкая приверженность больных, что связано с большим количеством таблеток и их крупным размером, а также с развитием желудочно-кишечных побочных эффектов [2,6].

Существуют различные виды фосфатбиндеров:

- алюминий содержащие, применение которых сопряжено с алюминиевой токсичностью и алюминий-ассоциированным угнетением гемопозеза и энцефалопатии [2,4,25];

- карбонат кальция и ацетат кальция, неблагоприятными эффектами которых могут быть агрегация внекостной кальцификации [5,16,20];

- магнийсодержащие фосфатбиндеры имеют дополнительный положительный эффект, уменьшая сосудистую кальцификацию, соединяясь с ионами кальция, однако обратной стороной медали является повышение концентрации магния в периферической крови;

- полимерные и другие не-кальций содержащие и не-магний, содержащие фосфатбиндеры:

- севеламера гидрохлорид, введенный в практическое здравоохранение в 2001 г. как первый неметалл содержащий неабсорбирующийся анионообменный фосфатбиндер [25];

- билаксомер – другой неабсорбирующийся полимерный фосфатбиндер [8,4];

- лантана карбонат – первый жевательный фосфатбиндер, имеющий важное выгодное отличие для больных, выражающееся в малом количестве таблеток, однако диарея и тошнота являются выраженными и частыми побочными эффектами. Препарат накапливается в печени и костной ткани, но до настоящего времени значимых отрицательных клинических эффектов, связанных с накоплением препарата, не зарегистрировано в длительных (6-летних исследованиях);

- железа цитрат и сукрофера оксигидрохлорид – полимерные железосодержащие жевательные фосфатбиндеры, в кишечнике образуют нерастворимые комплексы, гастроинтестинальные побочные эффекты редки, однако возможно невыраженная диарея, возможно незначительное повышение концентрации железа в крови [2].

Применение севеламера гидрохлорида ассоциируется с эффективной коррекцией гиперфосфатемии, более выраженной, чем на фоне кальций содержащих препаратов, а также дополнительным эффектом – улучшением эндотелиальной функции и снижением активности системного воспаления – снижением концентрации в крови С-реактивного белка и интерлейкина-6 (в отличии от карбонатных фосфатбиндеров). Севеламер связывает в полости кишечника не только фосфаты, но и желчные кислоты, что ассоциируется с гипополипидемическим и гипогликемическим эффектом. Побочными эффектами являются тошнота и запоры. Эффективность севеламера показана в нескольких трайловых исследованиях [1,11,22].

У пациентов, находящихся на систематическом гемодиализе, нарушаются все звенья регуляции фос-

форно-кальциевого обмена, а клинические проявления сравнимы по тяжести с анемией, гипертензией, нарушениями жирового обмена. Снижение уровня кальция крови сопровождается увеличением концентрации фосфатов крови. В свою очередь гиперфосфатемия является предиктором смерти у больных, леченных хроническим гемодиализом. Повышение уровня фосфатов также является самостоятельным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз, ускоряет прогрессирование ишемической болезни сердца, усугубляет систолическую гипертензию и гипертрофию левого желудочка, увеличивает риск развития аритмий, а также риск развития острой и застойной сердечной недостаточности. Даже адекватный программный гемодиализ, обеспечивающий частичное уменьшение многих метаболических нарушений, не оказывает, как правило, благотворное влияние на фосфорно-кальциевый обмен.

На сегодняшний день изменения в костной ткани при хронической почечной недостаточности (ХПН) невозможно дифференцировать, применяя только биохимические тесты, но для контроля эффективности лечения их используют. Так, регулярно определяют в крови содержание кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, ПТГ, а также концентрации витамина D и алюминия, чтобы контролировать переход функциональных нарушений в грубые морфологические изменения в органах и тканях [26]. Показано, что у больных с почечной недостаточностью, получающих программный гемодиализ, наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани, которое зависит от длительности нахождения на диализной терапии. Выявлены половые различия развития остеопенического синдрома у диализных больных: у мужчин более интенсивно снижается плотность кортикальной, у женщин – губчатой кости. Охарактеризована распространенность остеопении и остеопороза в общей популяции диализных больных при исследовании минеральной плотности кости в трех зонах скелета [14]. Показана распространенность остеопороза и остеопении у диализных больных в зависимости от типа ренальной остеодистрофии.

В практическом здравоохранении не всегда возможно выполнение всех необходимых биохимических и инструментальных исследований для своевременного выявления нарушений фосфорно-кальциевого обмена [4]. Диагностика гиперпаратиреоза требует комплексного подхода, при котором, наряду с исследованием костных изменений, проводят определение уровня ПТГ, и учитывают общую клиническую картину, которая включает в себя мышечные, офтальмологические, кожные, неврологические и гематологические проявления с развитием вторичного гиперпаратиреоза [1,22,13]. Все вышеперечисленное коррелирует с ацидозом, клинико-рентгенологическими изменениями в костях и повышением активности щелочной фосфатазы. Имеются немногочисленные данные в литературе о высокой диагностической ценности сывороточного

остеокальцина, так как последний является специфическим маркером остеобластов

Клинические проявления нарушений фосфорно-кальциевого обмена, как правило, манифестируют у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. Установлено, что изменения некоторых ключевых параметров фосфорно-кальциевого обмена являются факторами риска смертности у диализных больных [8]. Исходя из основных составляющих фосфорно-кальциевого дисбаланса при ХПН (гипокальциемия, гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз, дефицит кальцитриола), широко применяется комбинация препаратов активной формы витамина D<sub>3</sub> в сочетании с фосфат-связывающими препаратами (наиболее распространенными из которых являются соли кальция). Часто отмечается развитие ХПН у лиц молодого возраста, что является причиной инвалидизации и смерти больных [27]. Применяемую при тяжелых стадиях ХПН заместительную терапию, в частности гемодиализ, также относят к факторам риска развития вторичного остеопороза [3].

Замечено, что при терминальной почечной недостаточности (ТПН) на гемодиализе даже с нормальным уровнем ПТГ увеличивается число пациентов с развитием вторичного гиперпаратиреоза. Все это показывает трудность в определении выраженности фосфорно-кальциевого дисбаланса. В результате изменений общего электролитного статуса при ХПН наступают серьезные метаболические сдвиги в обмене кальция и фосфатов, проявляющиеся различными вариантами почечной остеопатии, кальцификацией мягких тканей, сосудов и внутренних органов, нарушением функционирования сердечно-сосудистой системы. По данным A.J. Hutchison и соавт. [27], у всех больных с тяжелой почечной недостаточностью есть гистологические признаки почечной остеопатии. Создание концепции и классификации ХБП позволило провести крупные эпидемиологические исследования во всех регионах мира и выявить ее широкую распространенность с вовлечением 5-10% населения Земли, что составляет 300-600 млн человек [23]. Ренальная остеодистрофия относится к наиболее частым осложнениям уремии, поражающим практически всех больных с ХПН, способным приводить к болям, деформациям и переломам костей.

Несмотря на то, что у пациентов с ХПН спонтанные переломы могут провоцироваться локальными повреждениями – при фиброзном остеоите или кистозной трансформацией кости при амилоидозе – большинство переломов у больных с метаболическими поражениями костей, включая ренальные остеодистрофии, происходит из-за генерализованной потери костной массы.

Длительное время считалось, что нарушения фосфорно-кальциевого обмена играют существенную роль только у пациентов с ХБП, находящихся на заместительной почечной терапии и являются причиной развития «уремической» остеодистрофии. Однако в современных исследованиях было дока-

зано, что костная патология может развиваться уже на ранних стадиях ХБП. Сведения о факторах риска снижения минеральной плотности костей у пациентов с ХБП неоднозначны и требуют уточнения [13]. Известно, что у пациентов с ТПН развиваются процессы дестабилизация клеточных мембран, и происходит истощение пула эндогенных антиоксидантов, что сопровождается массивной деградацией липидного бислоя клеточных мембран [15], однако работы, рассматривающие взаимосвязь нарушений фосфорно-кальциевого обмена и мембранопатологические процессы, практически отсутствуют.

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена требует назначения солей кальция. Ионы кальция в модельных системах не оказывают стимулирующего действия на пероксидацию. Но активность фосфолипаз возрастает при повышении концентрации внутриклеточного кальция.

За прошедшее десятилетие в периодической печати стала появляться информация об успешном лечении нефрогенного нарушения фосфорно-кальциевого обмена препаратами кальция, активными формами витамина  $D_3$ , связывателями фосфатов в кишечнике. Однако терапия ТПН при синдроме нарушения электролитного баланса до сих пор не имеет высокой эффективности. В связи с этим актуальны исследования синдрома нарушения электролитного баланса у больных с ТПН, получающих различные формы препаратов кальция, витамина  $D_3$  и фосфат-связывателей. Оппоненты низко-кальциевого гемодиализа объясняют прогрессирование вторичного гиперпаратиреоза отрицательным кальциевым балансом и повышением точки чувствительности паратиреоидных клеток к действию ионов кальция. Сторонники предложенного метода лечения склоняются к мнению, что подавление гиперпаратиреоза в первую очередь достигается за счет терапии кальцитриолом, а низкая концентрация кальция в диализирующем растворе необходима для уменьшения риска развития гиперкальциемии [2,25]. Таким образом, убедительные теоретические предпосылки и, вместе с тем, различные практические результаты, определяют необходимость изучения этой проблемы и определение влияния низкокальциевого гемодиализа на различные варианты почечной остеопатии.

В связи с увеличением продолжительности жизни и повышением внимания к качеству жизни современного человека одной из наиболее важных проблем современного здравоохранения во всех развитых странах мира в настоящее время стал остеопороз. ХПН вызывает нарушение фосфорно-кальциевого обмена, что ведет к развитию вторичного гиперпаратиреоза и, как следствие, к возникновению костных изменений. Почечная остеодистрофия относится к наиболее частым осложнениям уремии. Особое значение она приобретает при увеличении продолжительности жизни больных, получающих гемодиализ [17,24]. Естественная эволюция почечной остеодистрофии чаще всего завершается раз-

витием тяжелого остеопороза, приводящего к переломам и в значительной степени отягощающего состояние больных.

Продолжительность и качество жизни больных с хронической болезнью почек зависят от множества факторов, среди которых ведущую роль играют сердечно-сосудистые осложнения. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 30-50% общей смертности больных, находящихся на гемодиализе [20]. Распространенность кардиоваскулярных осложнений, включая гипертрофию левого желудочка, его систолическую дисфункцию и диастолическую дисфункцию, при ХБП значительно превышает таковую в общей популяции. Так, гипертрофия левого желудочка выявляется у 46-74% больных в начале диализной терапии, что больше, чем у больных с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью [5,8]. Сердечно-сосудистая система – основная причина смерти при ХБП, чему способствует наличие таких характерных факторов риска, как нарушенный фосфорно-кальциевый обмен, кальцификация сосудов, ригидность артерий, ишемическое поражение миокарда.

В последнее время внимание исследователей приковано к новым маркерам поражения почек и формирования сердечно-сосудистых осложнений – медиаторам минерально-костных нарушений, таким как 23-й фактор роста фибробластов (FGF-23). В ряде исследований показано, что повышение продукции остеоцитами FGF-23 по мере прогрессирования ХБП прямо связано с дисфункцией эндотелия, выраженностью атеросклероза, гипертрофией миокарда и кальцификацией сосудов [27,22].

Известно, у пациентов с ХБП на заместительной почечной терапии значительно чаще, чем в общей популяции развивается кальцификация сосудов и клапанов сердца, что приводит к повышенной летальности. Сведения о факторах риска развития кальциноза клапанов: гипергидратация, анемия, гипертензия. Не изучена связь дисфункции миокарда с нарушениями фосфорно-кальциевого баланса, остеодистрофией, кальцинозом сосудов. Нарастание ригидности артерий повышает левожелудочковую постнагрузку, ведет к гипертрофии левого желудочка, диастолической и систолической дисфункции и, в конечном итоге, к хронической сердечной недостаточности.

Доказано, что повышение риска развития сердечно-сосудистой патологии отмечается уже на самых ранних стадиях ХБП, при снижении скорости клубочковой фильтрации до 75 мл/мин [24]. В последнее время были получены на первый взгляд парадоксальные данные, что остеопороз и поражение сердечно-сосудистой системы в общей популяции населения – взаимосвязанные патологические процессы, однако механизм этой связи не изучался и до настоящего времени остается неясным, что обосновывает необходимость и актуальность проведения научных исследований в этой области.



---

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

**ГЕМОДИАЛИЗ-АССОЦИИРОВАННЫЙ  
РЕНОКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ТАКТИКА  
ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ**

Халметова Ф.И., Мирзаева Б.М., Рахимова М.Б.

*Терминальная стадия хронической болезни почек является одной из самых острых медицинских проблем последнего десятилетия. Актуальность темы*

*отражает высокую стоимость социально-медицинских проблем, тот факт, что не все пациенты участвуют в программном гемодиализе, при этом число пациентов, которым требуется гемодиализ, увеличивается в четыре раза в год. В развитых странах частота терминальной стадии хронической болезни почек неуклонно растет, а риска смерти возрастает у пожилых пациентов старше 55 лет.*

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, сосудистая кальцификация, гемодиализ.



**РЕАКТИВ АРТРИТНИ ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ПАТОГЕНЕТИК ЁНДАШУВЛАР**

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

**СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА**

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

**MODERN PATHOGENETIC APPROACHES TO THE TREATMENT OF REACTIVE ARTHRITIS**

Khalmetova F.I., Akhmedov X.S., Torayev I.A., Zaripov S.I.

*Тошкент тиббиёт академияси*

*В лечении реактивного артрита в зависимости от степени поражения сустава применяют нестероидные и стероидные противовоспалительные препараты. В тяжелых случаях хронического реактивного артрита назначают иммуносупрессивную терапию. При проведении лечения больных реактивным артритом важно знать влияние ингибиторов ФНО- $\alpha$ , ингибиторов интерлейкинов на потенциальную мишень.*

**Ключевые слова:** реактивный артрит, суставной синдром, ингибиторы интерлейкинов, антибактериальные препараты, иммуномодуляторы.

*In the treatment of reactive arthritis, non-steroidal and steroidal anti-inflammatory drugs are used, depending on the degree of joint damage. In severe cases of chronic reactive arthritis, immunosuppressive therapy is used. The purpose of the study was to study the effects of TNF- $\alpha$  inhibitors, interleukin inhibitors on a potential target for use in the treatment of patients with reactive arthritis.*

**Key words:** reactive arthritis, joints syndrome, interleukin inhibitors, antibacterial drugs, immunomodulators.

Реактив артрит (РеА) бўғим касалликлари ора-сида пешқадамликка эгадир. XX аснинг охирига келиб, РеА га чалинган беморларни даволашда турли хил антибактериал гуруҳ воситалари қўлланилиши амалиётда жорий қилинган, лекин бу маълумотлар фақатгина биргина дори воситаси учун тегишлидир. Ўрганилаётган муаммога бағишланган адабиётларда РеА ни даволашда антибактериал гуруҳ воситаларининг монотерапияга бағишланган бир қанча тадқиқотлар натижаларини кўришимиз мумкин. Ўтказилган кўпчилик илмий тадқиқот ишларида турли хил антибактериал гуруҳ воситаларининг охириги авлодлари таққосланиб ўрганилган. Маълумки, РеА ни даволашнинг асосий босқичи триггер инфекцияси элиминацияси ва бўғимдаги ўзгаришларни бартараф этишга қаратилган [9]. Касалликни келтириб чиқарувчи микроорганизмга қарши терапия шундан иборатки, микробиологик назорат остида аниқ кўзғатувчини ҳисобга олиб рационал антибактериал терапия ўтказишдир. Жумладан РеА нинг эрта даврларида ва касалликни рецидив ҳолатларида антибактериал терапия анча самаралироқдир. Бироқ, РеА да антибактериал терапияга бағишланган 12 та метаанализ тадқиқот ишлари шуни кўрсатадики, монотерапия ёки унинг комбинациялари РеА нинг ремиссия даврига ва бўғим синдромига таъсир қилмаган [3].

Ҳозирги кунга қадар, илмий изланишлар таҳлилларида хламидия инфекциясига асоцирланган РеА даволаш принциплари апробация қилинган. Таҳлиллар шуни кўрсатадики, антибактериал воситалар билан бирга ўтказиладиган монотерапия фақатгина хламидия инфекциясига асоцирланган ўткир РеА да самаралироқдир. Сурункали РеА да эса унинг самараси етарли эмасдир, бу ўз навбатида бемор организмда касалликни чақирган микроорганизмни ҳаётини фаолияти хусусиятларига ва турли хил иммунологик бузилишларга олиб келади [11]. Жумладан, сурункали персистирланган хламидия

инфекциясини даволашда иммуномодуляторларни қўлланилиши асосли ҳисобланади. РеА даволаш методларини ўрганиш жараёнида соҳа мутахассисларининг фикрича, иммуномодуляторларнинг антибактериал гуруҳ воситалари билан биргаликда қўлланилиши, бўғим синдроминанги қайталаниш частотасини камайишига ва касаллик кўзғатувчисини эрадикациясига ёрдам бериши мумкин [4,9].

Шу билан бирга, даволашда иммуномодуляторлар ва антибактериал гуруҳ воситаларининг бирга қўлланилиши хламидия инфекциясига асоцирланган сурункали реактив артритга чалинган беморларни клиник ва этиопатогенетик даволашга қаратилган, жумладан оғир ногиронликка олиб келувчи касалликларни ривожланишини олдини олиши мумкинлиги ҳақида фикрлар баён этилган [1].

Маълумки, артрит ёки спондилоартритни даволашда, қанчалик зарарланиш ҳолатини инобатга олган ҳолда, олигоартрит шикастланишида ностероид ва стероид яллиғланишга қарши препаратлар қўлланилади. Дарвоқе, сурункали РеАнинг оғир ҳолатларида иммуносупрессив терапиядан фойдаланилади. Сўнгги йиллар тадқиқот илмий ишлари ФНО- $\alpha$  ингибиторлар, ИЛ-6 антагонистларининг РеА терапиясида қўлланилиши потенциал нишонга таъсирлилиги ўрганилмоқда [7].

РеА нинг чўзилган ва сурункали кечишида базис яллиғланишга қарши терапиядан фойдаланилади, хусусан биринчи навбатда сульфасалазин. Сульфасалазин билан олиб борилган илмий ишлар натижаларига асосланган ҳолда шуни айтиб ўтиш жоизки, даволашнинг 48 ҳафтадан сўнг бўғим юзасидаги пайдо бўлган эрозиянинг ўсиши ишончли камайганлигини исботлаган. РеА нинг локал терапияси, нафақат глюкокортикоид воситаларини бўғим ичи ва периартикуляр юборишдан ташқари, синовиал суюқликни эвакуацияси, бўғимларни ирригацияси, димексид эритмасидан ва яллиғланишга

қарши препаратларни (малҳам, крем, геллар) маҳаллий қўллашдан иборатдир [3].

Таъкидлаш жоизки, РеА да ФНО-а ингибиторларни қўллаш доирасида бир қанча илмий текшириш ишлари олиб борилган. Олиб борилган илмий ишлар натижалари шуни кўрсатдики, анъанавий даволашга ген-инженерия биологик воситаларини бирга қўлланилганда, спондилоартрит ривожланган беморларда самарадорлиги сезиларли даражада юқори бўлган. Бундай даволаш методи триггер инфекциясининг реактивациясиз ҳолатида, юқори терапевтик потенциалга эга бўла олади. Юқоридаги келтирилган терапияни ўтказишга бир қанча кўрсатмалар мавжуд бўлиши керак, жумладан, касалликни сурункали кечиши, умуртқа поғонасида яллиғланиш жараёни бўлиши, кўплаб энтезитлар ва дактилитларнинг ривожланганлиги, сульфасалазин, метотрексат ва локал глюкокортикоид воситаларининг самарасизлиги [2]. Ҳозирги кунда, бундай даволаш методига объектив баҳо бериш қийин, чунки етарли назоратли илмий изланишлар ўтказилмаган.

Эътибор қаратиш лозимки, РеАнинг ривожланишида тоғай тўқимасининг деградацияси кузатилади, бу эса протеогликан комплексларнинг шикастланишига ва тоғайнинг сувсизланишига олиб келади. Тоғай тўқимасида модда алмашинуви ўзгаради, яъни анаболик ва катаболик жараёнларнинг мувозанати бузилиб, катаболик жараён устунроқ келади. Натижада, хондроцитларнинг биосинтетик активлиги пасаяди, ҳамда асосий макромолекулаларнинг, яъни протеогликан ва II тип коллаген синтези пасаяди, шу билан бирга патологик I, III, X тип коллаген (қисқа коллаген) синтези ошади. Сўнгра, тоғай матрикси тоғай хужайралари ишлаб чиқарадиган хондроитин сульфат (ХС) ва гиалурон кислотани йўқотади [6].

Ўрганилаётган муаммога бағишланган адабиётлар ҳамда илмий изланишлар таҳлилига кўра, артрозни даволаш комплекс ҳолда, артрозни келтириб чиқарган асосий касалликнинг базис препаратлари узоқ давом этувчи ва систематик бўлиши керак. Шу билан бирга, касалликни босқичини, клиник кечишини, таянч-ҳаракат тизимнинг функционал етишмовчилик даражасини инобатга олиш керак. Медикаментоз ва номедикаментоз даволаш, хусусан физик реабилитацияни (юкламани чегаралаш, тана вазнини камайтириш, зарарланган бўғимларнинг мушаклар кучини ошиши) биргаликда қўлланилганда мақбул ҳисобланади [5].

Кўп йиллардан бери, ревматологик амалиётда хондропротектор гуруҳ воситалари тоғай бўғимининг янгилиниши ва қайта тизилиши, ҳамда касалликни кечишига модифицирланган таъсир кўрсатиш мақсадида кенг қўлланилиб келмоқда. Далилларга асосланган базада артроз даволашда хондроитин сульфат (ХС) ва глюкозамин (ГА) сульфатнинг ўрни катта [8].

Бу гуруҳ воситаларнинг модифицирланган таъсирини баҳолаш учун АҚШ Миллий соғлиқни сақлаш институтида кўп марказли икки гуруҳда паралел

ҳолатда плацебо-назорат клиник текширув илмий ишлар олиб борилган. Айти текширув гонартрозни даволашда ХС ва ГА гидрохлорид, ҳамда уларнинг комбинацияси самарадорлигига бағишланган (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial – GAIT). Олиб борилган илмий текширув натижалари шуни кўрсатадики, ХС ва ГА комбинацияси плацебо гуруҳига нисбатан, тизза бўғимларида енгил ва яққол оғриққа эга бўлган ОА аниқланган беморлар гуруҳида бўғимдаги оғриқ синдроми камайишига самарали таъсир кўрсатган (79,2 ва 54,3% тўғри келган;  $p=0,002$ ) [10,12].

Бироқ бир қатор муаллифлар фикрига кўра, хондропротектор гуруҳ воситаларнинг структур-модифицирланган таъсирини плацебога солиштирилган ҳолда кўрсатиб бера олмаган, фақат даволашдан 2 йилдан сўнг остеоартритнинг эрта даври (рентгенологик II босқичи) бўлган беморларда бўғим тирқишининг торайиши секинлашган.

EULAR баҳолашига кўра, остеоартрит (ОА) ни даволашда ХС энг хавфсиз дори воситаси деб ҳисобланган, унинг токсиклиги 100 балл шкаладан 6 ни ташкил этади. ХС ОА нинг ривожланишида барча патогенетик механизмларига таъсир кўрсата туриб, бўғимнинг турли хил структураси метаболизм жараёнларига таъсир қилади. Бошқача қилиб айтганда, ХС нинг таъсир механизми хондромодифицирланиш (хондропротектор) самарасини кўрсатади, яъни катаболик жараённи пасайтириб, анаболик жараёнларни кучайтиради [3].

ГА фармакодинамикасига кўра ХС га яқинроқдир. ГА сульфат хондроцитларни стимуллади, бу эса ўз навбатида протеогликанларнинг синтезини оширади. ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  ва бошқа яллиғланиш маркерларини ишлаб чиқаришини пасайтиради, NO ҳосилаларини ва лизосомал ферментларини камайтиради (яллиғланишга қарши). ГА ва ХС нинг таъсирлари кўплаб клиник-тадқиқот ишларида ўрганилган, шу тарзда дори воситаларнинг модифицирланган-симптом ва структур-модифицирланган таъсирлари исботланган. 2008 йилда GRADE системадан (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) фойдаланган ҳолда, секин таъсирга эга симптоматик воситаларни баҳолаш натижалари нашр этилган. Бу дори воситаларнинг қўлланилишида хавфи ва фойдали сифатлари ўрганиши асосига таянган ҳолда, тавсиялар кучи ва исботлар сифатига ажратилган. Дарҳақиқат, ГА ва ХС нинг даволашда эришилган натижаларнинг ишончлилики даражаси, ҳамда муолажаларнинг фойда ва хавф нисбатига кўра тавсиялар даражаси-кучли, исботлар сифати - ўрта меъёрдалиги эътироф этилади [12].

2006 йил EULAR сессиясида А. Каһан ва ҳаммуаллифлар STOPP илмий текширув натижаларини намоиш қилишди. Унга кўра, олиб борилган тадқиқотда 622 та гонартроз билан хасталанган беморларни даволашда ХС касалликни зўрайиб боришини секинлаштирган. Яна бир тадқиқот натижасини эътиборга олсак, Luyten F.P. ва ҳаммуаллифлар (2012) ўзларининг метаанализида аналогик

---

хулосаларга келган. ХС нинг 3 йил давомида қўлланилиши, ОА билан чалинган беморларнинг оёқ фалангаларнинг бўғимларида янги эрозияларни пайдо бўлишини олдини олган.

Аксинча, хондропротектор гуруҳ воситаларининг терапевтик хусусиятларига кўп ҳам юқори баҳолаш керак эмас. Чунки улар ёрдамида тоғай тўқимасини бутунлай қайта тиклаб бўлмайди, чуқур дегенератив ўзгаришларга таъсир самараси камлиги ўрганилган. Замонавий қарашларга асосланиб шуни таъкидлаш лозимки, хондропротектор гуруҳ воситалари касалликнинг эрта даврларида қўллаш мақсадга мувофиқдир. Бундай терапиянинг асосий мақсади шундан иборатки, артрозни зўрайиб боришида тоғай тўқимасининг структурасида кутилаётган шикастланишлардан ҳимоя қилиш билан бирга, бўғим синдромининг асосий симптомларини камайтиришга қаратилган. Ҳозирги вақтда, ревматолог мутахассиси етарлича хондропротекторлар арсеналига эга. Бироқ, кўпгина олиб борилган илмий ишлар бўлса ҳам, артроз терапияси муаммоси тўлиқ ҳал этилмаган. Бўғимда деструктив ўзгаришларнинг патогенезида турли хил факторлар роль ўйнайди, бу эса келажакда турли хил таъсир механизмга эга артрозга қарши воситаларнинг комбинирланган ҳолатда қўлланилиши мумкин.

Юқорида баён этилган тадқиқот натижаларига таянган ҳолда таъкидлаш жоизки, дунё бўйича РеА да ривожланган артрозни даволашда хондропротекторларнинг самарасини ўрганишга қаратилган илмий изланишлар долзарб бўлиб ҳисобланади.

**Адабиётлар рўйхатини таҳририятда танишиш мумкин**

#### **РЕАКТИВ АРТРИТНИ ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ПАТОГЕНЕТИК ЁНДАШУВЛАР**

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

*Реактив артритни даволашда, бўғимнинг қанчалик зарарланиш ҳолатини инобатга олган ҳолда, ностероид ва стероид яллиғланишга қарши препаратлар қўлланилади. Сурункали реактив артритнинг оғир ҳолатларида иммуносупрессив терапиядан фойдаланилади. Тадқиқот мақсади ФНО- $\alpha$  ингибиторлар, интерлейкин ингибиторларнинг реактив артритга чалинган беморларнинг терапиясида қўлланилиши потенциал нишонга таъсирлилигини ўрганиш.*

**Калит сўзлар:** реактив артрит, бўғим синдроми, интерлейкин ингибиторлари, антибактериал гуруҳ воситалари, иммуномодуляторлар.





**КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Абдурахимова Л.А., Абдуганиева Э.А.

**SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA GEMOSTAZIOLOGIK NOMUTANOSIBLIK**

Abduraximova L.A., Abduganiyeva E.A.

**COAGULATION PROFILE IN PATIENT WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Abdurahimova L.A., Abduganieva E.A.

*Ташкентский Международный университет Кимё, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии*

**Maqsad:** surunkali obstruktiv o'pka kasalligi bilan og'rigan bemorlarda koagulyatsion tizimning faolligini uchta koagulyatsion markerni o'rganish orqali o'rganish: fibrinogen, eruvchan fibrin monomer komplekslari va D-dimer. **Material va usullar:** Respublika ixtisoslashtirilgan ftiziatriya va pulmonologiya ilmiy-amaliy markazining pulmonologiya bo'limiga yotqizilgan 65 nafar KOAH bilan kasallangan bemorlar kuzatildi. Tekshiruvdan o'tganlar orasida 60 nafar erkak bo'lib, o'rtacha yoshi  $65,4 \pm 1,3$  yoshni tashkil etdi. Surunkali obstruktiv o'pka kasalligi diagnostikasi GOLD ko'rsatmalariga muvofiq o'rnatildi (2016). 22 (33,8%) bemorda og'ir (III) daraja, 43 (66,2%) bemorda o'ta og'ir (IV) daraja bo'lgan. O'pkaning surunkali obstruktiv kasalligi bilan og'rigan bemorlarda kasallikning davomiyligi  $15,23 \pm 1,9$  yil, o'ta og'ir holatlarda -  $15,56 \pm 1,9$  yil. **Natijalar:** 38 (58,5%) bemorda fibrinogen darajasining oshishi kuzatildi; RFMK - 59 da (90,8%), D-dimer gemokoagulyatsiyaning patologik sharoitlari belgisi sifatida, tomir ichiga fibrin cho'kishi bilan birga - 37 (56,9%). **Xulosa:** surunkali obstruktiv o'pka kasalligi bilan og'rigan bemorlarda kuchli koagulyatsion stress holati mavjud bo'lib, ular profilaktika choralari bo'lmasa, giperkoagulyatsiya tufayli trombogenik asoratlarni rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** koagulyatsiya, surunkali obstruktiv o'pka kasalligi.

**Objective:** To study the activity of the coagulation system in patients with chronic obstructive pulmonary disease by studying three coagulation markers: fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes and D-dimer. **Material and methods:** 65 patients with COPD who were undergoing inpatient treatment in the pulmonology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Phthysiology and Pulmonology were observed. Among the examined patients, there were 60 men, the average age was  $65.4 \pm 1.3$  years. The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease was established in accordance with the GOLD recommendations (2016). 22 (33.8%) patients had severe (III) degree, 43 (66.2%) - extremely severe (IV) degree. The disease duration in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease was  $15.23 \pm 1.9$  years, in extremely severe cases -  $15.56 \pm 1.9$  years. **Results:** Increased fibrinogen levels were observed in 38 (58.5%) patients; RFMC - in 59 (90.8%), D-dimer as a marker of pathological states of hemocoagulation, accompanied by intravascular fibrin deposition - in 37 (56.9%). **Conclusions:** Patients with chronic obstructive pulmonary disease have a state of intense coagulation stress, which in the absence of preventive measures can lead to the development of thrombogenic complications due to hypercoagulation.

**Key words:** coagulation, chronic obstructive pulmonary disease.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям, причем отмечается устойчивая тенденция к увеличению ее распространенности. По данным ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место среди причин смерти населения [1]. Крупные эпидемиологические исследования показывают, что основной коморбидной патологией [1] и преобладающей причиной смерти пациентов с ХОБЛ являются сердечно-сосудистые заболевания [4], в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС). Широкое распространение претромботических и тромботических состояний у пациентов с ХОБЛ увеличивает количество и сроков госпитализаций, приводит к значительным экономическим потерям и повышению летальности среди данной группы пациентов.

Интерес представляют оценка количества тромботических катастроф среди пациентов с ХОБЛ и определение роли системы коагуляция в развитии

этих состояний. Данные литературы об изменениях гемостазиологических свойств крови при ХОБЛ немногочисленны, отсутствуют рекомендации по диагностике и профилактике гемостазиологических нарушений у пациентов с ХОБЛ, которые являются актуальными, учитывая, что основной причиной смерти этих пациентов является тромбоз.

К маркерам системы коагуляция относятся продукты деградации фибрина: фибриноген, D-димер, растворимые фибрин-мономерные комплексы. Высокая диагностическая ценность исследования этих маркеров в крови обусловлена их высокой чувствительностью при состоянии гиперкоагуляции, отмеченном в ряде исследований [2].

**Цель исследования**

Изучение активности коагуляционной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких путем изучения трех маркеров коагуля-

ции: фибриногена, растворимых фибрин мономерных комплексов и Д-димера.

#### Материал и методы

В исследование включены 65 пациентов с ХОБЛ, находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии Республиканского специализированного научно-практического центра фтизиатрии и пульмонологии. Среди обследованных было 60 мужчин, средний возраст которых составил  $65,4 \pm 1,3$  года. Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с рекомендациями GOLD (2016). 22 (33,8%) пациента имели тяжелую (III) степень, 43 (66,2%) – крайне тяжелую (IV) степень ХОБЛ. Продолжительность заболевания у пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ составляла  $15,23 \pm 1,9$  года, крайне тяжелой степенью –  $15,56 \pm 1,9$  года. Все пациенты получали стандартную терапию, предусмотренную для лечения обострений ХОБЛ.

Для верификации коморбидного фона использовался вопросник Роуза.

Всем пациентам в первые три дня пребывания в клинике проводились клинично-функциональные исследования в соответствии со стандартами диагностики ХОБЛ, включающие исследование функции внешнего дыхания с бронхолитической пробой и электрокардиографию (ЭКГ). На 3-й день пребывания в клинике определялись целевые параметры коагуляции: уровень фибриногена в сыворотке крови методом Клаусса с использованием набора реагентов «Фибриноген-тест» (РЕНАМ, Россия); раство-

римых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) – о-фенатролиновым методом с использованием наборов «РФМК-тест» (Технология стандарт, Россия); Д-димер определялся методом латексной агглютинации с использованием набора реагентов РЕДИМЕР-Латекс тест (НПО Ренам, Россия).

Для статистического анализа использовали программное обеспечение Statistica 6.0. Взаимосвязь между переменными оценивалась посредством вычисления линейного коэффициента корреляции @ и интерпретировалась по шкале Чеддока. Оценка статистической значимости показателей и достоверности различий между сравниваемыми выборками осуществлялась с использованием критерия Стьюдента при уровне значимости не ниже  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Исследование начальной стадии коагуляционного гемостаза у пациентов с ХОБЛ, оцениваемой по уровню фибриногена в сыворотке крови, выявило его изменчивый характер, при котором наблюдается тенденция к увеличению концентрации фибриногена в зависимости от тяжести функционального класса заболевания: тяжелого (III) и крайне тяжелого (IV), а также состояния сопутствующих заболеваний (табл. 1, 2).

С прогрессированием функционального класса ХОБЛ до крайне тяжелой стадии уровень фибриногена возрастает в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой и в 1,4 раза – по сравнению с пациентами с тяжелым течением ХОБЛ.

Таблица 1

Показатели фибриногена в зависимости от тяжести ХОБЛ

Показатель	Контроль, n=20	ХОБЛ, n=22	ХОБЛ III, n=9	ХОБЛ IV, n=13
Фибриноген, г/л	$3,01 \pm 0,18$	$4,1 \pm 0,21$	$3,4 \pm 0,27$	$4,6 \pm 0,24$
p1-2		$<0,01$		
p1-3			$>0,05$	
p1-4				$<0,01$
p3-4				$<0,01$

На повышение показателя начальной стадии коагуляционного гемостаза, который напрямую зависит от тяжести функционального класса за-

болевания, выраженное влияние оказывают сопутствующие заболевания у больных с ХОБЛ, такие как ишемическая болезнь сердца (табл. 2).

Таблица 2

Показатели фибриногена в зависимости от тяжести ХОБЛ-ИБС

Показатель	Контроль, n=20	ХОБЛ-ИБС, n=43	ХОБЛ III-ИБС, n=16	ХОБЛ IV-ИБС, n=27
Фибриноген, г/л	$3,01 \pm 0,18$	$4,91 \pm 0,22$	$4,11 \pm 0,21$	$5,38 \pm 0,30$
p1-2		$<0,01$		
p1-3			$<0,01$	
p1-4				$<0,01$
p3-4				$<0,01$

У пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС уровень фибриногена был на 19,8% выше, чем больных, страдающих только ХОБЛ. Среди пациентов с тяжелым течением ХОБЛ уровень фибриногена был выше на 20,1%, крайне тяжелым течением – на 17,0%. Это ука-

зывает на высокий риск тромбогенных осложнений у пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно при менее тяжелых функциональных стадиях заболевания, что подтверждается результатами исследований D.M. Mannino [9] и других авторов [7].

В наших исследованиях повышение уровня фибриногена как показателя начальной стадии коагуляционного гемостаза наблюдалось у 38 (58,5%) пациентов с ХОБЛ. В частности, умеренное повышение ( $M \pm 1,65-2\sigma$ ), составляющее  $4,4 \pm 0,02$  г/л, отмечалось у 18,4% пациентов с ХОБЛ; значительное повышение ( $M \pm 2-3\sigma$ ), составляющее  $5,01 \pm 0,06$  г/л, – у 39,5% пациентов; резкое повышение ( $M \pm 3-5\sigma$ ), составляющее  $6,6 \pm 0,29$  г/л, у 26,3%; и очень резкое повышение ( $M \pm \text{более } 5\sigma$ ), составляющее  $7,5 \pm 0,23$  г/л, – у 15,8%.

Исследование промежуточной стадии коагуляционного гемостаза у пациентов с ХОБЛ, оцениваемой

по уровню РФМК в сыворотке крови, который является промежуточным продуктом в образовании нерастворимых фибриновых волокон из фибриногена и может служить независимым молекулярным маркером для выявления образования тромбина и диагностики тромбоза, показало выраженные изменения, направленные на повышение его уровня в зависимости от тяжести функционального класса заболевания: тяжелого (III) и крайне тяжелого (IV), а также сопутствующих заболеваний (табл. 3, 4).

**Таблица 3**

**Показатели РФМК в зависимости от тяжести ХОБЛ**

Показатель	Контроль, n=20	ХОБЛ, n=22	ХОБЛ III, n=9	ХОБЛ IV, n=13
РФМК, мг/100 мл	$4,25 \pm 0,21$	$8,4 \pm 0,53$	$7,4 \pm 0,57$	$9,0 \pm 0,77$
p1-2		<0,01		
p1-3			<0,01	
p1-4				<0,01
p3-4				<0,05

С ухудшением функционального класса ХОБЛ до крайне тяжелой стадии уровень РФМК увеличивается по сравнению с контролем в 2,1 раза, а по сравнению с пациентами с тяжелым течением ХОБЛ – в 1,2 раза. Сопутствующие заболевания, такие как ишемическая

болезнь сердца, еще более значительно влияет на показатель промежуточной стадии коагуляционного гемостаза, который напрямую зависит от тяжести функционального класса заболевания (табл. 4).

**Таблица 4**

**Показатели РФМК в зависимости от тяжести ХОБЛ-ИБС**

Показатель	Контроль, n=20	ХОБЛ-ИБС, n=43	ХОБЛ III-ИБС, n=16	ХОБЛ IV-ИБС, n=27
РФМК, мг/100 мл	$4,25 \pm 0,21$	$10,2 \pm 0,22$	$9,47 \pm 0,50$	$10,69 \pm 0,30$
p1-2		<0,01		
p1-3			<0,01	
p1-4				<0,01
p3-4				<0,01

Отмечено, что у пациентов с ХОБЛ и ИБС уровень РФМК был на 21,4% выше, чем у пациентов, страдающих только ХОБЛ. Среди больных с тяжелым течением ХОБЛ уровень РФМК был выше на 27,6%, а при крайне тяжелом течении – на 18,3%, что указывает на высокий риск тромбообразования у пациентов с коморбидностью и менее выраженной функциональной стадией заболевания.

Результаты исследования показали, что повышение уровня РФМК как раннего маркера гиперкоагуляционных состояний наблюдалось у 59 (90,8%) пациентов с ХОБЛ. Умеренное повышение ( $M \pm 1,65-2\sigma$ ), составляющее  $6,1 \pm 0,01$  мг/100 мл, было зафиксировано у 1,7% пациентов с ХОБЛ; выраженное повышение ( $M \pm 2-3\sigma$ ), составляющее  $6,6 \pm 0,12$  мг/100 мл, – у 6,8%; резкое повышение ( $M \pm 3-5\sigma$ ), составляющее  $8,16 \pm 0,14$  мг/100 мл, – у 33,9%; резко выраженное повышение ( $M \pm \text{более } 5\sigma$ ) РФМК, составляющее  $11,7 \pm 0,31$  мг/100 мл, – у 57,6%.

Д-димер является диагностическим маркером патологических состояний гемокоагуляции, сопровождающихся внутрисосудистым отложением фибрина. Он остается наиболее специфичным показателем, отражающим распад фибриновых сгустков, и его определение позволяет оценить активность фибринолиза и интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Д-димер может использоваться как маркер активации свертывания для доклинического выявления повышенной активности системы гемостаза или риска повторного тромбоза.

Изучение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови у пациентов с ХОБЛ, оцениваемой по уровню Д-димера в сыворотке крови, показало значительное повышение его уровня в зависимости от тяжести функционального класса заболевания (тяжелое (III) и крайне тяжелое (IV)) и состояния коморбидного фона (табл. 5, 6).

Показатели Д-димер в зависимости от тяжести ХОБЛ

Показатель	Контроль, n=20	ХОБЛ, n=22	ХОБЛ III, n=9	ХОБЛ IV, n=13
Д-димер, нг/ мл	50,65±5,95	87,7±0,85	85,74±1,23	89,06±1,06
p1-2		<0,01		
p1-3			<0,01	
p1-4				<0,01
p3-4				<0,01

С ухудшением функционального класса ХОБЛ до крайне тяжелой стадии уровень Д-димера увеличивается в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой и на 3,9% по сравнению с пациентами с тяжелым течением ХОБЛ, что также подтверждено в исследовании А.В. Fogarty и соавт. [8].

Отмечено, что у пациентов с ХОБЛ и ИБС уровень Д-димера был на 15,1% выше, чем у больных, страдающих только ХОБЛ. Среди пациентов с тяжелым те-

чением ХОБЛ и коморбидностью уровень Д-димера был выше на 8,8%, а при крайне тяжелом течении – на 17,9%, что отражает значимость коморбидности для риска внутрисосудистого свертывания крови. Полученные данные согласуются с результатами исследования Е.А. Шелест и соавт. [6], которые также установили, что уровень Д-димера у пациентов с сочетанием ХОБЛ и атеротромбоза значительно выше, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ.

Таблица 6

Показатели Д-димер в зависимости от тяжести ХОБЛ-ИБС

Показатель	Контроль, n=20	ХОБЛ-ИБС, n=43	ХОБЛ III-ИБС, n=16	ХОБЛ IV-ИБС, n=27
Д-димер, нг/ мл	50,65±5,95	100,63±1,25	93,26±1,87	105,01±0,97
p1-2		<0,01		
p1-3			<0,01	
p1-4				<0,01
p3-4				<0,01

Таким образом, что повышение уровня Д-димера как маркера патологических состояний гемокоагуляции, сопровождаемых внутрисосудистым отложением фибрина, отмечалось у 37 (56,9%) больных ХОБЛ, в том числе умеренное повышение ( $M \pm 1,65 - 2\sigma$ ), составляющее 100,5±0,5 нг/мл, – у 59,5%; выраженное ( $M \pm 2 - 3\sigma$ ), составляющее 107,7±1,4 нг/мл, – у 40,5%. Резкого повышения ( $M \pm 3 - 5\sigma$ ) и резко выраженного повышения ( $M \pm$  более  $5\sigma$ ) Д-димера у больных ХОБЛ не зарегистрировано, что расходится с результатами исследования А.Г. Чучалина и соавт. [5], которые не установили повышения уровня Д-димера в крови по сравнению с контрольной группой.

Оценка направленности процесса гемокоагуляции у больных с ХОБЛ показала, что умеренное повышение уровня Д-димера в 59,1% случаев сопровождается повышением содержания фибриногена и в 95,4% – повышением уровня РФМК, а при значительных уровнях его повышения отмечается 100% повышение уровней фибриногена и РФМК.

При исследовании коагуляционного звена гемостаза, прежде всего следует обратить внимание на достоверную разницу в содержании фибриногена, РФМК и Д-димера у пациентов основной и контрольной групп, что говорит о наличии у них активности свертывающей системы и риске развития тромботических состояний. Мы наблюдали также увеличение уровня маркеров коагуляции в плазме крови с утяжелением степени ХОБЛ и при при-

соединении коморбидной патологии в форме ИБС, что может свидетельствовать о взаимореагировании системного воспаления и системы коагуляция. Работы, направленные на исследование причин тромботических осложнений у пациентов с ХОБЛ, а также разработка мер профилактики данных состояний являются перспективным направлением для научных исследований.

Полученные данные позволяют заключить, что у пациентов с ХОБЛ имеется состояние напряженного коагуляционного стресса, что при отсутствии профилактических мероприятий может привести к развитию тромбогенных осложнений вследствие гиперкоагуляции.

#### Литература

1. Журавков Ю.Л., Королева А.А. Современные подходы к диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких с позиций GOLD 2017 года // Воен. мед. – 2017. – №4. – С. 90-92.
2. Зарипов С.И., Тураев И.А., Рахимов С.С. Quality of life in patients with chronic kidney disease receiving program hemodialysis and possible ways of its correction // Мед. журн. Узбекистана. – 2022. – №3 (5).
3. Климкович Н.М., Переславцева Е.Г., Чурина О.Г. Результаты лабораторного скрининга на Д-димер в плазме крови - маркера повышенной активности плазменного гемостаза // Здоровоохр. Дальнего Востока. – 2017. – №4. – С. 29-31.
4. Колесникова Е.Н. Хроническое обструктивное заболевание легких и его сочетание с ишемической болезнью сердца: механизмы прогрессирования и медико-социаль-



ная значимость коморбидности // Sci. Europ. – 2017. – Т. 18, №18. – С. 39-47.

5. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П. и др. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // Клин. мед. – 2015. – Т. 93, №12. – С. 18-23.

6. Шелест Е.А., Шуганов А.Е., Патрушев Л.И., Бокарев И.Н. Тромбофилии и интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, атеротромбозом // Рац. фармакотер. в кардиол. – 2014. – Т. 10, №3. – С. 293-298.

7. Faner R., Agusti A. Fibrinogen and COPD: Now what? // Chron. Obstr. Pulm. Dis. – 2015. – Vol. 2, №1. – P. 1-3.

8. Fogarty A.W., Lewis S.A., McKeever T.M. et al. The Association Between Blood Coagulation Activity and Lung Function: A Population-Based Study // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, №11. – P. e15014.

9. Mannino D.M., Tal-Singer R., Lomas D.A. et al. Plasma fibrinogen as a biomarker for mortality and hospitalized exacerbations in people with COPD // J. COPD. F. – 2015. – Vol. 2, №1. – P. 23-34.

10. Zaripov S.I., Abdurakhmanova N.M. Quality of life of End-Stage Renal Disease (ESRD) patients receiving hemodialysis: influencing factors and approaches to correction // Texas J. Multidisciplin. Studi. – 2023. – Vol. 21. – P. 14-17.

## КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Абдурахимова Л.А., Абдуганиева Э.А.

**Цель:** изучение активности коагуляционной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких путем изучения трех маркеров коагуляции: фибриногена, растворимых фибрин мономерных комплексов и D-димера. **Материал и методы:** под наблюдением были 65 пациентов с ХОБЛ, находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии Республиканского специализированного научно-практического центра фтизиатрии и пульмонологии. Среди обследованных было 60 мужчин, средний возраст –  $65,4 \pm 1,3$  года. Диагноз хронической обструктивной болезни легких был установлен в соответствии с рекомендациями GOLD (2016). 22 (33,8%) пациента имели тяжелую (III) степень, 43 (66,2%) – крайне тяжелую (IV) степень. Продолжительность заболевания у пациентов с тяжелой степенью хронической обструктивной болезни легких составляла  $15,23 \pm 1,9$  года, крайне тяжелой степенью –  $15,56 \pm 1,9$  года. **Результаты:** повышение уровня фибриногена отмечалось у 38 (58,5%) больных; РФМК – у 59 (90,8%), D-димера как маркера патологических состояний гемостаза, сопровождаемых внутрисосудистым отложением фибрина, – у 37 (56,9%). **Выводы:** пациентов с хронической обструктивной болезнью легких имеется состояние напряженного коагуляционного стресса, что при отсутствии профилактических мероприятий может привести к развитию тромбогенных осложнений вследствие гиперкоагуляции.

**Ключевые слова:** коагуляция, хроническая обструктивная болезнь легких.



## ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ТРОМБОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Абдурахимова Л.А., Абдуганиева Э.А., Хакимова Д.У., Мирзаева М.Ф., Исмаилова Р.Н., Файзибоева А.А., Ан А.К., Атаханова З.А., Мелиева Ш., Исмаилова Р.

## SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI BO'LGAN BEMORLARDA TROMBOGENIK BUZILISHLARNING RIVOJLANISHIDAGI FENOTIPIK OMILLAR

Abdurahimova L.A., Abduganieva E.A., Hakimova D.U., Mirzaeva M.F., Ismailova R.N., Fayziboeva A.A., An A.K., Ataxanova Z.A., Melieva Sh., Ismailova R.

## PHENOTYPIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF THROMBOGENIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Abdurakhimova L.A., Abduganieva E.A., Khakimova D.U., Mirzaeva M.F., Ismailova R.N., Fayziboeva A.A., An A.K., Ataxanova Z.A., Melieva Sh., Ismailova R.

Международный университет Кимью, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии

**Maqsad:** fenotipik omillarning «ahamiatlilik og'irligi» ni aniqlash, trombogenik kasalliklar xavfining yuqori muhim parametrlarini va yuqori va maksimal darajani hisobga olgan holda individual va differentsial taktikaning barcha tarkibiy qismlarining umumiyiligini aniqlash. xavf, gemostaz holatining bemorga yo'naltirilgan monitoringini ishlab chiqish va profilaktika choralarini amalga oshirish. **Material va usullar:** kasallikning III-IV bosqichidagi surunkali obstruktiv o'pka kasalligi bo'lgan 123 bemor, shu jumladan surunkali obstruktiv o'pka kasalligi bilan og'rig'an 45 bemor, fenotipik omillar va klinik va laboratoriya ko'rsatkichlarining «ahamiyatli vazni» ni ishlab chiqishga kiritilgan, trombotik patologiya belgilari bo'lmagan trombogenik buzilishlar xavfining yuqori muhim parametrlarini aniqlash, ilgari tashxis qo'yilgan koronar arter kasalligi bilan surunkali obstruktiv o'pka kasalligi bo'lgan 35 bemor va trombotik asoratlar tarixi bo'lgan surunkali obstruktiv o'pka kasalligi bilan kasallangan 42 bemor klinikalariga yotqizilgan. 2017-2018 yillarda Respublika ixtisoslashtirilgan ftiziatriya va pulmonologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi. **Natijalar:** har bir bemor uchun individual xavf hisoblab chiqildi va gemostaz holatining bemorga yo'naltirilgan monitoringini va profilaktika choralarini ishlab chiqish uchun yuqori va maksimal xavf darajasini hisobga olgan holda uni boshqarishning differentsial taktikasi aniqlandi. **Xulosa:** fenotipik omillarning «ahamiatlilik og'irligi» ni aniqlash, trombogenik kasalliklar uchun yuqori muhim xavf parametrlarini aniqlash va shaxsning barcha tarkibiy qismlarining kombinatsiyasi har bir bemor uchun individual xavfni hisoblash va uni boshqarishning differentsial taktikasini aniqlash imkonini beradi. yuqori va maksimal xavf darajasini hisobga olgan holda.

**Kalit so'zlar:** surunkali obstruktiv o'pka kasalligi, trombogen kasalliklar, fenotipik omillar, prognozlar.

**Objective:** Determination of the "weight significance" of phenotypic factors, identification of highly significant parameters of the risk of thrombogenic disorders and the totality of all components of the individual and differentiated tactics of its management taking into account the degree of high and maximum risk, development of patient-oriented monitoring of the state of hemostasis and implementation of preventive measures. **Material and methods:** 123 patients with stage III-IV chronic obstructive pulmonary disease were included in the development of the "weighting significance" of phenotypic factors and clinical and laboratory parameters, and the identification of highly significant parameters of the risk of thrombogenic disorders, including 45 patients with chronic obstructive pulmonary disease without indications of thrombotic pathology, 35 patients with chronic obstructive pulmonary disease with previously diagnosed coronary heart disease and 42 patients with chronic obstructive pulmonary disease with a history of thrombotic complications in their anamnesis, who were undergoing inpatient treatment in the clinics of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology in 2017-2018. **Results:** An individualized risk was calculated for each patient and differentiated tactics of its management were determined taking into account the degree of high and maximum risk, patient-oriented monitoring of the state of hemostasis and preventive measures were developed. **Conclusions:** Determination of the "weight significance" of phenotypic factors, identification of highly significant parameters of thrombogenic disorders risk and the totality of all individual components allow calculating the individualized risk for each patient and determining differentiated tactics of its management taking into account the degree of high and maximum risk.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, thrombogenic disorders, phenotypic factors, predictors.

По данным ВОЗ, в мире хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), которая входит в четверку лидирующих по распространенности неинфекционных заболеваний, в настоящее время страдают 210 млн человек. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,75 млн человек. Установлено, что

смертность среди пациентов с ХОБЛ на 17-й год болезни достигает 96%.

Сердечно-сосудистые катастрофы являются первой по распространенности причиной смерти среди пациентов ХОБЛ, опережая дыхательную недостаточность. Риск сердечно-сосудистой смертно-

сти среди пациентов с повышен в 2-3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев. Смерть происходит во время тяжелых обострений ХОБЛ.

С патогенетической точки зрения ХОБЛ – это хроническое прогрессирующее заболевание, сопровождающееся системным воспалением и персистенцией воспалительного процесса бронхолегочной системы, обеспечивающего высокую концентрацию про- и противовоспалительных биомаркеров, сохраняющихся у пациентов ХОБЛ до 6 месяцев после обострения заболевания.

Маркеры системного воспаления имеют способность повреждать эндотелий сосудов, то приводит к обеднению гликокаликса и обнажению коллагеновых волокон интимы сосудов. При тяжелой степени повреждения эндотелия сосудов в ответ на повреждающее воздействие системного воспаления происходит активация тканевых факторов гемостаза, запускающих каскад коагуляции и активизации агрегации форменных элементов в токе крови. Данное протромбогенное состояние, образующееся в просвете сосуда, является высоким фактором риска развития тромботических катастроф. В доказательство патогенетической связи установлено, что у больных с ХОБЛ, имеющих в течение года 5 обострений и более, риск инфаркта миокарда увеличивается примерно в 5 раз (Donaldson G.C., 2010).

Многочисленные обзоры когортных исследований подчеркивали качественную взаимосвязь индивидуально-типологических характеристик (возраст, пол, курение, соотношение массы тела и роста, тяжесть заболевания, состояние вегетативной нервной системы, уровень артериального давления) с риском развития гиперкоагуляционного дисбаланса [1-29].

Пациенты с ХОБЛ имеют дополнительные отягощающие данное протромботическое состояние механизмы, такие как: а) эритроцитоз, развивающийся в ответ на хроническую гипоксию, приводящий к ухудшению реологии крови; б) высокая артериальная ригидность сосудов, развивающаяся на фоне дисфункции эндотелия; в) тахикардия и, как следствие, повышенная потребность миокарда в кислороде также являются следствием гипоксии; г) высокая коморбидность с ишемической болезнью сердца, что способствует более тяжелому повреждению эндотелия и является дополнительным фактором, повышающим уровень воспалительных маркеров; д) высокая ассоциация с гипертонической болезнью и, как следствие, высокая степень активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, высокая активность симпатической нервной системы, приводящие к сужению просвета сосудов и появлению благоприятных условий для ухудшения реологии крови.

Многие патогенетические особенности заболевания ХОБЛ, способствующие частому развитию тромботических катастроф, как одной из основных причин смерти пациентов, остаются недостаточно ясными, а причины развития претромботических и тромботических состояний как мультифакторного процесса, остаются не изученными.

Повышение коагуляционной направленности гемостаза при ХОБЛ по вышеизложенным причинам обосновывает необходимость активной профилактики тромботических катастроф у этих пациентов, ранней ее диагностики. Ранняя диагностика и профилактика гиперкоагуляционных состояний не предусмотрена существующими стандартами ведения и лечения больных с ХОБЛ.

Ранняя доклиническая диагностика тромбогенных осложнений у больных ХОБЛ должна занимать особое место с позиций как предотвращения развития сердечно-сосудистых катастроф, так и снижения частоты госпитализаций по поводу протромбогенных состояний.

#### **Цель исследования**

Определение «весовой значимости» фенотипических факторов, выделение высоко значимых параметров риска тромбогенных нарушений и совокупность всех составляющих индивидуума и дифференцированной тактику его ведения с учетом степени высокого и максимального риска, разработка пациент-ориентированного мониторинга состояния гемостаза и проведение профилактических мероприятий.

#### **Материал и методы**

В разработку «весовой значимости» фенотипических факторов и клинико-лабораторных параметров, выделения высоко значимых параметров риска тромбогенных нарушений были включены 123 пациента с ХОБЛ III-IV стадии заболевания, в том числе 45 пациентов с ХОБЛ без указаний на тромботическую патологию, 35 пациентов с ХОБЛ, имеющие ранее диагностированную ИБС и 42 пациента с ХОБЛ, имеющих в анамнезе перенесенные в анамнезе тромботические осложнения, находящиеся на стационарном лечении в клиниках РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии в 2017-2018 гг.

У пациентов анализировали 18 параметров и диапазон отклонения по частоте встречаемости в каждой группе. Проводимые клинико-лабораторно-инструментальные исследования включали: сбор анамнеза, клинический осмотр, измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхания, заполнение вопросника на скрининговое выявление ИБС, определение роста-весовых показателей, общий анализ крови, коагулограмму, определение острофазовых показателей.

#### **Результаты исследования**

Используя метод наибольшего правдоподобия, позволяющий оценивать степень риска протромбогенных нарушений, были разработаны индивидуально-типологические, анамнестические, клинические и лабораторные предикторы и маркеры прогноза формирования тромбогенных нарушений (табл. 1).

В результате оценки «весовой значимости» фенотипических детерминант и клинико-лабораторных параметров выделены детерминанты высокой прогностической значимости, обуславливающие повышенный риск развития гиперкоагуляционных состояний, включающие женский пол (коэффициент риска (КР) повышение риска в 1,42 раза), возраст старше 60 лет (КР-1,74), курение с индексом курильщика более

50 пачка/лет (КР-3,13), избыточную массу тела более 25 (КР-3,0), наличие сопутствующих заболеваний гипертонической болезни (КР-2,22) и ИБС (КР-1,44), клиническую IV степень тяжести (КР-1,9), бронхитический тип ХОБЛ (КР-1,42), напряжение адаптационных реакций стресса (КР-12,2), преобладание симпатического типа регуляции вегетативной нервной системы (КР-1,8), повышение индексов воспаления: положи-

тельный С-реактивный белок (КР-1,29) положительный ревмофактор (КР-1,67) и проявления синдрома системного воспалительного ответа (КР-2,6), повышение показателей гемограммы: уровень гемоглобина более 130 г/л (КР-1,3), количества эритроцитов более  $5 \times 10^6$  в 1 мкл (КР-5), гематокрита более 45% (КР-2,23), СОЭ менее 5 мм/ч (КР-2,9) и повышение уровня маркера коагуляции фибриногена более 7,1 г/л (КР-4,8).

**Таблица 1**

**Шкала фенотипических предикторов и биомаркеров риска протромбогенных нарушений у больных ХОБЛ**

Признак и критерий	Частота и частность признака при ХОБЛ без тромботической патологии, n=45		Частота и частность признака при ХОБЛ с ИБС и тромбозами в анамнезе, n=78		К риска	Прогностический коэф-т
	абс.	p1	абс.	p2		
Возраст, лет:						
- 40-50	7	0,16	1	0,013	0,16	-0,08
- 50-60	17	0,38	13	0,17	0,43	-0,36
- >60	21	0,47	64	0,82	1,74	+0,24
Пол:						
- мужской	42	0,93	70	0,9	0,97	-0,01
- женский	3	0,07	8	0,10	1,42	+0,15
Индекс курения: пачка/лет						
- 0-14	17	0,38	7	0,09	0,24	-0,62
- 15-24	11	0,24	4	0,05	0,21	-0,6
- 25-49	10	0,22	29	0,37	1,69	+0,22
- >50	7	0,16	38	0,5	3,13	+0,5
ИМТ:						
- <18,5	8	0,18	3	0,04	0,21	-0,67
- 18,5<-<25	28	0,62	30	0,38	0,62	-0,21
- 25<-<30	4	0,09	21	0,27	3	+0,47
ИМТ>30	5	0,11	24	0,31	2,8	+0,45
Стадия ХОБЛ:						
- III	32	0,71	34	0,44	0,62	-0,21
- IV	13	0,29	43	0,55	1,9	+0,27
Фенотип ХОБЛ:						
- бронхитический	21	0,47	52	0,67	1,42	+0,15
- эмфизематозный	20	0,44	26	0,33	0,75	-0,12
Наличие ГБ:						
- +	12	0,27	46	0,6	2,22	+0,35
- -	33	0,73	32	0,41	0,56	-0,25
Результаты скрининг опроса по выявлению ИБС:						
- P>206 + результат	30	0,67	76	0,97	1,44	+0,15
- P<206 - результат	15	0,33	2	0,026	0,07	-1,15
Тип адаптационной реакции:						
- стресс	1	0,02	19	0,24	12,18	+1,1
- тренировка	34	0,76	37	0,47	0,62	-0,2
- спокойной активации	10	0,22	22	0,28	1,28	+0,1
Тип иннервации вегетативной нервной системы:						
- симпатический	23	0,5	70	0,9	1,8	+0,26
- нормотонический	2	0,04	1	0,013	0,32	-0,5
- парасимпатический	20	0,44	7	0,09	0,20	-0,7



Ревмофактор:						
- +	4	0,09	12	0,15	1,67	+0,22
--	41	0,9	66	0,85	0,94	-0,02
СОЭ, мм/ч						
- ≤5	3	0,07	16	0,21	2,9	+0,5
- 5<->20	25	0,56	32	0,41	0,73	-0,14
- ≥20	17	0,3	30	0,38	1,27	+0,1
СРБ:						
--	14	0,31	31	0,4	1,29	+0,11
- +	31	0,69	47	0,6	0,87	-0,06
ССВО:						
- +	11	0,24	49	0,63	2,6	+0,41
--	34	0,75	29	0,37	0,5	-0,3
Гематокрит, %:						
- <45	31	0,69	24	0,31	0,45	-0,35
- >45	14	0,31	54	0,69	2,23	+0,34
Эритроциты, x10 <sup>6</sup> ,						
- <5	44	0,98	70	0,89	0,91	-0,04
- >5	1	0,02	8	0,1	5	+0,7
Гемоглобин, г/л,						
- <130	32	0,71	48	0,62	0,87	-0,06
- >130	13	0,29	30	0,38	1,3	+0,11
Повышение уровня фибриногена, г/л,						
- умеренное (>4,32 и <4,59)	6	0,13	2	0,026	0,2	-0,7
- выраженное (>4,60 и <5,38)	11	0,24	8	0,1	0,42	-0,37
- резкое (>5,39 и <7,0)	10	0,22	20	0,26	1,17	+0,07
- резко выраженное (>7,1)	2	0,04	15	0,19	4,8	+0,68

Для определения комплексной оценки диапазона развития гиперкоагуляционных состояний нами были рассчитаны максимальные и минимальные коэффициенты отношения правдоподобия по каждому изучаемому критерию.

По десятичному логарифму их произведения определены диапазоны минимального и максимального риска развития тромбогенных нарушений, составившие значения от -5,96 ( $P_{min} = \lg 0,43 \times 0,97 \times 0,62 \times 0,75 \times 0,24 \times 0,21 \times 0,62 \times 0,20 \times 0,94 \times 0,56 \times 0,73$ ) до +6,71 ( $P_{max} = \lg 1,74 \times 1,42 \times 1,9 \times 1,42 \times 3,13 \times 3 \times 12,18 \times 1,8 \times 1,67 \times 2,22 \times 1,4 \times 2,9 \times 1,29$ ).

Этот диапазон был разбит на 3 поддиапазона для характеристики степени риска: минимальный риск – от -5,96 до -1,74; высокий риск – от -1,73 до +2,49; максимальный риск – от +2,5 до +6,72.

Использование метода на практике базируется на рутинных методах обследования пациента, включая опрос и сбор анамнеза, общий анализ крови, определение частоты сердечных сокращений, артериального диастолического давления, наличие калькулятора и навыков врача по расчету некоторых составляющих:

- индекс курения – формула индекса курения предполагает умножение общего стажа курения в годах на показатель ежедневно выкуриваемых сигарет. В расчет принимаются средние данные. Итог следует разделить на 20 – по количеству сигарет в пачке;

- индекс массы тела вычисляется делением массы тела в килограммах на возведенный в квадрат рост в метрах ( $ИМТ = \text{кг}/\text{м}^2$ );

- индекс напряженности адаптации (индекс Гаркави – ИГ) определяется путем расчета отношения количества лимфоцитов к количеству сегментоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле. Вычисление индекса производится по формуле:  $ИГ = \text{лимфоциты}/\text{сегментоядерные нейтрофилы}$ . При  $ИГ \leq 0,3$  – реакция стресса, при  $>0,3$  и  $<0,5$  – реакция тренировки, при  $>0,5$  и  $<0,7$  – реакция активации;

- индекс Кердо – показатель, использующийся для оценки деятельности вегетативной нервной системы. Индекс вычисляется по формуле:

$\text{индекс Кердо} = 100 \times (1 - \text{ДАД}/\text{пульс})$ , где: ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); пульс – частота пульса (уд. в мин.). При  $ИК > 0$  – симпатический тип, при  $ИК = 0$  – нормотонический, при  $ИК < 0$  – парасимпатический тип.

- ССВО – синдром системного воспалительного ответа правомочен в случае наличия как минимум двух следующих критериев:

- температура тела  $\geq 38^\circ\text{C}$  или  $\leq 36^\circ\text{C}$ ,
- частота сердечных сокращений  $\geq 90/\text{мин}$ ,
- частота дыхания  $\geq 20/\text{мин}$ ,
- лейкоцитоз ( $\geq 12000/\mu\text{л}$ ) или лейкопения ( $\leq 4000/\mu\text{л}$ ) либо более 10% незрелых форм;
- сумма баллов по вопроснику Роузе на скрининговое выявление ИБС.

Дальнейшим этапом специалисты, используя предлагаемую шкалу, суммируют коэффициенты риска по каждому признаку и критерию. Полученная сумма определяет риск в соответствии с установленным диапазоном: минимальный риск –

от -5,96 до -1,74; высокий риск – от -1,73 до + 2,49; максимальный риск – от +2,5 до +6,72.

Приводим примеры по расчету индекса индивидуального риска для формирования групп риска.

**Пример 1.** Больная М.Н., 63 года (прогностический коэффициент (Пк) +0,24), женщина (Пк +0,15). И/б №1197/482.

Диагноз: Хроническая обструктивная болезнь IV (Пк+0,27), крайне тяжелое течение, бронхитический тип (Пк+0,15), фаза среднетяжелого обострения. Выявлено коморбидное заболевание ИБС. Стабильная стенокардия напряжения. ФК 3, что подтвердилось при скрининговом опросе по Роуз 30 баллов (Пк+0,15). Имеется гипертоническая болезнь (Пк+0,35).

Из анамнеза: курила 35 лет по 20 сигарет в сутки (индекс курения 35 пачка/лет (Пк+0,22)). Масса тела пациентки 80 кг, рост 168 см (ИМТ 28,3 кг/м<sup>2</sup> (Пк+0,47)).

Тип адаптационной реакции, рассчитанный по гематологическим параметрам, соответствует реакции стресса (Пк+1,1). Отмечено преобладание парасимпатикотонического типа иннервации вегетативной нервной системы (Пк-0,7).

По клинко-лабораторным и функциональным анализам: ревмофактор – отр. (Пк -0,02); С-реактивный белок – отр. (Пк -0,06). Отмечен факт положительных данных за наличие компонентов ССВО (Пк+0,41).

Гемограмма: Нв – 120 г/л (Пк -0,35); эр. – 3,8x10<sup>6</sup> в 1 мл (Пк-0,04); СОЭ – 19 мм/ч (Пк-0,14). Гематокрит

– 55% (Пк+0,34), уровень фибриногена – 5,3 г/л (Пк -0,37).

Индекс индивидуального прогноза у больной, рассчитанный по сумме прогностических коэффициентов, составил +2,17, что соответствует высокой степени риска развития тромбогенных нарушений.

В подтверждение данного прогноза больной проведен комплекс дообследования с определением биохимических маркеров коагуляции (РФМК, Д-димер), маркеров дисфункции эндотелия (фактор Виллебранда), ЭКГ и ЭхоКГ и доплерографического исследования сосудов нижних конечностей. По результатам обследования отмечено повышение уровня РФМК до 10 мг/100 мл, уровня Д-димера до 100 нг/мл, активности фактора Виллебранда до 134%. ЭКГ: синусовая тахикардия, дистрофические изменения в миокарде. ЭхоКГ: наличие очагов снижения локальной сократимости в стенке левого желудочка.

Таким образом, представленный нами прогноз подтвердился у больной наличием прокоагулянтного состояния крови, подтвержденного высоким уровнем РФМК и фактора Виллебранда. Выявленные при ЭхоКГ изменения могут свидетельствовать о наличии тромботических состояний в анамнезе.

Достоверность предложенной прогностической шкалы риска оценена нами в рамках изучения параметров гемостазиограммы, включая параметры фибриноген, РФМК, Д-Димер и фактор Виллебранда, и встречаемости их нарушений в когорте пациентов с различным риском (табл. 2).

**Таблица 2**

**Частота встречаемости повышения параметров протромботических нарушений в зависимости от прогнозируемого риска, %**

Показатель/градация	Низкий риск, n=24	Высокий риск, n=25	Максимальный риск, n=20
Повышение уровня фибриногена, г/л: - умеренное (>4,32 и <4,59) - выраженное (>4,60 и <5,38) - резкое (>5,39 и <7,0) - резко выраженное (>7,1) - повышенный уровень P1-2 P1-3 P2-3	6 (25,0±9,0) 4 (16,7±7,8) - - 10 (41,7±10,3)	8 (32,0±9,5) 6 (24,0±8,7) 6 (24,0±8,7) - 20 (80,0±8,2) <0,01	2 (10,0±6,9) 2 (10,0±6,9) 8 (40,0±11,2) 8 (40,0±11,2) 20 (100%) <0,001 <0,05
Повышение содержания РФМК, мг/100 мл: - умеренное (>5,9 и <6,1) - выраженное повышение (>6,2 и <7,1) - резкое повышение (>7,2 и <9,0) - резко выраженное повышение (>9,1) - повышенный уровень P1-2 P1-3 P2-3	10 (41,7±10,3) 2 (8,3±5,7) 1 (4,2±4,2) - 13 (54,2±10,4)	10 (40,0±10,0) 6 (24,0±8,7) 4 (16,0±7,5) - 20 (80,0±8,2) <0,05	1 (5,0±5,0) 1 (5,0±5,0) 8 (40,0±11,2) 10 (50,0±11,5) 20 (100%) <0,001 <0,05
Повышение уровня Д-димера: - умеренное (>93,9 и <103,09) - выраженное (>103,09 и <129,31) - резкое (>129,31 и <181,75) - резко выраженное (>181,75) - повышенный уровень P1-2 P1-3 P2-3	8 (33,3±9,8) 5 (20,8±8,4) 1 (4,2±4,2) - 13 (54,2±10,4)	6 (24,0±8,7) 6 (24,0±8,7) 8 (32,0±9,5) 1 (4,0±4,0) 21 (84,0±7,5) <0,01	1 (5,0±5,0) 1 (5,0±5,0) 4 (20,0±9,2) 14 (70,0±10,5) 20 (100%) <0,001 <0,05

Повышение уровня фактора Виллебранда:			
- умеренное (>107,16 и <111,21)	5 (20,8±8,4)	8 (32,0±9,5)	2 (10,0±6,9)
- выраженное (>111,21 и <122,79)	2 (8,3±3,7)	9 (36±9,7)	1 (5,0±5,0)
- резкое (>122,79 и <145,95)	1 (4,16±4,2)	4 (16±7,5)	8 (40,0±11,2)
- резко выраженное (>145,95)	-	1 (4,0±4,0)	9 (45±14,1)
P1-2	8 (34,8±9,9)	22 (91,7±5,6)	20 (100%)
P1-3		<0,01	
P2-3			<0,001 <0,05

Как видно из полученных результатов, у лиц с максимальным риском, рассчитанным по разработанной нами шкале, отмечается 100% встречаемость повышенных показателей фибриногена, РФМК, Д-димера и фактора Виллебранда, подчеркивающих крайне высокую гиперкоагуляционную настроенность с резким и резко выраженным повышением уровня показателей в 80-90% случаев. У лиц с высоким риском отмечается 80-84% встречаемость повышенных показателей фибриногена, РФМК, Д-димера и фактора Виллебранда с резким и резко выраженным повышением уровня показателей в 24-40% случаев. У лиц с низким риском отмечается встречаемость повышенных показателей фибриногена, РФМК, Д-димера и фактора Виллебранда в 42-54% случаев и лишь при умеренном и выраженном повышении коагуляционных параметров.

#### Выводы

1. Использование разработанной шкалы индивидуально-типологических характеристик и рутинных клинико-лабораторных параметров с количественной оценкой риска протромботических нарушений у больных ХОБЛ позволит сформировать у специалистов повышенную настороженность в отношении рисков коагуляционной направленности гемостаза при ХОБЛ, которая отмечается у 4 из 10 больных с минимальным и у 8 из 10 пациентов с высоким диапазоном риска и обосновать их действия в рамках активной профилактики тромботических катастроф у данной категории пациентов.

2. Определение «весовой значимости» фенотипических факторов, выделение высоко значимых параметров риска тромбогенных нарушений и совокупность всех составляющих индивидуума позволяют рассчитать индивидуализированный риск для каждого пациента и определить дифференцированную тактику его ведения с учетом степени высокого и максимального риска, разработать пациент-ориентированный мониторинг состояния гемостаза и проведение профилактических мероприятий, которые должны быть широко рекомендованы в стандартах ведения больных с ХОБЛ.

#### Литература

1. Амиджанова Х.Г., Кауров Б.А. Старение, возраст зависимые болезни и некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста // *Клин. мед.* – 2011. – №3. – С. 21-26.  
 2. Арлыт А.В., Ивашев М.Н., Савенко И.А. Влияние никотина на кровообращение мозга // *Междунар. журн. прикл. и фундамент. иссл.* – 2013. – №11-2. – С. 90-91.  
 3. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Бочарова Н.В. Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза и состав жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов при

хронической обструктивной болезни легких // *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* – 2014. – №4 (71). – С. 53-59.

4. Дударев А.А., Дударев А.А., Дударев В.А. Состояние системы гемостаза при синдроме системного воспалительного ответа у больных с эмпиемой плевры // *Фундамент. иссл.* – 2014. – №10-10. – С. 1929-1932.

5. Кретова Е.Ю. Нарушения системы гемостаза в различные возрастные периоды у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2008. – 23 с.

6. Лиханов О.В. Особенности регуляторных механизмов тромбоцитарного гемостаза при хронической обструктивной болезни легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 22 с.

7. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Сравнительная клинико-функциональная характеристика бронхитического и эмфизематозного фенотипов хронической обструктивной болезни лёгких // *Сибирский мед. журн.* – 2011. – №6. – С. 36-39.

8. Черешнева В.А., Литвицкий П.Ф., Цыган В.Н. Клиническая патофизиология. – СПб: СпецЛит, 2015. – С. 270-272.

9. Ясаманова Т.И., Мартынов М.Ю., Галкина С.И. Влияние курения табака на тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз // *Вопросы наркологии.* – 2009. – №5. – С. 23-29.

10. Al-Lami F., Mousa A. Prevalence of undetected, untreated, and uncontrolled hypertension among attendants of primary health care centers in nasiriya city, Iraq // *Proceedings of the 61st Annual Epidemic Intelligence Service Conference (EIS '12)*; April 2012. – Atlanta, Ga, USA. Centers for Disease Control and Prevention. – P. 99.

11. Bezemer I.D., Bare L.A., Doggen C.J. Gene variants associated with deep vein thrombosis // *J.A.M.A.* – 2008. – Vol. 299. – P. 1306-1314.

12. Bezemer I.D., Arellano A.R., Tong C.H. et al. Malmö, factor IX and deep vein thrombosis // *Haematologica.* – 2009. – Vol. 94. – P. 693-699.

13. Bucciarelli P., Mannucci P.M. The hemostatic system through aging and menopause // *Climacteric.* – 2009. – Vol. 12 (Suppl. 1). – P. 47-51.

14. Bushnell C., McCullough L.D., Awad I.A. et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* – 2014.

15. Charchar F.J., Bloomer L.D., Barnes T.A. et al. Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 915-22.

16. Davis C.M., Fairbanks S.L., Alkayed N.J. Mechanism of the sex difference in endothelial dysfunction after stroke // *Transl. Stroke Res.* – 2013. – Vol. 4, №4. – P. 381-389.

17. Fogarty A.W., Lewis S.A., McKeever T.M. et al. The Association Between Blood Coagulation Activity and Lung Function: A Population-Based Study // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, №11. – P. e15014.

18. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. Ghidul European de Prevenție a Bolilor Cardiovasculare în Practica Clinică Revista // *Română de Cardiol.* – 2007. – Vol. XXII, №4. – P. 370-418.

19. Hasan Z.N., Hussein M.Q., Haji G.F. Hypertension as a risk factor: is it different in ischemic stroke and acute myocardial infarction comparative cross-sectional study? // *Int. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 701029.

20. Lijfering W.M., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C. Risk factors for venous thrombosis current understanding from an epidemiological point of view // *Brit. J. Haematol.* – 2010. – Vol.

149. – P. 824-833.

21. Mari D., Coppola R., Provenzano R. Hemostasis factors and aging // Exp. Gerontol. – 2008. – Vol. 43, №2. – P. 66-73.

22. Mari D., Ogliairi G., Castaldi D. et al. Hemostasis and ageing // Immun. Ageing. – 2008. – Vol. 5. – P. 12.

23. Napoleone E., Di Santo A., Amore C. et al. Leptin induces tissue factor expression in human peripheral blood mononuclear cells: a possible link between obesity and cardiovascular risk? // J. Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 5, №7. – P. 1462-1468.

24. Rembek M., Goch A., Goch J. The clinical course of acute ST-elevation myocardial infarction in patients with hypertension // Kardiol. Polska. – 2010. – Vol. 68, №2. – P. 157-163.

25. Roy-O'Reilly M., McCullough L.D. Sex Differences in Stroke: The Contribution of Coagulation // Exp. Neurol. – 2014. – Vol. 259. – P. 16-27.

26. Schiele F., Meneveau N., Seronde M.F. et al. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes // Euro Heart J. – 2010. – Vol. 31, №3. – P. 290-297.

27. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W. et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE // Euro Heart J. – 2010. – Vol. 31, №7. – P. 883-891.

28. Sin D., Wu L., Man P. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality // Chest. – 2005. – V. 127. – P. 1952-1959.

29. Steffen L.M., Cushman M., Peacock J.M. et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology // J. Thromb. Haemost. – 2009. – Vol. 7, №5. – P. 746-751.

#### **ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ТРОМБОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Абдурахимова Л.А., Абдуганиева Э.А., Хакимова Д.У., Мирзаева М.Ф., Исмаилова Р.Н., Файзиева А.А., Ан А.К., Атаханова З.А., Мелиева Ш., Исмаилова Р.

**Цель:** определение «весовой значимости» фенотипических факторов, выделение высоко значимых параметров риска тромбогенных нарушений и сово-

купность всех составляющих индивидуума и дифференцированной тактику его ведения с учетом степени высокого и максимального риска, разработка пациент-ориентированного мониторинга состояния гемостаза и проведение профилактических мероприятий. **Материал и методы:** в разработку «весовой значимости» фенотипических факторов и клинико-лабораторных параметров, выделения высоко значимых параметров риска тромбогенных нарушений были включены 123 пациента с хронической обструктивной болезнью легких III-IV стадии заболевания, в том числе 45 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без указаний на тромботическую патологию, 35 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющие ранее диагностированную ИБС и 42 пациента с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих в анамнезе перенесенные в анамнезе тромботические осложнения, находящиеся на стационарном лечении в клиниках РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии в 2017-2018 гг. **Результаты:** рассчитан индивидуализированный риск для каждого пациента и определена дифференцированную тактику его ведения с учетом степени высокого и максимального риска, разработать пациент-ориентированный мониторинг состояния гемостаза и проведение профилактических мероприятий. **Выводы:** определение «весовой значимости» фенотипических факторов, выделение высоко значимых параметров риска тромбогенных нарушений и совокупность всех составляющих индивидуума позволяют рассчитать индивидуализированный риск для каждого пациента и определить дифференцированную тактику его ведения с учетом степени высокого и максимального риска.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, тромбогенные нарушения, фенотипические факторы, предикторы.





## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕМЕНТАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРОВОДИМОГО У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА

Абдурахимова Л.А., Мухамеджанова Н.И., Каримова Н.М., Плугарь В.И., Мухамеджанова Д.И.

### REVMATOID ARTRITLI BEMORLARDA QO'SHIMCHA DAVOLASHNING GEMOSTAZ PARAMETRLARIGA TA'SIRI

Abdurahimova L.A., Mukhamedjanova N.I., Karimova N.M., Plugar V.I., Mukhamedjanova D.I.

### EFFECT OF COMPLEMENTARY TREATMENT CARRIED OUT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON HEMOSTASIS INDICES

Abdurakhimova L.A., Mukhamedzhanova N.I., Karimova N.M., Plugar V.I., Mukhamedzhanova D.I.

Ташкентский международный университет Кимё, Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, М-клиника

**Maqsad:** artikulyar (tizimli) ko'rinishdagi revmatoid artrit, shu jumladan vaskulit bilan og'rigan bemorlarda dorivor zuluk sekretsiyasining endotelial gemostaz holatiga ta'sirini, gemostazning ayrim ko'rsatkichlarini o'rganish. **Material va usullar:** "M-Clinic" MMCda ambulator davolanayotgan 35 nafar bemor tekshirildi. Bemorlar ikki guruhga bo'lingan: 1-guruhdagi 16 bemor asosiy terapiya, 2-guruhdagi 19 bemor qo'shimcha ravishda har kuni 5 seans miqdorida hirudoterapiya oldi. **Natijalar:** davolashdan oldin ikkala guruhdagi bemorlarning 69,1 foizida giperkoagulyatsiya kuzatildi: faollashtirilgan qisman trombin vaqtining qisqarishi, protrombin vaqtining pasayishi, fibrinogen darajasining oshishi. Davolash fonida, hirudoterapiya revmatoid artritning kompleks terapiyasiga kiritilganda, gemostazning ba'zi ko'rsatkichlari normallashtirildi: faollashtirilgan qisman trombin vaqti sezilarli darajada uzaytirildi (1,5 marta), fibrinogen darajasi (1,25 marta) kamaydi. Faqat asosiy terapiya olgan bemorlar guruhida gemostazda sezilarli yaxshilanish kuzatilmadi. **Xulosa:** olingan ma'lumotlar hirudoterapiya fonida yallig'lanish jarayonining faolligining pasayishi va gemostaz jarayonlarining normallashtirishini ko'rsatishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, hirudoterapiya, gemostaz.

**Objective:** To study the effect of medicinal leech secretion on the state of endothelial hemostasis, some hemostasis indices in patients with rheumatoid arthritis with extra-articular (systemic) manifestations, including vasculitis. **Material and methods:** 35 patients who were undergoing outpatient treatment at the MMC "M-clinic" were examined. The patients were divided into two groups: 16 patients of the 1st group received basic therapy, 19 patients of the 2nd group additionally underwent hirudotherapy in the amount of 5 sessions every other day. **Results:** Before the treatment, 69.1% of patients in both groups had hypercoagulation: shortening of activated partial thrombin time, decrease in prothrombin time, increase in fibrinogen level. During the treatment, with the inclusion of hirudotherapy in the complex therapy of rheumatoid arthritis, normalization of some hemostasis parameters occurred: activated partial thrombin time was significantly prolonged (by 1.5 times), the fibrinogen level decreased (by 1.25 times). In the group of patients who received only basic therapy, no significant improvement in hemostasis parameters was observed. **Conclusions:** The obtained data may indicate a decrease in the activity of the inflammatory process and normalization of hemostasis processes against the background of hirudotherapy.

**Key words:** rheumatoid arthritis, hirudotherapy, hemostasis.

В последние годы наблюдается повышение интереса к альтернативным методам лечения различных терапевтических заболеваний, что связано с недостаточной эффективностью стандартных терапевтических подходов и относительно высокой вероятностью развития различных осложнений, вызванных медикаментозным лечением. Альтернативные методы лечения описываются термином «комплементарная медицина» (от лат. complementum – дополнение), под которым понимают совокупность методов и видов лечения, дополняющих официально признанные методы и протоколы [2]. С этим термином во многом связаны понятия «альтернативная медицина», «традиционная медицина», «народная медицина» и проч. Следует отметить, что методы комплементарной медицины включают как лечебные, так и профилактические мероприятия. С комплементарной медициной часто связывают термин «натуропатия», под которым по-

нимают профилактику и лечение заболеваний с использованием природных факторов [1,2].

Одним из часто используемых и наиболее известных методов комплементарной медицины является гирудотерапия – способ лечения различных заболеваний с помощью медицинских пиявок (*Hirudo medicinalis*). Наиболее подробно изучены эффекты самого известного вещества в составе слюны медицинской пиявки – гирудина, который по своей структуре является группой гомологичных пептидов. Гирудин представляет собой специфический ингибитор тромбина, при соединении с которым он образует неактивный прочный комплекс, блокируя превращение фибриногена в фибрин.

Возможности гирудотерапии при аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани до конца не изучены. Одним из наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваний является ревматоидный артрит (РА) – заболевание, поражающее в ос-

новном лиц молодого возраста, характеризующееся агрессивностью течения, неуточненностью этиопатогенеза [12]. Распространенность РА в популяции колеблется от 0,5 до 1%, через 10-15 лет от начала болезни около 90% пациентов теряют трудоспособность, а 1/3 становится инвалидами, более 25% больных нуждаются в дорогостоящем консервативном или оперативном лечении [13].

Для РА характерно разнообразие вариантов начала заболевания. В большинстве случаев заболевание начинается с полиартрита, реже с моно- и олигоартрита. Патологию сердечно-сосудистой системы при РА обычно связывают как с формированием макро- и микрососудистых изменений (васкулит, фиброз, гиалиноз и фибриноидный некроз), так и с развитием ревматоидного миокардита, гранулематозного эндокардита и кардиосклероза [3,4]. Свой весомый вклад вносит и коморбидная патология в виде изменений сосудистой стенки у больных РА, формирующихся при атеросклерозе и артериальной гипертензии [5,6]. В генезе эндотелиальной дисфункции при РА основная роль принадлежит прямому поражению сосудов, в основе которого лежит иммунное воспаление [6,14]. Имеются немногочисленные данные, указывающие на роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе РА [9], вместе с тем, механизмы эндотелиальной дисфункции, способы патогенетической коррекции до сих пор не изучены.

Несмотря на комплексность подходов к коррекции расстройств у больных РА, основным методом лечения остается медикаментозное, которое зачастую характеризуется множеством побочных эффектов, осложнений, высокой стоимостью, формированием резистентности к препаратам [7,8,10].

Гирудотерапия стала чаще использоваться в ревматологической практике как метод, характеризующийся поливалентным действием, безопасный и экономически выгодный.

#### Цель исследования

Изучение влияния секрета медицинской пиявки на состояние гемостаза эндотелия [11], некоторые по-

казатели гемостаза у больных РА с внесуставными (системные) проявлениями, в том числе с васкулитами.

#### Материал и методы

Обследованы 35 пациента, находившихся на амбулаторном лечении в ММЦ «М-клиник». Оценка влияния гирудотерапии на показатели гемостаза крови пациентов была проведена в ходе контролируемого исследования. Изучение гемостаза осуществлялось на гемостазиологическом анализаторе фирмы Sysmex (Япония). Биоматериалы на исследование получали натошак в вакуумные контейнеры с наполнителем 3,2% цитратом натрия.

Пациенты были разделены на две группы: 16 пациентов 1-й группы получали базисную терапию, 19 больным 2-й группы дополнительно проводилась гирудотерапия в количестве 5 сеансов через день.

Для оценки динамики некоторых показателей гемостаза у всех больных до и после лечения определяли время свертывания крови, длительность кровотечения, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), уровень фибриногена.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи электронных таблиц Excel 2000 для Windows, применялся t-критерий Стьюдента.

#### Результаты и обсуждение

До начала лечения у 69,1% пациентов обеих групп отмечалась гиперкоагуляция: укорочение АЧТВ, уменьшение протромбинового времени, увеличение уровня фибриногена. При изучении динамики показателей гемостаза на фоне проводимого лечения было установлено, что при включении в комплексную терапию РА гирудотерапии происходила нормализация некоторых показателей гемостаза: достоверно удлинялось АЧТВ (в 1,5 раза), уменьшался уровень фибриногена (в 1,25 раза) (таблица). В группе больных, получавших только базисную терапию, достоверного улучшения показателей гемостаза не наблюдалось.

Таблица

Показатели гемостаза больных РА на фоне базисной терапии (числитель) и лечения с использованием гирудотерапии (знаменатель)

Показатель	Референсный показатель	До лечения	После лечения
МНО, %	0,85-1,25	$1,48 \pm 0,65$ $1,46 \pm 0,45$	$2,31 \pm 0,63^*$ $3,4 \pm 1,69^*$
АЧТВ, с	21,5-32,65	$25,54 \pm 2,5$ $21,5 \pm 32$	$34,02 \pm 5,1^*$ $31,24 \pm 6,1^*$
Фибриноген, г/л	2,0-4,0	$0,94 \pm 0,42$ $0,83 \pm 0,12$	$0,73 \pm 0,29^*$ $0,63 \pm 0,19^*$
ПТИ, %	75-135	$95,89 \pm 12,6$ $94,34 \pm 5,1$	$97,87 \pm 9,9^*$ $93,1 \pm 4,0^*$

Примечание. \* -  $p < 0,05$ .

Наблюдаемая при РА гиперкоагуляция тесно взаимосвязана с эндотелиальной дисфункцией и воспалением. Мы наблюдали высокую клиническая эффективность и положительные эффекты гирудотерапии на состояние эндотелия и гемостаз у

больных ревматоидным артритом. После курса гирудотерапии у пациентов наступило статистически значимое улучшение. Очевидно, что данные факты могут свидетельствовать об уменьшении активно-

сти воспалительного процесса и нормализации процессов гемостаза на фоне гирудотерапии.

#### Литература

1. Василенко А.М. Комплементарная медицина: пора определиться в терминологии // Вестн. восст. мед. – 2009. – №2. – С. 16-20.
2. Василенко А.М., Шарипова М.М., Лузина К.Э. Комплементарная медицина в современном здравоохранении // Вестн. Росздравнадзора. – 2011. – №2. – С. 67-72.
3. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экол. человека. – 2008. – №6. – С. 58-68.
4. Жернов В.А., Зубаркина М.М. Медицинская реабилитация гиперлипидемий // Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т. 15, №1-4. – С. 369-370.
5. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2014. – №310. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru> (дата обращения: 08.04.2015).
6. Использование метода гирудотерапии в практическом здравоохранении: Метод. рекомендации. – М., 2002. – 78 с.
7. Кузнецова Л.П. Гирудотерапия в лечении хронической сердечной недостаточности у больных ИБС с нормальным и повышенным артериальным давлением: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 29 с.
8. Кузнецова Л.П., Люсов В.А., Волов Н.А. и др. Место гирудотерапии в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности // Рос. кардиол. журн. – 2008. – №2. – С. 28-30.
9. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г. и др. Растворимые молекулы адгезии при ревматоидном артрите // Тер. арх. – 1999. – №5. – С. 17.
10. Насонов Е.Л., Сура В.В. Взаимосвязь аутоиммунной и иммунокомплексной патологии: Современное состояние проблемы // Тер. арх. – 1989. – №10. – С. 4-10.
11. Пospelова М.Л. Влияние гирудотерапии на состояние липидного спектра крови у пациентов с гемодинамически значимыми атеросклеротическими поражениями артерий шеи и мозга // Соврем. пробл. науки и образования. – 2011. – №6. – С. 15.
12. Пospelова М. Л. Возможности гирудотерапии пациентов со стенозами и окклюзиями артерий шеи и мозга // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2010. – №2. – С. 72-75.
13. Пospelова М.Л., Барнаулов О.Д. Влияние гирудотера-

пии на показатели плазменного звена гемостаза у пациентов с тромбозами окклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий и без таковых // Фундамент. иссл. – 2012. – №10. – С. 99-102.

14. Hladovek A. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiologia bohemoslovaca. – 1978. – Vol. 27. – P. 140-144.

#### ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕМЕНТАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРОВОДИМОГО У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА

Абдурахимова Л.А., Мухамеджанова Н.И., Каримова Н.М., Плугарь В.И., Мухамеджанова Д.И.

**Цель:** изучение влияния секрета медицинской пиявки на состояние гемостаза эндотелия, некоторые показатели гемостаза у больных ревматоидным артритом с внесуставными (системные) проявлениями, в том числе с васкулитами. **Материал и методы:** обследованы 35 пациента, находившихся на амбулаторном лечении в ММЦ «М-клиник». Пациенты были разделены на две группы: 16 пациентов 1-й группы получали базисную терапию, 19 больным 2-й группы дополнительно проводилась гирудотерапия в количестве 5 сеансов через день. **Результаты:** до начала лечения у 69,1% пациентов обеих групп отмечалась гиперкоагуляция: укорочение активированного частичного тромбинового времени, уменьшение протромбинового времени, увеличение уровня фибриногена. На фоне проводимого лечения при включении в комплексную терапию ревматоидного артрита гирудотерапии происходила нормализация некоторых показателей гемостаза: достоверно удлинялось активированное частичное тромбиновое время (в 1,5 раза), уменьшался уровень фибриногена (в 1,25 раза). В группе больных, получавших только базисную терапию, достоверного улучшения показателей гемостаза не наблюдалось. **Выводы:** полученные данные могут свидетельствовать об уменьшении активности воспалительного процесса и нормализации процессов гемостаза на фоне гирудотерапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, гирудотерапия, гемостаз.



## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ANTI-CD74 ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ

Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С.

### ANKILOZAN SPONDILITDA ANTI-CD74NING KLINIK VA DIAGNOSTIK AHAMIYATI

Abdurahmonova N.M., Axmedov X.S.

### CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF ANTI-CD74 IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** anti-CD74 ning tarqalishi, diagnostik rolini o'rganish va o'zbek populyatsiyasida ankilozan spondilit bilan og'rigan bemorlarda uning davomiyligi, klinik belgilari, rentgenologik bosqichi, kasallikning faolligi bilan bog'liqligini aniqlash. **Material va usullar:** 2020-2023 yillarda. Toshkent shahar 3-shahar klinik shifoxonasi va Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasida ankilozan spondilit tashxisi qo'yilgan 176 nafar bemor tibbiy ko'rikdan o'tkazildi, shundan 148 nafari erkak va 28 nafari ayollardir. Nazorat guruhi o'xshash yoshdagi 50 nafar sog'lom ko'ngillilardan iborat edi. AS tashxisi AS diagnostikasi uchun o'zgartirilgan Nyu-York mezonlariga muvofiq amalga oshirildi. Bemorlarning o'rtacha yoshi  $36,2 \pm 5,1$  yoshni, kasallikning o'rtacha davomiyligi  $7,8 \pm 1,46$  yilni tashkil etdi. Tekshiruvdan o'tganlarning 59,4 foizida eksenel shakl, 40,6 foizida periferik ankilozan spondilit tashxisi qo'yilgan. **Natijalar:** tadqiqot natijalari sog'lom odamlarga nisbatan Anti-CD74 ning yuqori titri mavjudligini, shuningdek, antikor titri va kasallik faolligi o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatdi. CD74 ni HLA-B27 allelini tashish bilan solishtirganda, ushbu markerning ijobiy va salbiy raqamlari bo'lgan bemorlarda antikor titrining oshishi aniqlandi, bu ankilozan spondilit bilan og'rigan bemorlarda Anti-CD74 dan foydalanish imkoniyatini ko'rsatadi, ayniqsa yo'q bo'lganda. HLA-B27 polimorfizmining tashilishi. Anti-CD74 titrini ASDAS bo'yicha kasallik faolligi bilan solishtirganda kuchli ijobiy korrelyatsiya aniqlandi. Antikor titrlari kasallikning faolligiga qarab oshadi. **Xulosa:** Anti-CD74 titri va ankilozan spondilit faolligi o'rtasidagi kuchli bog'liqlik ankilozan spondilitdagi yallig'lanish jarayonining og'irligini baholash uchun ushbu markerdan foydalanishga imkon beradi.

**Kalit so'zlar:** Anti-CD74, ankilozan spondilit, otoantikorlar, sitokinlar, biomarker, sitokinlar, BASDAI, ASDAS, HLA-B27.

**Objective:** To study the frequency of occurrence, diagnostic role of anti-CD74 and to identify its relationship with the duration, clinical symptoms, radiological stage, disease activity in patients with AS in the Uzbek population. **Material and methods:** In 2020-2023, 176 patients diagnosed with AS were examined in the 3rd City Clinical Hospital of Tashkent and the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy, including 148 men and 28 women. The control group consisted of 50 healthy volunteers of comparable age. The diagnosis of ankylosing spondylitis was made according to the modified New York diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. The average age of patients was  $36.2 \pm 5.1$  years, the average duration of the disease was  $7.8 \pm 1.46$  years. The axial form was diagnosed in 59.4% of the examined patients, peripheral ankylosing spondylitis - in 40.6%. **Results:** The results of the study showed the presence of an increased titer of Anti-CD74 compared to healthy people, as well as a relationship between the antibody titer and the disease activity. When comparing - CD74 with the carriage of the HLA-B27 allele, an increase in the antibody titer was found in patients with both positive and negative numbers of this marker, which indicates the possibility of using Anti-CD74 in patients with ankylosing spondylitis, especially in the absence of carriage of the HLA-B27 polymorphism. When comparing the Anti-CD74 titer with the disease activity according to ASDAS, a strong positive correlation was found. The antibody titer increased depending on the disease activity. **Conclusions:** A strong correlation between the titer of Anti-CD74 and the activity of ankylosing spondylitis allows using this marker to assess the severity of the inflammatory process in AS.

**Key words:** Anti-CD74, ankylosing spondylitis, autoantibodies, cytokines, biomarker, cytokines, BASDAI, ASDAS, HLA-B27.

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое аутоиммунное воспалительное ревматическое заболевание, которое в основном поражает осевой скелет. Характеризуется воспалительной болью в спине, поражением периферических суставов, приводящим к инвалидизации пациентов [5,15,18].

В первые годы пациенты с АС обычно лечатся у невропатологов с ошибочными диагнозами остеохондроз, грыжа диска, радикулопатии с плохим ответом на лечение и лишь спустя лишь 5-8 лет обращаются к ревматологам [4,6]. Диагноз обычно выставляется по модифицированным нью-йоркским критериям и критериям ASAS, которые в основном опираются на наличие скроилеита, но при ранних до рентгенологических

стадиях из-за отсутствия специфических маркеров диагностика АС является сложной задачей для врача-ревматолога [1,24].

Одним из очень важных лабораторных маркеров АС является носительство гена HLA-B27, который определяется иммунологическим путем [1]. Однако только у 1,3-6% положительных HLA-B27 людей развивается АС. Распространенность АС в разных популяциях и когортах во всем мире сильно варьирует [5,17]. К сожалению, специфичность HLA-B27 недостаточна для диагностики АС [17]. Чувствительность метода составляет 60-95%. Все больше появляется данных о роли аутоантел в ранней диагностике и определении активности ауто-



иммунных заболеваний, например, таких как анкилозирующий спондилоартрит [8,12-14].

Человеческий CD74, известный также как антиген лимфоцитов человека, является инвариантной гамма-цепью HLA класса [6,10,24]. CD74 участвует во внутриклеточной сборке главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II и предотвращает преждевременное связывание пептидов с этим комплексом [4,19]. CD74 влияет на дифференцировку В-клеток иммунной системы [10,21,23]. Связывание антител с CD74 может привести к активации продукции провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), который играет немаловажную роль в патогенезе АС [20,21].

Исследования ученых мира привели к выявлению аутоантител к антигену CD74, впервые обнаруженных в 2013 г. N.T. Vaerlecken [4]. В настоящее время рассматривается в качестве кандидатного биомаркера для диагностики АС, особенности в его дорентгенологической стадии [11,10,15]. Биомаркер анти-CD74 в настоящее время является одним из наиболее бурно обсуждаемых маркеров [4,9,13,14]. Целый ряд ученых утверждают о его высокой диагностической ценности [2,4,7,10,16,22], но некоторые специалисты отрицают его значимость в диагностике АС [3,8,11]. Наличие противоречивых данных о роли анти-CD74 в диагностике АС, распространении его в различных этнических группах, а также распространенности в узбекской популяции вызвало интерес к этой проблеме.

#### Цель исследования

Изучение частоты встречаемости, диагностической роли анти-CD74 и выявление его взаимосвязи с длительностью, клинической симптоматикой, рентгенологической стадией, активностью заболевания у больных АС в узбекской популяции.

#### Материал и методы

В 2020-2023 гг. в 3-й городской клинической больнице г. Ташкента и Многопрофильной клинике Ташкенской медицинской академии были обследованы 176 больных с диагнозом АС, из них 148 мужчин и 28 женщин. Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев сопоставимого возраста. Диагноз

АС был поставлен согласно модифицированным нью-йоркским критериям диагностики АС. Средний возраст больных –  $36,2 \pm 5,1$  года, средняя длительность заболевания –  $7,8 \pm 1,46$  года. Аксиальная форма диагностирована у 59,4% обследованных, периферическая АС – у 40,6%. Активность заболевания изучали с помощью шкал BASDAI и ASDAS, болевой синдром оценивался с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Рентгенологическую стадию сакроилеита определяли по Келлгрену (1979). Всем больным были проведены углубленные клинико-лабораторные, иммуно-биохимические исследования с выявлением Anti-CD74.

Для определения содержания аутоантител к антигену CD74 в полученных образцах сывороток пациентов применялся количественный иммуноферментный метод с использованием реагентов Cloud-Clone corp. (USA) согласно прилагаемой к набору инструкции.

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

#### Результаты исследования

Результаты исследования показали, что носительство HLA-B27 было положительным у 78,6% пациентов.

Интенсивность болевого синдрома по ВАШ составила  $7,2 \pm 2,3$  балла, уровень С-реактивного белка был равен  $38,6 \pm 9,3$  мг/л. Активность АС по шкале BASDAI составляла  $4,7 \pm 1,8$  балла, по шкале ASDAS –  $4,1 \pm 0,8$  балла.

Уровень Anti-CD74 у больных АС был достоверно повышен ( $p < 0,001$ ), в среднем составляя  $20,6 \pm 1,46$  нг/мл, а в контрольной группе –  $6,52 \pm 0,59$  нг/мл, у 6,6% здоровых был выявлен повышенный уровень Anti-CD74, у 7,1% – титр был низким.

Также мы сопоставили частоту Anti-CD74 с числом пациентов с носительством HLA-B27. У 78,6% пациентов было обнаружено носительство HLA-B27 аллеля, у 4,3% с носительством HLA-B27+ и у 2,8% – с HLA-B27- были отрицательные значения Anti-CD74 (рис. 1).

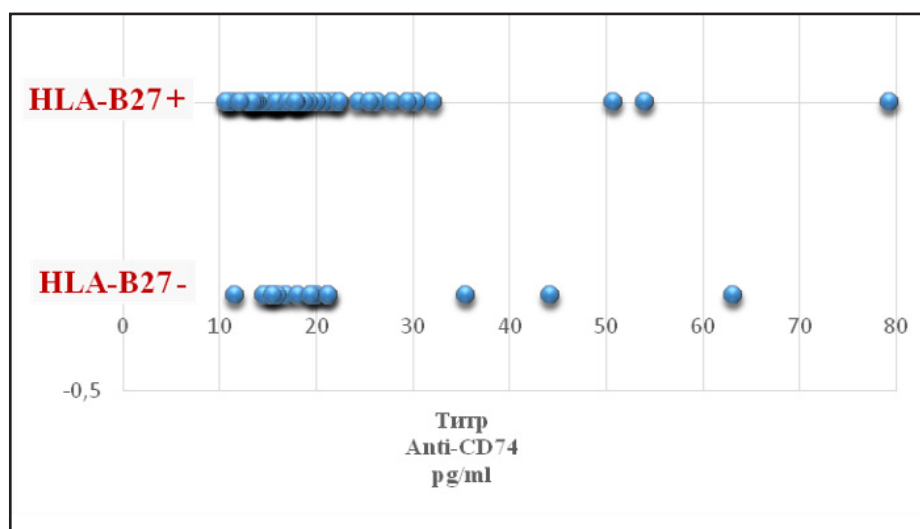


Рис. 1. Уровень Anti-CD74 в зависимости от наличия носительства HLA-B27 генотипа.

Средняя активность АС по шкале ASDAS составила  $2,74 \pm 0,14$ , что говорило о высокой активности. При сопоставлении титра Anti-CD74 с уровнем ASDAS-СОЭ мы выявили высокую положительную

корреляцию ( $r=0,82$ ). Это говорит о том, что чем выше активность заболевания, тем выше титр Anti-CD74 (рис. 2).

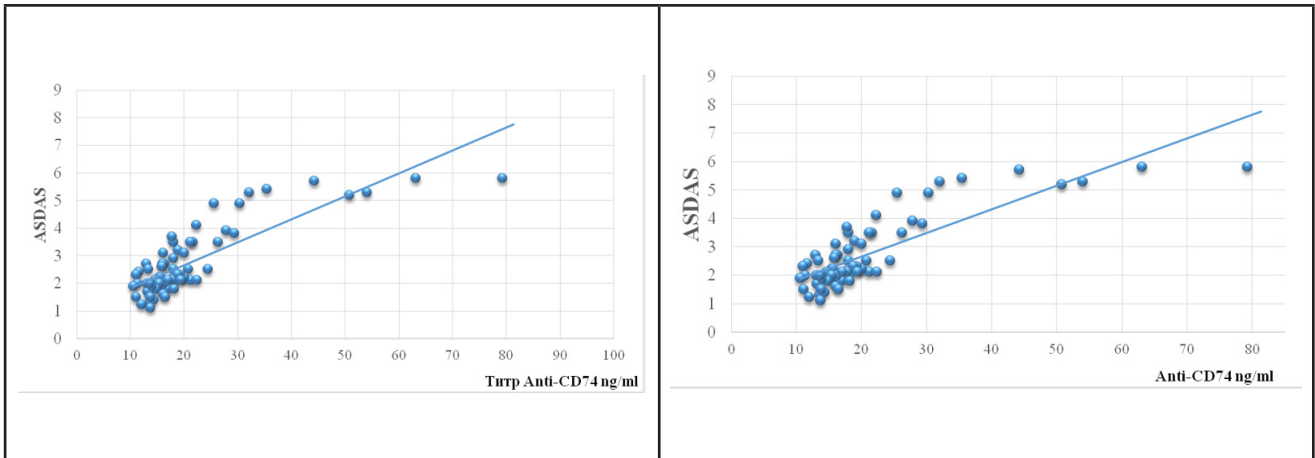


Рис. 2. Ассоциация титра анти-CD74 и ASDAS-СОЭ у больных АС ( $r=0,82$ ).

При сопоставлении длительности заболевания АС и титра Anti-CD74 мы не выявили ассоциации между двумя параметрами. Так, коэффициент кор-

реляции составил  $r=-0,26$ , что говорит о слабой отрицательной сопряженности между двумя признаками (рис. 3).

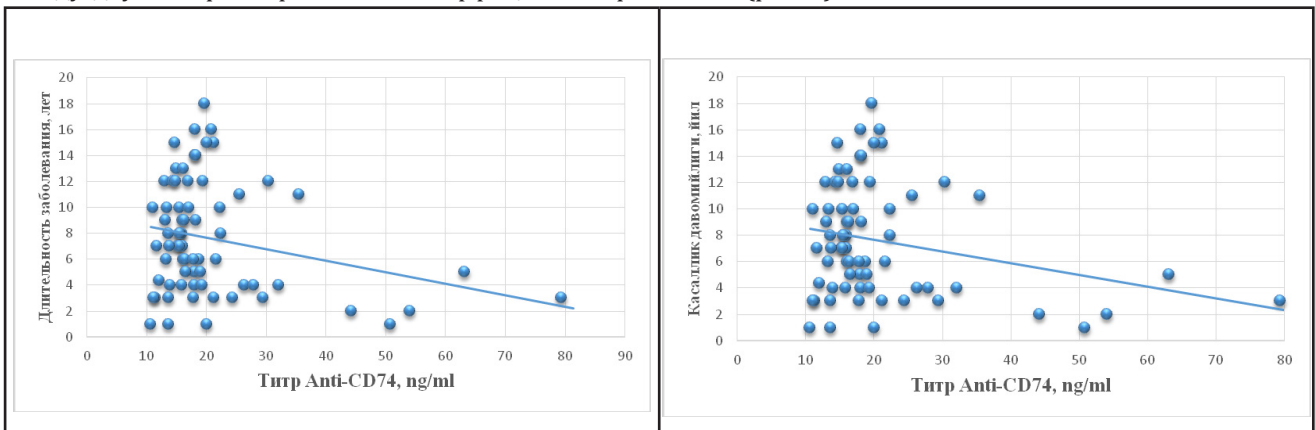


Рис. 3. Ассоциация титра анти-CD74 и длительности заболевания у больных АС ( $r=-0,26$ ).

Далее мы провели сравнительный анализ между титром Anti-CD74 и рентгенологическими стадиями заболевания. Как видно из рисунка 5, более высокие

титры Anti-CD74 имели место у пациентов с I рентгенологической стадией заболевания, а более низкие – у пациентов с IV стадией заболевания (рис. 4).

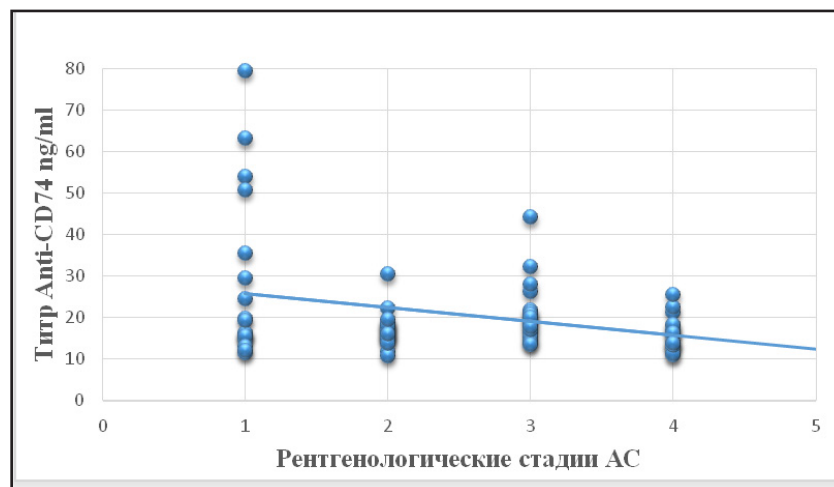


Рис. 4. Титр анти-CD74 при различных рентгенологических стадиях АС.

Следующим этапом нашей работы был ассоциативный анализ титра анти-CD74 с длительно-

стью утренней скованности. Корреляционный анализ показал сильную положительную корреляцию

( $r=0,708$ ) между этими двумя признаками (рис. 5).

Высокий титр анти-CD74 сопровождался длительной утренней скованностью в исследуемой выборке.

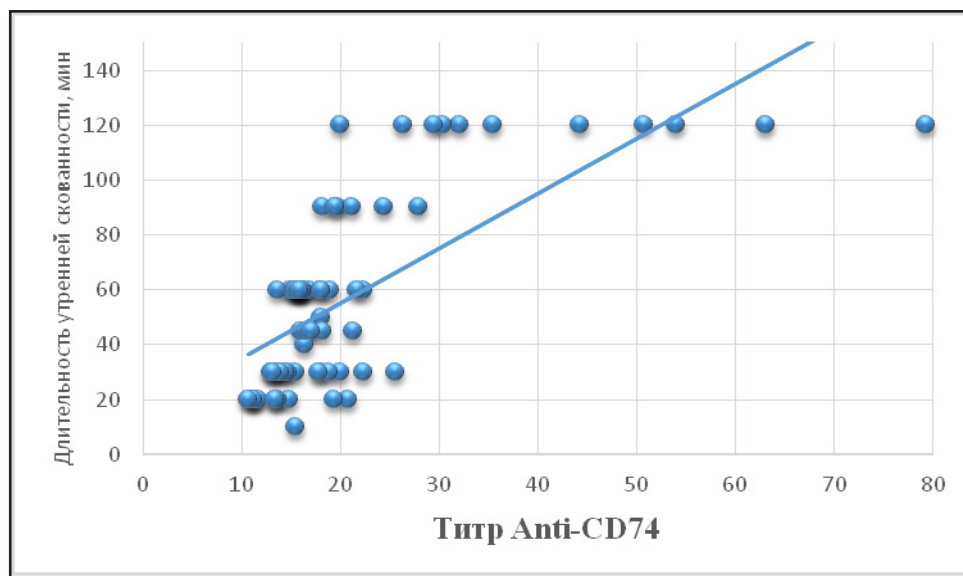


Рис. 5. Сравнительный анализ титра анти-CD74 и длительности утренней скованности у больных АС ( $r=0,708$ ).

Многофакторный математический анализ показал сильную положительную корреляцию Anti-CD74 с активностью заболевания по ASDAS-COЭ,

С-реактивным белком, длительностью утренней скованности, ВАШ, отрицательную слабую корреляцию – с длительностью заболевания АС (рис. 6).

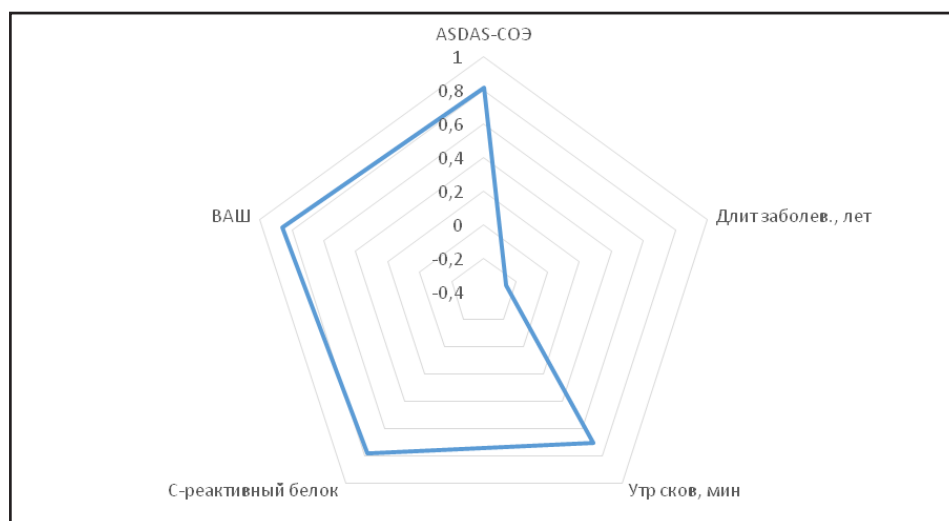


Рис. 6. Корреляционный анализ Anti-CD74 с клиничко-лабораторными признаками АС.

### Обсуждение

Первые работы, связанные с Anti-CD74, были опубликованы в 2013 г. группой ученых из Германии, которые изучали данный маркер на 216 пациентов со спондилоартритами. Авторы показали, что анти-CD74 может быть биомаркером для ранней диагностики АС [5]. Однако результаты изучения антител к CD74 при спондилоартрите были противоречивы [14,17]. Дальнейшие исследования не выявили разницы анти-CD74 со здоровыми лицами [6,10,13]. Например, Ch.-J. Hu и соавт. [10] исследовали у больных АС в Ханской популяции Китая анти-CD74. Авторы не выявили диагностической значимости анти-CD74. В 2018 г. была обследована крупная когорта SPACE во главе с J.J. de Winter, в которой у 54,7% пациентов были обнаружены антитела против CD74

IgG и 63,1% антител против CD74 IgA [6]. Не обнаружив связь маркера с длительностью заболевания, исследователи пришли к выводу, что данный маркер не может быть рекомендован для диагностики ранней до рентгенологической стадии АС [6].

Напротив, в 2020 г. A. Marwa et al. выявили взаимосвязь с длительностью и активностью АС [13]. Противоречивость имеющихся данных вызвала у нас определенный интерес, поэтому мы провели данное исследование, чтобы оценить уровень антител IgG к CD74 у пациентов со спондилоартритом в сравнении с лицами контрольной группы и выявить диагностическую ценность данного маркера у пациентов со спондилоартритом.

Результаты нашего исследования показали наличие повышенного титра Anti-CD74 по сравнению со

здоровыми, а также наличие связи титра антител с активностью заболевания. При сопоставлении -CD74 с носительством аллеля HLA-B27 было выявлено повышение титра антител у пациентов как с положительными, так и с отрицательными цифрами данного маркера, что говорит о возможности использования Anti-CD74 у пациентов с АС, особенно при отсутствии носительства полиморфизма HLA-B27, что сопоставимо с работами N.R. Ziade и соавт. [28]. Помимо этого, сопоставив титр Anti-CD74 с активностью заболевания по ASDAS, мы выявили сильную положительную корреляцию. Титр антител повышался в зависимости от активности заболевания: у пациентов с очень высоким титром Anti-CD74 имела высокая активность заболевания, у пациентов с низкой активностью заболевания титр был более низкий, у 5 пациентов у которых был выявлен низкий титр, имела очень низкая активность по ASDAS.

Мы не обнаружили корреляционной связи Anti-CD74 с длительностью заболевания, что может быть связано с различным темпом прогрессирования заболевания, но при этом обнаружили связь с рентгенологическими стадиями заболевания. Так, у пациентов с I стадией титр антител был чаще, чем при IV рентгенологической стадии заболевания, что говорит о его диагностической ценности на ранних этапах заболевания.

При проведении ассоциативной связи между длительностью утренней скованности и титром Anti-CD74 была выявлена сильная положительная связь, т.е. высокие титры маркера были связаны с более длительной, а низкие цифры – с более короткой утренней скованностью.

Полученные нами результаты сопоставимы с данными зарубежных исследователей, показавших клинико-патогенетическую и диагностическую роль Anti-CD74 при АС. В заключение следует отметить, что Anti-CD74 можно использовать для диагностики и оценки активности воспалительного процесса при АС, но поскольку в нашей выборке не было пациентов с до-рентгенологической стадией АС, необходимы дальнейшие исследования с данной группой пациентов.

#### **Выводы**

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.

Титр Anti-CD74 имеет сильную корреляционную связь с активностью анкилозирующего спондилоартрита, что позволяет использовать данный маркер для оценки выраженности воспалительного процесса при АС.

#### **Литература**

1. Abdurakhmanova N.M. High concentration of tumor necrosis factor in ankylosing spondylitis patients after COVID-19 // *Brit. Med. J.* – 2022. – Vol. 1, №1.
2. Akhmedov Kh.S., Abdurakhmanova N.M. Clinical features of ankylosing spondylitis in postcorvidal period // *Amer. J. Med. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 11, №11. – P. 788-790.
3. Baerlecken N.T., Nothdorft S., Stummvoll G.H. et al. AutoAntibodies against CD74 in spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 1211-1214.
4. Baraliakos X., Baerlecken N., Witte T. et al. High prevalence of Anti-CD74 Antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 1079-1082.

5. De Winter J.J., van de Sande M.G., Baerlecken N. et al. Anti-CD74 Antibodies have no diagnostic value in early axial spondyloarthritis: data from the spondyloarthritis caught early (SPACE) cohort // *Arthrit. Res. Ther.* – 2018. – Vol. 34. – P. 38.7.

6. Ebrahimiadib N., Berijani S., Ghahari M., Pahlaviani F.G. Ankylosing Spondylitis // *J. Ophthalmic. Vis. Res.* – 2021. – Vol. 16, №3. – P. 462-469.

7. Farr L. et al. CD74 Signaling Links Inflammation to Intestinal Epithelial Cell. Regeneration and Promotes Mucosal Healing // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 101-112.

8. Gaydukova I., Rebrov A., Maslyanskiy A. et al. Diagnostic value of Anti-CD74 autoAntibodies in axial spondyloarthritis and axial psoriatic arthritis. Results of open-label, cross-sectional, controlled, multicenter progress study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2018. – Vol. 77. – P. 348.

9. Hu Ch.Ju. et al. CD74 auto-Antibodies display little clinical value in Chinese Han population with axial spondyloarthritis // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, №50. – P. e23433.

10. Lan D. et al. Anti-CD74 IgA autoAntibodies in radiographic axial spondyloarthritis: a longitudinal Swedish study // *Rheumatology (Oxf.)*. – 2021. – Vol. 60, №9. – P. 4085-4093.

11. Liu Y., Liao X., Shi G. AutoAntibodies in spondyloarthritis, focusing on Anti-CD74 Antibodies // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 5.

12. Maksymowych W.P. Biomarkers for diagnosis of axial spondyloarthritis, disease activity, prognosis, and prediction of response to therapy // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 305.

13. Marva A. et al. Diagnostic value of Anti-CD74 Antibodies in early and late axial spondyloarthritis and its relationship to disease activity // *Rheumatology*. – 2020. – №1. – P. 1-6.

14. Mauro D. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2021. – Vol. 17, №7. – P. 387-404.

15. Prajzlerová K. et al. An update on biomarkers in axial spondylarthritis // *Autoimmun. Rev.* – 2016.

16. Rakhimova M.B., Kh.S. Akhmedov The impact of sequelae of COVID-19 on the course of ankylosing spondylitis // *Central Asian J. Med.* – 2021. – Vol. 2021, Issue 4. – P. 11.

17. Riechers E., Baerlecken N., Baraliakos X. et al. Sensitivity and specificity of autoAntibodies against CD74 in nonradiographic axial spondyloarthritis // *Arthrit. Rheum.* – 2019. – Vol. 71. – P. 729-735.

18. Rosenbaum J.T., Weisman M.H. et al. HLA-B27 is associated with reduced disease activity in axial spondyloarthritis // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, №1. – P. 12331.

19. Rosine N. et al. FR10361 Innate versus adaptive. IL-17A producing cells in axial spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 78 (Suppl. 2). – P. 862-863.

20. Seda Çolak et al. The association of Anti-CD74 Antibody with spondyloarthropathies // *Europ. J. Rheumatol.* – 2021. – Vol. 8, №4. – P. 207-210.

21. Sogkas G., Klose K., Baerlecken N. et al. CD74 is a T cell Antigen in spondyloarthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 38. – P. 195-202.

22. Stein S. et al. CD74: A New Candidate Target for the Immunotherapy of B-Cell Neoplasms // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13. – P. 5556s-5563s.

23. VaKempfen T.S. et al. Impaired proteolysis by SPPL2a causes CD74 fragment accumulation that can be recognized by Anti-CD74 autoAntibodies in human ankylosing spondylitis // *Europ. J. Immunol.* – 2020. – №1. – P.1-11.

24. Witte T., Köhler M., Georgi J. et al. IgA Antibodies against CD74 are associated with structural damage in the axial skeleton in patients with axial spondyloarthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2020.



---

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ANTI-CD74 ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ

Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С.

**Цель:** изучение частоты встречаемости, диагностической роли анти-CD74 и выявление его взаимосвязи с длительностью, клинической симптоматикой, рентгенологической стадией, активностью заболевания у больных АС в узбекской популяции. **Материал и методы:** в 2020-2023 гг. в 3-й городской клинической больнице г. Ташкента и Многопрофильной клинике Ташкенской медицинской академии были обследованы 176 больных с диагнозом анкилозирующий спондилит, из них 148 мужчин и 28 женщин. Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев сопоставимого возраста. Анкилозирующий спондилит диагностировали согласно модифицированным нью-йоркским критериям диагностики анкилозирующего спондилита. Средний возраст больных –  $36,2 \pm 5,1$  года, средняя длительность заболевания –  $7,8 \pm 1,46$  года. Аксиальная форма диагностирована у 59,4% обследованных, периферическая

– у 40,6%. **Результаты:** у пациентов с анкилозирующим спондилитом титр Anti-CD74 был выше, чем у здоровых, а также отмечалась связь титра антител с активностью заболевания. При сопоставлении -CD74 с носительством аллеля HLA-B27 было выявлено повышение титра антител у пациентов как с положительными, так и с отрицательными цифрами данного маркера, что говорит о возможности использования Anti-CD74 у пациентов с анкилозирующим спондилитом, особенно при отсутствии носительства полиморфизма HLA-B27. При сопоставлении титра Anti-CD74 с активностью заболевания по ASDAS выявлена сильная положительная корреляция. Титр антител зависел от активности заболевания. **Выводы:** сильная корреляционная связь титра Anti-CD74 с активностью анкилозирующего спондилоартрита позволяет использовать этот маркер для оценки выраженности воспалительного процесса при анкилозирующем спондилите.

**Ключевые слова:** Anti-CD74, анкилозирующий спондилит, аутоантитела, цитокины, биомаркер, цитокины, BASDAI, ASDAS, HLA-B27.



## ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ ФИБРИЛЛИНА ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Зарипов С.И.

## TIZIMLI SKLERODERMIYADA FIBRILLINGA QARSHI AUTOANTITANALARNING IMMUNOPATOGENETIK AHAMIYATI

Abduraxmanova N.M., Axmedov X.S., Zaripov S.I.

## SIGNIFICANCE OF AUTOANTIBODIES AGAINST FIBRILLIN IN SYSTEMIC SCLERODERMA

Abdurakhmanova N.M., Axmedov Kh.S., Zaripov S.I.

Tashkent Medical Academy

**Maqsad:** tizimli sklerodermiyaga chalingan bemorlarda fibrillaringa qarshi antitanalarning immunopatogenetik ahamiyatini o'rganish. **Material va usullar:** tadqiqotga 66 nafar bemor, shulardan 42 nafari (63,6 foizi) ayol va 24 nafari (36,4 foizi) erkaklar EULAR mezonlari asosida tizimli skleroz tashxisi qo'yilgan Toshkent klinik shifoxonasining revmatologiya bo'limida davolangan bemorlarni qamrab oldi. /EUSTAR 2013 yil. Bemorlarning o'rtacha yoshi  $47,6 \pm 3,8$  yil, kasallikning o'rtacha davomiyligi  $7,5 \pm 2,1$  yil. **Natijalar:** tizimli sklerodermaning asosiy jihati hujayra yadrosining tarkibiy qismlariga qaratilgan antinuklear antikorlar kabi otoantikorlarning mavjudligidir. Ushbu antikorlarni, jumladan, anti-U3-RNP/fibrillarini antikorlarini aniqlash tizimli sklerozni tashxislash va davolashda yordam berishi mumkin. **Xulosa:** ANA testi, shuningdek, tibbiyot xodimlariga kasallikning rivojlanishini kuzatishda va o'pka gipertenziyasi va o'pka kasalliklari kabi asoratlar xavfini baholashda yordam beradi.

**Kalit so'zlar:** tizimli skleroderma, antiyadroviiy antikorlar, fibrillarini, antifibrillyar antikorlar, Reyno fenomeni, o'zgartirilgan Rodnan teri shkalasi.

**Objective:** To study the immunopathogenic significance of antibodies against fibrillarini in patients with systemic sclerosis. **Material and methods:** The study included 66 patients, including 42 (63.6%) women and 24 (36.4%) men, who were treated in the rheumatology department of Tashkent Clinical Hospital and diagnosed with systemic sclerosis based on the 2013 EULAR/EUSTAR criteria. The average age of patients was  $47.6 \pm 3.8$  years, the average duration of the disease was  $7.5 \pm 2.1$  years. **Results:** A key aspect of systemic sclerosis is the presence of autoantibodies, such as antinuclear antibodies targeting components of the cell nucleus. Detection of these antibodies, including antibodies against U3-RNP/fibrillarini, may aid in the diagnosis and treatment of systemic sclerosis. **Conclusions:** ANA testing may also help healthcare providers monitor disease progression and assess the risks of complications such as pulmonary hypertension and lung disease.

**Key words:** systemic sclerosis, antinuclear antibodies, fibrillarini, antifibrillary antibodies, Raynaud's phenomenon, modified Rodnan skin scale.

Системный склероз, известный также как склеродермия, представляет собой сложное аутоиммунное заболевание, характеризующееся фиброзом и сосудистыми аномалиями. Наличие антиядерных антител, включая антитела против U3-RNP/фибрилларина, имеет важное значение для диагностики и лечения этого состояния [1]. Продолжающиеся исследования этих аутоантител могут улучшить наше понимание и лечение системного склероза в будущем. Системный склероз встречается относительно редко, его распространенность оценивается в 50-300 случаев на миллион человек [2]. Обычно оно поражает взрослых, с наибольшей частотой заболеваемости в возрасте от 30 до 50 лет, хотя оно может возникнуть в любом возрасте. Женщины болеют чаще, чем мужчины, причем распространенность примерно в три раза выше.

Существуют географические и этнические различия в распространенности заболевания: более высокие показатели регистрируются среди определенных групп населения, таких как коренные американцы и афроамериканцы, по сравнению с представителями европейского происхождения [3]. Существуют региональные различия в распространенности конкрет-

ных подтипов системной склеродермии и связанных с ними аутоантител. Точная причина системного склероза, или склеродермии, до конца не изучена, но считается, что она включает сложное взаимодействие генетических, экологических и иммунологических факторов [4]. Генетическая предрасположенность может способствовать развитию заболевания, о чем свидетельствует семейная кластеризация и специфические генетические маркеры, связанные с повышенным риском. Однако ни один ген не был идентифицирован в качестве основной причины, что позволяет предположить, что задействованы многочисленные генетические факторы [5,6]. В качестве потенциальных триггеров системного склероза были предложены факторы окружающей среды, такие как воздействие химических веществ, например кремнезема и органических растворителей, а также вирусные инфекции. Более высокая распространенность заболевания среди женщин означает, что на его развитие могут также влиять гормональные и репродуктивные факторы [7,8]. Иммунологическая дисфункция является важнейшим аспектом системного склероза, включающим аномальный иммунный ответ, приводящий к воспалению, фиброзу и повреждению сосудов [9-11].

Существенной особенностью системного склероза является нарушение регуляции иммунной системы, характеризующееся выработкой аутоантител, таких как антинуклеарные антитела (АНА), которые нацелены на различные клеточные компоненты и, как полагают, играют роль в развитии заболевания. Развитие системной склеродермии (ССД) представляет собой сложный процесс, включающий сосудистую дисфункцию, нарушение регуляции иммунной системы и фиброз [12-14]. Это приводит к обширному повреждению тканей и фиброзу кожи, внутренних органов и кровеносных сосудов. Хотя точная последовательность событий в патогенезе ССД до конца не понятна, несколько ключевых механизмов были идентифицированы как движущие факторы прогрессирования заболевания [15,16].

Антитела против U3-RNP представляют собой тип аутоантител, обычно выявляемых у пациентов с системным склерозом. Они нацелены конкретно на комплекс рибонуклеопротеина U3 (RNP), который играет роль в процессинге рибосомальной РНК и сборке рибосом. Наличие этих антител у пациентов с ССД связано со специфическими клиническими проявлениями и характеристиками заболевания [17]. Хотя точная роль антител против U3-RNP в развитии системной склеродермии до конца не изучена, считается, что они способствуют нарушению регуляции иммунной системы и фиброзу тканей. Эти антитела могут запускать активацию иммунных клеток и выработку воспалительных и фиброзных цитокинов, которые могут стимулировать хроническое воспаление и фиброз, наблюдаемые при ССД [18]. Более того, они также могут быть вовлечены в аномальные сосудистые изменения и эндотелиальную дисфункцию, связанные с заболеванием. Пациенты с системной склеродермией, у которых положительный результат теста на антитела против U3-RNP, часто демонстрируют уникальные клинические особенности по сравнению с пациентами с другими аутоантителами [21,22].

#### **Цель исследования**

Оценка иммунопатогенетического значения антител против фибрилларина у пациентов с системной склеродермией.

#### **Материал и методы**

В исследование включены 66 пациентов, которые находились на лечении в ревматологическом отделении Ташкентской клинической больницы, у которых был диагностирован системный склероз на основании критериев EULAR/EUSTAR 2013 года. Средний возраст больных – 47,6±3,8 года, средняя длительность заболевания 7,5±2,1 года. Среди больных было 42 (63,6%) женщины и 24 (36,4%) мужчины. Пациенты прошли комплексное клиническое, лабораторное, инструментальное и иммунологическое обследование.

#### **Результаты**

У большинства пациентов наблюдался ряд кожных проявлений, включая отек у 24 (36,4%), уплотнение у 29 (44%), пальцевые язвы у 13 (19,7%) и склеродактилию у 28 (42,4%). Феномен Рейно присутствовал у всех обследованных. Наиболее распространенным внутренним симптомом оказалась дисфагия

(60%). Антитела к фибрилларину были обнаружены у 16 пациентов (24,2%), у которых заболевание развилось в молодом возрасте, средний возраст 34 года. У 6 (37,5%) из них был ограниченный системный склероз кожи (lcSSc), у 10 (62,5%) – диффузный системный склероз кожи (dcSSc). Сравнительный анализ показал, что у лиц с антителами, нацеленными на фибрилларин, наблюдалась тенденция к раннему началу заболевания, прогрессирующему течению системного склероза и быстрому фиброзу легких и кожи.

#### **Обсуждение**

Результаты этого исследования подчеркивают значительные клинические проявления и серологические ассоциации у пациентов с системной склеродермией [19]. Наличие изменений кожи, феномена Рейно и внутренних симптомов, таких как дисфагия, соответствуют типичным признакам системной склеродермии. Идентификация антител к фибрилларину у части пациентов, особенно у пациентов с ранним началом заболевания, предполагает потенциальную роль в патогенезе заболевания и может служить прогностическим маркером его прогрессирования [20]. Связь между антителами к фибрилларину и более тяжелым течением заболевания, характеризующимся быстрым фиброзом легких и кожи, подчеркивает важность выявления специфических аутоантител у пациентов с системным склерозом для определения стратегии лечения и мониторинга прогрессирования заболевания.

#### **Заключение**

В заключение следует отметить, что обнаружение антифибриллярных антител может свидетельствовать о прогрессировании фиброза кожи и легких. Раннее выявление АФА позволяет распознать пациентов с более агрессивным течением заболевания, которым может помочь лечение, направленное на иммунную систему и фиброз. Этот подход потенциально может повысить общую эффективность стратегий лечения.

#### **Литература**

1. Akhmedov K., Abdurakhmanova N., Buranova S. Features of the clinical course of rheumatoid spine against the background of the influence of xenobiotics // Amer. J. Interdisciplin. Res. Develop. – 2023. – Vol. 12. – P. 142-147.
2. Barsotti S., Bellando Randone S., Guiducci S. et al. Systemic sclerosis: a critical digest of the recent literature // Clin. Exp. Rheumatol. – 2014. – Vol. 32. – P. S194-S205.
3. Bertrand D., Dehay J., Ott J. et al. Kidney transplantation in patients with systemic sclerosis: a nationwide multicentre study // Transpl. Int. – 2017. – Vol. 30. – P. 256-265
4. Castro S.V., Jimenez S.A. Biomarkers in systemic sclerosis // Biomark. Med. – 2010. – Vol. 4. – P. 133-147.
5. Cavazzana I., Vojinovic T., Airo P. et al. Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers // Clin. Rev. Allerg. Immunol. – 2022.
6. Clark K.E.N., Campochiaro C., Host L.V. et al. Combinations of scleroderma hallmark autoantibodies associate with distinct clinical phenotypes // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12. – 11212.
7. Dieudé P., Guedj M., Wipff J. et al. BANK1 is a genetic risk factor for diffuse cutaneous systemic sclerosis and has additive effects with IRF5 and STAT4 // Arthrit. Rheum. – 2009. – Vol. 60. – P. 3447-3454.
8. Emmanuel A. Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 13. – P. 461-472.

9. Furue M., Mitoma C., Mitoma H. et al. Pathogenesis of systemic sclerosis – current concept and emerging treatments // Immunol. Res. – 2017. – Vol. 65. – P. 790-797.

10. Gong P., Ding Y., Sun R. et al. Mesenchymal stem cells alleviate systemic sclerosis by inhibiting the recruitment of pathogenic macrophages // Cell. Death. Discov. – 2022. – Vol. 8. – P. 466.

11. Hasegawa M. Biomarkers in systemic sclerosis: their potential to predict clinical courses // J. Dermatol. – 2016. – Vol. 43. – P. 29-38.

12. Hoffmann-vold A.M., Allanoore Y., Alvesm P. et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database // Ann. Rheum. Dis. – 2021. – Vol. 80. – P. 219-227.

13. Jerjen R., Nikpour M., Krieg T. et al. Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis // J. Amer. Acad. Dermatol. – 2022. – 87, №5. – P. 937-954.

14. Jin J., Chou C., Lima M. et al. Systemic Sclerosis is a Complex Disease Associated Mainly with Immune Regulatory and Inflammatory Genes // Open. Rheumatol. J. – 2014. – Vol. 8. – P. 29-42.

15. Kayser C., Fritzler M.J. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions // Front. Immunol. – 2015. – Vol. 6. – P. 167.

16. Keppeke G.D., Satoh M., Kayser C. et al. A cell-based assay for detection of anti-fibrillar autoantibodies with performance equivalent to immunoprecipitation // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 1011110.

17. Kim S., Park H.J., Lee S.I. The Microbiome in Systemic Sclerosis: Pathophysiology and Therapeutic Potential // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, №24. – P. 16154.

18. Kowal-Bielecka O., Kuryliszyn-Moskal A. Twardzina układowa // Reumatologia. – 2016. – Suppl 1. – P. 51-55.

19. Kucharz E.J., Kopeć-Mędrak M. Systemic sclerosis sine scleroderma // Adv. Clin. Exp. Med. – 2017. – Vol. 26. – P. 875-880.

19. Lee A. Fibrillar antibodies in systemic sclerosis // Arch. Rheumatol. – 2021. – Vol. 37, №2. – P. 311-312.

20. Mejia Otero C., Assassi S., Hudson M. et al. Antifibrillar Antibodies Are Associated with Native North American Ethnicity and Poorer Survival in Systemic Sclerosis // J. Rheumatol.

– 2017. – 44, №6. – P. 799-805.

21. Schioppa E., Impens A.J., Phillips K. Digital ischemia in scleroderma spectrum of diseases // Int. J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 2010. – P. 923743.

22. Steen V.D., Medsger T.A. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma // Arthritis. Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 2437-2444.

## ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ ФИБРИЛЛИНА ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Зарипов С.И.

**Цель:** оценка иммунопатогенетического значения антител против фибриллина у пациентов с системной склеродермией. **Материал и методы:** в исследование включены 66 пациентов, из них 42 (63,6%) женщины и 24 (36,4%) мужчины, которые находились на лечении в ревматологическом отделении Ташкентской клинической больницы, у которых был диагностирован системный склероз на основании критериев EULAR/EUSTAR 2013 года. Средний возраст больных –  $47,6 \pm 3,8$  года, средняя длительность заболевания  $7,5 \pm 2,1$  года. **Результаты:** ключевым аспектом системной склеродермии является наличие аутоантител, таких как антиядерные антитела, нацеленные на компоненты ядра клетки. Обнаружение этих антител, включая антитела против U3-RNP/фибриллина, может помочь в диагностике и лечении системного склероза. **Выводы:** ANA-тестирование также может помочь медицинским работникам отслеживать прогрессирование заболевания и оценивать риски осложнений, таких как легочная гипертензия и заболевания легких.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, антинуCLEARные антитела, фибриллин, антифибрилярные антитела, феномен Рейно, модифицированная кожная шкала Роднана.





## ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТЕЙ BMP-7 ПРИ АКСИАЛЬНОМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ

Абдурахманова Н.М., Рихсиева Л.М.

## AKSIAL SPONDILOARTRITDA BMP-7 SUYAKLARINI QAYTA QURISH BELGISINING AHAMIYATI

Abdurahmonova N.M., Rixsiev L.M.

## SIGNIFICANCE OF BONES REMODELING MARKER BMP-7 IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Abdurahmanova N.M., Rixsiyeva L.M.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** yallig'lanish jarayonining faolligiga qarab aksial spondiloartritli bemorlarda BMP-7 biomarkerining darajasini aniqlash. **Material va usullar:** 2022-2024 yillarda Toshkent shahar 1-shahar klinik shifoxonasida aksial spondiloartrit tashxisi bilan 76 nafar bemor davolandi, shundan 71 nafari erkak va 5 nafari ayol. Kasallikning o'rtacha davomiyligi  $7,2 \pm 2,4$  yilni tashkil etdi. Nazorat guruhi o'rtacha yoshdagi 30 nafar sog'lom ko'ngillilardan iborat edi. Bemorlar ikki guruhga bo'lingan: 1-guruh - ASDAS bo'yicha yuqori faollikdagi aksial spondiloartritli 36 bemorlar, 2-guruh - o'rtacha va past faollikdagi aksial spondiloartritli 40 bemorlar. 1-guruhdagi bemorlarning o'rtacha yoshi  $39,2 \pm 8,7$  yil, 2-guruhda -  $41,5 \pm 6,1$  yil. **Natijalar:** IL-17A darajasining oshishi bilan yuqori kasallik faolligi fonida umurtqa pog'onasi ankilozi, uning o'rnida suyak to'qimalarining shakllanishi bilan haftaga tushadigan to'qimalarning parchalanishi va BMP-7 biomarkerini o'rganishdan oldin. kasallikning dastlabki bosqichlarida umurtqa pog'onasidagi suyak-tuzilmaviy o'zgarishlarning prognozi prognozining ko'rsatkichi bo'lib xizmat qilishi mumkin. **Xulosa:** yuqori kasallik faolligi bo'lgan bemorlarda BMP-7 ning yuqori darajasi sindesmofitlarning rivojlanishini va orqa miya ossifikatsiyasining rivojlanishini ko'rsatadi.

**Kalit so'zlar:** aksiyal spondiloartrit, umurtqa pog'onasi, suyak morfogenetik oqsili-7.

**Objective:** To determine the level of the BMP-7 biomarker in patients with axial spondyloarthritis depending on the activity of the inflammatory process. **Material and methods:** In 2022-2024, 76 patients with a diagnosis of axial spondyloarthritis were treated in the 1st City Clinical Hospital of Tashkent, including 71 men and 5 women. The average duration of the disease was  $7.2 \pm 2.4$  years. The control group consisted of 30 healthy volunteers of comparable mean age. Patients were divided into two groups: Group 1 - 36 patients with axial spondyloarthritis with high activity according to ASDAS, Group 2 - 40 patients with axial spondyloarthritis of moderate and low activity. The average age of patients in group 1 was  $39.2 \pm 8.7$  years, in group 2 -  $41.5 \pm 6.1$  years. **Results:** ankylosis of the spine against the background of high disease activity with an increase in the level of IL-17A is preceded by the breakdown of cartilage tissue with the formation of bone in its place, and the study of the BMP-7 biomarker in the early stages of the disease can serve as an indicator of the prognosis of the progression of bone-structural changes in the spine. **Conclusions:** A high level of BMP-7 in patients with high disease activity indicates the development of syndesmophytes and the progression of ossification of the spine.

**Key words:** axial spondylitis, spine, bone morphogenetic protein-7.

По данным ассоциации Американских ревматологов, аксиальный спондилоартрит (АКС) среди населения встречается в 0,1-1,5% случаев. В основе заболевания лежит аутоиммунное поражение позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений. Аксиальный спондилоартрит имеет социальное значение, приводя к инвалидизации больных молодого и среднего возраста [2,4,6,8], что влечет за собой значительные экономические затраты [7,11].

Прогрессирующее поражение позвоночника у пациентов с аксиальным спондилоартритом часто является результатом патологического формирования синдесмофитов – новообразования кости, вызванного хроническим воспалением [1,10]. Костные морфогенетические белки (Bone morphogenetic protein – BMP), которые являются членами суперсемейства трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), также играют решающую роль в остеобластической дифференцировке и функционировании костной ткани. Они важны для развития скелета и морфогенеза суставов, они играют роль в гомеостазе хрящей и костей [11,14]. BMP идентифицируются по их уникальной способности вызывать эктопическое развитие хряща и формирование костей in vivo. BMP также важны для ремодели-

рования суставов при артритах, особенно при образовании синдесмофитов при спондилоартритах [12,16]. Иммуногистохимическое окрашивание выявило активную сигнализацию BMP, присутствующую в целевых клетках энтезита человека при спондилоартритах. Более того, рекомбинантные человеческие BMP были эффективны в индукции заживления костей и улучшения сращения позвоночника. Сообщалось о перепроизводстве BMP-2 и BMP-7 у пациентов с АКС. Хотя механизм формирования новой кости при АКС до конца не изучен, по разным данным, BMP играет значительную роль в анкилозе позвоночника и может быть терапевтической целью при данной патологии [11,13,15,16].

Определение уровня белков, продуцируемых остеобластами, обычно используется для оценки степени костеобразования, а содержание BMP-7 является одним из критериев оценок активности остеокластов [1,14]. Связь между маркерами деградации кости (СТХ-I) и рентгенологическим прогрессированием позвоночника при АКС описана во многих исследованиях [1,11,14]. Однако роль маркера BMP-7 и связь его с активностью заболевания и прогрессированием структурных изменениями позвоночника у пациентов с АКС изучена недостаточно.

### Цель исследования

Определение уровня биомаркера BMP-7 у больных аксиальным спондилоартритом в зависимости от активности воспалительного процесса.

### Материал и методы

В 2022-2024 гг. в 1-й городской клинической больнице г. Ташкента на лечении находились 76 больных с диагнозом АкС, из них 71 мужчина и 5 женщин. Средняя длительность заболевания составила  $7,2 \pm 2,4$  года. Контрольной группой служили 30 здоровых добровольцев сопоставимого среднего возраста. Диагноз был поставлен согласно модифицированным нью-йоркским критериям диагностики АкС. Больные изначально были разделены на две группы: 1-я группа – 36 больных АкС с высокой активностью по ASDAS, 2-я группа – 40 больных АкС средней и низкой активностью. Средний возраст больных 1-й группы составил  $39,2 \pm 8,7$  года, 2-й –  $41,5 \pm 6,1$  года. Больные с периферической формой заболевания из исследования исключались.

Всем больным было проведено углубленное клинико-лабораторное обследование, включая

определение уровня BMP-7, рентгенологические исследования, тестирование с использованием различных шкал.

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

### Результаты исследования

Основными жалобами больных обеих групп была утренняя скованность, которая наблюдалась соответственно у 82,3 и 38,5% обследованных; боль в спине – у 90,4 и 47,2%; ограничение движений – у 62,3 и у 35,8%.

Изучение маркера BMP-7 показало, что у пациентов 1-й группы его уровень составил  $109,4 \pm 16,5$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), 2-й –  $62,1 \pm 5,18$  пг/мл, в контрольной –  $5,3 \pm 2,8$  пг/мл (рис. 1). Содержание BMP-7 у пациентов 1-й группы было значительно выше референсных значений, что свидетельствует о деградаци хряща и выраженном прогрессировании поражения костно-структурных элементов позвоночника при АкС.

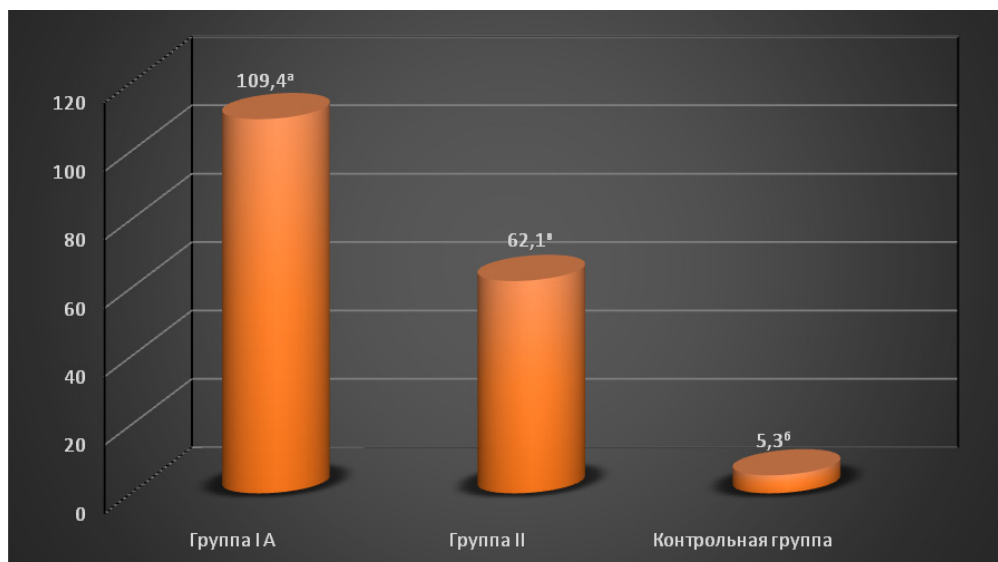


Рис. 1. Уровень BMP-7 у наблюдаемых больных. Примечание.  $p < 0,05$ : а – между 1-й и 2-й группами; б – между 1-й и контрольной группой; в – между 2-й и контрольной группой.

Самым интересным фактом было выявление взаимосвязи BMP-7 с продолжительностью заболевания: в первые годы заболевания в крови наблюдалась максимально высокая концентрация маркера, а со временем его уровень снижался. По-видимому, можно говорить о том, что на начальных этапах заболевания идет повреждение хрящевой части позвоночника и вследствие этого происходит распад хряща с повышением его концентрации в крови, а по мере прогрессирования заболевания хрящевая часть замещается костной тканью, и уровень BMP-7 в крови снижается. Для подтверждения этой мысли мы определяли концентрацию BMP-7 у больных АкС с наличием и отсутствием анкилоза и синдесмофитов в позвоночнике по радиологическим данным (рис. 2).

Как выяснилось, у больных с наличием анкилоза позвоночника наблюдались очень низкие пока-

затели BMP-7, умеренные регистрировались у больных с наличием только синдесмофитов и высокими были показатели у пациентов, не имеющих признаков окостенения позвоночника.

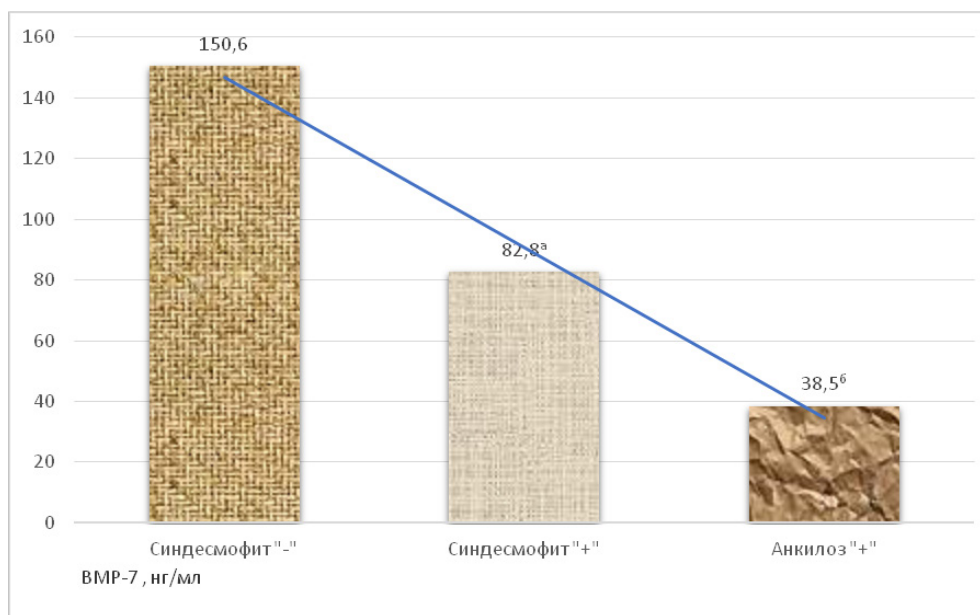
Корреляционный анализ, проведенный между BMP-7 и длительностью заболевания, уровнем ИЛ-17А, рентгенологическими индексами mSASS, BASRI-Spine у больных АкС, показал сильную положительную взаимосвязь между изучаемыми параметрами (рис. 3).

### Обсуждение

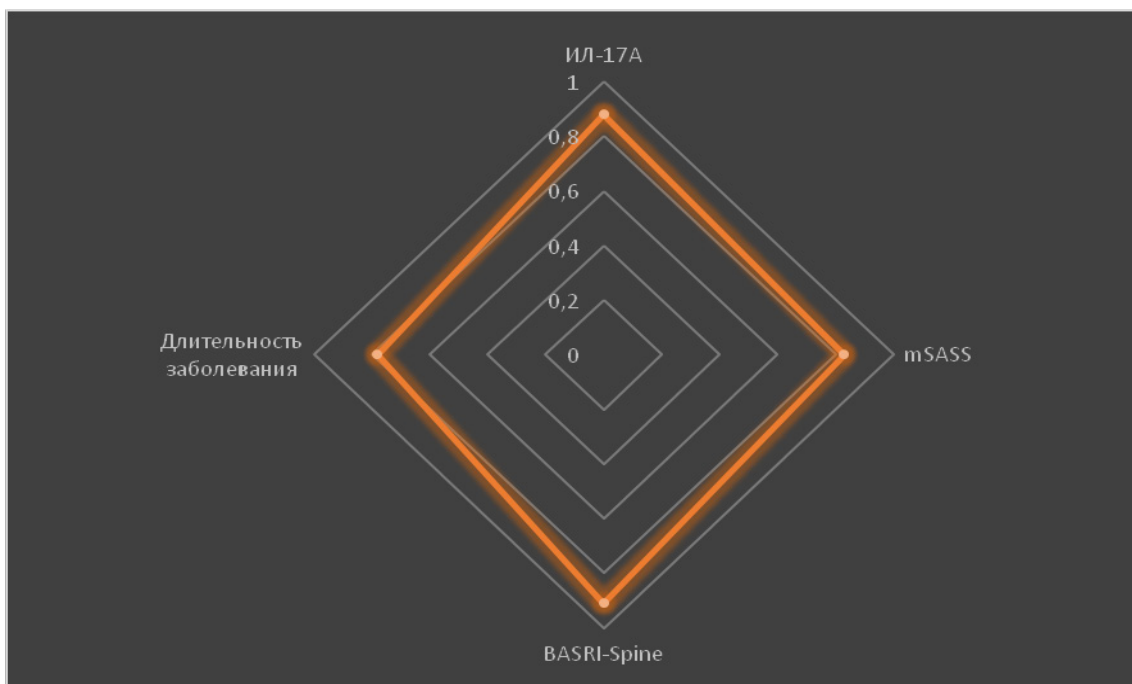
При АкС в позвоночнике параллельно протекают два противоположных друг другу процесса: патологическое разрастание кости, на фоне потери костной массы, возникает гетеротопический хрящ и образование новой кости, что в конечном итоге вызывает сращение и анкилоз суставов [1,11,13,15]. Очень интересным моментом является то, что пато-

логия этого заболевания отличается от патологии других суставов тем, что она характеризуется большей тенденцией к поражению хрящевых суставов,

включая межпозвонковые диски, фасеточные и грудинно-реберные суставы с дальнейшим их окостенением [10-12,14].



**Рис. 2.** Средний уровень BMP-7 у больных АКС в зависимости от наличия анкилоза и синдесмофитоза позвоночника. Примечание. а, б -  $p < 0,05$  между группами.



**Рис. 3.** Корреляционный анализ между BMP-7 и длительностью заболевания, ИЛ-17А, рентгенологическими индексами у больных АКС.

Структурные повреждения, связанные с процессами деградации и резорбции хряща и кости требуют особого внимания как к симптомам больного, так и к структурным повреждениям суставов, ассоциированным с аксиальным спондилоартритом [1,14,17]. Одним из важных моментов в прогрессировании структурных изменений позвоночника при АКС является поражение хрящевой структуры. Поскольку суставный хрящ состоит из коллагено-

вых волокон, изучение BMP-7 при АКС вызывает [3,5,9].

Очень высокие цифры BMP-7 у больных АКС на фоне высокой активности заболевания свидетельствуют о прогрессировании поражения позвоночника. Наши данные показывают, что у пациентов АКС повышение уровня BMP-7, которое указывает на окостенение хряща, связано с рентгенологическим повреждением позвоночника и прямо коррелирует с ИЛ-17А.

Таким образом, анкилозированию позвоночника на фоне высокой активности заболевания с повышением уровня ИЛ17А предшествует распад хрящевой ткани с формированием на его месте костной, а изучение биомаркера BMP-7 на ранних этапах заболевания может служить индикатором прогноза прогрессирующего костно-структурных изменений позвоночника.

#### Выводы

У больных АКС с высокой активностью заболевания достоверно высокий уровень BMP-7 говорит о прогрессировании замещения хрящевой ткани позвоночника в костную и быстрым развитием анкилозирования.

Определение уровня BMP-7 может быть полезным для мониторинга и прогноза повреждений позвоночника у пациентов с АКС.

#### Литература

1. Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С. Уровень биомаркера ремоделирования кости – СТХ-II у больных анкилозирующим спондилоартритом перенесших COVID-19 // Ichki kasalliklarni diagnostikasi va davolashning dolzarb muammolari: Xalqaro ilmiy-amaliy anjumanini tezislari to'plami 17 may 2022 yil. – Toshkent, 2022.
2. Абдурахманова Н.М., Рихсиева Л.М. Оценка взаимосвязи уровня интерлейкина-17а с повреждением позвоночника у больных аксиальным спондилоартритом // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2023. – №2. – С 180-188.
3. Гайдукова И.З. и др. Биомаркеры ремоделирования кости у больных анкилозирующим спондилитом, применявших нестероидные противовоспалительные препараты: результаты научной программы ЭТИКА // Тер. арх. – 2017. – Т. 89, №12. – С. 185-189.
4. Эрдес Ш.Ф., Коротаева Т.В. Прогрессирование аксиального спондилоартрита // Современ. ревматол. – 2021. – №3. – С. 7-14.
5. Abdurakhmanova M., Axmedov Kh.S., Rakhimov S.S. Impact of COVID-19 on the course of ankylosing spondylitis // J. Modern Educ. Achievements. – 2023. – Vol. 6, №6. – P. 202-207.
6. Abdurakhmanova N.M. et al. Modern methods of treatment of patients with ankylosing spondylitis // Int. J. Adv. Sci. Res. – 2022. – Vol. 2, №11. – P. 112-118.
7. Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S. Clinical features of ankylosing spondylitis in postcovid period // Amer. J. Med. Med. Sci. – 2021. – Vol. 34. – P. 788-790.
8. Fu L. et al. MicroRNAs in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis and their Clinical Implication // Curr. Mol. Med. – 2023. – Vol. 23, №10. – P. 1058-1065.
9. Garner P, Sornay-Rendu E., Chapurlat R. The cartilage degradation marker, urinary CTX-II, is associated with the risk of incident total joint replacement in postmenopausal women. A 18 year evaluation of the OFELY prospective cohort // Osteoarthritis and Cartilage. – 2020. – Vol. 28, №4. – С. 468-474.
10. Karmacharya P, Duarte-Garcia A., Dubreuil M. et al. Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis // Arthritis Rheumatol. – 2020. – Vol. 72, №5. – P. 733-749.
11. Mahmoud A. et al. Insight on Bone Morphogenetic Protein 7 in Ankylosing Spondylitis and its association with disease activity and radiographic damage // Electron. Physic. – 2016. – Vol. 8, №7. – P. 2670-2678.

12. Nakamura A. et al. Bone formation in axial spondyloarthritis: Is disease modification possible? // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2019. – Vol. 33, №6. – P. 101491.

13. Pedersen S.J. et al. Circulating levels of interleukin-6, vascular endothelial growth factor, YKL-40, matrix metalloproteinase-3, and total aggrecan in spondyloarthritis patients during 3 years of treatment with TNF $\alpha$  inhibitors // Clin. Rheumatol. – 2010. – Vol. 29, №11. – P. 1301-1309.

14. Rakhimova M.B., Akhmedov X.S., Sadikova S, Khalmetova F. Endothelin-1 biomarker Features in Patients with Ankylosing spondylitis // J. Positive School Psychol. – 2022. – Vol. 6, №6. – P. 9369-9375.

15. Tay S.H., Yeo J.G., Leong J.Y. et al. Juvenile Spondyloarthritis: What More Do We Know about HLA-B27, Enthesitis, and New Bone Formation? // Front. Med. (Lausanne). – 2021. – Vol. 8. P. 666772.

16. Theodorou S. et al. Advanced ankylosing spondylitis: a multisite, multimodality densitometric analysis for investigation of bone loss in the axial and appendicular skeleton // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2021. – Vol. 67, №11. – P. 1627-1632.

17. Yuan T.-L. et al. Serum Heme Oxygenase-1 and BMP-7 Are Potential Biomarkers for Bone Metabolism in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis // BioMed. Res. Int. – 2016. – Vol. 2016. – P. 7870925.

#### ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТЕЙ BMP-7 ПРИ АКСИАЛЬНОМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ

Абдурахманова Н.М., Рихсиева Л.М.

**Цель:** определение уровня биомаркера BMP-7 у больных аксиальным спондилоартритом в зависимости от активности воспалительного процесса. **Материал и методы:** в 2022-2024 гг. в 1-й городской клинической больнице г. Ташкента на лечении находились 76 больных с диагнозом аксиальный спондилоартрит, из них 71 мужчина и 5 женщин. Средняя длительность заболевания составила 7,2 $\pm$ 2,4 года. Контрольной группой служили 30 здоровых добровольцев сопоставимого среднего возраста. Больные были разделены на две группы: 1-я группа – 36 больных аксиальным спондилоартритом с высокой активностью по ASDAS, 2-я группа – 40 больных аксиальным спондилоартритом средней и низкой активности. Средний возраст больных 1-й группы составил 39,2 $\pm$ 8,7 года, 2-й – 41,5 $\pm$ 6,1 года. **Результаты:** анкилозированию позвоночника на фоне высокой активности заболевания с повышением уровня ИЛ-17А предшествует распад хрящевой ткани с формированием на его месте костной, а изучение биомаркера BMP-7 на ранних этапах заболевания может служить индикатором прогноза прогрессирующего костно-структурных изменений позвоночника. **Выводы:** высокий уровень BMP-7 у больных с высокой активностью заболевания свидетельствует о развитии синдесмофитов и прогрессирующую окостенения позвоночника.

**Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит, позвоночник, bone morphogenetic protein-7.



## REMATOID ARTRIT KASALLIGI BO'LGAN BEMORLARDA YURAK QON-TOMIR TIZIMIDAGI BUZULISHLARNI ERTA ANIQLASHDA YURAK RITMI BUZULISHLARINING O'RNI

Axmedov I.A., Xalmetova F.I., Zaripov S.I.

## РОЛЬ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА В РАННЕМ ВЫЯВЛЕНИИ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ахмедов И.А., Халметова Ф.И., Зарипов С.И.

## THE ROLE OF HEART RHYTHM DISORDERS IN THE EARLY DETECTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DISORDERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Akhmedov I.A., Khalmetova F.I., Zaripov S.I.

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Toshkent tibbiyot akademiyasi*

**Цель:** выявление нарушений ритма сердца на ранних стадиях нарушений сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом. **Материал и методы:** в ревматологическом отделении многопрофильной клиники № 1 обследованы 140 пациентов (82% женщин, 18% мужчин) с диагнозом ревматоидный артрит. Средний возраст больных – 45,8±1,2 года. Длительность заболевания у обследованных больных составила от 1-го года до 30 лет, в среднем – 9,3±6,2 года. Всем пациентам проводились стандартные клинико-лабораторные, инструментальные и иммунологические исследования, а также эхокардиография и суточное холтеровское мониторирование ЭКГ. **Результаты:** у 60-65% пациентов с ревматоидным артритом на ЭКГ выявлена дистрофия миокарда, а у некоторых – ревматоидный миокардит, ревматоидный амилоидоз или ревматоидная ишемическая болезнь сердца. **Выводы:** 24-часовое мониторирование ЭКГ с использованием холтеровской ЭКГ дает несколько иные и более точные результаты, чем обычная ЭКГ.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ЭКГ, холтеровская ЭКГ, ишемическая болезнь сердца, аритмия.

**Objective:** To detect cardiac arrhythmias at early stages of cardiovascular disorders in patients with rheumatoid arthritis. **Material and methods:** 140 patients (82% women, 18% men) diagnosed with rheumatoid arthritis were examined in the rheumatology department of multidisciplinary clinic No. 1. The average age of patients was 45.8±1.2 years. The duration of the disease in the examined patients ranged from 1 year to 30 years, on average – 9.3±6.2 years. All patients underwent standard clinical, laboratory, instrumental and immunological studies, as well as echocardiography and daily Holter ECG monitoring. **Results:** 60-65% of patients with rheumatoid arthritis showed myocardial dystrophy on ECG, and some had rheumatoid myocarditis, rheumatoid amyloidosis or rheumatoid ischemic heart disease. **Conclusions:** 24-hour ECG monitoring using Holter ECG gives slightly different and more accurate results than conventional ECG.

**Key words:** rheumatoid arthritis, ECG, Holter ECG, coronary heart disease, arrhythmia.

Ревматоид артрит (РА) bo'g'imlarning eng keng tarqalgan yallig'lanish kasalligi bo'lib, ichki organlarning tizimli immun- yallig'lanish zararlanishlari bilan birgalikda eroziv simmetrik poliartrit bilan tavsiflanadi. JSST ma'lumotlariga ko'ra populyatsiyada RA tarqalishi 0,5% dan 1% gacha, yaqin qarindoshlarda esa 3-5% ga yetadi RA revmatik kasalliklar umumiy sonining 10% ni tashkil qiladi va yangi holatlarning yillik chastotasi taxminan 0,02% ni tashkil qiladi [3,7,8,10].

RA kasalligi bilan kasallangan bemorlarda yurak qon-tomir tizimidagi o'zgarishlar kasallikning bo'g'imdan tashqari a'zoldagi yallig'lanish belgilari hisoblanadi. Biroq, RA bo'g'imdan tashqari a'zo va tizimlarda kechadigan o'zgaishlar barchasi bo'g'imlarda kuchli og'riq bo'lganligi sababli ikkilamchi darajada baholanadi yoki umuman e'tiborsiz qoldiriladi [1,5,13]. So'ngi yillardagi tadqiqodlarda RA kasalligi bilan kasallangan bemorlar orasida aterosklerozning keng tarqalganligiga katta e'tibor berilmoqda, bu tomirlar ichida ham surunkali autoimmun yallig'lanish jarayon bilan bog'liq bo'lib, endotelial disfunktsiyaga olib keladi. Bir qator mualliflar RA kasalligida aterosklerozning rivojlanishini bemorlarda yurak ishemik kasalliklarini (YUIK) erta rivojlanishi uchun xavf omili qatorida ta'kidlaydilar [6,9].

RA kasalligida yurak qon-tomir tizimi zararlanishining klinik belgilari ko'pincha bo'g'imlardagi kuchli og'riq, harakatda bo'g'imlar funksiyasi buzilishlari natijasida kelib chiqadigan hansirash va tez charchash belgilari bilan birgalikda qo'shilib keladi, shuning uchun bemorlar asosan bo'g'imlar zararlanishini ifodalovchi klinik belgilarga e'tibor qaratishadi va shifokor qabulida ham asosiy shikoyatlarini bo'g'imlaridagi o'zrarishlar bilan bog'laydi [4,12,14].

RA bilan kasallangan bemorlarning 60-65% EKGda miyokard distrofiyasi, ayrim hollardagina revmatoid miokardit, revmatoid amiloidoz yoki revmatoid koronarit aniqlanadi [2,11].

### Tadqiqod maqsadi

RA bilan kasallangan bemorlarda bo'g'imlardan tashqari zararlanishlarda yurak qon-tomir tizimidagi buzulishlardan yurak aritmiyalarini erta bosqichlarda aniqlash.

### Material va usullar

SamDTU 1-son ko'p tarmoqli klinikasining revmatologiya bo'limida Amerika Revmatologlar kolleji hamda Yevropa revmatizmga qarshi kurashish ligasi (ACR/EULAR) revmatoid artritis tasnif me'zonlariga muvofiq tashhis asosida RA bilan 140 nafar bemor (82% ayollar,

18% erkaklar) tekshirildi. Bemorlarning yoshi o'rtacha  $45,8 \pm 1,2$  yil. Tadqiqotga olingan bemorlarda kasallik 1 yildan 30 yilgacha davomiylikda bo'lib, o'rtacha davomiyligi esa  $9,3 \pm 6,2$  yilni tashkil qildi.

Umumiy klinik tekshiruvda bemorlarning shikoyati, xayot va kasallik anamnezi, obyektiv bemorlarning umumiy ahvoli, bo'g'imlardagi shish, og'riq, mahalliy giperimiya, bo'g'im oldi yumshoq to'qimalarning holati va ertalabki bo'g'im qotishlarining davomiyligi baholandi. Barcha bemorlar standartga mos ravishda klinik, laborator, instrumental, immunologik tekshiruvlardan o'tkazildi. Bundan tashqari, barcha bemorlarda ekokardiyografiya va 24 soatlik Xolter EKG monitoringi o'tkazildi.

### Olingan natijalar

Tinch holatda o'tkazilgan EKG xulosalari taxlillarida RA bilan kasallangan bemorlarda yurak ritmi buzilishining yurak avtomatizmini buzilishi tufayli yuzaga kelgan aritmiyalar 24 nafar (17,14%) bemorda, shundan sinus taxikardiyasi 11 nafar (7,85%) bemorda, sinus bradikardiyasi 6 nafar (4,28%) bemorda, sinus aritmiyasi 7 nafar (5%) bemorda aniqlandi. Impuls o'tkazuvchanlik buzulishi tufayli yuzaga kelgan aritmiyalar ya'ni blokadalar 28 nafar (20%) bemorda shundan sinoatriyal blokada 1 nafar (0,71%) bemorda, bo'lmacha ichi blokadalar 3 nafar (2,14%) bemorda, atrioventrikulyar tugun blokadalar 7 nafar (5%) bemorda va qorincha ichi blokadalar 17 nafar (12,14%) bemorda kuzatildi. Qo'zg'aluvchanlikning buzulishi tufayli yuzaga kelgan aritmiyalardan bo'lmachalar ekstrasistoliyasi aniqlanmadi, qorinchalar ekstrasistoliyasi 8 nafar (5,71%) bemorda aniqlangan bo'lsa, EKG tahlili natijasi bo'yicha paroksizmal taxikardiyalar, titroq aritmiya va hilpillovchi aritmiya aniqlanmadi.

24 soatlik Xolter EKG monitoringi xulosalarida bemorlarda yurak avtomatizmini buzilishi tufayli yuzaga kelgan aritmiyalar 31 nafar (22,14%) bemorda, shundan sinus taxikardiyasi 16 nafar (11,42%) bemorda, sinus bradikardiyasi 6 nafar (4,28%) bemorda, sinus aritmiyasi 9 nafar (6,42%) bemorda aniqlandi. Impuls o'tkazuvchanlik buzulishi tufayli yuzaga kelgan aritmiyalar yani blokadalar 28 nafar (20%) bemorda shundan sinoatriyal blokada 1 nafar (0,71%) bemorda, bo'lmacha ichi blokadalar 3 nafar (2,14%) bemorda, atrioventrikulyar tugun blokadalar 7 nafar (5%) bemorda va qorincha ichi blokadalar 17 nafar (12,14%) bemorda kuzatildi. Qo'zg'aluvchanlikning buzulishi tufayli yuzaga kelgan aritmiyalar 27 nafar (19,28%) shundan bo'lmachalar ekstrasistoliyasi 5 nafar (3,57%), qorinchalar ekstrasistoliyasi 21 nafar (15%) bemorda aniqlangan bo'lsa, paroksizmal taxikardiyalar 1 nafar (0,71%), titroq aritmiya va hilpillovchi aritmiya aniqlanmadi.

### Muhokama

Xolter EKGsida 24 soatlik EKG monitoringi o'tkazilganda oddiy EKG natijalaridan biroz farqli va yanada aniqroq natijalar aniqlandi. RA bilan kasallangan bemorlarda yurak ritmi buzilishlaridan yurak avtomatizmini buzilishi tufayli yuzaga kelgan aritmiyalar EKGda 24 nafar (17,14%) bemorda aniqlangan bulsa, Xolter EKG monitoringi xulosalarida bu turdagi aritmiyalar kuzatilgan bemorlar 31 nafar (22,14%) ni tashkil etdi. Yurak ritmini blokadalar shaklidagi buzulishlari orasija EKG va 24 soatlik Xolter EKG monitoringida xech qanday farq aniqlanmadi, ya'ni ikkala tekrihdaham blokadalar 28 nafar (20%)

bemorda aniqlandi, shundan qorincha ichi blokadalar 17 nafar (12,14%) bemorda kuzatildi. Qo'zg'aluvchanlikning buzulishi tufayli yuzaga kelgan aritmiyalardan bo'lmachalar ekstrasistoliyasi EKG orqali tekshiruvda aniqlanmagan bo'lsada, 24 soatlik Xolter EKG monitoringi 5 nafar (3,57%) bemorda bo'lmachalar ekstrasistoliyasini aniqlandi. Qorinchalar ekstrasistoliyasi EKG buyicha 8 nafar (5,71%) bemorda aniqlangan bo'lsa, 24 soatlik Xolter EKG monitoringi tahlili natijasi bo'yicha qorinchalar ekstrasistoliyasi 21 nafar (15%) bemorda aniqlandi. EKG tekshiruvda paroksizmal taxikardiyalar, titroq aritmiya va hilpillovchi aritmiya aniqlanmadi. Biroq, 24 soatlik Xolter EKG monitoringi xulosalari tahlilida 1 nafar (0,71%) bemorda paroksizmal taxikardiya borligi aniqlandi.

### Xulosa

Shunday qilib, RA bilan og'rikan bemorlarning 60 nafar (42,85%) bemorda yurak aritmiyalari EKG orqali aniqlangan bo'lsa, 24 soatlik Xolter EKG monitoringi tahlili natijasi bo'yicha 86 nafar (61,42%) bemorda yurak aritmiyalari borligi aniqlandi. Xolter EKGsida 24 soatlik EKG monitoringi o'tkazilganda oddiy EKG natijalaridan biroz farqli va yanada aniqroq natija berishi isbotlandi. RA bilan kasallangan bemorlarda yurak qon-tomir tizimidan shikoyatlar bo'lmasada 61% bemorlarda EKG va 24 soatlik Xolter EKG monitoringi natijalarida yurakning turlicha ko'rinishdagi aritmiyalari borligi namoyon bo'ldi.

### Adabiyotlar

1. Абдушукурова К. Применение аспирина у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца // Журн. кардиореспир. иссл. – 2020. – Т. 1, №3. – С. 49-51.
2. Абдушукурова К. Применение аспирина у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца // Журн. кардиореспир. иссл. – 2020. – Т. 1, №3. – С. 49-51.
3. Абдушукурова К.Р. и др. Сустановной синдром при хронических воспалительных и дистрофических заболеваниях суставов // Miasto Przyszłości. – 2023. – Vol. 33. – P. 209-214.
4. Абдушукурова К.Р., Эргашова М.М. ЭКГ изменения у больных при ревматоидном артрите с анемией // Молодежь и мед. наука в XXI веке. – 2014. – С. 160-161.
5. Ахмедов И.А., Хамраева Н.А. Эффективность стимулирующей терапии при повреждении мышц у пациентов с ревматоидным артритом // Central Asian J. Med. Nat. Sci. – 2023. – Vol. 4, №6. – P. 263-267.
6. Зарипов С.И., Тураев И.А., Рахимов С.С. Quality of life in patients with chronic kidney disease receiving program hemodialysis and possible ways of its correction // Мед. журн. Узбекистана. – 2022. – №3 (5).
7. Иргашева У.З., Тоиров Э.С., Ахмедов И.А. Электрокардиографические изменения у больных артериальной гипертонией женщин пери- и постменопаузального возраста // Акад. журн. Западной Сибири. – 2012. – №1. – С. 10-10.
8. Ишанкулова Н.Н. и др. Оценка качества ведения пациентов с артериальной гипертонией в условиях семейной поликлиники // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2019. – С. 429.
9. Тоиров Э.С., Абдуллаева Н.Н., Ахмедов И.А. Клинические особенности невротических нарушений при ревматоидном артрите // J. Neurol. Neurosurg. Res. – 2020. – Vol. 1. – С. 19-22.
10. Шодиккулова Г.З., Вохидов Ж.Ж. Современные взгляды на диагностику и лечение ревматоидного артрита (обзор литературы) // Теория новейших науч. иссл. в обл. педагогики. – 2023. – Т. 1, №6. – С. 101-112.
11. Abdurakhmanova N.M., Ahmedov K.S. Influence of ac-

---

cepting basic antirheumatic therapy for ankylosing spondyloarthritis on the clinical course COVID-19 // *Academica: An Int. Multidisciplin. Res. J.* – 2022. – Vol. 12, №7. – P. 71-76.

12. Si Z., Raximova M.B. Quality of life in patients with terminal stage renal disease receiving programmed hemodialysis // *Innov. Modern Educ. System.* – 2023. – №3 (26). – P. 228-229.

13. Toirov E.S., Axmedov I.A., Sultonov I.I. Disbalans nevrnoy va endokrinnoy sistemy pri revmatoidnom artrite // *Журн. кардиореспир. иссл.* – 2020. – Т. 1, №2. – С. 73-76.

14. Zaripov S.I., Abdurakhmanova N.M. The relationship between systemic sclerosis and anti-fibrillar antibodies // *J. Modern Educ. Achievement.* – 2024. Vol. 6, №6. – P. 235-238.

### **REMATOID ARTRIT KASALLIGI BO'LGAN BEMORLARDA YURAK QON-TOMIR TIZIMIDAGI BUZULISHLARNI ERTA ANIQLASHDA YURAK RITMI BUZULISHLARINING O'RNI**

Axmedov I.A., Xalmetova F.I., Zaripov S.I.

**Maqsad:** revmatoid artritli bemorlarda yurak-qon tomir tizimi buzilishlarining dastlabki bosqichlarida

yurak ritmining buzilishini aniqlash. **Material va usullar:** 1-sonli ko'p tarmoqli poliklinikaning revmatologiya bo'limida revmatoid artrit tashxisi qo'yilgan 140 nafar bemor (82% ayollar, 18% erkaklar) tekshirildi. Bemorlarning o'rtacha yoshi  $45,8 \pm 1,2$  yoshni tashkil etdi. Tekshirilayotgan bemorlarda kasallikning davomiyligi 1 yildan 30 yilgacha, o'rtacha  $9,3 \pm 6,2$  yilni tashkil etdi. Barcha bemorlarga standart klinik, laboratoriya, instrumental va immunologik tadqiqotlar, shuningdek, ekokardiyografi va 24 soatlik Xolter EKG monitoringi o'tkazildi. **Natijalar:** revmatoid artritli bemorlarning 60-65% da EKGda miokard distrofiyasi, ba'zilarida esa revmatoid miokardit, revmatoid amiloidoz yoki revmatoid koronar kasalligi aniqlangan. **Xulosa:** Xolter EKG yordamida 24 soatlik EKG monitoringi an'anaviy EKGga qaraganda bir oz farqli va aniqroq natijalar beradi.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, EKG, Xolter EKG, yurak ishemik kasalligi, aritmiya.



**IMPARED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS**

Akhmedov Kh.S., Rakhimova M.B.

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ**

Ахмедов Х.С., Рахимова М.Б.

**ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA ENDOTELIY DISFUNKSIYASI**

Axmedov X.S., Raximova M.B.

*Tashkent Medical Academy*

**Цель:** оценка степени эндотелиальной дисфункции у больных анкилозирующим спондилитом путем определения поток-опосредованной дилатации в плечевой артерии и уровня эндотелина-1 как специфического маркера эндотелиальной дисфункции. **Материал и методы:** обследованы 80 пациентов с диагнозом анкилозирующий спондилит, находившихся на лечении на базе ревматологического отделения Ташкентской клинической больницы: 1-я группа – 40 больных анкилозирующим спондилитом без постковидного периода, 2-я группа – 40 больных с анкилозирующим спондилитом в постковидном периоде. Контрольную группу составили 40 здоровых людей без острых и хронических заболеваний в анамнезе. **Результаты:** исследование функционального состояния эндотелия с пробой реактивной гиперемии показало уменьшение диаметра плечевой артерии от должного значения через 60 и 120 секунд после декомпрессии, а также увеличение максимального систолического и уменьшение максимального диастолического кровотока в основной группе. **Выводы:** результаты обследования свидетельствуют о нарушении резистентности сосудистой стенки на фоне эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилоартрит, COVID-19, эндотелиальная дисфункция.

**Maqsad:** ankiлоzan spondilit bilan og'rigan bemorlarda endotelial disfunktsiya darajasini brakial arteriyadagi oqim vositachiligida kengayish va endotelin-1 darajasini endotelial disfunktsiyaning o'ziga xos belgisi sifatida aniqlash orqali baholash. **Material va usullar:** Toshkent klinik shifoxonasi revmatologiya bo'limida davolanayotgan ankiлоzan spondilit tashxisi bilan 80 nafar bemor tekshirildi: 1-guruh - 40 nafar post-covid davrisiz ankiлоzan spondilit, 2-guruh - 40 nafar bemor ankiлоzan spondilit va Coviddan keyingi davr. Nazorat guruhi o'tkir yoki surunkali kasalliklar tarixi bo'lmagan 40 nafar sog'lom odamdan iborat edi. **Natijalar:** reaktiv giperemiya testi bilan endoteliyning funktsional holatini o'rganish dekompressiyadan keyin 60 va 120 soniyadan keyin brakial arteriya diametrlining kutilgan qiymatdan pasayishini, shuningdek, maksimal sistolik o'sishini va pasayishini ko'rsatdi. asosiy guruhdagi maksimal diastolik qon oqimi. **Xulosa:** tekshiruv natijalari endotelial disfunktsiya fonida qon tomir devorining qarshiligining buzilishini ko'rsatadi.

**Kalit so'zlar:** ankiлоzlovchi spondiloartrit, COVID-19, endotelial disfunktsiya.

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. This association is well described for diseases such as systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and rheumatoid arthritis [3]. 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 [1], and excess mortality from circulatory disease has been found to be increased. 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 [4]. 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 [5]. The main advantage of FMD is that it can detect endothelial dysfunction, which is frequently an initiator of the atherosclerotic process [6].

**Objective of the study**

To assess the degree of endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis by determining flow-mediated dilation in the brachial artery and the level of endothelin-1 as a specific marker of endothelial dysfunction.

**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 postcovid period, II group included 40 patients with ankylosing spondylitis and postcovid 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 Otigin 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).

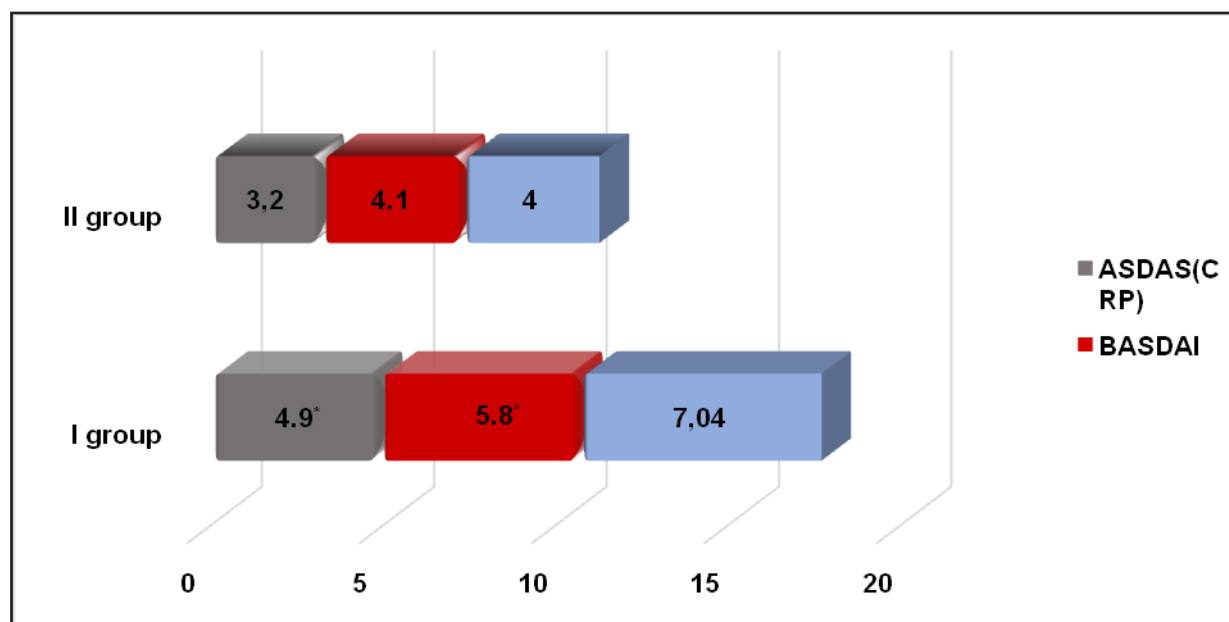
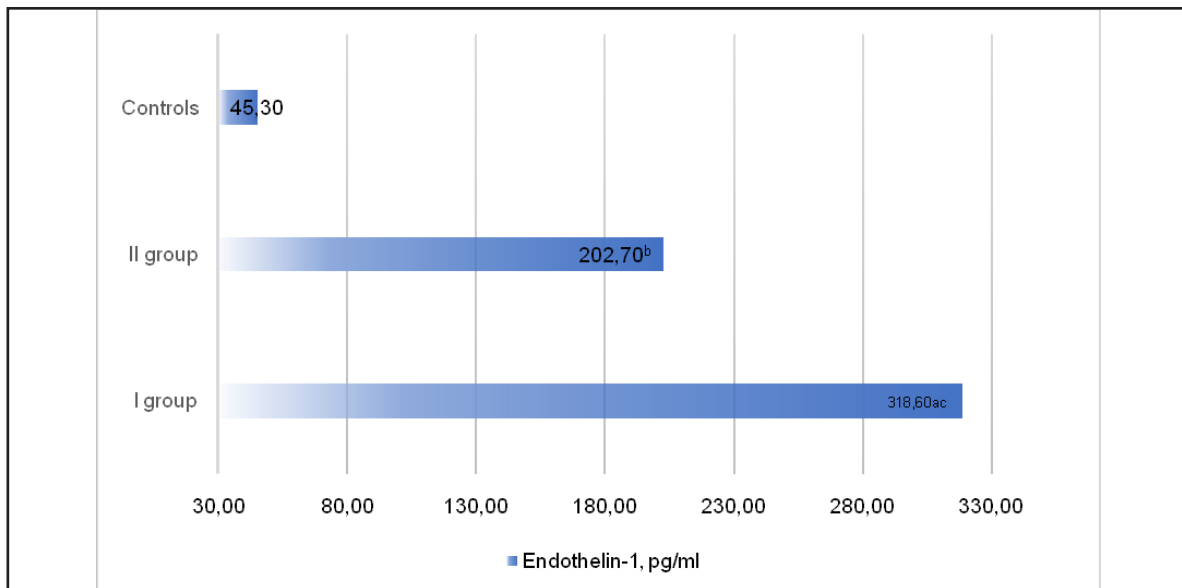


Fig. 1. ASDAS (CRP), BASDAI, and VASc indices in I and II group patients. Note. Validity of differences between the two groups  $p < 0.05$

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. 2). The data obtained by us indicate a pronounced endothelial dysfunction in patients in the post-COVID period.

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 spondylarthritis 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).

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 ( $p < 0.05$ ).



**Fig. 2. Endothelin-1 level in the study groups. Note: Significant difference a - between groups I and II; b - between groups II and control; c - between groups I and control**

**Table**

**Ultrasound Doppler results of the brachial artery in the study groups**

Indiced	I group	II group	III group
Baseline blood flow velocity, m/s	0,56±0,09a	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±0,82a	9,87±1,47b	14,37±1,23
FMD on 120 sec, %	10,3±1,18a	13,6±0,87b	18,38±1,44
EIVD on 60 sec, %	14,21±1,47a	18,4±2,11	20,7±2,73
EIVD on 120 sec, %	17,6±1,18a	20,3±2,71b	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,  $p < 0.05$**

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% ( $10,3 \pm 1,18$  and  $13,6 \pm 0,87$ , respectively). FMD results at 60 and 120 seconds in the control groups were  $14,37 \pm 1,23$  and  $18,38 \pm 1,44\%$ , 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 postcovid period. This condition, according to literary sources, is justified by generalized endotheliopathy and the development of coagulopathy with perivascular inflammation.

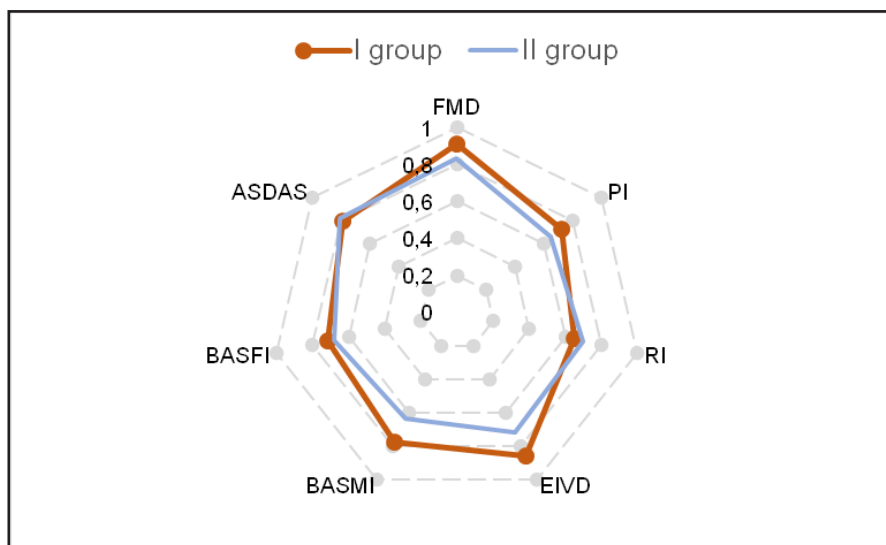
The next step was the study of endothelium-independent peripheral vasodilation (EIVD) by testing with nitroglycerin (0.05 mg). 5 minutes after the administration of nitroglycerin, sublingual studies were conducted on the dynamics of the diameter of the brachial artery at 60 and 120 seconds after decompression. 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 parameters, 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  $17,6 \pm 1,18\%$ , while in group II the EIVD was  $20,3 \pm 2,71\%$ , 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  $3,19 \pm 0,7$  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 significant-

ly high values in group I compared to group II ( $p = 0.03$ ). High RI ( $0,96 \pm 0,4$ ) 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.



**Fig. 3. Correlation analyses between endothelin-1 and ultrasosnographic and activity indices.**

### Conclusion

AS is a chronic inflammatory rheumatic disease of the spine that affects between 0.2 and 0.9% of the population. There are several characteristic extra-articular manifestations involving organs such as the eye, gastrointestinal system, kidneys, lungs and heart [1]. 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 [5].

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,-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 [2]. 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.

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.

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. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic // *Liver Transpl.* – 2020. – Vol. 26, №6. – P. 832-834.
2. Rakhimova M., Akhmedov Kh., Tagaeva M. et al. Endothelin-1 biomarker features in patients with ankylosing spondylitis after COVID-19 // *J. Positive School Psychol.* – 2022. – Vol. 6, №6. – P. 9369-9375.
3. 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.
4. Steyers C.M., Miller F.J. Endothelial Dysfunction in Chron-

---

ic Inflammatory Diseases // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15. – P. 11324-11349.

5. Stolwijk C., Boonen A., van Tubergen A., Reveille J.D. Epidemiology of spondyloarthritis // Rheum. Dis. Clin. North Amer. – 2012. – Vol. 38. – P. 441-476.

6. 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 // Arthrit. Rheum. – 2019. – Vol. 71, №10. – P. 1599-1613.

#### **IMPARED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS**

Akhmedov Kh.S., Rakhimova M.B.

**Objective:** To assess the degree of endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis by determining flow-mediated dilation in the brachial artery and the level of endothelin-1 as a specific marker of endothelial dysfunction.

**Material and methods:** 80 patients diagnosed with ankylosing spondylitis were examined and were treated at the rheumatology department of the Tashkent Clinical Hospital: Group 1 - 40 patients with ankylosing spondylitis without a post-COVID period, Group 2 - 40 patients with ankylosing spondylitis and a post-COVID period. The control group consisted of 40 healthy people without a history of acute and chronic diseases. **Results:** A study of the functional state of the endothelium with a reactive hyperemia test showed a decrease in the diameter of the brachial artery from the expected value 60 and 120 seconds after decompression, as well as an increase in maximum systolic and a decrease in maximum diastolic blood flow in the main group. **Conclusions:** The results of the examination indicate a violation of the resistance of the vascular wall against the background of endothelial dysfunction.

**Key words:** ankylosing spondylitis, COVID-19, endothelial dysfunction.





## STUDYING THE ROLE OF CARTILAGO OLIGOMER MATRIX PROTEIN IN JOINT STRUCTURE CHANGES IN OSTEOARTHRITIS

Axmedov Kh.S., Buranova S.N.

## РОЛЬ ОЛИГОМЕРНОГО МАТРИКСНОГО ПРОТЕИНА ХРЯЦА В СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ СУСТАВОВ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Ахмедов Х.С., Буранова С.Н.

## OSTEOARTRIT KASALLIGIDA TOG'AY OLIGOMER MATRIKS OQSILINI BO'G'IM TUZILMAVIY O'ZGARISHLARIDAGI ROLI

Axmedov X.S., Buranova S.N.

Tashkent Medical Academy

**Цель:** изучение роли хрящевого олигомерного матриксного белка в структурных изменениях суставов у пациентов с остеоартритом. **Материал и методы:** под наблюдением были 50 пациентов с диагнозом остеоартрит в возрасте  $54,5 \pm 4,4$  лет, из них у 43,8% была рентгенологическая стадия заболевания 0, у 40% – I стадия и у 16,2% – II стадия. У пациентов основной группы проводилось лечение, направленное на снижение количества ХОМБ, больные контрольной группы получали традиционное лечение. **Результаты:** у пациентов основной группы, помимо клинического улучшения и уменьшения интенсивности боли в коленном суставе, понизились уровни хрящевого олигомерного матриксного белка, С-реактивного белка, СОЭ в сыворотке крови. **Выводы:** метод лечения, направленный на изменение хрящевого олигомерного матриксного белка, отличается от традиционного тем, что его целью является подавление реакций разрушения хряща при остеоартрите.

**Ключевые слова:** остеоартроз, хрящевой олигомерный матриксный белок, рентгенологические изменения, коленный сустав, деструкция.

**Maqsad:** osteoartrit bilan og'riqan bemorlarda bo'g'imlarning tarkibiy o'zgarishlarida tog'ay oligomerik matriks oqsilining rolini o'rganish. **Material va usullar:** eizning ilmiy ishimizda  $54,5 \pm 4,4$  yoshda osteoartrit tashxisli 50 nafar bemor ishtirok etdi. Ulardan 43,8% osteoartrit rentgenografik 0 bosqich, 40% I bosqich va 16,2% II bosqichda bo'lgan. Bemorlardan asosiy va nazorat guruhlarini tuzdik. Asosiy guruhdagi bemorlarda tog'ay oligomer matriks oqsili miqdorini kamaytirishga qaratilgan davoni amalga oshirdik va nazorat guruhidagi bemorlarda an'anaviy davolanishni o'tkazdik. **Natijalar:** asosiy guruhdagi bemorlarda tizza bo'g'imidagi og'riqning klinik ko'rinishi va intensivligini kamaytirishdan tashqari, qon zardobida tog'ay oligomer matriks oqsili, CRO va EChT darajasi nazorat guruhidagi bemorlarga nisbatan kamaydi. **Xulosa:** natijalarga ko'ra, tog'ay oligomer matriks oqsili dinamikasiga qaratilgan davolash usuli an'anaviy usuldan farq qildi, chunki u osteoartritda tog'ay destruksiyasi reaksiyalarini bostirishga qaratilgan.

**Kalit so'zlar:** osteoartrit, tog'ay oligomer matriks oqsili, rentgenografik o'zgarishlar, tizza, destruksiya

In the world, a number of scientific researches are being carried out on the characteristics of accurate diagnosis of osteoarthritis (OA) in the early stages. In this regard, assessing the amount of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in relation to the clinical characteristics of the form, duration and changes in joint structures of OA, and, in addition, determining the location of this protein in the early stages of cartilage destruction is the key to preventing the progression of early cartilage destruction is of particular importance in the development of treatment methods [1,4]. Changes in articular structures observed due to OA are accompanied by a specific clinical manifestation – articular syndrome. In patients with osteoarthritis, serum COMP levels increase with increasing severity of articular cartilage destruction. In turn, the analysis of clinical features based on changes in the articular structures of the COMP, allowed us to draw certain conclusions [4,10]. It is known that in response to degenerative changes in cartilage, a local inflammatory process is observed. However, this situation leads to a mutual exacerbation of degenerative and inflammatory processes. Therefore, it is reasonable to estimate the magnitude of changes in COMP based on these processes [3,6]. Therefore, at the next stage of the study, changes in the structure of the joints and the clinical course of OA were studied in connection

with changes in the amount of COMP [2]. According to the results of correlation analysis, an increase in the amount of COMP in the blood serum of patients with OA, that is, an acceleration of the process of destruction of joint bones, has a negative effect on changes in the angle of joint flexion of knee-joint. Indeed, as shown in Figure 1, the knee flexion angle depended on the shift in the amount of COMP. Moreover, in group I, the correlation between the angle of flexion of the knee joint and COMP was correct ( $r=0.27$ ), but against the background of worsening radiological changes, this relationship turned into a negative inverse relationship, i.e. in group II  $r=-0.55$ , in group III  $r=-0.61$ , in group IV  $r=-0.72$  ( $p<0.05$ ). However, this leads to a significant change in the indicators of functional capacity of joints (FCJ) and HAQ (group I  $r=0.71$ ;  $p<0.05$ ).

As can be seen from Figure 1, the correlation between the HAQ index and COMP in group I was positive  $r=0.35$ , but at stages III-IV of OA it turned into a strong negative correlation  $r=-0.79$  ( $p<0.01$ ). A similar situation was observed with FCJ.

In turn, the correlations between COMP and VAS and the degree of joint swelling also changed depending on disorders in the structure of the joint. In addition, in OA, improved remodeling due to destruction of the knee joint caused in-

creased pain in the joint, that is, the correlation between the VAS score and the number of COMP in group I was not sig-

nificant ( $r=0.13$ ). ), and in group IV the correlation was, on the contrary, moderately negative. ( $r=-0.53$ ;  $p<0.05$ ) turned.

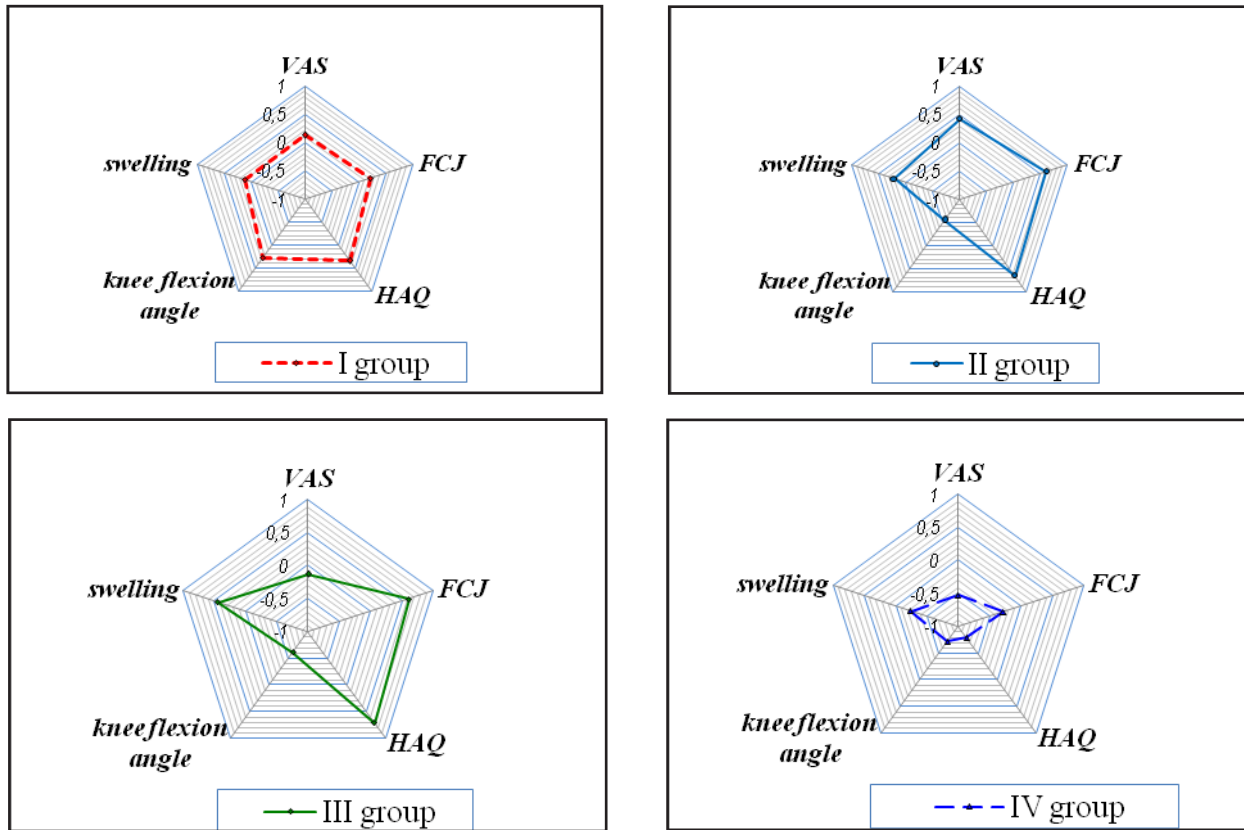


Fig. 1. Cross-correlation with joint syndrome and activity based on changes in the amount of COMP. VAS - visual analogue scale. FCJ - functional capacity of joints.

Table 1

Correlation between COMP amount and joint syndrome (r)

Indicators	I group, n=46	II group, n=28	III group, n=26	IV group, n=25
Synovitis	0,15	0,12	0,19	-0,22
Morning sickness	0,04	-0,08	0,17	0,11
The thickness of the cartilage	0,61	0,24	-0,12	-0,45
Leken index	-0,12	0,19	0,33	0,43
WOMAC-index	0,61	0,21	-0,19	-0,39
Assessment by Lysholm	-0,67	-0,11	0,28	0,82

In addition, in group I, joint swelling was insignificant ( $r = 0.11$ ), and in group IV the correlation turned into an inverse negative relationship ( $r = -0.22$ ).

It is well known that the appearance of reactive synovitis in OA indicates the predominance of the inflammatory process, and often it is based on joint blockage [5]. As can be seen from Table 1, COMP in patients did not have a pronounced correlation ( $p>0.05$ ) with synovitis observed at different radiological stages of OA, however, in group IV this relationship acquired a weak negative relationship  $r = -0.22$ . This indicates obvious changes in the thickness of the joints and an increase in the frequency of synovitis due to osteophytosis. Moreover, there was no significant correlation between the duration of morning sickness and the increase in COMP levels. On the other hand,

it should be shown that the amount of COMP increased based on the change in cartilage thickness as determined by ultrasound examination (UE). In fact, as shown in Table 1, the correlation between them is a positive correlation found in groups I and II ( $r=0.61$  and  $r=0.24$ , respectively), with a moderate inverse correlation in group IV ( $r=-0.45$ ;  $p<0.05$ ) turned. Consequently, the amount of COMP increases due to the decrease in cartilage thickness.

In patients with knee OA, the amount of COMP was changed along with the limitation of joint function. Table 1 shows that the Lequesne index does not have a significant correlation ( $p>0.05$ ) with the number of COMP in groups I and II. In groups III and IV, on the contrary, the connection between them turned into a moderate positive correlation ( $r=0.33$  and  $r=0.43$ , respective-

ly;  $p < 0.05$ ). The correlation between the WOMAC index and COMP, positive in groups I and II, was replaced by an inverse relationship in group IV ( $r = -0.39$ ;  $p < 0.05$ ). The inverse relationship between Lysholm scale indicators and COMP in groups I and II developed into a strong direct relationship ( $r = 0.82$ ;  $p < 0.05$ ) in group IV.

Thus, the progressive changes in joint structure due to the destruction of articular cartilage observed in OA result in a wide range of COMP levels. Moreover, an increase in the amount of COMP is accompanied by a change in the articular syndrome, that is, pain and an exacerbation of the angle of flexion of the joints, and the function of the joints in patients is limited [8].

It is known that with OA, the joint tendon is initially involved in the pathological process and its rupture is observed [7,9]. However, the clinical picture of this disease in the early period is associated with the nonspe-

cificity of the articular syndrome and the difficulties of diagnosis during X-ray examination. Consequently, this creates the possibility of diagnostic errors. However, visualization of the joint structure using MRI makes it possible to identify the smallest anatomical defects of the cartilage. However, it is of practical importance to determine changes in the number of COMP in the early stages of early MRI defects of the knee joint [10].

At the initial stage of this disease, the traditionally used standard x-ray method does not give satisfactory results in diagnosing OA in the early stages and leads to indirect conclusions. Thus, in patients with OA, digital representative MRI of the knee joint can detect minute changes in OA cartilage. Although, with their help, assessing the sensitivity to the dynamics of the amount of COMP can indicate its place in diagnosis.

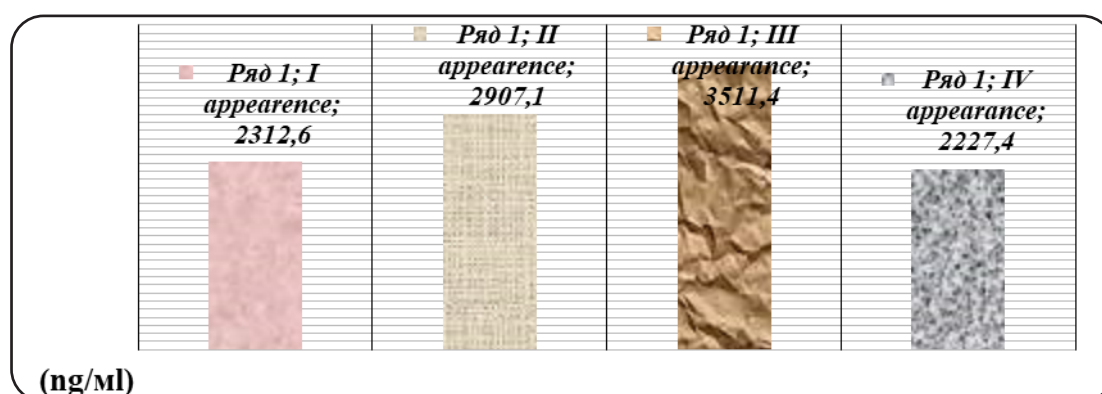


Fig. 2. Changes in COMP levels in relation to radiographic appearances of the knee joint in patients with OA.







Comparison of changes in the number of COMP from four radiographs of OA patients showed that there were differences between them. As can be seen from Figure 2, radiological changes in the knee joint, i.e. the amount of COMP in the first projection increased significantly ( $p < 0.05$ ) to  $2312.4 \pm 202.3$  ng/ml compared to the control group. The amount of COMP in form II of the radiological change was  $2907.1 \pm 202.3$  ng/ml, but did not dif-

fer statistically significantly from form I. It should be said that the largest amount of COMP in the blood serum of patients was detected in form III and was significantly ( $p < 0.05$ ) different from other forms. In the IV form of radiological changes in OA, i.e. due to osteophytosis, the concentration of COMP in the blood serum is reduced compared to other forms ( $p < 0.02$ ).

Table 2

Comparison of indicators according to the BLOX/MOAKS system,  $n = 125$

Cartilage map	Comparison of indicators according to the BLOX/MOAKS system, abs (%)	Percentage of increased COMP, %	The presence of R signs, %
	Dislocation relative to the bone: - no - Defects no	-	-
	Dislocation relative to the bone: - no - Defects <5%	24 (19,2)	95,8
	Bone loss <5%	11 (8,8)	100
	Defects <10%	10 (8)	100

	Dislocation relative to the bone: - no - Defects 5-15%	13 (10,4)	100	69,2
	Bone loss <5%	9 (7,2)	100	88,9
	Defects 10-50%	13 (10,4)	100	100
	Bone loss <10% Defects 10-75%	16 (12,8)	100	100
	Dislocation relative to the bone: -no	11 (8,8)	100	100
	Defects >75%	18 (14,4)	100	100

*Note. Symbols on the map: figure in ink - cartilage; red color line - the size of completely lost areas in the cartilage; air colored line - the size of the defect in the cartilage.*

Evaluation of the diagnostic sensitivity of COMP in OA was performed by imaging the knee joint on MRI and mapping it to a mapping system, as mentioned above. In this case, the calculation method according to the BLOKS/MOAKS system was used. According to it, the graph of the structure of the cartilage is given, and the size of the defect formed in it and the loss of its location in relation to the bone are taken into account. Comparison results of COMP, X-ray and MRI images of the knee joint are presented in Table 2. It can be seen that the mapping of the knee joint by MRT showed no disturbance in the location of the cartilage to the subchondral bone of the patients with OA, but when a defect of less than 5% was detected in the cartilage itself, an increase in COMP was observed in 95.8% of cases. Alternatively, the BLOKS/MOAKS system calculation on the other patients showed different degrees of decomposition of the cartilage. As can be seen from Table 2, the detection of OA symptoms on standard straight and lateral radiographs of the knee joint is limited even when there is less than 5% bone contact and up to 10% defect on its surface, i.e. only 27.3% of patients were diagnosed. It should be said that in this situation, 100% of patients had an increase in the amount of COMP. On the other hand, the location of the cartilage relative to the bone was not disturbed, but even when a defect of up to 15% was detected on its surface, X-ray examination was not characterized by high sensitivity in diagnosing OA, and only 30% of patients allowed to determine OA. Even in this situation, the amount of COMP was high in all 100% of patients. Interestingly, radiographic signs of OA were found in 69.2% of cases with <5% loss of bone-to-bone alignment and 10–50% defect size. Alternatively, radiographic OA was diagnosed in 88.9% of patients with <10% loss of bone-to-bone alignment and a defect size of up to 75%. Even in these situations, high concentrations of COMP were detected in all patients. Changes in the remaining volume of the cartilage allow the detection of OA by X-ray images.

Thus, when early changes in the structure of the joint in OA are observed in the knee joint, that is, small

and sometimes medium-sized defects, radiological signs have low sensitivity in diagnosing the disease. An increase in the amount of COMP in the blood serum of patients indicates the development of OA, that is, the destruction of cartilage. On the other hand, during periods of OA, the location of the primary bone relative to the subchondral bone is preserved, but a defect of less than 5% is formed on the bone surface, an increase in the amount of COMP in the blood serum of patients is observed, expressed with a sensitivity of 95.8%.

It is known that severe bone destruction and underlying osteophytosis and changes in subchondral bone observed in the lower stages of OA are irreversible processes [2,11]. Therefore, endoprostheses are used today for radiological stages III-IV of OA. On the other hand, stopping the process by treating OA when a small defect of articular cartilage is formed is one of the urgent tasks of modern practical medicine. However, of scientific and practical interest is the influence of chondroprotectors on the dynamics of the number of COMP, as well as the study of drugs aimed at breaking one link in the chain of the pathogenic disease process in this direction.

The results of assessing the effectiveness of the complex treatment tactics used in our study show that clinical improvement and stabilization of the disease can be achieved by reducing the amount of COMP. As can be seen from Table 3, by the end of the 3rd month, depending on the treatment, there was a significant ( $p<0.05$ ) decrease in MCP in both groups. On the other hand, by the end of the 6th month of treatment, the amount of COMP in the main group significantly decreased to  $903.6\pm 92.7$  ng/ml, and in the control group - to  $1249.1\pm 102.5$  ng/ml ( $p<0,01$ ). Here we can say that even if both groups had a positive trend in the number of COMP, the percentage of effectiveness in the main group was 71.3%, and it differed from the control group by 13.6%.

According to the information published in literature sources the substance of garpagophytum, which is the basis of the composition of Sustavin, which we used in the treatment complex for the patients in the main



group of our study, replaces the decrease in the amount of COMP in the blood by suppressing matrix metalloproteinase, which is considered to be an inflammatory enzyme, can be associated with by inhibiting COX-2, elastase, and the NO system [3,9]. Consequently, in such a situation, an improvement in the inflammatory process is expected and, based on this, positive dynamics of the articular syndrome are expected. Indeed, it is known that by the end of the 1st month of treatment, the dynamics of joint pain syndrome according to VAS was significant in both the main and control groups -  $41.8 \pm 3.9$

mm ( $p < 0.02$ ) and 48.6 mm. Accordingly,  $\pm 4.4$  mm decreased ( $p < 0.05$ ) and positive dynamics persisted until the end of the 6th month. However, the VAS index of the control group was significantly different from the main group from the 4th month of treatment and amounted to  $18.2 \pm 4.1$  mm, and the pain level remained at  $9.5 \pm 1.1$  mm until the end of the 6th month. Unlike the control group, VAS in the main group decreased to a minimum value of  $1.2 \pm 0.9$  mm ( $p < 0.0001$ ) by the end of the 6th month of treatment, and the percentage increase was 11.9%.

**Table 3**

**The dynamics of the amount of COMP on the basis of treatment in patients with OA**

Groups	COMP, ng/ml			
	Before treatment	The end of 3rd month	The end of 6th month	$\Delta\%$
Main, n=37	$3143,2 \pm 112,2$	$1787,6 \pm 103,2^*$	$903,6 \pm 92,7^{**}$	71,3
Controle, n=33	$2955,6 \pm 139,9$	$1928,4 \pm 143,4^*$	$1249,1 \pm 102,5^{**}$	57,7

**Note. Confidence level  $*p < 0.05$ ,  $**p < 0.01$ , compared to pretreatment values.**

Based on the positive dynamics of the above indicators, the functional capabilities of the joints also changed. During treatment, the Lequesne index had positive dynamics in both groups and significantly decreased ( $p < 0.05$ ) compared to the indicators before treatment from the 1st month of treatment. Such positive dynamics persisted until the end of the 6th month, however, in the control group, by the end of the 3rd month of treatment, a slight negative change was observed, in contrast to the main group, and by the end of the 6th month it decreased to  $6.1 \pm 0.7$ . On the other hand, in the main group the Lequesne index decreased to  $4.5 \pm 0.08$  ( $p < 0.02$ ), the percentage increase was 15.8%.

The dynamics of the WOMAC index were explained by positive changes in both groups over 6 months during the treatment, and a convincing result compared with the indicators before treatment was observed by the end of the 3rd month. From the end of the 3rd month of treatment to the end of the 6th month, the dynamics remained in both groups, and in the control group it decreased to  $29.8 \pm 7.2$  points and in the main group -  $17.3 \pm 6.1$  point. group. The percentage of growth based on joint addition was 16.5%.

Based on the treatment tactics, positive dynamics of a clearly convincing level were observed from the 3rd month of treatment according to the Lysholm assessment (LEI) indicators, in both groups there was a significant ( $p < 0.05$ ) decrease in scores by the end of the 3rd month ( $43.7 \pm 6.7$  points and  $38.9 \pm 5.4$  points, respectively). In addition, by the end of the 6th month there was a statistically significant decrease in the LEI index in the main group to  $27.9 \pm 3.2$  points ( $p < 0.002$ ) and in the control group to  $42.4 \pm 3.5$  points ( $p < 0.002$ ). The percentage of growth based on joint addition was 19.1%.

On the other hand, the ability to flex the knee joint increased based on the treatment. In this case, the initial stages of destruction of the ankle joint and the treatment begun in a situation where a small defect had formed in it led to a change in the angle of flexion of the knee joint, the pre-treatment indicators of the main ( $137.1 \pm 10.1^\circ$ ) and control group ( $134.5 \pm 12.2^\circ$ ) by the end of the 6th month

of treatment are based on the improvement in the functional activity of patients. knee joint, its flexion angle was  $148.9 \pm 9.2^\circ$  and expanded  $143.2 \pm 9.1^\circ$ , respectively.

Today, X-ray examination has not lost its practical importance in assessing the condition of the joint in OA, and with the help of this method it is possible to observe the dynamics of its changes. According to WHO/ILAR (World Health Organization/International League of Associations of Rheumatology) recommendations, measuring the width of the knee joint using X-rays can indirectly determine the development of degenerative disorders in the cartilage. On an x-ray taken a year later, the width of the gap of the knee joint in patients of the main and control groups is practically not narrowed, which indicates that the degenerative process has not increased in the ankle joint. In addition, when studying for comparison the radiographs ( $n=19$ ) of patients with stages I and II of retrospective analysis, there was a clear change in the contrast index, and  $5.3 \pm 0.09$  mm was recorded. It was found that after a year the width of the incision narrowed to  $3.1 \pm 0.11$  mm ( $p < 0.05$ ). Consequently, this situation indicates an exacerbation of the process in OA.

Thus, the use of garbagafitum on the basis of traditional treatment in patients with OA of the knee joint at the initial radiological stages of 0-1, that is, with a defect of the articular surface of 5-10% or less, leads to a decrease in the number of COMP. Based on this, slowing down the development of changes in the articular structure has a positive effect on articular syndrome. In addition, it forces the knee joint to expand its angle of flexion to  $150^\circ$ , creating the basis for improved joint functionality.

### Conclusion

1. In OA, the amount of COMP fluctuates widely due to changes in the structure of the joint. An increase in the amount of COMP in the blood serum of patients indicates the development of OA, that is, the destruction of cartilage. In this case, the increasing destruction of the knee joint is accompanied by an increase in the number of COMP. On the other hand, during periods of OA,

the location of the primary bone relative to the subchondral bone is not disturbed, but a defect of less than 5% is formed on the bone surface, and the number of COMP is increased. observed in the blood serum of patients, expressed with a sensitivity of 95.8%. An increase in the amount of COMP is accompanied by a change in the articular syndrome, that is, pain and an exacerbation of the angle of flexion of the joints, while patients experience limited joint activity.

2. The use of harpogaphytum based on traditional treatment (chondroprotectors) in patients with OA of the knee joint at the initial radiological stages I-II, that is, when a defect of 5-10% or less is observed in the articular cartilage, leads to a decrease in the amount of COMP. Based on this, slowing down the development of changes in the articular structure has a positive effect on articular syndrome. In addition, it forces the knee joint to expand its angle of flexion to 150°, creating the basis for improved joint functionality.

### References

1. Akhmedov Kh.S., Buranova S.N., Razakova F.S. The Importance of Treatment Aimed at the Dynamics of Cartilage Oligomer Matrix Protein (COMP) in Patients with the Knee Joint Osteoarthritis // Amer. J. Med. Med. Sci. – 2021. – Vol. 11, №2. – P.148-153.
2. Altobelli E. et al. Synovial fluid and serum concentrations of inflammatory markers in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: a systematic review // Curr. Rheumatol. Rev. – 2017. – Vol. 13, №3. – P. 170-179.
3. Bruyère O. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – from evidence-based medicine to the real-life setting // Sem. Arthritis Rheum. – 2016. – Vol. 45, №4. – P. 3-11.
4. Dell'Isola A. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: data from the osteoarthritis initiative // PLoS One. – 2018. – 13, №1.
5. Dragos D. et al. Phytomedicine in joint disorders // Nutrients. – 2017. – Vol. 9, №1. – P. 70.
6. Felson D.T., Niu J., Guermazi A. Defining radiographic incidence and progression of knee osteoarthritis: suggested modifications of the Kellgren and Lawrence scale // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70, №11. – P. 1884-1886.
7. Fernandes F.A., Pucinelli M.L., Silva N.P., Feldman D. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) levels in knee osteoarthritis in a Brazilian population: Clinical and radiological correlation // Scand. J. Rheumatol. – 2017. – Vol. 36. – P. 211-215.
8. Hoch J.M. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // Osteoarthritis Cartilage. – 2011. – Vol. 19, №12. –P. 1396-1404.
9. Hochberg M.C. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // Arthritis Care Res. – 2012. – Vol. 64, №4. – P. 465-474.
10. Lotz M. et al. Republished: Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives // Postgrad. Med. J. – 2014. – Vol. 90 №1061. – P. 171-178.
11. Luyten F.P., Denti M., Filardo G., Kon E., Engebretsen L. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee // Knee Surg., Sports Traumatol. Arthrosc. – 2012. – Vol. 20, №3. – P. 401-406.

### STUDYING THE ROLE OF CARTILAGO OLIGOMER MATRIX PROTEIN IN JOINT STRUCTURE CHANGES IN OSTEOARTHRITIS

Akmedov Kh.S., Buranova S.N.

**Objective:** To study the role of cartilage oligomeric matrix protein in structural changes in joints in patients with osteoarthritis. **Material and methods:** We observed 50 patients diagnosed with osteoarthritis aged 54.5±4.4 years, of whom 43.8% had radiographic stage 0, 40% had stage I, and 16.2% had stage II. Patients in the main group received treatment aimed at reducing the amount of cartilage oligomeric matrix protein, while patients in the control group received traditional treatment. **Results:** In addition to clinical improvement and a decrease in the intensity of pain in the knee joint, patients in the main group also had lower levels of cartilage oligomeric matrix protein, CRP, and ESR in the blood serum compared to patients in the control group. **Conclusions:** The treatment method aimed at the dynamics of cartilage oligomeric matrix protein differs from the traditional one in that it is aimed at suppressing the reactions of cartilage destruction in osteoarthritis.

**Key words:** osteoarthritis, cartilage oligomeric matrix protein, radiographic changes, knee, destruction.



**ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRITDA IL-17 NING KASALLIK KECHISHIDAGI AXAMIYATI**

Axmedov X.S., Raximov S.S.

**ЗНАЧЕНИЕ ИЛ-17 В ТЕЧЕНИИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА**

Ахмедов Х.С., Рахимов С.С.

**THE SIGNIFICANCE OF IL-17 IN THE COURSE OF THE DISEASE IN ANKYLOSAL SPONDYLOARTHRITIS**

Axmedov Kh.S., Rakhimov S.S.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

**Цель:** изучение корреляции сывороточного ИЛ-17 с параметрами активности заболевания при анкилозирующем спондилоартрите. **Материал и методы:** в исследование были включены 40 пациентов узбекской национальности, которым в Ташкентской медицинской академии на основании критериев ASAS 2023 г. был поставлен диагноз анкилозирующего спондилоартрита. Средний возраст больных – 53,58±9,28 года, индекс массы тела – 24,36±3,23 кг/м<sup>2</sup>. **Результаты:** медианные значения CRO и ИЛ-17 составляли соответственно 0,3 (0,10-5,70) мг/дл и 9,30 (7,70-13,60) пг/дл. Согласно системе ASDAS-CRO у больных наблюдалась высокая (62,5%), умеренная (35%) и неактивная (2,5%) активность заболевания. Уровни ИЛ-17 тесно коррелировали с активностью заболевания у пациентов с АС. **Выводы:** ранговый тест Спирмена может быть использован для анализа взаимосвязи между уровнями ИЛ-17 и показателями ASDAS-CRO.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилоартрит, ИЛ-17, ASDAS, BASDAI, тест Шобера.

**Objective:** To study the correlation of serum IL-17 with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. **Material and methods:** The study included 40 patients of Uzbek nationality, who were diagnosed with ankylosing spondylitis at the Tashkent Medical Academy based on the 2023 ASAS criteria. The average age of the patients was 53.58±9.28 years, body mass index was 24.36±3.23 kg/m<sup>2</sup>. **Results:** The median values of CRO and IL-17 were 0.3 (0.10-5.70) mg/dl and 9.30 (7.70-13.60) pg/dl, respectively. According to the ASDAS-CRO system, the patients had high (62.5%), moderate (35%) and inactive (2.5%) disease activity. IL-17 levels were closely correlated with disease activity in patients with AS. **Conclusions:** Spearman rank test can be used to analyze the relationship between IL-17 levels and ASDAS-CRO scores.

**Key words:** ankylosing spondyloarthritis, IL-17, ASDAS, BASDAI, Shober test.

Анкилозловчи спондилоартрит (АС) умуртқа поғ’онаси (спондилит) ва сакроилал боғ’имларнинг (сакроилит), шунингдек периферик боғ’имларнинг (артрит), энтезисларнинг (ентезит), айрим холларда ко’знинг (увеит) ва аорта илдизининг (аортит) сурункали яллиг’ланishli касаллиги бо’либ, одатда 40 yoshgacha bo’lgan shaxslarda uchraydi [8,15]. Hozirgi kunga qadar, AS patogenezini to’liq o’rganilmagan [9]. Ma’lumki, AS patogenezini inson leykotsitlari antigeni-B27 (HLA-B27) geni bilan bog’liq. HLA-B27 noto’g’ri gipotezasi hozirda AS ning eng keng tarqalgan patogenezida Interleykin (IL)-17 mavjudligi ham tushuntiradi [16]. HLA-B27 noto’g’ri qatlamli gipotezasi endoplazmatik retikulum (ER) stressi va ochilgan oqsil reaksiyasining (UPR) paydo bo’lishini tushuntiradi [17]. UPR faollashuvi interferon (IFN)-b ta’siri ostida HLA-B27 va Th17 hujayralar tomonidan boshqariladigan kasallik bilan bog’liq bo’lib, UPR maqsadli gen orqali IL-23 sekretsiasini qo’zg’atish uchun Toll-like retseptorini (TLR) ishga tushiradi [1]. Shuningdek, IL-23, IL-6 va Transforming Growth Factor (TGF)-b kabi yallig’lanishga qarshi sitokinlarning ishlab chiqarilishiga olib keladi. IL-23 UPRdagi eng katta sitokin bo’lib, u sodda CD4 T hujayralarining IL-17 ni chiqaradigan T-helper-17 (Th17) ga aylanishini rag’batlantiradi [6,7,14]. Hozirgi vaqtda IL-17 ning ASDagi kasallik faolligi bilan bog’liqligi mexanizmi haqida to’liq ma’lumotlar yo’q. Biroq, bir qator tadqiqotlar shuni ko’rsatdiki, IL-17 yadro omilining retseptorlari faollashtiruvchisi - KB ligand (RANKL) ifodasini, molekulyar adgezyani, kimokin sekretsiasini va MMP fermenti sekretsiasini oshiradi [10,11].

ASda kasallikning haqiqiy faolligini baholash oson emas. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) va Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) ASDagi kasallik faolligini aniqlash uchun boshqa tizimlari qatoriga kiradi. 2023 yilda Spondyloarthritis International Society (ASAS) baholashi ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) ko’rinishidagi yangi tizimni takliflar qilindi, u BASDAIda bir nechta nuqtalarni qabul qildi va CRO va qon chuqurligi (ECHT) kabi bir nechta nuqtalarni qo’shdi [4,13,17]. Bir qator olimlar tomonidan, ASDagi kasallik faolligining ba’zi parametrlarini taqqoslangan va ASDAS, BASDAI va BASFI bilan solishtirganda AS ning haqiqiy faoliyatini tavsiflashda sezilarli darajada mos ekanligini aniqladi [2,3]. Yaqin vaqtgacha IL-17 ning ASDAS ko’rsatkichlari bilan o’zaro bog’liqligi bo’yicha tadqiqotlar ma’lumotlar kam edi [5,12].

**Tadqiqot maqsadi**

ASDAS-CRO yordamida qon zardobdagi IL-17ning ASDagi kasallik faolligi parametrlari bilan bog’liqligini o’rganish dan iborat.

**Material va usullar**

Ushbu tadqiqot Toshkent tibbiyot akademiyasida 2023-yil ASAS mezonlari asosida AS tashxisi qo’yilgan va etnik ke-lib chiqishi bo’lgan 40 nafar bemorni qamrab oldi. Bemorlar ketma-ket namuna olish usullaridan foydalangan holda namunalar olindi. TVI >30 kg/m<sup>2</sup>, qandli diabet, jigar sirrozi, astma, sil kasalligi va chekuchi bo’lgan bemorlar istisno qilindi. Biz kasallikning faolligini ASDAS-CRO yordamida baholadik, shu bilan birga jismoniy harakatchanlikni, shu jumladan

tragusdan devorga (TWD) masofani Shober indeksi aniqlash uchun fizik tekshiruvlar o'tkazildi.

Reaktiv sifatida Inson IL-17 (Quantikine ® ELISA Human IL-17 Immunoassay, R&D System, IncCatalog D1700) yordamida ferment bilan bog'langan immunsorbent tahlili (ELISA) bilan o'lchandi. Aniqlanishi mumkin bo'lgan minimal daraja 7,8 pg/ml ni tashkil etdi. Qon namunasi zardob ajratuvchi trubkada 30 daqiqa davomida olindi, so'ngra 15 daqiqa davomida tsentrifuga qilindi va <-20 C muzlatgichda saqlanadi. Har bir standart, nazorat va namunadan 100 mkl tahlil erituvchisi RD1-19 bo'lgan naychalarga qo'shildi. Naychalar yopishtiruvchi moddalar bilan yopilgan va aspiratsiyadan oldin

xona haroratida 2 soat davomida inkubatsiya qilingan va to'rt marta yuvilgan. Aspiratsiya va yuvish 200 ml IL-17 konyugati va bir soatlik inkubatsiya davri qo'shilgandan keyin takrorlandi. Bundan tashqari, 200 ml substrat eritmasi qo'shildi va naychalar 30 daqiqalik inkubatsiya davri uchun yorug'lik o'tkazmaydigan joyda saqlangan.

ASDAS baholash tizimining tarkibiy qismlari bel og'rig'i, ertalabki karaxtlik, periferik og'riq yoki shishish, noldan o'ngacha bo'lgan shkalada kasallik faolligini global baholash va CRO darajasi yoki eritrotsitlar cho'kish tezligi (ECHT) dan iborat edi. Har bir element baholash bali va uning toifasini yaratish uchun ASDAS formulasiga kiritildi (1-jadval).

### 1-jadval

#### C-reaktiv oqsil (ASDAS-CRO) bilan ankilozlovchi spondiloartrit kasalligi faolligi reytingi

$ASDAS\ CRO = (0,12 \times \text{bel og'rig'i bali}) + (0,06 \times \text{ertalabgi karaxtlik bali}) + (0,11 \times \text{global baholash bali}) + (0,07 \times \text{periferik og'riq/shishish balli}) + [0,58 \times \ln (CRO + 1)]$
Umumiy ball quyidagicha tasniflanadi:
1. Faol emas (bal <1,3)
2. Kasallikning o'rtacha faolligi (bal: 1,3-2,1)
3. Kasallikning yuqori faolligi (bal: 2,1-3,5)
4. Kasallikning juda yuqori faolligi (bal >3,5)

IL-17 darajasi va ASDAS-CRO ko'rsatkichlarining korrelyatsiyasini tahlil qilishda quyidagilar aniqlandi: 0,00-0,199 qiymatidagi korrelyatsiya kuchi (r) "juda zaif" deb talqin qilindi. 0,20-0,399 qiymatlar zaif, 0,40-0,599 qiymatlar o'rtacha korrelyatsiya, 0,60-0,799 qiymatlar kuchli korrelyatsiya va 0,80-1,00 juda kuchli korrelyatsiya sifatida talqin qilindi.

#### Natijalar va muxokamasi

2-jadvalda berilgan ma'lumotlarga ko'ra 53,58±9,28 yoshli AS bilan kasallangan qirq nafar bemorda o'rtacha tana

vazni indeksi 24,36±3,23 kg/m<sup>2</sup>, ECHT 39,50±18,76 mm/soat, Schober testi 13,11±1,22 sm, ko'krak qafasining kengayishi testi±0,7-sm, TWD 13,53±1,99 sm. CRO va IL-17 medianlari mos ravishda 0,3 (0,10-5,70) mg/dL va 9,30 (7,70-13,60) pg/dL ni tashkil etdi. ASDAS-CRO ko'rsatkichlari 2,5% faol emas, 35% o'rtacha va 62,5% yuqori kasallik faolligini ko'rsatdi.

### 2-jadval

#### Tadqiqot ko'rsatkichlarining natijalari

Ko'rsatkichlar		Natijalar
Jins, abs, %:		
- erkaklar		11 (27,5)
- ayollar		29 (72,5)
AS shakllari, abs, %:		
- aksial AS		24 (60)
- periferik AS		16 (40)
Yoshi, yil	O'rtacha ± SD	53,58±9,28
Tana vazni indeks (TVI)	O'rtacha ± SD	24,36±3,23
Shober Sinov, sm	O'rtacha ± SD	13,11±1,22
Ko'krak kengayishi sinamasi	O'rtacha ± SD	1,45±0,77
Tragusdan devorgacha, sm	O'rtacha ± SD	13,53±1,99
ECHT, mm/soat	O'rtacha ± SD	39,50±18,76
CRO, mg/dl	Median (min-maks)	0,3 (0,10-5,70)
Albumin, g/dL	O'rtacha ± SD	3,86±0,32
IL-17 darajasi, pg/dL	Median (Min-Maks)	9.30 (7.70-13.60)
Aksial AS	O'rtacha ± SD	10,01±1,49
Periferik AS	Median (Min-Maks)	9.10 (7.70-11.50)



Ushbu tadqiqotda ayollar va erkaklar nisbati 3:1 ni tashkil etdi, ya'ni 29 (72,5%) ayollar va 11 (27,5%) erkaklarni tashkil etdi. AS odatda 20 dan 30 gacha bo'lgan yoshlarda ko'proq uchraydi. Tadqiqotimizda tekshiriluvchilarning o'rtacha yoshi 53±9 yoshni tashkil etdi.

Bemorlar ikki guruhga: Aksial AS guruhiga 24 (60%) bemor va Periferik AS 16 (40%) bemor guruhiga bo'lingan. Bemorlarning o'rtacha TVI 24,36 kg/m<sup>2</sup> ni tashkil etdi va ortiqcha tana vazni aniqlanmadi, deb tasniflanadi. O'rtacha Shober sinamasi 13,11±1,22 sm ni tashkil etdi, bu Shober testning o'lchovi ham nisbatan bir hil ekanligini ko'rsatdi. ECHT ning o'rtacha qiymati 39,50±18,76 mm/s, CRO darajasi normal taqsimotga rioya qilmadi va o'rtacha 0,3 (0,10-5,70) edi. AS past darajadagi yallig'lanish bilan tavsiflangan, sitokinlar kontsentratsiyasi va o'tkir fazadagi oqsillar normal darajadan ikki-uch baravar yuqori bo'lib kuzatilishi olimlar tomonidan aniqlangan. Tadqiqotimizda o'rtacha ECHT va o'rtacha CRO darajasi mos ravishda 39,50±18,76 va 0,3 (0,10-5,70) mg/dl ni tashkil etdi.

### 3-jadval

#### ASAS mezonlariga ko'ra klinik xususiyatlar

ASAS mezonlari	Bemorlar soni, abs. (%)
Beldagi og'riq	26 (65)

Oligoartrit	18 (45)
Entezit ( tovon )	16 (40)
Uveit	1 (2.5)
Daktilit	3 (7.5)
Psoriaz	12 (30)
Enterit	tekshirilmadi
Yuqori CRO	13 (32.5)
HLA-B27	tekshirilmadi
Sakroileit	28 (70)

3-jadvalda AS bilan og'riq bemorlarning asosiy shikoyatlaridan 26 (65%) umurtqa pog'onasining bel sohasida og'riq, 18 (45%) oligoartrit (ayniqsa oyoqlarning pastki qismida), daktilit, tovon yoki boshqa sohalarda 16 (40%) entezit va (2%) uveit, enterit kabi belgilar ham aniqlandi. Tos-chanoq rentgenografiyada sakroileit 28 bemorda (70%) aniqlangan. Tadqiqotga jalb etilgan bemorlarning 85,7% ulushi yallig'lanishga qarshi nosteroid vositalardan uzoq vaqt mobaynida qabul qilishgan.

### 4-jadval

#### AS bilan xastalangan bemorlarda IL-17 darajasi

IL-17 darajasi	Natija	
IL-17 darajasi, pg/dL	Median (Min-Maks)	9.30 (7.70-13.60)
Aksial AS	O'rtacha ± SD	10,01±1,49
Periferik AS	Median (Min-Maks)	9.10 (7.70-11.50)

Tadqiqotimizda IL-17 ning o'rtacha natijasi 9,30 (7,70-13,60) pg/dl ni tashkil etdi (jadval 4). IL-17 ning eng past darajasi 7,70 pg/dl, eng yuqori darajasi esa

13,60 pg/dl edi. Aksial AS guruhidagi o'rtacha IL-17 darajasi 10,01±0,30 pg /dL ni va periferik AS guruhda esa 9,10 (7,70-11,50) pg/dL o'rtacha qiymatini ko'rsatdi.

### 5-jadval

#### ASDAS-CRO va IL-17 darajasiga ko'ra kasallik faolligiga bog'liqligi

ASDAS-CRO Median 2,20 (1.20-3.50)		IL-17 darajasi, pg/dl
Kasallik remissiya davri (skor <1,3)	1 ta ko'rsatkich (2,5%)	7.7
Kasallikning o'rta kechishi (1,3≤bal <2,1)	14 ta ko'rsatkich (35,0%)	8,79±0,53
Kasallikning og'ir kechishi (2,1≤bal<3,5)	25 ta ko'rsatkich (62,5%)	10,36±1,35
Kasallikning o'ta og'ir kechishi (bal>3,5)	ko'rsatkich mavjud emas	-

ASDAS-CRO ko'rsatkichi bilan baholangan 40 nafar AS bilan chalingan bemorlarning kasallik kechishi o'rtacha 2,20 (1,20-3,50) pg/dL (5-jadval) ga ko'ra tavsiflandi. ASDAS-CRO ko'ra tasniflangan AS bilan kasallangan bemorlarning soni bir kishi (2,5%) kasallikning remissiyada, 14 kishi (35,0%) kasallik o'rta kechishi, 25 kishi (62,5%) kasallik og'ir kechishi aniqlangan.

AS bilan kasallangan bemorlarda qon zardobidagi IL-17 darajasi va kasallik faolligi o'rtasidagi bog'liqlikning gipotezasini tekshirish assotsiatsiya tahlili orqali amalga oshirildi. IL-17 va ASDAS-CRO testi natijalari p-qiymati mos ravishda 0,003 va 0,013 ga olib keldi, bu

esa olingan ma'lumotlar normal taqsimlanmagan degan xulosaga kelindi.

#### Xulosa

1. Shunday qilib, IL-17 darajalari va ASDAS-CRO ko'rsatkichlari o'rtasidagi bog'liqlikni tahlil qilish uchun parametrik bo'lmagan assotsiatsiya uchun Spearman's'sning darajali testi ishlatilgan. ASDAS-CRO tizimidan foydalangan holda, AS bemorlaridagi kasallik kechishini baholash bilan kuchli bog'liqdir.

2. Korrelyatsiya bir yo'nalishda bo'lganligi sababli, AS bilan og'riq bemorlarda IL-17 darajasining ko'tarilishi ASDAS-CRO ko'rsatkichining yuqori bo'lishiga olib

keldi, bu AS bilan kasallangan bemorlarda kasallik kechishining salbiylashishi natijasida aks ettirilgan.

### Adabiyotlar

1. Зарипов С.И., Тураев И.А., Рахимов С.С. Quality of life in patients with chronic kidney disease receiving program hemodialysis and possible ways of its correction // Мед. журн. Узбекистана. – 2022. – Т. 3, №5.
2. Набиева Д.А., Ризамухамедова М.З. Взаимосвязи гиперурикемии и гиперлипидемии у мужчин с первичной подагрой // Juvenis Sci. – 2016. – №3. – P. 27-28.
3. Набиева Д.А., Ризамухамедова М.З., Мухаммадиева С.М. Характеристика метаболических сдвигов у больных подагрой // Леч. дело. – 2016. – №1. – P. 52-55.
4. Ташпулатова М.М., Ширанова Ш.А., Эргашева Ш.Х. Оценка таргетных протеомных маркеров у больных тофусной подагрой и бессимптомной гиперурикемией // Sci. Educ. – 2023. – Vol. 4, №4. – P. 333-344.
5. Abduazizova N.X., Nabieva D.A., Sultanov J.A. Lipid profile in patients with rheumatoid arthritis on the background of basic treatment // Asian J. Pharmac. Biol. Res. – 2023. – Vol. 12, №2.
6. Abdurakhmanova N., Akhmedov K., Rakhimov S. Features of the Course of Rheumatoid Arthritis Depending on the C3435t Polymorphism of the Mdr1 Gene // Texas J. Multidisciplin. Stud. – 2023. – Vol. 21. – P. 18-24.
7. Abdurakhmanova N., Akhmedov K., Rakhimov S. Features of the Course of Rheumatoid Arthritis Depending on the C3435t Polymorphism of The Mdr1 Gene // Texas J. Multidisciplin Stud. – 2023. – Vol. 21. – P. 18-24.9
8. Abdurakhmanova N.M., Ahmedov K.S., Turaev I.A. et al. Modern methods of treatment of patients with ankylosing spondylitis // Int. J. Adv. Sci. Res. – 2022. – Vol. 2, №11. – P. 112-118.
9. Akhmedov K.S., Rixsiyeva L.M., Abdurahmanova N.M. et al. Changes in c-telopeptide collagen-II level in patients with ankylosing spondyloarthritis after COVID-19 // J. Modern Educ. Achievem. – 2023. – Vol. 3, №3. – P. 78-87.
10. Akhmedov K.S., Rixsiyeva L.M., Abdurahmanova N.M. et al. Changes in c-telopeptide collagen-ii level in patients with ankylosing spondyloarthritis after COVID-19 // J. Modern Educ. Achievements. – 2023. – Vol. 3, №3. – P. 78-87.
11. Aripov A.N., Aripov O.A., Akhundjanova L.L. et al. Study the effect of yantacin on some indicators of cellular renewal and on the level of protein expression on rat hepatocytes in chronic heliotrine liver damage // Int. J. Med. Sci. Clin. Res. – 2022. – Vol. 2, №05. – P. 06-13.
12. Rizamukhamedova M., Nabieva D., Dzhurayeva E. et al.

Granulomatosis with Polyangiitis: Diagnostic Difficulties and Treatment // Int. J. Pharmac. Res. – 2020 – Vol. 12, №2. – P. 09752366.

13. Sagatova D.R., Muminova N.I., Nabieva D.A. The role of endothelial dysfunction in the development of osteoarthritis in menopausal women // Вестн. ТМА. – 2022. – №5. – С. 121-125.

14. Turaev S.Z. I., Rakhimov S. Assessment of the Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease in the Practice of Hemodialysis // J. Modern Educ. Achievements. – 2023. – Vol. 6, №6. – P. 103-109.

15. Turaev S.Z.I., Rakhimov S. Assessment of the quality of life in patients with chronic kidney disease in the practice of hemodialysis // J. Modern Educ. Achievem. – 2023. – Vol. 6, №6. – P. 103-109.

16. Zaripov S.I., Abdurakhmanova N.M. Quality of life of End-Stage Renal Disease (ESRD) patients receiving hemodialysis: influencing factors and approaches to correction // Texas J. Multidisciplin. Stud. – 2023. – Vol. 21. – P. 14-17.

17. Zaripov S.I., Abdurakhmanova N.M.B. The relationship between systemic sclerosis and anti-fibrillar antibodies // J. Modern Educ. Achievements. – 2024. – Vol. 6, №6. – P. 235-238.

### ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRITDA IL-17 NING KASALLIK KECHISHIDAGI AXAMIYATI

Axmedov X.S., Raximov S.S.

**Maqsad:** ankilozan spondilitda IL-17 zardobining kasallik faolligi parametrlari bilan bog'liqligini o'rganish. **Material va usullar:** tadqiqotga ASAS 2023 mezonlari asosida Toshkent tibbiyot akademiyasida ankilozan spondilit tashxisi qo'yilgan o'zbek millatiga mansub 40 nafar bemor ishtirok etdi. Bemorlarning o'rtacha yoshi  $53,58 \pm 9,28$  yosh, tana massasi indeksi  $24,36 \pm 3,23$  kg/m<sup>2</sup>. **Natijalar:** CRO va IL-17 ning o'rtacha qiymatlari mos ravishda  $0,3$  ( $0,10-5,70$ ) mg / dL va  $9,30$  ( $7,70-13,60$ ) pg/dL edi. ASDAS-CRO tizimiga ko'ra, bemorlarda kasallik faolligi yuqori ( $62,5\%$ ), o'rtacha ( $35\%$ ) va faol emas ( $2,5\%$ ). IL-17 darajalari AS bilan og'rigan bemorlarda kasallik faolligi bilan chambarchas bog'liq edi. **Xulosa:** spearmanning daraja testi IL-17 darajalari va ASDAS-CRO ballari o'rtasidagi munosabatni tahlil qilish uchun ishlatilishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** ankilozlovchi spondiloartrit. IL-17, ASDAS, BASDAI, Shober sinamasi.



**THE ROLE OF IL-17 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF REACTIVE ARTHRITIS**

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

**РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ ИЛ-17 ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕАКТИВНОМ АРТРИТОМ**

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

**REAKTIV ARTRIT BILAN CHALINGAN BEMORLARNI DAVOLASHDA IL-17 INGIBITORLARNING O'RNI**

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

*Tashkent Medical Academy*

**Цель:** изучение взаимосвязи полиморфизма G197A гена ИЛ-17 А с наличием резистентности к секукинумабу у больных реактивным артритом со спондилоартритом. **Материал и методы:** исследование проводилось в отделении ревматологии городской клинической больницы №3 г. Ташкента. Исследование у 76 больных (73 женщины, 3 мужчин в возрасте 24-65 лет) реактивным артритом со спондилоартритом. Контрольную группу составили 24 здоровых добровольца безотягощенного ревматологического анамнеза. **Результаты:** все пациенты получали базисную терапию ингибитором ИЛ-17А секукинумабом (в дозе 150 мг подкожно) в течение 6 месяцев. У больных реактивным артритом выявлены достоверные различия по распределению аллелей полиморфизма G197A гена ИЛ-17А. При сравнении генотипических вариантов обнаружено, что здоровый GG и мутантный AA генотипы чаще встречались у больных, а гетерозиготный GA генотип – у здоровых. **Выводы:** полиморфизм G197A гена ИЛ-17А связан с наличием резистентности к секукинумабу и активностью заболевания.

**Ключевые слова:** реактивный артрит, цитокины, полиморфизм, ИЛ-17А, генотип.

**Maqsad:** IL-17 A genining G197A polimorfizmi va spondiloartritli reaktiv artritli bemorlarda sekukinumabga qarshilik mavjudligi o'rtasidagi munosabatni o'rganish. **Material va usullar:** tadqiqot Toshkent shahar 3-son shahar klinik shifoxonasi revmatologiya bo'limida o'tkazildi. Spondiloartrit bilan reaktiv artrit bilan og'rigan 76 bemor (73 ayol, 24-65 yoshdagi 3 erkak) o'rganildi. Nazorat guruhi muhim revmatologik tarixga ega bo'lmagan 24 nafar sog'lom ko'ngillilardan iborat edi. **Natijalar:** barcha bemorlar 6 oy davomida IL-17A inhibitori sekukinumab (teri ostiga 150 mg dozada) bilan asosiy terapiya oldilar. Reaktiv artritli bemorlarda IL-17A genining G197A polimorfizmi allellarini taqsimlashda sezilarli farqlar aniqlandi. Genotipik variantlarni solishtirganda, bemorlarda sog'lom GG va mutant AA genotiplari, sog'lom odamlarda esa geterozigotali GA genotiplari ko'proq tarqalganligi aniqlandi. **Xulosa:** IL-17A genining G197A polimorfizmi sekukinumab qarshiligi va kasallik faolligi mavjudligi bilan bog'liq.

**Kalit so'zlar:** reaktiv artrit, tsitokinlar, polimorfizm, IL-17A, genotip.

Treatment of patients with reactive arthritis (ReA) remains one of the most difficult problems of modern rheumatology [5-7]. Its relevance is due to the progressive course of the disease, the severity of the lesion of the musculoskeletal system, the high incidence of lesions in people of working age, the early decline in functional abilities, the loss of professional and social skills, the difficulty of physical and psychological adaptation of patients to impaired motor functions, significant disability, which represent a serious general medical and social problem, leading to huge economic losses [2-4]. According to a study by Mens et al. treatment of ReA, which was complicated with spondyloarthritis, drugs with IL-17 inhibitors had a positive effect on the course of the disease [1].

**The aim of our study**

Was to investigate the relationship between the G197A polymorphism of the IL-17A gene and the presence of resistance to secukinumab in ReA patients with spondyloarthritis.

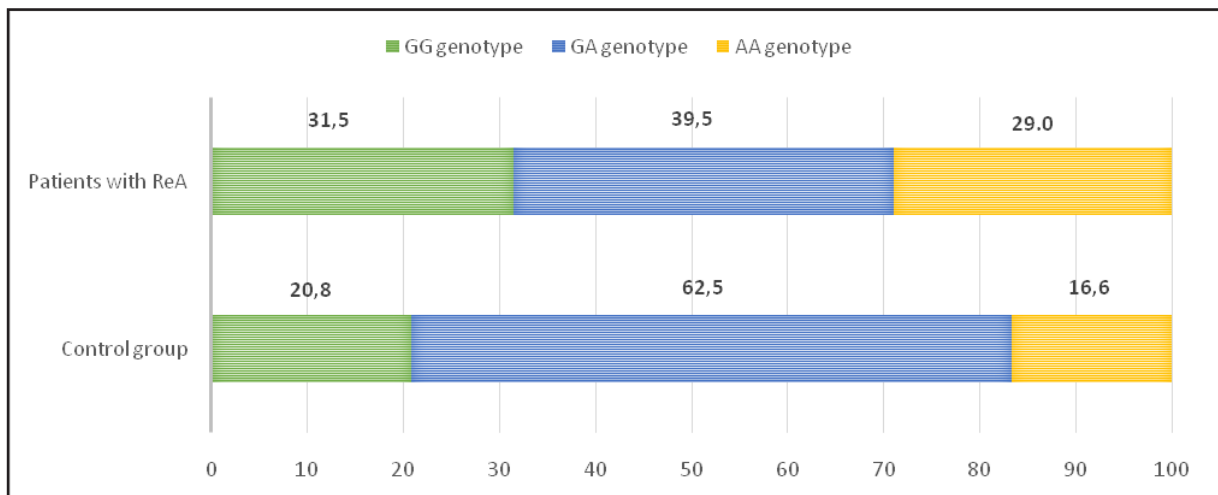
**Material and methods**

The study was conducted in the third city clinical hospital №3 in the department of rheumatology of the city of Tashkent. The study was conducted in 76 patients (73 women, 3 men, 24-65 years) of ReA with spondyloarthritis. The control group consisted of 24 healthy volunteers without a burdened rheumatological history. ReA was diagnosed according to the American College of Rheumatology (ACR) cri-

teria and disease activity was calculated using the DAS28 calculator. All patients who participated in our study were prescribed basic therapy with the IL-17A inhibitor secukinumab (at a dose of 150 mg subcutaneously) and the patients were followed up for 6 months. Static processing of the data obtained during the study was carried out using the computer program Excel and STATISTICA 6.0. To identify the correspondence of genotype distributions to the expected values at Hardy – Weinberg equilibrium and to compare the distributions of genotype and allele frequencies in two subpopulations, the  $\chi^2$  test (Pearson) was used, where  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The limits of the 95% confidence interval (CI) were calculated by the method of B. Woolf. Genomic DNA was extracted from whole blood collected in EDTA tubes using the GeneMATRIX Quick Blood DNA Purification Kit (Poland). Identification of all studied polymorphisms in the IL-17A gene was performed using the TaqMannSNP genotyping test: 17A (IL-17A G-197A). The reaction was carried out in duplicate using the Fast Real-Time PCR Detection System (Germany).

**Results and discussion**

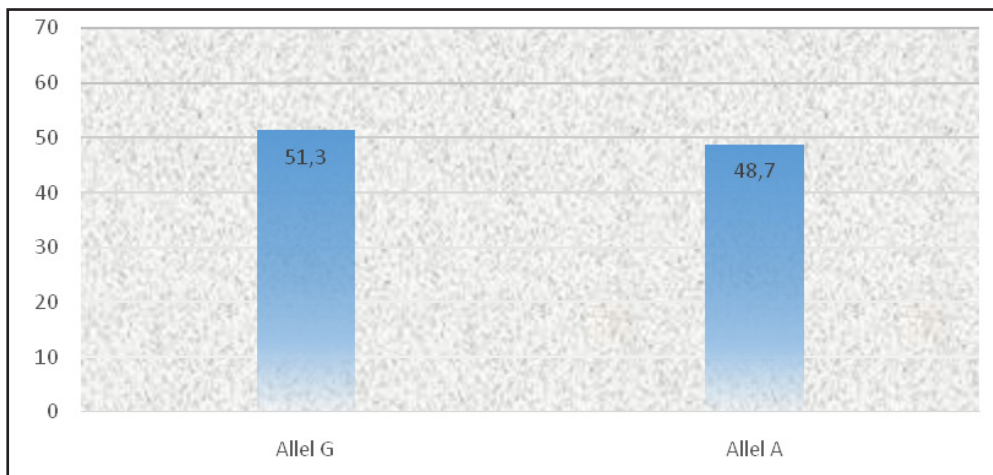
In our study, 76 patients with ReA and 24 healthy volunteers without a rheumatological history were studied. All patients underwent genotyping of the G197A polymorphism of the IL-17A gene. The results of genotyping are shown in Fig. 1.



**Fig. 1. Percentage distribution of genotypes of G197A polymorphism of the IL-17A gene in ReA patients with spondyloarthritis and in the control group, %.**

As can be seen from Fig. 1, the GG genotype of the G197A gene was found in 31.5% of ReA patients, while in the control group it was found in 20.8% of cases. The CT genotype was found in 39.5% of patients, and in the

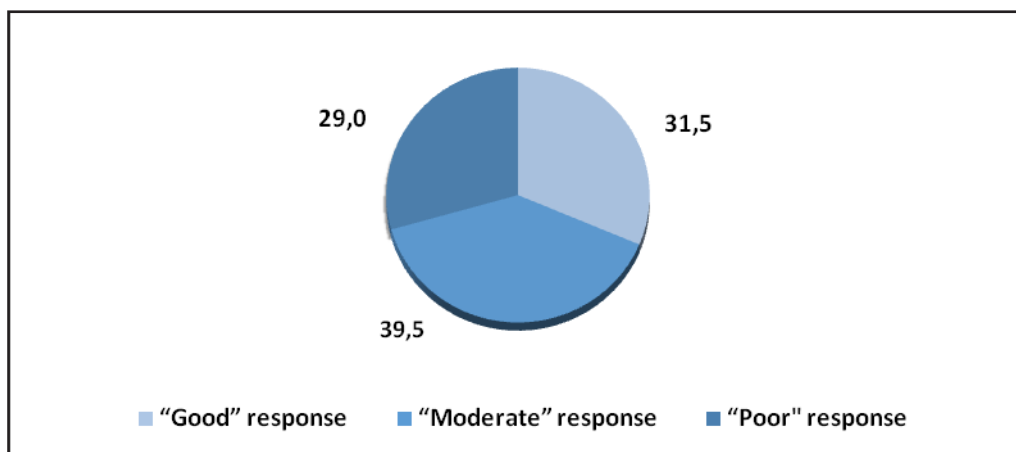
control group it was significantly higher and amounted to 62.5% of cases. The frequency of occurrence of the mutant TT genotype was 29.0% and 16.6% in the control group.



**Fig. 2. Distribution of alleles of polymorphism G197A IL-17A gene, %.**

As can be seen from Fig. 2 the percentages of the G and A alleles were almost the same. The G allele of the G197A isoform was found in 51.3%, the A allele was found in 48.7% of ReA patients. Based on the carriage of

three genotypic variants of the G197A IL-17A gene polymorphism, the following associated phenotypic groups were identified depending on the response to secukinumab treatment (Fig. 3).



**Fig. 3. Percentage distribution of ReA patients by medication response to secukinumab treatment, %.**



“Good” response to secukinumab (29.5%) carriers of the AA mutant genotype were phenotypically characterized by a good clinical response (DAS<2.6 3-6 months) to secukinumab treatment, as well as low disease activity. “Poor” response to secukinumab (31.5%), carriers of the GG genotype were characterized by high disease activity and clinically poor drug response (DAS>2.6) to secukinumab treatment (Fig. 3). The “moderate” response (39.5%) carriers of the heterozygous GA genotype phenotypically showed an average clinical response (DAS<2.6 less than 3 months) to secukinumab treatment and lower disease activity compared to the “poor response” group.

Despite the large number of studies devoted to the study of polymorphism of the IL-17A gene, the results remain contradictory, which aroused our interest. According to our data, there were no significant differences in the distribution of alleles of the G197A polymorphism of the IL-17A gene in ReA patients and healthy controls. But when comparing genotypic variants, we revealed differences: healthy GG and mutant AA genotypes were more common in patients, while the heterozygous GA genotype was more common in healthy people.

Based on the results of genotyping, we established the relationship between G197A polymorphism of the IL-17A gene and the presence of secukinumab resistance and disease activity. We identified three groups of respondents for treatment with this drug. Patients in the “good” response phenotypic group, those with the AA mutant genotype, showed a good clinical response to secukinumab treatment, as well as low disease activity (DAS28 <2.6). Patients in the “poor” response phenotypic group (patients with the GG genotype) were resistant to secukinumab, even with increasing doses of the drug, clinical remission or low disease activity (DAS28 >5.1) was not achieved. Patients in the “moderate” response group were carriers of the GA genotype G197A polymorphism of the IL-17A gene, which showed a moderate drug response to secukinumab, and disease activity was moderate (DAS28 3.2-5.1).

### Conclusion

1. Genetic studies of G197A polymorphism of the IL-17A gene in patients with ReA revealed their relationship with resistance to secukinumab, as well as disease activity during treatment with this drug. ReA patients with the GG genotype have a poor response (resistance) to secukinumab treatment, as a result, the disease proceeds with a high degree of disease activity, compared with patients with GA and AA genotypes.

2. Patient genotyping can be used to determine the effectiveness of secukinumab drug therapy and personalized selection of treatment methods for patients with ReA.

### References

1. Арипов А.Н., Арипов О.А., Ахунджанова Л.Л. ва бошқ. Шароитида софорофлавонодозиднинг гепатотроп фаоллигини ўрганиш // Orient. J. Med. Pharmacol. – 2022. – 2, №2. – P. 55-64.
2. Ташпулатова М.М., Ширанова Ш.А., Эргашева Ш.Х. Оценка таргетных протеомных маркеров у больных тофусной подагрой и бессимптомной гиперурикемией // Sci. Educ. – 2023. – 4, №4. – P. 333-344.
3. Abdurakhmanova N., Akhmedov K., Rakhimov S. Features of the Course of Rheumatoid Arthritis Depending on The C3435t Polymorphism of The Mdr1 Gene // Texas J. Multidisciplinary. Studies. – 2023. – Vol. 21. – P. 18-24.
4. Akhmedov K.S., Rixsiyeva L.M., Abdurahmanova N.M. et al. Changes in c-telopeptide collagen-ii level in patients with ankylosing spondyloarthritis after COVID-19 // J. Modern Educ. Achievem. – 2023. – Vol. 3, №3. – P. 78-87.
5. Rizamukhamedova M., Nabiyeva D., Dzhurayeva E. и др. Granulomatosis with Polyangiitis: Diagnostic Difficulties and Treatment // Int. J. Pharmac. Res. – 2020. – 12, №2. – P. 09752366.
6. Sagatova D.R., Muminova N.I., Nabieva D.A. The role of endothelial dysfunction in the development of osteoarthritis in menopausal women // Вестн. ТМА. – 2022. – №5. – С. 121-125.
7. Tanaka H., Arima Y., Kamimura D. et al. Phosphorylation-dependent Regnase-1 release from endoplasmic reticulum is critical in IL-17 response // J. Exp. Med. – 2019. – №6. – P. 1431-1449.

### THE ROLE OF IL-17 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF REACTIVE ARTHRITIS

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

**Objective:** To study the relationship between the IL-17A gene G197A polymorphism and the presence of resistance to secukinumab in patients with reactive arthritis with spondyloarthritis. **Material and methods:** The study was conducted in the rheumatology department of the Tashkent City Clinical Hospital №3. The study included 76 patients (73 women, 3 men aged 24-65 years) with reactive arthritis with spondyloarthritis. The control group consisted of 24 healthy volunteers without a burdened rheumatological history. **Results:** All patients received basic therapy with the IL-17A inhibitor secukinumab (at a dose of 150 mg subcutaneously) for 6 months. In patients with reactive arthritis, significant differences in the distribution of the alleles of the IL-17A gene G197A polymorphism were found. When comparing genotypic variants, it was found that the healthy GG and mutant AA genotypes were more common in patients, and the heterozygous GA genotype was more common in healthy patients. **Conclusions:** The G197A polymorphism of the IL-17A gene is associated with the presence of resistance to secukinumab and disease activity.

**Key words:** reactive arthritis, cytokines, polymorphism, IL-17A, genotype.



## COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECT OF EPLERENONE AND SPIRINOLACTONE ON LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Buranova S.N., Axmedov Kh.S., Zaripov S.I., Ibragimov U.D., Bahronova Yu.B.

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭПЛЕРЕНОНА И СПИРИНОЛАКТОНА НА СИСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Буранова С.Н., Ахмедов Х.С., Зарипов С.И., Ибрагимов У.Д., Бахронова Ю.Б.

## SURUNKALI YURAK ETISHMOVCHILIGI BO'LGAN BEMORLARDA EPLERENON VA SPIRINOLAKTONLARNING CHAP QORINCHANING SISTOLIK FUNKTSIYASIGA TA'SIRINI QIYOSIY O'RGANISH

Buranova S.N., Axmedov X.S., Zaripov S.I., Ibragimov U.D., Baxronova Yu.B.

Tashkent Medical Academy, National Medical Center

**Цель:** сравнительная оценка эффективности спиронолактона и эплеренона в отношении нейрогуморальных параметров при хронической сердечной недостаточности. **Материал и методы:** исследование представляло собой проспективный, рандомизированный, простой слепой клинический эксперимент, который проводился с июня 2021 г. по июнь 2022 г. Методом случайной выборки были отобраны 142 пациента с уменьшенной фракцией выброса и хронической сердечной недостаточностью. Каждый пациент получал лечение либо спиронолактоном (группа Spiron-HF). **Результаты:** у лиц с уменьшенной фракцией выброса и хронической сердечной недостаточностью эплеренон оказывает положительное влияние на показатели ремоделирования сердца (фракция выброса левого желудочка и систолический размер левого желудочка, объем и диаметр). У лиц с уменьшенной фракцией выброса и хронической сердечной недостаточностью, принимающих эплеренон, наблюдалось статистически значимое снижение смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с теми, кто принимает спиронолактон. **Выводы:** решающее значение эплеренон в лечении пациентов с уменьшенной фракцией выброса и хронической сердечной недостаточностью подтверждается его способностью эффективно блокировать минералокортикоидные рецепторы, минимизировать побочные эффекты и значительно снижать риск госпитализации и сердечно-сосудистой смертности.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, эплеренон, спиронолактон, систолическая функция левого желудочка.

**Maqsad:** surunkali yurak etishmovchiligida neyrohumoral parametrlarga nisbatan spironolakton va eplerenon samaradorligini qiyosiy baholash. **Material va usullar:** tadqiqot 2021-yil iyunidan 2022-yil iyunigacha o'tkazilgan istiqbolli, randomizatsiyalangan, bir ko'r-ko'rona klinik tajriba bo'ldi. Ejeksiyon fraktsiyasi kamaygan va surunkali yurak etishmovchiligi bo'lgan 142 nafar bemor tasodifiy tanlab olindi. Har bir bemor spironolakton (Spiron-HF guruhi) bilan davolandi. **Natijalar:** ejeksiyon fraktsiyasi kamaygan va surunkali yurak etishmovchiligi bo'lgan odamlarda eplerenon yurakni qayta qurish ko'rsatkichlariga ijobiy ta'sir ko'rsatadi (chap qorincha ejeksiyon fraktsiyasi va chap qorincha sistolik hajmi, hajmi va diametri). Eplerenonni qabul qilgan ejeksiyon fraktsiyasi kamaygan va surunkali yurak etishmovchiligi bo'lgan shaxslar spironolaktonni qabul qilganlarga nisbatan barcha sabablarga ko'ra va yurak-qon tomir o'limini statistik jihatdan sezilarli darajada kamaytirdi. **Xulosa:** ejeksiyon fraktsiyasi pasaygan va surunkali yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarni davolashda plerenonning muhim ahamiyati mineralokortikoid retseptorlarini samarali blokirovka qilish, nojo'ya ta'sirlarni kamaytirish va kasalxonaga yotqizish va yurak-qon tomir kasalliklaridan o'lim xavfini sezilarli darajada kamaytirish qobiliyati bilan namoyon bo'ladi.

**Kalit so'zlar:** surunkali yurak etishmovchiligi, ejeksiyon fraktsiyasi kamaygan yurak etishmovchiligi, eplerenon, spironolakton, chap qorincha sistolik funktsiyasi.

Heart failure (HF) is expected to affect 64.34 million people worldwide, resulting in 9.91 million years of disability [4,9,11]. One of the most common clinical disorders that nevertheless has a high rate of morbidity and death is heart failure [1,3,6]. A key component of the treatment plan advised for patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) is the use of mineralocorticoid receptor antagonists (MRA). As per the latest guidelines from the ESC and ACC, it is advised that all patients with symptomatic HFrEF who do not have any contraindications for this therapy be prescribed an MRA in order to lower

their risk of HF hospitalization and death [5-7]. Spironolactone and eplerenone each receive a class I recommendation, although their pharmacokinetics and other characteristics differ significantly [2,6,8,10].

### Purpose of the study

Evaluate comparative efficiency of spironolactone and eplerenone on neurohumoral parameters with chronic heart failure.

### Material and methods

The study was a prospective, randomized, single-blind clinical experiment that ran from June 2021 to June 2022. Using random sample, 142 patients with

diminished ejection fraction and chronic heart failure were chosen. Every patient received treatment with either spironolactone (Spiron-HF group) or eplerenone (Epler-HF group) after being randomly assigned to one of the two groups. For the purpose of managing chronic HFrEF, patients in the Epler-HF group were compared to patients in the Spiron-HF group who were matched by age and gender and had an arm of the same size. Clinical, biochemical, and echocardiographic evaluations were performed on each patient at baseline, six months into the treatment, and twelve months into the treatment. To determine if there has been a change in left ventricular systolic function, echocardiography was used.

The consideration models for taking part in the review were as per the following: grown-up patients age  $\geq 18$  years with constant HF, New York Heart Association (NYHA) practical class II/III/IV order side effects in spite of standard ideal clinical treatment, left ventricle ejection fraction (LVEF) of  $\leq 40\%$ , N-terminal supportive of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)  $\geq 600$  pg/ml rely upon the worth of LVEF, HF hospitalization in somewhere around a year, assessed glomerular filtration rate (eGFR)  $>30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. The prohibition standards were a background marked by excessive touchiness or bigotry to MRA, RAAS inhibitors and SGLT2, eGFR  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, intense coronary disorder stroke, or transient ischemic assault (TIA) inside  $<3$  months, late coronary revascularization, serious valvular coronary illness, intense decompensated HF, implantable cardioverter-defibrillator (ICD) or cardiovascular resynchronization treatment (CRT) in 3 months or less.

Following the recommendations for treating chronic heart failure, we randomly assigned 142 patients with HFrEF to two groups of comparable size ( $n = 71$ ), each of which was receiving the usual optimum medical therapy for HFrEF. Patients treated with MRA Eplerenone,  $\beta$ -blockers, RAAS inhibitors, SGLT2, digoxin, and angiotensin receptor-nephtrilysin (ARNI) are shown in the first group. Epler-HF is the name of this group. Angiotensin receptor-nephtrilysin (ARNI),  $\beta$ -blockers, RAAS inhibitors, SGLT2, digoxin, and MRA Spironolactone were administered to a second group of patients. Throughout the 12-month follow-up phase, this group is referred...to...as...Spiron-HF. All subjects had baseline physical exams, full medical histories, electrocardiograms, transthoracic echocardiograms, blood analyses, renal function tests, and NT-pro-BNP testing. The apical four (A4C) and apical two were utilized to calculate the left ventricular ejection fraction (LVEF) using Simpson's technique.

## Results

1. With a median age of  $65.7 \pm 7.1$  years, the majority of patients (69%), whether male or female, had arterial hypertension (65%), diabetes mellitus (42%), ischemic heart disease (35%), atrial fibrillation (27%), chronic kidney disease (35%), peripheral artery disease (21%), stroke (21%), and chronic obstructive pulmonary disease (16%). The NT-pro-BNP was  $4234 \pm 2965$  pg/mL, and the eGFR was  $75$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Heart failure had a 35% ischemic etiology. Patients fall into NYHA Classes I in 8%, II in 49%, III in 37%, and IV in 6% of cases.

2. Following a 12-month course of therapy, the patients treated with eplerenone showed a notable improvement in left ventricular ejection fraction ( $37.9 \pm 3.8 \pm 4.6$  in

the Spiron-HF group compared to  $40.1 \pm 5.7$  in the Epler-HF group;  $P < 0.05$ ). After a year of therapy, there was a substantial decrease in both the left ventricular systolic diameter volume ( $2.7 \pm 0.5$  ml in Spiron-HF against  $6.7 \pm 0.2$  ml in Epler-HF group;  $P < 0.05$ ) and left ventricular end-systolic volume ( $6.3 \pm 2.5$  ml in Spiron-HF versus  $17.8 \pm 4.4$  ml in Epler-HF group;  $P < 0.05$ ). The Epler-HF group showed a substantial improvement in left ventricular global longitudinal strain (LV GLS) as compared to the Spiron-HF group ( $0.6 \pm 0.4$  versus  $3.4 \pm 0.9$ ;  $P < 0.05$ ). The left ventricular end-diastolic volume decrease in both arms was not significantly different ( $2.2 \pm 0.5$  ml versus  $4.7 \pm 1.1$  ml;  $P = 0.103$ ).

## Conclusion

1. The ESC and ACC Chronic HF Guidelines classify aldosterone antagonists as class I, "useful and recommended," based on clinical trials that demonstrate the additional advantages of this medication for individuals with HFrEF. Our research has shown that in individuals with HFrEF, eplerenone has positive effects on cardiac remodeling measures (LVEF and LV systolic dimension, or volume and diameter).

2. According to our research, individuals with chronic HFrEF who take eplerenone had a statistically significant reduction in all-cause and cardiovascular mortality when compared to those who take spironolactone. Eplerenone's critical significance in the treatment of patients with chronic HFrEF is confirmed by its capacity to block the mineralocorticoid receptor efficiently, minimize side effects, and significantly lower the risk of hospitalization and cardiovascular mortality.

## References

1. Axmedov X.S., Buranova S.N., Baxronova Yu.B. The Comparative Study of Eplerenone and Spironolactone's Effects on Left Ventricular Systolic Function in Patients with Chronic Heart Failure // *J. Sci. Med. Life.* – 2024. – №2-3. – P. 9-11.
2. Baxronova Y.B., Abduraximov A.G'. Surunkali yurak yetishmovchiligidagi chap qorinchaning qon o'tib berish fraksiyasi turlicha bo'lgan bemorlarda veroshpiron va eplerenon samaradorligini qiyosiy baholash // *Acad. Res. Educ. Sci.* – 2023.
3. Bozkurt B., Coats A.J., Tsutsui H. et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure // *J. Card. Fail.* – 2021.
4. Chatterjee S., Moeller C., Shah N. et al. Eplerenone is not superior to older and less expensive aldosterone antagonists // *Amer. J. Med.* – 2012. – Vol. 125, №8. – P. 817-825.
5. Frankenstein L., Seide S., Tager T. et al. Relative Efficacy of Spironolactone, Eplerenone, and cAnRenone in patients with Chronic Heart failure (RESEARCH): a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials // *Heart Fail. Rev.* – 2020. – Vol. 25, №2. – P. 161-171.
6. Gadaev A., Pirmatova N., Bakhronova Y. Dynamics of renal fibrosis markers in patients with chronic heart failure. Research and education // – 2023. – №2 (10). – C. 97-107.
7. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2022. – Vol. 17. – P. 1757-1780.
8. Iqbal J., Parviz Y., Pitt B. et al. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure // *Europ. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16, №2. – P. 143-150.
9. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC

---

Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Europ. Heart J.* – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3599-3726.

10. Udelson J., Feldman A., Greenberg B. Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study Evaluating the effect of Aldosterone Antagonism with Eplerenone on Ventricular Remodeling in Patients with Mild-to-Moderate Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction // *Circulation: Heart Failure.* – 2010. – Vol. 3. – P. 347-353.

11. Zannad F., Gheorghiade M., Krum H. et al. The effect of eplerenone on all-cause mortality and heart failure hospitalization in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS) // *J. Cardiac Failure.* – 2004. – Vol. 10. – P. 71-79.

### **COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECT OF EPLERENONE AND SPIRONOLACTONE ON LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**

Buranova S.N., Axmedov Kh.S., Zaripov S.I., Ibragimov U.D., Bahronova Yu.B.

**Objective:** Evaluate comparative efficiency of spironolactone and eplerenone on neurohumoral parameters with chronic heart failure. **Material and methods:**

*The study was a prospective, randomized, single-blind clinical experiment that was conducted from June 2021 to June 2022. A total of 142 patients with reduced ejection fraction and chronic heart failure were randomly selected. Each patient received treatment with either spironolactone (Spiron-HF group). Results: In individuals with reduced ejection fraction and chronic heart failure, eplerenone has a positive effect on cardiac remodeling parameters (left ventricular ejection fraction and left ventricular systolic size, volume, and diameter). In patients with reduced ejection fraction and chronic heart failure, taking eplerenone, statistically significant reduction in all-cause and cardiovascular mortality was observed compared with those taking spironolactone. Conclusions: The crucial role of eplerenone in the treatment of patients with reduced ejection fraction and chronic heart failure is confirmed by its ability to effectively block mineralocorticoid receptors, minimize side effects and significantly reduce the risk of hospitalization and cardiovascular mortality.*

**Key words:** chronic heart failure, heart failure with reduced ejection fraction, eplerenone, spironolactone, left ventricular systolic function.





## STRENGTHENING THE PREVENTION AND TREATMENT OF HYPERTENSION IN PRIMARY HEALTH CARE

Gadayev A.G., Gulyamova Sh.S.

## ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НА УРОВНЕ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Гадаев А.Г., Гулямова Ш.С.

## SOG'LIQNI SAQLASH BIRLAMCHI TIZIMIDA GIPERTONIYA KASALLIGINI DAVOLASH VA PROFILAKTIKASI SAMARADORLIGINI OSHIRISH

Gadayev A.G., Gulyamova Sh.S.

Tashkent Medical Academy

**Цель:** повышение эффективности лечения и клинического ведения больных с гипертонической болезнью в условиях первичной медико-санитарной помощи. **Материал и методы:** проведен постфактум анализ данных (за последние пять лет) 222 случайно отобранных историй болезни больных артериальной гипертензией, состоящих на диспансерном учете в семейных поликлиниках (n=54) и в некоторых сельских врачебных амбулаториях Республики Узбекистан (n=168). Результаты анализа историй болезни сопоставлены с результатами обследования пациентов (анкетирование, медицинский осмотр, антропометрия, измерение артериального давления, определение уровня холестерина и т.д.). Опрошены врачи поликлиник г. Ташкента и врачи сельских врачебных амбулаторий республики, проходившие 10-месячные курсы переподготовки врачей общей практики. **Результаты:** на основании данных анамнеза, антропометрии и лабораторно-инструментальных исследований (ЭКГ, офтальмоскопии, уровень холестерина, сахара и креатинина крови) создан алгоритм электронной программы персонального динамического наблюдения за больными с гипертонической болезнью. **Выводы:** созданный алгоритм позволит выявлять риск осложнений заболевания на ранних стадиях их развития и проводить соответствующее (адекватное) лечение.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, факторы риска, эффективный контроль, компьютерные программы, профилактическое медицинское наблюдение.

**Maqsad:** birlamchi tibbiy yordam ko'rsatish muassasalarida gipertoniya bilan og'riqan bemorlarni davolash va klinik davolash samaradorligini oshirish. **Material va usullar:** oilaviy poliklinikalarda (n=54) va ayrim qishloqlarda dispanserda ro'yxatga olingan arterial gipertenziya bilan og'riqan bemorlarning tasodifiy tanlab olingan 222 ta kasallik tarixi bo'yicha ma'lumotlarning post-hoc tahlili (oxirgi besh yil davomida) o'tkazildi. O'zbekiston Respublikasi ambulatoriya poliklinikalari (n=168). Tibbiy hujjatlarni tahlil qilish natijalari bemorni tekshirish natijalari (so'rovnomalar, tibbiy ko'rik, antropometriya, qon bosimini o'lchash, xolesterin darajasini aniqlash va boshqalar) bilan taqqoslanadi. Toshkent shahridagi poliklinikalar shifokorlari hamda respublika qishloq vrachlik punktlarining umumiy amaliyot shifokorlari uchun 10 oylik qayta tayyorlash kurslaridan o'tgan shifokorlari bilan suhbat o'tkazildi. **Natijalar:** anamnez, antropometriya va laboratoriya va instrumental tadqiqotlar (EKG, oftalmoskopiya, xolesterin, qon shakar va kreatinin darajasi) ma'lumotlari asosida gipertoniya bilan og'riqan bemorlarning shaxsiy dinamik monitoringi uchun elektron dastur algoritmi yaratildi. **Xulosa:** yaratilgan algoritim kasallikning dastlabki bosqichlarida kasallikning asoratlari xavfini aniqlash va tegishli (adekvat) davolashni amalga oshirish imkonini beradi.

**Kalit so'zlar:** arterial gipertenziya, xavfomillar, samarali nazorat, kompyuter dasturlar, profilaktik tibbiy nazorat.

Globally, about 1 billion people suffer arterial hypertension and over 7.1 million deaths per year are associated with high blood pressure (BP) [1]. According to the World Health Organization (WHO), about 20% of the world's adult population have problems associated with high blood pressure. In addition, alarming forecasts of WHO experts have been published, according to which, by 2025, a peak in arterial hypertension growth is expected, the incidence of which will reach 29% of the entire adult population of the planet [3,9].

The vast prevalence of hypertension determines the clinical, social and economic significance of this condition for the population of most countries of the world. As a result of targeted health policy in the second half of the last century, a significant reduction in CVD mortality was achieved in North America, Western Europe, Japan, and Australia [1,20]. Thus, in 1976-1980, among

U.S. population, the number of patients receiving treatment was 31% of all patients with hypertension, and in 2004-2009, it made achieved 59%. Blood pressure control (at a level below 140/90 mm Hg) for the same period made 10% and 34%, respectively [21].

In the CIS countries, the epidemiological situation correlates with global data. In particular, studies conducted in various regions of Russia over the past 20 years indicate that hypertension remains one of the most common diseases. About 30 million people are hypertensive, which makes 20% of the total population [9]. According to estimates of several European countries, hypertension is observed in 30% of the population, and 60% could reduce their blood pressure by maintaining a healthy lifestyle.

In the health care system of Uzbekistan, AH is also a topical issue. Based on the findings of human population studies (Makhmudov B.Kh. et al., Mamutov R.Sh.

et al., Tursunov S.Yu. et al.), performed using standardized methodologies and unified criteria for evaluating results (WHO), more than 26% of the Republic population over the age of 40 are hypertensive [10]. According to the Republican Institute of Health, by the end of 2013, in Uzbekistan, there were registered 343536 patients (1.4% of the population) with high blood pressure (above 140/90 mmHg), including 227831 one registered with clinic [10,11].

Being the most common cause of death (56%) and disability (25%) in Uzbekistan, CVDs cause significant harm to the health of the nation and the state budget. The ongoing health care reforms in the Republic, specifically the organization of family polyclinics (FP) and rural health clinics (RHC) created a real opportunity for primary, secondary and tertiary prevention of cardiovascular diseases (Order No. 422 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan). Primary health care (PHC) workers, in particular general practitioners (GPs) are the key conveyors of this idea.

Diagnostics of arterial hypertension is aimed at a comprehensive examination of patients in order to: confirm the stability of increased blood pressure; rule out secondary hypertension; identify controllable and uncontrollable risk factors for CVDs; assess the presence of target organ damage, CVD, and other co-morbidities; assess the individual level of risk for coronary artery disease (CAD) and for cardiovascular complications [7, electronic source]. Awareness of the prevention of arterial hypertension is the "key to success" in treating patients. Patient's motivation to eliminate risk factors reliably prevents new cases of hypertension. Only a combination of pharmacological therapy and risk factors control provides permanent normalization of blood pressure [4,8,19,22].

The main goal of treating hypertensive patients is to minimize the overall risk for cardiovascular complications and mortality. Association with a certain risk group, but not the level of increase in arterial blood pressure, is the main criterion for prescribing pharmacological therapy [5,12]. Achieving the blood pressure target level below 140/90 mmHg is recognized as reasonable [2]. In patients of young and middle age, as well as in patients with diabetes mellitus (diabetes), achieving the blood pressure target level below 130/85 mmHg is set as safe and beneficial for further reduction in the burden of CVD [22,23].

Changing the tactics of antihypertensive therapy under condition of good tolerance is recommended no earlier than after 4-6 weeks. Duration of the period to achieve target blood pressure makes 6-12 weeks [15]. As for the benefits of any class of antihypertensive drugs, in terms of the level of decrease in blood pressure, the completed randomized trials did not reveal them [17]. Currently, the main criterion for choosing an antihypertensive drug is its ability not only to minimize blood pressure figures to an individually tolerated level and to bring along the prevention of progression of target organ damage, but also to reduce cardiovascular complications and mortality while keeping a good quality of life [17,24].

In addition, experimental and clinical studies of recent years show again that electrolyte imbalance is essential to the occurrence and progression of cardiovascular pathology, and the role of latent and overt magnesium deficiency in

pathogenesis of cardiovascular and some metabolic diseases has been proved [13]. Numerous epidemiological studies indicate that serum magnesium levels are also related to CVD risk factors such as arterial hypertension, type 2 diabetes, metabolic syndrome, and the presence of CAD. Other findings from environmental clinical trials of autopsies indicate that increased content of magnesium level potentially protects from CVD [13]. AH naturally leads to left ventricular hypertrophy (LVH). At the same time, genetically determined LVH also leads to the development of arterial hypertension. Therefore, LVH is currently a strong independent risk factor for sudden death, myocardial infarction (MI), cerebral stroke, and other cardiovascular complications [18]. A number of studies have shown that magnesium deficiency is much more often detected in patients suffered MI, however, it is not known whether it was the cause or the consequence of the disease. Several studies have shown improved survival of patients with MI against magnesium therapy. Studies evaluating the correlation of magnesium levels and sudden cardiac arrest revealed a significant reduction in the risk of sudden cardiac arrest if the serum magnesium level increases, regardless of other factors, such as hypertension, diabetes, potassium level, heart rate, history of CAD. Currently, there is evidence of a relationship between magnesium deficiency and atherosclerosis. It was found that magnesium deficiency is associated with an increase in total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and low-density lipoproteins (LDL) [13].

Alongside this, a number of domestic and foreign studies convincingly show that, despite the presence of medications that can effectively reduce blood pressure and prevent the development of complications, patient adherence to treatment remains low [6,14,16]. In this regard, the study of the role of public awareness of risk factors, methods of control and prevention of hypertensive disease complications in improving patient adherence to treatment is becoming particularly urgent.

The Seventh Report of the USA Joint National Committee provided key recommendations on changing lifestyles for the purpose of arterial hypertension prevention and management. They are as follows: maintaining a body mass index (BMI) of 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> helps to reduce systolic blood pressure (SBP) by 5-20 mmHg; adhering to a diet rich in vegetables, fruits and dairy products helps to reduce the SBP by 8-14 mmHg; decrease in salt intake to 5 g/day contributes to a decrease in blood pressure by 2-8 mmHg; regular aerobic exercise reduces the systolic blood pressure by 4-9 mmHg; smoking cessation; restriction of alcohol consumption increases SBP by 2-4 mmHg. Primary prevention consists in minimizing all of the above risk factors, which will enable to prevent or delay the development of hypertension, while timely treatment will reduce the risk of hypertensive complications.

#### **Study objective**

To increase the effectiveness of treatment and clinical management of patients with hypertensive disease (HD) in primary health care settings.

#### **Material and methods**

The post hoc analysis of data (for the past five years) of 222 randomly selected medical histories of patients with arterial hypertension, being under regular medical check-up in family polyclinics (n=54) and in some rural health clin-

ics of the Republic of Uzbekistan (n=168), was conducted. Findings of the post hoc analysis of the medical histories were compared with the results of examination of patients (questioning, medical check-up, anthropometry, measurement of blood pressure, cholesterol test, etc.). There were interviewed physicians from polyclinics of Tashkent and physicians from health clinics in rural areas of the republic, who were undergoing the 10-month retraining courses for general practitioners. 156 physicians have taken the questionnaire before the training and 119 physicians have taken the questionnaire after the training, as well as 236 hypertensive patients (being under regular medical check-up in polyclinics and rural health clinics) were surveyed and examined. Subsequently, a number of them (the core group; n=122) underwent the training in the "school for hypertensive patients", while the others (the experimental group; n=114) were not covered by the educational program. All the patients were under our supervision for 2 years with subsequent repeated check-up and medical examination. In the core group (patients aged from 45 to 71 years, average age -  $51.75 \pm 1.85$  years; 29.5% males, 70.4% females), the patients were broken down by stages as follows: Stage I hypertensive disease - 45 (36, 8%) patients; Stage II hypertensive disease - 62 (50.8%) patients; Stage III hypertensive disease - 15 (12.2%) patients. Hypertensive crisis was observed in 40 (32.7%) patients. The experimental group consisted of 114 patients (80 (70.1%) females and 34 (29.8%) males, aged 44-75 years, average age -  $52.6 \pm 1.62$  years), they were treated by the traditional method and did not participated in the training. In this group, there were exposed Stage I hypertensive disease in 41 (35.9%) patients; Stage II hypertensive disease - in 61 (53.5%) patients; and Stage III hypertensive disease - in 12 (10.5%) patients. Hypertensive crisis was observed in 37 (32.4%) patients. The patient groups were comparable in terms of the main clinical benefits and the findings of laboratory and instrumental tests.

In the core group, 46 (37.7%) patients had a medium risk of cardiovascular complications, 63 (51.6%) patients were at high risk, and 14 (11.4%,  $p < 0.05$ ) were at very high risk of cardiovascular complications. In the experimental group the figures are 41 (35.9%), 62 (54.3%) and 11 (9.6%,  $p < 0.05$ ) patients, respectively.

Schools for hypertensive patients were arranged at the premises of the Training and Medical Center under the Tashkent Medical Academy located in the Tashkent Family Polyclinic №32 and in rural medical centers of two regions of the Republic; methodological materials were developed with consideration to the specifics of the work of family physicians. When compiling the training technology, the level of patient education was taken into account. In our opinion, with allowance for the mentality of our population, 10 classes can be considered optimal (once per week, preferably on Saturday). Training material should be provided in line with a structured program in a logical sequence according to the sections specified in the training program.

When arranging the schools for hypertensive patients, it is necessary to adhere to the following procedure of classes: each group should be composed of 10-12-14 patients; venue - specially prepared thematic room; necessary resources for training: banners, a multimedia projector, phantoms, scales, a height meter, a

measuring tape, health device used to measure a person's blood pressure, etc.; presentation of material - interactive conversation-lecture; duration of classes 90-120 minutes with a 15-20 minutes break.

The trainees should be convinced to keep a patient self-control diary with the evaluation and monitoring of controlled risk factors, blood pressure results and a schedule for taking antihypertensive drugs. In order to acquire practical skills in self-control and self-help at acute blood pressure increase, particular attention should be given to classes where patients are trained in the principles of drug-free and medication-based treatment of hypertensive disease. To ensure the proper monitoring of blood pressure, the trainees should be taught the method of outpatient daily self-measurement of blood pressure, counting of pulse frequency and other practical skills (determining the body mass index, completing the first-aid kit and self-management at acute increase of blood pressure). This method allows to evaluate changes in blood pressure and pulse in the early morning and during the day several times before going to sleep, it is not burdensome for the patient, it is informative and increases the patient's adherence to treatment, enables control of the effectiveness of antihypertensive therapy.

Outpatient day-to-day self-monitoring of blood pressure is recommended as a mandatory method for the study of hemodynamics in outpatient settings in the evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy, in the diagnosing of hypertensive disease, especially in hypersensitive patients with high anxiety and depression, and in patients without any symptoms.

### Results and discussion

In the core group, as opposed to the experimental group, there were positive changes in the lipid profile: the number of arterial hypertension patients with hypertriglyceridemia decreased from 19.6% to 11.4% ( $p < 0.001$ ); the number of arterial hypertension patient's hypercholesterolemia decreased from 56.5% to 27.0% ( $p < 0.001$ ). Subsequent to the training and effective dynamic health control, all patients in the core group stopped drinking alcohol; 5 (4.0%) among 13 (10.6%) patients gave up smoking, hypodynamia was observed in 85 (69.6%) patients before the training and in 30.3% patients after the training ( $p < 0.001$ ); the number of patients with impaired glucose tolerance decreased from 9.8% to 1.6% ( $p < 0.001$ ); Excessive salt intake of more than 5-6 g/day was observed before the training in 10 (8.1%) patients, and after training - only in 3 (2.4%) ( $p < 0.001$ ) patients. There were noted significant changes in the clinical picture of the disease of trained patients: dizziness and headaches began to occur less often, exertional breathlessness tended to reduction. The course of hypertensive disease was accompanied by a significant decrease in the frequency of hypertensive crises from 32.7% to 3.2% ( $p < 0.001$ ) in the group of patients taken under personal control and included in the educational program.

As mentioned above, arterial hypertension is not only a widespread disease, but also a leading risk factor for the development of CVD (MI, CAD, chronic heart failure, atrial fibrillation), cerebrovascular and kidney pathology, as well as untimely death of the population. This determines its extremely high individual significance for each person with arterial hypertension.



It should be emphasized that in order to maximize the effectiveness of the prevention of severe complications of arterial hypertension and their re-development, it is necessary to overcome the main paradox of the preventive work of cardiology – the existing discrepancy between the accumulated research data based on the principles of evidence-based medicine and this knowledge implementation into the clinical activity of primary health care physicians. Therefore, it is so important to improve the prophylactic medical examination of patients with arterial hypertension in family polyclinics and rural health clinics settings, drawing up an individual recovery program and choosing the optimal treatment tactics with proven effectiveness for each patient, aimed at correcting a number of CVD risk factors, rehabilitation of a set of syndromes and clinical states acquired for the whole period of illness.

The Russian system of prophylactic medical observation specifies three sets of pathological conditions of arterial hypertension, according to which, all patients with HD are broken down into three main groups. Each set contains the regularity of preventive visits, explanations of recommended interventions and survey tools. Preventive interventions and laboratory and instrumental tests are summarized, they are designed not individually for each patient, but for a group of patients included in one of the 3 sets of pathological conditions of arterial hypertension. They differ only in the number of ongoing laboratory and instrumental tests in the current year, there is no personal tactics and treatment strategy for each patient individually.

It is well known that the goal of prophylactic medical observation of patients with HD is to minimize the risk of complications: fatal and non-fatal CVDs, cerebrovascular and chronic kidney diseases. To achieve this goal, a decrease in blood pressure to target levels, correction of controlled risk factors, slowing down the rate of progression and a decrease in the severity (regress) of target organ damage are essential. BP <140/90 mmHg is the target value for all categories of patients, excluding arterial hypertension patients with diabetes, for which the target value of BP is <135/85 mmHg. With low tolerance, the blood pressure is recommended to be decreased through several stages. Upon reaching the target level of blood pressure, it is necessary to consider the lower limit of the decrease in systolic blood pressure (SBP) to 110-115 mmHg, and in diastolic blood pressure (DBP) to 70-75 mmHg.

Taking into account the peculiarities of the existing model of prophylactic medical observation and using the accumulated data of numerous evidence medicine-based scientific studies of recent years, we have improved (personalized) and implemented into the inpatient practice of PHC physicians the individual tactic to manage hypertensive patients.

For this purpose, there was developed the algorithm of a computer program to identify and individual tactic for dynamic observation of hypertensive patients, adjusted to PHC settings. In contrast to the existing model, this dynamic management system allows to personalize clinical approaches to each patient with HD taking into account his/her gender, age, the value of pulse blood pressure, burdened familial history, disease duration, modifiable risk factors, target organ damage, the pres-

ence of diabetes and associated clinical conditions (ACC), adherence to drug-free and medicamentous therapy methods.

The software was designed for PHC physicians to detail the approaches to the control and treatment of hypertensive patients depending on their personal, medical, socio-economic and other characteristics. Consequently, the dynamic management program is focused on a patient him/herself, using mathematical calculation of the scored points facilitates the monitoring of blood pressure levels, controlled risk factors, basic blood chemistry values (glucose, cholesterol, creatinine, etc.), target organ damage and the selection of the most suitable antihypertensive drugs or a combination of them, improving adherence to medical prescriptions.

According to the findings of our study (a retrospective analysis of outpatient records of HD patients, a survey of general practitioners on tactics of managing and treating patients with HD, training and questioning of patients with HD), the implementation of prophylactic medical observation by PHC physicians requires a comprehensive follow-up revision. In-depth monitoring and correction of controlled CVD risk factors, the control of needed laboratory and instrumental studies in order to determine the depth of damage to target organs are necessary. Treatment and rehabilitation of hypertensive patients with ACC should be regular, which are, most often, of episodic nature.

Thus, the current system of medical examination of the population in family polyclinics and rural health clinics settings does not allow to individualize approaches to each patient considering his/her personality characteristics, existing risk factors, target organ damage and ACC. Which worsens the quality of treatment and rehabilitation of patients in primary health care. Perhaps this is due to the lack of necessary computerized programs in family polyclinics and rural health clinics settings aimed at improving the health of the population suffering chronic noncommunicable diseases.

According to the results of the study, the implementation of programs for dynamic control of hypertensive patients increases the effectiveness of therapeutic and preventive activities in outpatient settings. They allow you to identify the leading risk factors for CVD in each patient, individually carry out their correction and monitoring. With the help of such programs, patients with target organ damages and ACC are detected at the early stages of their development, which allows adequate treatment and prevention of severe complications of hypertension.

All of the aforesaid motivated us to improve and to develop an algorithm for the computer program of personal tactics for dynamic observation of hypertensive patients (Certificate No. DGU 05595 dated August 24, 2018 on the official registration of the algorithm of the computer program for personalized dynamic monitoring of HD patients in primary health care was received). This system of electronic dynamic observation does not require large economic costs, is communicative, easy to operate and maintain, saves time and facilitates the practical activities of primary care physicians, and most importantly, it allows to protect the confidentiality of each patient's information and the accumulated database.



In order to implement this work, there were developed technical specifications according to the modern software programming language Borland Delphi and MySQL using information from the Server 5+ database. It is designed to be operated by means of both a personal computer, and through a local network for work in a polyclinic. For this, the software of the above MySQL 5+ information base must be installed on a personal computer. All collected information is constantly stored in the program database, with the help of which it is possible to view and control it.

Thus, we have obtained a software license, copyright protection series number and activation codes. The program has an interface for the convenience and understanding of users. The software design provides individual access for the administrator, physician-in-chief, and all doctors of the polyclinic. They enter the system using a login and a password, enter a patient related data into the established forms following the software requirements. All information about patients is stored in a server-computer. The software design enables simultaneous work of several users, i.e. network data exchange among general practitioners, is stored, processed and archived in the server. To ensure security of the data collected by all users, the software creates the ability to enter the database through login and password authentication.

It should be noted that the program allows to analyze and have a clear idea of which of the groups of evidence based antihypertensive therapies is the most suitable and what kind of information should be given to the patient. Incorrect prescription of medications entails ineffective and unsafe treatment, exacerbation and lengthened duration of blood pressure rise, stress and harm to the patient, coupled with increase in the cost of treatment.

### Conclusions

1. The organization of training in the "school for hypertensive patients" led to a significant increase in the number of hypertensive patients with constant self-monitoring of blood pressure, which was revealed in comparison with the experimental group (96.7%; 21.9%); in the core group there was noted a significant increase ( $p < 0.001$ ) in the number of patients regularly taking evidence based antihypertensive therapies (98.3%).

2. The motivation of core group hypertensive patients to adhere to non-pharmacological correction and pharmacological therapy led to improvement in LVH ( $p > 0.05$ ), total cholesterol, triglycerides, low density ( $p < 0.001$ ) and high density ( $p < 0.001$ ) lipoproteins, impaired glucose tolerance ( $p < 0.001$ ).

3. The algorithm of electronic program for personalized dynamic observation of hypertensive patients was created on the ground of obtained findings of anamnesis, anthropometry, and laboratory and instrumental tests (ECG, ophthalmoscopy, cholesterol, blood sugar and plasma creatinine), which are available and easily done in primary care settings.

4. Implementation of the algorithm of electronic program creates the possibility of routine detection of abnormal changes in the health status of hypertensive patients in the early stages of their development and the reasons of inadequate disease control. This increases

the effectiveness of HD prevention and treatment at the primary health care level.

### Practical recommendations:

With the aim improving the effectiveness of HD prevention and treatment at the primary health care level, it is necessary to implement the "schools for hypertensive patients". Doctors should form in hypertensive patients the adherence to correction of controlled CVD risk factors and to evidence based antihypertensive therapy.

In order to personalize the clinical approaches to each hypertensive patient, taking into account his/her gender, age, burdened familial history, disease duration, modifiable risk factors, target organ damage, the presence of diabetes and ACC, adherence to drug-free and medicamentous therapy methods, it is critical to implement the electronic programs of personal tactics of HD patients dynamic management in family polyclinics and rural health clinics centers settings. With a view to correct electrolyte imbalance, which is important in the outbreak and progression of the disease with a background of baseline therapy, patients with cardiovascular pathology should be advised to use magnesium preparations (Bifolak®-Magniy), which significantly reduce the number of heart beats and have antianginal, anti-ischemic and lipid-lowering effect.

### References

1. Андреев А.Н. «Школа здоровья» для пациентов с АГ: итоги работы в условиях условия рентгеновской поликлиники // Кардиоваск. тер. и проф. – 2009. – №5(3). – С. 15-21.
2. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца – проблема врача и пациента. – М.: БИНОМ, 2015. – 488 с.
3. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска развития неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз // Тер. арх. – 2017. – Т. 89, №1. – С. 5-13.
4. Гадаев А., Туракулов Р., Пирматова, Н., Эшонкулов С. Особенности течения хронической сердечной недостаточностью, перенесших covid-19 по данным ретроспективного анализа историй болезни // Scientific Collection «InterConf+». – 2022. – 22 (113). – P. 338-348.
5. Гадаев А.Г., Курбанов А.К. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида нейрогуморал омиллар генлари полиморфизмининг тутган ўрни. – 2019.
6. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Курбанов А.К. Сурункали юрак етишмовчилигида камқонлики учраши ва уни касаллик кечишига салбий таъсири. – 2019.
7. Доклад о ситуациях в области неинфекционных заболеваний в мире. ВОЗ, 2010. Исполнительное резюме. [Электронный ресурс]. Доступ: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report\\_2010/r\\_u/index.html](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_2010/r_u/index.html) (data obrasheniya 26.09.2017).
8. Калинина А.М. Школа здоровья для больных как фактор в повышении эффективности контроля артериальной гипертонии // Трудный пациент. – 2006. – №8.
9. Курбанов Р.Д., Мамутов Р.Ш., Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая кардиология. Гл. 16. – Ташкент, 2007. – С. 438.
10. Курбанов Р.Д., Митропольская И.О., Мамутов Р.Ш., Ярумсаедава Г.Х. Распространенность артериальной гипертензии, факторов риска и их связь со смертью // Совершенствование профилактики, диагностики и лечения основ сердечно-сосудистых заболеваний. Оптимизация работы кардиослужбы. – Ташкент, 2003. – С. 53-55.
11. Мамутов Р.Ш., Мамараджапова Д.А. Прогностическая

значимость факторов риска и анамнестических данных на смерть больного стабильной стенокардии при 5-летнем проспективном наблюдении (фрагмент регистрации ОКС/ОИМ // Евразийский кардиол. журн. – 2017. – С.43-48.

12. Орлов А.В., Ротар О.П., Колесова Ю.П. и др. Связь принципов пищевого поведения и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология: от науки – к практике: Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов. – М., 2013. – 413 с.

13. Тулабоева Г.М., Нуралиева Д.М. Эффективность препарата магния при ишемической болезни сердца // Тер. вестн. Узбекистана. – 2017. – №2. – С. 64-68.

14. Ушаков А.В., Иванченко В.С., Гагарина А.А. Особенности суточного профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных с артериальной гипертензией в зависимости от уровня физической активности и психоэмоционального напряжения // Рос. кардиол. журн. – 2017. – Т. 144, №4. – С. 23-28.

15. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ошепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистого заболевания в российской популяции больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 2014. – Т. 54, №10.

16. Шилов А.М. Артериальная гипертензия в условиях первичного звена здравоохранения: курс на эффективное лечение комбинированными антигипертензивными препаратами // Фарматека. – 2013. – №13. – С. 54-60.

17. Bondanelly M., Ambrosio M.R., Degli-Uberti E.C. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly // Pituitary. – 2001. – Vol. 4. – P. 239-249.

18. Elmer P.J. et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 144. – P. 485-495.

19. Ernazarov M., Gadaev A., Turakulov R. Early diagnostics of cardiogenic liver damage in patients with chronic heart failure and estimation of the effectiveness of treatment with liverin // InterConf. – 2021. – 2021.

20. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – Summary. The Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Europ. Heart J. – 2013. – Suppl. – P. 1-32.

21. Foster R.R. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure The importance of cellular VEGF bioactivity in the development of glomerular disease // Nephron Exp. Nephrol. – 2009. – Vol. 113. – P. 8-15.284.

22. Mazón P., Bertomeu V. Hypertension in Spanish women: analysis of data collected by the Spanish society of cardiology section of arterial hypertension // Rev. Esp. Cardiol. – 2010. – Vol. 8 (Suppl. D). – P. 30-37.

23. C.J. Watson, Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments // Patient Prefer. Adherence. – 2015. – Vol. 9. – P. 569-578.

24. Zachariah J.P. et al. Circulating vascular growth factors and central hemodynamic load in the community // Hypertension. – 2012. – Vol. 59. – P. 773-779.

## STRENGTHENING THE PREVENTION AND TREATMENT OF HYPERTENSION IN PRIMARY HEALTH CARE

Gadayev A.G., Gulyamova Sh.S.

**Objective:** To improve the treatment efficiency and clinical management of patients with hypertension in primary health care. **Material and methods:** A post factum analysis of data (over the past five years) was conducted on 222 randomly selected case histories of patients with arterial hypertension registered in family clinics (n=54) and in some rural medical outpatient clinics of the Republic of Uzbekistan (n=168). The results of the case histories analysis were compared with the results of patient examination (questionnaires, medical examination, anthropometry, blood pressure measurement, cholesterol level determination, etc.). The survey included physicians of Tashkent polyclinics and physicians of rural medical outpatient clinics of the republic who had undergone 10-month retraining courses for general practitioners. **Results:** Based on the anamnesis data, anthropometry and laboratory and instrumental studies (ECG, ophthalmoscopy, cholesterol, sugar and creatinine levels in the blood), an algorithm for an electronic program for personal dynamic monitoring of patients with hypertension was created. **Conclusions:** The created algorithm will allow identifying the risk of complications of the disease at early stages of their development and conducting appropriate (adequate) treatment.

**Key words:** arterial hypertension, risk factors, awareness of hypertensive patients, effective control, computer program, prophylactic medical examination.



## ЎПКАНИ СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ КАСАЛЛИГИНИ IV-ОҒИРЛИК ДАРАЖАСИДА БУЙРАК ДИСФУНКЦИЯСИ, ЁНДОШ КАСАЛЛИКЛАР ВА ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ УЧРАШИ

Гадаев А.Г., Салаева М.С.

## ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА, СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ДИСФУНКЦИЙ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ IV СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Гадаев А.Г., Салаева М.С.

## THE OCCURRENCE OF RISK FACTORS, CONCOMITANT DISEASES AND RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF THE IV DEGREE OF SEVERITY

Gadaev A.G., Salaeva M.S.

Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** изучение дисфункции почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких IV степени тяжести. **Материал и методы:** работа проводилась в отделении пульмонологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2020-2023 гг. Ретроспективно изучены истории болезни 328 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких IV степени тяжести в возрасте от 24 до 82 лет, которые получали лечение в стационаре. Мужчин было 236 (71,9±4,4%), женщин 92 (28,0±5,5%). Средний возраст – 65,4±0,77 года (средний возраст мужчин – 66,6±1,18 года, женщин – 62,4±1,31 года), средняя продолжительность заболевания – 15,2±1,08 года. У 45 больных 1-й группы уровень креатинина составлял ≥115 ммоль/л, у 283 больных 2-й группы ≤115 ммоль/л. **Результаты:** факторы риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких IV степени тяжести коррелируют с протеинурией, полом пациентов, курением, длительностью заболевания, дыхательной недостаточностью, анемией, вызванной побочными заболеваниями, инфекцией мочевыводящих путей. **Выводы:** определение уровня креатинина и протеинурии у пациентов требует дальнейшего изучения, поскольку этот показатель не является ключевым в диагностике дисфункции почек.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция почек, факторы риска.

**Objective:** To study renal dysfunction in patients with grade IV chronic obstructive pulmonary disease. **Material and methods:** The work was carried out in the Pulmonology Department of the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy in 2020-2023. The medical records of 328 patients with grade IV chronic obstructive pulmonary disease aged 24 to 82 years who received inpatient treatment were retrospectively studied. There were 236 men (71.9±4.4%), 92 women (28.0±5.5%). The average age was 65.4±0.77 years (the average age of men was 66.6±1.18 years, women - 62.4±1.31 years), the average duration of the disease was 15.2±1.08 years. In 45 patients of the 1st group, the creatinine level was ≥115 mmol/l, in 283 patients of the 2nd group ≤115 mmol/l. **Results:** Risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease of grade IV severity correlate with proteinuria, patient gender, smoking, disease duration, respiratory failure, anemia caused by secondary diseases, urinary tract infection. **Conclusions:** Determination of creatinine and proteinuria levels in patients requires further study, since this indicator is not key in the diagnosis of renal dysfunction.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, renal dysfunction, risk factors.

Ўпкани сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) аҳоли орасида кенг тарқалганлиги, ноғиронлик ва оғир асоратлар ривожланиш эҳти-моли юқорилиги ҳамда қатор ҳолларда ўлим билан яқунланиши сабабли замонавий тиббиётнинг мухим тиббий-ижтимоий муаммоси ҳисобланади [1,8,10,21]. Жаҳонда ҳар йили 2,8 миллион инсонлар ЎСОК сабабли ҳаётдан кўз юмадилар. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) экспертлари тахлилий башоратларига кўра 2030 йилга келиб, ушбу касаллик бош мия –васкуляр ва юрак қон-томир касалликларидан кейин ўлимни сабаби сифатида учинчи ўринга чиқади [2,6,9,17]. Сўнгги ўн йилликларда ЎСОК нафақат нафас аъзолари, балки тизимли белгилар билан намоён бўлувчи касаллик ҳисобланади ва бу асосан тизимли яллиғланиш билан боғлиқ [7,20]. Бунда нафас тизимидаги

структур-функционал ўзгаришлар гомеостаз, юрак қон-томир, камқонлик, суяк тўқимасида минерал алмашинувига, депрессив-рухий бузилиш каби ўзгаришларга, буйраклар дисфункциясига сабаб бўлади [8,11,14,15,19,21].

Қатор тадқиқотларга кўра, ЎСОК да буйраклар фаолиятининг бузилиши 10,2% беморларда кузатилиб, уларнинг аксариятини ёши 75 дан катта бўлганлар [12] ташкил этадилар. Бошқа бир тадқиқотда ЎСОК билан сурункали буйрак касаллиги (СБК) 20-53% ҳолларда биргаликда келганлиги кўрсатилган [3-5,13,14]. Шифохонада даволанаётган ва бу икки касаллик муштараклигида кечган ҳолларда ўлим кўрсаткичи юқорилиги қайд этилган [16]. Айрим муаллифлар томонидан ЎСОК мавжуд беморларда аксарият ҳолларда СБКга олиб келувчи хавф омиллари ҳам учраши кўрсатилган [1,2,15,18,22]. Жумладан,



C-реактив оқсилни юқорилиги (100%), чекиш (92,0), 65 дан юқори ёш (78,6%), ёндош артериал гипертензия (65,6%) аниқланган. Бунда ЎСОК ташхиси қўйилган беморларнинг аксариятида (92,6%) уч ва ундан ортиқ хавф омиллари аниқланган [1]. Бошқа бир кузатувда юқоридаги хавф омиллари билан бир қаторда 49,6% ҳолларда ортиқча тана вазни ва семизлик қайд этилган [9].

ЎСОК билан оғриган беморларда коморбид ҳолатлар, жумладан буйраклар дисфункциясини ўрганишга йўналтирилган илмий изланишларни ўрганиш мақсадга мувофиқдир.

#### Тадқиқот мақсади

ЎСОК нинг IV-оғирлик даражаси билан хасталанган беморларда буйраклар дисфункциясини ўрганиш.

#### Материал ва усуллар

ЎСОК нинг IV- оғирлик даражаси билан хасталанган беморларнинг клиник – функционал текширувлари охириги халқаро дастурга мос келувчи [Ўпкани сурункали обструктив касаллиги бўйича кенг миқёсдаги ташаббус (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) 2014] таснифи қўлланилди. Ушбу илмий тадқиқот ишлари Тошкент тиббиёт Академияси кўп тармоқли клиникасининг пулмонология бўлимида 2020-2023 йилларда шифохонада даволанган 24 ёшдан 82 ёшгача бўлган 328 нафар ЎСОК IV-оғирлик даражаси билан хасталанган беморларнинг касаллик тарихи бўйича ретроспектив тахлили ўтказилди. Ушбу беморларнинг 236 (71,9±4,4%) нафари эркакларни ва 92 (28,0±5,5%) нафар аёллардан иборат бўлди. Беморларнинг ўртача ёши 65,4±0,77 йилни (эркаклар ўртача ёши – 66,6±1,18 йил, аёлларники – 62,4±1,31 йил), касаллик давомийлиги ўртача 15,2±1,08 ташкил этди. Беморлар 2 та гуруҳга ажратилди. Биринчи гуруҳ креатинин  $\geq 115$  ммол/л бўлган 45 та беморларни, иккинчи гуруҳ креатинин  $\leq 115$  ммол/л бўлган 283 та беморларни ташкил этди. ЎСОК беморларининг ёши ва жинсига боғлиқ ҳолда тақсимланиши 1-жадвалда келтирилган.

#### 1-жадвал

ЎСОК нинг IV-оғирлик даражаси билан оғриган беморларда буйрак фаолиятига хавф омилларининг таъсири, абс. (%)

Кўрсаткичлар	Креатинин $\geq 115$ ммол/л, n=45	Креатинин $\leq 114$ ммол/л, n=283	p
Ўртача ёши	68,2±1,35	66,1±0,73	-
Эркаклар	36 (80)	191 (67,4)	<0,001
Аёллар	8 (17,7)	79 (27,9)	<0,001
Сигарет чекувчилар	32 (71,1)	151 (53,3)	<0,001
Касаллик давомийлиги, йил	14,4±2,1	11,4±3,4	<0,05
Тана вазни индекси, кг/м <sup>2</sup>	24,9±0,90	27,6±0,49	<0,05
mMRS, балл	3,4±0,128	3,3±0,04	<0,05
SpO <sub>2</sub> , %	89,3±0,126	91±0,126	<0,05
Юрак ишемик касаллиги	29 (64,4)	218 (77,03)	<0,001
Артериал гипертензия	24 (53,3)	153 (54,0)	-

ЎСОК нинг IV-оғирлик даражаси билан хасталанган беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимланиши, абс. (%)

Ёши	ЎСОК, n=328	Жами
44 ёшгача	<u>11 (4,6±3,1)</u> 8 (8,6±4,1)	19 (5,8±2,5)
45-54	<u>32 (13,5±3,7)</u> 15 (16,3±5,2)	47 (14,3±3,0)
55-64	<u>55 (23,3±4,1)</u> 30 (32,6±4,9)	85 (25,9±3,1)
65-74	<u>92 (38,9±3,8)</u> 25 (27,1±4,2)	117 (35,6±2,8)
>74	<u>46 (19,4±2,1)</u> 14 (15,2±1,8)	63 (19,2±1,5)
Жами	<u>236 (71,9±4,4)</u> 92 (28,0±5,5)	328 (100)

Изоҳ. Нумераторда эркаклар, махражда аёллар маълумотлари мавжуд.

Барча беморларда буйрак фаолиятини баҳолаш мақсадида қон таркибида креатинин, сийдик таркибида эса оқсил миқдори, тана вазни индекси, пульсоксиметр ёрдамида кислород сатурасияси аниқланди. ЎСОК да хансираш mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) шкаласи ёрдамида баҳоланди.

#### Тадқиқот натижалари

ЎСОК билан оғриган беморларда буйраклар фаолиятини креатининга асосланган ҳолда ўрганганимизда 13,8% да унинг ошганлиги ва 66,4% беморларда протеинурия аниқланди. Креатинин ва протеинурияга асосланган ҳолда буйрак фаолиятидаги ўзгаришлар 2-жадвалда келтирилган.

Биринчи гуруҳда ЎСОК билан оғриган беморларнинг ўртача ёши 68,2% ни, иккинчи гуруҳда эса 66,1% ни ташкил этди. Жинси бўйича тахлил қилганимизда эса, биринчи гуруҳда эркаклар 80% ни, аёллар 67,4% аниқланди.

#### 2-жадвал



Қандли диабет	9 (20)	43 (15,1)	<0,05
Анемия	24 (53,3)	133 (46,9)	<0,05
Сийдик йўллари инфекцияси	12 (26,6)	76 (26,8)	-
Асаб тизими касалликлари	16 (35,5)	63 (22,2)	<0,05
Меъда ичак тизими касалликлари	14 (31,1)	103 (36,3)	<0,05
Креатинин, ммол/л	183,7±20,0	78,3±1,78	<0,001
Протеинурия	37 (82,2)	107 (37,8)	<0,001

Жумладан, биринчи гуруҳдаги беморларда жинси, касаллик давомийлигини, чекувчилар сонининг, юрак ишемик касаллиги ( $p<0,001$ ) хансираш даражалари (mMRS шкаласи бўйича, балл), нафас етишмовчилиги оғирлик даражаси бўйича кислород сатурацияси ( $p<0,05$ ), қандли диабет, меъда ичак тизими касалликлари, асаб тизими касалликларининг ( $p<0,05$ ) ишончли даражада кўпчиликти ташкил этганлиги аниқланди. Биринчи гуруҳдаги беморларда қон таркибида креатинин  $183,7\pm 20,0$  ммол/л, иккинчи гуруҳда эса ушбу кўрсаткичлар мос равишда  $78,3\pm 1,78$  ммол/л ни ташкил этди ( $p<0,001$ ). Шу

ўринда креатинин нисбатан ўзгарувчан (бемор ёши, жинси, овқатланиш тартиби ва бошқалар) кўрсаткич эканлигини эътиборга олиш лозим.

Текширувлар натижасида, ЎСОКнинг IV-оғирлик даражаси билан оғриган беморларда хавф омилларининг учрашини протеинурия билан боғлаб ўрганганимизда, беморларнинг жинси, чекувчилар, касаллик давомийлиги, хансираш даражалари, нафас етишмовчилиги ( $p<0,05$ ), ёндош касалликлардан анемия, сийдик йўллари инфекцияси ( $p<0,001$ ) ҳамда қондаги креатинин миқдорининг ишончли даражада боғлиқлиги аниқланди (3-жадвал).

### 3-жадвал

#### ЎСОКнинг IV-оғирлик даражаси билан оғриган беморларда хавф омилларининг учраши, абс. (%)

Кўрсаткичлар	Протеинурия аниқланган, n=210	Протеинурия аниқланмаган, n=115	p
Ўртача ёши	65,5±0,81	65,2±1,13	-
Эркаклар	138 (65,7)	86 (74,7)	<0,05
Аёллар	64 (30,4)	23 (20,0)	<0,05
Сигарет чекувчилар	131 (62,3)	65 (56,5)	<0,05
Касаллик давомийлиги, йил	15,7±2,8	13,7±2,4	<0,05
Тана вазни индекси, кг/м <sup>2</sup>	26,4±0,55	28,0±0,81	<0,03
mMRS, балл	3,55±0,05	3,0±0,075	<0,05
SpO <sub>2</sub> , %	86,3±3,7	90,8±4,33	<0,05
Юрак ишемик касаллиги	176 (83,8)	81 (70,4)	<0,05
Артериал гипертензия	117 (55,7)	59 (51,3)	<0,03
Қандли диабет	40 (19,0)	24 (20,8)	-
Анемия	110 (52,3)	44 (38,2)	<0,001
Сийдик йўллари инфекцияси	72 (34,2)	14 (12,1)	<0,001
Асаб тизими касалликлари	57 (27,1)	21 (18,2)	<0,001
Меъда ичак тизими касалликлари	66 (31,4)	58 (50,4)	<0,05
Креатинин, ммол/л	108,31±13,1	85,5±3,30	<0,001
Протеинурия	210 (64,0)	115 (35)	<0,001

#### Хулоса

1. Ўпкани сурункали обструктив касаллигини IV-оғирлик даражасида буйраклар дисфункцияси ни ўрганишда креатинин ва протеинурия кўрсаткичларининг ошишига боғлиқ ҳолда, эркак жинсдаги беморлар, чекувчилар, юрак ишемик касаллиги

( $p<0,001$ ) хансираш даражалари (mMRS шкаласи бўйича, балл), нафас етишмовчилиги оғирлик даражаси бўйича кислород сатурацияси ( $p<0,05$ ), касаллик давомийлиги ва ёндош касалликларнинг боғлиқлиги аниқланди.

2. ЎСОК билан оғриган беморларда креатинин ва протеинурияни аниқлаш буйраклар дисфункциясини диагностикасида асосий кўрсаткич бўлмаганлиги учун янада чуқурроқ текширишлар ўтказишни талаб қилади.

#### Адабиётлар

1. Бакина А.А., Павленко В.И. Хроническая болезнь почек как проявление коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень. – 2018. – Вып. 69. – С. 115-122.

2. Бакина А.А., Павленко В., Нарышкина С. Комплексная оценка функционального состояния почек у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирское мед. обозрение. – 2020. – №2. – С. 45-51.

3. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности нарушения функции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клин. нефрол. – 2015. – №2-3. – С. 27-32.

4. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, №5. – С. 578-583.

5. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Факторы, ассоциированные со снижением скорости клубочковой фильтрации, у больных хронической обструктивной болезнью легких // Тер. арх. – 2019. – №6. – С. 62-66.

6. Долгополова Д.А. Предикторы развития хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиницист. – 2016. – Т. 10, №3. – С. 51-57.

7. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, №1. – С. 22-206.6

8. Нургазиева Д.С. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Бюл. мед. Интернет-конф. – 2016. – Т. 6, №5. – С. 518.

9. Салаева М.С., Худайберганаева Н.Х. Взаимосвязь социальных факторов с параметрами качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких // Вестн. Кыргызской гос. мед. акад. им. И.К. Ахунбаева. – 2015. – №3. – С. 74-79.

10. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. – 2012. – Т. 16, №1. – С. 85-115.

11. Софронова А.Ф., Хуснуллина Г.Ф. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: оценка факторов риска // Ульяновский гос. ун-т. – 2020. – С. 117-118.

12. Тришина В.В., Бычкова Л.В., Федоренко М.Г. Роль ХОБЛ в развитии почечной патологии // Вестн. РУДН. – Сер. Медицина. – 2011. – №2.

13. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2014. – №3. – С. 15-54.

14. Chen C.-Y., Liao K.-M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease is associated with risk of Chronic Kidney Disease: A Nationwide Case-Cohort Study // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 25855.

15. Corrado P. et al. Predictors of Renal Function Worsening in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Multicenter Observational Study // Nutrients. – 2021. – Vol. 13. – P. 2811.

16. Fabbian F., De Giorgi A., Manfredini F. et al. Impact of renal dysfunction on in-hospital mortality of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a single-center Italian study // Int. Urol. Nephrol. – 2016. – Vol. 48, №7. – P. 1121-1127.

17. Gaddam S., Gunukula S.K., Lohr J.W., Arora P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // BMC Pulmon. Med. – 2016. – Vol. 16. – P. 158.

18. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available at: <http://www.goldcopd.org/>.

19. Incalzi R.A., Corsonello A., Pedone C. et al. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD // Chest. – 2010. – Vol. 137. – P. 831-837.

20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management. 45-51 51 of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. – 2013. – Vol. 3, №1. – P. 1-150.

21. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. – 2012. – Vol. 380 (9859). – P. 2095-2128.

22. Trudzinski F.C. et al. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Res. – 2019. – Vol. 20. – P. 151.

#### ЎПКНИ СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ КАСАЛЛИГИНИ IV-ОҒИРЛИК ДАРАЖАСИДА БУЙРАК ДИСФУНКЦИЯСИ, ЁНДОШ КАСАЛЛИКЛАР ВА ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ УЧРАШИ

Гадаев А.Г., Салаева М.С.

**Мақсад:** IV-оғирликдаги сурункали обструктив ўпка касаллиги бўлган беморларда буйрак дисфункциясини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** иш 2020-2023 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг пульмонология бўлимида олиб борилди. Касалхонада даволанган 328 ёшдан 24 ёшгача бўлган ИВ оғирликдаги сурункали обструктив ўпка касаллиги бўлган 82 беморнинг иш тарихи ретроспектив равишда ўрганилди. Бу ерда 236 эркак (71,9±4,4%) ва 92 аёл (28,0±5,5%). Ўртача ёш 65,4±0,77 ёш (эркакларнинг ўртача yoshi 66,6±1,18 ёш, аёллар 62,4±1,31 ёш), касалликнинг ўртача давомийлиги 15,2±1,08 ёш. 45 гуруҳидаги 1 беморларида креатинин даражаси 115 ммол/л ни ташкил етди, 283 гуруҳидаги 2 беморларида 115 ммол/л. **Натижалар:** IV-оғирликдаги сурункали обструктив ўпка касаллиги бўлган беморларда хавф омиллари протеинурия, беморларнинг жинси, чекиш, касалликнинг давомийлиги, нафас олиш йўллари билан боғлиқ муваффақиятсизлик, ён касалликлардан келиб чиққан анемия, сийдик йўллари инфекцияси. **Хулоса:** беморларда креатинин ва протеинурия даражасини аниқлаш қўшимча ўрганишни талаб қилади, чунки бу кўрсаткич буйрак дисфункциясини ташхислашда калит эмас.

**Калит сўзлар:** ўпкани сурункали обструктив касаллиги, буйрак дисфункцияси, хавф омиллар.

## ЎПКАНИ СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ КАСАЛЛИГИ АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ БИЛАН КЕЧГАНДА БУЙРАК ДИСФУНКЦИЯСИ ВА ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ УЧРАШИ

Гадаев А.Г., Халимова Х.Х.

## ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК И ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Гадаев А.Г., Халимова Х.Х.

## RENAL DYSFUNCTION AND RISK FACTORS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Gadaev A.G., Khalimova Kh.Kh.

Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** изучение факторов риска в ранней диагностике дисфункции почек при сочетании хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией. **Материал и методы:** клинико-функциональное обследование больных проводилось на базе отделения пульмонологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2020-2023 гг. Артериальная гипертензия была диагностирована у 181 (54,8%) пациента (1-я группа), у 149 (45,1%) артериальная гипертензия не выявлена (2-я группа). **Результаты:** риск развития дисфункции почек при хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией выше, чем в группе без артериальной гипертензии. Также при сравнении факторов риска, вызывающих дисфункцию почек между группами, была выявлена высокая достоверность ( $p < 0,01$ ) в группе пациентов с артериальной гипертензией. **Выводы:** при изучении дисфункции почек при хронической обструктивной болезни легких, сопровождающейся артериальной гипертензией, наряду с креатинином и протеинурией, была установлена связь с пациентами мужского пола, курильщиками, длительностью заболевания и сопутствующими заболеваниями.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, дисфункция почек, факторы риска.

**Objective:** To study risk factors in early diagnosis of renal dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. **Material and methods:** clinical and functional examination of patients was conducted at the pulmonology department of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy in 2020-2023. Blood pressure was diagnosed in 181 (54.8%) patients (group 1), blood pressure was not detected in 149 (45.1%) patients (group 2). **Results:** It has been established that the risk of developing kidney dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with arterial hypertension is higher than in the group without arterial hypertension. Furthermore, when comparing risk factors causing kidney dysfunction between groups, a high significance ( $p < 0.01$ ) was found in the group of patients with arterial hypertension. **Conclusions:** When studying kidney dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease accompanied by arterial hypertension, along with creatinine and proteinuria, a connection was established with male patients, smokers, disease duration, and co-morbidities.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, renal dysfunction, risk factors.

Ўпкани сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) ва юрак қон томир патологиялари аҳоли орасида кенг тарқалган ва аксарият ҳолатларда коморбидликда кечадиган касалликлар гуруҳига киради.

Кўп тадқиқотларда ЎСОК да юрак қон томир патологияларининг бирга келиши умумий популяцияга нисбатан аниқланган. Ўтказилган йирик мета-таҳлилда ЎСОК мавжуд беморларда у бўлмаганларга нисбатан юрак қон томир патологиялари 2 маротаба кўп аниқланган ва ишонч интервали 2,02 – 3,00 га тенг бўлган [1,5].

Кўп сонли ўтаказилагн эпидемиологик, клиник ва экспериментал тадқиқотлар ЎСОК ва юрак қон томир патологияларининг қатор хавф омиллари, хусусан тамаки чекиш, ёшнинг улғайиши, яллиғланиш жараёнлари ҳар иккала ҳолатларда умумий эканлигини тасдиқлайди [14].

Маълумки инсон ёши улғайган сари организмнинг компенсатор имкониятлари ҳам қадамба – қадам камайиб боради. Шу сабабли бир инсонда бир

нечта касалликни аниқланиши кўпроқ ёши улғайиши билан таъминланади. Тизимли таҳлилий мақолада 18 ёшли беморларда полиморбидлик фақат 12,9% ҳолларда аниқланган бўлса, 65 ёшдан катталарда бу кўрсаткич 95,1% га етган [4]. Улғайиш ва коморбидликни умум тан олинган хавф омиллари билан бир қаторда аёл жинси, ортиқча тана вазни, юқори бўлмаган социал – иқтисодий ҳолат ва беморни билим савияси ҳам унинг юзага келишига сабаб бўлади [2,4].

Тизимли яллиғланиш жараёнларини ЎСОК қузатилиши юрак қон томирларининг ўзгаришлари юзага келишининг асосий патогенетик механизми деб қаралмоқда [6,8].

Айрим тадқиқотларда барқарор кечаётган ЎСОК юрак қон томир касалликлари билан коморбидликда кечган беморларда коморбидлик бўлмаганларга нисбатан қатор яллиғланиш маркёрлари (моноцитлар, нейтрофиллар, фибриноген, С-реактив оксил, ўсма некроз омили, интерлейкин – 6 ва бошқалар) юқори бўлган [7].

Маълумки, артериал гипертензия (АГ) юрак қон томир касалликлари орасида бутун дунёда, шу жумладан республикамизда ҳам етакчи ўринни эгаллайди. Катта ёшдаги аҳоли орасида АГ тарқалиши 40 – 50 %га тенг бўлиб, ёш улғайган сари ошиб боради ва 60% дан кўп учрайди [9]. Ўтказилган кузатувларга кўра ЎСОК ва АГ коморбидликда кечадиган патологик ҳолатлар орасида кенг тарқалган ва айрим муаллифлар кузатувларига кўра 25% дан 89% эканлиги қайд этилган [10,15]. Чунки ЎСОК да кузатиладиган яллиғланиш жараёни, гипоксия, томирлар эндотелиясини зарарланиши, озод-радикал оксидланишининг фаоллашуви юрак қон томир, шу жумладан, гипертония касаллиги хавфини оширади [1,11-13].

Қатор адабиётлар таҳлили ва юқорида келтирилган маълумотлар ЎСОК коморбидлик /полиморбидликда кечганда буйраклар ҳам зарарланиши ва беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланиш эҳтимоли юқорилигини тасдиқлайди [2,3,8]. Қон босими юқори беморларда эса буйрак асосий нишон аъзо ҳисобланади ва жараёнга унинг қўшилиши бемор ҳаёт сифати ҳамда умр давомийлигини кескин салбий таъсир кўрсатади. Лекин шунга қарамасдан ЎСОК артериал гипертензия билан коморбидликда кечганда буйрак дисфункциясини эрта ташхислаш етарли даражада ўрганилмаган ва ушбу ҳолатларни ўрганишга йўналтирилган илмий изланишларни ўрганиш мақсадга мувофиқдир.

#### Тадқиқот мақсади

ЎСОК артериал гипертензия билан коморбидликда кечганда буйраклар дисфункциясини эрта ташхислашда хавф омилларини ўрганиш.

#### Материал ва усуллар

ЎСОК билан хасталанган беморларнинг клиник-функционал текширувлари охириги халқаро дастурга мос келувчи [Ўпкани сурункали обструктив касаллиги бўйича кенг миқёсдаги ташаббус (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) 2014] таснифи қўлланилди. Ушбу илмий тадқиқот ишлари Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг пульмонология бўлимида 2020-2023 йилларда шифохонада даволанган 27 ёшдан 86 ёшгача бўлган 330 нафар ЎСОК билан хасталанган беморларнинг касаллик тарихи бўйича ретроспектив тахлили ўтказилди. Шундан 181 (54,8%) нафар беморларда артериал гипертензия кузатилган, 149 (45,1%) нафарида кузатилмади. Асосий гуруҳдаги ЎСОК артериал гипертензия кузатилган беморларнинг 137 (79,6±3,4%) нафари эркакларни ва 44 (28,0±4,5%) нафар аёлларни ташкил этди. Беморларнинг ўртача ёши 68,3±0,72 йилни (эркаклар ўртача ёши – 69,3±0,70 йил, аёлларники – 65,4±0,76 йил), касаллик давомийлиги ўртача 14,3±1,08 ташкил этди. Беморлар 2 та гуруҳга ажратилди. Биринчи асосий гуруҳ артериал гипертензия мавжуд бўлган 181 та (54,8%) беморларни, иккинчи гуруҳ артериал гипертензия кузатилмаган назорат гуруҳидаги 149 та (45,1%) беморларни ташкил этди. ЎСОК беморларининг ёши ва жинсига боғлиқ ҳолда тақсимланиши 1-жадвалда келтирилган.

#### 1-жадвал

ЎСОК артериал гипертензия билан бирга келган беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимланиши, абс. (%)

Ёши	ЎСОК артериал гипертензия билан бирга келган беморлар, n=181	Жами
44	1 (0,6±2,1)	2 (1,1±2,2)
45-54	14 (9,7±3,2)	20 (11,0±2,1)
55-64	34 (23,7±2,1)	5 (28,1±2,1)
65-74	61 (42,6±3,1)	72 (39,7±2,4)
>74	31 (17,1±2,1)	36 (19,8±1,6)
Жами	141 (79,0±4,2)	181 (100)

#### Изоҳ. Нумераторда эркаклар маълумотлари, махражда аёллар маълумотлари мавжуд.

ЎСОК билан хасталанган беморларнинг барчасида артериал гипертензия билан бирга келганда хавф омилларининг боғлиқлигини баҳолаш мақсадида беморлар жинси, касаллик давомийлиги, чекувчилар, тана вазни индекси, қон таркибидаги креатинин, сийдик таркибида эса оқсил миқдори, пульсоксиметр ёрдамида кислород сатурацияси аниқланди. ЎСОК да хансираш mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) шкаласи ёрдамида баҳоланди.

#### Тадқиқот натижалари

Текширишлар натижасида, ЎСОК артериал гипертензия билан келган биринчи гуруҳдаги беморларни жинси бўйича таққослаганимизда, эркаклар

72,9%, аёллар 27% ни, фақат ЎСОК билан хасталанган иккинчи гуруҳдаги беморларда эса, мос равишда 69,7% ва 30,2% ни ташкил этди. У артериал гипертензия билан кечганда хавф омилларининг учраши 2-жадвалда келтирилган.

Зарарли одатлари (сигарет чекиши) бўйича тахлил қилганимизда эса, биринчи гуруҳда 59,1% ни, иккинчи гуруҳда 52,1% аниқланди. Жумладан, биринчи гуруҳдаги беморларда касаллик давомийлигини 10,1±3,4 қарши 11,4±2,1 ни ташкил этди (p<0,05), юрак ишемик касаллиги 90 (60,4)га қарши 172 (90,0) (p<0,001), анемия 76 (51,0) га қарши 81 (44,7) (p<0,05), қандли диабет касалликлари 26



(17,4) га қарши 39 (21,5) ( $p < 0,05$ ), қон таркибидаги креатинин 91,1±6,96 га қарши 95,2±5,43 ( $p < 0,05$ ), протеинурия 93 (62,4) га қарши 122 (67,4) ( $p < 0,05$ )

ишончли даражада қўпчиликни ташкил этганлиги аниқланди.

## 2-жадвал

### ЎСОК билан оғриган беморлар артериал гипертензия билан келганда хавф омилларининг учраши

Кўрсаткичлар	Артериал гипертензия аниқланган беморлар, n=181	Артериал гипертензия аниқланмаган беморлар, n=149	p
Ўртача ёши	68,3±0,72	62,0±1,08	<0,05
Эркаклар	132 (72,9)	104 (69,7)	<0,05
Аёллар	49 (27,0)	45 (30,2)	<0,05
Сигарет чекувчилар	107 (59,1)	78 (52,3)	<0,05
Касаллик давомийлиги, йил	11,4±2,1	10,1±3,4	<0,05
Тана вазни индекси, кг/м <sup>2</sup>	27,8±0,52	25,8±0,75	<0,05
mMRS, балл	3,3±0,128	3,2±0,04	<0,05
SpO <sub>2</sub> , n	90,3±0,126	93±0,126	<0,05
Юрак ишемик касаллиги	172 (90,0)	90 (60,4)	<0,001
Қандли диабет	39 (21,5)	26 (17,4)	<0,05
Анемия	81 (44,7)	76 (51,0)	<0,05
Сийдик йўллари инфекцияси	58 (32,0)	40 (26,8)	<0,05
Асаб тизими касалликлари	41 (22,6)	39 (26,1)	<0,03
Меъда ичак тизими касалликлари	65 (35,9)	63 (42,2)	<0,05
Креатинин, ммол/л	95,2±5,43	91,1±6,96	<0,05
Протеинурия	122 (67,4)	93 (62,4)	<0,05

### Хулоса

1.Ўпкани сурункали обструктив касаллиги артериал гипертензия билан кечганда буйраклар дисфункциясини ўрганишда, креатинин ва протеинурия билан бирга, эркак жинсдаги беморлар, чекувчилар, касаллик давомийлиги ва ёндош касалликларнинг боғлиқлиги аниқланди.

### Адабиётлар

1. Акминеева А.К. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца // Тер. арх. – 2014. – Т. 86, №3. – С. 20-23.
2. Аваков В.Е., Кинванлун И.Г., Давузов Р.Р. и др. Клинико-функциональные особенности почечной дисфункции у больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией // Вестн. Рос. ВМА. – 2019. – №4 (68). – С. 51-5.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Хроническая обструктивная болезнь легких. – М.: Атмосфера, 2011. – С. 131-149.
4. Авдеев С.Н. Патогизиология обострений хронической обструктивной болезни легких // Вестн. анест. и реаниматол. – 2019. – Т. 16, №2. – С. 75-82.
5. Агранович Н.В., Пилипович Л.А. Возможности ранней диагностики хронической болезни почек у больных с хронической обструктивной болезнью легких // Наука России: Цели и задачи: Сб. науч. тр. по материалам 26-й междунар. науч. конф. – Екатеринбург, 2021. – С. 6-10.
6. Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Мацукатова В.С. и др. Биохимические маркеры поражения почек у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, №4. – С. 673-675.

7. Бакина А.А., Павленко В.И. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: современные тенденции // Материалы 8-го съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока; Под общ. ред. акад. РАН В.П. Колосова. – Благовещенск, 2019. – С. 115-119.

8. Бакина А.А., Павленко В.И. Скорость клубочковой фильтрации у лиц с хронической обструктивной болезнью легких // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2020. – Вып. 75. – С. 53-59.

9. Бакина А.А., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Комплексная оценка функционального состояния почек у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирское мед. обозрение. – 2020. – №2 (122). – С. 45-51.

10. Бакина А.А., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Частота обострений хронической обструктивной болезни легких как фактор риска развития почечной дисфункции // Амурский мед. журн. – 2019. – №3 (27). – С. 22-26.

11. Барсуков А.В., Таланцева М.С., Коровин А. Е., Казанцев В.А. Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной патологии легких // CardioСоматика. – 2012. – Т. 3, №4. – С. 12-17.

12. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности дисфункции почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Клин. нефрол. – 2015. – Т. 2, №3. – С. 27-32.

13. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности факторов риска хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Нефрология. – 2015. – Т. 19, №5. – С. 28-33.

14. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Факторы, ассоциированные со снижением скорости клубочковой фильтрации, у больных хронической обструктивной болезнью легких // Тер. арх. – 2019. – №6. – С. 62-66.

15. Болотова Е., Являнская В., Дудникова А. Хроническая

### **ЎПКАНИ СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ КАСАЛЛИГИ АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ БИЛАН КЕЧГАНДА БУЙРАК ДИСФУНКЦИЯСИ ВА ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ УЧРАШИ**

Гадаев А.Г., Халимова Х.Х.

**Мақсад:** сурункали обструктив ўпка касаллигини артериал гипертензия билан биргаликда буйрак дисфункциясини эрта ташхислашда хавф омилларини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** 2020-2023 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг пульмонология кафедраси базасида беморларни клиник ва функционал текшириш ўтказилди. Артериал гипертензия 181 (54,8%) беморда (1-группа), 149 (45,1%) артериал гипертензия аниқланма-

ди (2-группа). **Натижалар:** артериал гипертензия мавжуд ўпканинг сурункали обструктив касаллигида буйрак дисфункцияси ривожланиш хавфи артериал гипертензиясиз гуруҳга қараганда юқори эканлиги аниқланди. Шунингдек, гуруҳлар ўртасида буйраклар дисфункциясини келтириб чиқарувчи хавф омиллари таққосланганда, артериал гипертензия билан оғриган беморлар гуруҳида юқори ишонччилик ( $p < 0,01$ ) аниқланди. **Хулоса:** артериал гипертензия билан кечувчи ўпканинг сурункали обструктив касаллигида буйраклар дисфункцияси ўрганилганда, креатинин ва протеинурия билан бир қаторда эркак беморлар, чекувчилар, касалликнинг давомийлиги ва ёндош касалликлар билан боғлиқлиги аниқланди.

**Калит сўзлар:** ўпкани сурункали обструктив касаллиги, артериал гипертензия, буйрак дисфункцияси, хавф омиллар.



## СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА СТАНДАРТ ДАВО МУОЛАЖАЛАРИНИНГ ЮРАК ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ ВА ҲАЁТ СИФАТИГА ТАЪСИРИ

Гадаева Н.А., Гадаев А.Г., Шамсутдинова Г.Б.

## ВЛИЯНИЕ СТАНДАРТНОГО МЕДИЦИНСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС СЕРДЦА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Гадаева Н.А., Гадаев А.Г., Шамсутдинова Г.Б.

## THE EFFECT OF STANDARD MEDICAL TREATMENTS ON HEART FUNCTIONAL STATUS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Gadaeva N.A., Gadaev A.G., Shamsutdinova G.B.

Тошкент тиббиёт академияси, Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти

**Цель:** изучение влияния различных методов лечения на сывороточный альдостерон, N-про мозговой натрий-уретический гормон и функциональный статус сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. **Материал и методы:** в 2022-2023 гг. под наблюдением были 120 пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Пациенты 1-й группы в качестве стандартного лечения получали β-блокаторы+ингибитор ангиотензин превращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина+антагонисты минералокортикоидных рецепторов (верошпирон), 2-й группы – β-блокатор+сакубитрил-валсартан (юпердио)+верошпирон, 3-й – β-адреноблокатор+сакубитрил-валсартан (юпердио)+верошпирон+ингибиторы глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин). **Результаты:** развитие фиброзных процессов у больных хронической сердечной недостаточностью взаимосвязано с функциональным состоянием сердца. Это подтверждается положительными изменениями показателей N-пронатрийуретического пептида и альдостерона после лечения у пациентов, получавших сакубитрил+валсартан и дапаглифлозин, а также достоверным положительным улучшением функционального состояния сердца. Об этом свидетельствовали высокодостоверные положительные изменения конечно-систолического и диастолического объемов сердца и фракции выброса левого желудочка. **Выводы:** улучшение этих показателей положительно влияет на качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** N-пронатрийуретический пептид, альдостерон, сакубитрил+валсартан, дапаглифлозин.

**Objective:** To study the effect of various treatment methods on serum aldosterone, N-pro-brain natriuretic hormone and cardiac function in patients with chronic heart failure. **Material and methods:** In 2022-2023, 120 patients with chronic heart failure were observed. Patients of the 1st group received β-blockers + angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor antagonists + mineralocorticoid receptor antagonists (veroshpiron) as standard treatment, the 2nd group - β-blocker + sacubitril-valsartan (uperio) + veroshpiron, the 3rd - β-blocker + sacubitril-valsartan (uperio) + veroshpiron + glucose-sodium cotransporter type 2 inhibitors (dapagliflozin). **Results:** The development of fibrotic processes in patients with chronic heart failure is interconnected with the functional state of the heart. This is confirmed by positive changes in N-pronatriuretic peptide and aldosterone levels after treatment in patients receiving sacubitril + valsartan and dapagliflozin, as well as a reliable positive improvement in the functional state of the heart. This was evidenced by highly reliable positive changes in end-systolic and diastolic volumes of the heart and left ventricular ejection fraction. **Conclusions:** Improvement of these indicators has a positive effect on the quality of life of patients.

**Key words:** N-pronatriuretic peptide, aldosterone, sacubitril + valsartan, dapagliflozin.

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) замонавий тиббиётнинг долзарб тиббий-ижтимоий муаммоларидан бири ҳисобланади [11,13]. Бу унинг кенг тарқалганлиги, ўта оғир оқибатларга олиб келиши ва даволаш учун катта маблағлар сарфланиши билан боғлиқ.

СЮЕ оқибатига юзага келадиган ўлим умумий популяцияга нисбатан 4-8 баробар юқори ва беморларнинг ярми ушбу ташхис қўйилгандан сўнг 5 йил ичида ҳаётдан қўз юмадилар. Унинг IV функционал синфида (ФС) ярим йил ичида ўлим 44% ташкил этади [3,10,15].

Эпидемиологик маълумотларга кўра Европа мамлакатларида аксарият ҳолларда СЮЕ артериал гипертензия (95%) ҳамда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) (69,7%) оқибатида ривожланади [4]. Республикамизда ҳам ушбу оғир асоратнинг асосий

сабабчиси кўпинча юқорида келтирилган икки касаллик ҳисобланади.

Аҳоли ҳаёт давомийлигининг ошиши, юрак қон – томир касалликларини даволашда эришилган ижобий натижалар ҳамда СЮЕ олиб келувчи асосий касалликлар ҳисобланган ЮИК ва артериал гипертензия сабаб бўлувчи хавф омилларининг кенг тарқалганлиги оқибатида бу оғир асорат жаҳон аҳолиси орасида тобора кўпроқ учрамоқда [5]. Сўнги йилларда эришилган ютуқларга қарамасдан бу СЮЕ бутун жаҳондаги барча мамлакатларнинг соғлиқни сақлаш иқтисодиётига ҳамон оғир молиявий юк бўлиб қолаётганлигини тасдиқлайди.

СЮЕ барча аъзоларда тизимли ўзгаришлар кузатилади ва унда юракдаги ремоделланиш жараёни алоҳида аҳамиятга эга.

Маълумки, СЮЕ ташхислаш ва даволаш самардорлигини баҳолашда қатор текшириш усулларидадан фойдаланилади. Улар орасида биологик маркер сифатида натрийуретик гормонлар алоҳида аҳамиятга эга. Ҳозирги вақтда унинг қатор вакиллари мавжуд бўлиб улар орасида мия ва N-про мия натрий уретик пептидлари СЮЕ ташхислаш ва уни кечишини баҳолашда кенг қўлланилади. СЮЕ билан оғриган беморларда даволаш самарасини назорат қилиш учун N-про натрий уретик пептиднинг қондаги концентрациясидан фойдаланишни биринчилардан бўлиб А.М. Richards кўрсатди. Унда гармон назоратида СЮЕ II-III ФС ташхиси кўйилган беморларда ангиотензинни айлантирувчи фермент ингибиторлари (ААФИ) дозасини титрлаб кузатув олиб борилган ва бундай ёндошиш мақсадга мувофиқлиги кўрсатилган [8,12].

Лизиноприл ва омапатрилат олган 573 нафар беморларни қамраб олган IMPRESS текширувида СЮЕ мавжуд ва чап қоринча қон отиш фракцияси 40% кам бўлганларда рандомизирланган текширувда муолажалар бошлангандан кейин 1-2 йил ўтгач нейрогармоннинг ишончли камайиши қайд этилган [6]. S. Tang ва ҳаммуаллифлар томонидан валсартан ва беназеприл қабул қилган беморларда ўтказилган экспериментал кузатувларда ҳам юқоридагиларга ўхшаш маълумотлар олинган [14].

Шунингдек, қатор кузатувларда β-блокаторларни қабул қилган беморларда ҳам мия натрий уретик пептидини қонда пасайиши аниқланган [7].

Стероидли гормонлар гуруҳига кирувчи альдостерон концентрациясини қонда мунтазам кўтарилиши қонбосимиға таъсир кўрсатиб томир, юрак ва буйрак касалликларида асоратлар келиб чиқишида ҳамда метаболик ўзгаришларга асаб аб бўлади [6].

Альдостерон симпатик нерв тизимини фаоллаштиради ва эркин радикаллар реакциясини кучайтириб апоптозни юзага келтиради. Оқибатда узоқ давом этувчи гиперальдостеронизм юрак ва бошқа аъзоларда ремоделиниш жараёнларини рағбатлан тириб СЮЕ кечишини ҳамда касаллик оқибатини оғирлаштиради [2]. У юракда фибробластларни фаоллаш тириб коллаген синтезини кучайтиради ва миокардда интерстициал фиброз чақиради. Буйракларнинг дистал каналчаларида натрий ва сув реабсорбциясини кучайтиради, калий ҳамда магний экскрециясини оширади, фибробластларни рағбатлантириб коллаген синтезини кўпайтиради ва мезенгиал фиброзга олиб келади. Ундан ташқари томирларга таъсир кўрсати буни кенгайтирувчиларни ишлаб чиқарилишини сусайтиради, коллаген синтезини оширади, эндотелия пролиферациясини ва дисфункциясини юзага келтириб периваскуляр фиброзга ва тромблар ҳосил бўлишига асабаб бўлади [1,2].

Сўнгги йилларда кардиоваскуляр патологиялар ва буйрак зарарланишида альдостеронга алоҳида омил сифатида эътибор қаратилаётганлигини таъкидлаш лозим [9].

Юқоридагиларни инобатга олиб биз кузатувимиздаги беморларда турли таркибли даво муолажааридан олдин ва кейин N-про мия натрий уретик гармонни ҳамда альдостерон кўрсаткичларини ўргандик.

#### **Тадқиқот мақсади**

Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда турли таркибли муолажаларининг қон зардобидидаги алдостерон, N-про мия натрий уретик гормони ва юрак функционал ҳолатига таъсирини ўрганиш.

#### **Материал ва усуллар**

Ушбу илмий тадқиқот иши 2022 ва 2023 йилларда Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти клиникасида даволанган, ЮИК ва АГ негизида ривожланган СЮЕ мавжуд 120 нафар беморларда олиб борилди. Улар ўз навбатида ўтказилган даво муолажаларидан келиб чиқиб учта гуруҳларга бўлиб ўрганилди. Ҳар бир гуруҳни 20 тадан СЮЕ II - III ФС дан иборат бўлган 40 нафар беморлар ташкил этдилар. Биринчи гуруҳ беморларнинг ўртача ёши 66,1±1,8 га тенг бўлиб, эркаклар 21 (52,5%) ва аёллар 19 (47,5%)дан иборат бўлди. Кузатувдаги беморларнинг 1-гуруҳига СЮЕ нинг стандарт давоси сифатида β-блокаторлар+ААФИ ёки ангиотензин рецепторлари антагонистлари (АРА)+минералокортикоид рецепторлари антагонистлари (МРКА)-верошпирон буюрилди. Иккинчи гуруҳ беморларнинг ўртача ёши 65,9±1,5, эркаклар 24 (60%) ва аёллар 16 (40%)дан иборат бўлди. Улар таркибида β-блокаторлар+сакубитрил-валсартан (юпердио)+МРКА-верошпирон бўлган стандарт даво қабул қилдилар. Учинчи гуруҳ беморларнинг ўртача ёши 64,7±1,3 га тенг бўлиб, уларнинг 21 (52,5%) нафари эркаклар ва 19 (47,5%) нафари аёллар эди. Ушбу беморларга β-блокаторлар+сакубитрил-валсартан (юпердио)+МРКА-верошпирон+глюкоза – натрий ко-транспорттери 2 тип ингибиторлари (дапаглифлозин) препаратлари тавсия қилинди.

Тадқиқотга жалб этилган барча кузатувдагиларда муолажалар бошланишидан олдин ва ундан 6 ой ўтгандан кейин умумқабул қилинган лаборатор текширувлар ўтказилди, қон зардобидидаги N-про натрийуретик пептид ва алдостерон кўрсаткичлари аниқланди ҳамда эхокардиография ёрдамида юрак функционал ҳолати баҳоланди.

Қон зардобидидаги N-про натрийуретик пептид миқдори “Вектор-БЕСТ” реагентларидан фойдаланилган ҳолатда иммунофермент тахлили ёрдамида аниқланди. Тадқиқотда қон зардобидидаги N-про натрийуретик пептид аниқлашда фойдаланилган реагент текшириш оралиғи 0 - 2500 пг/мл, сезгирлиги 20,0 пг/мл ни ташкил этди.

Қон зардобидидаги альдостерон миқдори “DBC Aldosterone ELISA” (Канада) реагентларидан фойдаланилган ҳолатда иммунофермент тахлили ёрдамида аниқланди. Тадқиқотда қон зардобидидаги альдостеронни аниқлашда фойдаланилган реагент текшириш оралиғи 9,0 - 2000 пг/мл ни, сезгирлиги 9,1 пг/мл ни, референс кўрсаткич 55,4 пг/мл ни ташкил этди.

Беморларни ҳаёт сифатини баҳолашда 2000 йил С.Р. Green ва С.В. Porter (2000) томонидан тавсия этилган Kansas сўровномасидан фойдаланилди. Ушбу сўровномани бемор охириги ой давомидаги умумий аҳволдан келиб чиққан ҳолда мустақил тўлдиради.

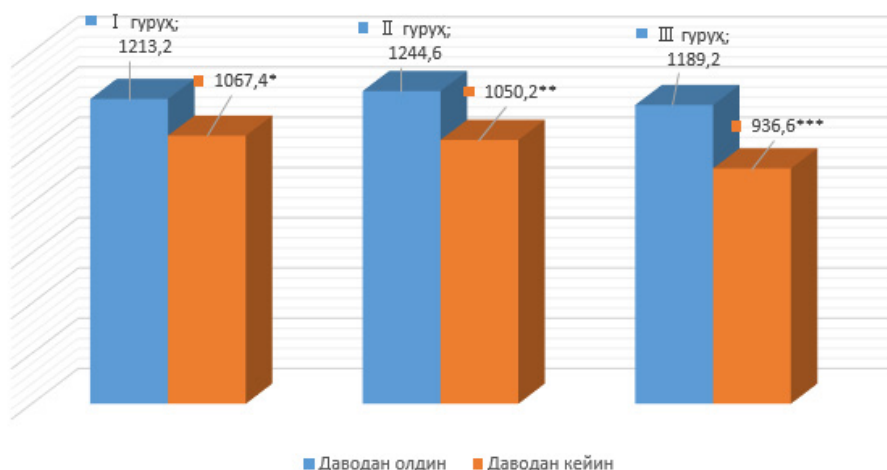
#### **Тадқиқот натижалари тахлили ва муҳокамаси**

Кузатувимиздаги барча гуруҳ беморларда муолажалардан олдин ва кейин қон зардобидидаги N-про мия натрий уретик пептид кўрсаткичларини ўрган-



дик. Қуйидаги 1-расмда қон зардобидаги N-про мия натрий уретик пептид кўрсаткичларининг муолажа-

лардан олдин ва кейинги солиштирма таҳлили келтирилган.



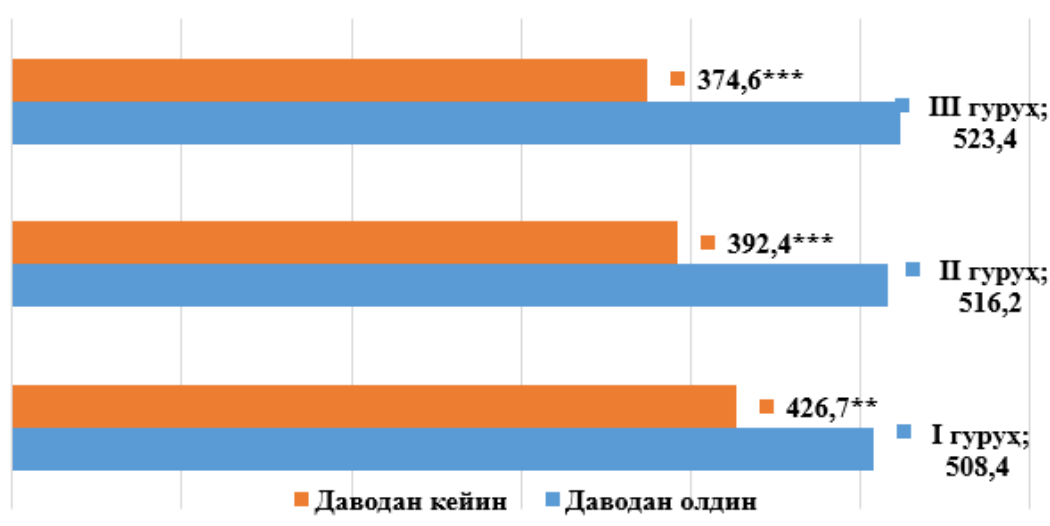
1-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда N-про мия натрий уретик пептид кўрсаткичларининг муолажалардан олдинги ҳамда кейинги солиштирма таҳлили, пг/мл. Изоҳ. \* - даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Гуруҳлар ўртасида муолажалардан олдин N-про мия натрий уретик пептид кўрсаткичи ўзаро солиштирма ўрганилганда ишончли фарқлар ( $p > 0,05$ ) кузатилмади.

Биринчи гуруҳ беморларда қон зардобидаги N-про мия натрий уретик пептид кўрсаткичи муолажалардан олдин ва кейин 1213,2±40,2 пг/мл дан 1067,4±36,4 пг/мл га 1,14 мартаба камайди ҳамда ишончли фарқ қайд ( $p < 0,05$ ) этилди. Иккинчи гуруҳда муолажалардан олдин унинг миқдори 1244,6±47,2 пг/мл ва кейин 1050,2±39,8 пг/мл ни ташкил этиб 1,2 мартаба

камайди ва юқори ишончли ( $p < 0,01$ ) фарқ аниқланди. Таркибида β-блокаторлар+сакубитрил-валсартан (юперио)+МРКА+глюкоза – натрий ко-транспорттери 2 тип ингибиторлари (дапаглифлозин) мавжуд стандарт даво олган III гуруҳда N-про мия натрий уретик пептид кўрсаткичи 1189,2±32,5 пг/мл дан 936,6±29,3 пг/мл га 1,3 мартаба камайди ва юқори ишончли ( $p < 0,001$ ) фарқ кузатилди.

Қуйидаги 2-расмда қон зардобидаги альдостерон кўрсаткичларининг муолажалардан олдин ва кейинги солиштирма таҳлили келтирилган.



2-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда альдостерон кўрсаткичларининг муолажалардан олдинги ва кейинги солиштирма таҳлили (пг/мл). Изоҳ. \* - даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

Кузатувимиздаги гуруҳлар ўртасида муолажалардан олдин альдостерон кўрсаткичлари ўзаро солиштирма ўрганилганда улар орасида ишончли фарқ ( $p > 0,05$ ) аниқланмади.

Альдостерон кўрсаткичлари ўтказилган муолажалардан сўнг биринчи гуруҳ беморларда 508,4±20,52 пг/мл дан 426,7±15,2 пг/мл га 16% га

ишончли ( $p < 0,01$ ) камайгани кузатилди. Иккинчи гуруҳ беморларда муолажадан олдин 516,2±25,8 пг/мл ва кейин 392,4±16,5 пг/мл га тенг бўлиб альдостерон миқдори 23,9% га юқори ишончли ( $p < 0,001$ ) пасайганлиги қайд этилди. Ўтказилган муолажалардан сўнг қон зардобида альдостерон миқдори учинчи гуруҳ беморларда энг юқори 28,3% га яхшилан-

ганлиги кузатилди (523,4±17,6 пг/мл дан 374.6±14.2 пг/мл гача, p<0,001).

Беморларни даводан сўнг олти ой проспектив кузатиш давомида улардаги юрак функционал ҳолати ҳам ўрганилди ва олинган натижалар муолажалардан олдинги кўрсаткичлар билан солиштирма

баҳоланди. Қуйидаги 1-жадвалда тадқиқотга жалб қилинган СЮЕ мавжуд беморларда ўтказилган даво муолажаларидан олдинги ва кейинги юрак функционал ҳолати кўрсаткичларининг гуруҳлар ўртасидаги солиштирма таҳлили келтирилган.

### 1-жадвал

#### Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда турли таркибли стандарт даво муолажаларидан сўнг юрак функционал ҳолати кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ, n=40	2-гуруҳ, n=40	3-гуруҳ, n=40
Чап бўлмача ўлчами (19-40 мм)	<u>42,2±1,4</u> 39,5±1,5	<u>42,6±1,5</u> 38,1±1,2*	<u>41,8±1,4</u> 36,2±1,3**
Чап қоринча сўнги систолик ўлчами (2,6-3,8 см), см	<u>4,6±0,16</u> 4,1±0,14*	<u>4,7±0,15</u> 4,2±0,13*	<u>4,8±0,15</u> 3,9±0,2**
Чап қоринча сўнги диастолик ўлчами (4,4-5,4 см)	<u>5,8±0,13</u> 5,5±0,12	<u>6,1±0,2</u> 5,5±0,15*	<u>6,3±0,16</u> 5,2±0,2***
Чап қоринча сўнги диастолик ҳажми (88-145 мл), мл	<u>186,6±5,8</u> 161,4±6,3**	<u>188,2±6,4</u> 158,8±6,6**	<u>190,5±6,5</u> 150,2±5,8***
Чап қоринча сўнги систолик ҳажми (45-68 мл), мл	<u>90,4±5,2</u> 76,5±5,6	<u>92,6±5,8</u> 73,5±5,5*	<u>89,4±5,6</u> 68,2±5,2**
Чап қоринча қон отиш фракцияси, %	<u>40,6±1,8</u> 47,8±2,0*	<u>39,6±1,8</u> 48,2±2,2**	<u>38,2±1,6</u> 51,5±1,4***
Чап қоринча миокард вазни, г	<u>204,2±10,2</u> 186,5±9,8	<u>205,6±10,7</u> 182,5±11,3	<u>202,6±9,9</u> 176,2±10,4

**Изоҳ.** Нумераторда олдинги маълумотлар ва махражда даволанишдан кейинги маълумотлар мавжуд. \* - Даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончлилиги: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001.

Жадвалда келтирилганидек, ўтказилган даво муолажаларидан сўнг биринчи гуруҳда чап бўлмача ўлчами муолажадан олдин ва кейин 42.2±1.4 мм. дан 39.5±1.5 мм. га камайди, лекин ишончли фарқ аниқланмади (p>0.05). Иккинчи гуруҳда даводан кейин 42.6±1.5 мм дан 38.1±1.2 мм га ишончли (p<0,05) ва учинчи гуруҳда 41.8±1.4 мм дан 36.2±1.3 мм га юқори ишончли (p<0,01) пасайди. Чап қоринча сўнги систолик ўлчами муолажадан олдин биринчи ва иккинчи гуруҳда мос равишда 4.6±0.16 ва 4.7±0.15 см ни ташкил этган бўлса муолажалардан сўнг мос равишда 4.1±0.14 ва 4.2±0.13 см га тенг бўлиб, ишончли (p<0,05) фарқ қайд этилди. Учинчи гуруҳда муолажадан олдин 4.8±0,15 см ва кейин 3.9±0.2 см га 1,23 мартаба яхшиланди ҳамда юқори ишончли фарқ кузатилди (p<0,01). β-блокаторлар+А-АФИ ёки АРА+МРКА қабул қилган биринчи гуруҳ беморда чап қоринча сўнги диастолик ўлчами 5.8±0.13 см дан 5.5±0.12 см га камайди ва ишончли фарқ қайд этилмади (p>0,05). Иккинчи яъни β-блокаторлар+сакубитрил-валсартан (юперіо)+МРКА қабул қилган беморларда унинг ўлчами 6.1±0.2 см дан 5.5±0.15 см га 10% яхшиланди ва ишончли фарқ аниқланди (p<0,05). Учинчи яъни β-блокаторлар+сакубитрил-валсартан (юперіо)+МРКА+глюкоза – натрий ко-транспорттери 2 тип ингибиторлари (дапаглифлосин) препаратлари буюрилган беморлар гуруҳида чап қоринча сўнги диастолик ўлчами муолажалардан кейин 18 % га ижобий томонга ўзгарди ва юқори ишончли фарқ қайд этилди (6.3±0,16 дан 5.2±0.2 см га, p<0,001).

Чап қоринча сўнги диастолик ҳажми биринчи ва иккинчи гуруҳда даводан олдин ҳамда кейин мос равишда 186,6±5.8мл дан 161.4±6.3 мл га ва 188.2±6.4

мл дан 158.8±6.6 мл га яхшиланди. Иккала гуруҳда ҳам фарқлар ишончли бўлди (p<0,01). Учинчи гуруҳда эса муолажадан олдин 190,5±6,5мл ва кейин 150.2±5.8 мл га, 1,27 мартаба камайиб юқори ишончли фарқ (p<0,001) аниқланди.

Чап қоринча сўнги систолик ҳажми муолажадан олдин ва кейин биринчи гуруҳда 90.4±5.2 мл дан 76.5±5.6 мл га 15% га яхшиланди, лекин ишончли фарқ қайд этилмади (p>0.05). Иккинчи гуруҳда 92.6±5.8 мл дан 73.5±5.5 мл га 20,5% га камайиб ишончли фарқ аниқланди. Учинчи гуруҳда чап қоринча сўнги систолик ҳажми 89,4±5,6 мл дан 68.2±5.2 мл га 23,7% га ижобий томонга ўзгарди ҳамда ишончли фарқ кузатилди (p<0,01). Чап қоринча қон отиш фракцияси муолажадан кейин биринчи гуруҳда 40,6±1.8% дан 47.8±2.0% га ишончли (p<0,05), иккинчи гуруҳда 39.6±1.8% дан 48.2±2.2% га (p<0,01) ва учинчи гуруҳда 38.2±1,6% дан 51.5±1.4% га юқори ишончли (p<0,001) ошганлиги қайд этилди. Чап қоринча миокард вазни биринчи гуруҳда муолажалардан олдин ва кейин 204.2±10,2 дан 186.5±9.8 г га, иккинчи гуруҳда 205,6±10,7 г дан 182.5±11.3 г ҳамда учинчи гуруҳда 202,6±9,9 г, дан 176.2±10.4 г га сезиларли камайган бўлса ҳам барча гуруҳларда ўзгаришлар ишончли бўлмади (p> 0.05).

Ўтказилган таҳлилда учинчи гуруҳда қолган икки гуруҳга нисбатан юрак ичи гемодинамикаси, хусусан, сўнги систолик ва диастолик ҳажм ҳамда чап қоринча қон отиш фракцияси кўрсаткичлар юқори ишончли ижобий ўзгаришлараниқланди. Олинган натижалар СЮЕ мавжуд беморларда стандарт даво таркибида сакубитрил-валсартан (юперіо) ва глюкоза-натрий ко-транспорттери 2 тип ингибиторлари

(дапаглифлозин) препаратлари биргаликда қўллаш юқори самарали эканлигини кўрсатди. Бу глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибиторлари гуруҳига кирувчи препаратларнинг ҳам юрак функционал ҳолатини тикланишига ижобий таъсирини исботлайди.

Сўнги йилларда СЮЕ мавжуд беморларни самарали даволаш орқали уларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ҳам катта эътибор қаратилмоқда. Ҳозирги кунда ҳаёт сифатини аниқлашда кўплаб сўровномалардан фойдаланиб келинади. Жумладан, улар орасида МОС-SF-36 (36-Item Short Form Survey) ва

Миннесота сўровномасидан кенг фойдаланилади. Биз тадқиқотимизда беморлар ҳаёт сифатини аниқлашда нисбатан янги ҳисобланган Канзас сўровномасидан (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) фойдаландик. Ушбу сўровнома бемор даво муолажаларининг охири ой давомидаги умумий аҳволидан келиб чиққан ҳолда мустақил тўлдиради. Куйидаги 2-жадвалда беморларда муолажалардан олдин ва кейин ҳаёт сифати кўрсаткичларининг ўзгарши келтирилган.

## 2-жадвал

**Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда турли таркибли стандарт даво муолажаларидан сўнг ҳаёт сифати кўрсаткичларининг ўзгарши, балл**

Ҳаёт сифати кўрсаткичлари	1-гурӯх, n=40	2-гурӯх, n=40	3-гурӯх, n=40
Жисмоний чегараланганлик	39,4±4,6 57,2±5,2*	38,1±4,2 58,3±4,9**	38,4±4,1 63,2±5,1***
Шикоятлар	36,5±4,3 61,4±6,4**	39,7±4,8 63,9±5,4**	40,1±5,0 67,2±4,9***
Ўз-ўзига ёрдам	62,7±6,2 78,2±5,8	59,8±6,3 78,6±5,6*	58,6±5,7 82,7±6,2**
Ижтимоий чегараланиш	38,5±4,6 55,1±4,8*	38,2±4,8 61,2±5,1**	38,8±4,5 61,5±5,6**
Ҳаёт сифати	40,4±4,1 58,8±4,6**	42,3±4,5 62,3±4,8**	41,8±4,7 67,4±5,4***
Умумий балл	43,4±4,7 61,0±5,5*	43,2±4,9 63,3±5,1**	43,5±4,8 68,3±5,3***

**Изоҳ.** Нумераторда олдинги маълумотлар ва махражда даволанишдан кейинги маълумотлар мавжуд. \* - Даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончлилиги: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

Жадвалда келтирилганидек, биринчи гуруҳ беморларда жисмоний чегараланганлик 39,4±4,6 баллдан 57,2±5,2 баллга ижобий томонга ўзгарди ва ишончли фарқ аниқланди ( $p < 0,05$ ). Иккинчи гуруҳ беморларда 38,1±4,2 дан 58,3±4,9 баллга, 1,53 маротаба ошиб ўртача ишончли фарқ қайд этилди. Учинчи гуруҳда муолажадан олдин 38,4±4,1 ва кейин 63,2±5,1 баллни ташкил этиб, 1,65 маротаба яхшиланди ҳамда юқори ишончли фарқ қайд этилди. Беморлардаги шикоятларнинг ўзгарши биринчи иккита гуруҳда муолажадан олдин мос равишда 36,5±4,3 ва 39,7±4,8 баллга тенг бўлди. Муолажалардан кейин бу кўрсаткич мос равишда 61,4±6,4 ва 63,9±5,4 баллга тенг бўлиб иккала ҳолатда ҳам фарқлар ўртача ишончли ( $p < 0,01$ ) бўлди. Учинчи гуруҳда муолажадан кейин 40,1±5,0 дан 67,2±4,9 баллга 40 % га ижобий томонга ўзгариб, юқори ишончли ( $p < 0,001$ ) фарқ қайд этилди.

Ўз ўзига ёрдам кўрсатиш биринчи яъни β-блокаторлар+ААФИ ёки АРА+МРКА қабул қилган гуруҳда даводан кейин 62,7±6,2 дан 78,2±5,8 баллга 1,2 маротаба яхшиланди бўлса ҳам ишончли фарқ ( $p > 0,05$ ) аниқланмади. β блокаторлар+юперо+МРКА буюрилган гуруҳ беморларда даводан олдин 59,8±6,3 балл ва кейин 78,6±5,6 баллни ташкил этиб 1,31 маротаба ошди ҳамда улар ўзаро солиштирма ўрганилганда фарқ ишончли ( $p < 0,05$ ) бўлди. β блокаторлар+юперо+МРКА+дапаглифлозин қабул қилган беморларда мос равишда 58,6±5,7 баллдан 82,7±6,2 баллга 1,48 маротаба ошди ва юқори ишончли фарқ ( $p < 0,001$ ) куза-

тилди. Биринчи гуруҳ беморларда ижтимоий чегараланиш муолажадан олдин ва кейин 38,5±4,6 баллдан 55,1±4,8 баллга 1,4 маротаба яхшиланди ва ишончли фарқ ( $p < 0,05$ ) қайд этилди. Иккинчи гуруҳда бу ўзгариш муолажадан олдин 38,2±4,8 балл ва кейин 61,2±5,1 баллни ташкил этди ва ўртача ишончли фарқ ( $p < 0,01$ ) аниқланди. Учинчи гуруҳда эса бу кўрсаткич мос равишда 38,8±4,5 ва 61,5±5,6 баллга тенг бўлиб, ўртача ишончли фарқ ( $p < 0,01$ ) кузатилди.

Ҳаёт сифати кўрсаткичлари биринчи ва иккинчи гуруҳда муолажалардан олдин мос равишда 40,4±4,1 ва 42,3±4,5 баллга тенг бўлди. Муолажалардан кейин мос равишда 58,8±4,6 ва 62,3±4,8 баллга ошди ҳамда иккала гуруҳда ҳам фарқлар ўртача ишончли ( $p < 0,01$ ) бўлди. Учинчи гуруҳда даводан олдин 41,8±4,7 балл ва кейин 67,4±5,4 баллни ташкил этиб, 1,6 маротаба яхшиланди ҳамда юқори ишончли фарқ қайд этилди.

Муолажалардан олдин беморларда ҳаёт сифати кўрсаткичлари бирмунча паст ҳолатда эканлигини кўришимиз мумкин. Унинг ўртача кўрсаткичлари гуруҳлар ўртасида мос равишда 43,4±4,7, 43,2±4,9 ва 43,5±4,8 баллни ташкил этди. Олиб борилган турли таркибли даво муолажаларидан сўнг ҳаёт сифати кўрсаткичлари биринчи гуруҳда 61,0±5,5 баллга ( $p < 0,05$ ), иккинчи гуруҳда 63,3±5,1 баллга ( $p < 0,01$ ) ва учинчи гуруҳда 68,3±5,3 баллга ( $p < 0,001$ ) тенг бўлди. Даво муолажаларидан сўнг барча гуруҳларда ишончли ижобий ўзгаришлар кузатилган бўлса ҳам, сакубитрил валсартан+дапаглифлозин олган яъни

учинчи гуруҳда ўзгаришлар қолган икки гуруҳга нисбатан юқори ишончли ( $p < 0,001$ ) бўлди. Бу эса беморларда ушбу гуруҳ препаратларини биргаликда қўллаш уларнинг ҳаёт сифатини ишончли яхшилашига олиб келишини тасдиқлайди.

#### Хулоса

1. Муолажалардан кейин барча гуруҳ беморларда N-про натрийуретик пептид ва алдостерон кўрсаткичларида ижобий ўзгаришлар кузатилди. Сакубитрил+валсартан ва дапаглифлозин қабул қилганларда кўрсаткичларнинг юқори ишончли даражада ўзгаришлари юрак функционал ҳолатига самарали таъсирини тасдиқлайди. У юракнинг сўнги систолик ва диастолик ҳажми ҳамда чап қоринча қон отиш фракцияси кўрсаткичларида юқори ишончли ижобий ўзгаришлар билан намоён бўлди.

2. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда ўтказилган стандарт комплекс даво беморларнинг ҳаёт сифатига ишончли ижобий таъсир кўрсатади. Уни Канзас сўровномаси ёрдамида аниқлаш олинган натижаларнинг объективлигини таъминлайди.

#### Адабиётлар

1. Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Блокада альдостерона в лечении артериальной гипертензии (аспекты применения эплеренона) // Кардиология. 2017. – №11. – С. 776-779.

2. Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В. и др. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: преимущества применения эплеренона (Иплерон) у больных хронической сердечной недостаточностью // Поликлиника. – 2019. – №10. – С. 1-6.

3. Alzahrani S., Alosaimi M., Malibarey W.M. et al. Saudi Family Physicians' Knowledge of Secondary Prevention of Heart Disease: A National Assessment Survey // Arch. Pharm. Pract. – 2019. – Vol. 10, №4. – P. 54-60.

4. Anavekar N.S., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1285-1295.

5. Bhatt A.S., Ambrosy A.P., Dunning A. et al. The burden of non-cardiac comorbidities and association with clinical outcomes in an acute heart failure trial – insights from ASCEND-HF // Europ. J. Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, №6. – P. 1022-1031.

6. Calvier L., Miana M., Reboul P. et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2013. – Vol. 33. – P. 67-75.

7. Davis M.E., Richards A.M., Nicholls M.G. et al. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure // Circulation. – 2006. – Vol. 113, №7. – P. 977-985.

8. Eisenstein E.L., Nelson C.L., Simon T.A. et al. Vasopeptidase inhibitor reduces in-hospital costs for patients with congestive heart failure: results from the IMPRESS trial. Inhibition of Metalloprotease by BMS-186716 in a Randomized Exercise and Symptoms Study in Subjects with Heart Failure // Am. Heart J. – 2002. – Vol. 143, №6. – P. 1112-1117.

9. Esayan A.M., Nimgirova A.N. Mineralokortikoid receptor antagonists new extended roles in cardio-and nephroprotection // Мед. совет. – 2018. – №5.

10. Groenewegen A., Rutten F. H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure // Europ. J. Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, №8. – P. 1342-1356. 8

11. Reibis R., Jannowitz C., Halle M. et al. Management and outcomes of patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction in cardiac rehabilitation centers // Curr. Med. Res. Opin. – 2015. – Vol. 31, №2. – P. 211-219.

12. Richards A.M. Variability of NT-proBNP levels in heart failure: implications for clinical application // Heart. 2007. – Vol. 93, №8. – P. 899-900.

13. Shiba N., Shimokawa H. Chronic kidney disease and heart failure-Bidirectional close link and common therapeutic goal // J. Cardiol. – 2011. – Vol. 57, №1. – P. 8-17.

14. Tang S., Peng D., Hu Y., Chen J. Protective effects of valsartan and benazepril combined with atorvastatin on cardiorenal syndrome in rats // Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2015. – Vol. 19, №5. – P. 759-766.

15. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report from the American Heart Association // Circulation. – 2021. – Vol. 143, №8. – P. e254-e743.

### СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ МАВЖУД БЕМОЛДАРДА СТАНДАРТ ДАВО МУОЛАЖАЛАРИНИНГ ЮРАК ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ ВА ҲАЁТ СИФАТИГА ТАЪСИРИ

Гадаева Н.А., Гадаев А.Г., Шамсутдинова Г.Б.

**Мақсад:** сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда турли хил даволаш усулларининг сарум алдостерон, N-про мия натрий-уретик гормони ва юракнинг функционал ҳолатига таъсирини ўрганиш.

**Материал ва усуллар:** 2022-2023 йилларда сурункали юрак етишмовчилиги бўлган 120 бемор кузатилди. 1-гуруҳ беморларига стандарт даволаш сифатида  $\beta$ -блокатор+ангиотензин фермент ингибитори ёки ангиотензин рецепторлари антагонистлари+минералокортикоид рецепторлари антагонистлари (верошпирон), 2-гуруҳ –  $\beta$ -блокатор+сакубитрил valsartan (юперуо)+верошпирон,  $\beta$ -блокатор+сакубитрил valsartan (юперуо)+верошпирон+глюкоза ингибиторлари қабул қилинди - натрий котранспортер тури 2 (дапаглифлозин). **Натижалар:** сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда толали жараёнларнинг ривожланиши юракнинг функционал ҳолати билан ўзаро боғлиқдир. Буни сакубитрил + валсартан ва дапаглифлозин олган беморларда даволанишдан кейин N-пронатрий уретик пептид ва алдостерон параметрларининг ижобий ўзгариши, шунингдек, юракнинг функционал ҳолатининг сезиларли ижобий яхшиланиши тасдиқлайди. Буни юракнинг охириги систолик ва диастолик ҳажмлари ва чап қоринчанинг чиқариш фракциясидаги жуда ишончли ижобий ўзгаришлар тасдиқлади. **Хулоса:** ушбу кўрсаткичларнинг яхшиланиши беморларнинг ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатади.

**Калит сўзлар:** N-пронатрий уретик пептид, алдостерон, сакубитрил+valsartan, дапаглифлозин.



## ТУРЛИ ЭТИОЛОГИЯЛИ СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШДА КЛОТНО ОҚСИЛИНИ АҲАМИЯТИ

Гадаева Н.А., Турақулов Р.И.

## РОЛЬ БЕЛКА КЛОТНО В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Гадаева Н.А., Турақулов Р.И.

## ROLE OF CLOTHO PROTEIN IN EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE OF DIFFERENT ETIOLOGIES

Gadaeva N.A., Turakulov R.I.

Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** оценка диагностической значимости белка Klotho при хронических заболеваниях почек различной этиологии. **Материал и методы:** под наблюдением были 90 пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на лечении в отделении нефрологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. 1-ю группу составили 30 пациентов с хронической болезнью почек, развившейся на фоне хронической почечной недостаточности в возрасте  $62,3 \pm 1,2$  года, из них 12 (40%) мужчин и 18 (60%) женщин. Во 2-ю группу были включены 30 больных в возрасте  $65,1 \pm 1,1$  года, из них 13 (43,3%) мужчин, 17 (56,7%) женщин. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей в возрасте  $61,2 \pm 1,3$  года, из них 10 (33%) мужчин, 20 (67%) женщин. **Результаты:** при коморбидных заболеваниях, в том числе при хронической болезни почек, развившейся на фоне сахарного диабета и хронической почечной недостаточности, уровень белка Klotho отражает характер патофизиологических процессов. **Выводы:** снижение уровня белка Klotho связано с обострением хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** белок Klotho, хроническая болезнь почек, коморбидные состояния.

**Objective:** To evaluate the diagnostic significance of Klotho protein in chronic kidney diseases of various etiologies. **Material and methods:** 90 patients with chronic kidney disease undergoing treatment in the nephrology department of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy were observed. Group 1 consisted of 30 patients with chronic kidney disease that developed against the background of chronic renal failure aged  $62.3 \pm 1.2$  years, including 12 (40%) men and 18 (60%) women. Group 2 included 30 patients aged  $65.1 \pm 1.1$  years, including 13 (43.3%) men and 17 (56.7%) women. The control group consisted of 30 practically healthy people aged  $61.2 \pm 1.3$  years, including 10 (33%) men and 20 (67%) women. **Results:** In comorbid diseases, including chronic kidney disease developed against the background of diabetes mellitus and chronic renal failure, the level of Klotho protein reflects the nature of pathophysiological processes. **Conclusions:** A decrease in the level of Klotho protein is associated with an exacerbation of chronic kidney disease.

**Key words:** Klotho protein, chronic kidney disease, comorbid conditions.

Патологик жараённи ташхислашда беморлар анамнези ва шикоятлари етакчи ўринлардан бирини эгаллайди. Лекин сурункали буйрак касаллигини (СБК) бошланғич даврларида унга хос бўлган специфик шикоятлар мавжуд эмас. Касалликни 3-босқичдан бошлаб беморлар тез чарчаш, ҳолсизлик ҳамда когнитив фаолиятининг бузилиши каби носпецифик шикоятлар билдиришлари мумкин [4,6]. Шунинг учун уни ташхислашда турли лаборатор маркерлардан кенг фойдаланилади.

Маълумки, узоқ йиллардан бери буйрак функционал ҳолати, бинобарин СБК ташхислашда креатининдан фойдаланилади. Унинг қон зардобидаги кўрсаткичи ҳамда унинг ёрдамида аниқланган ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги (хКФТ) буйраклар фаолияти тўғрисида муҳим ахборот берса ҳам, сўнги йилларда тадқиқотларда кўпроқ цистатин-С дан фойдаланилмоқда. Бунинг асосий сабаби уни креатининдан фарқли равишда ёшга, жинсга, тана вазнига ва бошқа қатор ҳолатларда ўзгармаслиги ҳисобланади [1,3,5].

Креатинин билан бир қаторда буйрак дисфункциясини ташхислашда микроалбуминурия-протеинурия мавжудлиги муҳим аҳамиятга эга. Лекин қатор тадқиқотларда сийдикда кам миқдорда оқсил пайдо бўлиши буйракда ортга қайтмас морфологик ўзгари-

шлар пайдо бўлганлигидан далолат бериши кўрсатилган [7,8].

Шунингдек, буйрак – дисфункциясини ва уни турли қисмлари зарарланишини кўрсатувчи нейтрофилли желатиназа-ассоцирланган липокалин (NGA $\alpha$ ), KIM-1, ёғ кислоталарини боғловчи (FABP) оқсилли, трилистик-3 омили ва бошқалар буйракдаги ўзгаришлар аниқлашда қатор маркерлар тавсия этилган [4,6].

Сўнги йилларда тадқиқотчиларнинг диққати СБК янги биологик маркерлари Klotho оқсилли ва фибробластлар ўсиш омили-23 (ФЎО-23) га қаратилган. Улар буйрак етишмовчилигида фосфат, кальций ва витамин Д метаболизмида қатнашади [2,4].

Юқорида баён қилинганлар Klotho оқсилли турли таъсир механизмлар орқали сурункали буйрак касаллиги ривожланишида муҳим рол ўйнашини тасдиқлайди. Ушбу оғир асоратнинг аксарият ҳолларда асосий сабабчиси ҳисобланган артериал гипертензия, қандли диабет (ҚД) ва сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) мавжуд беморларда солиштирма ўрганилмаган. Ундан ташқари санаб ўтилган касалликлар негизида ривожланган сурункали буйрак касаллигида амалиётда нисбатан яқинда тавсия этилган 2-тип натрий глюкоза котранспортерлари таъсири тўғрисида адабиётларда кам сонли маълумотлар мавжуд. Ушбу

йўналишдаги тадқиқотларни давом эттириш нафақат илмий, балки муҳим амалий аҳамиятга ҳам эга.

#### Тадқиқот мақсади

Турли этиологияли сурункали буйрак касалликларида Klotho оқсиллини ташхисий аҳамиятини баҳолаш.

#### Материал ва усуллар

Тадқиқот ишига 90 нафар Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси нефрология бўлимида даволанган сурункали буйрак касаллиги мавжуд беморлар жалб қилинди.

Улар этиологик сабабларидан келиб чиққан ҳолда қуйидаги гуруҳларга ажратилди. 1-гуруҳни “СЮЕ+СБК” СЮЕ негизида ривожланган СБК мавжуд 30 нафар беморлардан иборат бўлиб, уларнинг ёши  $62,3 \pm 1,2$  га тенг. Уларнинг 12 нафари (40%) эркалар ва 18 (60%)

аёлларни ташкил этди. 2-гуруҳда “ҚД+СБК” қандли диабет негизида ривожланган СБК мавжуд 30 нафар беморлар ташкил этиб, уларнинг ёши  $65,1 \pm 1,1$  бўлиб, уларнинг 13 нафари (43.3%) эркалар, 17 нафари (56.7%) аёлларни ташкил этди. Назорат гуруҳини “АС” 30 нафар амалий соғломлар, уларнинг ёши  $61,2 \pm 1,3$  бўлиб, уларнинг 10 нафари (33%) эркалар, 20 нафари (67%) аёлларни ташкил этди.

СБК мавжуд гуруҳлар ўз навбатида коптокчалар филтрация тезлигини (КФТ) камайишига қараб, СБК босқичига кўра 4 та кичик гуруҳларга: А- КФТ оптимал (КФТ  $\geq 90$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>). В-КФТ бироз камайган (КФТ 60-89 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>). С-КФТ ўртача камайган (КФТ 45-59 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>). D- КФТ сезиларли даражада камайган (КФТ 30-44 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>) (1-жадвал).

#### 1-жадвал

Тадқиқотдаги беморлар гуруҳларни кичик гуруҳларда тақсими

Кичик гуруҳлар	СЮЕ+СБК гуруҳи n=30, абс. (%)	X <sup>2</sup> ;df: p1	ҚД+СБК гуруҳи n=30, абс. (%)
A	2 (6)	x <sup>2</sup> сп.Йетса = 2,85; df=1; p1=0,091	4 (13)
B	4 (13)	x <sup>2</sup> сп.Йетса = 1,77; df=1; p1=0,181	6 (20)
C	10 (33)	x <sup>2</sup> сп.Йетса = 0,351; df=1; p1=0,553	11(37)
D	14 (47)	x <sup>2</sup> сп.Йетса = 6,10; df=1; p1=0,013	9 (30)

#### Изоҳ. Статистик даражада ишончлилик кўрсаткичи $p_{x^2} \leq 0.05$ .

Беморларнинг барчасида ЭКГ, кўрсатмаларга кўра бир-кеча кундузли ЭКГ холтер мониторинг, ЭхоКГ ҳамда буйрак ичи томирлари гемодинамикаси текширувлари ўтказилди ва уларнинг клиник ҳолатини баҳолаш шкаласи ҳамда ҳаёт сифатини аниқлаш бўйича сўровнома тўлдирилди. Текширувга олинган умумклиник, биокимёвий қон ва пешоб таҳлиллари учун намуналар беморлардан вена томирларидан ва бармоқдан қон ҳамда пешобнинг ўрта порцияси қатъий равишда наҳорга оч қоринга олинди. Умумклиник (УҚТ, ҚИВ, УПТ, Нечипоренко), биокимёвий (мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ, билирубин, умумий оқсил, альбумин, калий) текширувлар ва коагулограмма Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази биокимё лабораторияси лабораториясида текширувдан ўтказилди.

- креатинин концентрациясини аниқлаш учун текширувдан олдин беморларга жисмоний зўриқиш қилмаслик ҳамда оқсилга бой махсулотларни истеъмол қилишдан чекланиш тавсия этилди ва эрталаб

нонуштадан олдин веноз қон олинди. Центрифуга орқали қонни зардоби олиниб, Яффе усулида қондаги креатинин концентрацияси аниқланди.

- қон зардобидаги Klotho оқсили Human soluble alfa Klotho kit тўпландан иборат таҳлил ёрдамида концентрацияси нг/млда ифодаланган ҳолда текширилди.

Тадқиқотда олинган натижаларга статистик ишлов берилиб, гуруҳлардаги ўзаро ҳам жиҳатлик ва боғлиқлик ҳамда фарқ аниқланиб, хулосавий маълумот ва амалий тавсия ишлаб чиқилди.

#### Олинган натижалар ва муҳокама

Тадқиқот натижаларига кўра, “ҚД+СБК” гуруҳида Klotho оқсили миқдори “АС” гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятли даражада паст эканлиги ( $p < 0.001$ ) қайд этилди. Шу билан бирга СЮЕ+СБК гуруҳидаги беморлар қон зардобидаги Klotho оқсили миқдори мос равишда ҚД+СБК гуруҳидан ( $p < 0.001$ ) ва АС гуруҳидан ( $p < 0.001$ ) юқори ишончли кам эканлиги аниқланди (2-жадвал).

#### 2-жадвал

Тадқиқотга жалб қилинган беморларда Klotho оқсиллини миқдорий кўрсаткичи

Гуруҳлар	Klotho оқсиллини миқдорий кўрсаткичи (нг/мл), Ме [P5;P95]
Амалий соғлом “АС”, n=30	0.84 [0.78; 0.95]
ҚД+СБК, n=30	0.44 [0.36; 0.55], P1<0.001
СЮЕ+СБК, n=30	0.32 [0.19;0.42], P1<0.001; p2<0.001

#### Изоҳ. $p_1$ - АС гуруҳ билан солиштирилганда; $p_2$ - ҚД+СБК билан солиштирилганда.

Шунингдек, Klotho оқсиллини миқдори ҚД+СБК ва СЮЕ+СБК гуруҳларининг кичик гуруҳларида (А, В, С, D) унинг миқдорий кўрсаткичлари солиштирма таҳлили ўтказилди.

Ўтказилган таҳлилга кўра, ҳар иккала гуруҳнинг кичик гуруҳларининг барчасида Klotho оқсиллини миқдорий кўрсаткичлари статистик ишончли даражада паст эканлиги қайд этилди. ҚД+СБК ва СЮЕ+СБК гу-

руҳлари кичик гуруҳларида Klotho оқсилени миқдорий кўрсаткичларини ўзаро таққослаб ўрганилганда айнан СЮЕ+СБК гуруҳи кичик гуруҳларида ҚД+СБК гу-

руҳи кичик гуруҳларига нисбатан юқори ишончли паст кўрсаткич қайд этилганлиги аниқланди (3-жадвал).

### 3-жадвал

#### Klotho оқсилени миқдорий кўрсаткичи кичик гуруҳлардаги солиштирма таҳлили

Кичик гуруҳлар	ҚД+СБК гуруҳи, n=30 Ме [P5;P95]	СЮЕ+СБК, n=30 Ме [P5;P95]
A	0.45 [0.40; 0.52]	0.38 [0.34; 0.42] P1<0.004
B	0.42 [0.39; 0.45] p1=0.043	0.30 [0.26; 0.39] p1<0.004; p=0.021
C	0.44 [0.42; 0.51] p2=0.412; p3=0.114	0.34 [0.29; 0.42] p1<0.001; p2=0.047; p3=0.025
D	0.36 [0.32; 0.40] p2=0.003; p3=0.052; p4=0.004	0.22 [0.18; 0.28] p1<0.001; p2<0.001; p3<0.001; p4<0.001

**Изоҳ. Статистик даражада ишончли:**  $p_1$  - ҚД+СБК гуруҳи кичик гуруҳлари ўртасида;  $p_2$  - гуруҳларни ўзининг А кичик гуруҳи билан;  $p_3$  - гуруҳларни ўзининг В кичик гуруҳи билан;  $p_4$  - гуруҳларни ўзининг С кичик гуруҳи билан; **кўрсаткичлар Красскел - Уоллис меъзоли бўйича  $\chi^2=25,12$ ;  $df=2$ ;  $p<0.0001$**

Кичик гуруҳлар ўртасида эса Klotho оқсилени энг кам миқдори айнан D кичик гуруҳида қайд этилди. Шу билан бирга, ҚД+СБК гуруҳида ҳам СЮЕ+СБК гуруҳида ҳам Klotho оқсиленинг энг паст кўрсаткичи D кичик гуруҳида кўзатилди.

#### Хулоса

1. Ўтказилган тадқиқот ишида Klotho оқсилени кўрсаткичи ҚД+СБК ҳамда АС гуруҳидагиларга нисбатан СЮЕ+СБК гуруҳида статистик даражада ишончли энг паст эканлиги қайд этилди. Коморбид касалликларда жумладан, ҚД ва СЮЕ негизида ривожланган СБКда Klotho оқсиленинг миқдорини пасайиш даражаси яллиғланиш, оксидланиш стресс, апоптоз ва эндотелиал дисфункция каби патофизиологик жараёнларнинг кучайишини акси сифатида намён бўлади.

2. Шу билан бирга СБК босқичлари оғирлашган сари Klotho оқсилени миқдорини пасайиши билан ҳаммоҳанг тарзда кечиши, яъни ўтказилган тадқиқотимизда ҳар иккала гуруҳ беморлари унинг миқдорини энг паст кўрсаткичи айнан D кичик гуруҳида кузатилди.

#### Адабиётлар

- Гадаев А.Г., Турақулов Р.И., Курбанов А.К. Сурункали юрак етишмовчилигида камқонликни учраши ва уни касаллик кечишига салбий таъсири. – 2019.
- Гадаев А.Г., Курбанов А.К. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида нейрогуморал омиллар генлари полиморфизмининг тутган ўрни. – 2019.
- Gao W, Yuan C, Zhang J. et al. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury // Clin. Sci. (Lond). – 2015. – Vol. 129, №12. – P. 1011-1023.
- Karalliedde J, Maltese G, Hill B. et al. Effect of rennin-angiotensin system blockade on soluble Klotho in patients with type 2 diabetes, systolic hypertension, and albuminuria // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2013. – Vol. 8, №11. – P. 1899-1905.
- Kurbonov A.K. et al. The importance of intestinal microbiota and edotoxemia in the development and course of various hemodynamic phenotypes of chronic heart failure. – 2021.
- Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease – What's new?

// Nephrol. Dial. Transpl. – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 1705-1708.

7. Li L, Wang Y, Gao W. et al. Klotho reduction in alveolar macrophages contributes to CSE-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // J. Biol. Chem. – 2015. – Vol. 290, №46. – P. 27890-27900.

8. Turakulov R.I., Sayfullayev M.B., Gadayeva N.A. Features of differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia Comorbidities in chronic heart failure // Challenges in science of nowadays. – 2020. – С. 26-28.

#### ТУРЛИ ЭТИОЛОГИЯЛИ СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШДА КЛОТНО ОҚСИЛИНИ АҲАМИЯТИ

Гадаева Н.А., Турақулов Р.И.

**Мақсад:** турли хил этиологияларнинг сурункали буйрак касалликларида Klotho оқсиленинг диагностика аҳамиятини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг нефрология бўлимида даволанаётган сурункали буйрак касаллигига чалинган 90 нафар бемор кузатувда бўлди. 1-гуруҳ сурункали буйрак касаллиги бўлган 30 бемордан иборат бўлиб, улар 62,3 ёшда сурункали буйрак етишмовчилиги фонида ривожланган 1,2 ёш, улардан 12 (40%) эркак ва 18 (60%) аёл. 2-гуруҳга 30 ёшдаги 65,1 беморлар катта 1,1 ёш, улардан 13 нафари (43,3%) эркаклар, 17 нафари (56,7%) аёллар эди. Назорат гуруҳи 30 ёшдан 61,2 ёшгача бўлган 1,3 нафар деярли соғлом одамлардан иборат бўлиб, улардан 10 нафари (33%) эркаклар, 20 нафари (67%) аёллар эди. **Натижалар:** қандли диабет ва сурункали буйрак етишмовчилиги фонида ривожланган кўшма касалликларда, шу жумладан сурункали буйрак касаллигида, мато оқсилени даражаси патофизиологик жараёнларнинг табиатини акс эттиради. **Хулоса:** Klotho оқсилени даражасининг пасайиши сурункали буйрак касаллигининг кучайиши билан боғлиқ.

**Калит сўзлар:** Klotho оқсилени, сурункали буйрак касаллиги, кўшма касалликлар.



## ТУҒРУҚ ЁШИДАГИ ЎЗБЕК АЁЛЛАРИДА СЕМИЗЛИК ФЕНОТИПЛАРИ ШАКЛЛАНИШИДА PPARGC1A ГЕНИ GLY482SER ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ

Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г.

## ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА GLY482SER ГЕНА PPARGC1A В ФОРМИРОВАНИИ ФЕНОТИПОВ ОЖИРЕНИЯ У УЗБЕКСКИХ ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА

Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г.

## SIGNIFICANCE OF GLY482SER POLYMORPHISM PPARGC1A GENE IN THE FORMATION OF OBESITY PHENOTYPES IN UZBEK WOMEN OF CHILDREN AGE

Dadabaeva R.K., Gadaev A.G.

Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** изучение значимости полиморфизма Gly482Ser гена PPARGC1A у узбекских женщин фертильного возраста с диагнозом метаболических осложнений и здорового ожирения. **Материал и методы:** в 2019-2022 гг. в исследовании приняли участие 224 узбекских женщин детородного возраста с ожирением, проживающие в городе Ташкенте. 1-ю группу составили 133 женщины с метаболически осложненным ожирением (средний возраст  $41,7 \pm 0,7$  года). Во 2-ю группу включена 91 женщина с метаболически здоровым ожирением. Контрольную группу составили 45 здоровых женщин, (средний возраст  $43,2 \pm 0,8$ ), ИМТ меньше  $30 \text{ кг/м}^2$ , окружность талии менее 80 см). **Результаты:** рост распространенности ожирения, в том числе среди женщин детородного возраста, связан с влиянием внешних факторов и поведенческих факторов, что приводит к стигматизации людей с ожирением, поскольку их проблемы вызваны неправильным образом жизни, питанием и другими контролируемые факторами. **Выводы:** на энергетический обмен и рост жировой ткани могут влиять некоторые генетические особенности формирования различных фенотипов ожирения.

**Ключевые слова:** женщины детородного возраста, метаболически здоровое ожирение, метаболически осложненное ожирение, генный полиморфизм.

**Objective:** To study the significance of the Gly482Ser polymorphism of the PPARGC1A gene in Uzbek women of childbearing age diagnosed with metabolic complications and healthy obesity. **Material and methods:** In 2019-2022, 224 Uzbek women of childbearing age with obesity living in Tashkent took part in the study. Group 1 consisted of 133 women with metabolically complicated obesity (mean age  $41.7 \pm 0.7$  years). Group 2 included 91 women with metabolically healthy obesity. The control group consisted of 45 healthy women (mean age  $43.2 \pm 0.8$ ), BMI less than  $30 \text{ kg/m}^2$ , waist circumference less than 80 cm). **Results:** The increase in the prevalence of obesity, including among women of childbearing age, is associated with the influence of external factors and behavioral factors, which leads to stigmatization of people with obesity, since their problems are caused by an unhealthy lifestyle, diet, and other controllable factors. **Conclusions:** Some genetic features of the formation of various obesity phenotypes may affect energy metabolism and adipose tissue growth.

**Key words:** women of childbearing age, metabolically healthy obesity, metabolically complicated obesity, gene polymorphism.

Сўнги йилларда жуда кўплаб тадқиқотларда ортиқча тана вазни ва семизлик ривожланишига сабабчи генларни метаболик синдромнинг турли белгилари билан корреляцион боғлиқлиги ўрганилмоқда. Семизлик гетероген касаллик бўлиб, унинг юзага келишида генетик ва ташқи муҳит омиллари ҳамда уларнинг ўзаро таъсири муҳим аҳамиятга эга [5,10]. Семизлик ва метаболик синдром жамиятнинг долзарб тиббий-ижтимоий муаммоларидан бири бўлиб, экспертларнинг хулосасига кўра, унинг бевосита иштирокида ўлим ҳолати юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) туфайли 4, онкологик касалликлар оқибатида 2 баробарга ошади [7,8].

Маълумки, PPAR-рецепторлари экспрессияси кодловчи ген (PPARG) мутацияси семизлик ривожланиши ва ёғ тўқимасидаги метаболик жараёнлар бузилишида қатнашади [1]. Сўнги йилларда PPAR-рецепторларини фаоллаштирадиган 1A коактиватор (PPARGC1A) генининг Gly482Ser (rs8192678) полиморфизмини ортиқча тана вазни ва семизлик

билан ўзаро боғлиқлиги қатор илмий тадқиқотларда ўрганилган [3,4].

PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизми организмда ёғ тўқимаси ҳажмини ортиши ва эктопияси ҳамда ТВИ ошиши, гиперинсулинемия ва инсулинга резистентлик ривожланишига сабаб бўлади [6,11,12]. Европид ирқига мансуб аҳолида ушбу полиморфизми қандли диабет билан касалланган беморларда ТВИни ошиши билан боғлиқлиги топилган. Баъзи тадқиқотларда эса Gly482Ser полиморфизмнинг минор аллели ёшлар ва ўрта ёшдаги ҳамда қандли диабет хасталиги мавжуд эркакларда артериал қон босимини юқори бўлиши билан боғлиқлиги қайд этилган [4].

Турли миллатларда PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмини липид метаболизми билан боғлиқлиги бир биридан фарқланади. Gly482Ser аллелни ташувчи европид популяцияда глюкоза юкламасидан сўнг ёғ кислоталарини клиренси пасайганлиги кузатишган бўлса, Яқин шарқ вакиллари орасида ушбу аллелнинг ёввойи типини ташувчиларда умумий холе-



стерин ва паст зичликдаги липопротеинлар миқдори юқорилиги аниқланган [9]. Турли гуруҳларда ўтказилган тадқиқотлар хулосаси бир-бирига қарама-қарши бўлиб, PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмини семизлик ва метаболлик синдром билан боғлиқлиги тўғрисида ягона хулоса чиқариш қийин. Ушбу ҳолат тадқиқотга жалб этилган миллат ва ирқ вакиллари геномининг ўзига ҳослиги, уларнинг турмуш тарзи ва гендер фарқланиши, географик иқлим шароитига боғлиқ бўлиши мумкин. Шу муносабат билан ўзбек миллатига мансуб аҳоли орасида ушбу ген полиморфизмларини ТВИни ошиши, семизлик ва метаболлик синдром билан боғлиқлигини ўрганиш, уларни касаллик кечиши ҳамда нохуш асоратлар ривожланишидаги аҳамиятини ёритиш семизлик ва унга боғлиқ патологик оғишларни персоналлаштирилган профилактикасини таъминлашда янги истиқболлар очади [2].

#### Тадқиқот мақсади

Метаболлик асоратлар ва соғлом семириш ташхиси қўйилган фертил ёшдаги ўзбек аёлларида PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмининг аҳамиятини ўрганиш.

#### Тадқиқот материал ва усуллари

Тадқиқотга 2019-2022 йилларда Тошкент шаҳрида истиқомат қилувчи 224 нафар семизлик аниқланган фертил ёшдаги ўзбек аёллар жалб этилди.

Дастлаб аёлларнинг антропометрик кўрсаткичлари (ТВИ, БА, ЁА, Б/Ё) аниқланди (ЖССТ,2016).

Кузатувга олинган аёллар юқоридаги текширувлар ва метаболлик синдром мезонлари (ЖССТ, 2016; Халқаро диабетик федерация, 2009) га кўра, 2 гуруҳга ажратилиб, 1-гуруҳни 133 нафар ўртача ёши  $42,0 \pm 0,5$  бўлган МАС аниқланган аёллар; 2-гуруҳни 91 нафар ўртача ёши  $41,7 \pm 0,7$  бўлган МСС аниқланган аёллар ташкил этди. Назорат гуруҳи 45 нафар соғлом кўнгилли шахслар (аёллар, ўртача ёши  $43,2 \pm 0,8$ ), ТВИ < 30 кг/м<sup>2</sup>, бел айланаси 80 см дан кичик) дан иборат бўлди. Ушбу гуруҳларда соғлом ва метаболлик асоратланган семизлик ташхисини верификацияси учун барча стандарт таҳлиллардан ташқари, уларда молекуляр-генетик усул – ПЗР ёрдамида PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмларини генотиплаш амалга оширилди.

#### Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили

Кузатувдаги метаболлик асоратланган семизлик (МАС) гуруҳида PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмини GlyGly, GlySer ва SerSer генотиплари учраш сони аниқланганда, уларнинг тарқалганлиги мос равишда 33,1, 39,8 ва 27,1% ни ташкил этди. Назорат гуруҳида эса Gly482Ser полиморфизмининг генотиплари 53,3% - GlyGly, 35,6% - GlySer ва 11,1% - SerSer шаклида учради. Ушбу гуруҳда Gly482Ser полиморфизмининг Gly аллели 53,0%, Ser аллели 47,0% ҳолатларда учраган бўлса, назорат гуруҳида Gly аллели 71,1%, Ser аллели 28,9% ҳолатларда аниқланди (1-жадвал).

#### 1-жадвал

**PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизми аллел ва генотипларини метаболлик асоратланган семизлик ва назорат гуруҳида тарқалганлиги, абс. (%)**

Аллел, генотип	Аллел ва генотиплар учраш сони		$\chi^2$	P	OR	95% CI
	МАС гуруҳи, n=133	назорат гуруҳи, n=45				
Gly	141 (53,0)	64 (71,1)	8,3	=0,004	0,5	0,274-0,767
Ser	125 (47,0)	26 (28,9)	9,3	=0,003	2,2	1,303-3,654
GlyGly	44 (33,1)	24 (53,3)	5,7	=0,017	0,4	0,217-0,861
GlySer	53 (39,8)	16 (35,6)	0,3	=0,6	1,2	0,595-2,423
SerSer	36 *27,1)	5 (11,1)	5,4	=0,021	3,0	1,086 -8,114

МАС гуруҳида PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмининг Gly аллелини учраш ҳавфи 1,128 ни, назорат гуруҳида учраш ҳавфи 2,462 ни ташкил этди, яъни соғломлар шахсларда ушбу аллел семизлик аниқланган гуруҳга нисбатан 2,2 баробар ишончли кўп учради. Бу натижа Gly аллелини МАС ривожланишига нисбатан ишончли протектив хусусиятга эгаллигини англатади ( $\chi^2=8,3$ ; OR=0,5; CI 95% - 0,274-0,767; p=0,004).

Ser аллелини ушбу гуруҳда учраш ҳавфи 0,887 ни, назорат гуруҳида эса 0,406 ни ташкил этди, яъни ушбу аллел МАС гуруҳидагиларда назорат гуруҳига нисбатан 2,2 баробар ишончли кўп учраши маълум бўлди. Бу натижа Ser аллелини мазкур синдром ривожланишига нисбатан ишончли агрессив хусусият-

га эгаллигини билдиради ( $\chi^2=9,3$ ; OR=2,2; CI 95-1,303-3,654; p=0,003).

GlyGly генотипи МАС гуруҳида ушбу патология ривожланишига нисбатан ҳавф омил сифатида учраши 0,494 ни, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 1,143 ни ташкил этди, яъни соғломлар шахсларда ушбу генотип МАС аниқланган аёлларга нисбатан 2,3 баробар ишончли кўп учради. Бу натижа GlyGly генотипини ушбу синдром ривожланишига нисбатан ишончли протектив хусусиятга эгаллигини кўрсатди ( $\chi^2=5,7$ ; OR=0,4; CI 95% - 0,217-0,861; p=0,017).

GlySer генотипини МАС гуруҳида ушбу касаллик ривожланишига нисбатан ҳавф омил сифатида учраши 0,662 ни, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 0,552 ни ташкил этди, яъни МАС аниқланган аёллар-

да ушбу генотип соғлом шахсларга нисбатан 1,2 баробар кўп учрасада, ушбу фарқ ишончли бўлмади ( $\chi^2=0,3$ ; OR=1,2; CI 95%- 0,595-2,423;  $p=0,6$ ).

SerSer генотипи MAC аниқланган беморларда ушбу касаллик ривожланишига нисбатан ҳавф омил сифатида учраши 0,371 ни, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 0,125ни ташкил этди, яъни MAC аниқланган беморларда ушбу генотип соғлом шахсларга нисбатан 3,0 баробар ишончли кўп учради. Бу нати-

жа SerSer генотипини MAC ривожланишига нисбатан ишончли агрессив хусусиятга эгаллигини билдиради ( $\chi^2=5,4$ ; OR=3,0; CI 95%- 1,086 -8,114;  $p=0,021$ ).

Метаболик соғлом семизлик (MCC) гуруҳида PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмини GlyGly, GlySer ва SerSer генотиплари учраш сони аниқланганда, уларнинг тарқалганлиги мос равишда 46,2, 37,4 ва 16,4% ни ташкил этди.

## 2-жадвал

**PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизми аллел ва генотипларини метаболик соғлом семизлик ва назорат гуруҳида тарқалганлиги, абс. (%)**

Аллел, генотип	Аллел ва генотиплар учраш сони		$\chi^2$	P	OR	95% CI
	MCC гуруҳи, n=91	назорат гуруҳи, n=45				
Gly	118 (64,8)	64 (71,1)	0,8	=0,36	0,9	0,530 -1,672
Ser	64 (35,2)	26 (28,9)	0,83	=0,4	1,3	0,726 -2,393
GlyGly	42 (46,1)	24 (53,3)	1,0	=0,32	0,8	0,433 -1,317
GlySer	34 (37,4)	16 (35,6)	0,09	=0,77	1,1	0,612 -1,943
SerSer	15 (16,5)	5 (11,1)	1,5	=0,22	1,7	0,733 -3,745

MCC гуруҳида PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмини Gly аллели 64,8% аёлларда учраб, унинг ушбу гуруҳида учраш ҳавфи 1,857 ни, назорат гуруҳида эса 1,972 ни ташкил этди ва ушбу аллелни назорат гуруҳида учраш эҳтимоли MCC гуруҳига нисбатан 1,1 баробар кўп эканлиги маълум бўлди ( $\chi^2=0,8$ ; OR=0,9;  $p<0,36$ ).

Ушбу гуруҳида Ser аллелини тарқалганлиги 35,2% тенг бўлди ва уни учраш ҳавфи 0,538ни, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 0,408 ни ташкил этди, яъни ушбу аллелни MCC гуруҳида учраш эҳтимоли назорат гуруҳига нисбатан 1,3 баробар кўп эканлиги маълум бўлди ( $\chi^2=0,83$ ; OR=1,3;  $p=0,4$ ).

GlyGly генотипи MCC гуруҳида семизлик ривожланишига нисбатан ҳавф омил сифатида учраши 0,852ни, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 1,128 ни ташкил этди, яъни соғломлар шахсларда ушбу генотип MCC гуруҳига нисбатан 1,3 баробар кўп учраши мумкин ( $\chi^2=1,0$ ; OR=0,8;  $p=0,32$ ).

Ушбу гуруҳида GlySer генотипини семизлик ривожланишига нисбатан ҳавф омил сифатида учраши 0,587ни, назорат гуруҳида эса ушбу кўрсаткич 0,538 ни ташкил этди ва уларни гуруҳларда учраши бўйича фарқ аниқланмади ( $\chi^2=0,09$ ; OR=1,1;  $p=0,77$ ).

SerSer генотипини MCC гуруҳида семизлик ривожланишига нисбатан ҳавф омил сифатида учраши 0,205 ни, назорат гуруҳида эса ушбу кўрсаткич 0,124 ни ташкил этди, яъни MCC гуруҳида ушбу генотип соғлом шахсларга нисбатан 1,7 баробар кўп учраши мумкинлиги қайд этилди. Бу натижа G/G генотипини семизлик ривожланишида патогенетик аҳамиятга эгаллигини билдиради ( $\chi^2=1,5$ ; OR=1,7;  $p=0,22$ ).

Олинган натижаларга кўра, PPARGC1A гени Gly482Ser полиморфизмининг Gly аллели ва GlyGly генотипи назорат гуруҳида учраш ҳавфи MCC гуруҳига нисбатан мос равишда 1,1 ва 1,3 баробар, Ser аллели ва SerSer генотипини MCC гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан учраш ҳавфи мос равишда 1,3 ва 1,7 баробар юқорилиги маълум бўлди. Ушбу натижа биринчи аллел ва генотипни ТВИ ошишига нисбатан протективлиги, сўнгги аллел ва генотипни эса агрессивлигини англатади.

Гуруҳларда семизликнинг даражасига қараб, PPARGC1A гени Gly482Ser полиморфизмининг аллел ва генотипларини учраши таҳлил қилинганда, қуйидагилар аниқланди.

MAC гуруҳида PPARGC1A гени Gly482Ser полиморфизмининг Ser аллелини тарқалганлиги ТВИга монанд ошиб борди, хусусан, семизликнинг I даражасида унинг учраш ҳавфи – 0,667 ни ташкил этиб, ушбу гуруҳида 40% беморларда учради. Семизликнинг II-III даражасида Ser аллелини учраш ҳавфи мос равишда 0,923 ва 1,174 га тенг бўлиб, касалликнинг II даражасида 48% ва III даражасида 54% беморларда учради ( $\chi^2_{1-2}=1,3, p=0,25$ ;  $\chi^2_{2-3}=0,7, p=0,39$ ;  $\chi^2_{1-3}=4,0, p=0,04$ ). Ушбу аллел MAC гуруҳидаги семизликнинг I, II ва III даражасида назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 1,8 ( $\chi^2=3,8, OR=1,8, p=0,05$ ), 2,3 ( $\chi^2=7,7, OR=2,3, p=0,006$ ) ва 2,9 ( $\chi^2=13,0, OR=2,9, p<0,001$ ) баробар кўп учраб, уни ушбу патология ривожланишига нисбатан агрессив хусусиятга эгаллигини кўрсатди.

Мазкур полиморфизмининг Gly аллели семизликнинг I, II ва III даражасида учраш ҳавфи ва тарқалганлиги мос равишда 1,500 - 1,083 - 0,852 ва 60,0, 52,0 ва

46,0% ни ташкил этди ( $\chi^2_{1-2}=1,3$ , OR=0,7, p=0,25;  $\chi^2_{2-3}=0,72$ , OR=0,8, p=0,39;  $\chi^2_{1-3}=3,9$ , OR=0,6, p=0,05). Gly аллели назорат гуруҳида MAC гуруҳидаги семизликнинг I, II ва III даражасида нисбатан мос равишда 1,6 ( $\chi^2=2,7$ , OR=1,6, p=0,10), 2,3 ( $\chi^2=7,7$ , OR=2,3, p=0,006) ва 2,9 ( $\chi^2=13,0$ , OR=2,9, p<0,001) баробар кўп ўчради ва у MAC ривожланишига нисбатан протектив хусусиятга эгаллигини намоён қилди.

MAC гуруҳидаги семизликнинг I, II ва III даражасида SerSer генотипини учраш хавфи ва тарқалганлиги мос равишда 0,250-0,370-0,563 ва 20,0, 27,0 ва 36,0%ни ташкил этди ( $\chi^2_{1-2}=1,4$ , OR=1,5, p=0,24;  $\chi^2_{2-3}=1,9$ , OR=1,5, p=0,17;  $\chi^2_{1-3}=6,4$ , OR=2,3, p=0,012). Ушбу генотип MAC гуруҳидаги семизликнинг I, II ва III даражасида назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 2,0 ( $\chi^2=3,1$ , OR=2,0, p=0,07), 3,0 ( $\chi^2=8,5$ , OR=3,0, p=0,004) ва 4,6 ( $\chi^2=18,1$ , OR=4,6, p<0,001) баробар ишонарли даражада кўп учради.

GlyGly генотипини учраш хавфи ва тарқалганлиги семизликнинг I, II ва III даражасида мос равишда 0,639-0,449-0,389 ва 39,0, 31,0 ва 28,0% ни ташкил этди ( $\chi^2_{1-2}=1,4$ , OR=0,7, p=0,23;  $\chi^2_{2-3}=0,2$ , OR=0,9, p=0,64;  $\chi^2_{1-3}=2,7$ , OR=0,6, p=0,099). GlyGly генотипини назорат гуруҳида учраш эҳтимоли 1,128 ни ташкил этиб, ушбу гуруҳда MAC гуруҳидаги семизликнинг I, II ва III даражасида нисбатан мос равишда 1,8 ( $\chi^2=3,9$ , OR=1,8, p=0,047), 2,5 ( $\chi^2=10,0$ , OR=2,5, p=0,002) ва 2,9 ( $\chi^2=13,1$ , OR=2,9, p<0,001) баробар кўп учради.

Семизликнинг I, II ва III даражасида GlySer генотипини учраш хавфи ва тарқалганлиги мос равишда 0,695-0,724-0,563 ва 41,0, 42,0 ва 36,0% ни ташкил этди ва гуруҳларда ишончли фарқ аниқланмади.

Демак, MAC гуруҳида PPARGC1A гени Gly482Ser полиморфизмининг Ser аллели ва SerSer генотипини тарқалганлиги ТВИни ошиб боришига монанд кўп учради, аксинча, Gly аллели ва GlyGly генотипи семизликнинг I ва II даражасида унинг III даражасига нисбатан кўпроқ қайд этилди. GlySer генотипида бундай боғлиқлик аниқланмади.

МСС гуруҳида семизликнинг даражасига қараб, PPARGC1A гени Gly482Ser полиморфизмининг аллел ва генотипларини тарқалганлиги ўрганилганда қуйидагилар аниқланди. Мазкур полиморфизмнинг Ser аллели ва SerSer генотипини тарқалганлиги ТВИ ошиб боришига монанд кўпайиб борди. Жумладан, Ser аллел семизликнинг I, II ва III даражаларида мос равишда 30,0, 35,0 ва 53,0% аёлларда қайд этилди ( $\chi^2_{1-II}=0,57$ , p=0,45;  $\chi^2_{II-III}=6,6$ , p=0,011;  $\chi^2_{1-III}=11,0$ , p<0,001). SerSer генотип семизликнинг I, II ва III даражаларида мос равишда 8,0, 15,0 ва 43,0% аёлларда аниқланди ( $\chi^2_{1-II}=2,4$ , p=0,12;  $\chi^2_{II-III}=19,7$ , p<0,001;  $\chi^2_{1-III}=34,7$ , p<0,001).

PPARGC1A гени Gly482Ser полиморфизмининг Gly аллели ва GlyGly генотипини тарқалганлиги МСС гуруҳида ТВИ ошиб боришига тескари равишда камайиб борди. Жумладан, Gly аллели семизликнинг I, II ва III даражаларида мос равишда 70,0, 65,0 ва 47,0% аёлларда қайд этилди ( $\chi^2_{1-II}=0,6$ , p=0,4;  $\chi^2_{II-III}=6,6$ , p=0,01;  $\chi^2_{1-III}=11,0$ , p<0,001). GlyGly генотипи семизликнинг I, II ва III даражаларида мос равишда 49,0, 46,0 ва 38,0% аёлларда қайд этилди ( $\chi^2_{1-II}=0,2$ , p=0,67;  $\chi^2_{II-III}=1,3$ , p=0,25;  $\chi^2_{1-III}=2,5$ , p=0,12). GlySer ге-

нотипи семизликнинг I, II ва III даражаларида мос равишда 43,0, 39,0 ва 19,0% аёлларда қайд этилди ( $\chi^2_{1-II}=0,33$ , p=0,56;  $\chi^2_{II-III}=9,7$ , p=0,002;  $\chi^2_{1-III}=13,7$ , p<0,001).

Олинган маълумотлар натижасига кўра, қуйидаги хулосалар қилинди:

1. MAC гуруҳида PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмининг Gly аллелини учраши соғломлар шахсларда ушбу аллел семизлик аниқланган гуруҳга нисбатан 2,2 баробар ишончли кўп учраб, бу натижа Gly аллелини MAC ривожланишига нисбатан ишончли протектив хусусиятга эгаллигини англатади.

2. Ушбу полиморфизмнинг Ser аллели MAC гуруҳидагиларда назорат гуруҳига нисбатан 2,2 баробар ишончли кўп учраб, унинг мазкур синдром ривожланишига нисбатан ишончли агрессив хусусиятга эгаллигини билдиради.

3. GlyGly генотипи соғломлар шахсларда MAC аниқланган аёлларга нисбатан 2,3 баробар ишончли кўп учраб, ушбу генотипни MAC ривожланишига нисбатан ишончли протектив хусусиятга эгаллигини кўрсатди.

4. SerSer генотипи MAC аниқланган беморларда соғлом шахсларга нисбатан 3,0 баробар ишончли кўп учраб, SerSer генотипини MAC ривожланишига нисбатан ишончли агрессив хусусиятга эгаллигини билдиради.

5. МСС гуруҳида PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмининг Gly аллели учраши назорат гуруҳидан 1,1 баробар кам эканлиги, Ser аллелини эса назорат гуруҳига нисбатан 1,3 баробар кўп эканлиги маълум бўлди.

6. GlyGly генотипи МСС гуруҳида соғломлар шахслардан 1,3 баробар кам, SerSer генотипи эса МСС гуруҳида семизлик ривожланишига нисбатан ҳавф омил сифатида соғлом шахсларга нисбатан 1,7 баробар кўп учраши қайд этилди.

7. Семизлик ташхисланган туғруқ ёшидаги ўзбек аёлларида PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмларини Ser аллели ва SerSer генотипини тарқалганлиги семизликнинг I ва II даражасида бир-биридан ишонарли фарқланмади.

8. Семизликнинг II ва III, I ва III даражалари ўрта-сида ушбу полиморфизмнинг полиморфизмининг Ser аллели ва SerSer генотипини тарқалишида ишончли фарқ қайд этилди ва уларни ТВИ ошиб боришига боғлиқ мусбат корреляцияси маълум бўлди.

9. PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмининг Gly аллели ва GlyGly ҳамда GlySer генотиплари семизликнинг I ва II даражасида унинг III даражасига нисбатан кўпроқ учраганлиги, ушбу аллел ва генотипларни ТВИ ошишига нисбатан протектив самарага эгаллигини англатади.

#### Адабиётлар

1. Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2016. –Т. 13, №2. – С. 7-13.

2. Дадабаева Р.К. Соғлом ва метаболик синдромли семизликларда буйраклар функционал ҳолати ва тубулоинтерстициал ўзгаришларни генетик мойиллик жиҳатлари: тиббиёт фанлари доктори диссертацияси автореферати.

– Тошкент, 2024. – 63 б.

3. Benton C.R., Holloway G.P., Han X.X. et al. Increased levels of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha (PGC-1 $\alpha$ ) improve lipid utilisation, insulin signalling and glucose transport in skeletal muscle of lean and insulin-resistant obese Zucker rats // Diabetology. – 2010. – Vol. 53. – P. 2008-2019.

4. Bhatta P. et al. Meta-analysis demonstrates Gly482Ser variant of PPARGC1A is associated with components of metabolic syndrome within Asian populations // Genomics. – 2020. – Vol. 112. – P. 1795-1803.

5. de Mutsert R., den Heijer M., Rabelink T.J. et al. The Netherlands Epidemiology of Obesity (NEO) study: study design and data collection // Europ. J. Epidemiol. – 2013. – Vol. 28, №6. – P. 513-523.

6. Ha C.D., Cho J.K., Han T. Relationship of PGC-1 $\alpha$  gene polymorphism with insulin resistance syndrome in Korean children // Asia Pac. J. Public Health. – 2015. – Vol. 27. – P. 544-551.

7. Jiao L., Berrington de Gonzalez A., Hartge P. et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts // Cancer Causes Control. – 2010. – Vol. 21, №8. – P. 1305-1314.

8. Jungheim E.S., Travieso J.L., Carson K.R., Moley K.H. Obesity and reproductive function // Obstet. Gynecol. Clin. North Amer. – 2012. – Vol. 39, №4. – P. 479-493.

9. Mirzaei K., Hossein-nezhad A., Emamgholipour S. et al. An Exonic peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  Coactivator-1 $\alpha$  variation may mediate the resting energy expenditure through a potential regulatory role on important gene expression in this pathway // J. Nutrigen. Nutrigenom. – 2012. – Vol. 5. – P. 59-71.

10. Nirmala A., Reddy B. M., Reddy. Genetics of human obesity: an overview // Int. J. Hum. Gen. – 2008. – Vol. 8, №1-2. – P. 217-226.

11. Vázquez-Del Mercado M., Guzmán-Ornelas M.O., Meraz F.I. The 482Ser of PPARGC1A and 12Pro of PPARG2 alleles are associated with reduction of metabolic risk factors even obesity in a Mexican-Mestizo Population // Biomed. Res. Int. – 2015.

12. Weng S.W., Lin T.K., Wang P.W. et al. Gly482Ser Polymorphism in the peroxisome proliferator activated receptor gamma co-activator 1 alpha gene is associated with oxidative stress

and abdominal obesity // Metabolism. – 2019. – Vol. 59, №4. – P. 581-586.

## ТУҒРУҚ ЁШИДАГИ ЎЗБЕК АЁЛЛАРИДА СЕМИЗЛИК ФЕНОТИПЛАРИ ШАКЛЛАНИШИДА PPARGC1A ГЕНИ GLY482SER ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ

Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г.

**Мақсад:** метаболик асоратлар ва соғлом семириш ташхиси қўйилган фертил ёшидаги ўзбек аёлларида PPARGC1A генининг GLY482SER полиморфизмининг аҳамиятини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** тадқиқотда 2019-2022 йилларда Тошкент шаҳрида яшовчи семизлик билан касалланган туғиш ёшидаги 224 нафар ўзбекистонлик аёл иштирок этди. 1-гурӯҳ метаболик жиҳатдан мураккаб семириб кетган 133 аёлдан иборат эди (ўртача ёш 41,7 $\pm$ 0,7 ёш). 2-гурӯҳга метаболик соғлом семириб кетган 91 аёл киритилган. Назорат гуруҳи 45 нафар соғлом аёллардан иборат (ўртача ёш 43,2 $\pm$ 0,8), ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> дан кам, бел атрофи 80 см дан кам). **Натижалар:** семизлик тарқалишининг кўпайиши, шу жумладан туғиш ёшидаги аёллар орасида, ташқи омиллар ва ҳуқ-атвор омилларининг таъсири билан боғлиқ бўлиб, бу семириб кетган одамларнинг стигматизациясига олиб келади, чунки уларнинг муаммолари нотўғри турмуш тарзи, овқатланиш ва бошқа назорат қилинадиган омиллар туфайли юзага келади. **Хулоса:** энергия алмашинуви ва ёғ тўқималарининг ўсишига турли хил семириш фенотиплари шаклланишининг баъзи генетик хусусиятлари таъсир қилиши мумкин.

**Калит сўзлар:** туғруқ ёшидаги аёллар, метаболик соғлом семизлик, метаболик асоратланган семизлик, генлар полиморфизми.





## СЕМИЗЛИКНИНГ ФЕНОТИПЛАРИДА LEPR ГЕНИНИНГ ARG223GLN ПОЛИМОРФИЗМИ АЛЛЕЛ ВА ГЕНОТИПЛАРИНИ УЧРАШ ДАРАЖАСИ

Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г., Ахмедов Х.С.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕЛЯ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЛЕПР ARG223GLN В ФЕНОТИПАХ ОЖИРЕНИЯ

Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г., Ахмедов Х.С.

## PREVALENCE OF ALLEL AND GENOTYPES OF LEPR GENE ARG223GLN POLYMORPHISM IN OBESITY PHENOTYPES

Dadabaeva R.K., Gadaev A.G., Axmedov X.S.

Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** оценка значимости полиморфизма Arg223Gln гена LEPR у узбекских женщин фертильного возраста с диагнозом метаболических осложнений и здорового ожирения. **Материал и методы:** в 2019-2022 гг. в исследовании приняли участие 224 женщины-узбечки детородного возраста с ожирением, проживающие в городе Ташкенте. В 1-ю группу вошли 133 женщины с диагнозом метаболически осложненное ожирение (средний возраст  $42,0 \pm 0,5$  года); 2-ю группу составила 91 женщина с диагнозом метаболически здоровое ожирение (средний возраст  $41,7 \pm 0,7$  года). Контрольную группу составили 45 здоровых женщин (средний возраст  $43,2 \pm 0,8$  года, ИМТ меньше  $30 \text{ кг/м}^2$ , окружность талии менее 80 см). **Результаты:** один из основных гормонов ожирения – лептин – контролируется экспрессией рецептора лептина, кодируемого геном LEPR, а его мутация приводит к развитию лептинорезистентности за счет повышения уровня лептина, снижения экспрессии рецептора, оказывающего свой эффект или меняющего его специфику. **Выводы:** генотип GlnGln обладает надежным защитным свойством против развития МАС.

**Ключевые слова:** женщины детородного возраста, метаболически здоровое, ожирение, метаболически осложненное ожирение, генный полиморфизм.

**Objective:** To assess the significance of the Arg223Gln polymorphism of the LEPR gene in Uzbek women of childbearing age diagnosed with metabolic complications and healthy obesity. **Material and methods:** In 2019-2022, the study involved 224 Uzbek women of childbearing age with obesity living in Tashkent. Group 1 included 133 women diagnosed with metabolically complicated obesity (mean age  $42.0 \pm 0.5$  years); Group 2 consisted of 91 women diagnosed with metabolically healthy obesity (mean age  $41.7 \pm 0.7$  years). The control group consisted of 45 healthy women (mean age  $43.2 \pm 0.8$  years, BMI less than  $30 \text{ kg/m}^2$ , waist circumference less than 80 cm). **Results:** One of the main hormones of obesity – leptin – is controlled by the expression of the leptin receptor encoded by the LEPR gene, and its mutation leads to the development of leptin resistance due to an increase in the level of leptin, a decrease in the expression of the receptor that exerts its effect or changes its specificity. **Conclusions:** The GlnGln genotype has a reliable protective property against the development of MAC.

**Key words:** women of childbearing age, metabolically healthy obesity, metabolically complicated obesity, gene polymorphism.

Сўнги йилларда жуда кўп табииқотларда ортиқча тана вазни ва семизлик ривожланишига сабабчи генларни метаболик синдромнинг турли белгилари билан корреляцион боғлиқлиги ўрганилмоқда [3]. Семизлик гетероген касаллик бўлиб, унинг юзага келишида генетик ва ташқи муҳит омиллари ҳамда уларнинг ўзаро таъсири муҳим аҳамиятга эга [3,10,14].

Ўтказилган қатор табииқотларда семизлик ва метаболик синдром аниқланган беморларнинг қон зардобиди лептин миқдорини юқорилиги қайд этилган [2,3]. Физиологик ҳолатларда бундай ўзгариш иштаҳани пасайтириб, тўқималарни инсулинга сезгирлигини ошириши, инсулинга резистентликни бартараф этиши, ёғ кислоталарини парчаланиши ҳисобига ТВИни меъёрида сақланишини таъминлаш лозим [2,3]. Бироқ, семизликда лептин ва унинг рецепторларини кодловчи генлардан, хусусан LEPR гени мутацияси лептин миқдорини ошиши, унинг таъсирини амалга оширувчи рецепторлар экспрес-

сиясини камайиши ёки унинг хусусиятини ўзгариши олиб келиб, лептинга резистентлик ҳолати ривожланишига сабаб бўлади [2,3,6,12,13].

Лептиннинг таъсири лептин рецепторларининг экспрессияси орқали бошқарилиб, уни кодловчи LEPR гени 1-хромосома (1p31.3) да жойлашган [2,3,11]. У жигар, ошқозон ости беши ва оғиз бўшлиғида экспрессиялансада, ўз вазифасини асосан гипоталамусда амалга оширади [2,3]. Лептин рецепторининг 6 та изошакли фарқланиб, уларни барчасини LEPR гени кодлайди [2,3].

Ўтказилган табииқотларда Gln223Arg полиморфизмининг лептинга резистентлик, семизлик, II тип қандли диабет ва уларнинг асоратларини юзага келиши билан боғлиқлиги қайд этилган [7,9,17,19]. Х.Н. Shi ва ҳаммуаллифлар (2012) ҳамда В. Radhika ва ҳаммуаллифлар (2020) LEPR Gln223Arg полиморфизмининг қандли диабет ва метаболик синдром билан боғлиқлигини аниқлаган [2,3,16,18] бўлса, G.G. Pena ва ҳаммуаллифлар (2013) ушбу полиморфиз-

мни бразилиялик популяцияда қон зардобидаги глюкоза миқдорини ошиши билан мусбат корреляцион боғлиқлигини топганлар [2,3,15].

А.В. Ягода ва ҳаммуаллифлар (2019) ўтказган тадқиқотда Arg223Arg гомозигот генотиби семизлик билан ҳамоҳанглигини аниқлаган [3]. Бунда Arg223Arg гомозигот генотип сақловчиларда қон зардобидаги лептин миқдори Gln223Gln и Gln223Arg генотипларини ташувчиларга нисбатан камлиги қайд этилган [2,3,5]. Ушбу геннинг Arg аллели Европа популяциясида 32% дан 58 %гача тарқалган [2-4]. Россия Федерациясининг Санкт-Петербург шаҳрида яшовчи аҳоли орасида семизлик аниқланган беморларнинг 44%да Arg аллелини ташувчанлик қайд этилган бўлса, ушбу кўрсаткич умумий популяцияда 40% ни ташкил этган [3]. Шунингдек, ушбу тадқиқотда Arg223 аллели гомозигот ҳолатида ТВИ юқори ва семизлик мавжуд беморларда соғлом шахсларга нисбатан кўпроқ учраши асослаб кўрсатилган [1-3]. Бошқа бир тадқиқотда Gln223Gln и Gln223Arg генотипларини ташувчиларда метаболик синдром ривожланиш ҳавфи юқорилиги таъкидланган [2,3,8].

#### Тадқиқот мақсади

Метаболик асоратлар ва соғлом семириш ташхиси қўйилган фертил ёшдаги ўзбек аёлларида LEPR генининг ARG223GLN полиморфизмининг аҳамиятини баҳолаш.

#### Тадқиқот материал ва усуллари

Тадқиқотга 2019-2022 йилларда Тошкент шаҳрида истиқомат қилувчи 224 нафар семизлик аниқланган фертил ёшдаги ўзбек аёллар жалб этилди.

Дастлаб аёлларнинг антропометрик кўрсаткичлари (ТВИ, БА, ЁА, Б/Ё) аниқланди (ЖССТ, 2016). Кузатувга олинган аёллар юқоридаги текширувлар ва метаболик синдром мезонлари (ЖССТ, 2016; Халқаро диабетик федерация, 2009) га кўра, 2 гуруҳга ажратилиб, 1-гуруҳни 133 нафар ўртача ёши 42,0±0,5 бўлган МАС аниқланган аёллар; 2-гуруҳни 91 нафар ўртача ёши 41,7±0,7 бўлган МСС аниқланган аёллар ташкил этди. Назорат гуруҳи 45 нафар соғлом кўнгилли шахслар (аёллар, ўртача ёши 43,2±0,8), ТВИ<30 кг/м<sup>2</sup>, бел айланаси 80 см дан кичик) дан иборат бўлди. Ушбу гуруҳларда соғлом ва метаболик асоратланган семизлик ташхисини верификацияси учун барча стандарт таҳлиллардан ташқари, уларда молекуляр-генетик усул – ПЗР ёрдамида LEPR генининг Arg223Gln полиморфизмларини генотиплаш амалга оширилди.

#### Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили

Кузатувдаги метаболик асоратланган семизлик (МАС) гуруҳида LEPR генининг Arg223Gln полиморфизмининг ArgArg, ArgGln ва GlnGln генотиплари учраш сони аниқланганда, уларнинг тарқалганлиги мос равишда 33,0, 41,4 ва 28,6% ни ташкил этди. Назорат гуруҳида Arg223Gln полиморфизмининг генотиплари 13,3% - ArgArg, 37,8% - ArgGln ва 48,9% - GlnGln шаклида учради. МАС гуруҳида Arg223Gln полиморфизмининг Arg аллели 50,8%, Gln аллели 49,2% ҳолатларда учраган бўлса, назорат гуруҳида Arg аллели 32,2%, Gln аллели 67,8% ҳолларда аниқланди (1-жадвал).

#### 1-жадвал

LEPR генининг Arg223Gln полиморфизми аллел ва генотипларини МАС ва назорат гуруҳида тарқалганлиги, абс. (%)

Аллел, генотиплар	Аллел ва генотиплар учраш сони		χ <sup>2</sup>	P	OR	95% CI
	МАС гуруҳи, n=133	назорат гуруҳи, n=45				
Arg	135 (50,8)	29 (32,2)	8,6	=0,004	2,2	1,311 -3,585
Gln	131 (49,2)	61 (67,8)	9,5	=0,003	0,5	0,279 -0,763
ArgArg	40 (30,0)	6 (13,3)	4,1	<0,05	2,8	1,096 -7,128
ArgGln	55 (41,4)	17 (37,8)	0,06	=0,8	1,2	0,580 -2,326
GlnGln	38 (28,6)	22 (48,9)	5,3	=0,021	0,4	0,209 -0,838

Arg аллелини МАС гуруҳида учраш ҳавфи 1,031ни, назорат гуруҳида учраш эҳтимоли 0,475 ни ташкил этди, яъни ушбу аллел МАС гуруҳидаги аёлларда назорат гуруҳига нисбатан 2,2 баробар ишончли кўп учради. Бу натижа Arg аллелини МАС ривожланишига нисбатан ишончли агрессив хусусиятга эгаллигини билдиради (χ<sup>2</sup>=8,6; OR=2,2; CI 95% - 1,311 - 3,585; p=0,004).

Gln аллелини МАС гуруҳида учраш ҳавфи 0,970 га тенг бўлса, назорат гуруҳида уни учраш эҳтимоли 2,103 ни ташкил этди, яъни ушбу аллел назорат гуруҳида МАС гуруҳига нисбатан 2,2 баробар ишончли кўп учради. Бу натижа Gln аллелини соғлом-

ларда кўп учраши, МАС ривожланишига нисбатан ишончли протектив хусусиятга эгаллигини англатади (χ<sup>2</sup>=9,5; OR=0,5; CI 95% - 0,279 - 0,763; p=0,003).

Arg/Arg генотиби МАС гуруҳида ушбу касаллик ривожланишига нисбатан ҳавф омилли сифатида учраши 0,430 ни, назорат гуруҳида унинг учраш эҳтимоли 0,154 ни ташкил этди, яъни МАС гуруҳида ушбу генотип соғлом шахсларга нисбатан 2,8 баробар ишончли кўп учради. Бу натижа ArgArg генотипини МАС ривожланишига нисбатан ишончли агрессив хусусиятга эгаллигини билдиради (χ<sup>2</sup>=4,1; OR=2,8; CI 95% - 1,096-7,128; p<0,05).

ArgGln генотипини МАС гуруҳида ушбу касаллик ривожланишига нисбатан хавф омили сифатида учраши 0,705ни, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 0,607ни ташкил этди, яъни МАС аниқланган беморларда ушбу генотип соғлом шахсларга нисбатан 1,2 баробар кўп учрасада, ушбу фарқ ишончли бўлмади ( $\chi^2=0,06$ ; OR=1,2; CI 95%-0,580-2,326; p=0,8).

GlnGln генотипи МАС гуруҳида ушбу касаллик ривожланишига нисбатан хавф омили сифатида учраши 0,400ни, назорат гуруҳида унинг учраш эҳтимоли 0,957ни ташкил этди, яъни соғломлар шах-

сларда ушбу генотип МАС гуруҳига нисбатан 2,4 баробар ишончли кўп учради. Бу натижа GlnGln генотипини МАС ривожланишига нисбатан ишончли протектив хусусиятга эгаллигини кўрсатади ( $\chi^2=5,3$ ; OR=0,4; CI 95% - 0,209 - 0,838; p=0,021).

Метаболик соғлом семизлик (МСС) гуруҳида LEPR генининг Arg223Gln полиморфизмини ArgArg, ArgGln ва GlnGln генотипларини учраш сони аниқланганда, уларнинг тарқалганлиги мос равишда 20,9, 38,4 ва 40,7% ни ташкил этди (2-жадвал).

## 2-жадвал

**LEPR генининг Arg223Gln полиморфизми аллел ва генотипларини метаболик соғлом семизлик ва назорат гуруҳида тарқалганлиги, абс. (%)**

Аллел, генотип	Аллел ва генотиплар учраш сони		$\chi^2$	P	OR	95% CI
	МСС гуруҳи, n=91	назорат гуруҳи, n=45				
Arg	73 (40,1)	29 (32,2)	1,3	=0,26	1,4	0,827 -2,399
Gln	109 (59,9)	61 (67,8)	1,6	=0,20	0,7	0,417 -1,209
ArgArg	19 (20,9)	6 (13,3)	2,3	=0,13	1,8	0,835 -3,788
ArgGln	35 (38,4)	17 (37,8)	0,02	=0,88	1,0	0,589 -1,850
GlnGln	37 (40,7)	22 (48,9)	1,3	=0,26	0,7	0,414 -1,265

МСС гуруҳида LEPR генининг Arg223Gln полиморфизмини Arg аллели 40,1% аёлларда учраб, унинг ушбу гуруҳда учраш ҳавфи 0,670 ни, назорат гуруҳида эса 0,475ни ташкил этди ва ушбу аллелни МСС гуруҳида учраш хавфи назорат гуруҳига нисбатан 1,4 баробар кўп эканлиги маълум бўлди ( $\chi^2=1,3$ ; OR=1,4; p=0,26).

Ушбу гуруҳда Gln аллелини тарқалганлиги 59,9% тенг бўлди ва уни учраш ҳавфи 1,493ни, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 2,103 ни ташкил этди, яъни ушбу аллелни соғлом шахсларда учраш эҳтимоли МСС гуруҳига нисбатан 1,4 баробар юқорилиги аниқланди ( $\chi^2=1,6$ ; OR=0,7; p=0,20).

ArgArg генотипи МСС гуруҳида семизлик ривожланишига нисбатан ҳавф омили сифатида учраши 0,266ни, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 0,149 ни ташкил этди, яъни МСС гуруҳида ушбу генотип назорат гуруҳига нисбатан 1,8 баробар кўп учраши мумкин ( $\chi^2=2,3$ ; OR=1,8; p=0,13).

Ушбу гуруҳда ArgGln генотипини семизлик ривожланишига нисбатан ҳавф омили сифатида учраши 0,613ни, назорат гуруҳида эса ушбу кўрсаткич 0,587ни ташкил этди ва уларни гуруҳларда учраши бўйича фарқ аниқланмади ( $\chi^2=0,02$ ; OR=1,0; p=0,88).

GlnGln генотипини МСС гуруҳида семизлик ривожланишига нисбатан ҳавф омили сифатида учраши 0,695ни, назорат гуруҳида эса ушбу кўрсаткич 0,961ни ташкил этди, яъни назорат гуруҳида ушбу генотипни МСС гуруҳига нисбатан 1,4 баробар кўп учраши мумкинлиги қайд этилди. Бу натижа GlnGln генотипини семизлик ривожланишига нисбатан протектив аҳамиятга эгаллигини билдиради ( $\chi^2=1,3$ ; OR=0,7; p=0,26).

Демак, LEPR гени Arg223Gln полиморфизмининг аллел ва генотипларини МСС ва назорат гуруҳида учраши бўйича ишончли фарқ аниқланмасда, аммо

мазкур полиморфизмининг Arg аллели ва ArgArg генотипини МСС гуруҳида учраш сони назорат гуруҳига нисбатан юқорилиги, Gln аллели ва GlnGln генотипини эса назорат гуруҳида учраш эҳтимоли юқорилиги маълум бўлди. Ушбу натижа биринчи аллел ва генотипни ТВИ ошишига нисбатан агрессивлиги, сўнгги аллел ва генотипни эса протективлигини англатади.

Олинган маълумотлар натижасига кўра, қуйидаги хулосалар қилинди:

1. LEPR генининг Arg223Gln полиморфизмини Arg аллели МАС гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан 2,2 баробар ишончли кўп учраб, унинг МАС ривожланишига нисбатан ишончли агрессив хусусиятга эгаллигини билдиради.

2. Ушбу полиморфизмининг Gln аллелини МАС гуруҳида учраш ҳавфи назорат гуруҳидан 2,2 баробар ишончли кам бўлиб, бу натижа Gln аллелини соғломларда кўп учраши, МАС ривожланишига нисбатан ишончли протектив хусусиятга эгаллигини англатади.

3. LEPR генининг Arg223Gln полиморфизмини Arg/Arg генотипи МАС гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан 2,8 баробар ишончли кўп учраб, бу ушбу генотипини МАС ривожланишига нисбатан ишончли агрессив хусусиятга эгаллигини билдиради.

4. LEPR генининг Arg223Gln полиморфизмини GlnGln генотипи назорат гуруҳида МАС гуруҳига нисбатан 2,4 баробар ишончли кўп учраб, Бу натижа GlnGln генотипини МАС ривожланишига нисбатан ишончли протектив хусусиятга эгаллигини кўрсатади.

### Адабиётлар

1. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень лептина и Q223R полиформизм гена рецептора лептина у пациентов с абдоминальным ожирением // Пробл. женского здоровья. – 2010. – Т. 5, №2. – С. 28-34.



2. Дадабаева Р.К. Соғлом ва метаболик синдромли семизликларда буйраклар функционал ҳолати ва тубулоинтерстициал ўзгаришларни генетик мойиллик жиҳатлари: Тиббиёт фанлари доктори диссертацияси автореферати. – Тошкент, 2024. – 63 б.

3. Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г., Курбонов А.К. Семизликни ривожланиши ва уни бошқарилишида биологик фаол моддаларнинг туган ўрни (адабиётлар шарҳи) // Журн. теорет. и клин. мед. – 2023. – №1. – С. 35-42.

4. Шарафетдинов Х.Х., Юдочкин А.В., Плотникова О.А. Роль генетических факторов в развитии метаболического синдрома // Вопр. диетол. – 2016. – Т. 6, №4. – С. 29-35.

5. Ягода А.В., Гейвандова Т.В., Рогова С.Ш., Гейвандова Н.И. Полимофизм гена рецептора лептина и лептинорезистентность при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с ожирением // Эффект. фармакотер. – 2019. – Т. 15, №18. – С. 82-87.

6. Aboelros S.A., Nassar A.M., Elshabrawy M.M. et al. Association of Leptin Gene G2548A Polymorphism and Leptin Resistance with Insulin Resistance and Obesity among Egyptians // Suez Canal University Med. J. – 2017. – Vol. 20, №2. – P. 142-152.

7. Bender N., Allemann N., Marek D. et al. Association between LEPR and Obesity Association between variants of the Leptin Receptor Gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study // Plos One. – 2011. – Vol. 6, №10. – P. e26157.

8. Gottlieb M.G., Bodanese L.C., Leite L.E. et al. Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly // Metab. Syndr. Relat. Dis. – 2009. – Vol. 7, №4. – P. 341-348.

9. Domínguez-Reyes T., Astudillo-López C.C., Salgado-Goytia L. et al. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects // Lipids Health Dis. – 2015. – Vol. 14 (106).

10. de Mutsert R., den Heijer M., Rabelink T.J. et al. The Netherlands Epidemiology of Obesity (NEO) study: study design and data collection // Europ. J. Epidemiol. – 2013. – Vol. 28, №6. – P. 513-523.

11. Li Y.Y., Wang H., Yang X.X. et al. LEPR gene Gln223Arg polymorphism and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 3,367 subjects // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8 (37). – P. 61927-61934.

12. Myers M.G., Cowley M.A., Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance // Annu. Rev. Physiol. – 2010. – Vol. 70. – P. 537-556.

13. Münzberg H., Bjornholm M., Bates S.H., Myers M.G. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance // Cell. Mol. Life Sci. – 2005. – Vol. 62, №6. – P. 642-52.

14. Nirmala A., Reddy B. M., Reddy. Genetics of human obesity: an overview // Int. J. Hum. Gen. – 2008. – Vol. 8, №1-2. – P. 217-226.

15. Pena G.G., Guimaraes A.L.S., Veloso R.R. et al. No association of

leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism with capillary glucose levels: a preliminary population base cross-sectional study // ISRN Genetics. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-7.

16. Radhika B., Sriprajna M., Usha A., Sudheendrs R. Single nucleotide polymorphism of leptin receptor gene in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study // Res. J. Pharm. and Tech. – 2020. – Vol. 13, №2. – P. 560-564.

17. Sahin S., Rustemoglu A., Tekcan A. et al. Investigation of Associations between Obesity and LEPR G2548A and LEPR 668A/G Polymorphisms in a Turkish Population // Dis. Markers. – 2013. – Vol. 35, №6. – P. 673-677.

18. Shi X.H., Sun L., Wang L. et al. Association between Q223R gene polymorphism and type2 diabetes mellitus in Chinese north population // Med Res. J. – 2012. – Vol. 41. – P. 23-26.

19. Ying J., Shi N.S., Pan R.W. et al. Association between Gln223Arg and type 2 diabetes in Zhejiang // Chin. Gerontol. – 2009. – Vol. 29. – P. 858-860.

## СЕМИЗЛИКНИНГ ФЕНОТИПЛАРИДА LEPR ГЕНИНИНГ ARG223GLN ПОЛИМОРФИЗМИ АЛЛЕЛ ВА ГЕНОТИПЛАРИНИ УЧРАШ ДАРАЖАСИ

Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г., Ахмедов Х.С.

**Мақсад:** метаболик асоратлар ва соғлом семириш таъхисини қўйилган фертил ёшдаги ўзбек аёлларида LEPR генининг ARG223GLN полиморфизмининг аҳамиятини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** тадқиқотда 2019-2022 йилларда Тошкент шаҳрида яшовчи семизлик билан касалланган туғиш ёшидаги 224 ўзбек аёли иштирок этди. 1-гурӯҳга метаболик жиҳатдан мураккаб семириш таъхисини қўйилган 133 аёл (ўртача ёш  $42,0 \pm 0,5$  ёш); 2-гурӯҳ метаболик соғлом семириш таъхисини қўйилган 91 аёлдан иборат еди (ўртача ёш  $41,7 \pm 0,7$  ёш). Назорат гурӯҳи 45 нафар соғлом аёллардан иборат еди (ўртача ёши  $43,2 \pm 0,8$  ёш, ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$  дан кам, бел атрофи  $80 \text{ см}$  дан кам). **Натижалар:** асосий семириш гормонларидан бири leptin ЛЕПР гени томонидан кодланган лептин рецепторлари экспрессиони билан бошқарилади ва унинг мутацияси лептин даражасининг ошиши, рецептор экспрессионининг пасайиши туфайли лептин қаршилигининг ривожланишига олиб келади, бу унинг таъсирига эга ёки унинг таъсирини ўзгартиради. ўзига хослик. **Хулоса:** GlnGln генотипи МАС ривожланишига қарши ишончли ҳимоя хусусиятига эга.

**Калит сўзлар:** туғруқ ёшидаги аёллар, метаболик соғлом семизлик, метаболик асоратланган семизлик, генлар полиморфизми.





**THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS AFTER COVID-19**

Zaripov S.I., Nadjmutdinova D.K., Pulotova S.A.

**СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПОСЛЕ COVID-19**

Зарипов С.И., Наджмутдинова Д.К., Пулотова С.А.

**COVID-19 O'TKAZGAN 2-TUR QANDLI DIABET BEMORLARDA YURAK QON TOMIR TIZIMI HOLATI**

Zaripov S.I., Nadjmutdinova D.K., Po'lotova S.A.

*Tashkent Medical Academy*

**Цель:** изучение состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с диабетом 2-го типа, перенесших COVID-19. **Материал и методы:** в исследование были включены 50 человек с сахарным диабетом 2-го типа, выбранных случайным образом в 3-й клинике Ташкентской медицинской академии. 25 пациентов с положительным результатом теста на COVID-19 в течение последних 1-3-х месяцев составили основную группу, 25 больных с диабетом 2-го типа, но без инфекции COVID-19, включены в контрольную группу. **Результаты:** отмечается потенциальная связь между COVID-19 и различными проблемами, связанными с сердцем, а также ухудшение существующих состояний, таких как сахарный диабет 2-го типа. У лиц с сахарным диабетом 2-го типа особенно высок риск тяжелых осложнений COVID-19. **Выводы:** для снижения рисков, связанных с COVID-19 в этой уязвимой группе населения, необходим тщательный мониторинг, раннее вмешательство и индивидуальные подходы к лечению.

**Ключевые слова:** коронавирус, рецепторы ACE2, сахарный диабет 2-го типа, цитокиновый шторм, сердечно-сосудистые осложнения, SARS-CoV-2.

**Maqsad:** COVID-19 o'tkazgan 2-tur qandli diabet bemorlarda yurak-qon tomir tizimi holati. **Material va usullar:** tadqiqotda Toshkent tibbiyot akademiyasi 3-klinikasida tasodifiy tanlab olingan 2-toifa qandli diabet bilan kasallangan 50 kishi ishtirok etdi. Oxirgi 1-3 oy ichida COVID-19 testi ijobiy chiqqan 25 nafar bemor asosiy guruhni, 2-toifa qandli diabet bilan kasallangan, ammo COVID-19 infektsiyasi bo'lmagan 25 nafar bemor nazorat guruhiga kiritildi. **Natijalar:** COVID-19 va yurak bilan bog'liq turli muammolar, shuningdek, 2-toifa diabet kabi mavjud sharoitlarning yomonlashishi o'rtasida potentsial bog'liqlik mavjud. 2-toifa diabetga chalingan odamlarda COVID-19 dan og'ir asoratlar xavfi ayniqsa yuqori. **Xulosa:** ushbu zaif aholida COVID-19 bilan bog'liq xavflarni kamaytirish uchun yaqin monitoring, erta aralashuv va individual davolash yondashuvlari zarur.

**Kalit so'zlar:** koronavirus, ACE2 retseptorlar, 2-tur qandli diabet, sitokin bo'roni, yurak-qon tomir asoratlar, SARS-CoV-2.

The SARS-CoV-2 virus, a member of the coronavirus family, has a round shape and is covered with spike proteins on its surface. These spikes bind to ACE2 receptors on human cells, allowing the virus to enter and infect the cells [3]. ACE2 receptors are found in various organs such as the lungs, heart, kidneys, and intestines. Through this binding process, the virus enters cells and utilizes their machinery to reproduce, leading to cell damage and activation of the immune system. The virus's interaction with ACE2 receptors can decrease their availability, affecting blood pressure and cardiovascular health. COVID-19's physiological processes involve respiratory issues, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and a cytokine storm. ARDS occurs due to lung inflammation and the buildup of fluid, which hinders oxygen absorption, while a cytokine storm involves an excessive immune response that harms organs and tissues [1]. Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic condition characterized by the body's resistance to insulin and disrupted regulation of glucose levels. The global prevalence of T2DM is increasing and is often associated with various cardiovascular issues such as coronary artery disease, hypertension, and strokes. The emergence of COVID-19 has raised concerns about its impact on individuals with existing T2DM and the potential for new cases of diabetes

following infection. The simultaneous presence of Type 2 diabetes and COVID-19 poses significant challenges to global health. Studies indicate that individuals with T2DM are more susceptible to severe illness and higher mortality rates when infected with COVID-19. This increased vulnerability is primarily due to the prevalence of cardiovascular conditions in T2DM patients. The interaction between T2DM and COVID-19 can have a compounded effect on heart health. Persistent systemic inflammation, irregularities in the immune system, endothelial dysfunction, increased blood clotting tendencies, and disruptions in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) are among the factors contributing to this heightened cardiovascular risk. Additionally, direct invasion of heart cells by the virus and widespread cytokine storms can exacerbate heart function. Research has indicated that COVID-19 can trigger new cases of diabetes or worsen blood sugar control in individuals with existing T2DM. The mechanisms behind this may involve the direct impact of viral infection on pancreatic beta cells, increased insulin resistance due to systemic inflammation, and the use of specific medications in COVID-19 treatment. Poor blood sugar management in individuals with T2DM has been associated with unfavorable outcomes, including higher mortality rates and increased risks of complications.

**Purpose of the study**

To investigate the state of cardiovascular system in type 2 diabetes patients who have undergone COVID-19.

### Material and methods

This study included 50 individuals diagnosed with type 2 diabetes mellitus, selected randomly from the 3rd Clinic of Tashkent Medical Academy. Among them, 25 patients who had previously tested positive for COVID-19 within the last 1-3 months were chosen as the study group, while another 25 patients with type 2 diabetes but no history of COVID-19 infection were selected as the control group. Various examinations were carried out, including fasting and post-meal glucose tests, glycated hemoglobin tests, coagulation profile assessments, and analysis of lipid levels. Additionally, instrumental tests such as ECG, echocardiography, and blood pressure measurements were conducted. Monitoring of blood glucose levels and HbA1c was performed, and lipid levels (total cholesterol, triglycerides, LDL, HDL) were also assessed. Statistical analysis was conducted using Statistica software (version 9.0).  $p < 0.01$  and  $p < 0.001$  were considered statistically reliable. A comparison of the primary clinical characteristics of both patient groups was undertaken to explore the impact of Coronavirus infection on the progression of diabetes mellitus and the state of the cardiovascular system.

### Results

In total, 50 patients (22 men, 28 women, with an average age of  $51.6 \pm 6.3$ ) were examined. The study revealed that diabetic patients who had undergone COVID-19 exhibited significantly worse glucose metabolism indicators compared to those who had not been infected. Both fasting and post-meal glucose levels were notably higher in the research group (median FPG 14.9 vs 9.5 mmol/L and median PPG 21.3 vs 14.8 mmol/L,  $p < 0.001$ ). Patients in the research group also demonstrated elevated levels of glycated hemoglobin compared to the control group (12.7% vs 8.6%).

In evaluating the impact of COVID-19 infection on the cardiovascular system, comparisons were made regarding arterial hypertension, lipid profile, and coagulation indicators. Thirty percent of patients experienced a hypertensive crisis during their COVID-19 illness, and even during the study, their blood pressure readings were worse than those who had not been infected with COVID-19. There was a significant disparity in blood pressure levels among diabetics who had contracted COVID-19 compared to those who had not (systolic arterial pressure 165.7 vs 149.7 mmHg,  $p < 0.05$ ). The research group also displayed a higher prevalence of ischemic heart disease (80% vs 60%).

74% of patients who had COVID-19 developed pneumonia and received pulse therapy involving glucocorticoids (60%). Following this treatment, it was observed that the patients' fasting and post-meal glucose levels rose to over 24.5 mmol/L. Patients in the research group experienced notably high fluctuations in glucose levels and were exposed to hyperglycemia during their COVID-19 infection.

When analyzing the results of the lipid profile, statistically significant differences were found for the levels of HDL (0.65 mmol/L vs 0.9 mmol/L;  $p < 0.01$ ). Other components of the lipid profile showed elevated levels in both groups of patients.

### Discussion

COVID-19 can exacerbate existing diabetes-related issues and lead to uncontrolled hyperglycemia. A significant number of patients experienced a hypertensive cri-

sis during their illness, with higher blood pressure readings compared to those without COVID-19 [2,4,6]. This indicates an increased cardiovascular burden during the infection. The development of pneumonia in 80% of patients with subsequent treatment involving glucocorticoids led to a significant rise in glucose levels, potentially contributing to hyperglycemia. This highlights the need for careful monitoring and management of glucose levels in diabetic patients receiving such treatments for COVID-19-related complications [5].

### Conclusion

1. In conclusion, the study emphasizes the intricate interplay between COVID-19 infection, diabetes, and cardiovascular health. It underscores the importance of comprehensive management strategies that address both the viral infection and its effects on metabolic and cardiovascular parameters in diabetic patients.

2. Close monitoring, early intervention, and tailored treatment approaches are crucial in mitigating the risks associated with COVID-19 in this vulnerable population.

### References

1. Jayasinghe S., Misra A., Hills A.P. Post-COVID-19 syndrome and type 2 diabetes: Primacy of exercise in prevention and management // *Diab. Metab. Syndr.* – 2022. – 16, №1. – P. 102379.
2. Ojo O., Wang X.H., Ojo O.O. et al. The Effects of COVID-19 Lockdown on Glycaemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int. J. Environ. Res. Publ. Health.* – 2022. – 19, №3. – P. 1095.
3. Pal R., Bhasin M.K., Bhadada S.K. COVID-19 and Type 2 Diabetes Mellitus: HCQ may be the Holy Grail // *Infect. Dis. Drug Targets.* – 2021. – 21, №5. – P. e270421186842.
4. Raveendran A.V., Misra A. Post COVID-19 Syndrome ("Long COVID") and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management // *Diab. Metab. Syndr.* – 2021. – 15, №5. – P. 102235.
5. Singh A.K., Khunti K. COVID-19 and Diabetes // *Annu. Rev. Med.* – 2022. – 73. – P. 129-147.
6. Yin Y., Rohli K.E., Shen P/ et al. The epidemiology, pathophysiological mechanisms, and management toward COVID-19 patients with Type 2 diabetes: A systematic review // *Prim Care Diab.* – 2021. – 15, №6. – P. 899-909.

## THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS AFTER COVID-19

Zaripov S.I., Nadjmutdinova D.K., Pulotova S.A.

**Objective:** To investigate the state of cardiovascular system in type 2 diabetes patients who have undergone COVID-19.

**Material and methods:** The study included 50 individuals with type 2 diabetes mellitus, randomly selected from the 3rd Clinic of Tashkent Medical Academy. 25 patients who tested positive for COVID-19 in the last 1-3 months formed the main group, 25 patients with type 2 diabetes but without COVID-19 infection were included in the control group. **Results:** There is a potential association between COVID-19 and various heart-related problems, as well as worsening of existing conditions such as type 2 diabetes mellitus. Individuals with type 2 diabetes mellitus are at particularly high risk of severe complications from COVID-19. **Conclusions:** Close monitoring, early intervention, and individualized treatment approaches are needed to reduce the risks associated with COVID-19 in this vulnerable population.

**Key words:** coronavirus, ACE2 receptors, type 2 diabetes, cytokine storm, cardiovascular complications, SARS-CoV-2.

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ IC КЛАССА ДЛЯ ДОЛГОСРОЧНОГО «КОНТРОЛЯ РИТМА» ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Кучкаров Х.Ш., Кобилова Д.К., Кучкаров Ш.Б.

### BO'LMACHALAR FIBRILLYATSIYASIDA UZOQ MUDDATLI «RITM NAZORATI» UCHUN IC SINFI ANTIARITMIK DORI VOSITALARINI QO'LLANILISHI

Qo'chqarov H.Sh., Qobilova D.K., Qo'chqorov Sh.B.

### USE OF CLASS IC ANTIARRHYTHMIC DRUGS FOR LONG-TERM "RHYTHM CONTROL" IN ATRIAL FIBRILLATION

Kuchkarov H.Sh., Kobilova D.K., Kuchkarov Sh.B.

Alfraganus University, Tashkent, Uzbekistan, Central Asia Medical University, Fergana, Uzbekistan

**Maqsad:** bo'lmachalar fibrillyatsiyasiga ega va miokardda organik shikastlanishi bo'lmagan bemorlarda ko'p qo'llaniladigan antiaritmik preparatlarning IC sinfiga mansub aksaritmin va propafenonning uzoq muddatli «ritm nazorati» bo'yicha samaradorligini baholash. **Material va usullar:** tadqiqotda bo'lmachalar fibrillyatsiyasi mavjud 60 bemor ishtirok etdi. Bemorlar 2 guruhga bo'lingan: 1-guruhdagi bemorlar (n=30) standart terapiyaga qo'shimcha ravishda 75-112,5 mg/s dozada aksaritmin, 2-guruh bemorlari (n=30) 450-600 mg/s dozada propafenon qabul qilishdi. **Natijalar:** 1-guruhda aksaritminning ijobiy profilaktik samaradorligi 1, 3, 6 va 12 oylik kuzatuvlarda 29 (96,7%), 26 (86,7%), 24 (80%) va 22 (73,3%) bemorlarda kuzatildi. 2-guruhda propafenonning ijobiy profilaktik samaradorligi 1, 3, 6 va 12 oylik kuzatuvlarda 28 (93,3%) ( $\chi^2=0,359$ ;  $P=0,5491$ ), 26 (86,7%) ( $\chi^2=0,000$ ;  $P=1,000$ ) va 23 (76,7%) ( $\chi^2=0,095$ ;  $P=0,7583$ ) va 20 (66,7%) ( $\chi^2=0,306$ ;  $P=0,5802$ ) bemorlarda kuzatilgan. **Xulosa:** bo'lmachalar fibrillyatsiyasida uzoq muddatli "ritm nazorati" strategiyasi qo'llanilganda aksaritminning samaradorligi propafenon preparati samaradorligidan qolishmaydi.

**Kalit so'zlar:** bo'lmachalar fibrillyatsiyasi, «ritm nazorati», aksaritmin.

**Objective:** To evaluate the efficacy of frequently prescribed class IC antiarrhythmic drugs, axarhythmin and propafenone, for long-term "rhythm control" in patients with atrial fibrillation and without organic myocardial damage. **Material and methods:** The study included 60 patients with atrial fibrillation. Patients were divided into 2 groups: patients of group 1 (n=30) in addition to standard therapy took aksaritmin at a dose of 75-112.5 mg/s, patients of group 2 (n=30) took propafenone at a dose of 450-600 mg/s. **Results:** In group 1, positive prophylactic efficacy of aksaritmin was observed in 29 (96.7%), 26 (86.7%), 24 (80%), 22 (73.3%) patients by 1-, 3-, 6-, and 12-months of observation. In group 2, positive prophylactic efficacy of propafenone was observed in 28 (93.3%) ( $\chi^2=0.359$ ;  $P=0.5491$ ), 26 (86.7%) ( $\chi^2=0.000$ ;  $P=1.000$ ), 23 (76.7%) ( $\chi^2=0.095$ ;  $P=0.7583$ ), 20 (66.7%) ( $\chi^2=0.306$ ;  $P=0.5802$ ) patients by 1-, 3-, 6-, and 12-months of observation. **Conclusions:** The efficacy of aksaritmin in the long-term "rhythm control" strategy for atrial fibrillation is comparable to that of the drug propafenone.

**Key words:** atrial fibrillation, "rhythm control", aksaritmin.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных форм нарушений сердечного ритма (НРС), имеющей огромное медицинское и социальное значение. Распространенность ФП среди взрослых оценивается в 2-4% [3]. Встречаемость ФП увеличивается с возрастом. ФП ухудшает качество жизни пациентов, повышает риск тромбэмболии, в т.ч. ишемического инсульта (ИИ) в 5-7 раз, сердечной недостаточности – в 3,5 раза, частоту госпитализаций – до 40% и риск смерти – в 2-2,5 раза [5].

Сегодня существуют фармакологические, интервенционные, а также гибридные методы лечения ФП. С точки зрения тактики терапии данного НРС различают два подхода, которые являются достаточно самостоятельными, но в некоторых случаях дополняют друг друга: «контроль ЧЖС» и «контроль ритма». Вовремя начатая стратегия «контроль ритма» связана с более низким риском смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, инсульта и госпитализации из-за сердечной недостаточности по сравнению с группой контроля частоты [4].

Медикаментозная терапия ФП основывается на применении высокоэффективных антиаритмических препаратов (ААП), включая препараты IC класса. Такие представители этого класса как пропате-

нон, флекаинид, этализин, а также аллапинин уже долгие годы применяются в качестве эффективных лекарственных средств как для острого, так и для долгосрочного «контроля ритма» у больных с ФП, не имеющих структурного заболевания сердца. Например, недавнее обновление обзоров 2006, 2012 и 2015 гг. (средний период наблюдения 10,2 мес.) показало, что пропатефенон снижает рецидивы фибрилляции предсердий (ОР 0,67, 95% ДИ 0,61-0,74) [9].

В связи с этим представляло интерес изучение противорецидивной эффективности относительно нового отечественного ААП растительного происхождения аксаритмина, который ранее доказал свою эффективность и безопасность при купировании пароксизмов ФП [1].

#### Цель исследования

Оценка эффективности часто назначаемых ААЭ IC класса – аксаритмина и пропатефенона – для долгосрочного «контроля ритма» у больных с фибрилляцией предсердий и без органического поражения миокарда.

#### Материал и методы

В исследование включены 60 больных с ФП без или с минимальными органическими поражениями сердца, давших согласие на участие в исследовании (таблица). Пациенты были разделены на 2 группы: 30 боль-



ных 1-й группы в дополнение к стандартной терапии

принимали аксаритмин в дозе 75-112,5 мг/с, 30 больных 2-й группы – пропafenон в дозе 450-600 мг/с.

Таблица

**Клиническая характеристика больных, включенных в исследование по профилактике рецидивов ФП**

Показатель	1-я группа (аксаритмин)	2-я группа (пропafenон)
Число пациентов	30	30
Возраст, лет	57,3±7,9	58,7±8,5
Мужчины, абс. (%)	17 (56,7)	19 (63,3)
Пароксизмальная ФП, абс. (%)	26 (86,7)	25 (83,3)
Анамнез ФП, мес.	16,3±3,4	15,2±3,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,6±5,3	27,8±4,2
Шкала CHA2DS2-VASc, балл	1,8 (0,7)	1,9 (0,7)
ЛП, мм	36,5±4,8	35,8±4,5
ФВ, %	62,8±3,5	63,1±4,1
МР		
Легкая	14 (46,7%)	13 (43,3%)
Умеренная	-	-
Тяжелая	-	-
Медикаменты		
Антикоагулянты (АВК, ПОАК), %	25 (83,3)	24 (80)
иАПФ/БРА, абс. (%)	24 (80)	25 (83,3)
β-блокаторы, абс. (%)	19 (63,3)	12 (40)
БМКК, абс. (%)	2 (6,7)	3 (10)

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; ЛП – левое предсердие; ФВ – фракция выброса; АВК – антагонисты витамина К; НОАК – новые оральные антикоагулянты; инг-АПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов.

Оценка ААЭ препаратов проводилась на 4-5-й день (для оценки безопасности) от начала терапии, а также на этапах (1, 3, 6 мес. и 1 год) на фоне стандартной терапии основного заболевания с использованием суточного холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ). Согласно протоколу исследования ААЭ препаратов регистрировалась при уменьшении количества пароксизмов на 70% (положительно относительная АЭ) и более от исходного уровня и при устранении эпизодов ФП на 100% – абсолютная положительная ААЭ. Всем больным проводилось клиническое обследование, эхокардиография с доплерографией, суточное мониторирование ЭКГ, биохимический анализ, включающий определение уровня мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, общего билирубина.

Полученные данные обрабатывались с помощью компьютера AVTECH и стандартного пакета анализа данных Microsoft Office Excel 2010, а также программы Statistica 10.0. За статистическую достоверность различий принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования**

В 1-й группе к 1-, 3-, 6- и 12-му месяцу наблюдения положительная профилактическая эффективность аксаритмина наблюдалась у 29 (96,7%), 26

(86,7%), 24 (80%), 22 (73,3%) больных. У 26 (86,7%), 22 (73,9%), 16 (53,3%), 10 (33,3%) из них отмечалась абсолютная профилактическая эффективность препарата. На последовательных этапах доля больных с полным (100%) противорецидивным эффектом уменьшилась в 2,6 раза (с 86,7 до 33,3%), в то время как доля больных с положительным противорецидивным эффектом увеличилась в 4 раза (с 10 до 40%) (рис. 1).

Во 2-й группе к 1-, 3-, 6- и 12-му месяцу наблюдения положительная профилактическая эффективность пропafenона наблюдалась соответственно у 28 (93,3%) ( $\chi^2=0,359$ ;  $P=0,5491$ ), 26 (86,7%) ( $\chi^2=0,000$ ;  $P=1,000$ ), 23 (76,7%) ( $\chi^2=0,095$ ;  $P=0,7583$ ), 20 (66,7%) ( $\chi^2=0,306$ ;  $P=0,5802$ ) больных. Из них у 25 (83,3%), 21 (70%), 14 (46,7%), 8 (26,7%) пациентов отмечалась абсолютная профилактическая эффективность препарата. Так же как и в 1-й группе, по мере прохождения этапов во 2-й группе доля больных с полным (100%) противорецидивным эффектом уменьшилась в 3,1 раза (с 83,3 до 26,7%), тогда как доля больных с положительным противорецидивным эффектом увеличилась в 4 раза (с 10 до 40%) (рис. 2).



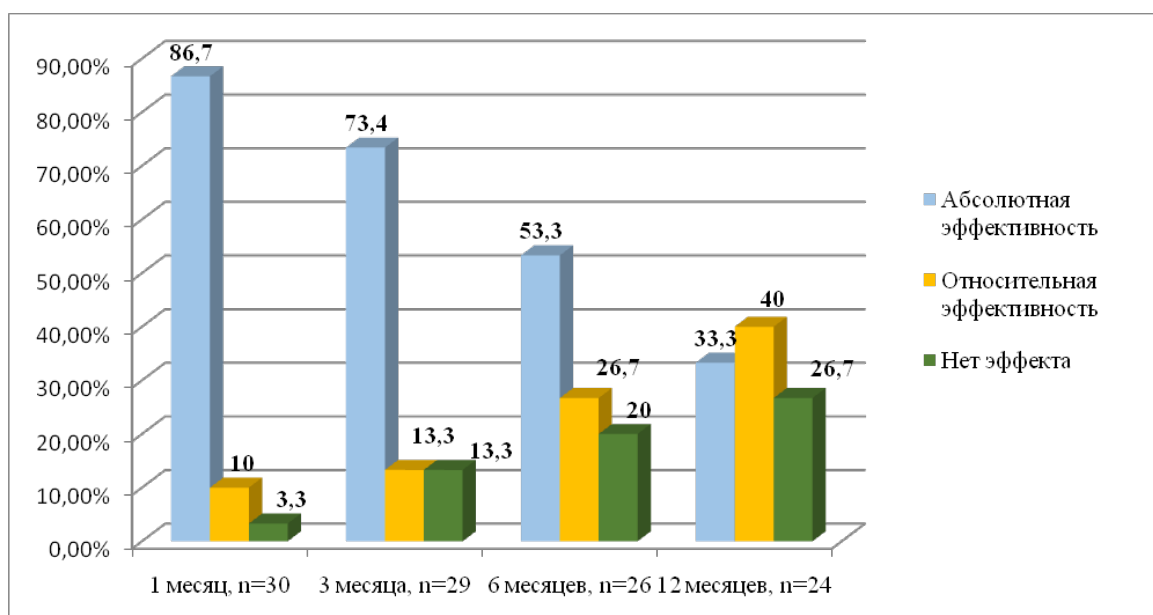


Рис. 1. Профилактическая эффективность аксаритмина при ФП, %.

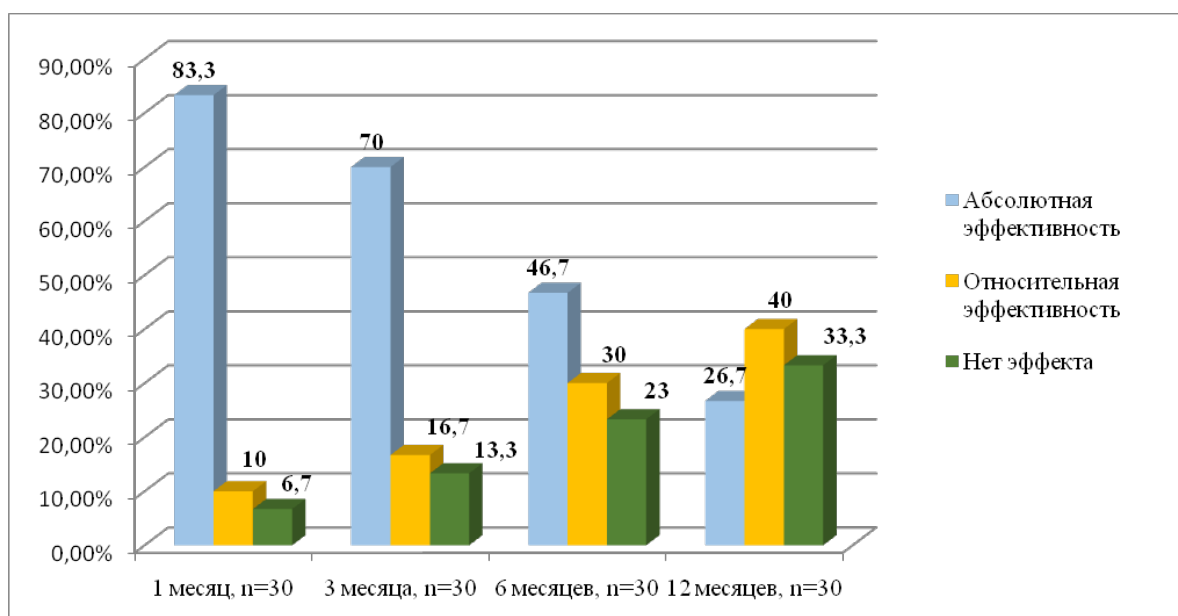


Рис. 2. Профилактическая эффективность пропafenона при ФП, %

У тех пациентов у кого наблюдалась неудовлетворительная ААЭ препаратов, доза аксаритмина была увеличена до 112,5 мг/с пропafenона – до 600 мг/с.

Количество рецидивов ФП за 3 месяца в группе аксаритмина и пропafenона составило соответственно  $4,5 \pm 1,4$  и  $4,2 \pm 1,3$  ( $P=0.3933$ ). На фоне антиаритмической терапии количество рецидивов уменьшилась соответственно до  $0,7 \pm 1,1$  и  $0,8 \pm 1,3$  на 3-й месяц, до  $0,8 \pm 1,0$  и  $1,1 \pm 1,0$  – на 6-й месяц, до  $1,2 \pm 1,1$  и  $1,4 \pm 1,2$  – на 12-й месяц, что статистически было значимо ( $P < 0.0001$ ) (рис. 3).

Аксаритмин и пропafenон при профилактике рецидивов ФП применялись как единственные антиаритмические препараты, так и в комбинации с  $\beta$ -блокаторами. Комбинация с  $\beta$ -блокаторами в

группе аксаритмина наблюдалась в 63,3% случаев, в группе пропafenона – в 40%. Большой процент комбинации аксаритмина с  $\beta$ -блокаторами по сравнению с пропafenоном объясняется тем, что при приеме аксаритмина ЧСС склонна к учащению, а при приеме пропafenона – к урежению (в связи с наличием у пропafenона  $\beta$ -блокирующих свойств). Учитывая это обстоятельство, на наш взгляд, было целесообразно оценить ААЭ аксаритмина вне и в комбинации с  $\beta$ -блокаторами. Анализ показал, что аксаритмин в комбинации обладал ААЭ в 100%, без ББ в 90,9% случаев в 1-й месяц ( $\chi^2=1.729$ ;  $P=0.1885$ ), 89,5 и 81,8% – на 3-й месяц ( $\chi^2=0.346$ ;  $P=0.5565$ ), 84,2 и 72,7% – на 6-й месяц ( $\chi^2=0.556$ ;  $P=0.4558$ ), 78,9 и 63,6% – на 12-й месяц ( $\chi^2=0.805$ ;  $P=0.3695$ ) (рис. 4).

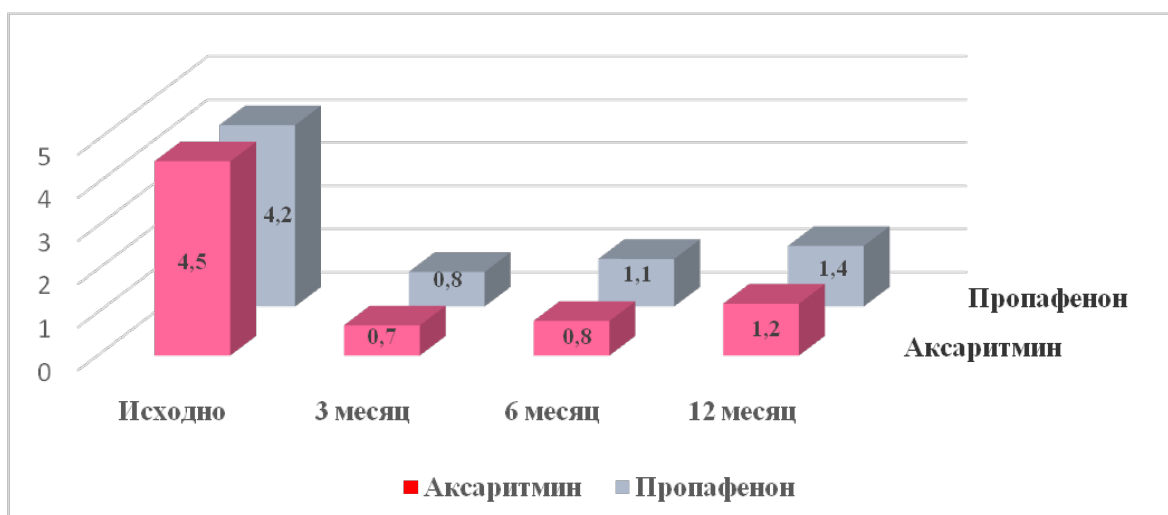


Рис. 3. Количество рецидивов ФП на фоне лечения (за 3 мес.), %.

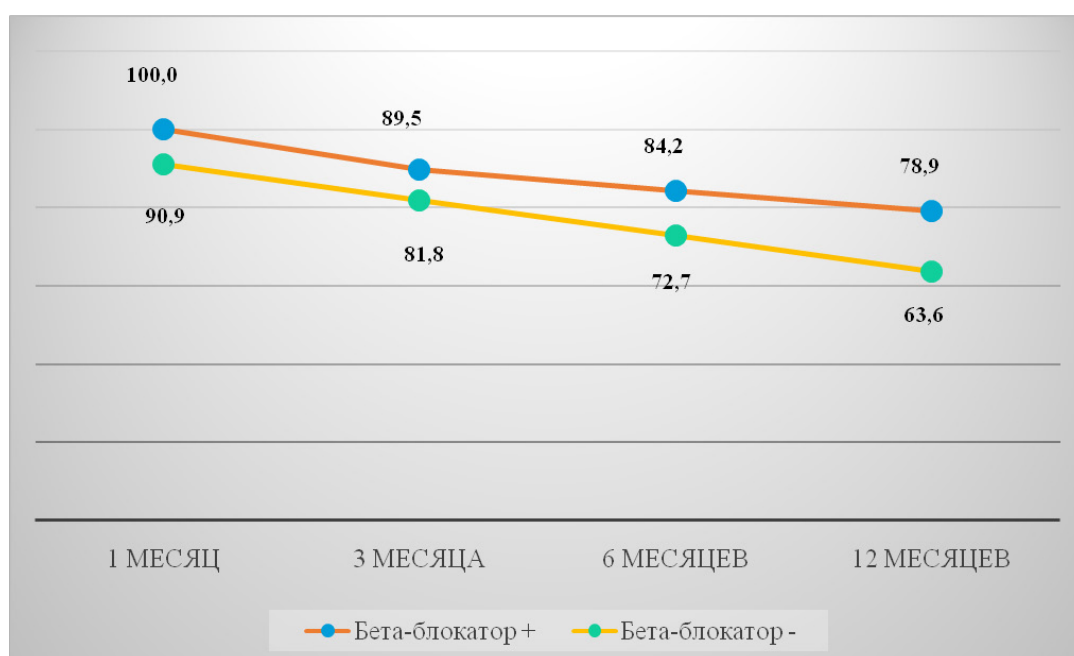


Рис. 4. Эффективность аксаритмина в комбинации с  $\beta$ -блокаторами, %.

### Обсуждение

Несмотря на имеющиеся ограничения в рекомендациях по применению ААП класса IC у пациентов с тяжелыми органическими изменениями миокарда, препараты этой группы с большой эффективностью используются у большой группы пациентов с отсутствием или минимальными проявлениями органического поражения миокарда.

Следует отметить, что, по мнению ряда специалистов, аллапинин («предшественник» аксаритмина) условно отнесен к классу IC ААП. Условность классификации аллапинина обусловлена тем, что препарат, помимо выраженного подавления  $\text{Na}^+$ -каналов, проявляет также электрофизиологические свойства, характерные для ААП III и IV классов [6,8]. Эта особенность ААП растительного происхождения – одновременное выявление (проявление) электрофизиологических свойств, характерных для разных классов, описана в недавних публикациях [2,7]. В связи с этим логично предположить, что аксарит-

мин, как и аллапинин, являясь растительным препаратом, может быть лишен побочных эффектов, характерных для классических представителей класса IC, имеющих неорганическое происхождение, из-за чего класс IC, как правило, противопоказан при органических заболеваниях сердца.

В то же время развитие науки и техники сегодня требует, чтобы фармакологические средства соответствовали принципам доказательной медицины. Как правило, натуральные средства считаются более безопасными и менее вредными для здоровья. Но, по мнению контролирующих органов, применение этих средств не исключает возникновения побочных эффектов. Причиной этого является неправильное применение препарата и/или его качество не соответствует требованиям. Поэтому получение хороших результатов возможно только при стандартизации и строгом контроле качества фитопрепаратов.

## Заклучение

Профилактическая эффективность аксаритмина (в т.ч. в комбинации с  $\beta$ -блокаторами) в дозе 75-112,5 мг/с при рецидивирующих формах ФП сопоставима с «эталонным» препаратом пропafenоном в дозе 450-600 мг/с. Снижение профилактической эффективности аксаритмина (86,7%, 80% и 73,3% через 1, 6 и 12 месяцев лечения), в большей степени связано с уменьшением доли больных с абсолютной противорецидивной эффективностью.

## Литература

1. Закиров Н.У., Салаев О.С., Кучкаров Х.Ш., Курбанов Р.Д. Сравнительная эффективность аксаритмина и аллапинина при различных нарушениях ритма сердца // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, №3. – С. 300-313.
2. Beik Ah., Joukar S., Najafipour H. A review on plants and herbal components with antiarrhythmic activities and their interaction with current cardiac drugs // J. Tradition. Complement. Med. – 2020. – Vol. 10, Issue 3. – P. 275-287.
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association // Circulation. – 2019. – Vol. 139. – P. e56-e528.
4. Han S., Jia R., Cen Z. et al. Early rhythm control vs. rate control in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis // Front. Cardiovasc. Med. – 2023. – Vol. 10. – P. 978637.
5. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // Europ. Heart J. – 2020. – Vol. 42, Issue 5. – P. 373-498.
6. Kushakovskiy M.S., Grishkin Yu.N. Arrhythmias of the heart. – 2017. – P. 109-110.
7. Li J., Hu D., Song X. et al. The role of biologically active ingredients from natural drug treatments for arrhythmias in

different mechanisms // Hindawi. Biomed Res. Int. – 2017. – Vol. 2017. – P. 10.

8. Vakhitova Yu. V., Farafontova E. I., Khisamutdinova R. Yu. et al. To the mechanism of antiarrhythmic action of allapinin // Bioorganic Chemistry. – 2013. – Т. 39, №1. – С. 105-116.

9. Valembois L., Audureau E., Takeda A. et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation // Cochrane Datab. Syst. Rev. – 2019. – Issue 9.

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ IC КЛАССА ДЛЯ ДОЛГОСРОЧНОГО «КОНТРОЛЯ РИТМА» ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Кучкаров Х.Ш., Кобилова Д.К., Кучкаров Ш.Б.

**Цель:** оценка эффективности часто назначаемых антиаритмических препаратов IC класса аксаритмина и пропafenона для долгосрочного «контроля ритма» у больных с фибрилляцией предсердий и без органического поражения миокарда. **Материал и методы:** в исследование включены 60 больных с фибрилляцией предсердий. Пациенты разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы в дополнение к стандартной терапии принимали аксаритмин в дозе 75-112,5 мг/с, 2-й группы – пропafenон в дозе 450-600 мг/с. **Результаты:** в 1-й группе к 1-, 3-, 6- и 12-му месяцу наблюдения положительная профилактическая эффективность аксаритмина наблюдалась у 29 (96,7%), 26 (86,7%), 24 (80%), 22 (73,3%) больных, во 2-й – у 28 (93,3%) ( $\chi^2=0,359$ ;  $P=0,5491$ ), 26 (86,7%) ( $\chi^2=0,000$ ;  $P=1,000$ ), 23 (76,7%) ( $\chi^2=0,095$ ;  $P=0,7583$ ), 20 (66,7%) ( $\chi^2=0,306$ ;  $P=0,5802$ ). **Выводы:** эффективность аксаритмина в стратегии долгосрочного «контроля ритма» при фибрилляции предсердий сопоставима с эффективностью препарата пропafenоном.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, «контроля ритма», аксаритмин.



## СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИ БИЛАН КЕЧГАНДА ВИТАМИН Д ВА ПАРАТГОРМОН КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ЎЗГАРИШИ ВА УНГА КОМПЛЕКС МУОЛАЖАЛАР ТАЪСИРИ

Қучкоров Ш.Ш., Гадаев А.Г.

## ПОКАЗАТЕЛИ ВИТАМИНА D И ПАРАТГОРМОНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Қучкоров Ш.Ш., Гадаев А.Г.

## CHANGES IN VITAMIN D AND PARATHYROID HORMONE INDICATIONS IN CHRONIC HEART FAILURE WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES AND THE INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENTS ON THEM

Kuchkorov Sh.Sh., Gadaev A.G.

*Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти, Тошкент тиббиёт академияси*

**Цель:** оценка связи между уровнем фосфора, кальция, паратгормона и витамина D в крови и функциональным состоянием почек при хронической сердечной недостаточности и влияние на него различных методов лечения. **Материал и методы:** в исследование были включены 120 пациентов с хронической сердечной недостаточностью ФК II-III с выраженной почечной дисфункцией, которые в зависимости от получаемого лечения были разделены на основные и контрольную группы. В основную группу были включены 80 пациентов (средний возраст 66,5±5,7 года), в том числе 43 (53,75%) мужчины и 37 (46,25%) женщин. Контрольную группу составили 40 пациентов (средний возраст 67,6±5,5 года), из них 20 (50%) мужчин и 20 (50%) женщин. **Результаты:** у больных с хронической сердечной недостаточностью и выраженной дисфункцией почек, получавших стандартное лечение, при дополнительном назначении ингибитора глюкозы натрия 2-го типа эмпаглифлозина и витамина D наблюдалось замедление развития патологического процесса в почках и улучшение их функции. **Выводы:** при наличии хронической сердечной недостаточности у пациентов с хронической болезнью почек назначение препарата витамина D с эмпаглифлозином повышает эффективность лечения.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, витамин D, скорость клубочковой фильтрации.

**Objective:** Evaluation of the relationship between the indicators of phosphorus, calcium, paratgormon and vitamin D in the blood and the functional state of the kidneys in chronic heart failure, effects of treatments with different treatment on them. **Material and methods:** The study included 120 patients with chronic heart failure and FC I did not find this abbreviation in the text with severe renal dysfunction, who were divided into the main and control groups depending on the treatment received. The main group included 80 patients (mean age 66.5±5.7 years), including 43 (53.75%) men and 37 (46.25%) women. The control group consisted of 40 patients (mean age 67.6±5.5 years), including 20 (50%) men and 20 (50%) women. **Results:** In patients with chronic heart failure and severe renal dysfunction who received standard treatment, with additional administration of the sodium glucose inhibitor type 2 empagliflozin and vitamin D, there was a slowdown in the development of the pathological process in the kidneys and an improvement in their function. **Conclusions:** In patients with chronic heart failure and chronic kidney disease, administration of vitamin D with empagliflozin increases the effectiveness of treatment.

**Key words:** chronic heart failure, vitamin D, glomerular filtration rate.

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) касалланиш ва ўлимнинг юқорилиги, беморлар функционал ҳолати ва ҳаёт сифатининг кескин камайиши, шунингдек, даволашга сарфланадиган маблағлар миқдорининг ўта юқорилиги билан характерланадиган кўп омилли ҳамда хавфли синдромлар мажмуаси ҳисобланади. Маълумотларга кўра жаҳонда 64 миллиондан ошиқ аҳоли ушбу касалликга чалинган [6,8]. Шу сабабли СЮЕ билан касалланишни камайтиришга қаратилган тадбирлар бутун дунёда глобал ва устувор йўналишлардан бири ҳисобланади. Шу билан бир қаторда айни пайтда иқтисодий ривожланган мамлакатларда унинг камайишига мойиллик кузатилаётган бўлса ҳам, лекин юрак ишемик касаллигини (ЮИК) замонавий даволаш усуллари жорий этилиши, беморлар ҳаёт сифатини ҳамда унинг давомийлигини яхшиланиши, аҳоли орасида ёши улў кишиларнинг кўпайишига ва пировард оқибатда СЮЕ билан чалин-

ган беморлар сонининг ошишига сабаб бўлмоқда. Ўтказилган популяцион тадқиқотларда унинг аҳоли орасида тарқалиши 1-2% бўлиб, ёш ошиб борган сари 10% дан кўпроқ учраши келтирилган. Тадқиқотларга кўра СЮЕда каморбидлик тахлили беморларнинг 50% дан кўпроғида сурункали буйрак касаллиги (СБК) аниқланишини кўрсатади [12,16]. Радионуклид реносцинтиграфияда СЮЕ мавжуд беморларнинг 73%да буйраklar функционал ҳолати бузилганлиги аниқланган. Аммо атига уларнинг 13.5% анамнезида СБК мавжудлиги қайд этилган [3,14,15].

Маълумки, СЮЕ эндокрин, яллиғланиш ва метаболик бузилишлар ҳамда полиорган зарарланишлар билан кечадиган касаллик ҳисобланади [20]. СЮЕ да ҳам калций, фосфор микроэлементлари ва улар билан боғлиқ паратгормон ҳамда витамин D алмашинуви бузилиши кузатилади. Ушбу касаллик оқибатида компенсатор механизмлар ишлаб, фосфат-



нинг кўпайиши фибробласт ўсиш омили-23 (FGF-23) ошиб кетишига, витамин Д камайишига, паратгормон кўпайишига сабаб бўлади [8,9]. Витамин Д миқдорининг камайиши ренин-ангиотензин-алдостерон тизимини фаоллаштириб артериал гипертензия ва яллиғланиш чақиради [15,16].

АҚШда ўтказилган эпидемиологик текширувда юрак қон-томир тизимини меъёрида фаолият кўрсатишида витамин D муҳим ўрин тутиши кўрсатилган. Хусусан, унда гиповитаминоз D да ЮИК, артериал гипертензия, қандли диабет касалликларини экваториал масофага пропорционал кўтарилиши қайд этилган. Бунда қиш ойларида яъни, қуёш нурлари фаоллиги камайган кунларда юрак қон-томир касалликларидан ўлим ва витамин Д етишмовчилиги тарқалиши юқори даражада бўлиши тасдиқланган [22].

Жаҳонда 1 миллиардга яқин инсонларда витамин Д танқислиги (<20 нг/мл) ёки етишмовчилиги (<21-29 нг/мл) кузатилади. 2018 йилда АҚШ “Соғлиқ ва овқатланишни текшириш (NHANES)” маълумотларига кўра ушбу витамин танқислигининг тарқалиши 28,9% ҳолатларда қайд этилган [7,10,17].

СЮЕни даволашда кўп йиллардан бери ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлари ёки ангиотензин рецепторлари антагонистлари, β-блокаторлар, минералокортикоид рецепторлари антагонистлари қўлланилади. Сўнги йилларда сакубитрил-валсартан ва глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибиторлари (ГНКТ-2и) каби дори препаратлари ҳам СЮЕ стандарт давоси таркибига киритилди [18].

СЮЕ чап қоринча қон отиб бериш фракцияси (ЧҚҚОФ) паст бўлган беморларда глюкоза-натрий котранспортори 2 ингибиторларини қўллаш юқори самара бериши аниқланди. Ҳозирги вақтда ушбу гуруҳга кирувчи дапаглифозин, эмпаглифозин, канаглифозин ва бошқа қатор препаратлар яратилган [1,2]. Лекин сўнги йилларда СЮЕ даволашда эришилган ижобий натижаларга қарамасдан ундан ўлим кўрсаткичлари ҳамон юқорилигича қолмоқда. Аксарият ҳолларда унга касалликнинг коморбидликда кечиши ва улар орасида СБК ўлимга олиб келувчи етакчи сабаблардан бири ҳисобланади.

Витамин Д нинг танқислиги СЮЕ га сабаб бўлиши ва унинг салбий оқибатлари билан боғлиқлиги тўғрисида етарли даражада маълумотлар мавжуд. Лекин ҳамон муолажаларга уни кўшиш юрак қон томир касалликларини камайтириши ҳамда СЮЕ оқибатини яхшилаши мумкинлиги ҳақида мунозарали фикрлар сақланмоқда [14].

Witham ва ҳаммуаллифларнинг [21] маълумотларига кўра муолажаларга витамин Д нинг қўшилиши ёши улуғ СЮЕ га чалинган беморлар функционал ҳолати ва ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатмаган. Аксинча Shedeed ва ҳаммуаллифлар [19] СЮЕ мавжуд ёшларда витамин Д нинг қўлланилиши юрак фаолиятининг сезиларли ижобий томонга ўзгаришига ҳамда яллиғланиш маркерларининг камайишига олиб келган.

Маълумки, яллиғланиш медиаторлари юрак қоринчалари ремоделланиши патогенезида ҳалқилувчи аҳамиятга эга ва СЮЕ оғирлик даражаси ҳамда башоратлашнинг қонзардобдаги биомаркери бў-

либ ҳисобланиши далиллар асосида тасдиқланган [12,13]. Ўтказилган қатор тадқиқотларда қондаги айланиб юрган паратгормон СЮЕ оғирлик даражаси билан бевосита боғлиқлиги унинг оғирлик даражасининг биомаркери бўлиб хизмат қилиши мумкинлиги кўрсатилган [4,5].

W.L.Jiang ва ҳаммуаллифлар [14] ўтказган метатаҳлилнинг жамланган натижаларига кўра СЮЕ мавжуд беморлар муолажаларига витамин Д нинг қўшилиши алфа-ўсма некрози омили, С-реактив оқсил ва паратгормоннинг сезиларли камайишига олиб келган. Шу сабабли улар ушбу витаминнинг СЮЕ да тавсия этилиши ҳимоя вазифасини ўтаб яллиғланиш омиллари ва паратгормонни камайтиради деган хулосага келишган.

Лекин ҳозирга қадар СЮЕ да витамин Д, β-блокаторлар, минералокортикоид рецепторлари антагонистлари, сакубитрил/валсартан, ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлари ва улар комплексига кирувчи натрий глюкозакотранспортори 2 тип ингибиторлари вакиллари билан бирга қўлланилгандаги самараси адабиётларда ёритилмаган.

#### **Тадқиқот мақсади**

Сурункали юрак етишмовчилигида қондаги фосфор, кальций, паратгормон ва витамин Д кўрсаткичлари билан буйраклар функционал ҳолати ўртасидаги боғлиқликни ҳамда уларга турли таркибли муолажалар таъсирини баҳолаш.

#### **Материал ва усуллар**

Тадқиқотга 120 нафар СЮЕ ва ФС мавжуд буйрак дисфункцияси ривожланган беморлар жалб этилди. Уларда буйрак дисфункциясини баҳолашда ананавий текшириш усули ҳисобланган зардобдаги креатинин ва унинг ёрдамида ҳисобланган коптокчалар филтрация синтезлиги (хКФТ) мезонсифатида олинди. Кузатувга жалб қилинган беморлар дастлаб олиб борилган даво муолажаларига кўра иккита асосий ва назорат гуруҳига ажратилдилар. Асосий гуруҳ 80 нафар бемордан иборат ва уларнинг ўртача ёши 66,5±5,7 га, эркаклар 43 (53,75%) - аёллар 37 (46,25%) ни ташкил этди. Улардан СЮЕ ва ФС мавжуд беморлар мос равишда 14 (17,5%) ва 66 (82,5%) гатенгбўлди. хКФТ асосий гуруҳда 1,73 м<sup>2</sup> тана сатҳига 1 дақиқада 80,6±5,5 мл га тенг бўлди.

Назорат гуруҳ 40 нафар бемордан иборат бўлиб уларнинг ўртача ёши 67,6 ± 5,5 га, эркаклар 20 (50%) ва аёллар 20 (50%) бўлиб, улар орасида СЮЕ ва ФС мавжуд беморлар мос равишда 8 (20%) ва 32 (80%) ни ташкил этди. хКФТ асосий гуруҳда 1,73 м<sup>2</sup> тана сатҳига 1 дақиқада 78,4±5,2 мл га тенг бўлди.

Тадқиқотга жалб қилинган асосий ва назорат гуруҳ беморлар олиб борилган текширишлар давомида қон зардобдаги витамин Д кўрсаткичлардан келиб чиқиб иккитадан кичик гуруҳларга ажратилдилар. Биринчи кичик гуруҳни қон зардобда витамин Д миқдори меъёрий кўрсаткичларидан камайган (вит Д≤30, нг/мл) ва иккинчи кичик гуруҳни унинг миқдори сақланган (вит Д≥30, нг/мл) беморлар ташкил қилдилар. Асосий гуруҳда 40% (32 нафар) ва назорат гуруҳида 42,5% (17 нафар) беморларда витамин-Д миқдори камайганлиги аниқланди.

Асосий гуруҳнинг витамин Д миқдори камайган беморларга СЮЕ комплекс стандарт давоси (сакубитрил-валсартан, β-блокатор, минералокортикоид рецепторлари антагонисти эплеренон, натрий глюкоза котранспортори 2 тип ингибитори эмпаглифлозин) ва витамин Д бир кунда 4000 бирлик дан 8 ҳафта давомида буюрилди. Ундан сўнг 4 ҳафта давомида 2000 бирлик ушлаб турувчи доза тавсия қилинди. Витамин Д миқдори меъёрида бўлган беморларга фақат комплекс стандарт (сакубитрил-валсартан, β-блокатор, минералокортикоид рецепторлари антагонисти эплеренон, натрий глюкоза котранспортори 2 тип ингибиторлари эмпаглифлозин) даво қўлланилди. Шу ўринда СЮЕ негизда СБК ривожланган беморларда мавжуд адабиётларда натрий глюкоза котранспортори 2 тип ингибиторлари билан витамин Д бирликда қўлланилганда уларнинг самарадорлиги тўғрисида маълумотлар эълон қилинмаганлигини кўрсатиб ўтмоқчимиз.

Назорат гуруҳидаги қон зардобиди витамин Д миқдори камайган беморларга СЮЕ комплекс стандарт давоси (сакубитрил-валсартан, β-блокатор, минералокортикоид рецепторлари антагонисти эплеренон) ва витамин Д бир кунда 4000 бирлик дан 8 ҳафта давомида буюрилди. Ундан сўнг 4 ҳафта давомида 2000 бирлик ушлаб турувчи доза тавсия қилинди. Витамин Д миқдори меъёрида бўлган беморларга фақат комплекс стандарт даво (сакубитрил-валсартан, β-блокатор, минералокортикоид рецепторлари антагонисти эплеренон) буюрилди.

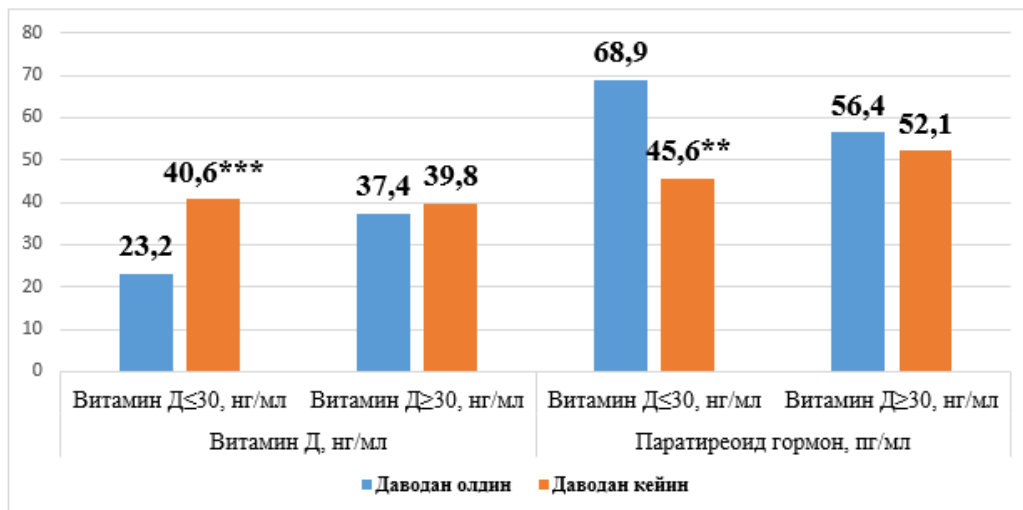
Тадқиқотга жалб этилган барча кузатувдагиларда муолажалар бошланишидан олдин ва ундан 6 ой ўтгандан кейин умумқабул қилинган лаборатор

текширувлар билан бир қаторда қон зардобиди витамин Д, паратгормон, кўрсаткичлари аниқланди. Эхокардиография ва электрокардиография ёрдамида юрак ичи гемодинамикаси, креатинин ёрдамида ҳКФТ ҳисобланиб буйрак функционал ҳолати баҳоланди.

#### Тадқиқот натижалари ва муҳокамаси

СЮЕ негизда буйраклар дисфункцияси ривожланган беморларда витамин Д, калций камайиши, аксинча фосфор ҳамда паратгормон ошишига боғлиқ равишда бошқа кўрсаткичларда ҳам ўзгаришлар кузатилиши қатор илмий изланишларда исботланганлиги келтирилган. Кузатувдаги беморларда даво муолажаларидан сўнг қон зардобиди витамин Д ва паратгормон кўрсаткичлари ҳам ўзаро солиштирма ўргандик. Қуйидаги 1-расмда асосийгуруҳ беморлардаги витамин Д ва паратгормон кўрсаткичларининг динамикада ўзгариши келтирилган.

Асосий гуруҳ беморларда витамин Д кўрсаткичларининг даво муолажаларидан кейин гуруҳлар ўртасида ўзгаришида ишончли тафовут кузатилди. Бу аввало биринчи яъни қон зардобиди витамин Д кам бўлган кичик гуруҳ беморларининг витамин Д ни қабул қилишлари билан боғлиқ. Лекин уни қабул қилмаган гуруҳда ҳам кўрсаткичлар натрий глюкоза котранспортори 2 тип ингибиторининг яллиғланишга қарши ва аъзоларни ҳимояловчи ижобий таъсири сабабли сезиларли ошиш кузатилди. Витамин Д биринчи гуруҳда  $23,2 \pm 3,6$  нг/мл дан  $40,6 \pm 2,8$  нг/мл га 1,75 марта ошди ҳамда улар ўзаро солиштирилганда юқори ишончли фарқ ( $p < 0,001$ ) аниқланди. Иккинчи гуруҳда  $37,4 \pm 6,2$  нг/мл дан  $45,6 \pm 5,3$  нг/мл га 1,06 марта кўпайди, лекин фарқ ишончли бўлмади ( $p > 0,05$ ).



1-расм. Кузатувдаги асосий гуруҳ беморлардаги витамин Д ва паратгормон кўрсаткичларининг даво муолажаларидан кейинги ўзгариши. Изох. \* - даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончлилиги: \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .

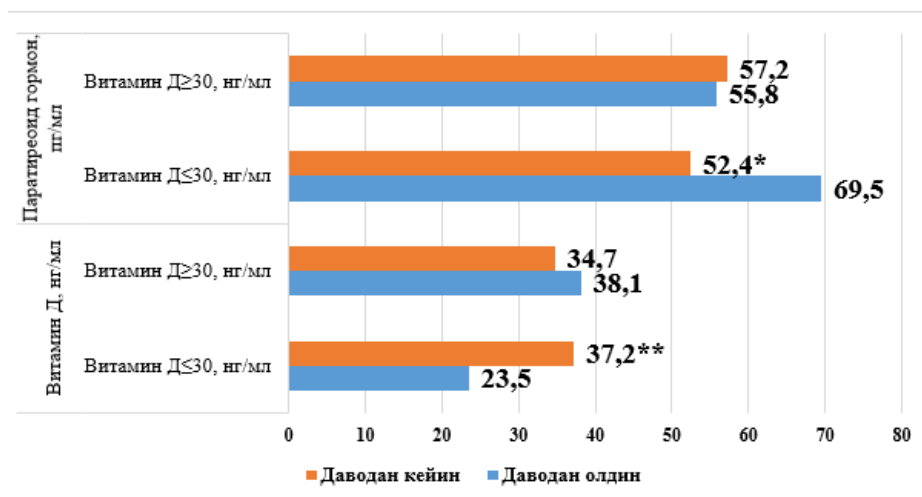
Паратгормон кўрсаткичлари ҳам витамин Днинг ўзгаришига мос равишда яхшиланганлиги қайд этилди. Муолажалардан олдин унинг миқдори витамин Д паст бўлган кичик гуруҳда  $68,9 \pm 6,2$  пг/мл ва кейин  $45,6 \pm 5,4$  пг/мл ни ташкил этиб, 1,5 мартага камайди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ ( $p < 0,01$ ) қайд этилди. Витамин Д кўр-

саткичлари меъёрида бўлган кичик гуруҳда  $56,4 \pm 5,2$  дан  $52,1 \pm 4,2$  пг/мл га камайди аммо ишончли фарқ ( $p > 0,05$ ) кузатилмади.

Назорат гуруҳида ҳам комплекс муолажаларга витамин Д қўшиб ўтказилган кичик гуруҳда даводан сўнг сезиларли ижобий ўзгаришлар аниқланди. Аксинча фақат стандарт даво қабул қилган кичик

гурӯҳда унинг миқдори динамикада бироз камай-

ганлиги қайд этилди. Қуйидаги 2-расмда олинган натижалар келтирилган.



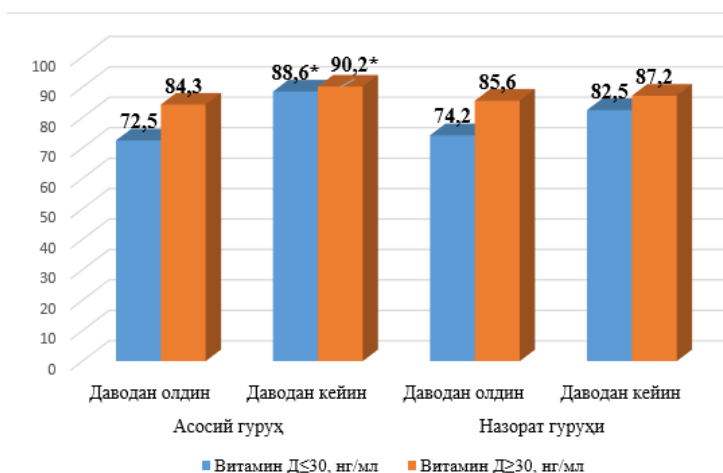
2-расм. Кузатувдаги назорат гуруҳидаги беморларда витамин Д ва паратгормон кўрсаткичларининг даво муолажаларидан кейинги ўзгариши. Изоҳ. \* - даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$

Витамин Д кўрсаткичлари биринчи кичик гуруҳда  $23,5 \pm 5,4$  нг/мл дан  $37,2 \pm 3,6$  нг/млга 36,8% га яхшиланди ва ижобий ўзгариш ( $p < 0,01$ ) аниқланди. Иккинчи кичик гуруҳда эса унинг миқдори аксинча  $38,1 \pm 6,3$  нг/мл дан  $34,7 \pm 4,8$  нг/мл га камайди ( $p > 0,05$ ) ва фарқлар ишончли бўлмади.

Паратиреоид гормон кўрсаткичи витамин Д қабул қилган кичик гуруҳда даводан олдин  $69,5 \pm 8,0$  ва кейин  $52,4 \pm 6,7$  пг/мл ни ташкил этди ва ишончли фарқ ( $p < 0,05$ ) қайд этилди. Иккинчи яъни фақат стандарт даво қабул қилган кичик гуруҳда унинг миқдори даво муолажаларидан кейин  $55,8 \pm 5,5$  дан  $57,2 \pm 6,2$  пг/мл га ошди ( $p > 0,05$ ) ва ишончли ўзгариш кузатилмади.

Назорат гуруҳида олинган натижалар шуни кўрсатдики СЮЕ мавжуд буйрак дисфункцияси ривожланган беморларга муолажалар буюришда нафақат уларни кардио балки нефропротектив таъсир қилишини ҳам инobatга олиш лозим. Уларнинг нефропротектив таъсири буйраклардаги оксидатив стрессли яллиғлашиш ва фиброз жараёнларини пасайтириб СБК ривожланишини барқарорлаштиради.

Шунингдек, беморларда ўтказилган комплекс даво муолажаларининг буйракларнинг функционал ҳолатига таъсири ҳам ўрганилди. Қуйидаги 3-асмда креатинин ва унинг ёрдамида ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлигининг муолажалардан кейинги ўзгаришлари келтирилган.



3-расм. Асосий ва назорат гуруҳ беморларда муолажалардан кейинги коптокчалар филтрацияси тезлиги кўрсаткичлари. Изоҳ. \* - даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги: \* -  $p < 0,05$ .

Коптокчалар филтрацияси тезлиги асосий гуруҳнинг витамин Д паст бўлган беморларида даводан кейин  $72,5 \pm 5,2$  дан  $1,73$  м<sup>2</sup> тана сатҳига 1 дақиқада  $88,6 \pm 5,6$  млга яхшиланди ва ишончли фарқ ( $p < 0,05$ ) кузатилди. Унинг миқдори меъёрида бўлган гуруҳида  $84,3 \pm 6,8$  дан  $1,73$  м<sup>2</sup> тана сатҳига 1 дақиқада  $90,2 \pm 6,4$

млга ошди ( $p < 0,05$ ). Назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар мос равишда биринчи кичик гуруҳда  $74,2 \pm 5,4$  дан  $1,73$  м<sup>2</sup> тана сатҳига 1 дақиқада  $82,5 \pm 6,2$  млга иккинчи кичик гуруҳда  $85,6 \pm 7,5$  дан  $1,73$  м<sup>2</sup> тана сатҳига 1 дақиқада  $87,2 \pm 6,9$  млга юқорилади. Лекин иккала гуруҳда ҳам ишончли фарқ ( $p > 0,05$ ) аниқланмади.

Қон зардобидаги креатинин миқдори асосий гуруҳда витамин Д кам бўлган беморларда комплекс стандарт даво муолажаларидан сўнг  $98,2 \pm 7,4$  дан  $72,6 \pm 5,3$  мкмоль/л га юқори ишончли фарқ ( $p < 0,01$ ) билан кайди. Иккинчи яъни витамин Д кўрсаткичи меърида бўлганларда  $84,1 \pm 8,7$  дан  $70,4 \pm 6,2$  мкмоль/л га кайди ва ишончли фарқ ( $p < 0,01$ ) кузатилди. Назорат гуруҳида даводан олдин иккала кичик гуруҳда мос равишда  $97,5 \pm 9,6$  ва  $82,4 \pm 9,2$  мкмоль/л ни ташкил этган бўлса, унинг миқдори даводан кейин  $85,4 \pm 8,7$  ҳамда  $80,4 \pm 7,6$  мкмоль/л гача яхшиланди. Лекин гуруҳлар ўртасида ишончли фарқ ( $p > 0,05$ ) қайд этилмади.

#### Хулоса

1. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд буйрак дисфункцияси ривожланган беморларда қон зардобида витамин Д кўрсаткичларини аниқлаш ва унинг ёрдамида даво муолажаларини мувофиқлаштириш буйракларда патологик жараёнлар ривожланишини сусайтиради ҳамда унинг фаолияти яхшиланишига олиб келади.

2. Буни тадқиқотимиздаги асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда даво муолажаларига эмпаглифлозин билан витамин Д препаратини биргаликда буюриш орқали олинган натижалар тасдиқлайди.

#### Адабиётлар

1. Кобалава Ж.Д., Медовщиков В.В., Ешниязов Н.Б. На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF // Рос. кардиол. журн. – 2020. – Т. 25, №5. – С. 71-80.

2. Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, №1. – С. 75-84.

3. Нестеров В.С., Урванцева И.А., Воробьев А.С. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения // Леч. врач. – 2018. – №7. – С. 11.

4. Altay H., Colkesen Y. Parathyroid hormone and heart failure: novel biomarker strategy // Endocrinol. Metab. Immune Dis. Drug Targets. – 2013. – Vol. 13. – P. 100-104.

5. Altay H., Zorlu A., Binici S. et al. Relation of serum parathyroid hormone level to severity of heart failure // Amer. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 109. – P. 252-256.

6. Beggs S.A., McDonagh T.F., Roy S. Chronic heart failure: epidemiology, investigation and management Gardner // Heart Muscle Dis. – 2022. – Vol. 50, Issue 8. – P.479-486.

7. Briasoulis A., Androulakis E., Christophides T. et al. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure // Heart Fail. Rev. – 2016. – Vol. 21, №2. – P. 169-176.

8. Courbebaisse M., Lanske B. Biology of fibroblast growth factor 23: from physiology to pathology // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2018. – Vol. 8. – P. a031260.

9. Ernazarov M., Gadaev A., Turakulov R. Early diagnostics of cardiogenic liver damage in patients with chronic heart failure and estimation of the effectiveness of treatment with liverin // InterConf.-2021. – Vol. 2021.

10. Fontes J.A., Rose N.R., Cihakova D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure // Cytokine. – 2015. – Vol. 74, №1. – P.62-68.

11. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology // Cardiovasc Res. – 2023. – Vol. 119, №6. – P. 1453.

12. Gullestad L., Ueland T., Vinge L.E. et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers // Cardiology. – 2012. – Vol. 122. – P. 23-35.

13. Hartupee J., Mann D.L. Positioning of inflammatory biomarkers in the heart failure landscape // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2013. – Vol. 6. – P. 485-492.

14. Jiang W.L., Gu H.B., Zhang Y.F. et al. Vitamin D Supplementation in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // Clin. Cardiol. – 2016. – Vol. 39, №1. – P. 56-61.

15. Kristal-Boneh E., Froom P., Harari G., Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men // Hypertension. – 1997. – Vol. 30 №5. – P. 1289-1294.

16. Liu L.C.Y., Voors A.A., van Veldhuisen D.J. et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients // Europ. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, №6. – P. 619-625.

17. Liu X., Baylin A., Levy P.D. Vitamin D deficiency and insufficiency among US adults: prevalence, predictors and clinical implications // Brit. J. Nutr. – 2018. – Vol. 119. – P. 928-936.

18. Ponikowski P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Europ. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18, №8. – P. 891-975.

19. Shedeed S.A. Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure // Pediatr. Cardiol. – 2012. – Vol. 33. – P. 713-719.

20. von Haehling S., Lainscak M., Springer J., Anker S.D. Cardiac cachexia: a systematic overview // Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 121. – P. 227-252.

21. Witham M.D., Crighton L.J., Gillespie N.D. et al. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial // Circ. Heart Fail. – 2010. – Vol. 3. – P. 195-201.

22. Zipes D.P. Warning: the short days of winter may be hazardous to your health // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1590-1592.

#### СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИ БИЛАН КЕЧГАНДА ВИТАМИН Д ВА ПАРАТГОРМОН КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ЎЗГАРИШИ ВА УНГА КОМПЛЕКС МУОЛАЖАЛАР ТАЪСИРИ

Қучкоров Ш.Ш., Гадаев А.Г.

**Мақсад:** сурункали юрак етишмовчилигида қондаги фосфор, кальций, паратгормон ва витамин Д кўрсаткичлари билан буйраклар функционал ҳолати ўртасидаги боғлиқликни ҳамда уларга турли таркибли муолажалар таъсирини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** тадқиқотда сурункали юрак етишмовчилиги ва оғир буйрак дисфункцияси бўлган ФК бўлган 120 бемор, қабул қилинган даволанишга қараб, асосий ва назорат гуруҳларига бўлинган. Асосий гуруҳга 80 нафар бемор (ўртача ёши  $66,5 \pm 5,7$  ёш), шу жумладан 43 (53,75%) эркак ва 37 (46,25%) аёл кирди. Назорат гуруҳи 40 бемордан иборат еди (ўртача ёш  $67,6 \pm 5,5$  ёш), улардан 20 (50%) эркаклар ва 20 (50%) аёллар. **Натижалар:** сурункали юрак етишмовчилиги ва буйракнинг оғир дисфункцияси бўлган, стандарт даволанишини олган беморларда натрий глюкоза ингибитори 2-тоифа эмпаглифлозин ва Д витаминини қўшимча киритиш билан буйраклардаги патологик жараённинг ривожланишининг секинлашини ва уларнинг фаолияти яхшиланиши кузатилди. **Хулоса:** сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд бўлганда, эмпаглифлозин билан Д витамини препаратини қўллаш даволаш самарадорлигини оширади.

**Калит сўзлар:** сурункали юрак етишмовчилиги, Д витамини, гломеруляр филтрация тезлиги.



## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕМЕНТАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРОВОДИМОГО У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА

Мухамеджанова Н.И., Абдурахимова Л.А., Каримова Н.М., Плугарь В.И., Мухамеджанова Д.И.

## REVMATOID ARTRITLI BEMORLARDA QO'SHIMCHA DAVOLASHNING GEMOSTAZ PARAMETRLARIGA TA'SIRI

Muxamedjanova N.I., Abdurahimova L.A., Karimova N.M., Plugar V.I., Mukhamedjanova D.I.

## INFLUENCE ON HEMOSTASIS INDICATORS OF COMPLEMENTARY TREATMENT CONDUCTED IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Mukhamedjanova N.I., Abdurakhimova L.A., Karimova N.M., Plugar V.I., Mukhamedjanova D.I.

Ташкентский международный университет Кумё

**Maqsad:** artikulyar (tizimli) ko'rinishlari, shu jumladan vaskulit bilan og'rigan RA bemorlarida dorivor zuluk sekretsiasining endotelial gemostaz holatiga, gemostazning ayrim ko'rsatkichlariga ta'sirini baholash. **Material va usullar:** bemorlarda hirudoterapiyaning qon gemostaziga ta'sirini baholash nazorat ostida ishda o'tkazildi. "M-Clinic" MMKda ambulator davolanayotgan 35 nafar fuqaro tibbiy ko'rikdan o'tkazildi. Bemorlar ikki guruhga bo'lingan: 1-guruhdagi 16 bemor asosiy terapiya, 2-guruhdagi 19 bemor qo'shimcha ravishda har kuni 5 seans miqdorida hirudoterapiya oldi. **Natijalar:** hirudoterapiya kursidan so'ng revmatoid artritli bemorlarda sezilarli ta'sirlar qayd etildi. Hirudoterapiya koagulyatsion gemostazning ba'zi ko'rsatkichlariga va normallashtirilgan endotelial funktsiyaga ijobiy ta'sir ko'rsatdi. Hirudoterapiya kursidan so'ng bemorlarda qondagi fibrinogen darajasining sezilarli darajada pasayishi va faol qisman tromboplastin vaqtining ko'payishi kuzatildi. **Xulosa:** olingan ma'lumotlar hirudoterapiya fonida yallig'lanish jarayonining faolligining pasayishi va gemostaz jarayonlarining normallashtirishini ko'rsatadi.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, hirudoterapiya, gemostaz.

**Objective:** To evaluate the effect of medicinal leech secretion on the state of endothelial hemostasis, some hemostasis indices in patients with RA with extra-articular (systemic) manifestations, including vasculitis. **Material and methods:** The effect of hirudotherapy on hemostasis indices in patients' blood was evaluated during a controlled study. 35 people who were undergoing outpatient treatment at the MMC "M-clinic" were examined. The patients were divided into two groups: 16 patients of the 1st group received basic therapy, 19 patients of the 2nd group additionally underwent hirudotherapy in the amount of 5 sessions every other day. **Results:** After a course of hirudotherapy, reliable effects were registered in patients with rheumatoid arthritis. Hirudotherapy had a positive effect on some indicators of coagulation hemostasis, normalized endothelial function. After a course of hirudotherapy, patients showed a reliable decrease in the level of blood fibrinogen and an increase in active partial thromboplastin time. **Conclusions:** The obtained data indicate a decrease in the activity of the inflammatory process and normalization of hemostasis processes against the background of hirudotherapy.

**Key words:** rheumatoid arthritis, hirudotherapy, hemostasis.

В последние годы наблюдается повышение интереса к альтернативным методам лечения различных терапевтических заболеваний, что связано с недостаточной эффективностью стандартных терапевтических подходов к лечению ряда заболеваний и относительно высокой вероятностью развития различных осложнений, вызванных медикаментозным лечением. Альтернативные методы лечения описываются термином «комплементарная медицина» (от лат. complementum – дополнение), под которым понимают совокупность методов и видов лечения, дополняющих официально признанные [2]. С этим термином во многом связаны понятия «альтернативная медицина», «традиционная медицина», «народная медицина» и пр.

Следует отметить, что комплементарная медицина включает как лечебные, так и профилактические мероприятия. С комплементарной медициной часто связывают термин «натуропатия», под которым понимают методы профилактики и лечения заболеваний с использованием природных факторов [1,2].

Одним из наиболее часто используемых и известных методов комплементарной медицины яв-

ляется гирудотерапия – лечение различных заболеваний с использованием медицинских пиявок (*Hirudo medicinalis*). Наиболее подробно изучены эффекты самого известного вещества в составе слюны медицинской пиявки – гирудина, который по своей структуре относится к группе гомологичных пептидов. Гирудин является специфическим ингибитором тромбина и при соединении с последним образует неактивный прочный комплекс, блокируя превращение фибриногена в фибрин [10].

Возможности гирудотерапии при аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани до конца не изучены. Ревматоидный артрит (РА) – заболевание, поражающее в основном лиц молодого возраста, характеризующееся агрессивностью течения, неуточненностью этиопатогенеза [11]. Распространенность РА в популяции колеблется от 0,5 до 1%, через 10-15 лет от начала болезни около 90% пациентов теряют трудоспособность, а 1/3 становится инвалидами, более 25% больных нуждаются в дорогостоящем консервативном или оперативном лечении [13].

Для РА характерно разнообразие вариантов начала заболевания. В большинстве случаев заболевание начинается с полиартрита, реже с моно- и олигоартрита. Патологию сердечно-сосудистой системы при РА обычно связывают как с формированием макро- и микрососудистых изменений (васкулит, фиброз, гиалиноз и фибриноидный некроз), так и с развитием ревматоидного миокардита, гранулематозного эндокардита и кардиосклероза [3,4].

Свой весомый вклад вносит и коморбидная патология в виде изменений сосудистой стенки у больных РА, формирующихся при атеросклерозе и артериальной гипертензии [5,6]. В генезе эндотелиальной дисфункции при РА основная роль принадлежит прямому поражению сосудов, в основе которого лежит иммунное воспаление [6,14]. Имеются единичные данные, указывающие на роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе РА [9], вместе с тем, механизмы эндотелиальной дисфункции, способы патогенетической коррекции до сих пор остаются плохо изученными.

Несмотря на комплексность подходов к коррекции расстройств у больных РА, основным методом лечения является медикаментозное, которое зачастую имеет множество побочных эффектов, осложнений, отличается высокой стоимостью лечения, формированием резистентности к препаратам.

Гирудотерапия стала чаще использоваться в ревматологической практике как метод, характеризующийся поливалентным действием, безопасный и экономически выгодный.

#### Цель исследования

Оценка влияния секрета медицинской пиявки на состояние гемостаза эндотелия [12], некоторые показатели гемостаза у больных РА с внесуставными (системными) проявлениями, в том числе васкулитами.

#### Материал и методы

Обследованы 35 человек, находившихся на амбулаторном лечении в ММЦ «М-клиника».

Оценка влияния гирудотерапии на показатели гемостаза крови пациентов проводилась в ходе контролируемого исследования. Состояние гемостаза оценивали на гемостазиологическом анализаторе фирмы Sysmex (Япония). Биоматериалы на исследование получали натощак в вакуумные контейнеры с наполнителем 3,2% цитратом натрия.

Пациенты были разделены на две группы: 16 больных 1-й группы получали базисную терапию, у 19 больных 2-й группы дополнительно проводилась гирудотерапия в количестве 5 сеансов через день.

Для оценки динамики некоторых показателей гемостаза у всех больных до и после лечения исследовалось время свертывания крови, длительность кровотечения, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), уровень фибриногена.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи электронных таблиц Excel 2000 для Windows, применялся t-критерий Стьюдента.

#### Результаты и обсуждение

До начала лечения у 69,1% пациентов обеих групп отмечалась гиперкоагуляция: укорочение АЧТВ, уменьшение протромбинового времени, увеличение уровня фибриногена. При изучении динамики показателей гемостаза на фоне проводимого лечения было установлено, что при включении в комплексную терапию РА гирудотерапии происходила нормализация некоторых показателей гемостаза: достоверно удлинялось АЧТВ (в 1,5 раза), уменьшался уровень фибриногена (в 1,25 раза). В группе больных, получавших только базисную терапию, достоверного улучшения показателей гемостаза не зарегистрировано (табл. 1, 2).

Таблица 1

Показатели гемостаза у больных РА, получавших базисную терапию

Показатель	Референсное значение	Число больных, n=16
МНО, %	0,85-1,25	$\frac{1,48 \pm 0,65}{2,31 \pm 0,63^*}$
АЧТВ, с	21,5-32,65	$\frac{25,54 \pm 2,5}{34,02 \pm 5,1^*}$
Фибриноген, г/л	2,0-4,0	$\frac{0,94 \pm 0,42}{0,73 \pm 0,29^*}$
ПТИ, %	75-135	$\frac{95,89 \pm 12,6}{97,87 \pm 9,9^*}$

Примечание. В числителе данные до, в знаменателе – после лечения. \* –  $p < 0,05$ .

Наблюдаемая при РА гиперкоагуляция тесно взаимосвязана с эндотелиальной дисфункцией и воспалением. Нами продемонстрирована высокая клиническая эффективность и положительные эффекты гирудотерапии на состояние эндотелия и гемостаз у больных ревматоидным артритом. По ре-

зультатам исследования после курса гирудотерапии наблюдалось статистически значимое улучшение. Очевидно, что данные факты могут свидетельствовать об уменьшении активности воспалительного процесса и нормализации процессов гемостаза на фоне гирудотерапии.

Показатели гемостаза у больных РА, получавших базисную и гирудотерапию

Показатель	Референсное значение	Число больных, n=19
МНО, %	0,85-1,25	$1,46 \pm 0,45$ $3,4 \pm 10,69^*$
АЧТВ, с	21,5-32,65	$21,5 \pm 32,65$ $31,24 \pm 6,1^*$
Фибриноген, г/л	2,0-4,0	$0,83 \pm 0,12$ $0,63 \pm 0,19^*$
ПТИ, %	75-135	$94,34 \pm 5,1$ $93,1 \pm 4,0^*$

Примечание. То же, что и к табл. 1.

### Литература

1. Василенко А.М. Комплементарная медицина: пора определиться в терминологии // Вестн. восст. мед. – 2009. – №2. – С. 16-20.
2. Василенко А.М., Шарипова М.М., Лузина К.Э. Комплементарная медицина в современном здравоохранении // Вестн. Росздравнадзора. – 2011. – №2. – С. 67-72.
3. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экол. человека. – 2008. – №6. – С. 58-68.
4. Жернов В.А., Зубаркина М.М. Медицинская реабилитация гиперлипидемий // Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т. 15, №1-4. – С. 369-370.
5. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2014 г. № 310. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru> (дата обращения: 08.04.2015).
6. Использование метода гирудотерапии в практическом здравоохранении: Методические рекомендации. – М., 2002. – 78 с.
7. Кузнецова Л.П. Гирудотерапия в лечении хронической сердечной недостаточности у больных ИБС с нормальным и повышенным артериальным давлением: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 29 с.
8. Кузнецова Л.П., Люсов В.А., Волов Н.А. и др. Место гирудотерапии в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности // Рос. кардиол. журн. – 2008. – №2. – С. 28-30.
9. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г. и др. Растворимые молекулы адгезии при ревматоидном артрите // Тер. арх. – 1999. – №5. – С. 17-19.
10. Насонов Е.Л., Сура В.В. Взаимосвязь аутоиммунной и иммунокомплексной патологии: Современное состояние проблемы // Тер. арх. – 1989. – №10. – С. 4-10.
11. Пospelова М.Л. Возможности гирудотерапии пациентов со стенозами и окклюзиями артерий шеи и мозга // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2010. – №2. – С. 72-75.
12. Пospelова М.Л. Влияние гирудотерапии на состояние липидного спектра крови у пациентов с гемодинамически значимыми атеросклеротическими поражениями артерий шеи и мозга // Соврем. пробл. науки и образования. – 2011. – №6. – С. 15.
13. Пospelова М.Л., Барнаулов О.Д. Влияние гирудотера-

пии на показатели плазменного звена гемостаза у пациентов с тромбозом окклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий и без таковых // Фундамент. иссл. – 2012. – №10. – С. 99-102.

14. Hladovek A. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol. Bohemoslovaca. – 1978. – Vol. 27. – P. 140-144.

### ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕМЕНТАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРОВОДИМОГО У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА

Мухамеджанова Н.И., Абдурахимова Л.А., Каримова Н.М., Плугарь В.И., Мухамеджанова Д.И.

**Цель:** оценка влияния секрета медицинской пиявки на состояние гемостаза эндотелия, некоторые показатели гемостаза у больных РА с внесуставными (системными) проявлениями, в том числе васкулитами. **Материал и методы:** оценка влияния гирудотерапии на показатели гемостаза крови пациентов проводилась в ходе контролируемого исследования. обследованы 35 человек, находившихся на амбулаторном лечении в ММЦ «М-клиника». Пациенты были разделены на две группы: 16 больных 1-й группы получали базисную терапию, у 19 больных 2-й группы дополнительно проводилась гирудотерапия в количестве 5 сеансов через день. **Результаты:** после курса гирудотерапии у больных ревматоидным артритом зарегистрированы достоверные эффекты. Гирудотерапия положительно влияла на некоторые показатели коагуляционного гемостаза, нормализовала эндотелиальную функцию. После курса гирудотерапии у пациентов отмечалось достоверное снижение уровня фибриногена крови и увеличение активного частичного тромбопластинового времени. **Выводы:** полученные данные свидетельствуют об уменьшении активности воспалительного процесса и нормализации процессов гемостаза на фоне гирудотерапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, гирудотерапия, гемостаз.



**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПРИ ПОДАГРЕ**

Набиева Д.А., Ташпулатова М.М.

**PODAGRA BILAN OG'RIGAN ERKAKLAR VA AYOLLARDAGI KLINIK VA LABORATORIYA KO'RSATKICHLARI**

Nabiyeva D.A., Tashpulatova M.M.

**CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN MEN AND WOMEN WITH GOUT**

Nabiyeva D.A., Tashpulatova M.M.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** ayol va erkak bemorlarda podagraning klinik-laborator kechish xususiyatlarini baholash. **Material va usullar:** madqiqotga Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasi revmatologiya va kardio-revmatologiya bo'limida 2022-yilda tekshiruvdan o'tgan 80 nafar podagra (69 erkak va 11 ayol) bemor ishtirok etdi. Asosiy guruhni ayollar, taqqoslash guruhini erkaklar tashkil etdi. Ayollarning o'rtacha yoshi  $61,7 \pm 0,5,1$  yoshni, erkaklarniki  $59,9 \pm 8,6$  yoshni, ayollarda kasallikning davomiyligi  $5,2$  yoshni, erkaklarniki  $6,1$  yoshni tashkil etdi. **Natijalar:** ayollarda gut og'irroq kechadi; Ular erkaklarnikiga qaraganda 2-toifa qandli diabet, surunkali buyrak kasalligi va yuqori xolesterindan aziyat chekishadi; Ayollar erkaklarnikiga qaraganda ko'proq diuretiklarni qabul qilishadi va spirtli ichimliklarni kamroq ichishadi. **Xulosa:** podagra bilan og'rigan bemorlarda qo'shimcha patologiyaning keng tarqalishi va birga yuradigan kasalliklarsiz podagraning alohida holatlari uning yuqori komorbidligi faktini yana bir bor tasdiqlaydi.

**Kalit so'zlar:** podagra, ayollar, erkaklar, artrit, tofus.

**Objective:** To evaluate the clinical and laboratory features of gout in female and male patients. **Material and methods:** The study included 80 patients with gout (69 men and 11 women) examined in 2022 in the Department of Rheumatology and Cardiorheumatology of the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy. The main group consisted of women, the comparison group - men. The average age of women was  $61.7 \pm 0.5.1$  years, men -  $59.9 \pm 8.6$  years, the duration of the disease in women was 5.2 years, in men - 6.1 years. **Results:** Women have a more severe form of gout; they suffer from type 2 diabetes, chronic kidney disease, and high cholesterol more often than men; Women take diuretics more often than men and drink less alcohol. **Conclusions:** The widespread detection of concomitant pathology in patients with gout and isolated cases of gout without concomitant diseases once again confirm the fact of its high comorbidity.

**Key words:** gout, women, men, arthritis, tophi.

Распространенность подагры в мире в последние десятилетия продолжает расти [11]. Подагра является одним из самых частых заболеваний суставов у лиц старше 40 лет. Заболевают подагрой преимущественно мужчины среднего возраста, пик заболеваемости у мужчин приходится на возраст 40-50 лет, у женщин – 60 лет и старше [1]. Частота подагрического артрита составляет 5-28 случаев на 1000 мужчин и 1-6 случаев на 1000 женщин, а количество новых случаев в год – соответственно, 1-3 на 1000 мужчин и 0,2 на 1000 женщин. Соотношение мужчин и женщин в среднем равно 7:1 [12].

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [6]. Рост заболеваемости подагрой среди лиц молодого и среднего возраста обусловлен большой распространенностью внешнесредовых факторов, ассоциированных с подагрой. Доказано, что риск развития подагры достоверно увеличивает неконтролируемый прием диуретиков [3], салицилатов [5], алкоголя [12], продуктов, богатых пуринами [4], фруктозой [2].

В настоящее время подагра по праву рассматривается с позиций полиморбидной патологии, характеризующейся не только поражением опорно-двигательного аппарата и почек. Установлено,

что индекс коморбидности при подагре значительно превышает таковой при других заболеваниях [7]. Данные многочисленных клинических исследований показали высокую распространенность среди больных подагрой артериальной гипертензии (40-64%), избыточной массы тела и ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов [9]. Описаны механизмы влияния гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР) на изменение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. С другой стороны, ГУ может самостоятельно потенцировать развитие артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и ИР [8].

Учитывая рост заболеваемости подагрой среди лиц молодого и среднего возраста, проблема ранней диагностики и выявления новых предикторов заболевания является предметом интенсивного изучения [10].

**Цель исследования**

Оценка клинико-лабораторных показателей при подагре у больных женского и мужского пола.

**Материал и методы**

В исследование включены 80 больных подагрой (69 мужчин и 11 женщин), обследованных в 2022 г. в отделении ревматологии и кардиоревматологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Основную группу составили женщины, группу сравнения - мужчины. Средний возраст женщин –  $61,7 \pm 0,5,1$  года, мужчин –  $59,9 \pm 8,6$  года,



длительность заболевания у женщин – 5,2 года, у мужчин – 6,1 года.

### Результаты исследования

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от пола представлена в таблице 1.

Таблица 1

#### Сравнительная характеристика клинических особенностей течения подагры в зависимости от пола

Группа больных	Мужчины, n=69	Женщины, n=11	p
Возраст пациентов, лет	53,8 [41,6; 66,2]	54,2 [43,8; 72,5]	0,09
Средний возраст дебюта подагры, лет	41,5 [34,5; 52,4]	52,4 [49,8; 64,2]	0,001
Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л	522,0 [443,0; 511,0]	618 [553,0; 602,5]	0,02
Уровень МК мочи, мкмоль/л	3680 [2930; 4670]	4257 [3420; 5062]	0,3
Количество пораженных суставов	5 [3,0; 7,0]	6,0 [3,0; 7,0]	0,2
Количество атак в год	7 [5,0; 8,0]	6,0 [4,0; 7,0]	0,5
Медиана длительности течения артрита, дни	12,0 [7,0; 16,0]	18,0 [7,0; 24,0]	0,0017
Интенсивность боли по ВАШ, мм	65,0 [50,5; 72,0]	62,5 [49,0; 75,0]	0,058

**Примечание.** p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой.

Согласно полученным данным, в группе женщин отмечался более высокий уровень мочевой кислоты – 618 [553,0; 602,5] мкмоль/л против 522,0 [443,0; 511,0] мкмоль/л у мужчин,  $p=0,02$ ). У мужчин подагра дебютировала раньше, чем у женщин – соответственно в 41,5 [34,5; 52,4] и 52,4 [49,8; 64,2] года, у мужчин она отличалась более длительным течением заболевания – 5,7 [1,5; 12] против 4,2 [2; 6,5] года у женщин ( $p=0,01$ ).

При анализе клинических вариантов начала заболевания установлено, что у преобладающего большинства мужчин (48; 69%) имело место классическое начало заболевания (интенсивные боли в I плюснефаланговом суставе большого пальца стопы), и только у 31% мужчин дебют подагры имел атипичную картину. В то же время среди женщин классический вариант наблюдался у 28,6%, а у 71,4% отмечались атипичные формы дебюта, в преобладающем большинстве (42,8%) – ревматоидноподобный вариант ( $p=0,004$ ). Тофусы у женщин формировались значительно раньше, чем у мужчин – соответственно через 2,5 [1,5; 6] и 5 [3; 12] лет ( $p<0,001$ ) и чаще локализовались в области суставов кистей, межфаланговых суставов стоп, у мужчин – над областью крупных суставов (коленных, голеностопных, локтевых).

Продолжительность первого приступа артрита у женщин составила 18 [7; 24] суток, у мужчин – 12 [7; 16] суток ( $p=0,0017$ ).

При сборе анамнеза обращал на себя внимание тот факт, что 42,5% мужчин указывали на наличие подагры у кровных родственников (брат, отец, дед), тогда как в группе женщин особых указаний на семейный анамнез не было.

При изучении анамнеза заболевания нами проведен также анализ получаемой пациентами гипоурикемической терапии. Среди пациентов, включенных в исследование, регулярно принимали аллопуринол 33,7%, несистемный прием препарата отмечали 15% опрошенных, 40% больных базисную терапию аллопурино-

лом не получали, а 11,3% использовали аллопуринол для купирования обострения подагрического артрита (табл. 2). Доза принимаемого аллопуринола варьировала от 50 до 300 мг. Эффективность принимаемой терапии отмечали только 22% обследованных. Большая приверженность терапии отмечалась у женщин.

Таблица 2

#### Распределение больных подагрой в зависимости от приема аллопуринола

Прием аллопуринола	Число больных, абс. (%)
Регулярный	27 (33,7)
Нерегулярный	12 (15)
Отсутствие терапии	32 (40)
Прием аллопуринола с целью купирования подагрического артрита	9 (11,3)
Всего	80 (100)

Учитывая частое развитие подагры на фоне имеющихся обменных нарушений и заболеваний, в частности метаболического синдрома, который вносит свой неблагоприятный вклад в развитие и прогрессирование поражения многих органов и систем у больных подагрой, при обследовании пациентов оценивалось наличие избыточной массы тела. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по общепринятой методике (масса тела, кг/(рост, м)<sup>2</sup>). Окружность талии у пациентов с ИМТ больше 25 кг/м<sup>2</sup> составила 118,4±16,4 см. Установлено, что 72 (90%) пациента имели избыточную массу тела или ожирение (табл. 3).

В ходе сбора анамнеза уточняли провоцирующие факторы обострения артрита. В половине случаев причиной повторных атак подагрического артрита явилось нарушение рекомендованной низкопуриновой диеты и алкоголя, реже – переохлаж-

дение, физические нагрузки и травмы, простудные заболевания, прием ряда лекарственных препаратов, 5% пациентов не смогли указать причину обострения заболевания (табл. 4).

Более половины пациентов (70; 87,5%) имели различную сопутствующую патологию. Структура сопутствующих заболеваний представлена в таблице 5. Пациенты с сопутствующими заболеваниями в стадии обострения из исследования исключались.

**Таблица 3**  
**Распределение пациентов в зависимости от индекса массы тела**

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Число больных, абс. (%)
Менее 25	8 (10)
25-29,9	34 (42,5)
30-39,9	38 (47,5)
Всего	80 (100)

**Таблица 4**  
**Распределение больных подагрой по наличию провоцирующих факторов**

Провоцирующий фактор	Число больных, абс. (%)
Погрешности в диете	42 (52,5)
Прием алкоголя	12 (15)
Травмы	5 (6,25)
Температурный фактор (сауна, баня)	6 (7,5)
Физические нагрузки	7 (8,75)
Различные простудные и инфекционные заболевания	4 (5)
Прием лекарственных препаратов (диуретики)	1 (1,25)
Без видимой причины	3 (3,75)
Сочетанное влияние нескольких факторов (алкоголь, диета, температурный фактор)	28 (35)

**Таблица 5**  
**Структура сопутствующей патологии у пациентов с подагрой**

Нозологическая форма	Число больных, абс. (%)	% в структуре сопутствующей патологии, n=70
Хронический пиелонефрит без нарушения функции почек	7 (8,75)	10
Остеохондроз	24 (30)	34,2
Хронический гастрит	14 (17,5)	20
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	2 (2,5)	2,8
Хронический панкреатит	12 (15)	17
Хронический калькулезный и некалькулезный холецистит	8 (10)	11,4
Хроническая обструктивная болезнь легких	11 (13,75)	15,7
Артериальная гипертензия	70 (87,5)	100
Сахарный диабет 2-го типа	6 (7,5)	8,6
Преддиабет (НТГ и НГН)	6 (7,5)	8,6
ИБС без тяжелой сердечной недостаточности	24 (30)	34,3

**Примечание.** Сумма параметров превышает 100%, т.к. некоторые пациенты имели несколько сопутствующих заболеваний.

Широкое выявление в различных сочетаниях сопутствующей патологии у пациентов с подагрой и единичные случаи подагры без сопутствующих заболеваний еще раз подтверждают факт ее высокой коморбидности.

При общем клиническом обследовании (общие анализы крови, мочи, ЭКГ) отклонений от нормы ни у одного пациента не обнаружено.

Показатели липидного обмена имели отклонения от общепринятых норм, но достоверных различий в группах мужчин и женщин, а также в различ-

ных возрастных группах не наблюдалось: уровни холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) превышали норму, а холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) оставались в пределах оптимальных значений (табл. 6).

#### **Заключение**

Широкое выявление в различных сочетаниях сопутствующей патологии у пациентов с подагрой и единичные случаи подагры без сопутствующих заболеваний еще раз подтверждают факт ее высо-

кой коморбидности. Учитывая частое развитие подагры на фоне имеющихся обменных нарушений и заболеваний, в частности метаболического синдрома, который вносит свой неблагоприятный вклад в развитие и прогрессирование поражения многих органов и систем у больных подагрой, при обследовании пациентов оценивалось наличие избыточной

массы тела. У женщин подагра протекает тяжелее; они чаще мужчин страдают сахарным диабетом 2-го типа, хронической болезнью почек, повышенным уровнем холестерина; Женщины чаще чем мужчины принимают диуретики и меньше употребляют алкоголь.

Таблица 6

Ряд клинико-лабораторных показателей у больных подагрой

Показатель (норма)	Мужчины, n=69	Женщины, n=11	p
ХС (3,3-5,5 ммоль/л)	5,8 [4,3; 6,5]	6,1 [5,4; 6,4]	0,06
ТГ (0,14-1,7 ммоль/л)	2,7 [1,9; 3,2]	2,3 [1,7; 3,1]	0,45
ХС-ЛПНП (1,5-3,3 ммоль/л)	2,8 [2,3; 3,4]	3,2 [2,65; 3,6]	0,3
ХС-ХЛВП (0,9-1,9 ммоль/л)	1,1 [0,96; 1,2]	1,2 [0,97; 1,5]	0,7
Глюкоза (3,5-6,1 ммоль/л)	5,1 [4,7; 5,8]	5,38 [4,9; 6,3]	0,4
Креатинин (50-115 мкмоль/л)	98,2 [89,2; 118]	97 [91,5; 126,5]	0,14
Протеинурия (<0,033 г/л)	0,052 [0,04; 0,2]	0,067 [0,01; 0,4]	0,07

### Литература

1. Борисов В.В., Ставровская Е.В. Нарушения пуринового обмена: диагностика и терапия (клиническая лекция) // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, №12. – С. 134-138.
2. Гнездилова И.В., Ахмадишина Л.З. Исследование роли гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в формировании предрасположенности к тромбофилии // Молодой ученый. – 2010. – Т. 1, №1-2 (13). – С. 123-126.
3. Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы // Пробл. практ. ревматол. – 2013. – Т. 51, №5. – С. 569-573.
4. Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре // Пробл. практ. ревматол. – 2013. – Т. 51, №6. – С. 703-710.
5. Дыржеева Н.С., Лебедева Н.А., Лаврик О.И. AP эндонуклеаза 1 – ключевой фермент репарации пуриновых/апиримидиновых сайтов. Обзор // Биохимия. – 2016. – Т. 81, №9. – С. 1198-1216.
6. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры // Рус. мед. журн. – 2015. – №7. – С. 410-414.
7. Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) // Науч.-практ. ревматол. – 2015. – Т. 53, №6. – С. 581-585.
8. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям // Науч.-практ. ревматол. – 2017. – Т. 55, №6. – С. 600-609.
9. Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии // Тер. арх. – 2019. – Т. 91, №5. – С. 120-128.
10. Елисеев М.С., Новикова А.М. Мочевая кислота, подагра и кардиоваскулярные заболевания: перспективы применения уратснижающих препаратов // Мед. совет. – 2019. – №12. – С. 93-104.

11. Синютина Е.А., Александрия Л.Г., Траянова Т.Г., Моисеев В.С. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности. Кардиоренальные эффекты аллопуринола // Клин. нефрол. – 2012. – №4. – С. 46-50.

12. Цурко В.В., Громова М.А., Червякова Ю.Б., Копелев А.А. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания: современные аспекты терапии // Леч. дело. – 2019. – №1. – С. 14-19.

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПРИ ПОДАГРЕ

Набиева Д.А., Ташпулатова М.М.

**Цель:** оценка клинико-лабораторных особенностей подагры у больных женского и мужского пола. **Материал и методы:** в исследование включено 80 больных подагрой (69 мужчин и 11 женщин), обследованных в 2022 г. в отделении ревматологии и кардиоревматологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Основную группу составили женщины, группу сравнения – мужчины. Средний возраст женщин составил 61,7±05,1 года, мужчин – 59,9±8,6 года, длительность заболевания соответственно 5,2 и 6,1 года. **Результаты:** у женщин подагра протекает тяжелее; они чаще чем мужчины, страдают сахарным диабетом 2-го типа, хронической болезнью почек, повышенным уровнем холестерина; Женщины чаще чем мужчины принимают диуретики и меньше употребляют алкоголь. **Выводы:** широкое выявление сопутствующей патологии у пациентов с подагрой и единичные случаи подагры без сопутствующих заболеваний еще раз подтверждают факт ее высокой коморбидности.

**Ключевые слова:** подагра, женщины, мужчины, артрит, тофусы.

## ИЗУЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ

Пирматова Н.В., Гадаев А.Г., Рахматуллаева Н.Р.

## STANDART TERAPIYA VAQTIDA SURUNKALI YURAK ETISHMOVCHILIGI BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA BUYRAK DISFUNKSIYANI O'RGANISH

Pirmatova N.V., Gadaev A.G., Rahmatullayeva N.R.

## STUDY OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE DURING THE STANDARD THERAPY

Pirmatova N.V., Gadaev A.G., Rakhmatullaeva N.R.

*Ташкентская медицинская академия, Ташкентский педиатрический медицинский институт*

**Maqsad:** surunkali yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda buyrak funksiyasining buzilishi holatini o'rganish. **Material va usullar:** Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasining kardiologiya bo'limida davolangan Nyu-York yurak assotsiatsiyasi tasnifi (NYHA, 1964) bo'yicha CHF III-IV FK bilan kasallangan 225 nafar bemor tekshirildi. Erkaklar 135 (60%), ayollar - 90 (40%). 54 (24%) bemorda FK III, 171 (76%) FK IV bo'lgan. Kasallikning o'rtacha davomiyligi  $5,3 \pm 2,5$  yilni tashkil etdi. **Natijalar:** sakabutril/valsartan va empagliflozin kombinatsiyasi bilan davolangan uch guruhdagi bemorlarda qonda kreatinin darajasining pasayishi, sistatin C ning chiqarilishi va GFR ning ortishi kuzatildi, bu davolash samaradorligini tasdiqlaydi. CHFni davolashda sakabutril/valsartan va empagliflozinni birgalikda qo'llash buyraklar faoliyatiga aniq ijobiy ta'sir ko'rsatadi. **Xulosa:** surunkali buyrak kasalligi II-IIIa bosqichi bo'lgan bemorlarda davolash dinamikasida buyrak funksiyasining barcha ko'rsatkichlarining sezilarli darajada barqarorlashishi kuzatiladi.

**Kalit so'zlar:** surunkali yurak etishmovchiligi, buyrak etishmovchiligi, sakabutril/valsartan, empagliflozin, sistatin C.

**Objective:** To study the state of renal dysfunction in patients with chronic heart failure. **Material and methods:** 225 patients with CHF III-IV FC according to the classification of the New York Heart Association (NYHA, 1964), who were treated in the cardiology department of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, were examined. There were 135 men (60%), 90 women (40%). 54 patients (24%) had FC III, 171 (76%) had FC IV. The average duration of the disease was  $5.3 \pm 2.5$  years. **Results:** In patients of three groups treated with combinations of sacabutril/valsartan and empagliflozin, there was a decrease in blood creatinine levels, cystatin C excretion and an increase in SCF, which proves the effectiveness of the treatment. Combined use of sacubutril/valsartan and empagliflozin in the treatment of CHF has a pronounced beneficial effect on renal function. **Conclusions:** In patients with stage II-IIIa chronic kidney disease, significant stabilization of all indicators of renal function is noted in the dynamics of treatment.

**Key words:** chronic heart failure, renal failure, sakabutril/valsartan, empagliflozin, cystatin C

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из наиболее распространённых и прогностически неблагоприятных патологий сердечно-сосудистой системы, являющейся частой причиной госпитализации. Так по данным американских коллег [5], у людей младше 55 лет распространённость ХСН составляет 1-2%, а у лиц пожилого и преклонного возраста старше 70 лет – уже 10%.

Экономическая сторона проблемы является своеобразным «барометром» её важности. Затраты развитых стран, связанные с ХСН, превышают затраты на лечение больных инфарктом миокарда, онкологических заболеваний, вместе взятых, и составляет 2-3% от всего бюджета здравоохранения. Хроническая сердечная недостаточность не только ухудшает качество жизни больных, но и повышает уровень их смертности в течение одного года на 15-20%. Смертность пациентов с ХСН в 4-8 раз выше, чем в общей популяции. Из числа больных половина умирают в течение 5 лет после установления диагноза. При IV функциональном классе (ФК) смертность в течение 6 месяцев достигает 44% [2-4]. Течение сердечной недостаточности ухудшают коморбидные состояния, среди которых одно из важных мест занимает почечная дисфункция [1].

Кардиоренальные взаимодействия при хронической сердечной недостаточности в последние годы привлекают все большее внимание, что связано со значительным ростом распространённости ХСН и почечной патологии, частым сочетанием нарушения функции сердца и почек. Первичные нарушения одного органа часто приводят к вторичной дисфункции или повреждению другого, ухудшая прогноз и приводя к ускорению прогрессирования как сердечной, так и почечной недостаточности.

### Цель исследования

Изучение состояния почечной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью.

### Материал и методы

Обследованы 225 пациентов с ХСН III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, 1964), которые находились на лечении в отделении кардиологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Мужчин было 135 (60%), женщин – 90 (40%). У 54 (24%) больных был III ФК, у 171 (76%) – IV ФК. Длительность заболевания в среднем составляла  $5,3 \pm 2,5$  года.

### Результаты исследования

Традиционные биохимические методы исследования почечной функции включает определе-



ние уровня креатинина, рСКФ, микроальбуминурии, цистатина С крови и мочи. Так, у больных 1-й группы с минимальными изменениями функции почек после комплексного лечения с включением сакубитрила/валсартана уровень креатинина составил  $94,6 \pm 8,6$  мкмоль/л, с включением эмпаглифлозина –  $92,4 \pm 8,8$  мкмоль/л. То есть уровень креатинина по сравнению с первоначальным при приеме сакубитрил/валсартан снизился приблизительно на 20 мкмоль/л, а при приеме сакубитрил/валсартан+эмпаглифлозин составил  $86,3 \pm 9,2$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ),

т.е. снизился практически на 30 мкмоль/л, что говорит о положительном влиянии на почечную функцию больных с ХСН комбинированного применения сакубитрил/валсартан+эмпаглифлозин (табл. 1).

Уровень цистатина С в плазме у больных трёх группах больных составил соответственно  $1,22 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ),  $1,25 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ) и  $1,15 \pm 0,04$  мкг/мл ( $p < 0,001$ ). Как видно из полученных данных, более значительное снижение цистатина С отмечается у пациентов, которые принимали комбинацию препаратов сакубитрил/валсартан и эмпаглифлозин.

**Таблица 1**

**Показатели почечной дисфункции у больных с ХСН с поражением почек до (числитель) и после (знаменатель) лечения**

Показатель	Сакубитрил/валсартан, n=52	Эмпаглифлозин, n=53	Эмпаглифлозин+сакубитрил/валсартан, n=53
Креатинин сыворотки, мкмол/л	$\frac{114,5 \pm 10,5}{94,6 \pm 8,6}$	$\frac{115,6 \pm 9,1}{92,4 \pm 8,8}$	$\frac{115,8 \pm 10,3}{86,3 \pm 9,2^a}$
рСКФ (СКД-ЕРІсг, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	$\frac{68,8 \pm 9,4}{80,2 \pm 6,4}$	$\frac{68,3 \pm 8,4}{82,6 \pm 7,5}$	$\frac{67,6 \pm 7,3}{88,4 \pm 6,8^a}$
Цистатин С в крови, мкг/мл	$\frac{1,34 \pm 0,05}{1,22 \pm 0,04^a}$	$\frac{1,37 \pm 0,06}{1,25 \pm 0,05^a}$	$\frac{1,36 \pm 0,05}{1,15 \pm 0,04^b}$
рСКФ (СКД-ЕРІсус, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	$\frac{56,1 \pm 6,8}{74,2 \pm 6,2}$	$\frac{57,2 \pm 6,4}{75,6 \pm 5,8^a}$	$\frac{56,8 \pm 6,9}{79,6 \pm 7,2^b}$
Микроальбуминурия, мг/сут	$\frac{96,2 \pm 9,8}{52,4 \pm 11,8^b}$	$\frac{97,7 \pm 11,6}{50,1 \pm 10,5^b}$	$\frac{96,7 \pm 10,4}{40,5 \pm 9,4^b}$
Цистатин-С мочи, нг/мл, >0,1	$\frac{0,26 \pm 0,02}{0,22 \pm 0,03}$	$\frac{0,3 \pm 0,15}{0,21 \pm 0,03^a}$	$\frac{0,28 \pm 0,02}{0,2 \pm 0,01^b}$

**Примечание.** а -  $p < 0,05$ ; б -  $p < 0,01$ ; в -  $0,001$ .

Анализ содержания цистатина С в моче у больных с ХСН указывает на некоторое снижение его уровня у пациентов всех групп, с большим преимуществом в 3-й подгруппе, где применялись одновременно сакубитрил/валсартан и эмпаглифлозин. Показатели цистатина С в моче в трех группах составили соответственно  $0,22 \pm 0,03$ ,  $0,21 \pm 0,03$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) и  $0,2 \pm 0,01$  нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Полученные данные доказывают достоверное повышение показателей СКФ, рассчитанной по цистатину С (рСКФ СКД-ЕРІсус), которые составили соответственно  $74,2 \pm 6,2$ ,  $75,6 \pm 5,8$  ( $p < 0,05$ ) и  $79,6 \pm 7,2$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ).

При изучении динамики микроальбуминурии у больных с ХСН с поражением почек показатели составили соответственно  $52,4 \pm 11,8$  ( $p < 0,01$ ),

$50,1 \pm 10,5$  ( $p < 0,01$ ) и  $40,5 \pm 9,4$  ( $p < 0,001$ ) мг/сутки, при этом у пациентой 3-й группы, получавших сакубитрил/валсартан и эмпаглифлозин, наблюдалось более эффективное уменьшение экскреции микроальбуминов с мочой.

У больных всех трех групп без поражения почек при первоначально проведенном обследовании рутинными методами выявлено снижение показателей креатинина, более эффективное пациентов, которые принимали сакубитрил/валсартан и эмпаглифлозин (табл. 2). Уровень креатинина после лечения составил соответственно  $68,8 \pm 6,1$ ,  $70,4 \pm 5,6$  и  $66,3 \pm 5,2$  мкмол/л. Показатели цистатина С уменьшились соответственно до  $0,94 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ),  $0,85 \pm 0,04$  ( $p < 0,01$ ) и  $0,74 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ) мкг/мл.

**Таблица 2**

**Показатели почечной дисфункции у больных с ХСН без поражения почек до (числитель) и после (знаменатель) лечения**

Показатель	Сакубитрил/валсартан, n=22	Эмпаглифлозин, n=22	Эмпаглифлозин+сакубитрил/валсартан, n=23
Креатинин сыворотки, мкмол/л	$\frac{76,2 \pm 7,4}{68,8 \pm 6,1}$	$\frac{77,8 \pm 6,8}{70,4 \pm 5,6}$	$\frac{76,4 \pm 7,3}{66,3 \pm 5,2}$
рСКФ (СКД-ЕРІсг, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	$\frac{92,3 \pm 5,5}{99,2 \pm 5,1}$	$\frac{91,0 \pm 5,4}{98,7 \pm 4,5}$	$\frac{92,1 \pm 5,3}{101,2 \pm 4,8}$
Цистатин С в крови, мкг/мл	$\frac{1,06 \pm 0,03}{0,94 \pm 0,04^a}$	$\frac{1,04 \pm 0,03}{0,85 \pm 0,04^b}$	$\frac{1,05 \pm 0,05}{0,74 \pm 0,02^b}$

рСКФ (СКД-EPICys, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	<u>82,5±5,2</u> 96,2±4,2 <sup>a</sup>	<u>82,8±5,4</u> 96,7±4,2 <sup>a</sup>	<u>81,9±5,3</u> 100,4±3,8 <sup>b</sup>
Микроальбуминурия, мг/сут	<u>22,6±3,3</u> 14,4±2,2 <sup>a</sup>	<u>22,3±3,6</u> 12,9±2,5 <sup>a</sup>	<u>22,4±3,4</u> 10,5±2,4 <sup>b</sup>
Цистатин-С моче, нг/мл	<u>0,15±0,01</u> 0,1±0,02 <sup>a</sup>	<u>0,14±0,01</u> 0,12±0,03	<u>0,16±0,02</u> 0,1±0,01 <sup>a</sup>

**Примечание.** То же, что и к табл. 1.

Экскреция цистатина С в моче также уменьшилась, составив соответственно 0,1±0,02 (p<0,05), 0,12±0,03 и 0,1±0,01 (p<0,05) нг/мл, что говорит о положительном влиянии на функцию почек проводимой терапией.

Хотя в этой группе больных рСКФ была в пределах нормы, видно, что проводимое лечение с использованием препаратов для лечения сердечной недостаточности повысило рСКФ. Так, в трёх группах рСКФ по цистатину достоверно повысилась, составив соответственно 96,2±4,2 (p<0,05), 96,7±4,2 (p<0,05) и 100,4±3,8 (p<0,01) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Таким образом, у больных с ХСН со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса имеет место поражение на уровне проксимальных канальцев. У пациентов с II-IIIa стадией хронической болезни почек в динамике лечения отмечается значительная стабилизация всех показателей почечной функции. Сакубитрил/валсартан и эмпаглифлозин, включенные в комплексное лечение ХСН оказывают выраженное благоприятное действие на почечную функцию.

#### Литература

1. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) // Клин. фармакол. и тер. – 2002. – №11 (3). – С. 16-18.
2. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Резник Е.В. Болеет сердце – страдают почки: кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности // Леч. дело. – 2009. – №1. – С. 27-36.
3. Терещенко С.Н. Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности. – М., 2007.
4. Delles C., Schmieder R.E. The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2001. – Vol. 38, №1.
5. Virani S.S., Alonso A. et al. American Heart Association

Connsil on Epidemiology and Prevention Statistics-2020 update: a report from the American Heart Association // Circulation. – 2020. – Vol. 141. – P. 139-596.

#### ИЗУЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ

Пирматова Н.В., Гадаев А.Г., Рахматуллаева Н.Р.

**Цель:** изучение состояния почечной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью. **Материал и методы:** обследованы 225 пациентов с ХСН III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, 1964), которые находились на лечении в отделении кардиологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Мужчин было 135 (60%), женщин – 90 (40%). У 54 (24%) больных был III ФК, у 171 (76%) – IV ФК. Длительность заболевания в среднем составляла 5,3±2,5 года. **Результаты:** у больных трех групп, получавших лечение комбинациями препаратов сакубитрил/валсартан и эмпаглифлозин, наблюдалось снижение уровня креатинина в крови, экскреции цистатина С и повышение СКФ, что доказывает эффективность лечения. Комбинированное применение сакубитрил/валсартана и эмпаглифлозина в лечении ХСН оказывает выраженное благоприятное действие на почечную функцию. **Выводы:** у пациентов с II-IIIa стадией хронической болезни почек в динамике лечения отмечается значительная стабилизация всех показателей почечной функции.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность, сакубитрил/валсартан, эмпаглифлозин, цистатин С.



## СТАБИЛ ЗЎРИҚИШ СТЕНОКАРДИЯСИДА БУЙРАКЛАР ФАОЛИЯТИГА СТАНДАРТ ДАВО ВА ХОЛЕСТЕРИН АБСОРБЦИЯСИ ИНГИБИТОРЛАРИ ТАЪСИРИНИ БАҲОЛАШ

Рахимова М.Э., Гадаев А.Г., Абдуллаев А.А.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТАНДАРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ИНГИБИТОРОВ АБСОРБЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ

Рахимова М.Э., Гадаев А.Г., Абдуллаев А.А.

## EVALUATION OF THE EFFECT OF STANDARD TREATMENT AND CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITORS ON RENAL FUNCTION IN STABLE ANGINA PECTORIS

Rakhimova M.E., Gadaev A.G., Abdullaev A.A.

Тошкент тиббиёт академияси, Миллий тиббиёт маркази

**Цель:** оценка влияния стандартного лечения и ингибиторов абсорбции холестерина на маркеры дисфункции почек и показатели липидного обмена у больных с ишемической болезнью сердца. **Материал и методы:** в основную группу были включены 167 пациентов со стабильной стенокардией напряжения в возрасте  $61,47 \pm 8,42$  лет, из них 112 (67,1%) мужчин ( $61,29 \pm 8,3$  года) и 55 (32,9%) женщин ( $61,85 \pm 8,7$  года). В зависимости от рассчитанной скорости клубочковой фильтрации больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 111 (66,5%) больных с  $\text{pСКФ} \geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 2-ю – 56 (33,5%) больных с  $\text{pСКФ} \leq 89$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. **Результаты:** в результате применения ингибитора абсорбции холестерина в сочетании со стандартным лечением у больных с ишемической болезнью сердца наблюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности, а также повышение содержания липопротеидов высокой плотности. Наряду с этим снижались протеинурия, уровень креатинина и цистатина С в сыворотке крови, а также возрастал показатель  $\text{pСКФ}$ . **Выводы:** применение ингибиторов абсорбции холестерина наряду со стандартной терапией у больных со стабильной стенокардией напряжения и дисфункцией почек приводит к достоверному снижению уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности, а также к улучшению функции почек.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, фактор риска, стабильная стенокардия напряжения, дислипидемия, статины, почечная дисфункция, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С, креатинин.

**Objective:** To evaluate the impact of standard treatment and cholesterol absorption inhibitors on markers of kidney dysfunction and lipid metabolism parameters in patients with coronary artery disease. **Material and methods:** The main group included 167 patients with stable angina pectoris aged  $61.47 \pm 8.42$  years, of whom 112 (67.1%) were men ( $61.29 \pm 8.3$  years) and 55 (32.9%) were women ( $61.85 \pm 8.7$  years). Patients were divided into 2 groups based on their calculated glomerular filtration rate. The first group comprised 111 (66.5%) patients with  $\text{eGFR} \geq 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, while the second group included 56 (33.5%) patients with  $\text{eGFR} \leq 89$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. **Results:** The use of a cholesterol absorption inhibitor in combination with standard treatment in patients with CAD led to a significant decrease in total cholesterol, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins, triglycerides, and the atherogenicity coefficient, as well as an increase in high-density lipoproteins. Additionally, there was a reduction in proteinuria, serum creatinine, and cystatin C levels, along with an increase in the  $\text{eGFR}$  index. **Conclusions:** The use of cholesterol absorption inhibitors alongside standard therapy in patients with stable angina pectoris and renal dysfunction leads to a significant reduction in low-density and very low-density lipoproteins, triglycerides, and the atherogenic coefficient, as well as improvement in kidney function.

**Key words:** coronary heart disease, risk factor, stable angina pectoris, dyslipidemia, statins, renal dysfunction, glomerular filtration rate, cystatin C, creatinine.

Юрак-қон томир тизими касалликлари (ЮҚТК), барча мамлакатлар, жумладан Ўзбекистон аҳолиси орасида ўлим ва ногиронликнинг асосий сабабларидан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) экспертларининг статистик таҳлиллар билан тасдиқланган ҳисоботида кўра, ушбу гуруҳ касалликлари оқибатида кузатилган ўлим ҳолатларнинг 2/3 қисмидан кўпроғини ЮИК натижасида юзага келган. ЮИК билан оғриган беморларда кузатиладиган коморбид касалликлар орасида сурункали буйрак касаллиги (СБК) алоҳида аҳамиятга эга бўлиб, юрак қон томир тизими хасталиқларига олиб келувчи ва уларни оғирлаштирувчи етакчи ХО гуруҳига киради [5,16].

Юрак ва буйрак касалликлари умумий артериал гипертензия (АГ), ҚД, семизлик, дислипидемия

каби «анъанавий» ҳоларга эга бўлиб, улар бирга келганда ЮҚТТКлари ривожланишига патогенетик таъсир кўрсатувчи гипергидратация, камқонлик, фосфор-кальций алмашинуви бузилиши, тизимли яллиғланиш ва гиперкоагуляция каби «анъанавий бўлмаган» буйрак омиллари қўшилади. Ўтказилган эпидемиологик ва популяцион тадқиқотлар шуни кўрсатадики, буйрак фаолиятининг хатто энг эрта субклиник бузилиши ҳам ЮҚТТКлари ва уларнинг асоратлари ривожланиши ҳамда ўлим кўрсаткичларига мустақил ХО сифатида таъсир кўрсатади. БД кардиоренал асоратлар сонини кўпайтиради, бинобарин эрта ўлимга сабаб бўлади [1,3,5,10,15]. USRDS (The United States Renal Data System) Америка регистрининг маълумотида БД аниқланган 65 ёшдан

катта аҳоли орасида буйрак фаолияти бузилмаганларга нисбатан тож томирлар атеросклерози (16,5% га қарши 42,5%) ва миокард инфаркти (МИ) (2% га қарши 10%) кўпроқ учраши қайд этилган [6,12,13].

ЮИК билан оғриган беморларда БД аниқланганда унда мавжуд коморбид ҳолатларнинг туридан қатъий назар биринчи навбатда асосий касалликни турғунлаштириш, буйрак фаолиятига салбий таъсир этадиган омилларни бартараф этиш лозим [11]. Ушбу гуруҳ беморларни дори воситалари билан даволашда одатда нефропротектив ва кардиопротектив таъсирга эга бўлган воситалар танланади [4,7,10,12]. Ушбу касалликни даволашда самараси исботланган дори воситалари қаторига кирувчи статинларни қўллаш самарадорлиги уларнинг плейотроп, яъни эндотелий фаолиятини яхшилаши, томирларни кенгайтириши, антипролифератив, иммуносупрессив хусусияти, антиишемик ва антиромботик ҳамда яллиғланишга қарши таъсири билан намоён бўлади. Статинлар липидларни буйрак тўқимасига ўтиришини ҳамда мезангиал ҳужайралар пролиферациясини камайтириб гломерулосклерозни ва ПУни олдини олади. Айни вақтда дориларнинг ноҳўя таъсирини (хусусан оғир миопатиялар) камайтириш мақсадида статинларнинг кунлик миқдорини камайтириш ва уларни эзетимиб билан бирга қўллаш мақсадга мувофиқ хисобланади. Эзетимиб ўз навбатида ингичка ичакда экзоген ва эндоген холестеринни сўрилишини олдини олиш орқали ПЗЛП ни 15-22% га камайтиради. Ушбу гуруҳ дори воситаларини бирга қўллаш даволаш самарадорлигини оширади ва ПЗЛП ни 25-58% гача камайтиради [1,5,9,10,12,14].

Юқоридагиларни инobatга олган холда стабил зўриқиш стенокардияси билан оғриган беморларда БД эрта ташхислаш ва унга стандарт даво билан бирга холестерин абсорбцияси ингибитори эзетимибнинг самарадорлигини баҳолашга бағишладик.

#### Тадқиқот мақсади

Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда стандарт даво асосида холестерин абсорбцияси ингибиторларини буйрак дисфункцияси омилларига ва липидлар алмашинуви кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш.

#### Материал ва усуллар

Ушбу илмий тадқиқотда 2020-2022 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг кардиология ва кардиореабилитация бўлимларида даволанган 167 нафар турғун

зўриқиш стенокардияси II-III-IV ФС билан оғриган ўртача 61,47±8,42 ёшда бўлган беморлар қатнашдилар. Уларнинг 112 (67,1%) тасини эркаклар (ўртача 61,29±8,3 ёш) ва 55 (32,9%) та аёллар (ўртача 61,85±8,7 ёш) ташкил этди. Ташхис Европа кардиологлар жамияти (ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes) қабул қилган тасниф мезонларига асосланди. Барча беморлар шифохона шароитида даволангандан сўнг 6 ой давомида амбулатория шароитида қўзатувда бўлдилар. Уларда даволашдан олдин ва кейин қонни биокимёвий тахлили билан бир қаторда электрокардиография (ЭКГ), Холтер мониторинг, эхокардиография (ЭхоКГ) текширувлари ўтказилди. Буйрак фаолиятини баҳолаш мақсадида қон таркибида креатинин, цистатин С, фетуин А (ФА), сийдик таркибида эса протеинурия, фетуинурия аниқланди. Шу билан бир қаторда қон зардобидидаги креатинин ва цистатин С га асосланган холда хКФТ хисобланди.

Беморларнинг шикояти, анамнези, клиник ва лаборатор текширишлар натижасига кўра БД хос белгилар кузатилмаган бўлсада, қон зардобидидаги креатинин ва цистатин С га асосан КФТ хисобланганда уларнинг 33,5% да БД аниқланди. Беморларга Европа кардиологлар жамияти тавсиясига асосан, мавжуд клиник белгилар, ХО ва коморбид ҳолатларни инobatга олган холда ангиотензин айлантирувчи фермент ингибитори (ААФИ), β-адреноблокатор, антиагрегант, статин, зарурият бўлганда нитрат, диуретик, антиаритмик препаратлар буюрилди. Гиперхолестеринемия ва дислипидемияни мувозанатлаш мақсадида розувастатин 20 мг билан бирга эзетимиб 10 мг тавсия этилди.

#### Тадқиқот натижалари муҳокамаси

Назоратда бўлган беморларда КФТ ни қон таркибидаги креатинин ҳамда цистатин С га асосланган холда CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2021) формуласи ёрдамида хисобланди ва олинган натижалардан келиб чикиб 2 та гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳ хКФТ ≥90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> бўлган 111 та (66,5%), иккинчи эса хКФТ ≤89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> бўлган 56 та (33,5%) беморлардан ташкил топди. хКФТ га боғлиқ холда бошқа кўрсаткичлар тўғрисидаги маълумотлар ва уларнинг ўзаро бир-биридан фарқи 1-жадвалда келтирилган.

#### 1-жадвал

Назоратда бўлган беморлар тўғрисида маълумотлар, абс. (%)

Кўрсаткичлар	Барча беморлар, n=167		p
	хКФТ ≥90 мл/дақиқа/1,73 м <sup>2</sup> , n=111	хКФТ ≤89 мл/дақиқа/1,73 м <sup>2</sup> , n=56	
Эркаклар	91 (81,9)	21 (37,5)	χ <sup>2</sup> =33.34, <0.001
Аёллар	20 (18,1)	35 (62,5)	χ <sup>2</sup> =33.34, <0.001
Ўртача ёши	58,6±0,71	67,16±0,97	<0.05
Қандли диабет	17 (15,3)	20 (35,7)	χ <sup>2</sup> =8.98, <0.001



Сигарет чекувчилар	22 (19,8)	8 (14,3)	$\chi^2=0.774, >0.05$
Анамнезида миокард инфаркти ўтказган	13 (11,7)	6 (10)	$\chi^2=0.037, >0.05$
Анамнезида артериал гипертензия мавжуд бўлган	91 (82)	50 (89,3)	$\chi^2=33.34, <0.001$
Протеинурия	54 (48,6)	47 (83,9)	$<0.05$

Юқорида 1-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра биринчи гуруҳда эркаклар 81,9% ни, аёллар 18,1% ни ташкил этиб, улар орасида юқори даражада ишончли фарқ аниқланди ( $\chi^2=33.34, p<0.001$ ). Аксинча иккинчи гуруҳда аёллар (62,5%) эркакларга (37,5%) нисбатан кўпчиликти ташкил этди ( $\chi^2=33.34, p<0.001$ ). Айни вақтда иккинчи гуруҳда 50 ёшдан катта аёллар улуши юқорилиги қайд этилди ( $p<0.005$ ). Ушбу натижа айнан 50-60 ёшдан катта аёллар орасида ЮИК ва АГ кўпроқ кузатилиши билан боғлиқ. Беморларда аниқланган коморбид холатлар тахлил қилинганда биринчи ва иккинчи гуруҳда мос равишда ҚД билан оғриганлар 15,3% /35,7% ни ( $p<0.001$ ), АГ мавжуд бўлганлар 73,4% /79,5% ( $p<0,01$ ), камқонлик – 23,4% /41,0% ( $p<0,001$ ), анамнезида инсульт ўтказганлар 10,2

/12,8% ни, МИ ўтказганлар 24,2% /35,9% ( $p<0,001$ ) ни, каморбидлик индекси (КИ) эса 7,3 /8,7 баллни ( $p<0,001$ ) ташкил этди. Олинган натижалар айнан каморбид холатлар ишонарли даражада юқори бўлган беморларда хКФТ 89 мл/дақиқа/1,73 м<sup>2</sup> ва ундан паслигини кўрсатди.

Биринчи гуруҳдаги беморларнинг 48,6% да, иккинчи гуруҳдагиларнинг эса 83,9% да ПУ аниқланди ( $p<0.001$ ). Бу натижа ҳам иккинчи гуруҳ беморларда буйрак фаолиятида ўзгариш мавжудлигидан далолат беради.

Креатининга ҳамда цистатин С га асосланган ҳолда хКФТ ҳисобланганда ҳар икки гуруҳ беморларда олинган натижалар ишонарли даражада фарқ қилди ва БД мавжуд беморлар улуши янада кўпроқ эканлиги аниқланди ( $p<0,001$ ) (2-жадвал).

## 2-жадвал

### Буйрак фаолияти кўрсаткичларини ва биокимёвий тахлил натижаларини гуруҳлар кесимида солиштирма тахлили, n=167

Кўрсаткичлар	хКФТ $\geq 90$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n=111	хКФТ $\leq 89$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n=56	p
Креатинин, ммоль/л	65,8±6,9	91,4±7,7	<0,05
Цистатин С, мг/л	1,2±0,01	1,3±0,02	<0,05
хКФТ креатининга асосан, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> асосан	99,9±1,6	79,9±1,4	<0,001
хКФТ цистатин С га асосан, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> асосан	91,8±1,6	72,4±1,3	<0,001
Протеинурия, г/л	0,005±0,018	0,017±0,048	>0,05
Фетуин-А қонда, нг/мл	227,2±16,06	216,3±15,5	>0,05
Фетуин-А сийдиқда, нг/мл	30,4±1,6	72,4±4,8	<0,001

Биринчи гуруҳ беморларда қон зардобиди креатинин 65,8±6,9 ммоль/л, цистатин С 1,2±0,01 мг/л, иккинчи гуруҳда эса ушбу кўрсаткичлар мос равишда ўртача ҳисобда 91,4±7,7 ммоль/л ва 1,3±0,02 мг/л ни ташкил этди ( $p<0,05$ ). хКФТ қон зардобидидаги креатининга асосан ҳисобланганда биринчи гуруҳда 99,9±1,6, иккинчи гуруҳда 79,9±1,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> га тенг бўлди ( $p<0.001$ ) Ушбу кўрсаткич цистатин С асосида ҳисобланганда эса мос равишда 91,8±1,6 ва 72,4±1,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> бўлиб, биринчи усулга нисбатан ишонарли даражада пастлиги аниқланди ( $p<0,05$ ). Олинган натижага кўра хКФТ цистатин С асосида ҳисобланганда креатинин асосида аниқланганларга нисбатан БД бўлганлар 7,2% кўпроқ бўлиб ( $p<0,05$ ), хКФТ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> бўлганлар 59,3% (99та)ни, КФТ  $\leq 89$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> бўлгани эса 40,7% (68та) ни ташкил этди ( $p<0,05$ ).

Қон таркибидаги ФА миқдори биринчи гуруҳда 227,2±16,06 нг/мл ни, иккинчида эса 216,3±15,5 нг/

мл ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткич ҳар икки гуруҳда назорат гуруҳига (324,7±18,5) мг/л нисбатан ишонарли даражада паст бўлди ( $p<0,001$ ). Турғун зўриқиш стенокардияси билан оғриган барча беморларда ФА миқдори соғломларга нисбатан пастлиги аниқланди ( $p<0,001$ ). Айни вақтда беморлар гуруҳлар кесимида тахлил қилинганда биринчи гуруҳ беморларда қон таркибидаги ФА иккинчи гуруҳга нисбатан юқорилиги кузатилди, лекин бу фарқ ишонарли бўлмади ( $p>0,05$ ). Барча беморларнинг қон таркибидаги ФА миқдори хКФТ камайишига мос равишда пасайиши кузатилди (1-расм).

Сийдик таркибида биринчи гуруҳда 30,4±1,6 нг/мл иккинчида 72,4±4,8 нг/мл ФА аниқланди. Бунда хКФТ  $\leq 89$  мл/дақиқа/1,73 м<sup>2</sup> бўлган беморларда хКФТ  $\geq 90$  мл/дақиқа/1,73 м<sup>2</sup> бўлганларга нисбатан фетуинурия 2,4 мартага юқори бўлди ( $p<0,001$ ). хКФТ  $\leq 89$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ҚБ  $\geq 140/90$  мм рт. ст. бўлган беморларда қон зардобидидаги ФА миқдори пастлиги ва аксин-

ча сийдик таркибида юқорилиги аниқланди. Биринчи гуруҳдаги беморларнинг 12%да ПУ ва 27% да фетуинурия аниқланди, иккинчи гуруҳда эса ушбу кўрсаткичлар мос равишда 87% ва 69% ни ташкил этди ( $p < 0,001$ ). Ушбу натижага кўра хавф гуруҳи (ХГ) ва коморбидлик индекси (КИ) юқори бўлган беморлар қони-

да ФА камайиши ҳамда фетуинурия кузатилиши уларда буйрак фаолиятини ёмонлашганлигидан далолат беради. Юқоридаги маълумотларга асосан фетуинурия протеинурияга нисбатан анча вақтли, яъни асосий касалликнинг эрта даврларида юзага келиб, БД илк белгиси сифатида аҳамиятга эга деган хулосага келиш мумкин.

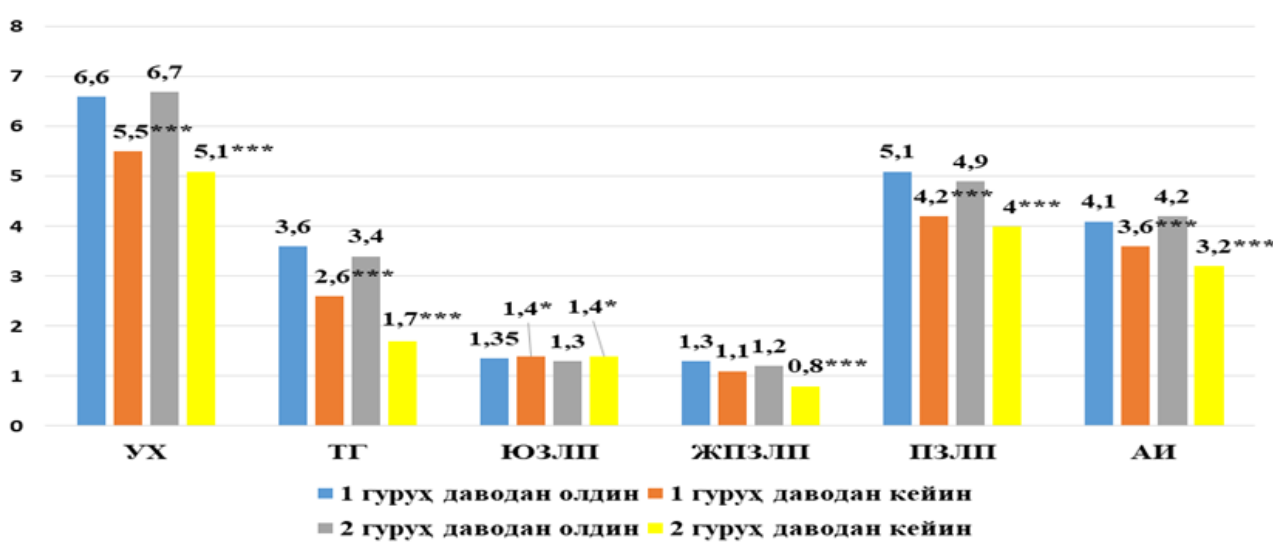


1-расм. Коптокчалар филтрацияси тезлигига боғлиқ ҳолда фетуин-А миқдорининг ўзгариши, %.

ЮИК билан оғриган КФТ  $\leq 89$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> бўлган беморларда монанд танланган асосий стандарт даво билан бирга монотерапия (розувастатин 20 мг) ва комбинирланган (розувастатин+эзитимиб 20/10 мг) давонинг самарадорлигини ҳамда уни БД омилларига таъсири аниқлаш учун улар ихтиёрий танлаш усули ёрдамида икки гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳга – розувастатин 20 мг, иккинчисига – розувастатин 20 мг+эзитимиб 10 мг тавсия этилди. Даволаш натижасида ҳар икки гуруҳда ижобий клиник силжиш кузатилди. Беморларнинг 1-гуруҳини 42,9% да, 2-гуруҳни 60,7% да даволаш давомида

стенокардия хуружлари кузатилмади ( $p < 0,001$ ). Шу вақт оралиғида ҳар икки гуруҳда ҚБ даражаси меъёрий кўрсаткичларда бўлди.

Олти ой давомида даволашдан кейин 1-гуруҳ беморларда УХ - 16,6%, ТГ - 27,7%, ПЗЛП - 18,6% ( $P < 0,001$ ) камайди, 2-гуруҳда ушбу кўрсаткичлар мос равишда 23,8%, 50%, 18,4% га пасайганлиги қайд этилди ( $p < 0,001$ ) (2-расм). Аини вақтда ЮЗЛП 1-гуруҳда 27% га ( $p < 0,05$ ) 2-гуруҳдаги беморларда эса 33,1%га ( $p < 0,001$ ) ошди, АК эса мос равишда 12,2% ва 23,8% га пасайди ( $p < 0,05$ ).



2-расм. Монотерапия ва комбинацияланган гиполлипидемик давонинг липид алмашинуви кўрсаткичлари таъсири, %. Изох: ТГ – триглицеридлар. ЮЗЛП – юқори зичликдаги липопротеидлар. ЖПЗЛП – жуда паст зичликдаги липопротеидлар. ПЗЛП – паст зичликдаги липопротеидлар. \* - даводан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончлилиги: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .

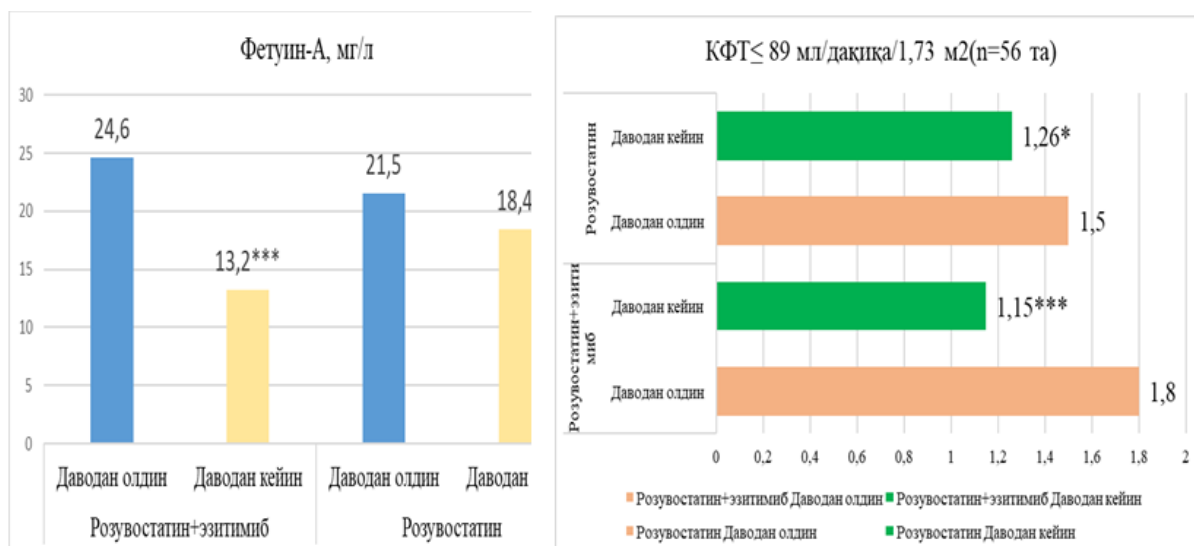
ЮИК билан оғриган БД мавжуд беморларни гиполлипидемик восита билан даволаш самараси моно-

терапия олганларга нисбатан статин ва холестерин абсорбцияси ингибитори комбинациясини қабул

қилгандарда ишонарли даражада юқори бўлди. Ушбу гуруҳ беморларни монанд танланган асосий стандарт даво билан бирга монотерапия (розувастатин 20 мг) ва комбинирланган (розувастатин+эзитимиб 20/10 мг) гиполлипидемик даволаш натижасида биринчи гуруҳда 46,4%(13та), иккинчи гуруҳда эса 67,9% (19 та)ида ПЗЛПни мақсадли кўрсаткичгача пасайиши кузатилди. Тахлил натижалари комбинацияланган (розувастатин ва эзитимиб биргаликда) даво монотерапияга нисбатан ишонч-

ли даражада юқори самарадорликка эғалигини кўрсатди ( $p<0,001$ ).

Даволаш натижасида хар икки гуруҳ беморларнинг буйрак фаолиятини акс эттирувчи омилларда ижобий силжиш кузатилди. ПУ 1-гуруҳда 60% га 2-да 75% га камайди, лекин бу силжиш ишонарли даражада фарқ қилмади ( $p>0,05$ ). Қон зардобида креатинин мос равишда хар икки гуруҳда 12,6% ва 7,1% га, цистатин С эса 8,3% ( $p<0.01$ ) ва 12% га ( $p<0.001$ ) камайди (3-расм).



3-расм. Монотерапия ва комбинацияланган гиполлипидемик давонинг буйрак дисфункцияси маркерларига таъсири, %.

Шу билан бир қаторда стандарт даво асосида яқкаланган ва комбинацияланган гиполлипидемик воситалар хКФТга ижобий таъсир қилди ва гу-

руҳлар кесимида мос равишда  $80,2 \pm 1,6$  ( $p<0.05$ ) ва  $79,4 \pm 1,4$  ( $p<0.01$ ) мл/дақиқа/1,73 м<sup>2</sup> ни ташкил этди (3-жадвал).

### 3-жадвал

#### Юрак ишемик касаллиги буйрак дисфункцияси билан кечган беморларнинг буйрак фаолиятига розувастатин ва розувастатин+эзитимибнинг таъсири

Кўрсаткичлар	КФТ≤89 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n=56	
	розувастатин	розувастатин+эзитимиб
	1-гуруҳ, n=28	2-гуруҳ, n=28
Протеинурия, г/л	$0,005 \pm 0,001$ $0,002 \pm 0,002$ (60%)	$0,004 \pm 0,001$ $0,001 \pm 0,004$ (75%)
Креатинин, ммоль/л	$74,5 \pm 7,5$ $80,2 \pm 5,7$ (7,1%)	$71,8 \pm 7,7$ $82,8 \pm 5,9$ (13,2%) <sup>а</sup>
Цистатин С, мг/л	$1,5 \pm 0,07$ $1,26 \pm 0,03$ <sup>а</sup>	$1,8 \pm 0,04$ $1,15 \pm 0,03$ <sup>б</sup>
Коптокчалар филтрация тезлиги, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$73,4 \pm 1,4$ $80,2 \pm 1,6$ <sup>б</sup>	$74,6 \pm 1,6$ $79,4 \pm 1,4$ <sup>а</sup>
Фетуин-А, мг/л	$21,5 \pm 1,0$ $18,4 \pm 0,8$ <sup>а</sup>	$24,6 \pm 1,1$ $13,2 \pm 0,8$ <sup>б</sup>

Изох. Нумераторда кўрсаткичлар олдин, махражда – даволанишдан кейин. а -  $p<0,05$ , б -  $p<0,01$ , в -  $p<0,001$ .

Даволаш натижаларига асосан ЮИК, турғун зўриқиш стенокардияси билан оғриган, БД мавжуд беморларни даволашда қўлланилган комбинацияланган гиполлипидемик восита липидлар алмашинувини мувозанатлашда ва буйрак фаолиятини барқарорлашда юқори самарадорликка эғалиги тасдиқланди.

Хулоса қилиб айтганда турғун зўриқиш стенокардияси билан оғриган беморларни даволашда стандарт даво билан мунтазам равишда статинларни холестерин абсорбцияси ингибиторлари бирга қўллаш самарадорлиги ПЗЛП, ЖПЗЛП, ТГ, АК ишончли даражада пасайиши, ЮЗЛП миқдорини ошиши билан намоён бўлди. Шу билан бир қаторда даволаш

натижасида қон зардобиди креатинин ва цистатин С ни, сийдик таркибиди фетуинурия ва ПУни камайиши, ФА ва хКФТ ни ошиши даволаш буйрак фаолиятига ижобий таъсир этишини кўрсатади.

### Адабиётлар

1. Алексеева И.А., Ежов М.В. Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии // Мед. совет. – 2020. – Т. 14. – С. 26-32.
2. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. Коррекция гиперхолестеринемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: особенности и спорные вопросы // Рац. фармакотер. в кардиол. – 2018. – Т. 14, №6. – С. 917-921.
3. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Управление риском развития ишемических событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа // Атеротромбоз. – 2020. – №1. – С. 34-44.
4. Белялов Ф.И. Ишемическая болезнь сердца и нарушение функции почек // Рац. фармакотер. в кардиол. – 2017. – Т. 13, №3. – С. 409-415.
5. Гадаев А.Г., Рахимова М.Э., Абдухолиқов О.З. Стабил зўриқиш стенокардияси билан оғриган, юқори хавф груҳидаги беморларда буйрак дисфункциясини эрта ташхислаш // Вестн. ТМА. – 2023. – №11. – 90-95 б.
6. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, 6-й пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – №3. – С. 5-22.
7. Карпов Ю.А., Барбараш О.Л., Бощенко А.А. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020-2021) // Евразийский кардиол. журн. – 2021. – №3. – С. 54-93.
8. Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Качанова Н.П. и др. Поиск возможных подходов к диагностике до клинического атеросклероза у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №11S. – Р. 53-62.
9. Сергиенко И.В., Ежов М.В., Гуревич В. С. И со авторы Сравнительная эффективность и безопасность монотерапии статинами и их комбинации с эзетимибом (Результаты Российского ретроспективного наблюдательного исследования УНИСОН) // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – №4 (49). – Р. 25-38.
10. Mach F, Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // Europ. Heart J. – 2020. – Vol. 41, №1. – Р. 111-188.
11. Neeland I.J., Ross R., Després J.P. et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: A position statement // Lancet Diab. Endocrinol. – 2019. – Vol. 7. – Р. 715-725.
12. Rovin B.H. et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases // Kidney Int. – 2021. – Vol. 100, №4. – Р. 753-779.
13. Sorokina Y.A., Postnikova A.D., Zanozina O.V., Lovcova L.V. Combination versus monotherapy with statins in patients with type 2 diabetes mellitus of high and very high cardiovascular risk // Мед. совет. – 2019. – №4. – С. 20-23

14. Van der Laan S., Fall T., Soumaré A. et al. Cystatin C and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 68, №9. – P. 934-945.

15. Li Q., Zeng Y., Jiang Q. et al. Role of mTOR signaling in the regulation of high glucose-induced podocyte injury // Exp. Ther. Med. – 2019. – Vol. 17, №4. – P. 2495-2502.

16. Kim S., Hwang S., Jang H.R. et al. Creatinine and cystatin C - based estimated glomerular filtration rate slopes for the prediction of kidney outcome: a comparative retrospective study // BMC Nephrol. – 2019. – Vol. 20, №1. – P. 214.

### СТАБИЛ ЗЎРИҚИШ СТЕНОКАРДИЯСИДА БУЙРАКЛАР ФАОЛИЯТИГА СТАНДАРТ ДАВО ВА ХОЛЕСТЕРИН АБСОРБЦИЯСИ ИНГИБИТОРЛАРИ ТАЪСИРИНИ БАҲОЛАШ

Рахимова М.Э., Гадаев А.Г., Абдуллаев А.А.

**Мақсад:** ишемик юрак касаллиги бўлган беморларда буйрак дисфункцияси ва липид метаболизми белгиларига стандарт даволаш ва холестеринни ютиш ингибиторларининг таъсирини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** асосий гуруҳга 167 нафар турғун зўриқиш стенокардияси билан оғриган ўртача 61,47±8,42 ёшдаги беморлар олинди. Уларнинг 112 (67,1%) таси эркалар (ўртача 61,29±8,3 ёш) ва 55 (32,9%) та аёлларни (ўртача 61,85±8,7 ёш) ташкил этди. Хисобланган коптокчалар филтрацияси тезлигига (хКФТ) асосан беморлар 2 та гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳ хКФТ≥ 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> бўлган 111 та (66,5%), иккинчи эса хКФТ≤ 89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> бўлган 56 та (33,5%) беморлардан ташкил топди. **Натижалар:** билан оғриган беморларни даволашда стандарт даво билан холестерин абсорбцияси ингибиторини бирга қўллаш умумий холестерин, паст зичликдаги липопротеидлар, жуда паст зичликдаги липопротеидлар, триглицеридлар, атерогенлик коэффициенти ишончли даражада пасайиши, юқори зичликдаги липопротеидлар миқдорини ошиши билан намоён бўлди. Шу билан бир қаторда қон зардобиди креатинин ва цистатин С ни, сийдик таркибиди протеинурияни камайиши, КФТни ошиши кузатилди. **Хулоса:** ттабил зўриқиш стенокардияси билан оғриган ва буйрак дисфункцияси мавжуд беморларни даволашда стандарт даво асосида холестерин абсорбцияси ингибиторини қўллаш қон зардобиди триглицеридлар, паст ва жуда паст зичликдаги липопротеидлар миқдорини, атерогенлик коэффициенти ишончли даражада пасайишига ҳамда буйрак фаолиятини яхшиланишига олиб келади.

**Калит сўзлар:** юрак ишемик касаллиги, хавф омил, стабил зўриқиш стенокардияси, дислипидемия, статинлар, буйрак дисфункцияси, коптокчалар филтрацияси тезлиги, цистатин С, креатинин.



**REVMATOID ARTRITDA VITAMIN D YETISHMOVCHILIGINI KORREKSIYALASHNING AHAMIYATI**

Ruzmetova I.Ya., Axmedov X.S., Xalmetova F.I.

**ЗНАЧЕНИЕ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТКА ВИТАМИНА D ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Рузметова И.Я., Ахмедов Х.С., Халметова Ф.И.

**THE IMPORTANCE OF CORRECTING VITAMIN D DEFICIENCY IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

Ruzmetova I.Ya., Akhmedov Kh.S., Khalmetova F.I.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali, Toshkent tibbiyot akademiyasi*

**Цель:** достижение клинической ремиссии, уменьшение повреждения суставов и улучшение качества жизни пациентов. **Материал и методы:** среди наблюдаемых больных было 50 (88%) женщин. Средний возраст больных на момент появления первых симптомов ревматоидного артрита составил 28,2±4,4 года, время до постановки диагноза – 7,9±2,6 месяца. Синовит наблюдался в 100% случаев, чаще всего он был изолированным, а иногда сопровождался периартритом в виде бурсита или тендинита. **Результаты:** генно-инженерные биологические препараты показали высокую эффективность в лечении РА, однако их раннее применение не всегда может быть необходимым или экономически выгодным. **Выводы:** восполнение дефицита витамина D обеспечивает клиническую ремиссию и улучшение функциональных возможностей суставов.

**Ключевые слова:** ревматоид артрит, витамин D, суставной синдром.

**Objective:** To achieve clinical remission, reduce joint damage and improve the quality of life of patients. **Material and methods:** Among the observed patients, there were 50 (88%) women. The average age of patients at the time of the first symptoms of rheumatoid arthritis was 28.2±4.4 years, the time before diagnosis was 7.9±2.6 months. Synovitis was observed in 100% of cases, most often it was isolated, and sometimes accompanied by peri-arthritis in the form of bursitis or tendonitis. **Results:** Genetically engineered biological drugs have shown high efficiency in the treatment of RA, but their early use may not always be necessary or cost-effective. **Conclusions:** Replenishment of vitamin D deficiency provides clinical remission and improved joint functionality.

**Key words:** rheumatoid arthritis, vitamin D, joints syndrome.

Нозирги кунда, RAdagi muhim patogenetik jarayonlar o'rganganligiga qaramasdan, shifokorlar ani amaliyotida uni davolashda bir qancha qiyinchiliklar kuzatilmoqda. RA davolash usullari sifatida keng qo'llanilayotgan bazisli preparatlar barcha muammolar yechimini hal qilmayotganligi bo'g'im tuzilmasi remodelanishiga boshqa sabab bo'lmish komorbid holatlarga e'tibor qaratishga taqoza qilmoqda [11,15]. Jumladan, vitamin D yetishmovchiligi ham tizimli yallig'lanish patogeneziga tegishli bo'lgan immunologik jarayonlarga ta'sir qilishi RAda bo'g'imlardagi tuzilmaviy o'zgarishlar, ya'ni remodelanish va uning rivojlanish mexanizmlari avjlanishiga yaqqol ta'sir ko'rsatadi [4,5].

**Tadqiqot maqsad**

RA bilan xastalangan bemorlarda vitamin D miqdori dinamikasiga qaratilgan korreksiyalash algoritmi kasallikni klinik kechishi va ijtimoiy-iqtisodiy samaradorlikdagi o'rganishni aniqlashdan iborat.

**Olingan natijalar va ularning muhokamasi**

Tadqiqotga jalb qilingan RA bilan xastalangan bemorlar (n=50) 88%ni ayollar tashkil qilgan. Kasallik anamnezidagi ma'lumotlar tahliliga asosan, RAning dastlabki belgilari yuzaga kelgan paytda bemorlarning o'rtacha yoshi 28,2±4,4 bo'lgan. Ilk belgilarning paydo bo'lishi bilan ushbu tashhis qo'yilguncha bo'lgan o'rtacha davr 7,9±2,6 oydan iborat bo'lgan.

Bo'g'imlar funksional holatining buzilishlarini bo'g'imdagi yallig'lanish jarayonidagi o'ziga xos o'zgarishlar bilan bog'lash mumkin [3,6]. Darxaqiqat, bemorlarida aniqlangan (1-jadval) yallig'lanishning o'tkir faza ko'rsatkichlari va bo'g'imda kuzatiladigan ertalabki karaxtlik davomiyligi hamda yallig'langan bo'g'imlar soni yaqqolli bo'g'imlarni funksional imkoniyalarini chegaralanish darajasiga o'z ta'sirini ko'rsatgan. O'z navbatida, bemorlar poliartrit bilan farqlanib turgan. Ikkala guruh bemorlarida 100% vaziyatda sinovit kuzatilgan va u asosan yakkalangan va ayrim paytlarda bursit yoki tendinit shakllardagi periartrit bilan birga kechgan [9,12].

**1-jadval**

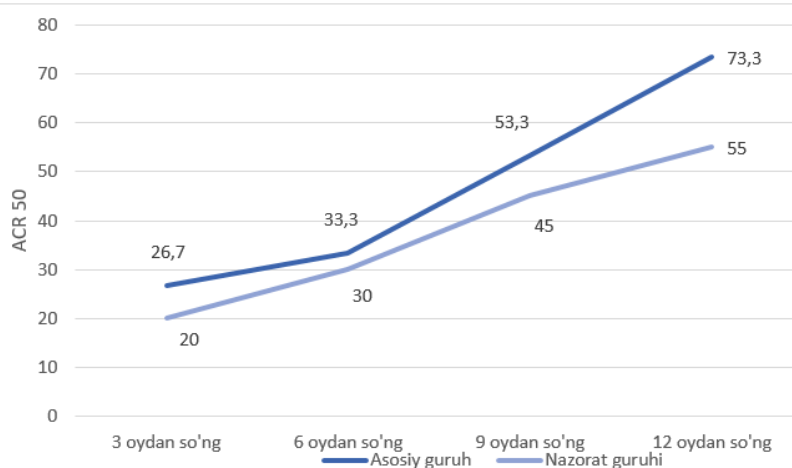
**Guruhlarni klinik-funksional tavsifi, %**

Ko'rsatkichlar	Asosiy guruh	Nazorat guruhi
R-bosqichlari		
I	40	40
II	30	35
III	23,3	20
IV	6,7	5
DAS28		
<2,6	-	-

2,6-3,2	16,7	15
3,2-5,1	33,3	40
>5,1	50	45
Funksional sinf		
I	26,7	30
II	36,7	40
III	30	25
IV	6,6	5
HAQ		
<0,5	0	0
0,5-1	30	30
1-2	33,3	30
>	36,7	40
Bo'g'im sindromi		
Uchta bo'g'imdan ziyod bo'lgan artrit, %	100	100
Ertalabki karaxtlik, soatda	135,5±56,7	146,5±61,2
Qo'l kafti artriti, %	100	100
Simmetrik artrit, %	100	100
Og'riqli bo'g'imlar soni	9,7±4,4	8,7±5,3
Shishgan bo'g'imlar soni	6,5±3,2	5,6±3,3
Eritrotsitlar cho'kish tezligi, mm/soat	39,4±16,3	38,8±13,9
VASH, sm	8,9±1,2	8,5±1,7
Vitamin D		
25(OH)D, ng/ml	15,4±6,9	17,1±7,2

Tahlil natijalariga ko'ra, RAning dastlabki belgilari yuzaga kelgan payt, ya'ni tashhis qo'yilguncha vaqt oralig'ida bemorlar turli shifokorlarga 8,2±1,45 marotabagacha murojat qilishgan. 1-jadvaldan ko'rinib turibdiki, ikkala guruhlardagi bemorlarda DAS28 indeksi bo'yicha yuqori (>5,1) faollanish deyarli yarmini tashkil qilgan va turli bosqichdagi ko'rinishlar bilan o'zaro yaqin kelgan. O'z navbatida, bo'g'imlar funksional holati asosan HAQ indeksi 0,5 ziyod va I-III sinf funksional darajasida bo'lishgan [13,14].

ACR mezoni doirasida o'tkazilgan tadqiqot natijalariga ko'ra, qo'llanilgan algoritm orqali kasallik faollanishiga ijobiy ta'siri klinik remissiyaga erishish ta'minlashda muhim o'rin egallaydi [7,8]. Lekin davo davomiyligida ikkala guruhda dinamikada moyillik, aralashuvning 3-oyi yakunida kuzatilgan bo'lsada, guruhlar o'rtasida ishonarli farqlar ( $r>0,05$ ) bo'lmagan. Biroq, 1-rasmdan ko'rinib turganidek, 12-oyning yakunida, ACR 50 mezoni negizidagi guruhlar orasida farqlik ( $r<0,05$ ) aniqlangan. Bunda, u asosiy guruhda 73,3%, nazorat guruhida esa 55% holatda kuzatilib, samadorlik  $\Delta 18,3\%$ ni tashkil qilgan.



**1-rasm. Guruhlarda (%) ACR 50 ga muvofiq samadorlik dinamikasi.**

O'z navbatida, vitamin D yetishmovchilini tiklash anishiga olib kelib, bo'g'im funksional imkoniyatlarini kengayishiga olib kelgan. Haqiqatan ham, bo'g'imlar

funksional faoliyatini baholash yuzasidan samardorlikni aniqlash guruhlar o'rtasida farqliklar borligidan dalolat bergan [1,2]. Jumladan, RAga chalingan bemorlarda bo'g'imlar funksional faoliyati  $36 \leq \Delta \text{HAQ} < 0,80$  (qoniqarli samara) doirasida imkoniyatining yaxshilanishiga faqat kuzatuvning 3-oyi yakunida erishilgan. Yuqorida ta'kidlanganidek, 3-oyi yakunida ACR 50 doirasida ikkala gu-

ruh o'rtasida statistik ahamiyatli farqlik kuzatilmagan bo'lsada, asosiy guruh  $36 \leq \Delta \text{HAQ} < 0,80$  bo'yicha nazorat guruhidan ishonarli darajada ( $r < 0,02$ ) farqlangan. 2-jadvalda aks ettirilganidek,  $36 \leq \Delta \text{HAQ} < 0,80$  doirasida 3-oy yakunida asosiy guruhda 50% holatda uchragan bo'lsa, nazorat guruhida 30%ni tashkil qilgan, ya'ni o'sish darajasi  $\Delta 20\%$  bo'lgan [10].

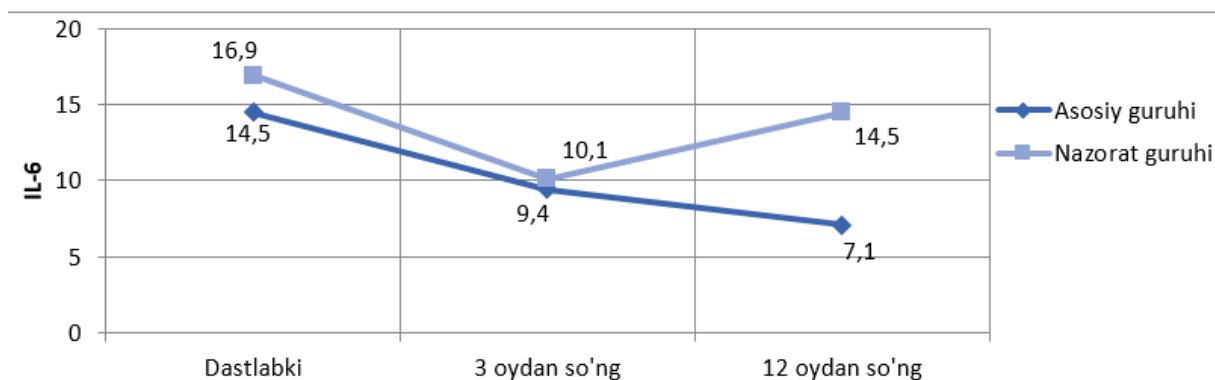
2-jadval

Davo negizida bo'g'imlarning funksional holatini dinamikasi (%)

Funksional holat, ball	Oy	Asosiy guruh, n=30	Nazorat guruhi, n=20	$\Delta \%$	p
$\Delta \text{NAQ} < 0,22$	3	6,7	45	-38,3	<
	6	3,37	30	-26,63	<
	9	6,77	15	-8,23	>0,05
	12	3,37	10	-6,63	>0,05
$0,22 \leq \Delta \text{NAQ} \leq 0,36$	3	26,77	20	6,77	>0,05
	6	20	15	5	>0,05
	9	10	25	-15	<
	12	10	25	-15	<
$0,36 \leq \Delta \text{HAQ} < 0,80$	3	50	30	20	<
	6	56,77	40	16,77	<
	9	70	45	25	<
	12	73,37	55	18,37	<
$\Delta \text{HAQ} \geq 0,80$	3	16,77	5	11,77	<
	6	20	15	5	>0,05
	9	13,37	15	-1,63	>0,05
	12	13,37	10	3,37	>0,05

2-rasmdagi berilgan ma'lumotlarga ko'ra, asosiy guruhdagi BD usuli negizida qo'llanilgan algoritm bemorlarning qon zardobida IL-6 miqdori dinamikasi ka-

sallikning kechishi davomida klinik yaxshilanishiga erishilgan.



2-rasm. RA bemorlarni davolash negizida IL-6 miqdorini dinamikasi.

Jumladan, asosiy va nazorat guruhlarida IL-6 miqdori davolanishning 3 oydan so'ng, dastlabki ko'rsatkichlarga nisbatan ishonarli darajada ( $r < 0,05$ ) kamayishi aniqlangan [3, 4]. Lekin, kuzatuv natijalarga ko'ra, 12 oydan so'ng ikkala guruh o'rtasida farqlik aniqlangan, ya'ni asosiy guruhda  $7,1 \pm 0,5$  pg/ml bo'lsa, nazorat guruhida esa 12 oy yakuniga kelib uning qayta ko'tarilishi go moyillik bo'lgan va  $14,5 \pm 3,7$  pg/ml ni tashkil qilgan.

1. Vitamin D yetishmovchiligi tiklanishiga qaratilgan algoritmni qo'llanilishi kasallik davosini muvofiqlashtirishda muhim ahamiyat kasb etadi. U klinik remissiyani ta'minlashi va bo'g'imlarning funksional imkoniyatlarini yaxshilashda muhim o'rin egallaydi.

2. Shu bilan bir qatorda, uning negizida IL-6ning ijobiy siljish kuzatilib, bo'g'im tuzilmadagi buzilishlar va qolaversa, bo'g'im suyagi va tog'ayini erta destruksiyanishini oldini oladi.

#### Xulosa

#### Adabiyotlar

1. Александров А.В. и др. Связь дефицита витамина D с психофизиологическими показателями у больных ревматоидным артритом // Современ. пробл. науки и образования. – 2020. – №4. – С. 127-127.

2. Ахвердян Ю.Р. и др. Взаимосвязь между маркерами костного ремоделирования и риском перелома костей у пациентов с ревматоидным артритом // Якутский мед. журн. – 2021. – №2. – С. 120-122.

3. Дедов Д.В. Вторичный остеопороз у больных с ревматоидным артритом, профилактика осложнений с помощью препаратов Остеомед, Остеомед Форте, Остео-Вит Д3 // Фармация. – 2022. – Т. 71, №3. – С. 5-9.

4. Добровольская О.В. и др. Статус витамина D у женщин с ревматоидным артритом: частота гиповитаминоза, связь с активностью заболевания, композиционным составом тела и коморбидностью // Тер. арх. – 2021. – Т. 93, №5. – С. 581-586.

5. Ильенкова Н.А. и др. Влияние пищевого фактора на сывороточный уровень витамина D у детей с бронхиальной астмой, ювенильным ревматоидным артритом и муковисцидозом // Вопр. детской диетол. – 2021. – Т. 19, №4. – С. 5.

6. Коваленко П.С. и др. Локальная потеря костной ткани и риск переломов при ревматоидном артрите: поиск ассоциаций с биомаркерами при длительном наблюдении // Остеопороз и остеопатии. – 2022. – Т. 25, №3. – С. 67-68.

7. Ляховченко Д.В., Климова Е.О. Эффективность витамина D при лечении и профилактике ревматических болезней с позиции доказательной медицины 2021.

8. Мурадянц А.А. и др. Остеопороз и саркопения у больных ревматоидным артритом: возможности диагностики и лечения // Opin. Leader. – 2020. – №4. – С. 74-83.

9. Akhmedov K., Abdurakhmanova N., Buranova S. features of the clinical course of rheumatoid spine against the background of the influence of xenobiotics // Amer. J. Interdisciplin. Res. Develop. – 2023. – Vol. 12. – P. 142-147.

10. Cutolo M. et al. Vitamin D in rheumatoid arthritis // Autoimmun. Rev. – 2007. – Vol. 7, №1. – P. 59-64.

11. Hajjaj-Hassouni N. et al. Evaluation of vitamin D status in rheumatoid arthritis and its association with disease activity across 15 countries: "The COMORA Study" // Int. J. Rheumatol. – 2017. – Vol. 2017.

12. Harrison S.R. et al. Vitamin D and early rheumatoid arthritis // BMC Rheumatol. – 2020. – Vol. 4. – P. 1-7.

13. Heidari B., Hajian-Tilaki K., Babaei M. Vitamin D deficiency and rheumatoid arthritis: epidemiological, immunological, clinical and therapeutic aspects // Mediterranean J. Rheumatol. – 2019. – Vol. 30, №2. – P. 94-102.

14. Higgins M.J. et al. The effect of vitamin D levels on the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis // Clin. Rheumatol. – 2013. – Vol. 32. – P. 863-867.

15. Ishikawa L.L. W. et al. Vitamin D deficiency and rheumatoid arthritis // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2017. – Vol. 52. – С. 373-388.

## РЕВМАТОИД АРТРИТДА ВИТАМИН D YETISHMOVCHILIGINI KORREKSIYALASHNING AHAMIYATI

Ruzmetova I.Ya., Axmedov X.S., Xalmetova F.I.

**Maqsad:** klinik remissiyaga erishish, bo'g'imlarning shikastlanishini kamaytirish va bemorlarning hayot sifatini yaxshilash. **Material va usullar:** kuzatilgan bemorlar orasida 50 (88%) ayollar bor edi. Revmatoid artritning birinchi belgilari paydo bo'lgan paytda bemorlarning o'rtacha yoshi  $28,2 \pm 4,4$  yoshni, tashxis qo'yilishiga qadar bo'lgan vaqt  $7,9 \pm 2,6$  oyni tashkil etdi. Sinovit 100% hol-larda kuzatilgan, ko'pincha u izolyatsiya qilingan, ba'zan esa bursit yoki tendonit shaklida periartrit bilan birga bo'lgan. **Natijalar:** genetik jihatdan yaratilgan biologik preparatlar RA ni davolashda yuqori samaradorlikni ko'rsatdi, ammo ularni erta qo'llash har doim ham zarur yoki iqtisodiy jihatdan samarali bo'lmasligi mumkin. **Xulosa:** D vitamini etishmovchiligini to'ldirish klinik remissiya va qo'shma funktsiyalarni yaxshilashni ta'minlaydi.

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





## ДАСТУРЛИ ГЕМОДИАЛИЗДАГИ БЕМОРЛАРДА ПАТОФИЗИОЛОГИК УЗГАРИШЛАР РИВОЖЛАНИШ ХАВФИ

Туракулов Р.И., Халметова Ф.И., Мирзаева Б.М., Рахимова М.Б.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Туракулов Р.И., Халметова Ф.И., Б.М. Мирзаева, Рахимова М.Б.

## PATHOPHYSIOLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS UNDERGOING PROGRAMMED HEMODIALYSIS

Turakulov R.I., Khalmetova F.I., Mirzaeva B.M., Rakhimova M.B.

Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** ранняя диагностика деминерализации костной системы у больных, находящихся на программном гемодиализе, в V стадии хронической болезни почек. **Материал и методы:** материалом для исследования явились клинико-лабораторные данные 120 пациентов с V стадией хронической болезни почек, находящихся на программном гемодиализе, на базе Республиканского специализированного научно-прикладного медицинского центра нефрологии и трансплантации почек. Для сравнения полученных результатов было отобрано 20 здоровых добровольцев, которые составили контрольную группу. **Результаты:** у больных с хронической болезнью почек, находящихся на плановом гемодиализе, развился вторичный гиперпаратиреоз, о чем свидетельствовало увеличение фосфора крови в 2,46 раза, щелочной фосфатазы в 2,36 и 2,48 раза. Применение Севеламера гидрохлорида на фоне традиционной терапии больных, находящихся на программном гемодиализе, способствовало улучшению минерального обмена костных структур, а также улучшению костного метаболизма. **Выводы:** включение в схему лечения севелимера гидрохлорида предупреждало развитие коронарной кальцификации.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, гемодиализ.

**Objective:** Early diagnostics of bone demineralization in patients undergoing program hemodialysis at stage V of chronic kidney disease. **Material and methods:** the material for the study was clinical and laboratory data of 120 patients with stage V of chronic kidney disease undergoing program hemodialysis at the Republican Specialized Scientific and Applied Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation. For comparison of the obtained results, 20 healthy volunteers were selected, who formed a control group. **Results:** secondary hyperparathyroidism developed in patients with chronic kidney disease undergoing program hemodialysis, as evidenced by an increase in blood phosphorus by 2.46 times, alkaline phosphatase by 2.36 and 2.48 times. The use of Sevelamer hydrochloride in the context of traditional therapy of patients undergoing programmed hemodialysis contributed to the improvement of mineral metabolism of bone structures, as well as to the improvement of bone metabolism. **Conclusions:** The inclusion of sevelamer hydrochloride in the treatment regimen prevented the development of coronary calcification.

**Key words:** chronic kidney disease, hemodializ.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббиётни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолининг ижтимоий ҳимоялашга қаратилган қатор вазифалар белгиланган «...мамлакатимизда аҳолига қўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ҳамда диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...» каби вазифалар белгиланган [11,14]. Ушбу вазифалар аҳоли орасида турли даражадаги сурункали буйрак касалликларини (СБК), ташхислаш ва даволашда тиббий хизмат қўрсатишни янги босқичга кўтариш ҳамда сифатли тиббий хизмат қўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касалликлар асоратлари натижасида юзага келадиган

ногиронлик ва ўлим қўрсаткичини камайтириш имконини беради [1,3,18]. СБК негизида остеодинотрофияси бўлган беморларни олиб бориш алгоритмларини ишлаб чиқиш бўйича илмий ва амалий ишлар ҳозирги кунда қўллаб мамлакатларда олиб борилмоқда [15,21]. Маълумки, СБК билан хастланган беморларда остеодинотрофиянинг асосий патогенетик механизми иккиламчи гиперпаратиреоз билан боғлиқ бўлиб, суяк минераллари алмашинувининг бузилиши, даволашда фосфатбиндерлардан фойдаланиш ҳисобланади [12,17,19]. Ушбу препарат кашф этилгач уни қўллаш юрак томирлардаги кальцификациялар, ўсмалар, суяк синиши, эрта ногиронликни самарадор олдини олиши мумкин деб ҳисобланмоқда [19,23]. Оптимал даволаш усулларини ишлаб чиқишда сурункали буйрак етишмовчилигининг ривожланиш механизмларини ўрганишга қаратилган бир қатор илмий натижаларга эришилди [6]. Жаҳонда сурункали буйрак етишмовчилиги терминал босқичида гемодиализ қабул қилувчи беморларда ренал остеодинотрофия ва унинг даволаш йўлла-

рини такомиллаштириш самарадорлигини ошириш мақсадида дастурли гемодиализ қабул қилаётган беморларда фосфор-кальций ҳамда иккиламчи гиперпаратиреознинг фаоллигини ва юрак-қон томир тизимининг ремоделлашуви кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини асослашдан иборат [10,11]. Дастурли гемодиализ негизда СБК бўлган беморларда остеопороз терапиясида суяк минералларининг зичлигини таъминловчи фосфор сўрувчиларни қўллаш ва уларни қўлламадан суяк тўқимасига таъсири самарадорлигини такомиллаштиришдан иборат [5]. Дастурли гемодиализ билан даволанаётган СБК мавжуд беморларда юрак-қон томир тизимининг ремоделлашуви жараёнларини ва уларнинг остеопорозни даволаш негизда авж олишини баҳолашда алоҳида аҳамият касб этади.

#### **Тадқиқотнинг мақсади**

Сурункали буйрак касаллигининг бешинчи босқичдаги дастурли гемодиализ қабул қилувчи беморларда суяк тизими деминерализациясини эрта ташхислашдан иборат.

#### **Материал ва усуллар**

Тадқиқот 2018-2022 йилларда Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий амалий тиббиёт марказида 24 ой давомида сурункали буйрак касаллигининг V босқичдаги дастурли гемодиализ қабул қилувчи 120 нафар беморлар ва назорат гуруҳида 20 нафар амалий соғлом кўнгиллилар олинган. **Текширув** капилляр ва веноз қон, кальций, фосфор, ишқорий фосфатаза, мочевино, паратгормонлар, эхокардиография, кўкрак қафаси мультиспирал компьютер томографияси, уйқу артерияларининг ультратовуш текшируви, умуртқа поғонаси ҳамда сон суяги бошчаси денситометрияси материаллари олинган.

Тадқиқотга киритилганда, СБК билан касалланган барча беморларда камида 6 ой стандарт терапия ўтказилди. Тадқиқот давомида турли хил даволаш режимларининг СБКдаги суяк метаболизми бузилишларининг патогенетик жиҳатларига таъсирини ўрганиш учун асосий гуруҳдаги беморлар икки гуруҳга бўлинди: биринчи гуруҳ (60 бемор), бунда асосий терапиядан ташқари, кунига 1600 мг дозада фосфатбиндер севеламер гидрохлорид ишлатилган, иккинчи гуруҳ (60 бемор) кунига 1600 мг дозада кальций тутувчи фосфатбиндер кальций карбонатидан фойдаланилган. Умуман олганда, даволаниш яхши қабул қилинди, 2 беморга бифосфонат, 4 беморга ошқозон-ичакнинг нојўя таъсирлари туфайли севелемер гидрохлорид дозаларини камайтириш зарур бўлди [24]. 6 ой давомида истиқболли тадқиқот ўтказилди. Тадқиқотга киритилган пайтда барча беморларда СБК ташхиси, креатинин, калций, фосфор ва калций-фосфорли маҳсулот концентрацияси, ишқорли фосфатаза фаоллиги, креатинин концентрацияси периферик веноз қонда аниқланди, паратиреоид гормони ИФА томонидан аниқланган.

Тадқиқотда юракнинг структуравий ва функционал жиҳатдан янгилалишини баҳолаш учун эхокардиография, томирларнинг тузалишини баҳолаш учун брахиал артериянинг эндотелга боғлиқ кенгайиши, интима-медиа комплексининг қалинлигини

ўлчаш учун коронар артерияларининг ультратовуш текшируви ва кўкрак қафасининг МСКТ мавжудлиги кўрсатилган [7,13]. Суяк зичлигини баҳолаш учун ДХА денситометрия усули қўлланилди. Ушбу параметрларнинг барчаси дастлаб ва 6 ойлик терапиядан кейин аниқланди. Қондан намуна олиш эрталаб гемодиализ муолажасидан олдин, оч қоринга, ўтирган ҳолатда, 10 минут дам олгандан кейин, кубитал венадан олинди. Вакуум ускуналари ишлатилган. Суяк зичлигини аниқлаш: Денситометрия ДХА технологиясидан фойдаланган ҳолда мултислайсли спирал компьютер томография аппаратида амалга оширилди. Тадқиқот Т-индекси буйича баҳоланди - натижани ёш ва жинс нормасидан ажратиб турадиган стандарт оғишлар сони билан тафовутланди.

Юрак-қон томир тизимини қайта тиклаш ва суяқдан ташқари кальцификацияни аниқлаш: Юрак ҳолатини стандарт эхокардиографик позицияларда ва проекцияларда ўрганилди. Қуйидагилар аниқланди: чап қоринчанинг якуний диастолик ва систолик ҳажмлари (ЯДХ ва ЧКСХ): ЧКнинг сақланиб қолган геометрик модели ишлатилган, агар ЧК ҳолати бузилган бўлса, ўзгартирилган 2 томонлама Симпсон усули ёрдамида ҳисобланган [25]. ЧК тўсиғи; бўлмачаларо тўсиқ қалинлиги ўлчанди ва ЧК мушак массаси, кон томирлар доплерография усулида ўпка артериясида ўртача ва систолик босим қайд этилган (мос равишда ўнг уйқу артериясидаги босимни ҳисобга олган ҳолда трикуспидал қопқоқ регургитацияси оқими ёрдамида ўпка артерияси қопқоқнинг регургитацияси ўрганилди); диастолик функцияси чап ва ўнг қоринчаларни эрта ва максимал тўлдирилиш ставкалари нисбати билан баҳоланди.

Елка артериялар интима-медиа комплекси қалинлиги - ИМК: тадқиқот ультратовуш текширувида, ётган ҳолда, бошини орқага ташлаб, елка артерияси жойлашган артериядан ўтказилди. Узоқ девордаги ИМК қалинлиги стандарт нуқтада қайд этилди. Натижада иккита қийматнинг максимал қиймати ҳисобланди [9,20]. Эндотелийга боғлиқ вазодилатация: Брахиал артерияни ультратовуш текшируви ёрдамида (гемодиализ томирларига кириш имкони бўлмаган қўлда) эндотелияга боғлиқ вазодилатация текшируви ўтказилди. Брахиал артериянинг диаметри тирсақдан 2-3 см баландликда ўлчанди. Кейин, жойлашувнинг тепасида тонометр манжети қўйилди ва босим систоликдан 50 мм см устга оширилди. Манжета сиқиб 5 дақиқа ушлаб турилди. Манжета бўшатилгандан сўнг, брахиал артериянинг диаметри 5 ва 60-сонияларда қайд этилди. Артерия диаметрининг нисбий динамикаси қайд этилди.

Коронар кальцийни ҳисоблаш: коронар артериялар ва кўкрак аорта кальцификация қилиш МСКТ аппаратида маҳаллий томография ва Ca-SCORE дастури ёрдамида текширилди. Коронар кальций миқдори, оғирлиги ва ҳажми аниқланди, Агатсон индекси ўнг коронар артерия (ЎКА), чап коронар артерия (ЧКА), олдинги интервентрикуляр артерия (ИА) учун ҳисоблаб чиқилиб, натижалар қўшилди [8]. Олинган барча маълумотлар мукамал хулоса жадвалларида киритилди. Маълумотлар бемор гуруҳлари бўй-

ича гуруҳланган. Гуруҳларнинг характеристикаси сифатида арифметик воситалар ва уларнинг стандарт оғишларидан фойдаланилган. Гуруҳларро фарқларнинг ишончилиги Стьюдент ишонч мезони ёрдамида, кўп таққослашда Бонферрони тузатиши билан баҳоланди. Частотани таҳлил қилиш хи-квадрат жадвал мезони ва унинг ишончилиги эркинлик даражаларига қараб ишончлилик жадваллари бўйича баҳоланган ҳолда амалга оширилди. Корреляцион таҳлил Пирсон мезонидан фойдалан-

ган ҳолда ва эркинлик даражалари сонига қараб, фавқулодда вазиятлар жадвалидан унинг ишончилиги баҳоланди. Маркерларнинг прогностик аҳамияти маркер даражаси медианадан юқори бўлганида нисбий хавфни аниқлаш усули билан аниқланди.

Гиперпаратиреоз остеопорознинг биокимёвий белгиларидан бири бўлган СБК терминал босқичи бўлган беморларда ишқорий фосфатазанинг фаоллигининг ошиши билан намоён бўлди (1-жадвал).

### 1-жадвал

**Сурункали буйрак касаллиги терминал босқичи ва назорат гуруҳидаги беморларнинг кальций фосфор кўрсаткичлари**

Кўрсаткич	НГ, n=20	СБК, бемор=120
Паратгормон, пг/мл	36,00±8,40	1306,48±284,40***
Кальций, ммоль/л	2,33±0,14	2,25±0,42
Фосфор, ммоль/л	1,08±0,26	2,66±0,73***
Кальций*фосфор	2,52±0,65	5,94±1,87***
Ишқорий фосфатаза, мЕ/л	129,75±20,68	321,48±182,68***
Креатинин, мкмоль/л	85,25±25,31	701,67±86,48***

Изох. \*\*\* -  $p < 0,001$ .

6 ойлик кузатув давомида 8 та бемор вафот этди. Таҳлил ишлари давомида ушбу беморларнинг маълумотлари статистик таҳлилдан чиқариб ташланди. Ўрганилган параметрлардаги динамик ўзгаришларнинг кейинги таҳлили фақат тирик қолган беморларнинг натижаларига асосланди. Буйрак остео-дистофиясини СБК терминал босқичи билан оғриган беморларни 6 ойлик кузатув давомида калций-фос-

фор алмашинуви параметрларида клиник жиҳатдан сезиларли ўзгаришлар кузатилмади. Фосфор концентрациясининг пасайиши (1,63%,  $p < 0,05$ , бошланғич маълумотлар билан фарқнинг аҳамияти) ва ишқорий фосфатаза фаоллиги (2,48%га,  $p < 0,05$ га) ва кальций концентрациясининг (томонидан 2,92%,  $p < 0,05$ ) ортиши кузатилди (2-жадвал).

### 2-жадвал

**Сурункали буйрак касаллиги терминал босқичи беморларда терапевтик гуруҳга қараб фосфор-кальций алмашинуви кўрсаткичлари динамикаси**

Кўрсаткич	С, n=57	с-, n=55
Паратгормон, пг/мл	1394,93±223,84	1257,07±290,43*
Кальций, ммоль/л	2,37±0,33^	2,25±0,43
Фосфор, ммоль/л	2,29±0,58^^	2,78±0,76***
Кальций*фосфор	5,47±1,59^	6,18±1,89*^
Ишқорий фосф, мЕ/л	295,70±144,30^^	313,31±201,53
Креатинин, мкмоль/л	703,60±95,23	686,45±98,53

Изох. Ишончлилик кўрсаткичлар:  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончилиги: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Бундан ташқари, қонда фосфор концентрациясининг ўзгариши билан солиштирганда ишқорий фосфатаза фаоллигининг сезиларли ўзгариши қўлланилаётган терапия усулларида каътий назар остеопороз фаоллигини кўрсатди. Кўрсаткичлар ди-

намикасидаги тавсифланган фарқлар туфайли фосфор ва кальцийнинг таққосланадиган концентрациялари 6-ойнинг охирига келиб сезиларли фарқларга эга бўлди: С-гуруҳидаги беморларда фосфор ва СаР\*

нисбати анча юқорилиги бузилишларнинг ривожланишининг яққоллигини ифодалайди.

Шундай қилиб, тадқиқот СБК терминал боскичи билан оғриган беморларда кальций-фосфор алмашинувининг бузилиши қондаги фосфорни, кальций-фосфор маҳсулоти, паратиреоид гормони ва ишқорий фосфатаза фаоллигининг ортиши билан намоён бўлди. Остеопороз учун стандарт терапия билан бузилишлар ривожланди.

Тадқиқот давомида гиперпаратиреоидизмнинг фаоллиги ва юрак-қон томир тизимининг юқори кальцификацияси ва ремоделяцияси кўрсаткичла-

рининг корреляцион таҳлили ўтказилди. Периферик қонда фосфор концентрацияси ва юрак уриш тезлиги, перикардиал эксудат ҳажми, чап артерия ҳажми ва ўпка артериясидаги ўртача босим ўртасидаги ишончли ижобий ўртача боғлиқлик аниқланди. Паратиреоид гормонининг концентрацияси перикардиал эксудат, ЧК ОСБ ҳажми билан ва ОТС индексида салбий таъсир қилади [4,16]. Шунингдек, паратиреоид гормони концентрацияси қонда креатинин, ишқорий фосфатаза фаоллиги ва доимий каротид ҳовузидаги Агатсон индекслари ва умумий индекс билан сезиларли даражада боғлиқлиги ўрганилди.

### 3-жадвал

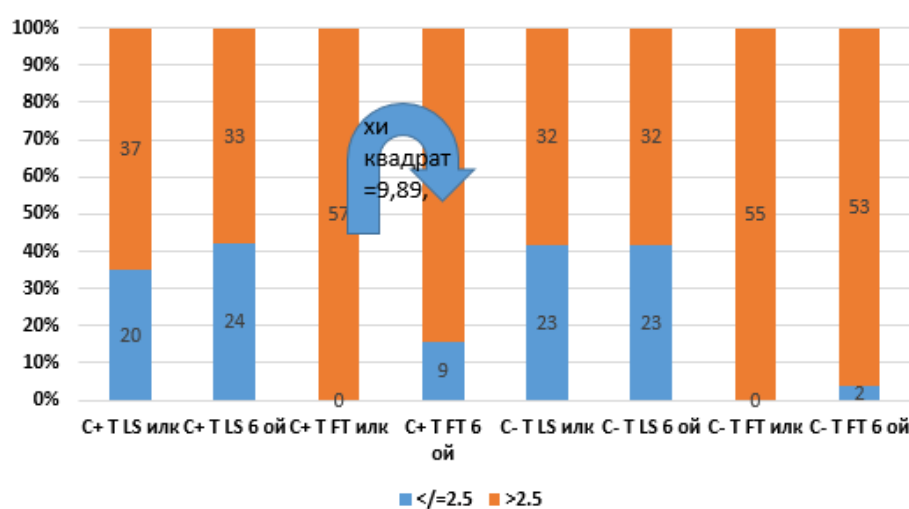
**Терапевтик гуруҳга қараб остеопорозни даволашда сурункали буйрак касаллиги терминал босқич бўлган беморларда суяк денситометрия кўрсаткичларининг динамикаси**

Кўрсаткичлар	Мутлақ кўрсаткичлар		Нисбий динамика, %	
	C, n=57	c-, n=55	C, n=57	c-, n=55
DXA LS, г/см <sup>2</sup>	0,60±0,18 <sup>^</sup>	0,59±0,19	5,96	-0,21*
T LS, SD	-2,72±1,35 <sup>^</sup>	-2,74±1,43	-6,44	0,30
DXA FT, г/см <sup>2</sup>	0,31±0,16 <sup>^</sup>	0,32±0,18 <sup>^</sup>	14,04	8,64
T FT, SD	-3,60±0,95 <sup>^^</sup>	-3,84±0,82	-7,44	-0,45*

**Изоҳ. Дастлабки натижаларга нисбатан олинган натижалар ишончлидир: <sup>^</sup> - p<0,05, <sup>^^</sup> - p<0,01, <sup>^^^</sup> - p<0,001; гуруҳлар орасида фарқлар ишончли: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001.**

СБК терминал боскичи бўлган беморларда фосфор-кальций метаболизмидаги патологик ўзгаришлар ва иккиламчи гиперпаратиреоидизм суяк минераллари зичлигининг сезиларли даражада пасайиши билан боғлиқ эди. Суяк минерал зичлигидаги ўзгаришларнинг ёшга боғлиқлигини ҳисобга олган ҳолда суяк денситометрияси натижаларини таҳлиллашда ёш кўрсаткичидан стандарт оғишлар сонини баҳолаш тавсия этилади (Т-индекс). 2,5 стандартгача қисқартириш нормал натижадир (3-жадвал).

Ушбу тадқиқотда, 45 беморда (37,5%) тадқиқотга бел умуртқа кўрсаткичлари киритилганда, Т-индекси -2,5 SD дан юқори, сон суяги бўйнига нисбатан - барча беморларда Т 2,5 SD дан паст эди. С+ гуруҳидаги тадқиқот давомида сон суяги бўйинининг шартли равишда нормал минерал зичлиги бўлган беморларнинг сони 0 дан 15,79% гача кўтарилди (9 бемор, хи квадрат = 9,89, p<0.01). С гуруҳида – сон суяги бўйни билан, иккала гуруҳда ҳам бел умуртқалари таналарида суякларнинг минерал зичлиги нормал бўлган беморларнинг улушида сезиларли ўзгаришлар кузатилмади (расм).



**Расм. Кузатувдаги беморларнинг суяк минераллари зичлигини кўрсаткичлари.**

Шундай қилиб, ГСБК билан оғриган беморларда суяк минераллари зичлигини ўрганиш, бу камайиш иккиламчи гиперпаратиреоидизмга жавобан

ривожланадиган буйрак остеоидистрофияси синдроми акс эттириши остеопорозни даволашда яшшиланишни кўрсатди (бисфосфонат, Вит Д3, каль-



ций карбонат), аммо севеламер гидрохлоридини даволаш режимига ишончли киритиш, суяк-минерал алмашинув тузатиш самарадорлигини оширди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, беморларнинг гуруҳида артериал гипертензия ва тахикардия тенденцияси мавжуд бўлиб, улар антигипертензив дориларни қўлланилганига қарамай, стандарт терапия фонида 6 ой давомида ёмонлашаётган, нормохром анемия ҳам мавжуд. Кальций карбонати, шу жумладан темир ва эритропоэтиннинг оддий дозасини истеъмол қилганига қарамай, даволаш режимига фосфатбиндернинг киритилиши анемия даражасини пасайишига олиб келди.

Кузатув даврида вафот этган беморларнинг гуруҳида қондаги фосфор концентрацияси омон қолган беморларнинг гуруҳига қараганда анча юқори эди. Суяк минерал зичлиги нуқтаи назаридан, вафот этган беморлар гуруҳи бел умуртка ва сон суяги бўйни таналари зичлиги пасайган билан ажралиб турарди. Ўлимнинг натижаси оғир анемия ва катта миқдордаги гидроперикардит билан боғлиқ. Вафот этган беморларнинг когортаси, шунингдек, юрак-қон томир тизимининг ремоделланиши билан ажралиб турди. Шундай қилиб, беморларнинг ушбу гуруҳида каротид артерия комплексининг интима-муҳитининг қалинлиги сезиларли даражада ошди ва эндотелийнинг қон томир функцияси янада ёмонлашди- биринчи дақиқанинг охирига келиб, беморларнинг иккала гуруҳида ҳам вазоконстрикция сақланиб қолди, бу эса вафот этган беморларнинг гуруҳида кўпроқ аниқланган. Миокардни қайта тиклаш жиҳатидан ўлимга олиб келадиган натижа ЧБ миокард гипертрофияси, чап коринча гипертрофияси билан боғлиқ эди. Структуравий фарқларга қўшимча равишда, 6 ой ичида вафот этган беморларга тадқиқотга киритилганида, ЧБ систолик функцияси омон қолган беморларнинг гуруҳига нисбатан пасайган, ўртача систолик ва ўпка артерияси босими ортанлиги кўрсатди [2,23].

#### Хулоса

1. Дастурли гемодиализ қабул қилувчи СБК бўлган беморларда назорат гуруҳига нисбатан иккиламчи гиперпаратиреоз ривожланиб, қондаги фосфор кўрсаткичининг 2,46 марта, кальций фосфор унумининг 2,36 марта ва ишқорий фосфатазининг 2,48 марта юқорилиги буни исботлайди. 6 ойлик даволаш тартибида бифосфонат, кальций карбонат, витамин Д3 унумлари қўлланиши иккиламчи гиперпаратиреоз ривожланишини кўрсатди. Даволаш тартибига севеламер гидрохлоридни қўлланилиши фосфор кўрсаткичининг 6,51% ва ишқорий фосфатаза миқдорининг 8,7% камайишига сабаб бўлди. СБЕ билан оғриган беморларда дастурли гемодиализ негизида суякнинг минерал зичлиги пасайиши кузатилди (бел умуртқалари поғонаси 1,93 марта ва сон суяги бўйнидан 2,83 марта).

2. Бифосфонат, карбон кальций, ва Д3 витамин комплексини қўллаш сон суяги бўйнининг минерал зичлигини 8,64% га кўтарилишига ёрдам берди ( $p < 0,05$ ). Севеламер гидрохлоридини даволаш тартибига қўшимча киритиш терапия самарадорлигини оширади ва бел умуртқалари таналарнинг мине-

рал зичлигини 5,96% га ( $p < 0,05$ ) ва сон суяги бўйни зичлигини 14,04% га ( $p < 0,05$ ) оширди.

3. Дастурли гемодиализ негизида СБЕ дастурли гемодиализ қабул қилаётган беморларнинг 64,17% қонда гемоглобин 100 г/л дан паст бўлганлиги қайд этилган. Севеламер гидрохлоридидан фойдаланиш беморлар қондаги гемоглобин кўрсаткичларини 5,02% га ( $p < 0,05$ ) кўпайишига олиб келди, фосфатбиндер қабул қилмайдиган беморларда эса бу кўрсаткич 2,12% га камайди ( $p < 0,05$ ), гуруҳлар орасидаги нисбий динамикадаги фарқнинг аҳамияти эса  $p < 0,01$  га тенг бўлди. СБЕ билан оғриган беморларда дастурли гемодиализ негизида ренал остеодинтрофияни даволашда бифосфонат, карбон кальций ва Д3 витамин комплекси қўлланилганда, коронар кальцификация ривожланиши кузатилди (олти ой давомида 11,2%га,  $p < 0,01$ ). Севеламер гидрохлоридини даволаш тартибига киритилиши унинг ривожланишига тўсқинлик қилди.

#### Адабиётлар

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестн. РАМН. – 2013. – Т. 11. – С. 50-55.
2. Плотникова А.А. Клиническое значение определения сывороточной концентрации морфогенетических белков FGF-23 и Klotho у больных хронической почечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2019. – 51 с.
3. Шуттов А.М., Серов В.А. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром // Клин. нефрол. – 2017. – №1. – С. 44-48.
4. Bellasi A., Kooienga L., Block G.A. et al. How long is the warranty period for nil or low coronary artery calcium in patients new to hemodialysis? // J. Nephrol. – 2019. – Vol. 22. – P. 255-262.
5. Borst M.H., Vervloet M.G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23 klotho in // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 997-1002.
6. Chung-Yi C., Makoto K., Razzaque M.S. Molecular regulation of phosphate etabolism by fibroblast growth factor 23 Klotho system // Adv. Chronic. Kidney Dis. – 2016. – Vol. 18, №2. – P. 91-97.
7. Collins A.J., Foley R.N. United States Renal Data System 2011 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States // Amer. J. Kidney Dis. – 2017. – Vol. 59. – P. 1-420.
8. Devereux R.B. The value of noninvasive measurements in hypertension // J. Amer. Med. Assoc. – 2012. – Vol. 264 (21). – P. 2798-2799.
9. Donate-Correa J., Mora-Fernández C., Martínez-Sanz R. et al. Expression of FGF23/KLOTHO system in human vascular tissue // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 165, №1. – P. 179-183.
10. Gadaev A., Ismoilova M., Turakulov R. Comparative analysis of calprotectin and helicobacter pylori in the faces and interleukin-6 in the blood of patients with and without COVID-19 before and after the treatment // Scientific Collection «Inter-Conf+». – 2022. – Vol. 26 (129). – P. 236-242.
11. Gadaev A.G., Turakulov R.I., Pirmatova N.V., Hudjakulova F.I. Evaluation the functional reserve of the kidneys in patients with chronic heart failure who have had the COVID-19 infection // Нефрология. – 2022. – Vol. 26, №3. – С. 59-65.
12. Goh C.Y., Ronco C. Cardio-Renal syndromes // J. Renal. Care. – 2016. – Vol. 36. – P. 9-17.
13. Gosse P., Roudaut R., Dalocchio M. Is echocardiography an adequate method to evaluate left ventricular hypertrophy regression? // Europ. Heart J. – 2011. – Vol. 11, Suppl G. – P. 107-112.
14. Iwanaga Y., Miyazaki S. Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers // Circ. J. – 2016. – Vol. №6. – P. 52-58.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic

kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) // Kidney Int. – 2019. – Vol. 76, Suppl 113. – P. 1-150.

16. London G.M. Left ventricular alterations and end-stage renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 2020. – Vol. 17. – P. 29-36.

17. Maltese G, Karalliedde J. The putative role of the Phosphorus and calcium in cardiovascular and renal disease // Int. J. Hypertens. – 2012. – Vol. 2012. – P. 757-769.

18. Mann D. Heart failure // Saunders. – 2014. – Vol. 25. – P. 36-47.

19. Milovanova L., Milovanov Y., Plotnikova A. Phosphorus and calcium metabolism disorders associated with chronic kidney disease stage III–IV (systematic review and meta-analysis). Chronic kidney disease and renal transplantation; Ed. by Manisha Sahay. – INTECH, 2018. – P. 118-132.

20. Milovanova L.Yu., Milovanov Yu.S., Kozlovskaya L.V. The place of paricalcitol in nephroprotective strategy of predialysis chronic kidney disease due to systemic diseases // Arh. Evromed. – 2014. – №3. – P. 69-78.

21. Mitani H., Ishizaka N., Aizawa T. et al. In vivo Klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage // Hypertension. – 2012. – Vol. 39, №4. – P. 838-843.

22. Okumura K., Io H., Matsumoto M. Predictive factors associated with changes rates of LV hypertrophy and renal dysfunction in CKD // Clin. Nephrol. – 2018. – Vol. 79. – P. 7-14.

23. Reslerova M., Moe S.M. Vascular calcification in dialysis patients: Pathogenesis and consequences // Amer. J. Kidney Dis. – 2003. – Vol. 41. – P. 96-S99.

24. Wang Y., Sun Z. Klotho gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension and renal damage // Hypertension. – 2019. – Vol. 54, №4. – P. 810-817.

25. Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизи-

ологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho // Нефрология. – 2011. – Т. 15, №4. – С. 11-20.

## **ДАСТУРЛИ ГЕМОДИАЛИЗДАГИ БЕМОРЛАРДА ПАТОФИЗИОЛОГИК УЗГАРИШЛАР РИВОЖЛАНИШ ХАВФИ**

Туракулов Р.И., Халметова Ф.И.,  
Мирзаева Б.М., Рахимова М.Б.

**Мақсад:** сурункали буйрак касаллигининг В босқичида дастурлаштирилган гемодиализдан ўтган беморларда суяк тизимининг деминерализациясини эрта ташхислаш. **Материал ва усуллар:** Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббиёт марказида дастурлаштирилган гемодиализдан ўтган сурункали буйрак касаллигининг в босқичи бўлган 120 бемор кузатилди. Назорат гуруҳи 20 та деярли соғлом кўнгиллилардан иборат еди. **Натижалар:** мунтазам гемодиализдан ўтаётган сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда иккиламчи гиперпаратиреоз ривожланди, бу қон фосфорининг 2,46 баробар, ишқорий фосфатазанинг 2,36 ва 2,48 баробар кўпайиши билан тасдиқланади. **Хулоса:** севеламер гидрохлориднинг даволаш режимида киритилиши коронар калсификациянинг ривожланишига тўсқинлик қилди.

**Калит сўзлар:** сурункали буйрак касаллиги, гемодиализ.



## ЎПКАНИНГ СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ КАСАЛЛИГИНИ КАМҚОНЛИК БИЛАН КЕЧИШИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ

Турақулов Р.И., Эшмаматов О.Ф.

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ АНЕМИИ

Турақулов Р.И., Эшмаматов О.Ф.

### CHARACTERISTICS OF ANEMIC COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Turakulov R.I., Eshmamatov O.F.

Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** изучение особенностей течения хронической обструктивной болезни легких на фоне анемии и без нее.

**Материал и методы:** под наблюдением были 60 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, находящихся на лечении в стационаре на базе отделения пульмонологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Основную группу составили 30 больных с хронической обструктивной болезнью легких и анемией, из них 19 (63,3%) мужчин и 11 (36,7%) женщин. В контрольную группу включены 46 больных с хронической обструктивной болезнью легких без анемии, в том числе 22 (73,3%) мужчины и 8 (26,7%) женщины. **Результаты:** до лечения уровень гемоглобина в крови больных основной группы был равен  $101,4 \pm 3,1$  г/л, ферритина –  $85,9 \pm 8,5$  мкг/л, трансферрина –  $5,2 \pm 1,21$  г/л, сывороточного железа –  $7,94 \pm 0,21$  ммоль/л. У пациентов контрольной группы эти показатели составляли соответственно  $126,0 \pm 6,5$  г/л,  $289,5 \pm 11,6$  мкг/л,  $4,1 \pm 1,8$  г/л,  $25,8 \pm 4,81$  ммоль/л. **Выводы:** положительная средняя корреляционная связь между показателями ферритина и гемоглобина свидетельствует о его высокой диагностической значимости.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, анемия.

**Objective:** To study the features of the course of chronic obstructive pulmonary disease with and without anemia.

**Material and methods:** 60 patients with chronic obstructive pulmonary disease were observed, undergoing inpatient treatment at the pulmonology department of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy. The main group consisted of 30 patients with chronic obstructive pulmonary disease and anemia, including 19 (63.3%) men and 11 (36.7%) women. The control group included 46 patients with chronic obstructive pulmonary disease without anemia, including 22 (73.3%) men and 8 (26.7%) women. **Results:** Before treatment, the hemoglobin level in the blood of patients in the main group was  $101.4 \pm 3.1$  g/l, ferritin –  $85.9 \pm 8.5$  µg/l, transferrin –  $5.2 \pm 1.21$  g/l, serum iron –  $7.94 \pm 0.21$  mmol/l. In patients in the control group, these indicators were  $126.0 \pm 6.5$  g/l,  $289.5 \pm 11.6$  µg/l,  $4.1 \pm 1.8$  g/l,  $25.8 \pm 4.81$  mmol/l, respectively. **Conclusions:** The positive average correlation between ferritin and hemoglobin levels indicates its high diagnostic significance.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, anemia.

Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) аксарият ҳолларда турли синдромлар ва касалликлар билан бирга кечади. Айрим ҳолларда улар орасидаги патогенетик боғлиқлик аниқ бўлса (эритроцитоз, ўпка гипертензияси), баъзан эса унинг эҳтимоли юқори, айрим ҳолатларда бундай боғлиқликка шубҳа билан қаралади (сидеропатия, ичак патологиялари) лекин барча ҳолларда бу ҳолат коморбидлик деб аталади.

ЎСОК ва қатор клиник-лаборатор ўзгаришлар билан ўпкадаги жараён орасида илгари боғлиқлик йўқ деб қаралса, энди сўнги йилларда фундаментал ва клиник тиббиётнинг ривожланиши натижасида, янги уларни бир-бири билан патогенетик боғлиқлиги тўғрисида маълумотлар олинмоқда. Бошқача қилиб айтганда ЎСОК кузатиладиган ўпкadan ташқари белгилар унинг тизимли намоён бўлиши деб қаралмоқда [4,11].

Сўнги йилларда ЎСОКда турли хил тизимли намоён бўлишлар, хусусан, ўпка гипертензияси, ўпка қахексияси, остеопороз, шулар жумласидан учрамоқда. Қатор тадқиқотчиларнинг ЎСОКда камқонликни нисбатан кўпроқ аниқланиши тўғрисидаги хабарлари даволоччи шифокорлар учун кутилма-

ган бир ҳол бўлди [3]. Чунки, аксарият олимлар ва амалиётда ишлаётган шифокорлар учун узоқ йиллар давомида ЎСОКда эритроцитозни бирга кечиши одатий деб қабул қилинган [2].

Илк бор ЎСОКда камқонликни учраши асримизнинг бошларида S. Tassiopoulos ва ҳаммуаллифлар [15] томонидан хабар қилинди. Кейинроқ эритроцитозга нисбатан камқонлик ЎСОКда эритроид ўсишда кўпроқ учрайдиган ҳолат эканлиги ва 15-30% беморларда қайд этилиши аниқланди [9,14].

Турли манбалардан олинган маълумотларга қўра, ЎСОКда камқонлик учраши турлича бўлиб 9-53% ҳолларда аниқланган [5].

ЎСОКда камқонликнинг ривожланиш механизмлари тўғрисида ҳам қатор фикрлар мавжуд. Ўтказилган текширувлардан бирида эритропоезин кўрсаткичлари камқонлик аниқланган беморларда у бўлмаганларга нисбатан сезиларли юқори бўлган ( $41,8 \pm 25,4$  ва  $16,3 \pm 2,9$  бирлик/л мос равишда). Бунда эритропоезин ва гемоглобин кўрсаткичлари орасида тескари корреляцион боғлиқлик аниқланган [17,19]. Бу суяк илигида эритроид ўсиши эритропоезинга нисбатан чидамлилиги тўғрисидаги фикрни айтишга сабаб бўлди [14].

Олдинроқ ўтказилган қатор тадқиқотлардан маълумки, ЎСОҚда яллиғланиш жараёнлари тизимли кўриниш олади [7,16]. Беморлар қонида қатор интерлейкинлар (ИЛ)-6, ИЛ-8, ўсма некроз омили (ЎНО), С-реактив оқсил (СРО), фибриноген каби яллиғланиш маркерлари юқори бўлади. Яллиғланиш цитокинлари нафақат беморлар қонида, балки уларни балғамида ҳам юқори кўрсаткичларда эканлиги аниқланган [6,12,20].

Ушбу санаб ўтилган яллиғланиш цитокинлари қатор бошқа касалликларда ҳам камқонлик ривожланишининг патогенезида муҳим ўрин тутди. Шу сабабли айрим тадқиқотчилар томонидан ЎСОҚ сурункали касалликлар камқонлиги ривожланиши хос деган фикрлар айтилган [18].

Айрим муаллифлар ёндош касалликлар сабабли беморларга буюрилган ангиотензинни айлантирувчи фермент ингибиторлари ва ангиотензин рецепторлари антогонистларининг ҳам ЎСОҚ камқонликни ривожланишидаги ўрни тўғрисида айтишган [10,13,15].

ЎСОҚда камқонликни даволаш тўғрисида ҳам ҳозирга қадар аниқ тавсиялар яратилмаган. Айрим тадқиқотларда ушбу гуруҳ беморларда фақат эритроцитлар трансфузияси беморлар умумий аҳволига ижобий таъсир этишини кўрсатишган бўлса [2], бошқалар томонидан кичик дозаларда эритропоэтинни темир препаратлари билан қўллаш мақсадга мувофиқлиги кўрсатилган [1,2].

Ўрганилган адабиётлар ЎСОҚ камқонликнинг тарқалиши, патогенетик механизмлари ва даволашга ёндашиш мунозарали эканлигини тасдиқлайди [18]. Шу билан бир қаторда республикамизда ушбу муаммоларни ўрганишга бағишланган илмий ишлар ўтказилмаганлигини ушбу йўналишда тадқиқот олиб боришни долзарблигини белгилайди [8].

#### Тадқиқод мақсади

Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги камқонлик билан кечишини ташхислашнинг ўзига хослиги.

#### Материал ва усуллар

Ушбу тадқиқот иши Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг пульмонология бўлимида шифохона шароитида даволанган, Ўпкани сурункали обструктив касаллиги мавжуд беморларда олиб борилди.

Тадқиқодга ЎСОҚ мавжуд 60 нафар беморлар жалб этилди. Улар икки: ЎСОҚ камқонлик ва камқонликсиз кечган гуруҳларга ажратилди. Асосий гуруҳни ташкил этган ЎСОҚ камқонлик билан кечган гуруҳи 30 нафар беморлардан иборат бўлиб, уларнинг ўртача ёши  $66,5 \pm 2,03$  га тенг бўлиб, эркаклар 19 (63,3%) ва аёллар 11 (36,7%) ни ташкил этди. ЎСОҚ камқонликсиз кечган 46 нафар беморлардан иборат назорат гуруҳида эса ўртача ёши  $66,7 \pm 2,3$  га тенг, эркаклар 22 (73,3%) ва аёллар 8 (26,7%) дан иборат бўлди.

Тадқиқотга жалб қилинган беморларда ЎСОҚ ташхиси уларнинг шикоятлари, анамнези, объектив кўрик ва лаборатор асбобий текширувлар асосида ҳамда GOLD 2023 йил тавсияларига кўра аниқланди. Шунингдек, асосий гуруҳ беморларида камқонликни аниқлаш мезони сифатида бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти тавсиясига (гемоглобин эркакларда  $<13,0$  г/дл ва аёлларда  $<12,0$  г/дл) асосланди.

Барча гуруҳ беморларига умумқабул қилинган клиник лаборатор ҳамда асбобий текширувлар ўтказилди. Олинган маълумотларга статистик ишлов беришда MS Excel пакетли компьютер дастуридан фойдаланилди. Баррача жадвалларга келтирилган кўрсаткичлар ўртача арифметик ва стандарт оғишлар ( $M \pm m$ ) ҳисобланди. Гуруҳлар ўртасидаги тафовутлар ишончлилиги Студент мезонларини тоқ ва жуфт фарқларини қўллаш орқали аниқланди.

#### Натижалар ва муҳокама

Бизнинг кузатувимизда бўлган ЎСОҚ мавжуд беморларга камқонликни таъсирини баҳолаш мақсадида даволашдан олдин уларнинг гематологик кўрсаткичлари қиёслама ўрганилди (жадвал).

Жадвал

**ЎСОҚ камқонлик билан ва камқонликсиз кечган беморларни даволашдан олдин ва даволашнинг олти ойидан кейинги гематологик ўзгаришлар динамикаси**

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи	p
Гемоглобин, г/л	$101,4 \pm 0,2$ $126,6 \pm 1,02^{^^^}$	$139,0 \pm 1,05$ $138,4 \pm 1,2$	$<0,05$ $<0,05$
Гематокрит, %	$35,6 \pm 0,62$ $40,1 \pm 0,19^{^^}$	$40,9 \pm 0,37$ $41,6 \pm 0,45$	$<0,05$ $>0,05$
Эритроцитлар, $10^{12}$ л	$3,6 \pm 0,04$ $4,1 \pm 0,02^{^^}$	$4,3 \pm 0,04$ $4,2 \pm 0,05$	$<0,05$ $>0,05$
Лейкоцитлар	$6,3 \pm 0,24$ $6,0 \pm 0,14$	$6,1 \pm 0,21$ $6,3 \pm 0,14$	$>0,05$ $>0,05$
Тромбоцитлар	$217,8 \pm 2,98$ $224,6 \pm 2,51$	$230,2 \pm 2,74$ $225,2 \pm 2,62$	$<0,05$ $>0,05$
ЭЧТ, мм/ч	$15,7 \pm 1,09$ $11,6 \pm 0,33$	$12,5 \pm 1,07$ $11,2 \pm 0,53$	$>0,05$ $>0,05$

Изоҳ. Нумераторда маълумотлар 6 ойлик даволанишдан кейин деноминаторда.



Даволашдан олдин асосий гуруҳдаги ЎСОК камқонлик мавжуд беморларнинг қон таркибидаги гемоглобин ўртача миқдори 101,4±3,1 г/л, ферритин миқдори 85,9±8,5 мкг/л, трансферрин 5,2±1,21 г/л, зардобдаги темир миқдори 7,94±0,21 ммоль/л ни ташкил этди.

Назорат гуруҳдаги ЎСОК камқонликсиз кечган беморларда гемоглобин ўртача миқдори 126,0±6,5 г/л, ферритин миқдори 289,5±11,6 мкг/л, трансферрин 4,1±1,8 г/л, зардобдаги темир миқдори 25,8±4,81 ммоль/л ва гепсидин эса 7,7±1,02 нг/мл ни ташкил этди. Тадқиқотдаги СЮЕ камқонлик ва камқонликсиз кечган беморларни гематологик ўзгаришлари 1-жадвалда келтирилган.

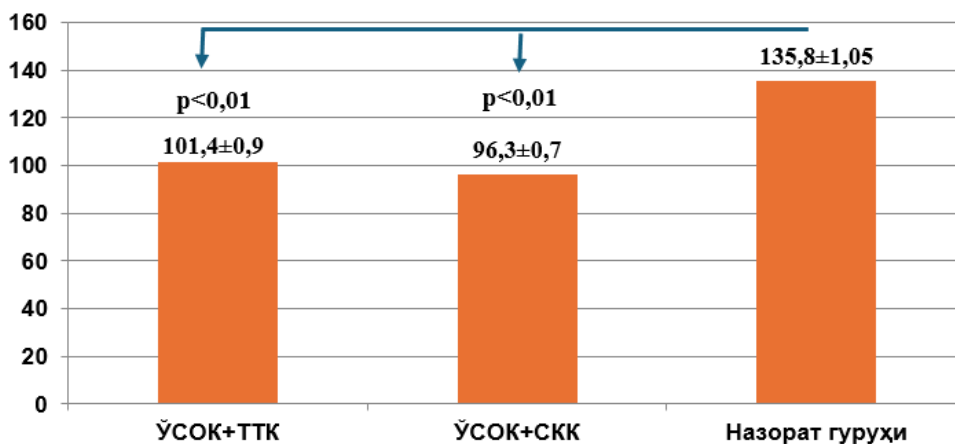
Ўтказилган олти ойлик даво чораларидан сўнг асосий гуруҳдаги беморлар гематологик кўрсаткичларининг бошланғич даврдагига нисбатан сезиларли ўзгариши кузатилди: гемоглобин ўртача миқдори 101,4±2,1 г/л дан 126,6±4,7 г/л га ( $P<0,001$ ) ошганлиги аниқланди. Шунингдек, қон зардобдаги темир миқдори 7,94±0,21 ммоль/л дан 22,9±2,8 ммоль/л га ( $p<0,01$ ), ферритин миқдори 85,9±8,5дан 318,4±5,46 га ( $P<0,001$ ), трансферрин эса 5,2±1,21 г/л дан 3,1±0,14 га ( $P>0,05$ ) ўзгарганлиги аниқланди.

Назорат гуруҳини ташкил этган СЮЕ камқонликсиз кечган беморларда эса қон зардобдаги темир, ферритин, трансферрин сатурацияси, трансферрин миқдори динамикада меъёрий кўрсаткичларни ташкил этди (1-жадвал).

ЎСОК камқонлик билан кечганда лаборатор кўрсаткичларни таҳлили шуни кўрсатдики, даволашдан олдин асосий гуруҳ беморларининг 47 нафарида (78.3%) қон зардобда темир миқдори, ферритин миқдорини меъёрий кўрсаткичлардан камайганлиги, трансферрин миқдорини ошганлиги ушбу гуруҳ беморларда мутлақ темир танқислиги мавжудлигини исботлади. Асосий гуруҳдагиларнинг 13 нафарида эса (11,7%) эса беморлар қон зардобда темир миқдорни камайганлиги, трансферрин миқдорини ошганлиги, темир захирасини ифодаловчи ферритин миқдорини меъёрий кўрсаткичларда сақланиши организмда функционал темир танқислиги мавжудлигидан далолат берди.

Юқоридаги маълумотларни инобатга олиб асосий гуруҳдаги беморларни шартли равишда иккита гуруҳга ЎСОК темир танқислик камқонлиги ва ЎСОК сурункали касалликлар камқонлиги билан кечган кичик гуруҳларга ажратилиб лаборатор кўрсаткичларини назорат гуруҳидагилар билан солиштирма таҳлили ўтказилди.

Гемоглобин ўртача миқдори биринчи гуруҳдаги ЎСОК+ТТК мавжуд беморларда 101,4±0,9 г/л, иккинчи гуруҳдаги СЮЕ+СКК мавжуд беморларда 96,3±0,7 г/л ва назорат гуруҳидагиларда 139,0±1,05 г/л ни ташкил этди. Ҳар иккала камқонлик билан кечган гуруҳ беморларида гемоглобин миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан мос равишда 25,3 ( $p<0,001$ ) ва 29,1 ( $p<0,001$ ) га ишончли камайганлиги аниқланди (1-расм).



1-расм. Асосий ва назорат гуруҳи беморларда гемоглобин миқдорининг солиштирма таҳлили.

Қон зардобдаги темир миқдори солиштирма ўрганилганда, ЎСОК камқонлик билан кечган гуруҳларда мос равишда 7,3±0,2; 9,1±0,3 ммоль/л ва назорат гуруҳида 22,4±0,7 ммоль/л ни ташкил этди (2-расм).

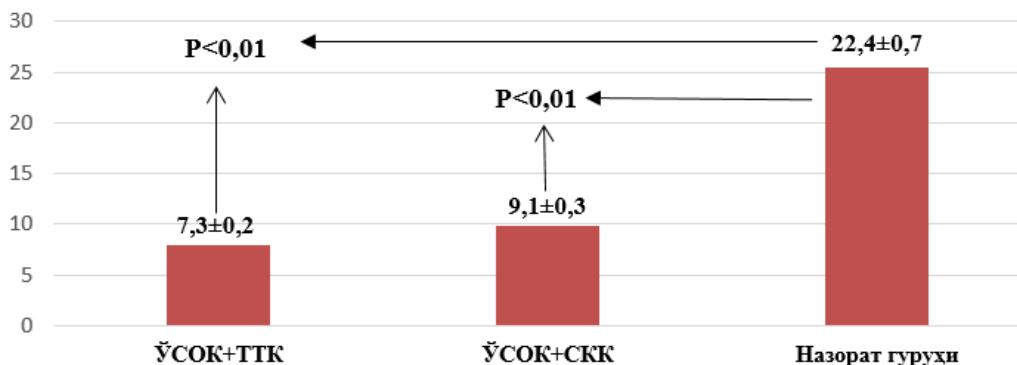
Қон зардобдаги трансферрин миқдори гуруҳларда қиёсий ўрганилганда, ЎСОК+ТТК билан кечган гуруҳда 4,7±0,2 г/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан 42.6% ( $p<0,001$ )га юқорилиги аниқланди (3-расм).

ЎСОК+СКК гуруҳида қон зардобдаги трансферрин миқдори мос равишда 2.9±0,1 г/л га тенг бўлиб, назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан ишончли фарқ кузатилмади ( $p>0,05$ ).

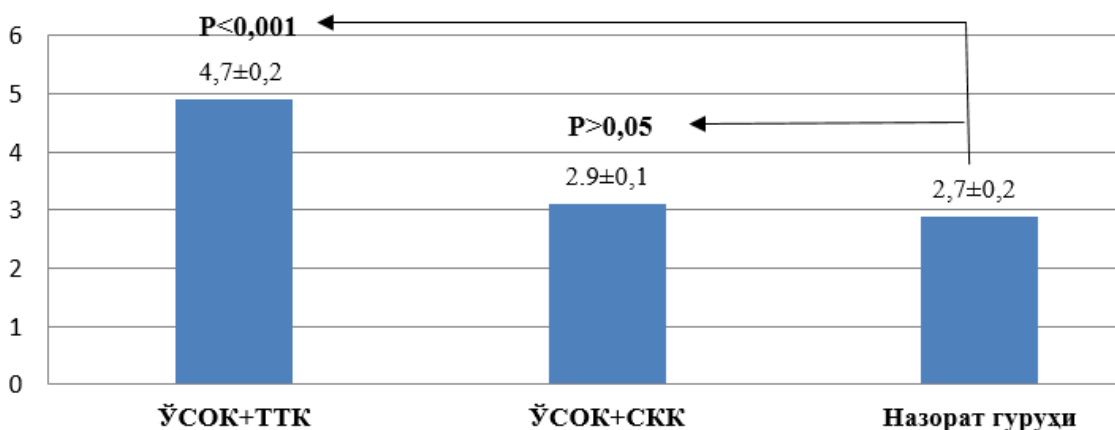
Организмда темир захирасини ифодаловчи ҳамда ЎСОК мавжуд беморларда камқонликни ташхислашни “олтин” стандарти ҳисобланган ферритин кўрсат-

кичи гуруҳлар ўртасида ўрганилганда, ЎСОК+ТТК мавжуд беморлар гуруҳида 82,2±2,9 мкг/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳига нисбатан 76,4% ( $p<0,001$ )га ишончли даражада камайганлиги қайд этилди (4-расм).

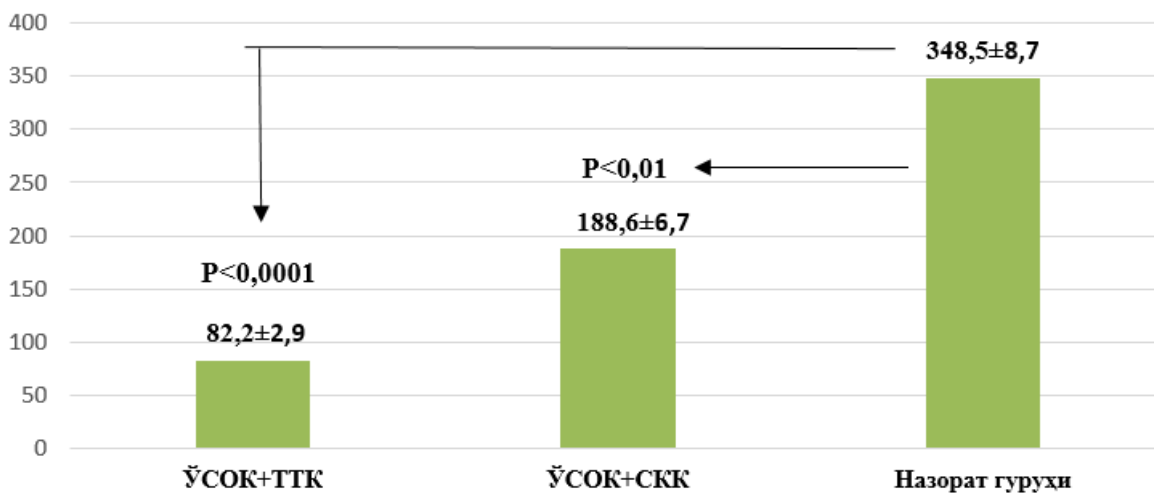
ЎСОК+СКК гуруҳида қон зардобдаги ферритин кўрсаткичи 188,6±6,7 мкг/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 45,8 ( $p<0,01$ )га пастлиги аниқланди. Фақат ЎСОК+ТТК гуруҳида ферритин кўрсаткичи билан гемоглобин ўртасида мусбат ўртача корреляцион боғлиқлик ( $r=0,47$ ;  $p<0,0001$ ) аниқланиб, уни ушбу гуруҳ учун ташхисий аҳамияти юқорилиги маълум бўлди.



2-расм. Асосий ва назорат гуруҳи беморлар зардобидаги темир миқдорининг солиштирма таҳлили.



3-расм. Асосий ва назорат гуруҳидаги беморлар қон зардобидаги трансферрин кўрсаткичини солиштирма таҳлили.



4-расм. Асосий ва назорат гуруҳидаги беморларнинг қон зардобидаги ферритин кўрсаткичларини солиштирма таҳлили.

#### Хулоса

- Кузатувдаги 60 нафар ЎСОК камқонлик билан кечган бемоларнинг 78.3 % темир танқислик камқонлиги мавжудлиги қайд этилди, 21,7% сурункали касалликлар камқонлиги мавжудлигини кўрсатди.
- Фақат ЎСОК+ТТК гуруҳида ферритин кўрсаткичи билан гемоглобин ўртасида мусбат ўртача корреляцион боғлиқлик ( $r=0,47$ ;  $p<0,0001$ ) аниқланиб,

уни ушбу гуруҳ учун ташхисий аҳамияти юқорилиги маълум бўлди.

#### Адабиётлар

- Будневский А.В., Провоторов В.М., Ульянова М.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и анемия: клинические проявления и тактика лечения // Клини. мед. – 2016. – Т. 94, №9. – Р. 677-683.
- Дворецкий Л.И. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или систем-

ное проявление? // Пульмонология. – 2012. – №2. – С. 5-11.

3. Провоторов В.М., Ульянова М.И. Гендерные аспекты анемии при синдроме ХОБЛ // Вестн. новых мед. технологий. – 2012. – Vol. 19, №2. – P. 196-197.

4. Agusti A.G., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Europ. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 347-360.

5. Attaran D., Khajedalouee M., Ahmadi F. et al. Anemia in COPD patients and its relation to serum levels of erythropoietin // Tanaffos. – 2009. – Vol. 8, №2. – P. 11-16.

6. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // Europ. Respir. J. – 2009. – Vol. 33, №5. – P. 1165-1185.

7. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper // Europ. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 932-946.

8. Eshmamatov O.F., Turakulov R.I. O'pkaning surunkali obstruktiv kasalligida kamqonlikni uchrashi. – 2023.

9. Fidan A., Tokmak M., Kiral N. et al. Anemia in COPD and related factors // Chest. – 2010. – Vol. 138. – P. 457A.

10. Griffing G.T., Melby J.C. Enalapril (MK421) and the white cell count and haematocrit // Lancet. – 1982. – №1. – P. 1361.

11. Huertas A., Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease // Ther. Adv. Respir. Dis. – 2011. – Vol. 5, №3. – P. 217-224.

12. Hurst J.R., Perera W.R., Wilkinson T.M. et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 71-78.

13. Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 391-399.

14. John M., Hoernig S., Doehner W. et al. Anemia and inflammation in COPD // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 825-829.

15. Marathias K.P., Agroyannis B., Mavromoustakos T. et al. Hematocrit lowering effect following inactivation of renin angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers // Curr. Top. Med. Chem. – 2004. – Vol. 4. – P. 483-486.

16. Oudijk E.J., Lammers J.W., Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Europ. Respir. J. Suppl. – 2003. – Vol. 22 (Suppl. 46). – P. 5s-13s.

17. Tassiopoulos S., Kontos A., Konstantopoulos K. et al.

Erythropoietic response to hypoxaemia in diffuse idiopathic pulmonary fibrosis, as opposed to chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Med. – 2001. – Vol. 95. – P. 471-475.

18. Turaqulov R.I., Eshmamatov O.F. Influence of anemia on the course of obstructive pulmonary // Interdiscipline innovation and scientific research conference. – 2023.

19. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1011-1023.

20. Wouters E. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Amer. Thorac. Soc. – 2005. – №2. – P. 26-33.

## **ЎПКАНИНГ СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ КАСАЛЛИГИНИ КАМҚОНЛИК БИЛАН КЕЧИШИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ**

Турақулов Р.И., Эшмаматов О.Ф.

**Мақсад:** анемия фонида ва усиз сурункали обструктив ўпка касаллиги курсининг хусусиятларини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг пульмонология кафедраси қошидаги шифохонада даволанаётган сурункали обструктив ўпка касаллиги билан оғриган 60 нафар бемор кузатувда бўлди. Асосий гуруҳ сурункали обструктив ўпка касаллиги ва анемия билан оғриган 30 бемордан, шу жумладан 19 (63,3%) еркак ва 11 (36,7%) аёлдан иборат эди. Назорат гуруҳига анемиясиз сурункали обструктив ўпка касаллиги бўлган 46 бемор, шу жумладан 22 (73,3%) эркак ва 8 (26,7%) аёл кирди. **Натижалар:** даволашдан олдин асосий гуруҳдаги беморларнинг қонида гемоглобин даражаси 101,4, 3,1 г/л, ферритин – 85,9, 8,5 мкг/л, трансферрин – 5,2, 1,21 г/л, сарум темир – 7,94, назорат гуруҳидаги беморларда 0,21 ммол/л ни ташкил этди. кўрсаткичлар мос равишда 126,0, 6,5 г/л, 289,5, 11,6 мкг/л, 4,1, 1,8 г/л, 25,8, 4,8, 4,8 ммол/л ни ташкил этди. **Хулоса:** ферритин ва гемоглобин кўрсаткичлари ўртасидаги ижобий ўртача корреляция унинг юқори диагностик аҳамиятини кўрсатади.

**Калит сўзлар:** сурункали обструктив ўпка касаллиги, анемия.



**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ**

Халметова Ф.И., Рахимова М.Б., Хамраева Н.А.

**PODAGRANING KLINIK BELGILARI**

Xalmetova F.I., Rahimova M.B., Xamraeva N.A.

**CLINICAL FEATURES OF GOUT**

Khalmetova F.I., Rakhimova M.B., Khamraeva N.A.

*Ташкентская медицинская академия, Университет Альфраганус*

**Maqsad:** podagra bilan og'rigan bemorlarda metabolik sindromning klinik va laboratoriya belgilarining chastotasi va xarakterini aniqlash va ularning bemorlarning yoshi, kasallikning davomiyligi, asosiy kasallikning zo'rvonlik indeksi va pastki ekstremitalarning disfunktsiyasi bilan bog'liqligini baholash. **Material va usullar:** revmatologiya bo'limida podagra bilan og'rigan 49 nafar erkak bemor tekshirildi. Bemorlarning o'rtacha yoshi  $50,6 \pm 1,6$  yil, kasallikning davomiyligi  $9,4 \pm 1,7$  yil. Tekshiruv antropometrik ko'rsatkichlarni aniqlashni o'z ichiga oladi: tana vazni, tana massasi indeksi (BMI), bel atrofi (WC). **Natijalar:** bemorlarning 42,9 foizida podagra artritining o'tkir shakli, 22,4 foizida uzaygan, 34,7 foizida surunkali shakllangan. Bemorlarning 26,5 foizida tofi topilgan. Ko'pincha gut va metabolik sindromning komorbid kursi irsiy moyillik bilan bog'liq. **Xulosa:** gutning oldini olish usullari jismoniy faollikni saqlash, tana vaznini dietani tuzatish, shuningdek, o'z vaqtida asosiy davolanishni o'z ichiga olishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** podagra artriti, metabolik sindrom, semizlik.

**Objective:** To identify the frequency and nature of clinical and laboratory signs of metabolic syndrome in patients with gout and to evaluate their relationship with the age of patients, duration of the disease, severity index of the underlying disease and impairment of lower limb function. **Material and methods:** 49 male patients with gout were examined in the rheumatology department. The average age of patients was  $50.6 \pm 1.6$  years, duration of the disease was  $9.4 \pm 1.7$  years. The examination included determination of anthropometric parameters: body weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC). **Results:** Acute gouty arthritis was observed in 42.9%, prolonged - in 22.4%, chronic - in 34.7% of patients. Tophi were detected in 26.5% of patients. Very often, comorbid course of gout and metabolic syndrome is due to hereditary predisposition. **Conclusions:** Methods of prevention for gout include maintaining physical activity, dietary correction of body weight, and timely basic treatment.

**Key words:** Gouty arthritis, metabolic syndrome, obesity.

Подагра является системным заболеванием при котором в различных тканях откладываются кристаллы мочевой кислоты (ураты), обусловленное нарушением пуринового метаболизма и гиперурикемией. Заболевание также сопровождается основными клиническими и лабораторными признаками метаболического синдрома (МС), наиболее часто гиперхолестеринемией, АГ, ожирением и сахарным диабетом (СД) 2-го типа [1-3,6]. Нарушения пуринового, жирового и углеводного обмена при подагре могут сопровождаться патологическими изменениями в соединительной ткани суставов, способствуя развитию и хронизации воспалительного процесса в суставах [4,5]. Однако особенности изменений клинических, лабораторных симптомов и функциональных показателей суставов у больных подагрой с сопутствующим МС до конца не изучены [7-9].

**Цель исследования**

Выявление частоты и характера клинических и лабораторных признаков метаболического синдрома у больных подагрой и оценка их взаимосвязи с возрастом больных, длительностью заболевания, индексом тяжести основного заболевания и нарушениями функции нижних конечностей.

**Материал и методы**

В ревматологическом отделении были обследованы 49 больных подагрой мужского пола. Средний возраст пациентов –  $50,6 \pm 1,6$  года, продолжительность заболевания –  $9,4 \pm 1,7$  года. Диагноз заболе-

вания устанавливался согласно критериям, разработанные S.L. Wallace [6]. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ). Кровь на исследование липидного спектра брали после 14-часового голодания. Содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов определяли с помощью наборов фирмы "Витал Диагностикум", общих липидов (ОЛ) – набором фирмы "Лахема" (АО, Брно, Чешская республика). ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по W. Friedwald и соавт., ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) по формуле: содержание ТГ/5. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Использовалась простая описательная статистика, непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена.

**Результаты и обсуждение**

На момент включения в исследование у всех пациентов были выявлены признаки артрита, вариант которого определялся по наибольшей длительности последнего обострения за истекший год. Так, острый вариант подагрического артрита (ПА) (длительность обострения не более 3-х нед.) отмечался у 42,9%, затяжной (длительность обострения от 3-х до 12 нед.) – у 22,4%, хронический (артрит длительностью более 3-х мес.) – у 34,7% пациентов. Тофусы обнаружены у 26,5% больных. Поражение плюсне-



фалангового сустава большого пальца стопы имелись у 51%, суставов стопы – у 28,6%, голеностопных и коленных – у 24,5% больных. У 30,6% больных поражение суставов имело моноартикулярный характер, у 69,4% – олигоартикулярный. У 63,2% больных была обнаружена I, у 36,7% – II степень функциональной недостаточности суставов. Уролитиаз диагностирован у 32 (65,3%) обследованных, при этом клинические признаки, включая почечную колику в анамнезе, отмечались у 5 (10,2%) из них.

ИМТ больных ПА варьировал от 19 до 38 лет. У 14 (28,5%) больных ИМТ соответствовал нормальному показателю (18,5-24,9), у 20 (40,8%) – избыточной массе тела (25-29,9, предожирение), у 9 (18,4%) – ожирению I степени (30-34,9) и у 6 (12,2%) – ожирению II степени (35-40).

Для оценки тяжести нарушения функции нижних конечностей (НФНК) использовался интегральный показатель, который вычисляется как среднее арифметическое значение от величины 6 экспертных признаков – передвижение, дополнительная опора, выполнение бытовых функций, самообслуживание, пользование общественным транспортом, выполнение профессиональных обязанностей.

НФНК более 20% расценивается как тяжелое и соответствует III и более группам инвалидности (в соответствии с экспертными оценками ВТЭК). По степени тяжести нарушения функции нижних конечностей у 20 (40,8%) больных соответствовал 0-20%, у 19 (38,8%) – 21-40%, у 10 (10,4%) – 41-60%.

Среди больных ПА основные 3 клинические фактора МС (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет) диагностированы у 49,0% (1-я группа): у 30,6% имелось ожирение I и II степени, у 26,5% – артериальная гипертензия, у 12,2% – СД 2-го типа. У 32,6% больных выявлена одна клиническая форма МС, у 12,2% – сочетание двух форм (АГ и ожирение II степени – у 8,2%, АГ и СД 2-го типа – у 4,1%), у 4,1% – трех форм (АГ, ожирение II степени и СД 2-го типа). 2-ю группу составили 25 пациентов без клинических форм МС.

При ПА наблюдались повышение показателей липидного профиля – лабораторных критериев МС. Так, у больных ПА содержание общих липидов составило от 4,8 до 10,6 г/л, среднее содержание –  $8,55 \pm 0,03$  г/л. У 32,7% больных уровень общих липидов был в пределах 4,8-8,4 г/л (нормальный уровень), у 67,3% – выше 8,4 ммоль/л (повышенный уровень). У больных 1-й группы уровень общих липидов ( $9,60 \pm 0,04$  г/л) был в 1,28 раза выше, чем у больных 2-й группы ( $7,50 \pm 0,05$  г/л,  $P < 0,02$ ). Содержание холестерина при ПА составило 5,2-10,2 ммоль/л (в среднем –  $7,2 \pm 0,05$  ммоль/л): у 34,7% больных – 5,2-6,5 ммоль/л (пограничный уровень), у 38,8% – 6,6-8,0 ммоль/л (повышенный уровень), у 26,5% – выше 8,0 ммоль/л (высокий риск развития МС).

У больных с основными клиническими факторами МС (ожирение, АГ и СД 2-го типа) среднее содержание холестерина составило  $8,6 \pm 0,7$  ммоль/л, что было достоверно выше, чем у больных без клинических проявлений МС ( $6,2 \pm 0,4$  ммоль/л,  $p < 0,02$ ).

Степень повышения общих липидов и холестерина в сыворотке крови имела прямую коррелятивную связь со степенью гиперурикемии ( $r=0,65$ ;  $r=0,54$ ) и давностью заболевания ( $r=0,72$ ;  $r=0,62$ ).

При ПА уровень ХС ЛПНП в среднем составил  $4,40 \pm 0,01$  ммоль/л: у 38,8% больных – от 1,8 до 3,6 ммоль/л (нормальный уровень), у 40,0% больных – от 3,6 до 4,5 ммоль/л (повышенный уровень), у 20,0% больных – выше 4,6 ммоль/л (высокий уровень). Среднее содержание ХС ЛПОНП –  $0,49 \pm 0,01$  ммоль/л: у 36,7% больных – от 0,2 до 1,6 ммоль/л (нормальный уровень), у 61,2% больных – выше 1,6 ммоль/л (повышенный уровень). У больных 1-й группы содержание ХС ЛПНП ( $4,80 \pm 0,02$  ммоль/л) и ХС ЛПОНП ( $0,54 \pm 0,03$  ммоль/л) было в 1,20 и 1,22 раза больше, чем у больных 2-й группы ( $p_1$  и  $p_2 < 0,05$ ).

Расчет индекса тяжести подагры (ИТ) осуществлялся по следующей формуле: тофусы (0 – нет, 1 – есть) + количество тофусов/40 + количество пораженных суставов при осмотре/28 + количество пораженных суставов за все время болезни/28 + количество обострений за последний год/12 + длительность последнего обострения (в неделях)/52 + возраст больного (число полных лет)/65 + уровень мочевого кислоты (мкмоль/л)/420 = ИТ (в баллах).

Больные с наличием клинических показателей МС были по возрасту старше ( $54,6 \pm 3,2$  и  $47,1 \pm 2,7$  лет,  $p < 0,05$ ) и имели большее количество пораженных суставов ( $4,6 \pm 0,2$  и  $2,5 \pm 0,7$ ,  $p < 0,02$ ). Количество подкожных тофусов (37,5 и 16,0%), частота артрита за последний год ( $3,8 \pm 0,3$  и  $2,2 \pm 0,1$  раз,  $p < 0,02$ ), длительность последнего обострения ( $3,6 \pm 0,2$  и  $1,2 \pm 0,1$  неделя,  $p < 0,02$ ) и собственный индекс тяжести подагры ( $3,7 \pm 0,2$  и  $2,3 \pm 0,2$  б,  $p < 0,02$ ) у больных с МС были выше, чем у больных без МС.

При анамнестическом исследовании больных с гиперхолестеринемией и сопутствующими клиническими факторами МС наиболее часто выявлялись наследственная предрасположенность (наличие подагры у родителей, АГ, ИБС, СД), частые погрешности в питании и отсутствие базисного (аллопуринол, урикозурические препараты) лечения основного заболевания.

### Выводы

1. Как известно, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность, сочетающиеся с артериальной гипертензией составляют метаболический синдром. Подагра – заболевание, обусловленное нарушением пуринового метаболизма и гиперурикемией – у 49,0% пациентов сопровождается основными клиническими формами МС. Лабораторные признаки МС – дислипидемия, гиперхолестеринемия и повышение уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП – выявляются в 60,0-67,3% случаев. Развитие и утяжеление метаболического синдрома связано с основными клиническими признаками подагры.

2. У больных МС частота уролитиаза, показатель тяжести нарушения функции нижних конечностей, количество пораженных суставов, количество под-

кожных тофусов, частота артрита за последний год, длительность последнего обострения и собственный индекс тяжести подагры выше, чем у больных без МС.

3. МС при подагре развивается чаще у больных после 50 лет. Степень гиперурикемии и давность заболевания имеют прямую корреляцию со степенью повышения общих липидов и холестерина в сыворотке крови. Очень часто коморбидное течение подагры и МС обусловлено наследственной предрасположенностью. Включение гиперурикемии в число факторов МС и наличие прямой корреляционной связи между клинико-лабораторными показателями подагры и МС обуславливает включение подагры к клиническим критериям МС.

4. Можно предположить, что методами профилактики МС при подагре могут служить сохранение двигательной активности, диетическая коррекция массы тела за счет снижения калорийности пищи и уменьшения ее объема, а также своевременное проведение базисного лечения.

#### Литература

1. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А. Основные факторы полового диморфизма подагры (эстрогены и диуретики по сравнению с алкоголем и генетикой) // Тер. арх. – 2020. – №5. – С. 57-61.
2. Барскова В.Г., Насонова В.А., Коган К.М. и др. Подагра: диагностика и лечение: Метод. Рекомендации. – М.: Интел Тек, 2006. – 22 с.
3. Барскова В.Г., Насонова В.А., Якушин И.А. О тяжести течения женской подагры // Тер. арх. – 2015. – №5. – С. 58-62.
4. Гургенян С.В., Ватинян С.Х., Зелвеян П.А. Метаболический синдром и ишемическая болезнь сердца // Тер. арх. – 2014. – №3. – С. 106-109.
5. Маркова Т.Н., Кичигин В.А., Мадьянов И.В. и др. Гормональные аспекты формирования ожирения и метаболического синдрома в этнических группах (на примере популяции Чувашской Республики) // Тер. арх. – 2014. – №5. – С. 73-77.
6. Ревматология: Нац. руководство; Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с.

7. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Клин. мед. – 2011. – №1. – С. 49-50.

8. Фурсов А.Н., Чернавский С.В., Потехин Н.П. и др. Эволюция метаболического синдрома: от полиметаболических нарушений к формированию нозологических форм заболеваний // Клин. мед. – 2012. – №2. – С. 70-73.

9. Хурс Е.М., Андреев П.В., Поддубная А.В. и др. Вегетативный дисбаланс в патогенезе метаболического синдрома // Клин. мед. – 2010. – №6. – С. 39-42.

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ

Халметова Ф.И., Рахимова М.Б., Хамраева Н.А.

**Цель:** выявление частоты и характера клинических и лабораторных признаков метаболического синдрома у больных подагрой и оценка их взаимосвязи с возрастом больных, длительностью заболевания, индексом тяжести основного заболевания и нарушениями функции нижних конечностей. **Материал и методы:** в ревматологическом отделении были обследованы 49 больных подагрой мужского пола. Средний возраст пациентов –  $50,6 \pm 1,6$  года, продолжительность заболевания –  $9,4 \pm 1,7$  года. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ). **Результаты:** острый вариант подагрического артрита отмечая у 42,9%, затажной – у 22,4%, хронический – у 34,7% пациентов. Тофусы были обнаружены у 26,5% больных. Очень часто коморбидное течение подагры и метаболического синдрома обусловлено наследственной предрасположенностью. **Выводы:** методами профилактики при подагре могут служить сохранение двигательной активности, диетическая коррекция массы тела, а также своевременное проведение базисного лечения.

**Ключевые слова:** подагрический артрит, метаболический синдром, ожирение.



**IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF COUNSELLING AND CLINICAL EXAMINATION OF PATIENTS IN A FAMILY POLYCLINIC**

Gadayev A.G., Gulyamova Sh.S., Parpibayeva D.A., Salayeva M.S., Salimova N.D.

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ОСМОТРА ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ СЕМЕЙНОЙ ПОЛИКЛИНИКИ**

Гадаев А.Г., Гулямова Ш.С., Парпибаева Д.А., Салаева М.С., Салимова Н.Д.

**OILAVIY POLIKLINIKADA BEMORLARNI MASLAHAT VA KLINIK KO'RIKDAN O'TKAZISH SAMARADORLIGINI OSHIRISH**

Gadaev A.G., G'ulomova Sh.S., Parpibayeva D.A., Salayeva M.S., Salimova N.D.

*Ташкентская медицинская академия*

*На сегодняшний день студенты выпускных курсов медицинских вузов испытывают некоторые сложности в осуществлении комплексного клинического осмотра больных с интерпретацией полученных данных и проведением дифференциальной диагностики. По окончании обучения выпускнику необходимо владеть навыком клинического осмотра пациента с определением и решением его проблем, включая проведение профилактических мероприятий и диспансеризации. Для коррекции перечисленных недостатков необходимо модернизировать и систематизировать обучение медицинскому осмотру пациентов как в стационаре, так и в условиях семейной поликлиники. Определить конкретные цели и задачи консультирования пациентов, нуждающихся как в 1-й, во 2-й, так и в 4-й категории услуг; разработать критерии оценки студентов за проведенные этапы и уровни осмотра больных.*

**Ключевые слова:** семейная поликлиника, структурированный клинический осмотр, профилактика, диспансеризация.

*Bugungi kunda tibbiyot oily o'quv yurtlarining oxirgi kurs talabalari olingan ma'lumotlarni sharhlash va differentsial tashxis qo'yish bilan bemorlarni keng qamrovli klinik ko'rikdan o'tkazishda ba'zi qiyinchiliklarga duch kelishmoqda. O'qishni tugatgandan so'ng, bitiruvchi bemorni klinik ko'rikdan o'tkazish, uning muammolarini aniqlash va hal qilish, shu jumladan profilaktika choralari va dispanserizatsiya o'tkazish ko'nikmalarini egallashi kerak. Bizningcha, yuqoridagi kamchiliklarni tuzatish uchun statsionar ham, oilaviy poliklinikada ham bemorlarni tibbiy ko'rikdan o'tkazish bo'yicha o'qitishni modernizatsiya va tizimli yo'lga qo'yish zarur. 1, 2 va 4 toifadagi xizmatlarga muhtoj bemorlarga maslahat berishda talabalar tomonidan amalga oshiriladigan harakatlarning aniq maqsad va vazifalarini aniqlash; bemorlarni tekshirish bosqichlari va darajalari uchun talabalarni baholash mezonlarini yaratish.*

**Kalit so'zlar:** oilaviy poliklinika, tuzilgan klinik ko'rik, profilaktika, dispanserizatsiya.

The ability to build a conversation with a patient is necessary for a doctor of any specialty. Without a trusting dialogue, neither diagnosis, treatment, nor prevention are possible. A conversation with a patient allows the doctor to solve a number of tasks: to strengthen trusting relationships, to obtain the data necessary to establish a diagnosis, to develop a treatment plan, to inform the patient of the necessary information, and to convince him to give up bad habits and lead a healthy lifestyle.

The ability to conduct a systematic conversation improves the quality of the work of a family doctor, promotes patient satisfaction, and improves the results of prescribed treatment. Studies have shown that most patients prefer a style of conversation in which they are given an active role – that is, when they are given all the necessary information and are given the opportunity to choose the most appropriate treatment option. This is exactly how a conversation should be conducted: listen carefully to the patient, be interested in his opinion, offer treatment options, and leave the choice to him. A patient who actively participates in the conversation will actively participate in the treatment, which increases its effectiveness.

In order for the consultation to be successful, it is necessary to fulfil several conditions: from the very beginning, it is necessary to identify all existing complaints and draw up a dialogue plan; listening to the patient, it is necessary to monitor how and what he says and what his emotional and physical condition is; everything that hinders communication (for example, the patient does not hear well) must be identified in a timely manner.

The tasks of counselling include: obtaining the necessary information; strengthening the relationship with the patient; informing him about the diagnosis and treatment; convincing the patient to lead a healthy lifestyle; and getting rid of bad habits.

The stages of counselling include: preparation (to prepare for the doctor himself; to prepare an office; to prepare medical documentation); the beginning of a conversation; drawing up a dialogue plan; a patient's story in free form (answers to open-type questions); clarification of the data obtained (answers to questions of a closed and verification type); simultaneous

The ability to build a conversation with a patient is necessary for a doctor of any specialty. Without a trusting di-

---

ologue, neither diagnosis, treatment, nor prevention are possible. A conversation with a patient allows the doctor to solve a number of tasks: to strengthen trusting relationships, to obtain the data necessary to establish a diagnosis, to develop a treatment plan, to inform the patient of the necessary information, and to convince him to give up bad habits and lead a healthy lifestyle.

The ability to conduct a systematic conversation improves the quality of the work of a family doctor, promotes patient satisfaction, and improves the results of prescribed treatment. Studies have shown that most patients prefer a style of conversation in which they are given an active role – that is, when they are given all the necessary information and are given the opportunity to choose the most appropriate treatment option. This is exactly how a conversation should be conducted: listen carefully to the patient, be interested in his opinion, offer treatment options, and leave the choice to him. A patient who actively participates in the conversation will actively participate in the treatment, which increases its effectiveness.

In order for the consultation to be successful, it is necessary to fulfil several conditions: from the very beginning, it is necessary to identify all existing complaints and draw up a dialogue plan; listening to the patient, it is necessary to monitor how and what he says and what his emotional and physical condition is; everything that hinders communication (for example, the patient does not hear well) must be identified in a timely manner.

The tasks of counselling include: obtaining the necessary information; strengthening the relationship with the patient; informing him about the diagnosis and treatment; convincing the patient to lead a healthy lifestyle; and getting rid of bad habits.

The stages of counselling include: preparation (to prepare for the doctor himself; to prepare an office; to prepare medical documentation); the beginning of a conversation; drawing up a dialogue plan; a free-form story of the patient (answers to open-type questions); clarification of the data obtained (answers to questions of a closed and verification type); simultaneous clarification of the personal characteristics of the patient, his living conditions, and his views on the disease and medicine; preliminary conclusion; presentation of the treatment plan; completion of the conversation.

Numerous tasks of the conversation with the patient can be divided into three groups: to collect anamnesis; to strengthen relationships; to provide moral support; and to inform and educate the patient (to tell him about the diagnosis and treatment; to convince him to get rid of bad habits and lead a healthy lifestyle).

The auxiliary medical staff, the doctor's office, and the family doctor himself should be ready to talk to the patient. The situation in the office is very important. During the conversation, strangers should not enter; the phone should not ring. The patient should feel comfortable and calm. It is necessary that he feels at the centre of attention and knows that he can count on effective help. The preliminary preparation of medical documentation greatly facilitates the conversation. Before a repeat meeting, it is necessary to study the latest test results, radiographs, and other data. This will not only improve

the conversation but also show the patient that the doctor has not forgotten about him since the last meeting and that he remembers and thinks about him. Trust in such a doctor is much higher. Finally, the family doctor himself needs to prepare for the conversation. No matter how many things are distracting in the middle of the working day, before meeting with the patient, they need to be postponed. Open the outpatient card and fully focus on the upcoming conversation.

The first minutes largely determine all subsequent relationships. The family doctor begins to study the patient from the moment he enters the office. Mood, clothes, and a lot of small signs can tell a lot. These observations can be used immediately: if the patient is very excited, calm him down; if he is scared, try to cheer him up.

As a rule, the conversation begins with a greeting (if the doctor sees the patient for the first time, he must introduce himself). The tone of the greeting should not be coldly aloof; it should encourage and soothe, not repel. You should ask how the patient would like to be addressed (for example, by name or patronymic) – this is a manifestation of respect for his opinion.

After the acquaintance, you need to find out what made the patient go to the doctor. It is better to use open-ended questions, i.e., questions that involve a detailed answer, for example, "Tell me what is bothering you?". It is necessary to give him the opportunity to talk about it as much as he sees fit. Interrupting the patient at the stage of collecting complaints and anamnesis, the doctor shows a lack of interest and haste. In addition, it can lead to the fact that the most important complaint will not be expressed at all or will be expressed at the very end of the meeting. Many people think that patients talk too much and for too long. In fact, the presentation rarely takes more than 90 seconds.

After listening to the patient's story, it is necessary to clarify whether he has forgotten anything. They come to the doctor with an average of three complaints, and the most important one is often not mentioned in the first place. Having found out all the complaints from the very beginning, the doctor gets important benefits. First, he immediately finds out what the patient expects from the reception. Secondly, he gets the opportunity to plan a conversation and determine what should be discussed with the patient immediately and what can be postponed until the next meeting. Having found out all the complaints, you can summarise them by briefly repeating them. This shows the patient that the doctor listened attentively to him and gives the doctor the opportunity to mentally organize his complaints.

At the next stage, it is necessary to outline the range of topics for conversation. If there are too many of them, some of them can be left until the next consultation. The order of discussion should be agreed upon with the patient. He may be particularly concerned about some manifestations, and the doctor may be alerted by others that seem unimportant to the patient.

The best way to find out the history of the disease is to give the patient the opportunity to tell it in his own words. He will highlight what he considers the most important, express an opinion on the causes and conse-



---

quences, and perhaps draw the doctor's attention to important details that he might have missed. Listening to the patient, the doctor analyses the information received, ponders a possible diagnosis, and decides how to confirm or refute it. Along the way, it turns out a lot of important things: where the patient works, where and with whom he lives, and who his loved ones are. All this will be useful when planning treatment.

The personal characteristics of the patient are very important; it is not difficult to identify them at all. The appearance, manner of behavior, and clothing almost immediately show to which social group a person belongs, and sometimes his profession and marital status. At a glance, you can determine the nationality. By what and how the patient says, you can understand his way of thinking and views. Facial expressions, position, and gestures reveal his emotional state, and their change (frowned, covered his eyes with his hand, looked at the floor, suddenly smiled, etc.) speaks about how he relates to what is being discussed.

The living conditions of people are very diverse, and it is impossible to list all the circumstances that can contribute to the emergence and development of the disease. There are several factors to consider in all cases: Who does the patient live with, how close are these people, are they indifferent or hostile to him, who supports the family, where does the patient live (on the 5th floor without an elevator, among drug addicts and alcoholics, or in a secluded house in a rural locality); where does he work; social environment; his national composition; and cultural characteristics (this largely determines the attitude to medicine, the tendency to follow medical recommendations, or, on the contrary).

At the end of the interview, the doctor considers and analyses the information received. This stage can be very painful for the patient. He told the doctor everything and is now awaiting sentencing. The doctor should share with the patient all his considerations: what are the most important circumstances he noted, what conclusions he came to, and what is the plan for further actions. When reporting a preliminary diagnosis, it is important to monitor the patient's reaction. He may have his own opinion about the causes of the disease, which does not always coincide with the opinion of the doctor. It is necessary, one way or another, to encourage him to express this opinion.

The treatment plan, as well as the diagnosis, must be discussed with the patient. Moreover, it is desirable that he actively participate in its development. If the patient does not believe in the success of treatment or does not understand what he should do, then it is not necessary to count on success. It is absolutely necessary to find out what the patient thinks about the prescribed treatment.

Before proceeding to the final stage of the conversation, you need to find out if the patient has any questions and ask him to briefly repeat the main points, making corrections if necessary. This repetition allows you to make sure that he understood everything correctly and intends to follow the recommendations. This provides additional insurance against failure due to the fact that the patient will not make appointments.

Before saying goodbye, the doctor explains to the patient his priorities (where and when to take tests, etc.). It is necessary to agree on the next consultation and make sure that he can come. In addition, the patient needs to explain how to find out the results of tests and how to contact a doctor in urgent cases. Finally, the family doctor can share his thoughts on the topic of the following conversation: "In a month, we will look at your diary and your condition, and then we will be able to better understand your problem."

Thus, the stages of patient counselling require students to possess a wide variety of knowledge, skills, and abilities: correct assessment of the patient's condition; identification of problems and needs of the patient; understanding the causes of deterioration or improvement of the condition; skills of clinical research; assessment of prognosis and correction of treatment; knowledge of deontology and psychology of the patient.

Observations show that there are some difficulties that students face every day when examining and managing patients: questioning, examination, and examination of patients are not always consistent; there are cases of one-sided communication with patients; the application of practical skills necessary for the curation of patients requires improvement; systematic assessment of students when consulting patients is difficult.

To correct the above shortcomings, we have compiled a sequential phasing of counselling patients with the first category of services in family polyclinics:

1. Received a patient in the family doctor's office with a demonstration of interpersonal communication skills.
2. Carefully collect complaints using open and verification questions.
3. Carefully collect the history of the present disease (anamnesis morbi).
4. Carefully collect the history of life (anamnesis vitae).
5. Identified and determined the risk factors (controlled and uncontrolled) available to the patient, taking into account complaints, anamnesis, and data obtained in the pre-medical office.
6. After a thorough collection of complaints, an anamnesis of the disease and life identified the patient's problems (main and concomitant).
7. Started an objective examination (the student must demonstrate a competent and consistent study of the patient's condition with the corresponding syndrome).
8. Started making a preliminary diagnosis indicating the category of services of this patient's disease.
9. Make a plan for the examination of this patient (laboratory and instrumental studies in the conditions of a family polyclinic and beyond).
10. Independently performed the necessary amount of research according to category 3.1 of medical care provided by a family doctor.
11. After a comprehensive examination, the student demonstrates knowledge of the interpretation of the obtained objective and laboratory-instrumental data.
12. At this stage, the student demonstrates the differential diagnosis.

13. Established and justified the final diagnosis, indicating the category of services of the disease in this patient.

14. Have you determined what kind of prevention this patient needs?

15. Identified a non-drug treatment with a demonstration and explanation for the patient.

16. Prescribed medication with indication of doses, time, frequency, and duration of administration of the prescribed medication.

17. Conducted feedback, determining the date and time of the patient's repeated visit to the family polyclinic to monitor the effectiveness of the prescribed non-drug and drug treatment.

18. Took the patient into account, having previously determined the group of dispensary observation.

19. Addressing the observers, the student demonstrates theoretical knowledge and practical steps for all types of prevention of the corresponding disease.

20. Addressing the observers, the student demonstrates theoretical knowledge and practical steps in the stages of medical examination of the corresponding disease.

### Conclusions

Structured stages of patient counselling in a family polyclinic will allow teachers of medical universities to teach students an integrated clinical examination with a correct assessment of the condition and identification of problems; improve knowledge, skills, and abilities to effectively solve patients' problems; conduct an appointment, conduct an objective examination, and solve patients' problems, observing the principles of family medicine; be able to timely identify and perform the category medical care services according to the qualification characteristics of a family doctor (1 category; 2 category; category 3.1 and 3.2; category 4); increase the effectiveness of clinical examination of patients and the implementation of therapeutic and preventive measures at the level of primary health care.

### References

1. Зимняя И.А. Педагогическая психология. – М., 2001.1
2. Куклин В.Ж., Наводнов В.Г. О сравнении педагогических технологий // Высшее образование в России. –1999. – №1.3
3. Общая врачебная практика; Под ред. Дж. Нобея. – М., 2005.4
4. Фингерс М.А., Перфильева Г.М., Денисов И.Н., Чекнев Б.М., Высшая медицинская школа России и Болонский процесс. – М., 2006.2
5. Gadaev A.G. Umumiy amaliyet vrachlari uchun maruzalar to'plami. – Toshkent, 2010.5
6. Gadaev A.G., Gulyamova Sh.S. Modern pedagogical technologies in the organisation of the educational process at clinical departments of medical universities. – Tashkent, 2012.6

### IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF COUNSELLING AND CLINICAL EXAMINATION OF PATIENTS IN A FAMILY POLYCLINIC

Gadayev A.G., Gulyamova Sh.S., Parpibayeva D.A., Salayeva M.S., Salimova N.D.

*To date, graduate students of medical universities are experiencing some difficulties in carrying out a comprehensive clinical examination of patients with the interpretation of the data obtained and the differential diagnosis. At the end of the training, the graduate must have the skill of conducting a clinical examination of the patient with the definition and solution of his problems, including preventive measures and medical examinations. In our opinion, in order to correct the above, it is necessary: to modernize and systematize training in medical examination of patients both in a hospital and in a family polyclinic; to determine the specific goals and objectives of the actions performed by students when consulting patients in need of both the 1st, 2nd, and 4th categories of services; and to create criteria for evaluating students for the stages and levels of examination of patients.*

**Key words:** family polyclinic, structured clinical examination, prevention, medical examination.



**COVID-19, TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS**

Nadjmutdinova D.K., Pulotova S.A.

**COVID-19, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ**

Наджмутдинова Д.К., Пулотова С.А.

**COVID-19, 2-ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ВА ЮРАК ҚОН-ТОМИР ТИЗИМИ АСОРАТЛАРИ**

Наджмутдинова Д.К., Пулотова С.А.

*Tashkent Medical Academy*

*Пандемия COVID-19 оказала глубокое влияние на глобальное здравоохранение, обнажив сложные взаимодействия между инфекционными заболеваниями и ранее существовавшим состоянием здоровья. Значимым фактором риска тяжелых исходов у пациентов с COVID-19 оказался сахарный диабет 2-го типа. Лица с сахарным диабетом 2-го типа не только сталкиваются с повышенной вероятностью госпитализации, но испытывают повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, которые уже широко распространены у этих лиц. Взаимодействие между COVID-19, сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистым здоровьем поднимает важные вопросы о механизмах, лежащих в основе этих связей, и их последствиях для ведения пациентов. Понимание этих связей имеет решающее значение для улучшения результатов и принятия мер общественного здравоохранения во время и после пандемии.*

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, сахарный диабет 2-го типа, цитокиновый шторм, спайк-белок, рецептор ангиотензин превращающего фермента 2, пост-COVID-синдром, сердечно-сосудистые осложнения, эндотелиальная дисфункция.

*COVID-19 pandemiyasi global sog'likka chuqur ta'sir ko'rsatdi, yuqumli kasalliklar va oldindan mavjud sog'liq sharoitlari o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sirni ochib berdi. 2-toifa qandli diabet COVID-19 bilan og'rig'an bemorlarda jiddiy oqibatlariga olib keladigan muhim xavf omili bo'lib chiqdi. 2-toifa qandli diabet bilan kasallangan odamlar nafaqat kasalxonaga yotqizish ehtimolini oshiradilar, balki bu odamlarda allaqachon keng tarqalgan yurak-qon tomir asoratlari xavfini ham boshdan kechiradilar. COVID-19, 2-toifa diabet va yurak-qon tomir salomatligi o'rtasidagi o'zaro ta'sirlar ushbu assotsiatsiyalar asosidagi mexanizmlar va ularning bemorlarni boshqarishga ta'siri haqida muhim savollar tug'diradi. Ushbu aloqalarni tushunish pandemiya paytida va undan keyin natijalar va sog'liqni saqlash choralarini yaxshilash uchun juda muhimdir.*

**Калит со'злар:** SARS-CoV-2, 2-toifa qandli diabet, sitokin bo'roni, spike oqsili, angiotensinga aylantiruvchi ferment retseptorlari 2, post-COVID sindromi, yurak-qon tomir asoratlari, endotelial disfunktsiya.

**Structure of SARS-CoV-2 and its interaction with human cells.** SARS-CoV-2, the virus responsible for the COVID-19 pandemic, is a novel coronavirus that emerged in late 2019. SARS-CoV-2 is an enveloped, positive-sense single-stranded RNA virus belonging to the Coronaviridae family. The outer layer of SARS-CoV-2 is a lipid bilayer derived from the host cell membrane during viral budding. This envelope contains glycoproteins critical for the virus's ability to infect host cells. The spike (S) protein is perhaps the most well-studied component of SARS-CoV-2. It protrudes from the viral surface and is responsible for mediating entry into human cells. The S protein is further divided into two subunits: - S1 Subunit: Contains the receptor-binding domain (RBD) that specifically binds to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor on human cells. - S2 Subunit: Facilitates membrane fusion, allowing the viral envelope to merge with the host cell membrane. The membrane (M) protein plays a vital role in maintaining the virus's shape and structure. It interacts with other viral proteins and is involved in the assembly and budding process of new virions. The envelope (E) protein is a small but essential component that contributes to the virus's assembly and release from infected cells. It also plays a role in pathogenesis. The nucleocapsid (N) protein encapsulates the viral RNA genome, providing stability and protection. It is crucial for viral replication and packag-

ing within host cells. The RNA genome of SARS-CoV-2 is approximately 30 kilobases long and encodes several structural and non-structural proteins necessary for viral replication and pathogenesis. The entry of SARS-CoV-2 into human cells is a multi-step process that primarily involves the spike protein and ACE2 receptor. The infection begins when the S1 subunit of the spike protein binds to the ACE2 receptor on the surface of human epithelial cells, particularly in the respiratory tract. This interaction is critical for viral entry, as ACE2 serves as the primary entry point for SARS-CoV-2. After binding, the spike protein undergoes a conformational change facilitated by host cell proteases, such as transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2). This activation allows for the fusion of the viral envelope with the host cell membrane. Once fusion occurs, the viral RNA is released into the host cell's cytoplasm. The host cell's ribosomes then translate the viral RNA into proteins necessary for replication and assembly of new virions. The viral RNA genome is replicated using host cell machinery, leading to the production of new viral proteins. These components are assembled into new virions, which are then transported to the cell surface and released through exocytosis, allowing them to infect neighboring cells.

**Diabetic Patients and Severe COVID-19 Complications.** Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are at a significantly higher risk for severe com-

lications from COVID-19. Diabetes can lead to a compromised immune system, making it more difficult for the body to fight off infections, including COVID-19. Hyperglycemia can impair the function of immune cells, reducing their ability to respond effectively to viral pathogens. Individuals with T2DM often experience chronic low-grade inflammation, which can exacerbate the inflammatory response seen in severe COVID-19 cases. This can lead to a “cytokine storm,” where an overproduction of inflammatory cytokines results in tissue damage and multi-organ failure. Many patients with T2DM also have other comorbid conditions, such as hypertension and cardiovascular disease, which further increase the risk of severe COVID-19 outcomes. Glycemic control often deteriorates during a COVID-19 infection for several reasons:

1. **Physiological Stress:** The body’s response to infection includes the release of stress hormones like cortisol and adrenaline, which can increase insulin resistance and elevate blood glucose levels. This stress response is particularly pronounced in individuals with diabetes.

2. **Reduced Appetite and Dietary Changes:** Symptoms such as fever, fatigue, and loss of taste or smell can lead to reduced appetite and altered eating habits, making it challenging for individuals to maintain stable blood glucose levels.

3. **Medication Disruption:** Hospitalization or illness may disrupt regular diabetes medication routines, leading to poor glycemic control.

4. **Increased Inflammatory Markers:** The inflammatory response associated with COVID-19 can interfere with insulin signaling pathways, further exacerbating hyperglycemia. COVID-19 has been shown to cause endothelial injury, which is particularly concerning for diabetic patients who already have underlying endothelial dysfunction due to hyperglycemia. This can lead to increased vascular permeability and thrombosis. The hypercoagulable state induced by COVID-19 can precipitate thromboembolic events, such as deep vein thrombosis or pulmonary embolism, which are more likely in patients with T2DM. COVID-19 can directly affect cardiac tissue, leading to myocarditis or exacerbating existing heart conditions. Diabetic patients are already at an elevated risk for heart disease, making them more susceptible to these complications. The cytokine storm associated with severe COVID-19 can lead to acute coronary syndromes and other cardiovascular issues, compounding the risks faced by individuals with diabetes.

**Cardiovascular injury in COVID-19 patients.** Cardiovascular injury in coronavirus infections, particularly in COVID-19, can occur through several concrete mechanisms. SARS-CoV-2 can infect endothelial cells via the ACE2 receptor, leading to direct damage and dysfunction of the vascular endothelium. This can result in increased vascular permeability and inflammation. The virus may also directly infect cardiomyocytes (heart muscle cells), leading to myocarditis and impaired cardiac function. COVID-19 can trigger an exaggerated immune response known as a cytokine storm, characterized by the overproduction of pro-inflammatory cytokines (e.g., IL-6, TNF-alpha). This systemic inflammation can lead to endothelial dysfunction, increased vascular permeability and myocardial injury. COVID-19 is associated with a hypercoagulable state, leading to increased risk of thromboembolic events such as deep vein thrombo-

sis (DVT) and pulmonary embolism (PE). Mechanisms include: Increased levels of fibrinogen and D-dimer; activation of the coagulation cascade, platelet activation and aggregation. Respiratory complications from COVID-19 can lead to hypoxia (low oxygen levels), which can strain the cardiovascular system. Hypoxia can cause tachycardia and myocardial ischemia due to increased oxygen demand and reduced supply. Also, COVID-19 can lead to increased sympathetic nervous system activity, resulting in elevated heart rate and blood pressure, increased myocardial oxygen demand potential for arrhythmias. Pre-existing conditions such as diabetes can exacerbate cardiovascular injury during COVID-19. Elevated blood glucose levels can lead to increased oxidative stress, endothelial dysfunction and accelerated atherosclerosis. Another potent mechanism for cardiovascular injury is dysregulation of RAAS: Infection can disrupt the balance of the RAAS, leading to increased blood pressure, fluid retention and further strain on the cardiovascular system. Treatments for COVID-19 or comorbid conditions may have cardiovascular side effects. For example, Corticosteroids can increase blood pressure and blood glucose levels. Some antiviral treatments may have cardiotoxic effects.

**Post-COVID syndrome in diabetic patients.** Post-COVID syndrome, also known as long COVID, refers to a range of symptoms and complications that persist for weeks or months after the acute phase of COVID-19 has resolved. In patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), the risk and severity of long-term complications can be heightened due to pre-existing metabolic and cardiovascular issues. Post-COVID syndrome encompasses a variety of symptoms that can affect multiple organ systems. Commonly reported symptoms include: Fatigue, shortness of breath, cognitive dysfunction (often referred to as “brain fog”), sleep disturbances, joint and muscle pain, chest pain, heart palpitations.

Patients with T2DM may experience specific long-term complications following COVID-19, exacerbated by their underlying condition. COVID-19 can lead to increased insulin resistance, making it harder for patients to manage their blood glucose levels. Hospitalization or changes in routine during illness may disrupt diabetes management, leading to hyperglycemia or hypoglycemia. Existing neuropathies may worsen post-COVID, leading to increased pain or discomfort. Cognitive dysfunction can be more pronounced in T2DM patients, affecting memory and concentration. COVID-19 can cause Acute Kidney Injury, which may lead to long-term kidney damage, particularly in patients with pre-existing diabetes. The stress of COVID-19 may accelerate the progression of kidney disease in T2DM patients.

The stress of illness, combined with potential isolation and lifestyle changes, can exacerbate mental health issues in T2DM patients. Mental health challenges can lead to poor adherence to diabetes management protocols.

T2DM patients may have a compromised immune response, increasing susceptibility to infections post-COVID.

Management strategies of post-COVID syndrome include:

1. **Regular Monitoring:** Close monitoring of blood glucose levels, kidney function, and cardiovascular health is crucial.



---

2. Integrated Care: Collaboration among healthcare providers, including endocrinologists, cardiologists, and mental health professionals, can help manage the complexities of post-COVID care.

3. Lifestyle Modifications: Encouraging healthy lifestyle choices such as balanced nutrition, regular physical activity, and stress management can improve overall health outcomes.

4. Mental Health Support: Providing access to mental health resources can help address anxiety, depression, and cognitive issues.

5. Patient Education: Educating patients about recognizing symptoms of complications and the importance of adherence to diabetes management plans is vital.

### Conclusion

In summary, the intersection of COVID-19, Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), and cardiovascular complications presents a significant public health challenge. The pandemic has highlighted the vulnerabilities of individuals with T2DM, as they face increased risks of severe illness and long-term cardiovascular consequences following COVID-19 infection. This underscores the importance of vigilant monitoring and comprehensive management strategies tailored to this population.

### References

1. Vosko I., Zirlik A., Bugger H. Impact of COVID-19 on Cardiovascular Disease // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, №2. – P. 508.1
2. Tobler D.L., Pruzansky A.J., Naderi S. et al. Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular Clinician // *Curr. Atheroscl. Rep.* – 2022. –

Vol. 24, №7. – P. 563-570.

3. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1054-1062.

4. Abe T., Egbuche O., Igwe J. et al. Cardiovascular complications in COVID-19 patients with or without diabetes mellitus // *Endocrinol. Diab. Metab.* – 2021. – Vol. 4, №2. – P. e00218.

5. Markin L., Fartushok T., Fartushok N. et al. Diabetes mellitus and COVID-19: today's challenges // *Georgian Med. News*. – 2023. – Vol. 337. – P. 43-50.

### COVID-19, TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

Nadjmutdinova D.K., Pulotova S.A.

*The COVID-19 pandemic has profoundly impacted global health, revealing complex interactions between infectious diseases and pre-existing health conditions. Among these, type 2 diabetes mellitus (T2DM) has emerged as a significant risk factor for severe outcomes in COVID-19 patients. Individuals with T2DM not only face an increased likelihood of hospitalization but also experience heightened risks of cardiovascular complications, which are already prevalent in this population. Understanding these connections is crucial for improving outcomes and informing public health responses during and beyond the pandemic.*

**Key words:** SARS-CoV-2, type 2 diabetes mellitus, cytokine storm, spike protein, angiotensin-converting enzyme 2 receptor, post-COVID syndrome, cardiovascular complications, endothelial dysfunction.



## ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ И КОНТРОЛЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Нуриллаева Н.М., Ярмухамедова Д.З.

## SOG'LIQNI SAQLASHNI BIRLAMCHI BO'G'INIDA ARTERIYAL GIPERTONIYANI DAVOLASH VA NAZORAT QILISH NUQTAIARI

Nurillaeva N.M., Yarmuxamedova D.Z.

## POINTS OF APPLICATION IN THE TREATMENT AND CONTROL OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PRIMARY HEALTH CARE

Nurillaeva N.M., Yarmukhamedova D.Z.

Ташкентская медицинская академия

**Maqsad:** birlamchi tibbiy-sanitariya yordami muassasalarida oilaviy shifokor tomonidan gipertoniya kasalligini etarli darajada nazorat qilmaslik bilan bog'liq omillarni o'rganish. **Material va uslublar:** o'rganish uchun bemorlarni tanlash Toshkent shahridagi 40-sonli SP ambulatoriya – 1-son TMA profilaktika tibbiyoti asoslari bilan oilaviy tibbiyot ichki kasalliklar kafedrasida klinik bazasida amalga oshirildi. Oila shifokoriga tibbiy yordam so'rab murojaat qilgan 111 nafar ambulator tibbiy ko'rikdan o'tkazildi. Tadqiqotga kiritilgan ambulatoriya bemorlarining yoshi 45 yoshdan 59 yoshgacha ( $52,7 \pm 3,9$  yosh). Bemorlar orasida 42 (38%) erkaklar  $49,2 \pm 4,3$  yosh va 69 (62,1%) ayollar  $53,2 \pm 4,1$  yoshda bo'lgan. **Natijalar:** ko'plab yurak-qon tomir kasalliklarining kechishini og'irlashtiradigan xavf omillari aniqlandi, ular orasida o'zgaras va o'zgartirilmaydigan omillarni aniqlash mumkin, ular orasida harakatsiz turmush tarzi, chekish, ortiqcha vazn va semirish kiradi. Og'irlikning ortishi 2-toifa diabet rivojlanishi uchun mustaqil xavf omili ekanligi haqida ishonchli dalillar mavjud. **Xulosa:** oila shifokori gipertenziyani davolash uchun samarali farmakologik vositalarning keng tanloviga ega, u turli klinik holatlarda optimal davolash sxemalarini aniqlay oladi.

**Kalit so'zlar:** arterial gipertenziya, yurak-qon tomir asoratlari, farmakoterapiya.

**Objective:** To study factors associated with insufficient control of hypertension by a family physician in primary health care. **Material and methods:** Patients were selected for the study at outpatient appointments in Tashkent City Hospital No. 40, a clinical base of the Department of Internal Diseases in Family Medicine with the Fundamentals of Preventive Medicine No. 1 of the Tashkent Medical Academy. A total of 111 outpatients who sought medical care from a family physician were examined. The age of outpatients included in the study ranged from 45 to 59 years ( $52.7 \pm 3.9$  years). Among the patients, there were 42 (38%) men aged  $49.2 \pm 4.3$  years and 69 (62.1%) women aged  $53.2 \pm 4.1$  years. **Results:** risk factors aggravating the course of many CVDs were identified, among which it is possible to distinguish both non-modifiable and modifiable factors, which include a sedentary lifestyle, smoking, overweight and obesity. There is indisputable evidence that weight gain is an independent risk factor for the development of type 2 diabetes. **Conclusions:** a family doctor has a wide choice of effective pharmacological agents for the treatment of hypertension, he can determine the optimal treatment regimens in various clinical situations.

**Key words:** arterial hypertension, cardiovascular complications, pharmacotherapy.

Причиной высокой распространённости и неблагоприятного влияния на прогноз у больных с артериальной гипертензией (АГ) являются ее осложнения [7]. Согласно статистике, в мире этим недугом сегодня страдают более 1,0 млрд человек, а к 2025 г. ожидается рост их числа до 1,5 миллиарда [5,9]. Будучи управляемым фактором риска, сама АГ увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда более чем в 2 раза, а повышение систолического артериального давления (АД) на 20 мм рт. ст. увеличивает риск инсульта в 1,25 раза, диастолического АД на 10 мм рт. ст. – в 1,21 раза [2]. Причиной половины всех случаев летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приходится на долю АГ [6]. Огромное значение имеет омоложение сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, инсульт, внезапную сердечную смерть, а увеличение частоты госпитализаций отмечается преимущественно у пациентов в возрасте 35-44 лет [8]. АГ требует постоянного контроля и высокой приверженности пациентов проводимой терапии [1,3,7].

Сегодня для пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией типичен метаболический синдром (МС), который определяется у 30-40% лиц с АГ и рассматривается как «предиабетическое» состояние. Лучшая стратегия предупреждения сахарного диабета (СД) у таких больных – длительное надежное поддержание целевого АД. Метаболические нарушения являются одной из ведущих причин неэффективности антигипертензивного лечения [4]. Клиническими особенностями течения АГ при сопутствующем МС являются: частое формирование рефрактерной АГ; раннее поражение органов-мишеней: развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), быстро приводящей к дисфункции миокарда; развитие почечной гиперfiltrации и микроальбуминурии; снижение эластичности аорты и артерий.

Первостепенную роль в выявлении, контроле и лечении высокого артериального давления в любом возрасте, а также выборе оптимальной тактики лечения играет семейный врач. Неадекватное снижение АД является проблемой у всех пациентов с

АГ, но особую значимость приобретает у лиц с высоким риском развития осложнений. За истекшие четверть века «портрет» больных с АГ претерпел определенные изменения, связанные с разработкой оптимизированных подходов к лечению, появлению комбинированных новых групп гипотензивных препаратов, а также высокой распространенностью ассоциированных состояний.

### **Цель исследования**

Изучение факторов, связанных с недостаточным контролем АГ семейным врачом в условиях первичного звена здравоохранения.

### **Материал и методы**

Отбор пациентов в исследование проводился на амбулаторном приеме в СП №40 г. Ташкента – клинической базы кафедры внутренних болезней в семейной медицине с основами превентивной медицины №1 ТМА.

Критерии включения: амбулаторные пациенты в возрасте от 45 лет до 59 лет; подписанное добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: вторичная артериальная гипертензия; острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3-х месяцев до включения в исследование; постоянная форма фибрилляции предсердий; стадия декомпенсации любого хронического заболевания с тяжелым течением; беременность и период лактации; невозможность пациента соблюдать график визитов, быть приверженным проводимой терапии и ко всем процедурам исследования; невозможность подписания информированного согласия.

### **Результаты и обсуждение**

Всего осмотрены 111 амбулаторных пациентов, обратившихся к семейному врачу за медицинской помощью. Возраст амбулаторных пациентов, включенных в исследование, составлял от 45 до 59 лет (52,7±3,9 лет). Среди пациентов было 42 (38%) мужчины в возрасте 49,2±4,3 года и 69 (62,1%) женщин в возрасте 53,2±4,1 года. Малоподвижный образ жизни вели 21 (18,9%), курили 19 (17,1%) пациентов. Систолическое АД и диастолическое АД составили соответственно 136,7±17,8 и 88,7±10,1 мм рт. ст., ЧСС – 77,1±13,1 уд/мин, ИМТ – 29 кг/м<sup>2</sup>. ИБС имели 13 (11,7%) пациентов, из них 3 (2,7%) перенесли инфаркт миокарда в анамнезе, 3 (2,7%) – острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторную ишемическую атаку. Сахарный диабет имелся у 17 (15,3%), избыточная масса тела – у 49 (44,1%) пациентов, ожирение – у 29 (26,1%), дислипидемия – у 69 (62,1). 2 хронических заболевания и более были выявлены у 53 (47,7%) обследованных. При анализе по шкале SCORE низкий риск был у 16% пациентов, все они – лица женского пола. Умеренный риск имели 78%, высокий риск имелся у 2,7, очень высокий ССР – 1,8% больных.

В зависимости от наличия или отсутствия АГ пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 59 амбулаторных пациента с АГ в возрасте от 45 до 59 (53,3±4,7) лет: 31 (52,5%) мужчина и 28 (47,5%) женщин. I степень АГ име-

ли 27 (45,7%), II степень – 24 (40,6%), III степень – 8 (13,5%) пациентов. Длительность АГ – 5,2±7,1 года. В группу сравнения включены 52 амбулаторных пациентов без АГ в возрасте от 45 до 59 (52,06±3,5) лет, в том числе 12 (23,1%) мужчин и 40 (76,9%) женщин. Пациенты с АГ и группы сравнения были сопоставимы по возрасту, полу, курению, перенесенному в анамнезе ИМ.

У больных проводился сбор жалоб, оценка анамнеза с учетом вредных привычек, факторов риска, семейного анамнеза, уровня физической активности. Выполнялся общепринятый физикальный осмотр, включая измерение антропометрических показателей, аускультацию легких, сердца, а также измерение АД по методу Короткова. Отягощенный семейный анамнез расценивался в случае выявления ССЗ (инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт) у родственников первой линии – у женщин моложе 65 лет, у мужчин – моложе 55 лет. К регулярно курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы 1 сигарету в день или бросивших курить менее 1 года назад.

Дислипидемия определялась при превышении значений общего холестерина больше 4,9 ммоль/л и/или ЛПНП больше 3,0 ммоль/л, и/или ЛПВП ниже 1,7 ммоль/л. Два заболевания и более имелись у 20 (32,3%) пациентов с АГ и у 5 (10,2%) – без АГ (p=0,011). Уровень САД (141,7±18,2 мм рт. ст.) и ДАД (89,6±10,1 мм рт. ст.) у пациентов с АГ и сопутствующей патологией был выше, чем у больных без сопутствующей патологии соответственно 125,4±14,9 (p=0,001) и 84,9±11,8 мм рт. ст. (p=0,019). ГЛЖ чаще обнаруживалась у пациентов с АГ – у 10 (37%) мужчин и у 17 (63%) женщин, чем у лиц без АГ – у 1 (10%) мужчины и у 9 (90%) женщин.

Эффективную антигипертензивную терапию получали 9 (15,2%) пациентов с АГ, 27 (45,7%) лечились неэффективно, у 15 (25,4%) АГ была выявлена впервые. Недостаточная эффективность лечения проявилась тем, что целевой уровень АД был достигнут у 28 (47,4%) пациентов. Среди пациентов, не достигших целевого уровня АД, преобладали лица мужского пола с ожирением, гиподинамией и ГЛЖ. Среди пациентов, достигших целевого уровня АД, моно- и комбинированную терапию принимали соответственно 11,8 и 85,3% человек, среди не достигших целевого уровня АД – 64,7 и 31,2%.

На основании результатов эпидемиологических и наблюдательных исследований были определены факторы риска, усугубляющие течение многих ССЗ, среди которых возможно выделить как немодифицируемые, так и модифицируемые факторы, к которым отнесены малоподвижный образ жизни, курение, избыточная масса тела и ожирение. Существуют неоспоримые доказательства того, что увеличение массы тела является независимым фактором риска развития СД 2-го типа. Ассоциация ожирения, диабета и АГ широко распространена и стремительно нарастает с возрастом. По данным эпидемиологических исследований, эта триада особенно часто встречается после 50 лет. Сочетание метаболических и поведенческих факторов риска влияет на повышение



риск и снижает уровень контроля АГ. Особенно это актуально для амбулаторно-поликлинического этапа, где наблюдаются большинство пациентов с АГ, которые имеют высокий и очень высокий риск.

На сегодняшний день накоплены неоспоримые данные, свидетельствующие о положительном влиянии моксонидина на чувствительность к инсулину. Влияние моксонидина и метформина на гликемический контроль у пациентов с избыточной массой тела, АГ I степени, резистентностью к инсулину и нарушением толерантности к глюкозе или СД 2-го типа, контролируемым диетой, было продемонстрировано в исследовании ALMAZ. Поэтому предпосылкой к назначению агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина пациентам с АГ и МС или ожирением является, прежде всего, его способность повышать чувствительность тканей к инсулину и улучшать углеводный обмен, а также органопротективные свойства препарата. Грамотно подобранная гипотензивная терапия с использованием моксонидина, помимо основного действия, может способствовать снижению массы тела пациента, а также улучшить показатели углеводного, липидного обмена и повысить чувствительность тканей к инсулину. Поэтому эффективность лечения во многом зависит от глубокого понимания врачом природы МС и знания основных и дополнительных механизмов действия лекарственных препаратов, применяемых для его лечения. Это, прежде всего, пациенты с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом или ожирением. Для таких пациентов моксонидин рассматривается как приемлемый вариант для проведения комбинированной терапии в сочетании с иАПФ, АРА II, антагонистами кальция, диуретиками, а при лечении пациентов с рефрактерностью к препаратам первого ряда или их непереносимостью может быть альтернативой этим препаратам.

#### Выводы

1. 47,4% амбулаторных пациентов среднего возраста с АГ не достигают целевого уровня АД. В группу риска по недостаточному контролю АД входят пациенты с ожирением, сопутствующей патологией и лица мужского пола. Ожирение выявлено у 41,2% пациентов с АГ.

2. Особенности течения АГ в сочетании с ожирением включали недостижение целевого уровня АД на фоне гиподинамии, гипертриглицеридемии и гипергликемии.

#### Литература

1. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания // Рац. фармакогер. в кардиол. – 2017. – Т. 13, №4. – С. 519-524.

2. Сичинава Д.П., Е.П. Калайджян, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич. Амбулаторно-поликлинический регистр пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда: оценка влияния артериальной гипертензии на отдаленные исхо-

ды болезни // Рац. фармакогер. в кардиол. – 2019. – Т. 15, №5. – С. 706-712.

3. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями // Кардиол. вестн. – 2019. – Т. 9, №1. – С. 3-57.

4. Чернавский С.В. Метаболический синдром: прогнозирование вариантов течения и развития кардиocereбральных осложнений // Новости мед. и фармации. – 2019. – №1 (41).

5. Bossone E., Ranieri B., Coscioni E., Baliga R.R. Community health and prevention: It takes a village to reduce cardiovascular risk! Let us do it together! // Europ. J. Prevent. Cardiol. – 2019. – Vol. 26, №17. – P. 1840-1842.

6. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A. et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015 // J.A.M.A. – 2017. – Vol. 317, №2. – P. 165-182.

7. Marczak L., Williams J., Loeffler M. Global deaths attributable to high systolic blood pressure, 1990-2016 // J.A.M.A. – 2018. – №319 (21). – P. 2163.

8. Singh A., Collins B., Gupta A. et al. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: Partners YOUNG-MI Registry // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 71, №3. – P. 292-302.

9. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // J. Hypertens. – 2018. – Vol. 36, №1. – P. 1953-2041.

#### ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ И КОНТРОЛЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Нуриллаева Н.М., Ярмухамедова Д.З.

**Цель:** изучение факторов, связанных с недостаточным контролем АГ семейным врачом в условиях первичного звена здравоохранения. **Материал и методы:** отбор пациентов в исследование проводился на амбулаторном приеме в СП №40 г. Ташкента – клинической базы кафедры внутренних болезней в семейной медицине с основами превентивной медицины №1 ТМА. Всего осмотрены 111 амбулаторных пациентов, обратившихся к семейному врачу за медицинской помощью. Возраст амбулаторных пациентов, включённых в исследование, составлял от 45 до 59 лет (52,7±3,9 лет). Среди пациентов было 42 (38%) мужчины в возрасте 49,2±4,3 года и 69 (62,1%) женщин в возрасте 53,2±4,1 года. **Результаты:** были определены факторы риска, усугубляющие течение многих ССЗ, среди которых возможно выделить как немодифицируемые, так и модифицируемые факторы, к которым отнесены малоподвижный образ жизни, курение, избыточная масса тела и ожирение. Существуют неоспоримые доказательства того, что увеличение массы тела является независимым фактором риска развития СД 2-го типа. **Выводы:** семейный врач располагает широким выбором эффективных фармакологических средств для лечения АГ, он может определить оптимальные схемы терапии в различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые осложнения, фармакотерапия.



---

**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 mutaxassislarining 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, matni 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. Adabiyotlar ro'yxati va maqolada keltirilgan ma'lumotlarning to'g'riligi va ishonchliligi uchun javobgarlik mualliflarga yuklatilgan.

Adabiyotlar ro'yxatini tuzishda quyidagilar ko'rsatiladi: **kitoblar uchun** - mualliflarning familiyasi, bosh harflari, kitob nomi, joyi, nashriyoti, nashr etilgan yili, sahifalar soni; **jurnal maqolalari uchun** - mualliflarning familiyasi va bosh harflari, maqola nomi, jurnal nomi, yil, raqam, sahifalar (- to); **to'plamlardagi maqolalar uchun** - mualliflarning familiyasi va bosh harflari, maqola nomi, to'plam nomi, nashr etilgan joy va yil, sahifalar (- to); **dissertatsiya referatlari uchun** - familiyasi va muallifning bosh harflari, dissertatsiya nomi, doktorlik yoki nomzodlik, nashr etilgan joy, yil, sahifalar soni.

Toshkent tibbiyot axborotnomasi jurnalida: “Yangi pedagogik texnologiyalar” sarlavhalari mavjud. “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 0,3-0,5 sahifadan oshmasligi kerak, kalit so'zlar (**3-5** so'z).

“Eksperimental tibbiyot”, “Klinik tibbiyot”, “Sanitariya, gigiena, epidemiologiya” (o'z material) 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 qo'yiladigan umumiy talablar:

Maqolaning boshida, maqola sarlavhalari markazga tekislangan holda qizil chiziqdan ko'rsatilgan:

- Universal o'nlik tasnifi bo'yicha raqam (**UDK**)
- maqola yozilgan tilda maqolaning nomi (**kichik harflar bilan**),
- muallifning familiyasi va bosh harflari,
- ish olib borilgan tashkilotning nomi,

Bundan tashqari, xuddi shu ketma-ketlikda ma'lumotlar uch tilda yoziladi.

**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 месяц. 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 полупетельный, выравнивание текста по ширине, абзацный отступ (**красная строка**) 1,5 см.

Нумерация страниц не ведется. Рисунки внедрены в текст. Под каждым рисунком должна быть подпись.

Список литературы оформляется согласно требованиям ГОСТ. Источники (**только на языке оригинала**) перечисляются в алфавитном порядке (сначала на русском, затем на иностранных языках). Ссылки на авторов в тексте приводятся в квадратных скобках с указанием их порядкового номера согласно списку [1,2]. Ответственность за правильность и достоверность данных, приведенных в списке литературы, возлагается на авторов.

**При составлении списка литературы указываются:** для книг - фамилия, инициалы авторов, название книги, место, издательство, год издания, количество страниц; для журнальных статей - фамилия и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, номер, страницы (от - до); для статей из сборников - фамилия и инициалы авторов, название статьи, название сборника, место и год издания, страницы (от - до); для авторефератов диссертаций - фамилия и инициалы автора, название диссертации, докторская или кандидатская, место издания, год, количество страниц.

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 – 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 слов).

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.

Структура оригинальной статьи должна быть следующей: **введение, материал и методы, результаты и обсуждение, заключение или выводы, список цитируемой литературы**. Таблицы должны иметь заголовки. В тексте следует указать ссылку на таблицу, **повторение приведенных в ней данных не допускается**. 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 (**строчными буквами**) 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.**

**В конце следует указать номер телефона автора, с которым можно будет вести редакционную работу.**