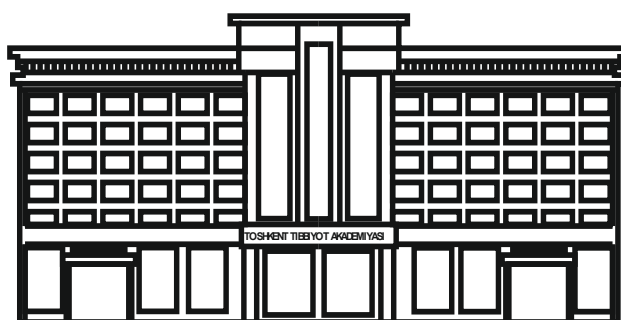


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2022 №2

*2011 йилдан чиқа бошлаган*

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
**AХВОРОТНОМАСИ**



**В Е С Т Н И К**  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент



Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе редакционно-издательского отдела Ташкентской медицинской академии

Начальник отдела: М. Н. Аслонов

Редактор русского текста: О.А. Козлова

Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева

Редактор английского текста: А.Х. Жураев

Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: Ташкентская медицинская академия

Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском управлении печати и информации  
Регистрационное свидетельство 02-00128

Журнал внесен в список, утвержденный приказом № 201/3 от 30 декабря 2013 года 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 № 2, 2022

## 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.

акад. Даминов Т.А.

акад. Каримов Ш.И.

проф. Комилов Х.П.

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Мавлянов И.Р.

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

проф. Саломова Ф.И.

акад. Соатов Т.С.

проф. Ходжибеков М.Х.

проф. Шайхова Г.И.

проф. Жае Вук Чои

## Члены редакционного совета

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)

проф. Ахмедов Р.М. (Бухара)

проф. Гиясов З.А. (Ташкент)

проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)

проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)

проф. Каюмов У.К. (Ташкент)

проф. Исраилов Р.И. (Ташкент)

проф. Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)

проф. Ризамухамедова М.З. (Ташкент)

проф. Сабиров У.Ю. (Ташкент)

проф. Сабирова Р.А. (Ташкент)

проф. Халиков П.Х. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент)

проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

Д.П.Н. АБДУЛЛАВЕВА Р.М.

**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.

academician Daminov T.A.

academician Karimov Sh.I.

prof. Komilov Kh. P.

academician Kurbanov R.D.

prof. Mavlyanov I.R.

academician Nazayrov F.G.

prof. Najmutdinova D.K.

prof. Salomova F.I.

academician Soatov T.C.

prof. Khodjibekov M.X.

prof. Shaykhova G.I.

prof. Jae Wook Choi

**EDITORIAL COUNCIL**

prof. Akilov F.O. (Tashkent)

prof. Allaeva M.D. (Tashkent)

prof. Akhmedov R.M. (Bukhara)

prof. Giyasov Z.A. (Tashkent)

prof. Iriskulov B.U. (Tashkent)

prof. Karimov M.Sh. (Tashkent)

prof. Kayumov U.K. (Tashkent)

prof. Israilov R.I. (Tashkent)

prof. Okhunov A.A. (Tashkent)

prof. Parpieva N.N. (Tashkent)

prof. Rakhimbaeva G.S. (Tashkent)

prof. Rizamukhamedova M.Z. (Tashkent)

prof. Sabirov U.Y. (Tashkent)

prof. Sabirova R.A. (Tashkent)

prof. Khalikov P.Kh. (Tashkent)

prof. Khamraev A.A. (Tashkent)

prof. Kholmatova B.T. (Tashkent)

prof. Shagzatova B.X. (Tashkent)

DSc. Abdullaeva R.M.

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. I. 9.75.

Listening means «Cambria».

Circulation 150.

Negotiable price

Printed in TMA editorial and publisher department  
risograph

2 Farobiy street, Tashkent, 100109.

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENT

Абдуазизова Н.Х., Набиева Д.А., Азизова Ф.Л., Эргашев Ш.Б. РОЛЬ ХОНДРОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ОСТЕОАРТРОЗА	Abduazizova N.Kh., Nabieva D.A., Azizova F.L., Ergashev Sh.B. THE ROLE OF CHONDROPROTECTOR DRUGS IN THE TREATMENT OF GENERALIZED OSTEOARTHRITIS	8
Abduazizova N.X., Abdullaeva N.X., Samaraxonova Sh.J. HOMILADORLIK DAVRIDA TIZIMLI QIZIL YUGURUK KASALLIGINING KECHISHI VA DAVOLASH TAMOYILLARI	Abduazizova N.Kh., Abdullaeva N.Kh., Samaraxonova Sh.J. FEATURES COURSE AND TREATMENT SYSTEMIC LUPUS ERYTHEIS IN PREGNANCY	12
Абдуазизова Н.Х., Алиева К.К., Солихов Б.М., Жаксымуратова Х.Т. ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ БАЗИСНОГО ЛЕЧЕНИЯ	Abduazizova N.Kh, Alieva K.K., Solikhov B.M., Zhaksymuratova H.T. LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON THE BACKGROUND OF BASIC TREATMENT	15
Абдуллаев У. С., Мирахмедова Х.Т. ИССЛЕДОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ	Abdullaev U.S., Mirahmedova H.T. STUDY OF THE MAIN PARAMETERS OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS	18
Абдураззакова Д.С., Матчанов С.Х. CHLAMYDIA TRACHOMATIS БИЛАН БИЛАН БИРГАЛИҚДА КЕЛГАН РЕВМАТОИД АРТРИТИНГ КЛИНИК ВА ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ	Abdurazzakova D.S., Matchanov S.X. CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH CHLAMYDIA TRACHOMATIS	21
Абдурахманова Н. Мирза-Бахтиярхановна МЕТОДЫ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19	Abdurahmanova N. Mirza-Bakhtiyarkhanovna METHODS OF SECONDARY PREVENTION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS UNDER COVID-19	24
Азадаева К.Э., Тухтаева Н.Х., Худайбергана Н.Х., Абзалова Д.А. КЛИНИКО- МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ С УЧЕТОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕАКТИВНЫМ АРТРИТОМ	Azadaeva K.E., Tukhtaeva N.Kh., Khudaiberganova N.Kh., Abzalova D.A. CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE GASTRODUODENAL ZONE WITH ACCOUNT OF DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH REACTIVE ARTHRITIS	29
Азизова Ф.Л., Солихов М.У., Нормуродов Ф.Т. ПОТРЕБЛЕНИЕ БОГАТОЙ ПУРИНАМИ ПИЩИ, МОЛОКА И БЕЛКА И РИСК ПОДАГРЫ	Azizova F.L., Solikhov M.U., Normurodov F.T. CONSUMPTION OF FOOD RICH IN PURINE, MILK PROTEIN AND THE RISK OF GOUT	32
Дадабаева Н.А., Махмудова М.С., Ахмедова Д.Т. НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРОЗА КРУПНЫХ СУСТАВОВ	Dadabayeva N.A., Makhmudova M.S., Akhmedova D.T. NEW PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS OF LARGE JOINTS	37
Дадабаева Н.А., Мирахмедова Х.Т., Шожалилов Ш.Ш. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ	Dadabayeva N.A., Mirahmedova H.T., Shojalilov Sh.Sh. PSORIATIC ARTRITLI BEMORLARDA ICHACNING FUNKTSIONAL XOLATI	40
Джураева Э.Р., Арипова Н.А. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ	Djuraeva E.R., Aripova N.A. CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM AUTOANTIBODIES IN SYSTEMIC SCLERODERMA	44
Джураева Э.Р., Ганиева Н.А., Ахмедова Ш.Ш. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19	Djurayeva E.R., Ganiyeva N.A., Akhmedova Sh.Sh. CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN PATIENTS WITH COVID-19	47

<i>Жўраева Ҳ.И. МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА ОСТЕОАРТРОЗНИНГ КЛИНИК КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ</i>	<i>Juraeva Kh.I. CLINICAL FEATURES OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME</i>	50
<i>Zakirxodjayev Sh.Ya., Narziyev N.M., Saidrasulova G.B. REVMATOIDLI ARTRITLI BEMORLARDA GERATIT В RIVOJLANISHI VA KECHISHIDA IL-6NING O'RNИ</i>	<i>Закирхаджаев Ш.Я. Нарзиев Н.М., Саидрасулова Г.Б. РОЛЬ ИЛ-6 В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ГЕПАТИТА В У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ</i>	53
<i>Karimjanov I.A., Dinmuxammadiyeva D.R., Madaminova M.Sh., Iskanova G.X., Egamberdiyev S.B. LESION OF THE URINARY TRACT IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS</i>	<i>Каримжанов И.А., Динмуксаммадиева Д.Р., Мадаминова М.Ш., Исканова Г.Х., Эгамбердиев С.Б. ЮВЕНИЛ ИДИОПАТИК АРТРИТДА СИЙДИК АЖРАТИШ ЙЎЛИНИНГ ЗАРАРЛАНИШИ</i>	56
<i>Каримов М.Ш., Шукурова Ф.Н. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ АССОЦИИРОВАННОГО АРТРИТА ПРИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ</i>	<i>Karimov M.Sh., Shukurova F.N. ASSESSMENT OF CLINICAL FEATURES OF ASSOCIATED ARTHRITIS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS</i>	59
<i>Касимова М.Б., Ахмедова Н.А. АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛИТЛИ БЕМОЛЛАРДА СКЕЛЕТДАН ТАШҚАРИ ЗАРАРЛАНИШЛАРНИ БАҲОЛАШ</i>	<i>Kasimova M.B., Akhmedova N.A. ASSESSMENT OF EXTRA-ARTICULAR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS</i>	67
<i>Мавлонов Н.Х., Турсунова Д.Э. СОСТОЯНИЕ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ</i>	<i>Mavlonov N.Kh., Tursunova D.E. STATE OF COMORBIDITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	70
<i>Мансурова Н.Н., Матчанов С.Х., Абдураззакова Д.С., Алиева К.К., Далжанова З.М., Ергалиева М.М. КОМБИНИРЛАНГАН БАЗИС ДАВОНИНГ РЕВМАТОИД АРТРИТ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ</i>	<i>Mansurova N.N., Matchanov S.X., Abdurazzakova D.S., Aliyeva K.K., Daljanova Z.M., Yergaliyeva M.M. EFFECT OF COMBINED BASIC TREATMENT ON CLINICAL-LABORATORY FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	72
<i>Маруфханов Х.М., Сибиркина М.В., Азимова М.М., Эшмурзаева А.А., Гимадуддинова А.Р. РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ПОВЫШЕННОЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ</i>	<i>Marufhanov H.M., Sibirkina M.V., Azimova M.M., Eshmurzaeva A.A., Gimadutdinova A.R. DEVELOPMENT OF THE SYNDROME OF INCREASED EPITHELIAL PERMEABILITY IN RHEUMATOLOGICAL PATIENTS</i>	75
<i>Матчанов С.Х., Абдураззакова Д.С. РЕВМАТОИД АРТРИТ КАСАЛЛИГИДА БУЙРАК ЗАРАРЛАНИШИ</i>	<i>Matchanov S.X., Abdurazzakova D.S. KIDNEY DAMAGE IN RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	81
<i>Mirakhmedova X.T., Saidrasulova G.B. ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRIT KASALLIGIDA PATOGENETIK GENLARNING ANAMIYATI</i>	<i>Mirakhmedova Kh.T., Saidrasulova G.B. THE ROLE OF PATHOGENETIC GENES IN ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS</i>	85
<i>Мирахмедова Х.Т., Абдуллаев У.С., Рахматов А.Б. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ</i>	<i>Mirahmedova H.T., Abdullaev U.S., Raxmatov A.B. MAIN CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF THE COURSE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PSORIATIC ARTHRITIS</i>	88
<i>Мирахмедова Х.Т., Солиева Н.А., Хамраев Х.Х., Мухсимова Н.Р. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ФОРМ МЕТОТРЕКСАТА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ</i>	<i>Mirakhmedova H.T., Solieva N.A., Khamraev H.H., Mukhsimova N.R. EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PARENTERAL FORMS OF METHOTREXATE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS</i>	91
<i>Мирахмедова Х.Т., Мухсимова Н.Р., Саидрасулова Г.Б. ПСОРИАТИК АРТРТРИТНИ ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ АСПЕКТЛАРИ</i>	<i>Mirakhmedova Kh.T., Mukhsimova N.R., Saidrasulova G.B. MODERN ASPECTS OF TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS</i>	95
<i>Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Рамазанова Н.А. МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ФОНИДА ОСТЕОАРТРИТНИНГ КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ</i>	<i>Mirakhmedova Kh.T., Dadabayeva N.A., Ramazanova N.A. CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF ARTHRITIS UNDER THE BACKGROUND OF THE METABOLIC SYNDROME</i>	98

<i>Мирахмедова Х.Т., Рустамова М.Т., Рамазонова Н.А., Исакова Э.И. ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРИТА</i>	<i>Mirakhmedova Kh.T., Rustamova M.T., Ramazonova N.A., Isakova E.I. UPDATED RECOMMENDATIONS FOR THE NON-MEDICAL TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS</i>	101
<i>Мирахмедова Х.Т.Эгамова С.Ш. ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ СКВ С РАННИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК</i>	<i>Miraxmedova X.T.Egamova S.Sh. RELATIONSHIP OF SEVERE SLE WITH EARLY KIDNEY DAMAGE</i>	105
<i>Мирзаева Г.П., Жаббаров О.О., Аликулов И.Т., Бувамухамедова Н.Т., Рахматов А.М ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ</i>	<i>Mirzaeva G.P., Jabbarov O.O., Alikulov I.T., Buvamuxamedova N.T., Raxmatov A.M FEATURES OF THE COURSE OF GOUTY KIDNEY IN PATIENTS WITH OBESITY</i>	108
<i>Muhammadiyeva S.M., Jovliyeva D.N., Isakova E.I., Kamalova D.K., Mad'iyeva I.O., Ismailova Z.Sh. OSTEOARTROZ KASALLIGINI SEKIN TA'SIR QILUVCHI DIASERIN VOSITASI BILAN DAVOLASH SAMARADORLIGI</i>	<i>Mukhammadieva S.M., Zhovlieva D.N., Isakova E.I., Kamalova D.K., Maydieva I.O., Ismailova Z.Sh. THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS WITH THE SLOW-ACTING ANTI-INFLAMMATORY DRUG DIACERIN</i>	111
<i>Набиева Д.А., Джуроева Э.Р. КЛИНИКО- ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ</i>	<i>Nabiyeva D.A., Djuraeva E.R. CLINICAL- PREDICTIVE FACTORS OF GENE POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF HYPERURICEMIA AND GUTTER</i>	115
<i>Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М., Мирахмедова Х.Х., Кенгесбаева М.С. АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛИТДА ОСТЕОПОРОЗНИ ДАВОЛАШДА АЛФАКАЛЬЦИДОЛНИНГ САМАРАДОРЛИГИ</i>	<i>Nabieva D.A., Mukhammadiyeva S.M., Miraxmedova X.X., Kengesbayeva M.S. EFFICIENCY OF ALPHAKALCIDOL IN TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN ANKYLOSING SPONDILITIS</i>	118
<i>Набиева. Д.А., Сагатова.Д.Р., Раджапов М.А., Муминова Н.И. РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ОСТЕОАРТРИТА У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ</i>	<i>Nabiyeva D.A., Sagatova D.R., Radjapov M.A. Muminova N.I. THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOARTHRITIS IN MENOPAUSAL WOMEN</i>	121
<i>Nazarova K.X., Doliyev A.Y., Ashurov D.U., Usmonova Z.I. REVMAOID ARTRITLI BEMORLARDA ANEMIYA VA UNGA BAZIS YALLIG'LANISHGA QARSHI DAVONING TA'SIRI</i>	<i>Nazarova K.X., Doliyev A.Y., Ashurov D.U., Usmonova Z.I. ANEMIA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND TREATMENT WISH DISEASE MODIFYING ANTI RHEUMATIC DRUGS</i>	125
<i>Наимова Ш.А. РЕВМАТОЛОГИК КАСАЛЛИКЛАР БУЙРАК ЗАРАРЛАНИШИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ИҚЛИМТЕРАПИЯ АҲАМИЯТИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ ВА ШАХСИЙ ИЗЛАНИШЛАР)</i>	<i>Naimova Sh.A. SIGNIFICANCE OF CLIMATOTERAPY IN PATIENTS WITH KIDNEY DAMAGE IN RHEUMATOLOGICAL DISEASES (REVIEW OF LITERATURE AND PERSONAL DATA)</i>	128
<i>Наимова Ш.А., Шаджанова Н.С. КОМОРБИД ПАТОЛОГИЯЛАР БИЛАН РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТДА ҲАЁТ СИФАТИНИНГ ЎЗГАРИШИ</i>	<i>Naimova Sh.A., Shadjanova N.S. CHANGES IN THE QUALITY OF LIFE IN RHEMATOID ARTITIS WITH COMORBID PATHOLOGIES</i>	133
<i>Рамазанова Н.А. ЯЛЛИФЛАНИШ ЦИТОКИНЛАРИНИНГ ОСТЕОАРТРИТ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИГА ТАЪСИРИ</i>	<i>Ramazanova N.A. INFLUENCE OF INFLAMMATORY CYTOKINES ON THE CLINICAL FEATURES OF OSTEOARTHRITIS</i>	137
<i>Рамазанова Н.А.СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ФЕНОТИПЫ ОСТЕОАРТРИТА</i>	<i>Ramazanova N.A. MODERN VIEWS ON THE PHENOTYPES OF OSTEOARTHRITIS</i>	140
<i>Рахматова Д.Б., Бадридинова Б.К., Ахмедова Ш.М. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ</i>	<i>Rakhmatova D.B., Badridinova B.K., Sh.M. Ahmedova RHEUMATOID ARTHRITIS AND TREATMENT EFFECTIVENESS</i>	145
<i>Rizamuxamedova M.Z., Berdiyeva D.U., Raximov S.S. POLIANGIITLI GRANULEMATOZNI KLINIK KECHISHI VA TASHXISLASH QIYINCHILIKLARI</i>	<i>Rizamukhamedova M.Z., Berdieva D.U., Rakhimov S.S. FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS</i>	148

<i>Ризамухамедова М.З., Бердиева Д.У. СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ НК/Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ НАЗАЛЬНОГО ТИПА, ПРОТЕКАВШЕЙ ПОД МАСКОЙ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ</i>	<i>Rizamukhamedova M.Z., Berdieva D.U. DIFFICULTIES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EXTRANODAL NK/T-CELL LYMPHOMA OF THE NASAL TYPE, OCCURRING UNDER THE GUISE OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS</i>	153
<i>Ризамухамедова М.З., Ганиева Н.А. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ РАННЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ</i>	<i>Rizamukhamedova M.Z., Ganiyeva N.A. DIAGNOSTIC ASPECTS OF MODERN BIOMARKERS OF EARLY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA</i>	157
<i>Ризамухамедова М.З., Зияева Ф.К. СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ</i>	<i>Rizamuhamedova M.Z., Ziyeva F.K. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY: CURRENT VIEWS</i>	160
<i>Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И СТЕПЕНЬ ОБСЕМЕНЕННОСТИ ЖЕЛУДКА HELICOBACTER PYLORI У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ</i>	<i>Tukhtaeva N.Kh., Karimov M.Sh. FREQUENCY AND DEGREE OF HELICOBACTER PYLORI INFESTATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	163
<i>Умаров А.Э., Солиева Н.А., Мирахмедова Х.Т., ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА</i>	<i>Umarov A.E., Solieva N.A., Mirakhmedova Kh.T. UPDATED INSTRUCTIONS FOR MEDICAL TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	167
<i>Хайтимбетов Ж.Ш. БЕМОРЛАРДА БЎФИМ КАСАЛЛИКЛАРИ ВА ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН БИРГА КЕЛИШИДА ПЕНТОКСИФИЛЛИН (ТРЕНТАЛ) ДОРИ ВОСИТАСИНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ АНИҚЛАШ</i>	<i>Haitimbetov J. Sh. DETERMINATION OF THE EFFECTIVENESS OF PENTOXIFYLLINE (TRENAL) IN PATIENTS WITH JOINT DISEASES AND CORONARY HEART DISEASE</i>	170
<i>Хамраев Х.Х., Зиядуллаев Ш.Х. ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НА ЭТАНЕ РЕАБИЛИТАЦИИ В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ</i>	<i>Khamraev K.K., Ziyadullaev Sh.K. DYNAMICS OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DURING COMPLEX TREATMENT AT THE STAGE OF REHABILITATION IN A SANATORIUM</i>	173
<i>Шодикулова Г.З., Бабамуродова З.Б., Туркманов М.М. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ</i>	<i>Shodikulova G.Z., Babamurodova Z.B., Turkmanov M.M. DIFFERENTIATED APPROACH TO SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATUS THERAPY</i>	179
<i>Шодикулова Г.З., Таирова З.К., Хасанов О.Г. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ</i>	<i>Shodikulova G.Z., Tairova Z.K., Khasanov O.G. ASSESSMENT OF THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	183
<i>Шодикулова Г.З., Бабамуродова З.Б., Искандарова Ф.И. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И АТЕРОСКЛЕРОЗ: ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ</i>	<i>Shodikulova G.Z., Babamurodova Z.B., Iskandarova F.I. RHEUMATOID ARTHRITIS AND ATHEROSCLEROSIS: ACHIEVE BIOLOGICAL THERAPY AND INTERPRETATION OF CLINICAL STUDIES</i>	186

## РОЛЬ ХОНДРОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ОСТЕОАРТРОЗА

Абдуазизова Н.Х., Набиева Д.А., Азизова Ф.Л., Эргашев Ш.Б.

## TARQOQ OSTEOARTRITNI DAVOLASHDA XONDROPROTEKTOR VOSITALARINING O'RNII

Abduazizova N.Kh., Nabieva D.A., Azizova F.L., Ergashev Sh.B.

## THE ROLE OF CHONDROPROTECTOR DRUGS IN THE TREATMENT OF GENERALIZED OSTEOARTHRITIS

Abduazizova N.Kh., Nabieva D.A., Azizova F.L., Ergashev Sh.B.

Ташкентская медицинская академия

*Osteoartroz/osteoartrit (OA) — surunkali progressiv degenerativ-distrofik bo'g'im kasalligi bo'lib, tog'ay destruksiyasi bilan kechib, keyinchalik subxondral suyakdagi o'zgarishlar va osteofitlarning rivojlanishi, shuningdek, sinovit bilan karakterlanadi. OA mushak-skelet tizimining kasalliklari orasida yetakchi o'rinni egallaydi. Aholi o'rtasida OA 6,43% ni tashkil qiladi va yosh va jinsga bog'liq bo'lib, ko'pincha ayollar erkaklarga nisbatan 2 marotaba ko'proq kasallanadi. 65 yoshdan oshgan ayollarning 68,0%da, erkaklarning 58,0%da OAning rentgenologik belgilari kuzatiladi. OA kuchayib borish tendentsiyasiga ega va ko'pincha bemorlarning hayot sifatini yomonlashuviga va nogironlikka olib keladi. Shuning uchun OA diagnostikasi, davolanishi, oldini olinishi nafaqat tibbiy, iqtisodiy, balki ijtimoiy muammo bo'lib hisoblanadi.*

**Kalit so'zlar:** osteoartrit, laboratoriya va instrumental tadqiqotlar, davolash

*Osteoarthritis/osteoarthritis (OA) — is a chronic progressive degenerative-dystrophic joint disease characterized by degeneration of the articular cartilage with subsequent changes in the subchondral bone and the development of marginal osteophytes, as well as overt or latent synovitis. OA occupies a leading position among diseases of the musculoskeletal system. The frequency of OA in the population is 6.43% and correlates with age and gender, with women being ill 2 times more often than men. The incidence of OA in women increases after age 35 and in men after age 45. Over the age of 65, radiological signs of OA were observed in 68.0% of women, 58.0% of men. OA tends to progress and often worsens the quality of life of patients, leading to disability. Therefore, the diagnosis, treatment, prevention of OA is not only a medical, economic but also considered as a social problem.*

**Key words:** osteoarthritis, laboratory and instrumental research, treatment

**О**А одно из самых распространенных заболеваний человека, известное еще в глубокой древности. Признаки ОА найдены в останках первобытных людей, египетских фараонов. XX век ознаменовался множеством технических новшеств, которые во многом изменили быт людей. С одной стороны, облегчение физического труда уменьшило нагрузки на суставы чело-века, с другой стороны, именно появление многих технических приспособлений привело к увеличению развития артроза у людей определенных профессий: бурильщиков, шахтеров, работников на виброустановках и т.д. Развитие транспортных средств привело к снижению двигательной активности значительной части населения, возрастание материального благополучия привело к увеличению массы тела выше нормы более чем у половины населения земного шара [1, 2].

В 2003 г. В.А. Насонова в книге «Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний» дала более полное определение данному заболеванию. ОА это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и околоуставных мышц. В последние годы получены доказательства влияния на

развитие ОА генетической предрасположенности, биомеханических и метаболических изменений, локального воспаления [4, 5].

В нормальном хряще взрослого человека компоненты матрикса синтезируются хондроцитами с невысокой скоростью. Существует строгая регуляция скорости обновления матрикса - тонкий баланс между синтезом и разрушением. Наиболее выраженные патоморфологические изменения при артрозе происходят в хрящевом матриксе. Они приводят к развитию прогрессирующей эрозии хряща и разрушению коллагеновых волокон II типа, а также дегградации протеогликановых макромолекул. В основе нарушения метаболизма хряща лежат количественные и качественные изменения протеогликанов белково-полисахаридных комплексов, обеспечивающих стабильность структуры коллагеновой сети, которая является основой хрящевого матрикса. Повреждение хряща при артрозе возникает в результате повышенного синтеза и освобождения из хондроцитов коллагеназы, металлопротеиназ, разрушающих протеогликаны и коллагеновую сеть (рис. 1).

Исследования последних лет свидетельствуют о роли провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  в патогенезе ОА и иммунном характере воспаления. Оба цитокина в повышенных количествах выявлены в синовиальной оболочке, си-



новиальной жидкости и хряще у больных ОА. В хондроцитах эти цитокины повышают синтез протеаз, особенно металлопротеиназ, снижают синтез коллагена II и IX типов, протеогликанов,

тканевого ингибитора металлопротеиназ, стимулируют выработку кислородных радикалов, оксида азота, что способствует прогрессированию катаболических процессов в хряще [1, 3, 6, 9,10].

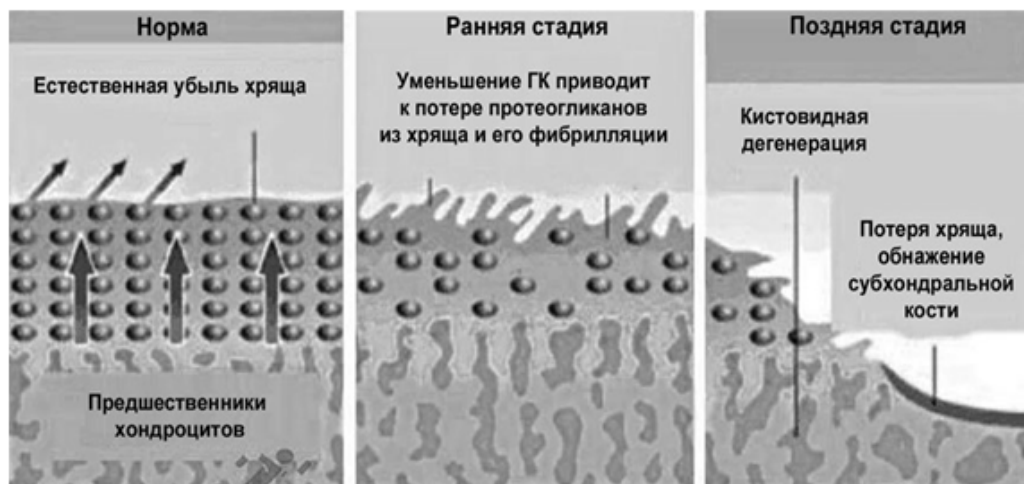


Рис. 1. Морфологические изменения хряща при остеоартрозе

Рентгенологические признаки ОА обнаруживаются у 50% людей в возрасте 55 лет и у 80% — старше 75 лет. Рентгенологические стадии ОА описаны и предложены Kellgren и Lawtence (1957), утверждены ВОЗ (1961), усовершенствованы Lequesne (1982). Типичные рентгенологические признаки ОА - сужение суставной щели, наличие вторичных изменений кости с субхондральным склерозом, остеофитами и образованием субхондральных кист (рис. 2).

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали возможность лечения хряща с приостановлением его дальнейшего разрушения и даже с восстановлением. Поэтому лечение изолированного дефекта может задержать или предотвратить развитие генерализованного ОА [7, 8].



Рис. 2. Стадии остеоартроза коленного сустава

Современное лечение ОА должно быть направлено на основные звенья патогенеза заболевания, не только способствовать снижению выраженности болевого синдрома, но и сдерживать прогрессирование структурных изменений в пораженном суставе.

**Целью** данного исследования является сравнительная оценка эффективности хондропротекторных препаратов при остеоартрозе.

**Материал и методы исследований.** В исследование включены 80 больных в возрасте от 48 до 74 лет, средний возраст которых составил  $61,2 \pm 3,2$  лет с достоверным диагнозом ОА согласно критери-

ям Американской ревматологической ассоциации. Всем больным проводились клинические, лабораторно-инструментальные и функциональные исследования: ВАШ, НАQ, WOMAC. Больные были разделены на 4 группы: 1-группа (20 больных) пациенты, принимавшие ХП («Хондро Риц») по 2 капсулы 250 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев. 2- группа (20 больных) принимали гиалурон натрия («Hi-flex») в качестве ВСЖ. 3-группа (20 пациентов) получали НПВП+ВСЖ («Аэртал») 100 мг по 1 таблетки 2 раза + («Hi-flex»). В 4-группу (20 пациентов) были включены больные получившие НПВП («Диклофенак») 75 мг x 1-2 раза в сутки.

**Результаты.** Проведенное нами исследование свидетельствует о наибольшем поражении коленного-78%, тазобедренного-11% и мелких суставов-7%, независимо от длительности его течения. I рентгенологическая стадия наблюдалась у 14%, II стадия у 75%, III стадия у 11% больных с ОА. Для сравнительной оценки влияния различных схем применения препаратов ХП, ВСЖ, НПВП+ВСЖ, НПВП на клиническое течение ОА, было проведено изучение динамики клинических и лабораторных параметров, а также показателей рентгенологических исследований через 12 месяцев. У пациентов всех групп через 3, 6 и 12 месяцев лечения с НПВП+ВСЖ отмечено статистическое достоверное уменьшение признаков клинической активности по сравнению с предыдущим значением индекса ВАШ, НАQ, WOMAC ( $P<0,001$ ). Положительный эффект проводимой терапии НПВП показал достоверное уменьшение числа болезненных и припухших суставов по индексу ВАШ ( $P<0,001$ ). В 3 месяце терапии НПВП отмечено достоверное снижение болезненности и припухлости в мелких и крупных суставах только по сравнению с предыдущим значением до лечения ( $P<0,001$ ). В этом периоде лечения у больных II и III группы зафиксировалось сходное достоверное уменьшение показателей воспаления по сравнению с предыдущим значением до лечения. Динамика функционального индекса НАQ, который зависит как от активности артрита, так и от развития деструктивных изменений в суставах, достаточно наглядно демонстрировал различия между изучаемыми группами. Так, у больных всех групп индекс НАQ имеет явную положительную динамику с 3го месяца лечения ( $P<0,001$ ), что свидетельствует о регрессии функциональных нарушений. Только пациенты получавшие ХП или ВСЖ достигли удовлетворительного эффекта ( $0,36 \leq \Delta \text{НАQ} < 0,80$ ) от лечения в 6 месяце терапии, а другие больные, которые получали комбинацию НПВП и ВСЖ, имели такой эффект уже с 3го месяца терапии. Но, эффект от НПВП был нестабилен. С 3го месяца лечения пациенты IV группы достигли удовлетворительного эффекта, но со временем динамика функционального индекса НАQ изменилась в отрицательную сторону.

По анализам выше указанных показателей видно, что степень ФК неразрывно связана с активностью заболевания. Динамика общеклинических лабораторных исследования таких как СОЭ и СРБ, демонстрирующих активность заболевания, четко выявили достоверные различия уже с первого 3х-месячного лечения на фоне препаратов ( $P<0,001$ ). С этого периода до конца терапии во всех группах больных показатели СОЭ достоверно снизились ( $P<0,001$ ), но только в группе больных, получавших НПВП+ВСЖ, отмечено более достоверное снижение активности по сравнению со значением I, II и III группы ( $P<0,05$ ). В конце года результаты СРБ показали достоверную положительную динамику по сравнению с предыдущим значением до лечения только у больных получавших ХП, ВСЖ и НПВП ( $P<0,05$ ,  $P<0,001$ ,  $P<0,05$ ). В 6 месяце лечения НПВП и

ВСЖ выявлено одинаковое уменьшение активности заболевания по сравнению со значением I и II группы ( $P<0,05$ ;  $P<0,05$ ). В 3 месяце лечение у больных, применявших комбинированную терапию, четко было отмечено снижение активности по сравнению с предыдущим показателем до лечения и со значением I, II и IV группы ( $P<0,05$ ;  $P<0,05$ ;  $P<0,05$ ;  $P<0,05$ ). Из выше указанных данных можно сделать вывод о том что, НПВП не окажет стабильного влияния на острофазовые показатели воспаления на протяжении 12 месяцев. НПВП и ВСЖ имеют почти что одинаковый положительный эффект по динамике снижения активности и раннего влияния на острофазовые показатели воспаления, а также достоверно превосходят НПВП по эффективности.

Комбинированная терапия НПВП и ВСЖ оказывает более значимое влияние на улучшение клинико-лабораторных показателей больных ОА, чем ХП, ВСЖ и НПВП по отдельности.

**Выводы.** Таким образом, сочетанное применение НПВП и ВСЖ является эффективным методом в комплексном лечении ОА. Внутрисуставное введение ВСЖ и применение НПВП способствуют восстановлению функции суставов, оказывают более значимое влияние на улучшение клинико-лабораторных показателей и значительно ускоряют сроки выздоровления, а также устраняют быстрое рентгенологическое прогрессирование ОА, чем НПВП, ХП или ВСЖ по отдельности.

#### **Литература:**

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликанзами-ногликанпептидного комплекса у пациентов с остеоартритом коленных суставов и коморбидностью // Современная ревматология. – 2021. – №1. – С. 5-6.
2. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю. и др. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование. // Современная ревматология. – 2020. – №14. – С.76-83.
3. Бруйер, О. Лечение глюкозамина сульфатом: от клинических к экономическим данным О. Бруйер // Digestforours. – 2009. – №2. – С. 5-6.
4. Лиля, А.М. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии // Русский медицинский журнал. – 2019. – №11. – С. 1558 - 1562.
5. Мазуров, В.И. Хондропротекторы в клинике остеоартроза: лечение и прогноз / В.И. Мазуров // Фарматевтика. – 2019. – №19. – С. 18 - 21.
6. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. // Руководство для практических врачей. М.: Литтерра. – 2003.
7. Чичасова Н.В. ММА им. И.М. Сеченова. // Consilium medicum Ukraine. – 2012. – С. 6:11.
8. Шостак Н.А. Остеоартроз: основы терапии. // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 10. – С. 49-52.
9. Kovari E, Kaposi A, Bekes G, et al. Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. Semin Arthritis Rheum. 2019 Sep 9. pii: S0049-0172(19)30233-1. doi: 0.1016/j. semarthrit. 2019.09.001.
10. Schacht E, Roetz R. Answer: Nephrotic syndrome after

## **РОЛЬ ХОНДРОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ОСТЕОАРТРОЗА**

Абдуазизова Н.Х., Набиева Д.А.,  
Азизова Ф.Л., Эргашев Ш.Б.

*Остеоартроз/остеоартрит (ОА) — хроническое прогрессирующее дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся дегенерацией суставного хряща с последующими изменениями субхондральной кости и развитием краевых остеофитов, а также явным или скрыто протекающим синовитом. ОА занимает ведущее место среди*

*заболеваний опорно-двигательного аппарата. Частота ОА в популяции составляет 6,43% и коррелирует с возрастом и полом, причем женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины. Встречаемость ОА у женщин возрастает после 35 лет, а у мужчин после 45. В возрасте старше 65 лет рентгенологические признаки ОА наблюдаются 78,0% у женщин, 57,0% у мужчин. ОА имеет склонность к прогрессированию и зачастую ухудшает качество жизни пациентов, ведет к инвалидизации. Поэтому диагностика, лечение, профилактика ОА это не только медицинская, экономическая, но и социальная проблема.*

**Ключевые слова:** остеоартроз, лабораторно-инструментальные исследование, лечение



## HOMILADORLIK DAVRIDA TIZIMLI QIZIL YUGURUK KASALLIGINING KECHISHI VA DAVOLASH TAMOYILLARI

Abduazizova N.X., Abdullaeva N.X., Samaraxonova Sh.J.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Абдуазизова Н.Х., Абдуллаева Н.Х., Самарахонова Ш.Ж.

## FEATURES COURSE AND TREATMENT SYSTEMIC LUPUS ERYTHEIS IN PREGNANCY

Abduazizova N.Kh., Abdullaeva N.Kh., Samaraxonova Sh.J.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi*

*Системная красная волчанка — это хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, при котором развивается иммуновоспалительный процесс в различных органах и тканях, ведущий по мере прогрессирования заболевания к формированию полиорганной недостаточности. Заболевание протекает с непрогнозируемыми периодами обострения и ремиссии, и только индивидуальное правильное лечение может повлиять на течение болезни и выраженность отдельных симптомов. СКВ поражает в основном молодых женщин и девочек-подростков, соотношение между взрослыми мужчинами и женщинами составляет примерно 1:10-15. Течение беременности при СКВ связано с определенными сложностями, как для пациентки, так и для врача. За последние десятилетия неоднократно были показаны благоприятные исходы беременности и рождение здоровых детей у пациенток с СКВ. В связи с этим очень важно знать возможные риски для пациентки в течение беременности и после родоразрешения.*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, беременность, антифосфолипидный синдром, люпус нефрит, люпус кардит

*Systemic lupus erythematosus is a chronic systemic autoimmune disease of unknown etiology, in which an immunoinflammatory process develops in various organs and tissues, leading to the formation of multiple organ failure as the disease progresses. The disease proceeds with unpredictable periods of exacerbation and remission, and only treatment can affect the course of the disease and the severity of individual symptoms. SLE affects mainly young women and adolescent girls, the ratio between adult men and women is approximately 1:10-15. The course of pregnancy in SLE is associated with certain difficulties, both for the patient and for the doctor. Over the past decades, favorable pregnancy outcomes and the birth of healthy children in patients with SLE have been repeatedly shown. In this regard, it is very important to know the possible risks for the patient during pregnancy and after delivery.*

**Key words:** systemic lupus erythematosus, pregnancy, antiphospholipid syndrome, lupus jade, lupus carditis

**Т**QYU tizimli kasallik bo'lib, organizm o'zining xujayra va uning komponentlariga nisbatan ko'plab antitela xosil qilishi bilan xarakterlanuvchi, ichki a'zo va to'qimalarning immun yallig'lanishi bilan kechuvchi kasallikdir. TQYU bir tizimning zararlanishi bilan boshlanib, keyinchalik boshqa tizimlarga tarqalishi yoki birdaniga bir nechta tizimning zararlanishi bilan kechishi mumkin. Kasallikning kechishi har xil bo'lib, yengil, davriy qaytalanishlar bilan, ba'zida og'ir surunkali yoki yashin tezligida kechishi mumkin. Ko'pchilik bemorlarda kasallikning qo'zish va nisbatan yaxshilanish davrlari almashinib turadi. Taxminan 20% bemorlarda qo'zish davridan so'ng remissiya davri kuzatiladi. TQYU ayollarda kuzatilib, ko'p hollarda reproduktiv yoshda rivojlanadi (13-30 yosh ayollarda 90%). Oxirgi statistik ma'lumotlarga ko'ra TQYUning homiladorlik bilan uchrashi 1500-3000 tug'ruqqa 1 holat to'g'ri kelmoqda [1, 2, 3, 4]. TQYUda homiladorlikning kechishi bemorlarda va bolada hamon asoratlar bilan kechmoqda. Hozirgi kunda aynan shu holat revmatologiya, akusherlik va ginekologiya yo'nalishida aktual muammo bo'lib hisoblanmoqda. TQYUli ayollarda homiladorlik va tug'ruqni olib borish tavsiyasi mavjudligiga qaramasdan, bunday ayollarda homila, yangi tug'ilgan chaqaloq va onaga dori vositalarining ta'sirini baholash va optimal

terapevtik yondashuv, tug'ish muddati va homiladorlikni olib borish revmatolog va akusher-ginekologlarning asosiy vazifalaridan biri hisoblanadi [5, 6, 7].

**Maqsad:** TQYU bilan og'irigan homilador ayollarda klinik va laborator o'zgarishlarni o'rganish va davoning samaradorligini baholash.

**Tekshirish materiallari va usullari:** Tadqiqotda Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasining revmatologiya, kardiorevmatologiya bo'limlarida statsionar sharoitida davolangan va artrologik IADK bo'limida kuzatuvda bo'lgan aniq TQYU tashxisi bilan homilador bo'lgan 20 yoshdan 35 yoshgacha bo'lgan 22 ta bemor ayollar ishtirok etdilar. Nazorat guruhini 22 ta shu kasallik bilan og'irigan, aktivlik darajasi har xil bo'lgan, xomilador bo'lmagan ayollar tashkil qildi. Bemorlarning o'rtacha yoshi  $24,65 \pm 1,25$  yil bo'lib, nazorat guruhi yosh ko'rsatkichiga mos keldi. Kasallik davomiyligi o'rtacha  $5,31 \pm 1,1$  bo'ldi. TQYUning I faollik darajasi 9 (41%), II daraja - 12 (54,5%) va III daraja esa 1 (4,5%) bemorda aniqlandi. TQYU o'rtacha kechish davomiyligi  $5,5 \pm 2,2$  yil (1 yildan 10 yilgacha). Kasallikning 3 yilgacha bo'lgan muddatdagi bemorlar 8 ta (36%), 3 yildan 5 yilgacha davomiylilikda 12 ta (54%) bemor ayol, 5 yildan 10 yilgacha bo'lgan bemorlar 2 ta (9%)ni tashkil qildi (Jadval 1). Bemorlarda kasallik

faolligini aniqlash maqsadida umumiy qon tahlili, umumiy peshob tahlili, sutkalik proteinuriya, mochevina, kreatinin, siydik kislotasi, LE-xujayra, AFL, Anti-ANA ni aniqlash, buyraklar UTT o'tkazildi.

**Jadval 1.**

**TQYU ni kechish davomiyligiga bog'liq asosiy gruppada bemorlar taqsimlanishi (n=22)**

Kasallik davomiyligi	Kuzatuvdagi bemorlar absolyut soni	Kuzatuvdagi bemorlar nisbiy soni
3 yilgacha	8	36%
3-5 yil	12	54%
5-10 yil	2	9%

**Natijalar:** TQYU tashxisi bilan davolanayotgan ayollarda homiladorlikda kasallikning faollashishi 18ta (81,8%) ta bemorda aniqlandi. Bu bemorlardan 8 tasi (44%) da homiladorlikning 1-trimestrida, 6 tasi (33,3%) da 2-trimestrda va 4 ta (22,2%) bemorda esa 3-trimestrda kasallik faolligi ortishi kuzatildi (Jadval 2). Kasallik faollashganda patogenetik davoni kuchaytirish, yuqori dozada glyukokortikosteroid bilan puls-terapiya muolajasini o'tkazish tavsiya etildi. Puls-terapiya TQYU kechishiga ijobiy ta'sir ko'rsatdi. Puls-terapiyadan so'ng bemorlarda buyrak shikastlanish belgilari: leykotsitlar va eritrotsituriyalari, sutkalik proteinuriya kamayadi, diurez kuchayadi va kasallik faolligi ishonchli darajada pasaydi ( $p < 0,001$ ).

Davolashdan keyingi 1 oylik holatni baholashda artralgiya, nafas qisilishi, tana haroratining pasayishi, shish kamayganligi va diurezning me'yorlashganligi kuzatildi. Gematologik o'zgarish asosiy guruhdagi barcha ayollarda va trombotik mikroangiopatiya 1/3 bemorlarda kuzatildi (Jadval 3).

**Jadval 2.**

**Kasallikning faollashuvi**

Homiladorlik davrlari	Kuzatuvdagi bemorlar absolyut soni	Kuzatuvdagi bemorlar nisbiy soni
1-trimestr	8	44%
2-trimestr - 6	6	33,3%
3-trimestr - 4	4	22,2%

**Jadval 3.**

**Homiladorlik davrida TQYU kasalligidagi laborator o'zgarishlar (n=22)**

Klinik belgilar	Homiladorlikdan oldin	Homiladorlikdan keyin
Proteinuriya	2(9%)	18(81,8%)
Buyrak zararlanishi	0(0%)	18(81,8%)
Immunologik buzilishlar	4(18,2%)	12(54,5%)
Gematologik buzilishlar	4(18,2%)	12(54,5%)
Artrit	22(100%)	20(90,9%)
Serozit	0(0%)	10(45,4%)
ECHT (mm/coar)	19,4±0,21	35,25±0,6

Kuzatuvdagi bemorlardan 4 nafarida normal tug'ruq bo'ldi, bu bemorlarda kasallikning klinik variantlaridan teri, bo'g'im shakli kuzatildi va kasallik faolligini tasdiqlovchi laborator-instrumental tahlillarda o'zgarish deyarli me'yorga yaqin bo'ldi. Bu bemorlarga ham yuqori dozada glyukokortikosteroid bilan puls-terapiya muolajasini o'tkazish tavsiya etildi. Qolgan bemorlardan 8 tasida kasallik xuruj qilganligi, bemor hayotiga xavf soluvchi holatlar kuzatilish ehtimoli borligi sababli tibbiy abortga ko'rsatma bo'ldi. Qolgan 6 nafar bemorda esa antenatal o'lim sodir bo'ldi. Bu bemorlarda TQYU kasalligining dermatit, artritdan tashqari vaskulit va AFL sindromi xam rivojlandi. Asosiy guruhdagi bemorlarda homiladorlik boshida lyupus nefrit va lyupus kardit aniqlanmagan edi, ammo 8 nafar (36,4%) bemorda homiladorlik boshlangandan keyin yuqoridagi klinik ko'rinishlar rivojlandi va homiladorlikni to'xtatishga absolyut ko'rsatma bo'ldi (Jadval 4).

**Jadval 4.**

**TQYU li homilador ayollarda homiladorlikning kechishi (n=22)**

Homiladorlikni tugashi	Kuzatuvdagi bemorlar absolyut soni	Kuzatuvdagi bemorlar nisbiy soni
Tibbiy abort	8	36,4%
Rivojlanmagan homila	6	27,3%
Perinatal o'lim	4	18,2
Qayta homiladorlik 1-tug'ruq	2	9%
Birinchi homiladorlik 1-tug'ruq	2	9%

**Xulosa.**

1.TQYU kasalligining AFL sindrom bilan birga kelishi bemorlarda homiladorlik davrida homilaning rivojlanishini ortda qolishi yoki antenatal o'lim kuzatilishiga sabab bo'ladi.

2.TQYU kasalligi bor bemorlarda kasallik lyupus nefrit va lyupus kardit bilan kechishida bemor hayotiga xavf solishi yuqori bo'lganligi sababli homiladorlikni to'xtatishga ko'rsatma bo'ladi.

3.TQYU bemorlarda trombotik mikroangiopatiya va giperkoagulyatsiya surunkali platsentari yetishmovchilik rivojlanishiga sabab bo'ladi.

4. Puls-terapiya TQYU kechishiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi va klinik-laborator ko'rsatkichlarning tez regressiyasiga yordam beradi, homila tug'ilganidan so'ng bemorlarda kasallikning prognozi va hayot sifatini yaxshilaydi.

**Adabiyotlar:**

1. Andreoli L., Gerardi M.C., Fernandes M., et al. Disease activity assessment of rheumatic diseases during pregnancy: a comprehensive review of indices used in clinical studies. *Autoimmun Rev.* 2018;18(2):164-176.

2. Кошелева Н.М., Матянова Е.В. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть I. Материнские исходы. *Научно-практическая ревматология.* // - 2019. №57(2).-С.-180-185

3. A national study of the complications of lupus in pregnancy. / M.E. Clowse, M. Jamison, E. Myers, A.H. James // Amer-

---

ican journal of obstetrics and gynecology. - 2008. - № 199 (2). - 127.

4. Petri, M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. / M. Petri // Rheumatic Diseases Clinics of North America. - 1994 (2006). - № 20 (1). - P. 87-118.

5. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. / T. Diniz-da-Costa, M. Centeno, L. Pinto, A. Marques, L. Mendes-Graça // Acta medica portuguesa. - 2012. - № 25 (6). - P. 448-453.

6. Насонов Е.Л., Попкова А.М. и Лиля А.М. и др. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики // Научно-практическая ревматология. - 2021. - №4. - С. 367-383.

7. Al-Maini M., Urowitz M. Systemic steroids. In: Tsokos G.C., Gordon C., Smolen J. (eds.). Systemic lupus erythematosus. A companion to Rheumatology. 1st ed. MOSBY, Elsevier, 2007:487-97.

8. Ravi R, Gunjawate DR, Yerraguntla K, Rajashekhar B. Systematic review of knowledge of, attitudes towards, and practices for newborn hearing screening among healthcare professionals. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Jan;104:138-144. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.11.004.

9. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. Open Access Rheumatol. 2017;9:37-53. doi: 10.2147/OARRR.S87828.

10. Gö testam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016;75:795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840

## HOMILADORLIK DAVRIDA TIZIMLI QIZIL YUGURUK KASALLIGINING KECHISHI VA DAVOLASH TAMOYILLARI

Abduazizova N.X., Abdullaeva N.X., Samaraxonova Sh.J.

*Tizimli qizil yuguruk (TQYU) — noma'lum etiologiyali surunkali tizimli autoimmun kasalligi bo'lib, turli a'zolar va to'qimalarda immun yallig'lanish jarayoni rivojlanishi bilan ko'p a'zolar yetishmovchiligining rivojlanishiga olib keladi. Kasallik rivojlanish va remissiya davrlari bilan davom etadi va faqatgina to'g'ri individual davo kasallikni to'xtashiga va simptomlarning kamayishiga ta'sir qiladi. TQYU asosan yosh ayollar va o'smir qizlarda kuzatiladi, erkaklar va ayollar nisbati taxminan 1:10-15 to'g'ri keladi. TQYU dagi homiladorlik jarayoni bemor uchun ham, shifokor uchun ham ma'lum qiyinchiliklarga olib keladi. So'nggi o'n yilliklarda TQYU bilan og'riqan bemorlarda homiladorlikning ijobiy natijalari va sog'lom bolalar tug'ilishi kuzatilmogda. Shu munosabat bilan homiladorlik davrida va tug'ruqdan keyin bemor uchun mumkin bo'lgan xavflarni bilish juda muhimdir.*

**Kalit so'zlar:** tizimli qizil yuguruk, homiladorlik, anti-fosfolipid sindrom, lyupus nefrit, lyupus kardit



## ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ БАЗИСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Абдуазизова Н.Х., Алиева К.К., Солихов Б.М., Жаксымуратова Х.Т.

### REVMATOID ARTRITI BEMORLARDA NEGIZLI DAVO FONIDA LIPID PROFILI

Abduazizova N.X., Aliyeva K.K., Solixov B.M., Jaksymuratova X.T.

### LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON THE BACKGROUND OF BASIC TREATMENT

Abduazizova N.Kh., Alieva K.K., Solikhov B.M., Zhaksymuratova H.T.

Ташкентская медицинская академия

*Rheumatoid artrit (RA) - noaniq etiologiyali surunkali autoimmun kasallik bo'lib eroziv artrit va ichki a'zolarning tizimli shikastlanishi bilan kechuvchi kasallikdir. So'ggi yillarda RA da umr ko'rish davomiyligining pasayishining asosiy sababi ateroskleroz bilan bog'liq bo'lib, yurak-qon tomir tizimida asoratlar rivojlanishiga sabab bo'lmoqda. RA bilan og'riqan bemorlarda qon tomir tizimida kasalliklarni tez-tez namoyon bo'lishi lipid almashinuvining buzilishi bilan bog'liqligi shifokorlarga malum, ammo bu kasalliklarning rivojlanish mexanizmlari to'liq ochib berilmagan. Ushbu muammoni hal qilishda RA bilan og'riqan bemorlarda maqsadli diagnostika va davolash muhim rol o'ynaydi. RA bilan og'riqan bemorlarda negizli davo fonida statinlarni qo'llash sogayishni tezlashtiradi, shuningdek, yurak-qon tomir kasalliklarini oldini olishga yordam beradi.*

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, ateroskleroz, dislipidemiya, diagnostika, davolash

*Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease of unknown etiology characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage to internal organs. Currently, the question is being discussed that the leading cause of a decrease in life expectancy in RA is cardiovascular complications associated with atherosclerosis. Clinicians are aware that frequent manifestations of vascular accidents in patients with RA are associated with lipid metabolism disorders, but the mechanisms of development of these disorders have not been fully disclosed. In solving this problem, an important role is played by the complexity of approaches to diagnosis and treatment based on basic therapy in patients with RA. The use of statin against the background of basic therapy in patients with RA significantly accelerates the recovery time, and also contributes to the prevention of cardiovascular diseases (CVD).*

**Key words:** rheumatoid arthritis, atherosclerosis, dyslipidemia, diagnostics, treatment

Ревматоидный артрит относится к иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям неизвестной этиологии с развитием хронического эрозивного артрита и системным поражением внутренних органов, приводящим к ранней инвалидности, сокращению продолжительности и качества жизни пациентов. Неотъемлемой частью стратегии «Лечение до достижения цели» в ведении пациентов с РА является достижение ремиссии или по крайней мере низкой активности заболевания. Тем не менее у пациентов с РА, находящихся на терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами, ремиссия достигается лишь в 20–40% случаев, следовательно, у большей части пациентов не наблюдается оптимальных исходов заболевания. В развитых странах РА встречается от 0,5% до 1,8% (до 5% у пожилых). Каждый год РА заболевают от 5 до 50 человек на 100 000 населения. Среди них женщин в 5 раз больше, чем мужчин. У пациентов на ранней стадии РА имеются изменения в липидном профиле (ЛП) крови [1-3].

Главной причиной смерти больных ревматоидным артритом является патология сердечно-сосудистой системы, важную роль в развитии которой играет атеросклероз и связанные с его развитием осложнения. В настоящее время доказано сходство механизмов развития атеросклероза и ревматоид-

ного артрита. Имеется большое количество работ, демонстрирующих патогенетическое единство этих нозологий. Оба эти заболевания имеют иммуновоспалительный характер, что опосредует их тесную взаимосвязь и открывает для нас новые возможности терапии. Ряд исследований показали, что развитие и течение ревматоидного артрита ассоциировано с изменениями ЛП крови, характеризуются повышенной атерогенностью. При этом проведение адекватной противовоспалительной терапии приводит не только к снижению активности ревматоидного артрита, но и к уменьшению коэффициента атерогенности [4-7].

За 10 лет с момента постановки диагноза РА сердечно-сосудистые осложнения развиваются у трети больных. Субклинический атеросклероз в виде утолщения комплекса интимамедиа магистральных артерий выявляется у большинства больных ревматоидным артритом, а у четверти пациентов атеросклеротический процесс проявляется клинически в виде ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда) и периферического атеросклероза. Для РА характерна безболевая ишемия миокарда по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. Исследование коронарных артерий обнаруживает, как правило, многососудистое поражение при относительно небольшом количестве критических стенозов. Состояние коронарного русла, выраженные процессы воспаления

в сосудистой стенке и склонность к разрыву атеросклеротических бляшек на фоне повышенного тромбообразования напоминают таковые изменения при сахарном диабете [13].

Существуют разные оценки роли активности ревматоидного артрита для прогноза атеросклеротического поражения сосудов. Наличие АЦЦП или ревматоидного фактора в плазме крови больных ревматоидным артритом (серопозитивный артрит) четко ассоциируется с увеличением риска развития сосудистых осложнений и концентрации С-реактивного белка плазмы крови, которые имеют важнейшее прогностическое значение.

Goodson N., Dorum S. описывают несколько взаимосвязанных причин, приводящих к увеличению риска сердечно-сосудистых катастроф, связанных с ускоренным атеросклеротическим поражением сосудов при РА. К ним относят: накопление классических сердечно-сосудистых факторов риска, побочные эффекты лекарственной терапии, применяемой для лечения РА, недостаточное внимание к необходимости профилактики сердечно-сосудистых осложнений при РА [8, 9, 10].

ЛП крови у больных с РА остаются недостаточно изученными. Совершенно не исследованы детальные субфракционные спектры общих и модифицированных ЛП, что особенно важно для аутоиммунных заболеваний. Поэтому изучение ЛП у больных РА представляет значительный интерес и позволит более точно охарактеризовать патогенез как РА, так и иммунопатогенез атеросклероза в целом [11,12].

В настоящее время понятие ранней стадии РА трактуется неоднозначно. Разные авторы определяют ее как промежутки времени от нескольких месяцев до нескольких лет. Некоторые специалисты выделяют первые 3 месяца болезни как очень раннюю стадию. Научные исследования, которые проводятся в рамках проблемы раннего артрита, посвящены прежде всего решению двух тесно связанных между собой вопросов. Во-первых, изучаются возможности установления достоверного диагноза, а во-вторых, отрабатываются подходы к назначению оптимального метода лечения для данного периода болезни. В решении этой проблемы не последнюю роль играет комплексность подходов лечения на основе базисной терапии. Применение статинов на фоне базисной терапии у больных РА значительно ускоряет сроки выздоровления, а также способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Первые исследования по применению статинов в ревматологии носили экспериментальный характер: в качестве классической модели использовали коллагеновый артрит у мышей, активность которого удалось значительно снизить симвастатином [14]. Ставшее уже классическим исследование TARA (Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis) показало, что аторвастатин в дозировке 40 мг/сутки значительно снижает уровень С-реактивного белка и достоверно (были использованы стандартные ревматологические индексы) ослабляет воспалительный процесс в суставах [15].

Таким образом, является актуальной разработка алгоритма диагностики нарушения ЛП у больных РА, своевременная диагностика нарушения ЛП приводит к снижению сердечно-сосудистой патологии у больных РА. Применение статинов в комплексной терапии, оказывает нормализующее влияние на клинико-лабораторные показатели активности патологического процесса у больных РА.

**Цель.** Изучить нарушение липидного профиля у больных ревматоидным артритом на фоне базисного лечения.

**Материалы и методы исследования.** Было обследовано 60 больных с достоверным диагнозом РА согласно критериям АРА. Возраст больных был от 18 до 76 лет. Большинство пациентов составляли женщины. Клиническое обследование больных включало: тщательное изучение анамнеза, сбор жалоб, клинический осмотр. У пациентов с РА оценивали суставной статус: количество припухших, болезненных суставов с определением индекса Ричи, длительность утренней скованности, выраженность функциональной недостаточности суставов. Проводилась оценка выраженности болей в суставах и общего состояния с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Активность РА оценивали с помощью суммарного индекса активности по DAS 28. Лабораторное исследование включало клинический анализ крови, биохимическое исследование крови, общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, АЦЦП, С-реактивный белок.

Больным проводилась противоревматическая терапия, включающая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) диклофенак, мелбек и базисные средства, из которых метотрексат получали 40 больных (продолжительность приема составила от 1 года до 4 лет), а лефно - 20 больных (продолжительность приема составила от 1 года до 3 лет). Больные были разделены на 3 группы: 1-ая группа (20 больных) - получала метотрексат в дозировке 7,5-15 мг в неделю, мелбек 5-15 мг в сутки; 2-ая группа (20 человек) получала НПВП+плаквенил в дозировке 200-400 мг в сутки, 3-я группа (20 пациентов) получали НПВП+розувастатин (10-20 мг в сутки).

**Результаты.** У больных проведено сравнение степени выраженности нарушения ЛП со специфическими параметрами РА. Высокая активность по DAS 28, ВАШ, АЦЦП позитивность (27,5%), повышение С-реактивного белка и выраженное нарушение ЛП выявлялись у больных 1-ой и 2-ой группы с РА. У больных 2-ой группы высокая активность встречалась в 2 раза чаще. При нарастании тяжести РА увеличилась выраженность нарушения ЛП. III степень активности РА наблюдалась в 19,7% случаев, у этих больных соответственно увеличились ЛПНП, СОЭ, С-реактивный белок, I степень активности РА наблюдалась в 13,5% и ЛПНП 1,5 раза соответственно было ниже. Сравнение лабораторных данных показало, что нарушение показателей ЛП крови встречалось у более молодого и среднего возраста (21,5%). У этих больных в крови в 1,5 раза было повышение



уровня ЛПНП и триглицеридов, а уровень ЛПВП был ниже соответственно, это говорит о том, что у этих больных быстрее развивается атеросклероз. В динамике через 6 месяцев и год, больным повторно проводилось лабораторно-инструментальное обследование. Положительная динамика встречалась у 3-ей группы пациентов.

**Выводы.** Диагностика нарушений липидного профиля и комплексная терапия РА позволяют повысить эффективность лечения, замедлит прогрессирование эрозивного артрита и отсрочит инвалидизацию больных, повышая их качество жизни. Использование статинов на фоне базисной терапии приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных РА.

#### Литература:

1. Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Каримов М.М. и др. Нарушения липидного обмена и функциональное состояние печени больных коронарной болезнью сердца после стентирования. Кардиология Узбекистана // Научно-практический журнал. – 2018. – (48) №2. – С. 118-119.
2. Антипова В.Н., Яшина М.Н. Кардиоваскулярная патология при ревматических заболеваниях (обзор литературы). – XLII Огарев чтения науч. конф. Естеств. науки. – 2014. – С. 158 – 164.
3. Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н. и др. Влияние терапии на субклинический атеросклероз сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом (пилотное исследование). Научно-практическая ревматология журнал // – 2021. –Том:59 –№6. –С.708-714.
4. Насонов Е. Л., Рыбакова В. В., Авдеева А. С., Дибров Д. А. Отдаленные результаты интенсивной терапии раннего ревматоидного артрита в дебюте заболевания (по данным Российского регистра ОРЕЛ). Научно-практическая ревматология журнал // – 2021. –Том:59 –№3. –С. 269-274.
5. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии // Научно-практическая ревматология. – 2004. –№ 4. –С. 4-9.
6. Масиммо Ф. Клинические рекомендации. Европейское руководство по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (Пересмотр 2016) // Российский кардиологический журнал. – 2017. –№ 6 (146). –С. 7-85.
7. Сагитова, Э.Р. Роль артериальной гипертензии в формировании изменений в каротидной зоне у больных ревматоидным артритом // II Всероссийский конгресс ревматологов России. – 2011. – С. 87 - № 340.
8. Стародубова Ю.Н., Осипова И.В. Атеросклероз // Научно-практический журнал. Москва. –2017. –Т 13, –№3. –С 33-42.
9. Тутунов В. С., Зубарева М. Ю., Малышев П. П., Кухарчук В. В. Статины в ревматологии // ФГУ РКНПК МЗиСР РФ, Москва –201. –Т 13, –№3. –С 43-45.

10. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constanantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Joint Bone Spine. 2011;78(2):179–183. doi:10.1016/j.jbspin.2010.07.016.

11. Normohamed M., Dijkmans B. Dyslipidemia, statins and rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. P. 453–455.

12. Haye-Salinas MJ, Bertoli AM, Lema L, Saucedo C, Rosa J, Quintana R, et al. Prevalence of dyslipidemia and elevated cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. Medicina (B Aires) 2013;73(1):26–30. [PubMed] [Google Scholar].

13. Curtis JR, John A, Baser O. Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Care Res. 2012;64(9):1282–1291. doi:10.1002/acr.21693. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

14. Leung B.P., Sattar N., Crilly A. et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. J Immunol 2003; 170: 1524–1530.

15. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R. et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. Lancet 2004;363:2015–2021.

## ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ БАЗИСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Абдуазизова Н.Х., Алиева К.К., Солихов Б.М., Жаксымуратова Х.Т.

*Ревматоидный артрит (РА) - аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. В настоящее время обсуждается вопрос о том, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при РА являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклерозом. Клиницистам известны, что частые проявления сосудистых катастроф у больных РА связаны с нарушением липидного обмена, однако механизмы развития этих нарушений до конца не раскрыты. В решении этой проблемы большую роль играет целенаправленный подход диагностики и лечения липидного профиля у больных РА. Применение статинов на фоне базисной терапии у пациентов РА значительно ускоряет сроки выздоровления, а также способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, атеросклероз, дислипидемия, диагностика, лечение.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Абдуллаев У. С., Мирахмедова Х.Т.

## PSORIATIK ARTRITLI BEMORLARDA ENDOTELIAL DISFUNKTSIYADAGI KLINIK VA BIOKIMYOVIY O'ZGARISHLARNING ASOSIY PARAMETRLARINI O'RGANISH

Abdullayev U.S., Miraxmedova X.T.

## STUDY OF THE MAIN PARAMETERS OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Abdullaev U.S., Mirahmedova H.T.

*Ташкентская медицинская академия, город Ташкент, Республика Узбекистан*

*Psoriatik artrit bu psoriaz va boshqa bir qator kasalliklar bilan bog'liq yallig'lanishli artropatiya. Psoriatik artritli bemorlarda yurak qon-tomir patologiyasini rivojlanishida kardiovaskulyar xavf omillari va yallig'lanishning rolini o'rganish dolzarb muammo hisoblanadi. Ushbu artrit bilan og'rigan bemorlarda psoriatik artritning klinik ko'rinishlari, laboratoriya parametrlari, yallig'lanish va yurak qon-tomir tizimidagi o'zgarishlar o'rtasidagi bog'liqlik qiziqish uyg'otadi.*

**Kalit so'zlar:** Psoriatik artrit, endoteliy disfunktsiyasi, lipid almashinuvi, gemokoagulyatsiya.

*Psoriatic arthritis is an inflammatory arthropathy often associated with psoriasis and several other comorbidities. The study of the role of cardiovascular risk factors and inflammation in the development of cardiovascular pathology in patients with psoriatic arthritis is an urgent interdisciplinary problem. Of interest is the presence of a relationship between the clinical manifestations of psoriatic arthritis, laboratory parameters, inflammation and changes in the cardiovascular system in patients with this arthritis.*

**Key words:** Psoriatic arthritis, endothelial dysfunction, lipid metabolism, hemocoagulation.

**Актуальность:** Псориазический артрит (ПсА) - хроническое прогрессирующее системное заболевание, ассоциированное с псориазом, при котором патологический процесс преимущественно локализуется в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита [1]. Помимо суставных и кожных проявлений, у большинства пациентов с ПсА имеется более одного сопутствующего состояния, такого как кардиометаболическое заболевание включая ожирение (диабет, гипертензию, гиперлипидемию, стеатоз печени, сердечно-сосудистые исходы), воспалительное заболевание кишечника, увеит, инфекции, злокачественные новообразования и фибромиалгия. Все эти факторы могут играть важную роль при выборе терапии. В этой связи возникает необходимость изучения вышеуказанной патологии и ее взаимосвязь с сопутствующей патологией [2].

Распространенность ПсА в общей популяции оценивается в 0,3 — 1%, а псориаза (ПС) в мире составляет 2 — 3%, а частота развития артрита у больных ПС колеблется от 5 до 42 % [3].

ПсА долгое время считался заболеванием, отличающимся более благоприятным течением и прогнозом по сравнению с другими артритами. Однако анализ большого числа наблюдений показывает, что ПсА не только приводит к выраженному нарушению функции суставов, но и обуславливает раннюю и высокую летальность больных [3]. Смертность больных ПсА превышает популяционную на 59 % у женщин и на 65 % у мужчин [3,4]. Среди причин смерти больных ПсА наиболее часто встречаются сердеч-

но-сосудистые заболевания (ССЗ), а также поражение дыхательной системы. Объяснить повышение сердечно-сосудистой смертности больных ПсА только с позиции классических сердечно-сосудистых факторов риска не представляется возможным. Среди возможных причин высокой сердечнососудистой заболеваемости и смертности, у больных ПсА следует выделить системное воспаление, действие которого не только усугубляет влияние традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, но и оказывает непосредственное влияние на сосудистую стенку, способствуя повреждению эндотелия, повышению жесткости сосудов, нарушению функции эндотелия и атеротромбозу [5].

**Цель:** изучить клинические и биохимические изменения липидного обмена и основных параметров гемостаза для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с псориазическим артритом.

**Материал и методы исследования.** В исследование включены 62 пациентов с подтвержденным диагнозом активного псориазического артрита (основная группа) и 32 пациентов с псориазическим артритом без признаков воспалительного поражения суставов (группа сравнения). Активность течения заболевания оценивали по критериям CASPAR, 2006.

**Результаты исследования:** При изучении состояния липидного обмена у больных псориазическим артритом было отмечено, что выраженность дислипидемии имеет тесную ассоциативную связь с активностью воспалительного процесса и наличием висцеральных проявлений заболевания и является

минимальной у больных с низкой активностью псориатического артрита.

Полученные результаты были использованы для изучения взаимосвязи основных показателей липидного обмена и интенсивности воспалительного процесса. Установлено, что у пациентов с псориатическим артритом низкой степени активности наблюдалось минимальное повышение липидного состава крови, по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,05$ ). Пациенты с псориатическим артритом средней степени имели менее высокое содержание показателей липидного спектра крови, в отличие от контрольной группы ( $p < 0,05-0,01$ ).

При анализе и оценке характера дислипидемии у пациентов с псориатическим артритом с высокой степенью выявлено статистически значимое увеличение концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и выявлено снижение содержания холестерина и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ( $p < 0,01-0,001$ ).

В то же время, у пациентов с ПсА как в нашей работе, так и в исследованиях других авторов, патологические сдвиги всех изучаемых параметров, отражающих состояние липидного профиля крови (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ИА), носили более яркий характер и в целом демонстрировали достоверность различия ( $p < 0,05-0,001$ ) при сравнении с таковыми показателями у лиц контрольной группы.

Установлено, что у больных с I степенью активности ПсА наблюдалось увеличение показателей липидного состава в крови, при этом различия показателей в данной группе по отношению к контрольной были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).

У больных со II степенью ПсА наблюдалось более высокое содержание показателей липидного спектра крови, средний уровень которых за исключением ИА, статистически значимо отличался от таковых показателей в контрольной группе ( $p < 0,05-0,01$ ). При анализе и оценке характера дислипидемии у больных ПсА с III степенью активности было выявлено статистически значимое повышение концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижение содержания ХС ЛПВП ( $p < 0,01-0,001$ ).

С целью более корректной оценки возможности ассоциативной взаимосвязи между степенью активности ПсА и параметрами, отражающими состояние липидного обмена крови, все пациенты с ПсА были разделены на две группы в зависимости от уровня С-реактивного белка и СОЭ.

В первую группу был включен 29 пациент с незначительно повышенными уровнями СРБ (до 18 мг/л) и СОЭ (до 30 мм/в ч.). Во вторую группу были включены 33 больных со значительным ростом данных показателей (более 18 мг/л и более 30 мм/в ч, соответственно).

В ходе исследования обнаружены статистически значимые различия между основными показателями активности воспалительного процесса (СРБ, СОЭ) и параметрами, отражающими состояние липидного спектра крови.

Полученные результаты показали, что по мере прогрессирования воспалительного процесса у больных с ПсА отмечалось усугубление дислипидемии атерогенного характера. Также, в группе пациентов с активным ПсА наблюдалась прямая зависимость между уровнями С-реактивного белка, СОЭ и показателями ОХС и триглицеридов. Кроме того, установлено, что интенсивность иммунновоспалительной реакции отражается на степени нарушения липидного обмена.

У обследованных пациентов с активным псориатическим артритом оценивалось состояние свертывающей системы крови. При анализе результатов исследования параметров свертывания крови, которые сравнивали с аналогичными показателями в контрольной группе, выявлено статистически значимое ( $p < 0,05-0,01$ ) снижение протромбинового времени, АЧТВ, а также заметное снижение ПТИ и МНО.

Кроме того, выявлено повышение уровня фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов ( $p < 0,01$ ). Основным показателем, свидетельствующим об изменении состояния гемостаза у пациентов с высокоактивными формами псориатического артрита, является достоверное снижение индекса АЧТВ. Это связано с тем, что последний свидетельствует о нарушении функции основных факторов свертывающей системы крови, а также является косвенным признаком дефицита прокалликрина и высокомолекулярного кининогена.

По результатам исследования состояния системы гемокоагуляции у больных псориатическим артритом установлено повышение, в первую очередь, уровней АЧТВ, МНО, растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибриногена ( $p < 0,01$ ). Наблюдается повышение свертываемости крови на фоне обострения тяжести течения псориатического артрита, безусловно, свидетельствует о корреляции между этими параметрами.

Основным показателем, указывающим на изменение состояния гемостаза у больных с высокоактивными формами ПсА, является значительное снижение показателя АЧТВ. Обусловлено это тем, что последний указывает на дисфункцию основных факторов свертывающей системы крови, а также является косвенным признаком дефицита прокалликрина (фактор Флетчера) и высокомолекулярного кининогена (фактор Фитцджеральда).

Результаты исследования состояния гемокоагуляционной системы у пациентов с ПсА установили увеличение, прежде всего, уровней АЧТВ, МНО, растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибриногена.

Наблюдаемое повышение свертываемости крови на фоне усугубления тяжести течения ПсА, безусловно, свидетельствует о корреляционной связи между данными параметрами. В связи с этим, было решено провести корреляционный анализ между отдельными параметрами свертывающей системы крови и лабораторными показателями интенсивности воспалительного процесса при ПсА.

---

**Выводы:** Коморбидность активного псориатического артрита с сердечно-сосудистой патологией представляет собой своеобразные нарушения липидного спектра, которая характеризуется атерогенными нарушениями липидного обмена (индекс атерогенности > 3,5). Выявлен основной фактор, способствующий развитию дислипотеинемии и гиперкоагуляции: активность основного заболевания.

#### Литература

1. J.A. Singh, G. Guyatt, A. Ogdie, *et al.* Special article: 2018 American college of rheumatology/National Psoriasis foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis *Arthritis Care Res.*, 71 (2019), pp. 2-29.

2. A. Polachek, Z. Touma, M. Anderson, L. Eder Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies *Arthritis Care Res.*, 69 (2017), pp. 67-74.

3. P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, D. Levy *et al.* /Prediction of coronary heart disease using risk factor categories // *Circulation*. 2008. - Vol. 97. - P. 1837-1847.

4. Neiman A.L., Shin D. B., Wang X. *et al.* /Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006 - P. 55 -829-834.

5. J.A. Husted, A. Thavaneswaran, V. Chandran, D.D. Gladman Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients

with psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.*, 40 (2013), pp. 1349-1356.

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Абдуллаев У. С.

*Псориатический артрит - воспалительная артропатия, часто связанная с псориазом и некоторыми другими сопутствующими заболеваниями. Изучение роли факторов кардиоваскулярного риска и воспаления в развитии сердечно-сосудистой патологии у больных псориатическим артритом является актуальной междисциплинарной проблемой. Представляет интерес наличие взаимосвязи между клиническими проявлениями псориатического артрита, лабораторными показателями, воспаления и изменениями сердечно-сосудистой системы у больных данным артритом.*

**Ключевые слова:** Псориатический артрит, эндотелиальная дисфункция, липидный обмен, гемокоагуляция.



## CHLAMYDIA TRACHOMATIS БИЛАН БИЛАН БИРГАЛИҚДА КЕЛГАН РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ КЛИНИК ВА ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Абдураззакова Д.С., Матчанов С.Х.

### КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В СОЧЕТАНИИ С CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Абдураззакова Д.С., Матчанов С.Х.

### CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Abdurazzakova D.S., Matchanov S.X.

Tashkent Medical Academy

*Изучение особенностей течения РА в сочетании с хламидийной инфекцией показало, что в отличие от истинного РА встречаются чаще поражения локтевого сустава на 15,5%, голеностопного сустава на 17,7%, тазобедренного сустава на 5%. Суставы исключения классического РА в частности дистальные межфаланговые суставы встречались у 6,6%, первый пястно-фаланговый сустав кистей у 11,6% больных.*

*Количество провоспалительных и противовоспалительных цитокинов наблюдалось выше при ревматоидном артрите в сочетании хламидийной инфекцией, чем при изолированном ревматоидном артрите.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, клинические показатели, цитокины.

*The study of the features of the course of RA in combination with chlamydial infection showed that, unlike true RA, lesions of the elbow joint by 15.5%, the ankle joint by 17.7%, and the hip joint by 5% are more common. Exclusion joints of classic RA, in particular the distal interphalangeal joints, were found in 6.6%, the first metacarpophalangeal joint of the hands in 11.6% of patients.*

*The amount of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines was observed to be higher in rheumatoid arthritis associated with chlamydial infection than in isolated rheumatoid arthritis.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, clinical indicators, cytokines.

**РА** – бириктирувчи тўқиманинг сурункали тизимли аутоиммун яллиғланиш касаллиги бўлиб, асосан, периферик бўғимларнинг авж олиб боровчи эрозив деструктив полиартрит кўринишида кечувчи касаллик. Аҳоли орасида учраши 0,5%-2%ни ташкил қилади ва поликлиникага мурожаат қилган ревматоид артритга чалинган беморларнинг 21,5% ногиронлар бўлиб 28,6% беморлар эса узоқ вақт меҳнатга лаёқатсизлик варақасида бўлади. Келтирилган рақамлар ушбу патологиянинг катта ижтимоий аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади [1]. Чунки касалликнинг тўхтовсиз ривожланиб бориши айрим ҳолларда беморларнинг уй ишларини бажаришда ва уларнинг меҳнат фаолиятининг чекланишига, оғир ахволларда эса ўз-ўзига хизмат қилиш қобилиятининг йўқолишигача олиб келади [3].

Касалликка катта аҳамият қаратилишига сабаб, беморларнинг деярли ярмисида касаллик бошланганидан 3-5 йил ўтиши билан меҳнатга турғун лаёқатсизлик ва ҳаёт давомийлигининг сезиларли қисқариши юзага келади [2, 8]. Буларнинг ҳаммаси тадқиқотчилар ва соғлиқни сақлаш ташкилотчиларидан РА касаллигини эрта ташхислаш усуллари ва даволаш учун таргет воситаларини излаб топишни талаб этади.

РАнинг этиологияси, патогенези ва клиник кечиш хусусиятларини ўрганишда эришилган баъзи бир ютуқларга, ҳамда уни даволашда кенг қўламдаги фармакологик воситалар борлигига қарамай, бу касалликни самарали патогенетик даволаш клиник ревматологиянинг фундаментал муаммоси бўлиб қолмоқда [4, 5, 6].

РА касаллигининг ривожланиш омилларидан бири сифатида бўғим тўқимасига тропизм хусусиятига эга микроорганизмларнинг бўғим тўқималарида узоқ вақт жойлашиб олиши ва уларнинг ўзига хос иммунологик жавоб реакцияси чақириши инкор этилмайди [4].

Микроб хужайраларининг иммун комплексга кирувчи антиген компонентлари макрофагларда, хондроцитларда, бўғимнинг томирлари кам қисмларида узоқ вақт сақланади ва алоҳида генетик мойил бўлган организмда яллиғланиш жавоб реакцияларини кучайтириб, жараённинг сурункали кечишига олиб келиши мумкин [4, 7].

#### Мақсади.

Бизнинг ишимизнинг мақсади chlamydia trachomatis билан билан биргаликда келган ревматоид артритнинг клиник ва иммунологик хусусиятларини ўрганиш бўлиб ҳисобланади.

**Материал ва услублар.** Клиник тадқиқотлар 2019-2021 йилларда Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси ревматология, кардиоревматология ва артрологик ихтисослашган амбулатор даволаш курси бўлимларида олиб борилди. Тадқиқотга ревматоид артрит билан касалланган 95 нафар беморлар киритилди, шулардан 35 нафарини соф ревматоид артрит, 60 нафарини Chlamydia trachomatis билан ассоциацияда келган ревматоид артритли беморлар ташкил қилди. Ревматоид артрит ташхисини ва унинг Chlamydia trachomatis инфекцияси билан ассоциацияда келишини аниқлашда беморнинг шикоятлари, анамнези, клиник белгилари ва лаборатор ва инструментал

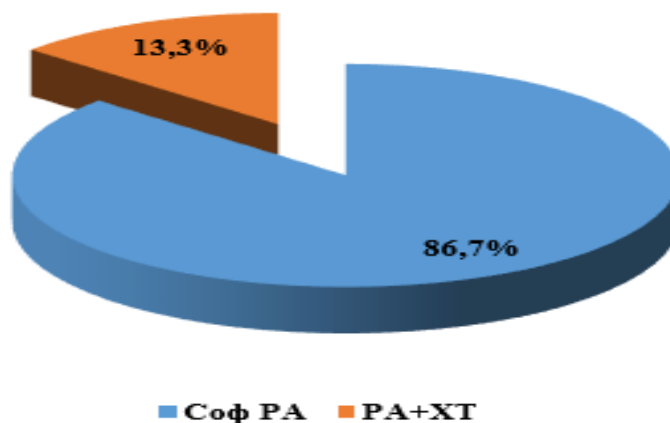
текшириш натижаларига асосланилди. Ревматоид артрит ташхисини аниқлашда Америка ревматологлар коллегаси ва Европа антиревматик лигасининг (ACR/EULAR) 2010 йилдаги диагностик мезонларидан фойдаланилди.

Кузатувимиздаги беморда хламидий трахоматис инфекциясининг учраш частотаси 13,3%ни ташкил қилди (1- расм).

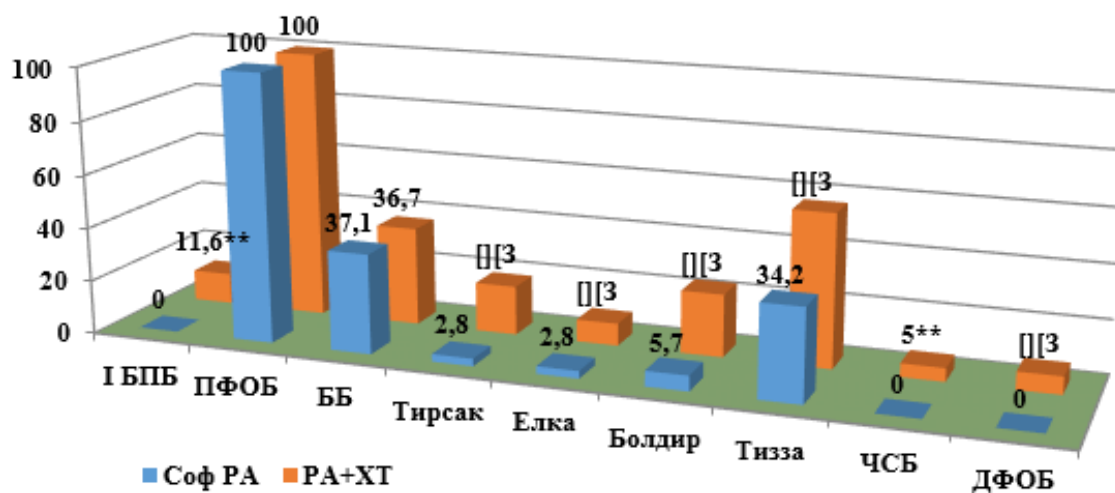
Хламидий инфекцияси аниқланган 60 нафар ревматоид артритли беморнинг клиник-лаборатор белгилари хламидий инфекцияси аниқланмаган на-

зорат гуруҳидаги 35 нафар соф РА беморларнинг клиник-лаборатор белгилари билан солиштирилиб ўрганилди.

Ревматоид артритнинг асосий клиник синдромларидан бири бўғим синдроми бўлиб ҳисобланади. Касаллик дебютида бўғим синдромининг хусусиятлари соф РА ли беморлар ва хламидий инфекцияси қўшилиб келган РА ли беморлар бўғим синдроми хусусиятлари ўрганилганда қуйидаги маълумотлар олинди (2- расм).



1-расм. Ревматоид артритли беморларда хламидий трахоматис инфекциясининг учраш частотаси



Изох: \*\*- P<0,001

2-расм. Беморларнинг бўғим синдроми бўйича хусусиятлари

2-расмда кўриниб турганидек кузатувимиздаги беморларнинг ревматоид артрит касаллиги дебютида хламидий инфекцияси билан биргаликда келганда соф ревматоид артритдан фарқли равишда тирсак бўғими зарарланиши ҳолати 15,5% га (P<0,001), болдир-товон бўғими зарарланиши 17,7% га (P<0,001), чаноқ сон бўғими зарарланиши 5% га (P<0,001) фарқ қилиниши кузатилди.

Ревматоид артритнинг ривожланишининг патогенетик механизмида цитокинларнинг аҳамияти катта. Шунинг учун биз кузатувдаги беморларда ялғланиш олди цитокинларидан ИЛ-1<sub>β</sub>, ИЛ-6,  $\gamma$ ИНО<sub>α</sub> ва ялғланишга қарши цитокинлардан ИЛ-10 миқдорини ўрганиб чиқдик. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

## Беморларнинг цитокинлар кўрсаткичлари бўйича солиштирма таҳлили

Кўрсаткичлар	Соф РА, n=35 (M±σ)	РА+ХТ, n=60 M±σ)	P
Интерлейкин - 1β (пк/мл)	15,07±1,74	21,03±2,14	P<0,001
Интерлейкин - 6 (пк/мл)	24,91±2,72	28,41±2,05	P<0,001
Ўсма некрози омили-α (пк/мл)	32,50±2,47	38,71±1,63	P<0,001
Интерлейкин -10 (пк/мл)	13,42±1,30	17,18±1,92	P<0,001

Изох: P – гуруҳлар ўртасидаги кўрсаткичлар фарқи ишончлилиги.

1-жадвалдаги маълумотлардан кўриниб турганидек яллиғланиш олди цитокинларидан ИЛ-1<sub>β</sub> миқдори иккинчи гуруҳда биринчи гуруҳга нисбатан 39,5% га юқори (P<0,001), ИЛ-6, миқдори иккинчи гуруҳда биринчи гуруҳга нисбатан 3,14% га юқори (P<0,001), ЎНО<sub>α</sub> миқдори иккинчи гуруҳда биринчи гуруҳга нисбатан 19,1% га юқори (P<0,001), ва яллиғланишга қарши цитокинлардан ИЛ-10 миқдори иккинчи гуруҳда биринчи гуруҳга нисбатан 28,02% га юқори (P<0,001) эканлиги аниқланди.

## ХУЛОСАЛАР

РА хламидий инфекцияси билан биргаликда келганда касалликнинг кечиш хусусиятларини ўрганиш шуни кўрсатдики, хламидий инфекцияси билан биргаликда келган РАда соф РАдан фарқли равишда тирсак буғими зарарланиши ҳолати 15,5% га, болдир-товон буғими зарарланиши 17,7% га, чанок-сон буғими зарарланиши 5% га кўп учраши кузатилди. Классик РА дебютида зарарланмайдиган бўғимлар, жумладан дистал фалангалараро бўғимлар зарарланиши 6,6%, қўл панжаси биринчи бармоқ-панжа буғими зарарланиши 11,6% беморларда кузатилди.

Яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори РА хламидий инфекцияси билан биргаликда келганда соф РАга нисбатан юқори эканлиги аниқланди.

## Адабиётлар

1. Балабанова Р.М. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг / Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина // Современная ревматология. – 2019. – №13(4). – С. 11-17.
2. Каратеев Д.Е. Современные принципы ведения больных с ревматоидным артритом / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина // Медицинский совет. – 2017. – №17. – С.92-100.
3. Насонов Е.Л. Ингибиторы Янус-киназа при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы / Е.Л. Насонов, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57(1). – С.8-16.
4. Сорока Н.Ф. Ревматоидный артрит, ассоциированный с инфекцией Chlamydia pneumoniae / Н.Ф. Сорока,

С.А. Костюк, С.В. Шаруба // Здоровоохранение. Healthcare. – 2019. – №2. – С. 5-10.

5. Dilrabo Abdurazzakova, Seytbay Matchanov 2020. Impact of Chlamydia Infection on Quality of Life of Rheumatoid Arthritis patients. International Journal of Advanced Science and Technology. 29, 05 (Apr. 2020), 1515 - 1520.

6. Dilrabo Abdurazzakova, Seytbay Matchanov, Nikolai Soroka, Influence of Chlamydia Infection Associated with Rheumatoid Arthritis on the Activity of the Disease, American Journal of Medicine and Medical Sciences, Vol. 11 No. 3, 2021, pp. 240-245. doi: 10.5923/j.ajmms.20211103.17.

7. Nakajima A. Relative expression and correlation of tumor necrosis factor-α, interferon-γ, and interleukin-17 in the rheumatoid synovium // Clin. Rheumatol. – 2016. – №35(7). – P.1691-1697.

8. Valner A. Structural and Functional Changes of Hands and Legs in Early Rheumatoid Arthritis / A. Valner, Ü. Kirsimägi, R. Müller // Medicina (Kaunas). – 2021. – №57(4) – P.317.

### CHLAMYDIA TRACHOMATIS БИЛАН БИЛАН БИРГАЛИКДА КЕЛГАН РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ КЛИНИК ВА ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Абдуразакова Д.С., Матчанов С.Х.

*Ревматоид артрит (РА) хламидий инфекцияси билан биргаликда келганда касалликнинг кечиш хусусиятларини ўрганиш шуни кўрсатдики, хламидий инфекцияси билан биргаликда келган РАда соф РАдан фарқли равишда тирсак буғими зарарланиши ҳолати 15,5% га, болдир-товон буғими зарарланиши 17,7% га, чанок-сон буғими зарарланиши 5% га кўп учраши кузатилди. Классик РА дебютида зарарланмайдиган бўғимлар, жумладан дистал фалангалараро бўғимлар зарарланиши 6,6%, қўл панжаси биринчи бармоқ-панжа буғими зарарланиши 11,6% беморларда кузатилди.*

*Яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори РА хламидий инфекцияси билан биргаликда келганда соф РАга нисбатан юқори эканлиги аниқланди.*

**Калит сўзлар:** ревматоид артрит, клиник кўрсаткичлар, цитокинлар.

## METHODS OF SECONDARY PREVENTION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS UNDER COVID-19

Abdurahmanova N. Mirza-Bakhtiyarkhanovna

## COVID-19 ЎТКАЗГАН АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛОАРТРИТГА ЧАЛИНГАН БЕМОРЛАРДА ИККИЛАМЧИ ПРОФИЛАКТИКА УСУЛЛАРИ

Абдурахманова Н.Мирза-Бахтиярхоновна

## МЕТОДЫ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

Абдурахманова Н.Мирза-Бахтиярхоновна

*Tashkent Medical Academy*

*В статье приведены результаты собственных исследований больных анкилозирующим спондилоартритом (АС) перенесших COVID-19. На основании проведенных исследований разработаны методы вторичной профилактики включающие раннюю диагностику, а также методы лечения АС, учитывая особенности течения COVID-19 и влияние его на данное заболевание.*

**Ключевые слова:** COVID-19, анкилозирующий спондилоартрит, вторичная профилактика.

*Мақолада COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритга (АС) чалинган беморларни ўрганиш тадқиқот натижалари келтирилган. Ўтказилган тадқиқотлар асосида АС нинг иккиламчи профилактика усуллари, жумладан, эрта таъхислаш ва даволаш, шунингдек COVID-19 кечишининг ўзига хос хусусиятлари ва уни ушбу касалликка таъсирини ҳисобга олган ҳолда АС ни даволаш усуллари ишлаб чиқилди.*

**Калит сўзлар:** COVID-19, анкилозловчи спондилоартрит, иккиламчи профилактика

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), declared a pandemic by WHO on March 11, 2020, struck the whole world with the high contagiousness of the disease, the diversity of mutant strains, the polymorphic clinical picture, as well as the damage to various organs and systems [3, 7, 8, 16]. COVID-19 has a significant impact on the condition of patients, leading to the development of post-COVID syndrome, but in addition, it is especially difficult for patients with various comorbid conditions, autoimmune diseases, as well as patients taking immunosuppressants [6, 9, 11, 17, 24]. Often, in such patients, after suffering a coronavirus infection, a deterioration in the condition is observed, with the development of an exacerbation of the underlying pre-morbid pathology [10]. Carrying out timely therapeutic and preventive measures can prevent the worsening of the course of chronic autoimmune diseases, such as ankylosing spondylitis (AS) [14, 15, 19].

Ankylosing Spondylitis is a chronic autoimmune inflammatory rheumatic disease that primarily affects the axial skeleton, including the spine and sacroiliac joints, and is characterized by inflammatory back pain, peripheral joint involvement, inflammation of the entheses (enthesitis), eye involvement (uveitis) and detection in more than 80-90% of cases of the genetic marker HLA-B27 [4, 5, 12]. At present, methods of therapeutic and preventive measures for patients with AS who have undergone COVID-19 have not been sufficiently developed in Uzbekistan.

**The aim** of our study was to develop methods of secondary prevention in patients with AS who had undergone COVID-19.

**Materials and methods of research:** In the period from 2020-2022, 98 patients with a diagnosis of AS were examined in the City Clinical Hospital # 3 of Tashkent

city and the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy. The control group was 30 healthy volunteers of the corresponding average age. The diagnosis of AS was made according to the modified New York criteria for the diagnosis of AS. The patients were divided into two groups: group I - 47 patients with AS who underwent COVID-19 and group II - 51 patients with AS who did not have a history of COVID-19 infection. The mean age of patients in group I was  $37.5 \pm 3.4$  years and in group II  $38.8 \pm 6.1$  years. Disease activity was studied using the BASDAI and ASDAS scales, functional disorders were assessed using the BASFI index, the MASES scale was used to assess pain and swelling of entheses, pain syndrome was assessed using the visual analogue scale (VAS). All patients underwent in-depth clinical, laboratory and radiological studies, testing using various scales. All patients underwent PCR, as well as ICLA tests for the presence of antibodies to COVID-19.

Statistical processing of the research results was carried out using the Microsoft Office Excel 2013, "Statisticks" application programs on a personal computer.

**Research results:** Clinical studies have shown that the majority of patients with AS experienced COVID-19 asymptotically or with few symptoms, with mild or moderate severity of the disease. In most cases, the presence of an elevated titer of IgG antibodies to COVID-19 was an incidental finding for patients, while not one patient received vaccination against coronavirus infection due to a relative contraindication for AS. Studies of both groups showed the presence of both axial and peripheral forms of joint damage.

The main complaints of patients in both groups were such as morning stiffness, which was observed in 82% of patients in both groups; night and daytime back

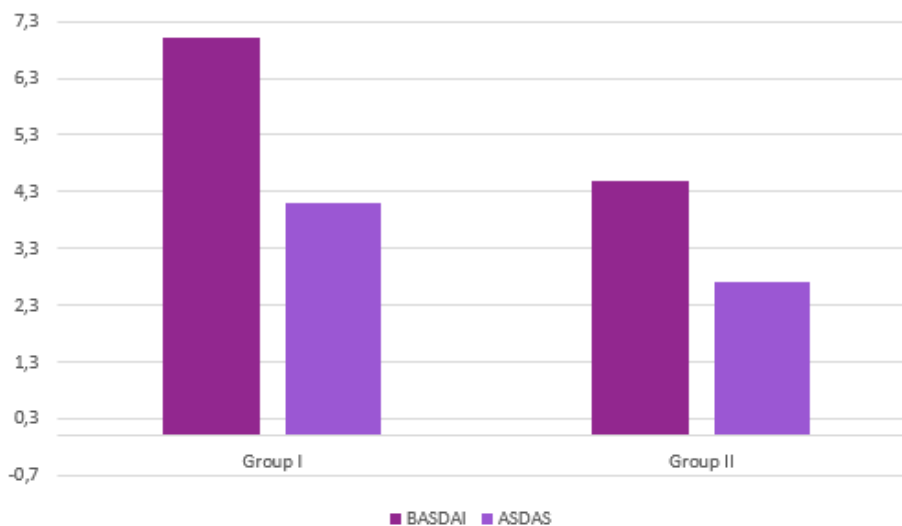


pain was noted by 95% of patients of group I and 76% of patients of group II; joint swelling in 72% of group I, in 59% of group II.

The study of pain intensity according to VAS was  $8.9 \pm 2.2$  in group I and  $6.6 \pm 1.4$  in group II ( $p < 0.05$ ). Laboratory studies showed an average erythrocyte sedimentation rate (ESR) in group I  $41.1 \pm 5.5$  mm/h  $34.4 \pm 4.1$  mm/h in group II ( $p < 0.05$ ). The level of C-reactive protein (CRP) was elevated in both groups ( $23.4 \pm 3.2$  mg/l

and  $14.9 \pm 5.1$  mg/l, respectively), indicating a high AS activity in both groups ( $p > 0.05$ ).

The study of AS activity using the BASDAI scale showed an average level of  $7.01 \pm 0.9$  points in group I and  $4.5 \pm 1.1$  points in group II ( $p < 0.05$ ). And the study of activity on the ASDAS scale showed an average level of  $4.09 \pm 1.2$  points in group I and  $2.7 \pm 1.2$  points ( $p < 0.02$ ) in group II, which indicates a very high activity of the pathological process in group I and high activity in Group II (Fig. 1.).



**Fig.1. The level of activity according to the BASDAI and ASDAS scales in the studied groups.**

When conducting x-ray studies, it was found that in 10% of patients of group I and 8% of group II, the first x-ray stage of AS was verified, in 42% and 39% stage II, in 33% and 41% stage III, in 15% and 12% respectively IV stage of sacroiliitis.

When examining blood fibrinogen, an increase in its level was revealed in patients in group I compared with group II ( $439.8 \pm 23.4$  g/l and  $378.1 \pm 18$ , which indicates the persistence of hypercoagulable syndrome after suffering COVID-19.

Patients of both groups in a hospital received traditional therapy including non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids (GCS) in injectable form and in the form of intra-articular injections, basic therapy including sulfasalazine (if it is intolerable or ineffective - leflunomide, methotrexate, plaquenil), gene-engineered biological preparations (GIBP) according to the recommendations of the Ministry of Health Protection of Uzbekistan. Part of the patients of the first group of GIBD were recommended blocker of interleukin-17 (IL-17) receptors - secukinumab ( $n=20$ ). Secukinumab was recommended at a dosage of 150 mg as a subcutaneous injection once a week for 2-4 weeks. The remaining patients from the first group received standard treatment without secukinumab. With dynamic observation for 6 months during treatment with secukinumab, low disease activity was achieved, which persisted for 6 months. In patients who received standard treatment without secukinumab, after a slight decrease in activity, its increase was again observed (Fig. 2).

In the early stages after undergoing COVID-19, patients with AS often have a hypercoagulable syndrome.

If available, it was recommended to take rivoroxaban at a dosage of 5-20 mg/day for 1-3 months. Also, such patients often have a low level of vitamin D 3, which in turn contributes to the progression of systemic osteoporosis. In such cases, it was recommended to take cholecalciferol at a dosage of 1000-5000 IU for 1-3 months.

Based on our studies, as well as taking into account foreign recommendations for the management of these patients, we have developed an algorithm for the secondary prevention of AS for patients who have had a coronavirus infection (Fig. 3.).

For the diagnosis of AS, early diagnosis of inflammatory back pain, the study of CLA, CRP, ASLO, RF of blood, the determination of the carriage of the HLA-B27 antigen, x-ray studies of the pelvic bones and spine, the detection of lesions of peripheral joints, the diagnosis of uveitis and enthesitis are recommended. When confirming the diagnosis, it is necessary to detect IgM antibodies, IgG COVID-19 antibodies, determine fibrogen, vitamin D3, study pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ .

Treatment of patients with AS begins with daily physical therapy, the selection of a basic anti-inflammatory drug (sulfasalazine, methotrexate, leflunamide or plaquenil), with inpatient treatment, parenteral corticosteroids, NSAIDs, intra-articular injections of corticosteroids, genetically engineered biological drugs (GEBP). In case of late visit of the patient to the doctor and the presence of ankylosis of the hip joints, surgical correction is recommended. With AS, long-term follow-up at the place of residence of a family doctor and / or a rheumatologist is necessary.

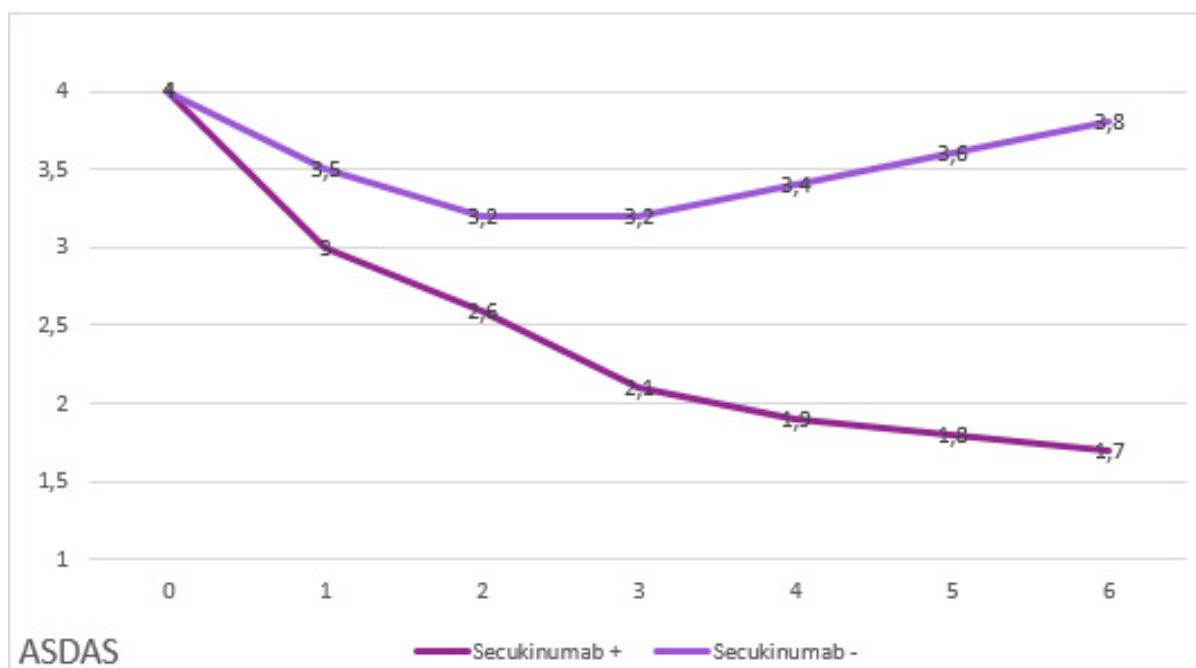


Fig. 2. Dynamics of AS activity according to ASDAS in patients treated with secukinumab and in the group receiving basic therapy.

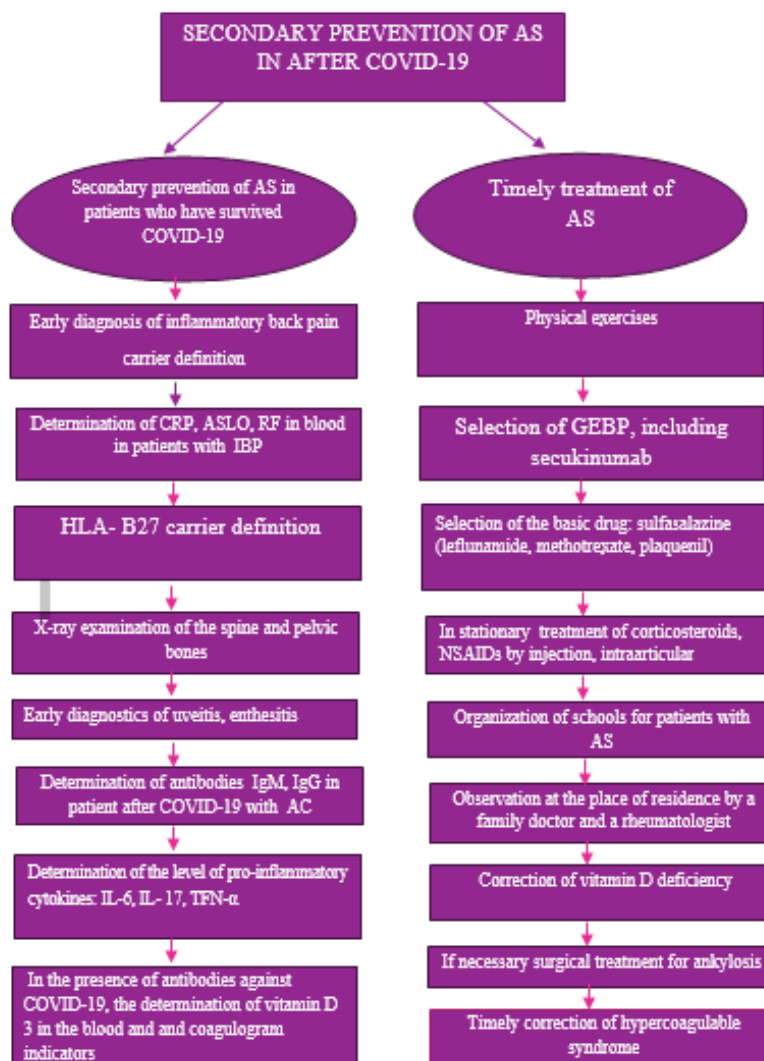


Fig.3. Algorithm for secondary prevention of AS in patients with COVID-19.

In patients with AS who have undergone COVID-19, given the persistence of the activity of the inflammatory process, it is recommended to use the IL-17 blocker secukinumab. Considering that hypercoagulable cider persists for a long time after COVID-19, if it is present, it is recommended to take rivoroxaban at a dosage of 5-20 mg for 1-3 months. To correct the lack of species on D3, it is recommended to take it at a dosage of 1000-5000 IU for 1-3 months.

#### **Discussion:**

According to the WHO definition, medical prevention is a type of activity of the health protection service, consisting of a set of measures aimed at early detection and reduction of the risk of developing pathologies, timely treatment and rehabilitation, as well as preventing complications of diseases. Prevention is divided into primary, secondary and tertiary [25]. Primary prevention is carried out to healthy individuals and consists of a set of measures aimed at maintaining a healthy lifestyle, as well as identifying people with risk factors for developing various diseases. Tertiary prevention is aimed at preventing complications of diseases, as well as rehabilitation of patients [4, 23].

Secondary prevention begins when the first symptoms of the disease appear. Secondary prevention also consists of two parts: early diagnosis and early treatment [25]. Early diagnosis of AS is very difficult in the early stages of the disease and in many cases the diagnosis is delayed by 5-7 years [5, 13]. An early symptom of AS is back pain and at this stage, patients rarely see a rheumatologist. Most patients have been treated by neurologists, neurosurgeons, traumatologists for many years with diagnoses of osteochondrosis, disc herniation, and the effectiveness of this treatment is very low [2]. Early detection of AS requires identification of inflammatory back pain (IBP) [2, 13]. The ASAS (2009) expert criteria should be used to diagnose IBP. According to these criteria, back pain is considered inflammatory if a patient with chronic pain (pain lasting more than 3 months) has 4 out of 5 of the following: 1) onset before the age of 40 years; 2) lasts more than 3 months; 3) gradual onset; 3) the pain does not go away at rest; 4) observation of pain at night and relief after getting up; 5) Loss and relief of pain after exercise [26]. If such symptoms are detected, the patient must examine the general blood analysis, rheumatic tests, immunological studies, HLA-B27, radiography or MRI / MSCT of the spine and pelvic bones to confirm the diagnosis [1, 2, 21]. One of the most common extraskeletal manifestations in patients with AS is uveitis [15]. Consultation with an ophthalmologist is recommended to detect uveitis. In recent years, autoantibodies to the CD 74 antigen (Anti-CD74) have been widely discussed; currently, it is considered as a candidate biomarker for diagnosing AS in the early stages of the disease [21]. The diagnosis of AS is made according to the modified New York criteria (1984) based on the presence of: IBP, limitation of movements in the spine, decreased chest excursion, the presence of sacroiliitis on X-ray [12]. The presence of uveitis, carriage of HLA-B27, enthesitis and morning stiffness for more than 30 minutes, damage to the peripheral joints are ad-

ditional criteria for AS. After early detection of AS, it is necessary to detect the presence of IgM, IgG COVID-19 antibodies [6, 26]. In the presence of a high titer of antibodies and the absence of vaccination against COVID-19 from the anamnesis, it is recommended to conduct additional studies on: vitamin D in the blood, coagulogram, pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$  [22].

AS is a chronic autoimmune disease, the goal of treatment of which is to achieve remission or low disease activity, which ensures the stabilization of the patient's functional capabilities, maintaining the quality of life and working capacity [5, 21, 26]. The modern strategy for the treatment of AS is based on the principles of "Treat to target" and implies the active prescription of drugs from the moment of diagnosis, frequent and objective monitoring of the patient's condition, changing the treatment regimen in the absence of a sufficient response to therapy up to achievement of treatment goals, after which constant dynamic monitoring. Drugs that are actively used in AS include: non-steroidal anti-inflammatory drugs; glucocorticoids; synthetic basic anti-inflammatory drugs (c-DMARDs); inhibitors of tumor necrosis factor  $\alpha$  (ITNF- $\alpha$ ); *interleukin 17 inhibitors (IL17)* [15, 18, 21].

In our sample, after undergoing COVID-19, patients with AS showed a persistent increase in disease activity, with low efficiency from synthetic basic anti-inflammatory drugs. Given this fact, it is recommended to start basic treatment in combination with the IL-17 inhibitor secukinumab in patients with AS who have undergone COVID-19.

Thus, the use of this algorithm allows early diagnosis and timely treatment of AS in patients who have undergone COVID-19.

#### **Conclusions:**

1. The proposed algorithm for secondary prevention of AS in patients who have undergone COVID-19 allows rheumatologists, therapists, and family doctors to carry out the necessary tactics for early diagnosis and treatment of this disease.

2. Application of the AS secondary prevention algorithm will help prevent the progression of the disease, the development of complications and early disability in these patients.

#### **Literature:**

1. Akhmedov K. et al. Changes in the immune system with rheumatoid arthritis in the background of the influence of environmental factors of the external environment // International Journal of Advanced Science and Technology. – 2020. – T. 29. – №. 5. – C. 1907-1917.
2. Abdurakhmanova N.M. Algorithm of diagnostics, differential diagnosis and tactics of administration of patients with inflammatory pain in the lower part of the back under primary line of health care. J. Nevrologiya Vol 4, 2021.p. 5-10.
3. Askanase AD, Khalili L, Buyon JP. Thoughts on COVID-19 and autoimmune diseases. Lupus Sci Med. 2020;7:e000396. doi: 10.1136/lupus-2020-000396.
4. Bochkova A.G. Bolezen Bextereva. Metodicheskiye rekomendatsii. Rossiya. 2011
5. Belov B.S., Karateev A.E. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):110-116.

6. Benlidayi I.L, Kurtaran B. , Tirasci E., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient with ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2020 Oct;40(10):1707-1716.
7. Brito CA, Paiva JG, Pimentel FN, et al. COVID-19 in patients with rheumatological diseases treated with anti-TNF. *Ann Rheum Dis* June 17, 2020 doi:10.1136/annrheumdis-2020-218171
8. Ceribelli A, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Ridgway WM, Gershwin ME, Selmi C. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *J Autoimmun.* 2020;109:102442. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102442
9. Chandrashekar S. , Prakruthi Jaladhar, Shruti Paramshetti et al. Post COVID Inflammation Syndrome: Different Manifestations Caused by the Virus. *J Assoc Physicians India.* 2020 Dec;68(12):33-34.
10. Claudio Ronco, Paolo Navalesi, Jean Louis Vincent. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care // *The Lancet.* — Elsevier, 2020. — 6 February. — ISSN 2213-2619 2213-2600, 2213-2619. — doi:10.1016/S2213-2600(20)30060-6
11. Chandrashekar S. , Prakruthi Jaladhar, Shruti Paramshetti et al. Post COVID Inflammation Syndrome: Different Manifestations Caused by the Virus. *J Assoc Physicians India.* 2020 Dec;68(12):33-34.
12. Chen et al. Interleukin-37 is increased in ankylosing spondylitis patients and associated with disease activity. *Journal of Translational Medicine* doi:10.1186/s12967-015-0394-3
13. Dubinina T.V., Erdes Sh. Vospalitelnaya bol v niyney chasti spinii v ranney diagnostike spondiloartritov // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* – 2009. – №4. – S.55-73.
14. Duret PM, Sebbag E, Mallick A, Gravier S, Spielmann L, Messer L (2020) Recovery from COVID-19 in a patient with spondyloarthritis treated with TNF-alpha inhibitor etanercept. *Ann Rheum Dis.* pii: annrheumdis-2020-217362
15. Erdes S.F. Recent advances and prospects of axial spondyloarthritis / ankylosing spondylitis treatment. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):94-105.
16. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: faraway, so close! *Autoimmun Rev.* 2020;19:102523. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102523.
17. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2021 Feb 15:1–6. doi: 10.1007/s10067-020-05550-1. Epub ahead of print. PMID: 33587197; PMCID: PMC7882861
18. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, Strangfeld A, Carmona L, Mateus EF, Sufka P, Grainger R, Wallace Z, Bhana S, Siroch E, Liew J, Hausmann JS, Costello W, Robinson P, Machado PM, Yazdany J, COVID-19 Global Rheumatology Alliance Steering Committee. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e250–e253. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30095-3
19. Gupta L, Misra DP, Agarwal V, Balan S, Agarwal V. Management of rheumatic diseases in the time of covid-19 pandemic: perspectives of rheumatology practitioners from India. *Ann Rheum Dis.* 2020 doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217509.
20. Malahat Khalili, Mohammad Karamouzian, Naser Nasiri, Sara Javadi, Ali Mirzazadeh. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. // *Epidemiology & Infection.* — 2020/ed. — Vol. 148.
21. Mazurov V.I., Gaydukova I.Z. Spondiloartriti –osnovi diagnostiki i lecheniya. *Metodicheskiye rekomendacii.* 2021. str.35.
22. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L et al. American College of Rheumatology guidance for the management of adult patients with rheumatic disease during the COVID-19 pandemic. *Arthritis Rheumatol.* 2020 doi: 10.1002/art.41301.
23. Osipok N.V., Goryaev Yu.A., Grigoreva T.V., Stelmax Yu.L., Reabilitatsiya bolnix ankiloziruyushim spondiloartritom. *Sibirskiy meditsinskiy jurnal,* 2011, № 7, c. 34-37.
24. Rakhimbaeva G.S., Shodiev U.D. Postcovid cerebro-asthenic syndrome. *Journal of neurology and neurosurgical research.* Vol.2 (2021), p. 6-11.
25. Yaruta A.A. Osnovi profilaktiki. *Kurs lektsiy.* Irkutsk. 2020. 47 st
26. Zochling J et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of rheumatic disease.* 2006, Vol 65, Issue 4. P.442-452.

#### METHODS OF SECONDARY PREVENTION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS UNDER COVID-19

Abdurahmanova N. Mirza-Bakhtiyarkhanovna

*The article presents the results of our own studies of patients with ankylosing spondylitis (AS) who underwent COVID-19. Based on the conducted studies, methods of secondary prevention have been developed, including early diagnosis, as well as methods for the treatment of AS, taking into account the peculiarities of the course of COVID-19 and its impact on this disease.*

**Keywords:** COVID-19, ankylosing spondylitis, secondary prevention.



## КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ С УЧЕТОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕАКТИВНЫМ АРТРИТОМ

Азадаева К.Э., Тухтаева Н.Х., Худайберганова Н.Х., Абзалова Д.А.

## РЕАКТИВ АРТРИТЛИ БЕМОЛЛАРИ ДАВОЛАШ УЧУН ИШЛАТИЛАДИГАН ДОРИ-ДАРМОНЛАРИНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА ГАСТРОДУОДЕНАЛ ЗОНАНИНГ КЛИНИК ВА МИКРОБИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Азадаева К.Э., Тухтаева Н.Х., Худайберганова Н.Х., Абзалова Д.А.

## CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE GASTRODUODENAL ZONE WITH ACCOUNT OF DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH REACTIVE ARTHRITIS

Azadaeva K.E., Tukhtaeva N.Kh., Khudaiberganova N.Kh., Abzalova D.A.

Ташкентская медицинская академия

*Оддий микрофлора бир қатор муҳим функцияларни бажаради. Патоген ва шартли патоген микробларнинг антагонисти бўлиб, инсон организмнинг метаболик жараёнларида, токсик бирикмаларнинг биосорбцияси ва микробиял ўзгаришида иштирок этади, морфо-кинетик функцияни бажаради, макроорганизмнинг иммунобиологик реактивлигида иштирок этади. Тадқиқот учун уроген ва диарея этиологияли реактив артрит бўлган 78 беморлари олинган. Шу сабаб билан уроген ва диарея этиологияли реактив артрит бўлган беморлар 2 кичик гуруҳларга бўлинди – 1гр (40 бемор)- ностероид ялигланишга қарши воситаларни олган, 2гр (38 бемор)- ностероид ялигланишга қарши воситаларни ва глюкостероид гормонларни анъанавий антибактериал терапия фониди олган.*

**Калит сўзлари:** ревматоид артрит, НЯКВ, ГКС.

*Normal microflora performs a number of vital functions. It is an antagonist of pathogenic and opportunistic microbes, participates in the metabolic processes of the human body, biosorption and microbial transformation of toxic compounds, performs a morphokinetic function, participates in the immunobiological reactivity of the macroorganism. For the study, 78 patients with ReA of urogenic and postdiarrheal etiology were taken. In this regard, patients with ReA of both urogenic and postdiarrheal etiology were divided into 2 subgroups - the 1st (40 patients) - taking only NSAIDs from symptom-modifying drugs, the 2nd (38 patients) - NSAIDs and GCS, against the background of traditional antibiotic therapy.*

**Key words:** reactive arthritis, NSAIDs, corticosteroids.

Нормальная микрофлора выполняет целый ряд жизненно важных функций. Она является антагонистом патогенных и условно-патогенных микробов, участвует в обменных процессах организма человека, биосорбции и микробной трансформации токсических соединений, выполняет морфо-кинетическую функцию, участвует в иммунобиологической реактивности макроорганизма [1]. Учитывая роль лекарственных средств (ЛС) применяемых в рамках фармакотерапии реактивного артрита (РеА) в генезе возникновения гастродуоденальных повреждений, изучена характеристика гастро дуоденальной зоны (ГДЗ) с учетом применяемых лекарственных препаратов.

**Материалы и методы.** Было взято 78 больных РеА урогенной и постдиарейной этиологии. В связи с этим больные РеА как урогенной, так и постдиарейной этиологии были разделены на 2 подгруппы – 1-ая (40 пациентов) – принимающая из симптом-модифицирующих средств только нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), 2-ая (38 пациентов) – НПВП и глюкокортикостероиды (ГКС) (10-15 мг/сут), на фоне традиционной антибактериальной терапии. Из них РеА урогенной этиологии было 45 пациентов, из них принимавших НПВС было 28 пациентов, а принимавших НПВС

в сочетании с ГКС 17 пациентов. РеА энтерогенной этиологии было 33 пациента, из них принимавших НПВС 12 пациентов, а НПВС в сочетании с ГКС 21 пациент. Средний возраст обследованных пациентов был 38,5 лет. Мужчин и женщин было 53 и 25 соответственно. Были использованы бактериоскопические и бактериологические методы исследования желудочного биоптата.

**Результаты исследования и обсуждение.** При изучении эндоскопической картины желудка у обследуемых больных были получены следующие результаты.

Как видно из полученных данных в подгруппе больных РеА урогенной и энтерогенной этиологии, хронический гастрит встречался наиболее часто, однако хронический дуоденит чаще наблюдался у больных принимавших НПВП и ГКС одновременно. При этом, катаральные изменения в слизистой оболочке желудка преобладали у больных, использовавших в качестве терапии НПВП и ГКС. В тоже время эрозивные повреждения слизистой оболочки желудка наиболее часто отмечались в подгруппе больных, принимавших из противовоспалительных препаратов только НПВП.

Следовательно, у пациентов с суставной патологией несмотря на то что в лечении используются два

противовоспалительных препаратов (НПВП и ГКС) в целом преобладали катаральные явления. При этом, нарушения в СО желудка деструктивного характера имело место у больных принимавших только НПВП. Таким образом, у больных РеА на фоне применения НПВП и ГКС, как в раздельности, так и в сочетании

прослеживаются эндоскопически однонаправленные изменения.

Изучение микробного пейзажа желудочного сока в этом плане у больных РеА урогенной и энтерогенной этиологией представлены в таблице.

**Таблица 1**  
**Эндоскопическая картина гастродуоденальной зоны у больных РеА урогенной и энтерогенной этиологии в зависимости от применяемых ЛС (процентное соотношение)**

Характер поражения	РеА урогенной этиологии		РеА энтерогенной этиологии	
	НПВП	НПВП+ГКС	НПВП	НПВП+ГКС
Хронический гастрит	100	100	100	66,7
Катаральный	60	33,3	100	66,7
Субатрофический	40	33,3		
Эрозивный		33,3		
Хронический дуоденит	40	66,7	20	33,3
Катаральный	20	66,7	20	33,3
Эрозивный	20			
Эрозии желудка	20		20	
Эрозия 12 п.кишки	20			

**Таблица 2**  
**Спектр и частота встречаемости микроорганизмов в желудочном соке у больных РеА урогенной этиологией и энтерогенной этиологией в зависимости от применяемых ЛС**

РеА урогенной этиологией	Стафилококки	Стрептококки	Энтерококки	Пептострептококки
НПВС	5	0	4	28
НПВС+ГКС	4	3	0	18
РеА энтерогенной этиологией	стафилококки	стрептококки	энтерококки	пептострептококки
НПВС	6	0	6	12
НПВС+ГКС	0	6	10	6

Как видно из представленных данных, у обследованных больных спектр выделения микроорганизмов был значительно уже, чем до лечения. Кроме того характерным для больных принимавших НПВП и ГКС было сравнительно высокая частота высеваемости представителей обнаруженной флоры по сравнению с больными получавшими только НПВП.

Известно, что наиболее постоянной является пристеночная флора любого биотопа по сравнению с просветной [2]. В связи с чем нами отдельно была изучена мукозная флора желудка у обследованных больных.

**Таблица 3**  
**Распространенность микроорганизмов в пристеночном биотопе (%) у больных РеА урогенной и энтерогенной этиологии в зависимости от применяемых ЛС**

РеА урогенной этиологии	стафилококки	микрококки	энтерококки	пептострептококки
НПВС	40	20	40	60
НПВС+ГКС	33,3	0	33,3	66,6
РеА энтерогенной этиологии	стафилококки	микрококки	энтерококки	пептострептококки
НПВС	20	40	60	80
НПВС+ГКС	33,3	0	66,7	66,7

Следовательно, в пристеночном слое во всех исследуемых группах наиболее часто встречались представители анаэробной микрофлоры, свойственные и не свойственные данному эпителию микроорганизмы, однако частота высеваемости микроорганизмов различалась в зависимости от формы суставной патологии и структуры использованной фармакотерапии [3]. Так, если у больных принимав-

ших НПВП и ГКС в мукозной флоре частота встречаемости пептострептококков, энтерококков и стафилококков была выше, то при применении только НПВП больше высевались пептострептококки, энтерококки и микрококки.

**Выводы.** Таким образом, результаты проведенных проспективных исследований по изучению клинико-функциональных и микробиологических

характеристик ГДЗ у больных РеА свидетельствует о том, что в условиях изучаемых суставных патологий довольно часто наблюдаются нарушения в ГДЗ. При этом отмечается учащение числа случаев симптомов поражения этой зоны, при наличии заметных эндоскопических признаков повреждения слизистой оболочки желудка. Между степенью выраженности симптомов поражения желудка и эндоскопическими признаками существует параллелизм [4]. Чем более выражен симптомокомплекс со стороны гастро дуоденальной зоны, тем глубже морфологические изменения со стороны слизистой оболочки желудка [5]. Выявлена интересная закономерность, свидетельствующая о четкой зависимости указанных нарушений с формой суставной патологии, степенью активности, а также длительности течения заболевания. Наиболее выраженные клинико-функциональные нарушения со стороны желудка отмечаются у больных РеА урогенной этиологии. В целом, проводимая традиционная фармакотерапия РеА не проявляла достоверного корректирующего действия на клинико-функциональную и микробиологическую характеристику желудка. Хотя, отмечались определенные различия в данном вопросе между РеА урогенной и энтерогенной этиологией. Однако эти различия носили только количественный характер. В определенном количестве больных, проводимая терапия, наоборот способствовала к улучшению имеющихся нарушений в ГДЗ. Подтверждением этого является то, что указанные изменения наиболее часто имели место у больных, у которых преимущественно применялись НПВП и ГКС.

#### **Литература:**

1. Schumacher H. R. Chlamidial arthritis Pros Meet Eur Soc Chlam Res.- Helsinki (Finland), 2002.
2. Алексеева А.В., Муравьев Ю.В. Подходы к прогнозированию риска возникновения гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Тер. архив, 5/2000, с.25-28.

3. Агабабова Э. Р. Реактивные артриты //Клин, фармакол. - 1999. - №1. -С. 59-62.

4. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Клин. Мед., 2000, № 3, с. 410 (Часть 1), Клин. Мед., 2000, № 4, с. 49 (Часть 2).

5. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Распространенность, структура и факторы риска гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Росс. Ж-л Га-строэнтер. Гепатол. Колопроктол. 2000 № 4 с. 34-39.

### **КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ С УЧЕТОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕАКТИВНЫМ АРТРИТОМ**

Азадаева К.Э., Тухтаева Н.Х.,  
Худайберганаева Н.Х., Абзалова Д.А.

*Нормальная микрофлора выполняет целый ряд жизненно важных функций. Она является антагонистом патогенных и условно-патогенных микробов, участвует в обменных процессах организма человека, биосорбции и микробной трансформации токсических соединений, выполняет морфо-кинетическую функцию, участвует в иммунобиологической реактивности макроорганизма. Для исследования было взято 78 больных реактивный артрит (РеА) урогенной и постдиарейной этиологии. В связи с этим больные РеА как урогенной, так и постдиарейной этиологии были разделены на 2 подгруппы – 1-ая (40 пациентов)– принимающая из симптом-модифицирующих средств только нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), 2-ая (38 пациентов) – НПВС и глюкокортикостероиды (ГКС) на фоне традиционной антибактериальной терапии.*

**Ключевые слова:** реактивный артрит, НПВС, ГКС.



**ПОТРЕБЛЕНИЕ БОГАТОЙ ПУРИНАМИ ПИЩИ, МОЛОКА И БЕЛКА И РИСК ПОДАГРЫ**

Азизова Ф.Л., Солихов М.У., Нормуродов Ф.Т.

**ПУРИНГА БОЙ ОЗИҚ-ОВҚАТЛАР, СУТ ВА ОҚСИЛЛАРНИ ИСТЕЪМОЛ ҚИЛИШ ВА ПОДАГРА ХАВФИ**

Азизова Ф.Л., Солихов М.У., Нормуродов Ф.Т.

**CONSUMPTION OF FOOD RICH IN PURINE, MILK PROTEIN AND THE RISK OF GOUT**

Azizova F.L., Solikhov M.U., Normurodov F.T.

*Навоийский колледж олимпийского резерва,  
Ташкентская медицинская академия*

*Узоқ вақтдан бери пуринага бой бўлган турли хил озиқ-овқатлар ва юқори протеин истеъмоли подагра учун хавф омиллари деб ҳисобланган. Шунингдек, сут маҳсулотларини истеъмоЛ қилиш подаградан ҳимоя қилишда рол ўйнаши эҳтимоли метаболик тадқиқотлар орқали таҳлил қилинган. Биз ушбу парҳез омилларининг подагранинг янги ҳолатлари билан боғлиқлигини истиқболли равишда ўрганиб чиқдик.*

*Биз тахмин қилинган диетали хавф омиллари ва подагранинг янги ҳолатлари ўртасидаги боғлиқликни дастлабки босқичда подагра тарихи бўлмаган 50 эркак орасида 5 йиллик давр мобайнида ўрганиб чиқдик. Озиқланиш ҳар тўрт ойда бир марта овқатланиш частотаси сўрови орқали баҳоланди. Биз тадқиқот давомида 7 та ҳолатда подагра хуружлари ошди. Пуринага бой сабзавотларни истеъмоЛ қилиш даражаси ва умумий протеин истеъмоли подагра хавфини ошириш билан боғлиқлиги кузатилмади. Гўшт ва денгиз маҳсулотларини юқори даражада истеъмоЛ қилиш подагра хавфини оширади, сут маҳсулотларини юқори даражада истеъмоЛ қилиш эса хавфнинг пасайиши билан боғлиқ. Пуринага бой сабзавотлар ёки оқсилларни ўртача истеъмоЛ қилиш подагра хавфини ошириш билан боғлиқ эмас.*

*For a long time, a variety of foods rich in purine and high protein intake were considered risk factors for gout. The possibility that dairy consumption may play a role in protecting against gout has also been analyzed through metabolic studies. We have prospectively examined the association of these dietary factors with new cases of gout. We examined the association between estimated dietary risk factors and new cases of gout over a 5-year period among 50 men who did not have a history of gout in the first place. Nutrition was assessed by a feeding frequency survey once every four months. We increased gout attacks in 7 cases during the study. Consumption of purine-rich vegetables and total protein intake were not observed to be associated with an increased risk of gout. High consumption of meat and seafood increases the risk of gout, while high consumption of dairy products is associated with a reduced risk. Moderate consumption of purine-rich vegetables or protein is not associated with an increased risk of gout.*

**П**одагра эркакларда яллиғланишли артритнинг энг кенг тарқалган шакли бўлиб, Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра подагра касаллиги турли популяцияларда йилига 1000 та аҳоли учун эркаклар орасида 5 дан 70 гачани ва аёллар орасида 1 дан 10 тагачани ташкил этади. Катталар орасида касаллик тарқалиши турли мамлакатларда 0,9 дан 3,9%гача ўзгариб туради. Касаллик эркакларда 40 – 50 ёшда, аёлларда – 60 ёшдан кейин (постменопауза даврда) кўп учрайди. Подагра эркаклар орасида 6 – 7 мартаба, кекса ёшдагиларда 3 мартаба кўп учрайди [1,2]. Подагра билан оғриган беморларга одатда гўшт, денгиз маҳсулотлари, пуринага бой сабзавотлар ва ҳайвонларнинг оқсиллари (пурин ўрнини босувчи моддалар сифатида) каби овқатлардан сақланиш тавсия етилади [3,4], аммо истиқболли тадқиқотлар билан боғлиқлик тасдиқланмаган. Протеинга бой диеталарда пуриналар юқори бўлишига қарамадан, бундай парҳезлар билан боғлиқ урикозурик таъсир аслида қон зардобидаги сийдик кислотаси даражасини пасайтиради, бу эса подагра хавфини камайтиради [4–6].

Бир нечта тадқиқотлар сут маҳсулотларини истеъмоЛ қилиш даражаси ва қон зардобидаги сийдик кислотаси даражаси ўртасида тескари боғлиқлик

бўлиши мумкинлигини кўрсатди [7,8]. Бу далиллар тўрт ҳафталик рандомизацион клиник тадқиқотда сут маҳсулотсиз диетадан келиб чиққан сийдик кислотаси даражасининг сезиларли даражада ошишини ўз ичига олади [9]. Бироқ, бизнинг маълумотларимиз бўйича ҳеч қандай тадқиқот сут маҳсулотлари ва подагра касаллиги ўртасидаги боғлиқликни ўрганилмаган. Ушбу муаммоларни ўрганиш учун биз пуринага бой озиқ-овқатлар, сутли овқатлар ва оқсилларни истеъмоЛ қилиш ва подагра билан касалланиш даражаси ўртасидаги боғлиқликни проспектив равишда баҳоладик.

**Тадқиқот материаллари ва усули:** 40 ёшдан 75 ёшгача бўлган эркакларни ўз ичига олган кўндаланг тадқиқот усулидир. Овқатланиш ҳақида тўлиқ маълумот берган 62 нафар эркакдан 12 нафари асосий сўровномада подагра борлигини маълум қилди ва булар таҳлилимиздан чиқарилди. Тадқиқот учун 50 нафар иштирокчи қолди. Озиқ-овқат истеъмолини баҳолаш учун биз тадқиқот давомида 130 дан ортиқ озиқ-овқат ва ичимликларнинг ўртача истеъмоли ҳақида сўраладиган ярим миқдорий озиқ-овқат частотаси сўровидан фойдаланди [10]. Озиқ-овқат ёки ичимликларнинг ҳар бир белгиланган бирлигини истеъмоЛ қилиш частотаси ва кўрсатилган қисмлар-



даги озуқавий моддалар миқдори тўғрисидаги маълумотлардан фойдаланилди [10]. Асосий босқичда ва ундан кейин ҳар олти ойда бир марта иштирокчилар ўз вазнлари, дори воситаларидан мунтазам фойдаланиш ва тиббий шароитлар ҳақида маълумот беришди. Тадқиқот даврида ушбу когортани кузатиш даражаси 90 фоиздан ошди.

Ҳар олти ойлик сўровномада эркакларнинг айримлари шифокордан подагра ташхисини олганликларини кўрсатдилар. 2021 йилда 1996 ва 2001 йиллар оралиғида ўз-ўзидан хабар қилинган янги подагра ҳолатлари бўлган 8 эркакка ҳисоботни тасдиқлаш ва бу ҳолат подагра касаллиги мезонларига мос келишини аниқлаш учун қўшимча сўровнома ўтказилди [13]. Ушбу тадқиқот подагра касаллиги учун 12 мезондан 6 ёки ундан кўпига жавоб берганда янги ташхис қўйилган (ўткир артритнинг бир нечта ҳужуми, бир кун ичида максимал яллиғланиш, олигоартрит хуружи, бўғимларда қизариш, оғриқли ёки шишган биринчи метатарсофалангеал бўғим, биринчи метатарсофалангеал бўғимда бир томонлама ҳужум, тирсак бўғимда бир томонлама хуруж, тофус, гиперурикемия, бўғим ичидаги ассиметрик шиш ва хуружларнинг тўлиқ тугаши) [13]. Қўшимча подагра сўровига жавоб даражаси 80 фоизни ташкил етди (90 эркакнинг 72 таси) ва сўровномани қайтарган ўз-ўзидан подагра билан касалланган эркакларда 69% (72 кишидан 50) асосий якуний нуқта таърифига жавоб берди. Биз натижаларимизни подагранинг бошқа таърифларидан фойдаланган ҳолда баҳоладик, яъни иштирокчиларнинг шифокор томонидан подагра ташхисини қўйганлиги, тофус мавжудлиги ёки артросентезда кристалларнинг аниқланишигача. Подагранинг бошқа таърифларидан фойдаланган ҳолда натижаларимизни ишончлилигини баҳоладик, яъни, бунда иштирокчиларнинг шифокор томонидан подагра ташхиси қўйилгани (энг енгил) тофис борлиги ёки артросентезда кристалларнинг аниқланиши (энг оғир даври)гача бўлганигача баҳоладик.

Биз биринчи ҳар бир кузатилувларни сўровноманинг кўрик санаси билан подагра ташхиси қўйилган сана, ҳар қандай сабабдан ўлим ёки тадқиқот даврининг тугаши ўртасидаги интервал сифатида ҳисоблаб чиқдик. Қўшимча сўровномага жавоб бермаганлар учун кузатув маълумотлари подагра ҳақида биринчи хабар бериш вақтидаги маълумотлар тадқиқ қилинган. Алоҳида кузатилувчиларнинг узоқ муддатли овқатланиш моделларини кўрсатиш учун бизнинг бирламчи таҳлилимиз парҳез сўровномалари маълумотлари асосида умумий ўртача озик-овқат истеъмолини ишлаб чиқилди. Алоҳида овқатлар учун жавоблар ўртача кунлик қисмларга айлантирилди. Озик-овқат гуруҳлари бўйича жами ҳисоблаш учун индивидуал озик-овқатларнинг ўртача кунлик истеъмоли жамланган:

- жами гўшт (асосий ёки аралаш мол гўшти, чўчка ёки қўй гўшти);
- қайта ишланган гўшлар, шу жумладан колбаса, салами колбасаси, дудланган чўчка гўшти;

- хот-доғлар, гамбургер,
- парранда гўшти, шу жумладан товуқ ва курка, товуқ жигари ва мол жигари;
- денгиз маҳсулотлари (тунец балиқ, ёғли ва бошқа балиқлар, шунингдек, катта ва қисқичбақа ва қисқичбақасимонлар);
- пуринга бой сабзавотлар (нўхат, ловия, ясмиқ, исмалоқ, кўзиқорин, жўхори уни ва гулкаррам) ва
- сут маҳсулотлари (кам ёғли сут маҳсулотлари, шу жумладан ёғсиз сут, кам ёғли йогурт, творог ёки пишлоқ);
- тўлиқ ёғли сут маҳсулотлари, шу жумладан сут, қаймоқ, сариеғ, сметана, музқаймоқ, қаймоқли пишлоқ ва бошқа пишлоқлар, шунингдек, барча сут маҳсулотлари, шу жумладан юқоридагиларнинг ҳаммаси).

Ҳар бир озик-овқат гуруҳининг ўртача кунлик истеъмоли алоҳида гуруҳларга бўлинган. Протеинларни истеъмол қилиш (ҳайвон оқсил, сут оқсил, денгиз маҳсулотлари оқсил, ўсимлик оқсил ва умумий протеин) ҳар бир протеин туридан олинган умумий энергия улушига кўра гуруҳларга бўлинган. Озик моддалар зичлигининг кўп ўзгарувчан моделларида [16] биз бир вақтнинг ўзида энергия истеъмолини, ёғ ва оқсилнинг ўзига хос турларидан олинган энергия фоизини ва бошқа потенциал чалкаш ўзгарувчиларни киритдик. Кўп ўзгарувчан моделларда кўриб чиқилган бошқа ўзгарувчилар орасида ёш (узлуксиз ўзгарувчан), спиртли ичимликларни истеъмол қилиш, тана массаси индекси (ТВИ), диуретикларни истеъмол қилиш ёки қилмаслик, хафақон касаллиги бор ёки йўқ, сурункали буйрак етишмовчилиги бор ёки йўқ ва суюқлик кўп истеъмол қилувчилар гуруҳлари. Мойилликларни баҳолаш учун биз ҳар бир тоифадаги қабул қилишнинг ўртача қийматларидан фойдаландик. Биз озик-овқат гуруҳлари ва спиртли ичимликларни истеъмол қилиш (ёки ишлатмаслик) ёки тана массаси индекси (<25 ва ≥25) бўйича мумкин бўлган таъсир ўзгаришини баҳоладик. Биз эҳтимоллик нисбати тести ёрдамида ўзаро таъсирнинг аҳамиятини синаб кўрдик. Барча нисбий хавфлар учун биз 95 фоизлик ишонч оралиғини ҳисоблаб чиқдик.

Тадқиқот натижалари

Кузатилувчиларнинг 88% подагра, 35% ўрта бўғимларнинг шикастланиши, 72% гиперурикемия ва 11% тофус аниқланди. Фақат 11% артросентездан ўтган ва уларнинг 65% қўшма суюқликда урат кристаллари борлиги аниқланган. Подагра билан касалланиш ёши билан ортиб, 55 дан 69 ёшгача чўққисига чиқди (1-жадвал).

Озикланиш омилларига кўра когортанинг асосий хусусиятлари 2-жадвалда кўрсатилган. Алкоголнинг ўртача кунлик истеъмоли оқсил ёки сут маҳсулотларини истеъмол қилиш ортиши билан пасайиш тенденциясига ега. Хафақон касаллиги бошқа таққосланадиган протеин энг юқори истеъмол қиладиган гуруҳга қараганда биров тез учрайди (2-жадвал).

1-жадвал

Ёш	Кузатувдаги шахслар – йил	Ҳодисалар	1000 кишига касалланиш
45 ёшгача	50,204	3	1.0
45 – 49 ёш	74,547	7	1.5
50 – 54 ёш	76,576	8	1.5
55 – 59 ёш	72,928	9	1.8
60 – 64 ёш	72,078	9	1.8
65 – 69 ёш	63,503	8	1.7
70 ёш ва ундан катта	68,097	6	1.3

*\*Маълумотларасосийякуний нуқта учун мезонларга жавоб берадиган ҳолатлар учундир (подагра учун қуйидаги 12 мезондан 6 ёки ундан кўп: ўткир артритнинг бир нечта хуружси, бир кун ичида ривожланадиган максимал яллиғланиш, олигоартрит хуружси, бўғимларда қизариш, оғриқли ёки шишган биринчи метатарсофалангеал бўғим, биринчи метатарсофалангеал бўғимда бир томонлама хуруж, тирсак бўғимда бир томонлама хуруж, тофус, гипериурикемия, ассиметрик бўғим ичидаги шиш ва хуружни тўлиқ тугатиш) [13].*

2-жадвал

Гуруҳлар	Ўртача кунлик истеъмоли (порсия/кун)	Ўртача ёш (ёш)	Ўртача ҳайвон оқсилли истеъмоли (энергия %)	Ўртача алко-гол истеъмоли (г/кун)	Ўртача ТВИ	Диуретик-ларни қўллаш (%)	Хафақон касаллиги (%)	
Гўшт истеъмоли	1	0.5	55	12.0	9	24	8	21
	3	1.2	55	13.9	11	25	9	21
	5	2.5	54	14.8	13	25	8	20
Денгиз маҳсулоти истеъмоли	1	0.04	54	12.2	10	25	8	20
	3	0.2	54	13.2	12	25	9	21
	5	0.8	55	15.6	11	25	10	23
Пуринга бой маҳсулот истеъмоли	1	0.2	55	13.7	10	25	9	22
	3	0.6	55	13.7	11	25	9	20
	5	1.5	55	15.5	11	25	9	22
Сут маҳсулоти истеъмоли	1	0.5	54	13.3	12	25	9	22
	3	1.6	54	13.5	11	25	9	21
	5	4.2	55	14.3	10	25	8	19
Кам ёғли сут маҳсулоти истеъмоли	1	0.04	54	12.9	13	25	9	20
	3	0.69	54	13.6	11	25	9	22
	5	2.74	55	14.8	9	25	9	21
Умумий оқсил истеъмоли	1	14.2	54	9.3	17	24	9	20
	3	18.4	54	13.3	11	25	8	20
	5	23.6	56	18.7	7	25	12	24
Ҳайвон оқсилли истеъмоли	1	8.9	55	8.9	15	24	8	19
	3	13.4	54	13.4	11	25	8	20
	5	18.9	55	18.9	7	25	10	23
Барча иштирокчи	-	54	13.6	11	25	9	21	

*\*ТВИ – тана массасининг келограммдаги вазнининг метрдаги бўй зинлигига бўлинишидир.*

Гўштни истеъмол қилишнинг кўпайиши подагра хавфини ошиши билан боғлиқ. Умумий гўшт истеъмол қилишнинг энг юқори ва энг паст гуруҳлари билан солиштириганда, 1,41 ни ташкил этди (95% ишонч оралиғи, 1,07 дан 1,86 гача;  $P = 0,02$ )

Денгиз маҳсулотларини истеъмол қилишнинг кўпайиши подагра хавфини ошириш билан боғлиқ. Денгиз маҳсулотларини истеъмол қилишнинг энг юқори ва энг паст гуруҳлардагиларни солиштирилганда, 1,51 ни ташкил етди (95% ишонч оралиғи, 1,17 дан 1,95 гача;  $P = 0,02$ ). Денгиз маҳсулотларининг барча индивидуал маҳсулотларини истеъмол қилишнинг кўпайиши подагра хавфининг ортиши билан боғлиқ (барча маҳсулотлар учун мойиллик  $P < 0,05$ . Пуринга бой сабзавот маҳсулотларни истеъмол қилиш даражаси подагра хавфи билан боғлиқлиг кузатилмади. Худди шунингдек, пуринга бой бўлган индивидуал сабзавот маҳсулотлари.

Сут маҳсулотларини истеъмол қилиш ортиши билан подагра билан касалланиш

Гўшт маҳсулотлари орасида мол гўшти, чўчка гўшти ёки қўй гўшдан истеъмол қилиш подагра хавфини ошириш билан боғлиқлиги аниқланди. ( $P = 0,01$ ).

камайган. Сут маҳсулотлари истеъмол қилишнинг энг юқори ва энг паст гуруҳлардагиларни солиштирилганда, 0,56 ни ташкил этди (95% ишонч оралиғи, 0,42 дан 0,74 гача;  $P < 0,001$ ); Кунига икки ёки ундан ортиқ (8 махал [240 мл]) стакан ёғсиз сут ичган эркаклар ўртасидаги кўп қиррали нисбий хавф, ойига бир стакандан камроқ ичган эркаклар билан солиштириганда, 0,54 ни ташкил этди (95 фоиз ишонч оралиғи, 0,40-0,73 гача;  $P < 0,001$ ). Кам ёғли йогурт истеъмол қилиш даражаси ва подагра хавфи ўртасида худди шундай тескари боғлиқлик кузатилди ( $P = 0,07$ ).

Умумий протеин ва ҳайвон оқсилларини истеъмол қилиш подагра хавфи билан боғлиқ эмас. Шу билан бирга, сабзавот – оқсилни истеъмол қилишнинг энг юқори ва энг паст гуруҳлардагиларни солиштирилганда, 0,73 ни ташкил етди (95% ишонч оралиғи, 0,56 дан 0,96 гача) ва тегишли нисбий хавф билан боғлиқ. Сут – оқсил истеъмоли 0,52 (95 фоиз ишонч оралиғи, 0,40 дан 0,68 гача). Биз ушбу таҳлилларни маълум турдаги оқсилга тўғри келадиган жами энергия улуши ўрнига энергияга мослаштирилган оқсилларни қўлланилганда натижалар сезиларли даражада ўзгармади [6].

Кўпгина парҳез омиллари ва подагра хавфи ўртасидаги боғлиқлик тана массаси индексига ёки спиртли ичимликларни истеъмол қилган ёки ичмаганлигига қараб фарқи сезилмади; денгиз маҳсулотларини истеъмол қилиш истисно қилинди, уларнинг подагра хавфи билан боғлиқлиги тана массаси индекси 25 дан кам бўлганларда тана массаси индекси 25 ёки ундан юқори бўлганларга қараганда сезиларли даражада кучлироқ намоён бўлди ( $P = 0,009$  ва мос равишда 0,31; ўзаро таъсир учун  $P = 0,04$ )

Ушбу йирик тадқиқотда биз кўпроқ гўшт ёки денгиз маҳсулотларини истеъмол қилиш билан подагра хавфини аниқладик, лекин ҳайвон ёки ўсимлик оқ-

сили ёки пуринга бой сабзавотларни кўпроқ истеъмол қилиш эътиборга олинмади. Бундан ташқари, сут маҳсулотларини, айниқса кам ёғли сут маҳсулотларини истеъмол қилиш ва подагра касаллиги ўртасида кучли тескари боғлиқлик аниқланди. Ушбу боғлиқлик бошқа парҳез омилларидан ҳам, юқори тана вазн индекси, кекса ёш, гипертензия, спиртли ичимликларни истеъмол қилиш, диуретикларни қўллаш ва сурункали буйрак етишмовчилиги каби подагра учун бошқа тахмин қилинган хавф омилларига боғлиқ эмас.

Пуринга бой диеталар ва подагра ўртасида боғлиқлик борлигига шубҳа ҳайвонлар ва одамларда ўтказилган метаболик тажрибаларга асосланган бўлиб, уларда тозаланган пуриннинг сунъий қисқа муддатли юкланишининг қон зардобидаги сийдик кислотаси даражасига таъсири (подагра артритидан ташқари) ўрганилган [1,2]. Ушбу тадқиқотлар пуринга бой диетанинг гиперурикемияга ва, эҳтимол, подагранинг якуний ривожланишига таъсири учун назарий асос бўлса-да, бу маълумотларни клиник амалиётга ёки соғлиқни сақлаш соҳасидаги саъй-ҳаракатларга қўллашдан олдин бир қанча муҳим тўсиқлар мавжуд. Биринчидан, кўпгина озиқ-овқатларда, айниқса улар пиширилганда ёки қайта ишланганида, индивидуал пуринларнинг аниқ идентификатори ва миқдори ҳақида жуда кам нарса маълум [5]. Бундан ташқари, турли хил озиқ-овқатлар таркибидаги турли пуринларнинг био-хилма хиллиги сезиларли даражада фарқ қилади.

Тадқиқотимиз умумий озиқ-овқатлар ёки озиқ-овқат гуруҳлари ва подагранинг янги ҳолатларини ўрганиш орқали ушбу тўсиқларни енгиб ўтди ва у клиник аҳамиятга ега бўлган маълумотларни тақдим етади: ҳар бир қўшимча кунлик гўшт порсияси подагра хавфини 21 фоизга ошириш билан боғлиқ ва ҳар бир ҳафталик қўшимча овқатланиш. Денгиз маҳсулотлари хавфининг 7 фоизга ошиши билан боғлиқ. Подагра билан оғриган беморларда бу таъсир кўпроқ бўлиши мумкин: кўпчилик подагра билан оғриган беморларда буйрак уратларининг клиренси нисбатан бузилганлиги сабабли, диетали пуринларнинг сўрилиши қондаги сийдик кислотаси миқдорини нормал урикемия билан оғриган беморларга нисбатан кескин ўсишига олиб келади [4,5]. Денгиз маҳсулотларини истеъмол қилиш билан боғлиқ бўлган подагра хавфи ортиқча вазнга эга бўлмаганларга қараганда анча юқори эканлигини аниқланди. Натижалар шуни кўрсатадики, бу кичик гуруҳлар ўртасида пуридан сийдик кислотасига метаболизм, сийдик кислотаси чиқарилиши, айниқса денгиз маҳсулотларини истеъмол қилиш билан боғлиқ ёки иккаласида сезиларли фарқ бўлиши мумкин. Булар сийдик кислотасини ишлаб чиқаришни кўпайтириш ва буйраклар орқали чиқарилишини камайтириш орқали юзага келиши мумкин бўлган ортиқча вазн билан боғлиқ бўлган гиперурикемия билан қандай боғлиқлиги ва ўзаро таъсир нима учун денгиз маҳсулотларини истеъмол қилиш билан чекланган кўриниши ҳам ноаниқ [3,4]. Юрак-қон томир касалликларини олдини олишда

балиқ истеъмол қилишнинг ролини ҳисобга олган ҳолда подагрининг олдини олиш бўйича янада аниқ ва кенг қамровли парҳез тавсияларига олиб келиши мумкин [7].

Гуруҳ ёки индивидуал равишда пуринга бой сабзавотларни истеъмол қилиш ва подагра ўртасида муҳим боғлиқлик топилмади. Турли хил пуринга бой озиқ-овқатлар билан боғлиқ бўлган подагра хавфининг ўзгариши пурин таркибидаги миқдори ва турларининг ўзгариши ва уларнинг пуриндан сийдик кислотасигача метаболизми учун био-хилма хиллик билан изоҳланиши мумкин [5]. Пурин ўз ичига олган ҳайвонлар ёки ўсимлик манбаларини кўп миқдорда истеъмол қиладиган беморлар учун диетада пуринни меъёрида истеъмол қилиш кўрсатилади, аммо, бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатадики, бу турдаги диетани чеклаш ҳайвонлардан келиб чиққан пуринларга нисбатан қўлланилиши мумкин, аммо пуринга бой сабзавотлар учун эмас [3, 4]. Сут маҳсулотларини, айниқса кам ёғли сут маҳсулотларини истеъмол қилиш ва подагра касаллиги ўртасида кучли тескари боғлиқлик кузатилди. Сут оқсилларини (казеин ва лакталбумин) истеъмол қилиш соғлом одамларда бу оқсилларнинг урикозурик таъсири туфайли қон зардобидеги сийдик кислотаси даражасини пасайтириши кўрсатилган [8]. Аксинча, тўрт ҳафталик рандомизацион клиник тадқиқотда денгиз маҳсулотли диетада сийдик кислотаси даражасининг сезиларли даражада ошиши олиб келган [9]. Сут маҳсулотлари таркибида пурин миқдори паст бўлганлиги сабабли, сут оқсили гўшт ва денгиз маҳсулотлари каби бошқа оқсил манбаларида мавжуд бўлган пурин юкини бир вақтда таъминламасдан ўзининг уратни пасайтирувчи таъсирини кўрсатиши мумкин. Сут маҳсулотларидаги бошқа озиқ моддалар тескари боғланиш учун жавобгар бўлиши мумкин бўлса-да, ҳозирда тегишли биологик ёки метаболик далиллар мавжуд эмас.

Подагра учун 12 мезоннидан 6 тасининг аниқланиши, тиббий ёзувларни кўриб чиқиш билан юқори даражада мувофиқлигини кўрсатди ва бизнинг гуруҳимизда ушбу мезонларга жавоб берадиган подагра билан касалланишлар ўртасидаги тахминий касалланиш билан чамбарчас боғланган. Умуман олганда, бизнинг тахлилларимиз гўштни истеъмол қилиш ва денгиз маҳсулотларини истеъмол қилиш подагра хавфининг ортиши билан боғлиқлигини, сут маҳсулотларини, айниқса кам ёғли сут маҳсулотларини истеъмол қилиш эса подагра хавфини сези-

ларли даражада камайтириши билан боғлиқлигини исботлайди. Аксинча, пуринга бой сабзавотлар ёки оқсилларни ўртача истеъмол қилиш подагра хавфини ошириш билан боғлиқ эмас.

ХУЛОСА. Тадқиқот давомида подагра учун дастлабки мезонлари асосида 50 та янги подагра ҳолати қайд этилган. Беморларнинг атиги 11 фоизи (6 та) артросцентездан ўтказилган, улардан атиги 65 фоизи (4 та) синовиал суюқликда моноурат натрий кристаллари борлиги аниқланган. Шу сабабли, ушбу тадқиқотда беморларнинг атиги 7 фоизида подагрик артритини тасдиқлаш учун моноурат натрий кристаллари мавжудлиги ҳақида далиллар мавжуд. Клиник кўриниш подагра бўлсада, ташхисни игна аспирацияси билан тасдиқлаш керак [2]. Моноурат натрий кристаллари ўткир подагра артрити хуружлари бўлган беморларнинг 95 фоиздан ортиғида кузатилиши мумкин [3]. Шунинг учун бўғимларнинг аспирацияси ўткир подагра артритини ташхислашда катта аҳамиятга эга [4].

#### Адабиётлар

1. Roubenoff R, Klag MJ, Mead LA, Liang KY, Seidler AJ, Hochberg MC. Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA* 1991;266:3004-3007.
2. Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2002;40:37-42
3. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334:445-451
4. Fam AG. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol* 2002;29:1350-1355
5. Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, Court-Brown F, Todd E, Meilton V. A controlled study of diet in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 1983;42:123-127
6. Matzkies F, Berg G, Madl H. The uricosuric action of protein in man. *Adv Exp Med Biol* 1980;122:227-231
7. Loenen HM, Eshuis H, Lowik MR, et al. Serum uric acid correlates in elderly men and women with special reference to body composition and dietary intake (Dutch Nutrition Surveillance System). *J Clin Epidemiol* 1990;43:1297-1303
8. Garrel DR, Verdy M, PetitClerc C, Martin C, Brule D, Hamet P. Milk- and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration. *Am J Clin Nutr* 1991;53:665-669
9. Ghadirian P, Shatenstein B, Verdy M, Hamet P. The influence of dairy products on plasma uric acid in women. *Eur J Epidemiol* 1995;11:275-281
10. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB, Willett WC. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol* 1992;135:1114-1126



## НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРОЗА КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Дадабаева Н.А., Махмудова М.С., Ахмедова Д.Т.

## YIRIK BO'G'IMLAR OSTEOARTROZINI DAVOLASHDA YANGI FARMAKOLOGIK YONDASHUVLAR

Dadabayeva N.A., Mahmudova M.S., Axmedova D.T.

## NEW PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS OF LARGE JOINTS

Dadabayeva N.A., Makhmudova M.S., Akhmedova D.T.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

*Bugungi kunga kelib, OAni davolash birinchi navbatda kasallik belgilariga, ya'ni og'riqni kamaytirishga va bo'g'imlarning funktsional holatini yaxshilashga qaratilgan. NSAIDlarni qo'llash og'riqning intensivligini tezda kamaytirishi va OAda vosita faolligini tiklashni tezlashtirishi mumkin. Shu bilan birga, ushbu dorilar guruhini qo'llash oshqozon-ichak trakti, yurak-qon tomir tizimi, buyraklar va boshqa organlarda noxush hodisalarning rivojlanishi bilan bog'liq bo'lib, bu keksa bemorlarda komorbid holatlarda ayniqsa muhimdir. Shu munosabat bilan, artrologik amaliyotda o'zini juda yaxshi isbotlagan kechiktirilgan simptomatik ta'sirga ega dorilar guruhiga katta qiziqish borligi aniq bo'ladi.*

**Kalit so'zlar:** osteoartrroz, xondroitin sulfat, glyukozamin, ARTRA® MSM.

*To date, the treatment of OA is primarily aimed at the symptoms of the disease, i.e., to reduce pain and improve the functional state of the joints. The use of NSAIDs allows you to quickly reduce the intensity of pain and accelerate the recovery of motor activity in OA. However, the use of this group of drugs is associated with the development of adverse events from the gastrointestinal tract, cardiovascular system, kidneys and other organs, which is especially important in comorbid conditions in elderly patients. In this regard, it becomes clear that there is a high interest in a group of drugs with delayed symptomatic action, which have proven themselves excellently in arthrological practice.*

**Key words:** osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine, ARTRA® MSM.

### Вводная часть.

Остеоартроз коленного сустава – патологический процесс, по статистике, он у 80% пациентов вызывает заметное снижение качества жизни, а у 10-21% становится причиной инвалидности.[1] Основная цель лечения остеоартрита (ОА) направлена прежде всего на симптомы болезни, т. е. на уменьшение боли, улучшение функционального состояния суставов и в конечном итоге на улучшение качества жизни больных.[2] Международными организациями разработаны многочисленные рекомендации по лечению ОА, которые включают нефармакологические и фармакологические методы, особый интерес среди которых вызывают симптоматические препараты замедленного действия. В настоящее время эти средства рекомендуются назначать в качестве препаратов первой линии для лечения ОА. Для уменьшения болевого синдрома чаще всего назначаются анальгетики и НПВП, которые не редко вызывают нежелательные явления, особенно у пожилых лиц и у больных с коморбидностью, получающих сопутствующее лечение.[3] Это создает проблему лекарственных взаимодействий и может лимитировать назначение ряда препаратов, что и определяет увеличение интереса к другим лекарственным средствам, называемым замедленными симптоматическими препаратами, которые хорошо себя зарекомендовали в артрологии. Новая группа препаратов, представителем которой является артра мсм с доказанной клинической эффективности. Компоненты АРТРА® МСМ (INIPHARM.Inc. (США) оказывают противовоспалительное действие (причину болевого син-

дрома), что позволяет отказаться от приема других препаратов для устранения боли и воспалений.[4] В составе Артра ® МСМ присутствует метилсульфонилметан. Это важный сераорганический компонент, участвующий в формировании хрящей. Именно МСМ оказывает обезболивающий и противовоспалительный эффект, предотвращает недостаток серного вещества в организме, из-за дефицита которого начинает развиваться остеоартроз.[5]

Основная цель лечения остеоартроза заключается в уменьшении боли, улучшении функции суставов, ограничении прогрессирования заболевания и в конечном счете в улучшении качества жизни.

Материалы и методы: В исследование были включены 33 пациента с гонартрозом и коксартрозом. Клиническое обследование больных проводили в начале исследования и на 6-й месяц лечения. В качестве критериев оценки действия АРТРА® МСМ использовались: боль при ходьбе и в покое ночью, болезненность при ходьбе по ступенькам вниз и вверх (в баллах от 0 до 2), длительность утренней скованности (в минутах), общая оценка эффективности и переносимости лечения, проведенная отдельно врачом и больным. В исследование были включены пациенты с гонартрозом в I-II рентгенологической стадии по Kellgen-Lowrence. В соответствии с программой исследования АРТРА® МСМ назначали внутрь по 2 таблетки 1 раз в день во время еды в течение 2 месяца на фоне НПВП на протяжении 10 дней. В исследование не включались больные с сопутствующими аллергическими заболеваниями, на-

рушением функции почек и печени и сахарным диабетом. Таблица № 1

Как следует из таблицы № 1 в исследовании преобладали женщины среднего возраста с длительностью болезни более 4 лет. У 10,5% пациентов отмечены клинические проявления синовита коленных суставов.

**Таблица № 1**  
**Распределение пациентов по полу и клинической форме гонартроза**

Общее число больных		33
Пол	Жен	27(81,8%)
	Муж	6(18,8%)
Средний возраст (годы)		58,4
Средняя длительность гонартроза (годы)		4,1
Клиническая форма гонартроза	Г	28(73,7%)
	ГС	4(10,5%)
	ГК	1(2,6%)

*Примечание* -\*гонартроз; \*\* гонартроз с синовитом; \*\*\*-гонартроз с коксартрозом

## Результаты

Все пациенты, включенные, полностью завершили курс лечения. У пациентов с гонартрозом и коксартрозом отмечено анальгетическое и противовоспалительное действие АРТРА® МСМ, что было подтверждено уменьшением боли при ходьбе в 2.1 раза, боли в покое (ночью) в 4 раза. А также отмечалось снижение продолжительности утренней скованности в 4 раза, болезненности при ходьбе по ступенькам вниз в 1.2 раза табл 2. Эффективность препарата оказалась наиболее выраженной у больных с I и II й рентген стадией гонартроза, что позволило снизить суточную потребность в НПВП на 50%. АРТРА® МСМ также значимо влиял на функциональный индекс Лекена. Нами было установлено выраженное уменьшение клинических симптомов, которое определялось к концу курса лечения, что свидетельствовало об улучшении качества жизни больных и повышении их физической активности. см. Таблица №2

**Таблица №2**  
**Динамика основных клинических показателей на фоне лечения препаратом АРТРА® МСМ**

Клинические параметры	До лечения	После лечения
Боль при ходьбе	1.3+0.09	0.6+0.08*
Ночная боль	1.2+0.08	0.3+0.09*
Утренняя скованность	0.8+0.11	0.2+0.08*
Болезненность при ходьбе по ступенькам вниз	1.7+0.09	1.4+0.09*
Болезненность при ходьбе по ступенькам вверх	1.8+0.07	1.3+0.0*9

\*-P 0.05 по отношению к исходным показателям

В результате проведенного исследования можно сделать вывод, что АРТРА® МСМ улучшая метаболические процессы в хряще, является эффективным препаратом для лечения ОА крупных суставов, он уменьшает боль, улучшает функцию суставов при комплексном кратковременном применении НПВП. Следует отметить переносимость препаратов была очень хорошей, нежелательных явлений практически не было.

Важным также оказалось сохранение действия АРТРА® МСМ в течении 3-х месяцев после окончания его приема, это позволяет обоснованно проводить перерыв в лечении, что немаловажно, как в плане меньшей лекарственной нагрузки на организм так и экономической выгоде.

### Заключение

Таким образом, применение препарата АРТРА® МСМ у больных ОА крупных суставов способствовало существенному уменьшению выраженности болевого синдрома и улучшению функционального состояния суставов.

АРТРА® МСМ обладает, с одной стороны, симптом-модифицирующим эффектом, способствуя уменьшению суставной боли и нормализации функционального состояния опорно-двигательного аппарата. АРТРА® МСМ обладает хорошей переносимостью и не приводит к серьезным нежелательным явлениям.

## Литература

1. Тарасенко Л. Л., Гарайс Д. А., Тарасенко Т. С. Анализ отдаленных результатов после комплексной лечебно-диагностической артроскопии при патологии суставного хряща // Материалы VII конгресса Российского артро-скопического общества, Москва, 17-19 декабря 2007 г. М., 2007. С. 43.
2. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., et al. An algorithm recommendation for the management of knee OA in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and OA (ESCEO). Seminar Arthritis and Rheumatism. 2014;44:253-263.
3. Henrotin Y., Marty M., Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? Maturitas. 2014;78:184-187.
4. Usha P., Naidu M. Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. Clin Drug Invest. 2004;24:353-363. 25.
5. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Пьяных С.Е. Применение АРТРА МСМ Форте у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата. Терапевтический архив. 2015;87(12):49-54. [Aleksееva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Anikin S.G., Korotkova T.A., Pyanykh S.E. Use of ARTRA MSM Forte in patients with knee osteoarthritis: a randomized, open, comparative study of efficacy and tolerability of the drug. Terapevtichesky Arkhiv. 2015;87(12):49-54] (In Russ).

---

## **НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРОЗА КРУПНЫХ СУСТАВОВ**

Дадабаева Н.А., Махмудова М.С., Ахмедова Д.Т.

*На сегодняшний день лечение ОА направлено в первую очередь на симптомы болезни, т. е. на уменьшение болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов. Применение НПВП позволяет быстро снизить интенсивность боли и ускорить восстановление двигательной активности при ОА. Однако применение этой группы препаратов связа-*

*но с развитием нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов, что особенно важно при коморбидных состояниях у пожилых больных. В связи с этим становится понятным высокий интерес к группе препаратов с замедленным симптоматическим действием, которые превосходно зарекомендовали себя в артрологической практике.*

**Ключевые слова:** остеоартроз, хондроитин сульфат, глюкозамин, АРТРА® МСМ.

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Дадабаева Н.А., Мирахмедова Х.Т., Шожалилов Ш.Ш.

## THE FUNCTIONAL STATE OF THE INTESTINE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Dadabayeva N.A., Mirakhmedova H.T., Shozhalilov Sh.Sh.

## PSORIATIK ARTRITLI BEMORLARDA ICHACNING FUNKTSIONAL XOLATI

Dadabayeva N.A., Mirahmedova H.T., Shojalilov Sh.Sh.

Ташкентская медицинская академия,  
многопрофильная клиника ТМА

*The aim of the study was to study the functional state of the intestine in patients with psoriatic arthritis. Examined 36 patients with psoriatic arthritis, of them 54,3% of women and 45,6% males. All patients were common in rheumatology clinical, laboratory, instrumental examination, ultrasound, x-rays of the hands, feet, pelvis. It was done colonoscopy with biopsy of the intestinal mucoza, intestinal microbiocenosis was studied bacteriologically. According to colonoscopy pathology installed in 35% of cases. In 58,3% of cases of pathological changes in the intestine, revealed only morphological that shows the importance of this method in diagnosing and providing targeted therapies with the defeat of the gastrointestinal tract in patients psoriatic arthritis.*

**Keywords:** psoriatic arthritis, intestines, colonoscopy, morphology

*Tadqiqotning maqsadi PA bilan og'riqan bemorlarda ichakning funksional holatini o'rganish edi. Psoriatik artrit bilan og'riqan 36 bemor tekshirildi, shu jumladan 54,3% ayollar va 45,6% erkaklar. Barcha bemorlar revmatologiya, ultratovush, qo'llar, oyoqlar va tos a'zolarining rentgenografiyasida umumiy qabul qilingan klinik, laboratoriya va instrumental tekshiruvdan o'tdilar. Ichak shilliq qavatining biopsiyasi bilan kolonoskopiya o'tkazildi, ichak mikrobiotsenozi bakteriologik usulda o'rganildi. Kolonoskopiya ko'ra, 35% hollarda patologiya aniqlangan. 58,3% hollarda faqat ichakdagi gistomorfologik patologik o'zgarishlar aniqlandi, bu esa PA bilan og'riqan bemorlarda oshqozon-ichak traktining shikastlanishlari uchun diagnostika va maqsadli adekvat terapiyani aniqlashda ushbu usulning ahamiyatini ko'rsatadi.*

**Kalit so'zlar:** psoriatik artrit, ichaklar, kolonoskopiya, morfologiya

## ВВЕДЕНИЕ

Роль кишечника в патогенезе всех заболеваний, входящих в группу спондилоартритов, играет огромную роль. Появились новые доказательства в поддержку теории, что измененная синантропная микрофлора является фактором инициации и поддержания хронического воспаления при таких заболеваниях, как псориаз [1].

Несмотря на многолетний опыт изучения заболевания, этиология Пс и ПсА остается неизвестной, недостаточно изучены многие аспекты патогенеза, вызывает затруднение ранняя диагностика и лечение [2]. Причины развития ПсА остаются невыясненными [7]. Среди факторов его формирования выделяют генетические, иммунологические и факторы внешней среды [4].

В реализации иммуногенетических нарушений принимают участие также триггерные факторы. Полагают, что латентная инфекция, локализуемая в кишечнике, небных миндалинах или псориазических папулах, приводит к хронической стимуляции макрофагов и моноцитов. Эти клетки активно мигрируют в организме и депонируются в коже и суставах. Взаимодействуя с генетически гиперреактивными синовиоцитами и кератиноцитами, они способствуют секреции и освобождению биологически активных субстанций, которые и ответственны за развитие морфологических изменений на ранней стадии ПсА [3]. Хотя ассоциация между кишечным

и суставным воспалением не вызывает сомнений, точная причина ее до конца не известна.

Длительное время рассматривалась гипотеза оси «кишечник – синовия», согласно которой в основе СПА лежат те же иммунопатологические механизмы, которые развиваются в самой кишечной стенке под воздействием внутриклеточных микробов, откуда активированные лейкоциты и микробные антигены могут переноситься под влиянием пока еще неизвестных факторов (homing – рецепторов) в полость суставов, вызывая местное воспаление [5]. Подобная концепция взаимодействия между кишечником и синовией получила название “gut-iteropathy” (iteropathy – переход, ведущий от одной анатомической области к другой) или оси «кишечник – синовия» [6].

У взрослого человека при здоровом образе жизни и сбалансированном питании энтеротип уникален и остается в стабильном состоянии. Роль кишечника в патогенезе всех заболеваний, входящих в группу СПА, приобретает ключевое значение [7]. Выявлены нарушения практически во всех звеньях иммунной системы кишечника, начиная от барьерных функций эпителия и распознавания антигена, передачи сигнала дендритными клетками и сигнальными молекулами, презентации антигена HLA и заканчивая нарушением функционирования моноцитов-макрофагов, Т- и В-лимфоцитов [8]. Механизмы появления измененных микробных со-



обществ (дисбиоза) при СПА до конца не ясны [2]. Важнейшим фактором, определяющим связь между поражением кишечника и суставов, является генетический дефект, приводящий к повышению проницаемости кишечной стенки.

В своей монографии М.Ю. Песляк [9] «Модель патогенеза псориаза», которая представляет собой обзорно-аналитическое исследование результатов экспериментальных и теоретических работ по изучению этиологии и патогенеза псориазической болезни, предполагает решающую роль функционально-структурных нарушений в работе кишечника, выявлении конкретных видов псориазических и артроденных микроорганизмов. Имеются единичные работы, посвященные анализу функций кишечника при псориазическом артрите (ПСА). При этом сведения о роли микробной контаминации кишечника в возникновении и течении ПСА далеко не однозначны [10].

Таким образом, согласно современным представлениям, в основе патогенеза ПСА лежит сложное сочетание генетически детерминированных (система HLA, полиморфизм генов цитокинов и др.) и приобретенных (включая эпигенетические) дефектов, «дисбаланс» иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды – инфекции, нарушения микробиома кишечника, курение и др. [7, 2, 13].

Несмотря на большое число работ, посвященных клинической картине ПА, морфофункциональное состояние ЖКТ у больных ПА изучены недостаточно.

Следовательно, исследования, направленные на уточнение роли хронического кишечного воспаления в патогенезе ПА, могут оказаться перспективным для выработки новых терапевтических подходов. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение состояния желудочно-кишечного тракта у больных ПА.

**Материал и методы исследования.** Всего обследовано 36 больных с псориазическим артритом, из них 54,3% женщин и 45,6% мужчин, средний возраст  $43,6 \pm 11,7$ . Длительность псориаза  $18,2 \pm 9,54$ . Длительность ПА  $16,2 \pm 5,1$ . Диагноз ПА устанавливался согласно критериям CASPAR 2006 [3]. Всем больным проводилось общепринятое в ревматологии клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая УЗИ, рентгенографию кистей, стоп, таза, шейного и других отделов позвоночника. Проводилось колоноскопия с биопсией слизистой кишечника. Активность ПА оценивали по индексу DAS4, значение которого до 2,4 соответствует низкой степени активности, от 2,4 до 3,7 – умеренной и более 3,7 – высокой. У 36,3% больных установлена низкая степень активности, у 50,7% умеренная, у 13% – высокая. Исходя из классификации больные были разделены по форме ПА: полиартритическая – 37,2%, дистальная – 4%, моноолигоартритическая – 42,2%, спондилоартритическая – 16,6%. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. Они представлены в виде средней арифметической (М), стан-

дартной ошибки среднейсредней арифметической (m). Достоверность различий оценивали при помощи критерия Стьюдента: различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Жалобы со стороны ЖКТ при целенаправленном опросе предъявляли 65% больных. 43% больных жаловались на боли в правом подреберье, 24% на изжогу, 57% больных горечь во рту по утрам, 35% больных на вздутие и боль в животе, 52% больных на склонность к запорам и диарее. С целью более детального изучения изменений кишечника 36 больным проведено эндоскопическое обследование толстого кишечника (колоноскопия) и 20 больным морфологическое исследование биоптатов толстого кишечника. Степень выраженности воспалительных изменений по данным эндоскопии оценивалась в баллах: 0 – отсутствие изменений; I – слабовыраженный отек, гиперемия слизистой толстого кишечника; II – умеренно выраженный отек, гиперемия и признаки атрофических изменений слизистой толстого кишечника, полипы; III – выраженный отек, гиперемия и признаки атрофии слизистой толстого кишечника, полипы, эрозии, язвы. По данным колоноскопии патология установлена в 35% случаев. Чаще установлено изменения, расцененные в II и III балла. Анализ 20 биоптатов выявил патологические изменения в 56,6%, выраженность гистоморфологических изменений оценивалась так же в баллах (от 0 до III), причем в наиболее тяжелых случаях она характеризовалась: повышением количества слизи выделительных клеток, отеком и полнокровием собственного слоя слизистой, диффузной инфильтрацией фиброцитами, макрофагами, эозинофилами, плазматическими клетками, нарушением архитектоники ворсинок в виде их деформации, с образованием неполных лимфоидных гранул. Сопоставляя данные эндоскопического и патоморфологического исследования установлено, что в 58,3% случаев патологические изменения были выявлены только гистоморфологически, что свидетельствует о важности этого метода в диагностике и проведения целенаправленной адекватной терапии при поражении ЖКТ у больных ПА.

Для выяснения возможной взаимосвязи характера поражения кишечника с особенностями суставного синдрома мы провели сравнительную оценку результатов исследования состояния кишечника. В 1-ю группу вошли 18 больных сакроилеитом III-IV стадии (по Dale) и /или анкилозирующим спондилоартритом. В этой группе было больше больных с эрозивным артритом, полиартритом, анкилозами периферических суставов и тяжелыми вариантами дерматоза. Во 2-ю группу были включены 18 больных без поражения осевого скелета. Группы были сопоставимы по возрасту больных, давности заболевания, рентгенологической стадии. У больных 1-ой группы клинико-морфологическая картина соответствовала синдрому раздраженного кишечника у 16,6% больных, у 83,3% пациентов – хроническому неязвенному колиту. У больных 2-ой группы клини-

ко-морфологическая картина соответствовала синдрому раздраженного кишечника у 66,6% больных, у 33,3% пациентов – хроническому неязвенному колиту. При сравнении групп больных ПА выявлены различия в клинко-морфологической картине поражения кишечника. В I группе она была равно 83,3%, во II группе 33,3% различие между группами статистически значимо ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженная клинко-морфологическая картина наблюдалась у больных 1-ой группы. Клинико-морфологические изменения в кишечнике зависело от поражения осевого скелета и от выраженности сакроилеита.

Анализ состояние кишечника у больных ПА в зависимости от давности заболевания показало, что у больных с давностью заболевания до 1 года не принимавших НПВП изменение слизистой кишечника расценен как эндоскопический, так и патоморфологический - I и II балла. У больных с давностью заболевания от 1 до 5 лет - II балла, у больных с давностью заболевания от 5 и более лет - II и III балла. При ПА отмечен корреляция между хроническим кишечным воспалением и такими показателями активности болезни как боль, припухлость сустава, количеством пораженных суставов уровня СОЭ и С реактивного белка. При изучении степени воспалительной активности у больных 1-ой группы в сравнении с больными 2-ой группы достоверно выше СОЭ ( $41,2 \pm 1,1$  и  $33,1 \pm 1,5$  мм/ч соответственно;  $p < 0,001$ ) и уровень С-реактивного белка ( $2,8 \pm 0,1$  и  $2,3 \pm 0,1$   $p < 0,001$ ). Выраженность симптомов кишечной дисфункции и активность воспаления в слизистой оболочке кишечника тесно связаны с тяжестью течения ПА с количеством пораженных суставов, с распространенностью псориаза. Наиболее выраженные изменения кишечника определены у больных со средней и высокой степени активности ПА. Впервые у пациентов с псориазом артрита на основании комплексного обследования изучены морфофункциональное состояние кишечника. Морфологические признаки воспаления со стороны толстого кишечника при ПА было в основном бессимптомным, только при целенаправленном расспросе отмечалось эпизоды запоров, диареи, болей в животе. По данным колоноскопии патология установлена в 35% случаев. В 58,3% случаев патологические изменения в кишечнике были выявлены только гистоморфологически, что свидетельствует о важности этого метода в диагностике и проведения целенаправленной адекватной терапии при поражении ЖКТ у больных ПА. Клинико-морфологическая картина у 41,6% больных соответствовал синдрому раздраженного кишечника, у 58,3 % больных – хроническому неязвенному колиту. При ПА отмечено связь между хроническим кишечным воспалением и такими показателями активности болезни, выраженности сакроилеита, поражения позвоночника, уровни СОЭ и СРБ. Динамическое наблюдение за больными со спондилоартритами, включающее повторную илеоколоноскопию с биопсией, показало, что клиническая ремиссия спондилоартрита, сопровождается нормализацией морфологической картины в слизи-

стой оболочке кишечника, в то время как у больных с сохраняющимся кишечным воспалением наблюдается персистенция суставных проявлений [4,12].

При оценке состояния микрофлоры кишечника у больных обнаружены изменения, которые могут быть охарактеризованы как дисбиоз. Дисбиоз отмечался у 82,8% пациентов. У 45% больных ранним ПСА отмечалось уменьшение количества бифидобактерий, у 15% увеличение содержания энтерококков, у 20% выявлено изменение количественного и качественного состава кишечных палочек. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* были выявлены в 10% случаев, *Proteus* spp. – в 7,5%, клостридии – в 2,5%, гемолитическая кишечная палочка – в 7,5%. Условно-патогенные микроорганизмы семейства энтеробактерий (*протей*, *клебсиелла*, *цитробактер*, *энтеробактер* и др.) выявлены у 48,3% больных, условно-патогенные микробы других групп (*золотистый стафилококк*, *дрожжи*, *дрожжеподобные*) – соответственно у 23,3 и 20,0%. Степень ДК возрастала с увеличением активности заболевания. Исследование ДК в зависимости от активности процесса выявило значимые различия. Нормальная микрофлора кишечника обнаружена у 16,7% пациентов с I степенью воспалительной активности. ДК I степени регистрировался у 23,5% пациентов этой группы. При умеренной активности ПСА I степень ДК выявлена у 41,2% пациентов, II и III степени – соответственно у 40,6 и 44,4% ( $P < 0,05$ ). Частота встречаемости ДК у пациентов с высокой активностью достигала 55,6%. Таким образом, чем более был выражен ДК, тем выше активность заболевания. Наблюдается тенденция к нарастанию выраженности ДК при повышении активности ПСА, причем между группами больных с I и III степенью активности это различие было значимым.

Анализ данных литературы, касающихся поражения кишечника при серонегативных спондилоартритах, в частности при ПА немногочисленны. Дальнейшее исследования, направленные на выявление значение хронического кишечного воспаления и уточнение его роли в патогенезе ПА, могут оказаться перспективным для выработки новых терапевтических подходов и профилактики заболеваний.

**Выводы.** Морфологические признаки воспаления со стороны толстого кишечника при ПА было в основном бессимптомным, только при целенаправленном расспросе отмечалось эпизоды запоров, диареи, болей в животе. По данным колоноскопии патология установлена в 35% случаев. В 58,3% случаев патологические изменения в кишечнике были выявлены только гистоморфологически, что свидетельствует о важности этого метода в диагностике и проведения целенаправленной адекватной терапии при поражении ЖКТ у больных ПА. Дисбиоз кишечника усугубляет клиническое течение ПСА. Выявление значение хронического кишечного воспаления и уточнение его роли в патогенезе ПА, могут оказаться перспективным для выработки новых терапевтических подходов и профилактики заболеваний.

## Литература

1. Агабабова Э.Р. Инфекции при спондилоартритах/ спондилоартропатиях// Российская ревматология. -1998.- №1. -С.14-16.
2. Агабабова Э.Р. Спондилоартриты как объект перспективных научных исследований в ревматологии. Избранные лекции по клинической ревматологии. – М.: Медицина. 2005.-182с.
3. Агабабова Э., Румянцев В, Бунчук Н., Кузин А. Серонегативный спондилоартрит при болезни Крона// Врач. -2002.- №9.-С.12-15.
4. Бадюкин В.В. Место и значение инфликсимаба в комплексной терапии псориаза и псориатического артрита// Трудный пациент.- 2016. -№10.-С. 34-40.
5. Вороненко В.А., Гуляев С.В. Хронические воспалительные поражения кишечника и серонегативные спондилоартриты//Научно-практическая ревматология.-2003.-№5.-С.67-69.
6. Espinoza LR, Van Solingen R, Cuellar ML, Angulo J. Insights into the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis// Am J Med Sci. -2014. Vol.316,-P.271-6.
7. Elewaut D., Granfors K., De Keyser F. et. al. Extra intestinal manifestations of enteropathies: why are the joints involved? // Rheumatology. in.Europe. -2016. -Vol. 26 (1). -P.18-23.
8. Hellivell P, Taylor W. Classification criteria for psoriatic arthritis: results from the CASPAR study. 1th World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference. Stockholm. - 2006; 97.
9. Mielants H., Yeys E.M., Cuvelier C. et. Al. The role of gut inflammation in the pathogenesis of spondyloarthropathies// Acto Clin. Belg., -1996,Vol. 51.-P. 340-349.
10. Mielants H, Yeys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Gyselbrecht L, Elewaut D J. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint// Rheumatology. -1995. Vol.22.-P.2279-84.
11. Ritchlin C.T. The pathogenesis of psoriatic arthritis//Curr Opin. Rheumatol., -2005. Vol.17. P.406-412.
12. Schatteman L, Mielants H, Yeys EM, Cuvelier C, de Vos M, Gyselbrecht L, Elewaut D, Goemaere S. Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopy study//J Rheumatology. -1995.-Vol.22. P.680-83.
13. Yeys E.M., Mielants H. Symposium: Rheumatological manifestation of the enteropathies // Rheumatol/ in Europe. -1997. -Vol.26.1. -P. 4-5.

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Дадабаева Н.А., Мирахмедова Х.Т., Шожалилов Ш.Ш.

*Цель исследования явилось изучить функциональное состояние кишечника у больных ПА. Обследовано 36 больных с псориатическим артритом, из них 54,3% женщин и 45,6% мужчин. Всем больным проводилось общепринятое в ревматологии клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, УЗИ, рентгенографию кистей, стоп, таза. Проводилось колоноскопия с биопсией слизистой кишечника, микробиоценоз кишечника изучали бактериологическим методом. По данным колоноскопии патология установлена в 35% случаев. В 58,3% случаев патологические изменения в кишечнике были выявлены только гистоморфологический, что свидетельствует о важности этого метода в диагностике и проведения целенаправленной адекватной терапии при поражении ЖКТ у больных ПА.*

**Ключевые слова:** псориатический артрит, кишечник, колоноскопия, морфология



## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Джурова Э.Р., Арипова Н.А.

### TIZIMLI SKLERODERMIYADA ERTA ATEROSKLEROZNING ZAMONAVIY BIOMARKYORLARINI DIAGNOSTIK JIHLTLARI

Djuraeva E.R., Aripova N.A.

### CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM AUTOANTIBODIES IN SYSTEMIC SCLERODERMA

Djuraeva E.R., Aripova N.A.

Ташкентская медицинская академия

*Tizimli sklerodermiya (TSD) - bu autoimmun xarakterdagi biriktiruvchi to'qimaning kasalligi bo'lib, uchlik bilan tavsiflanadi: tomirlar shikastlanishi, autoimmunitet (hujayra va gumoral) va to'qimalar fibrozi. TSD da, boshqa tizimli autoimmun kasalliklarda bo'lgani kabi, B-limfotsitlarning surunkali faollashuvi kuzatiladi, bu esa avtoantigenlarga tolerantlikning yo'qolishiga olib keladi. Keng diapazondagi autoantiternalarning (autoantiternalarning) aylanishi TSD ning o'ziga xos xususiyati hisoblanadi. Ehtimol, TSD da autoantigenlarning chiqishi ushbu kasallikka xos bo'lgan vazospastik tomir reaksiyalari fonida yuzaga keladigan ishemiya-reperfuzion to'qimalarning shikastlanishi paytida sodir bo'ladi. TSDda fibrozning dastlabki mexanizmlarida B hujayralari muhim rol o'ynaydi va B hujayralarining surunkali faollashishi antiternalar va fibrogen sitokinlarning ishlab chiqarilishi tufayli sklerodermiya fibrozning rivojlanishi bilan bevosita bog'liq deb hisoblanadi. Ko'p yillik sa'y-harakatlarga qaramay, TSD patogenezida antiternalarning rolini tushuntirish uchun to'liq kontsepsiya hali yaratilmagan.*

**Kalit so'zlar:** tizimli sklerodermiya; antinuklear autoantitana; antitsentromer autoantitana; topoizomerazaga qarshi autoantitana; endoteliyga qarshi antitana

*Systemic scleroderma (SSD) is a disease of the connective tissue of an autoimmune nature, characterized by a triad: vascular lesions, autoimmunity (cellular and humoral) and tissue fibrosis. In SSD, as in other systemic autoimmune diseases, chronic activation of B-lymphocytes is observed, which leads to a loss of tolerance to autoantigens. Circulation of a wide range of autoantibodies (antibodies) is a characteristic feature of SSD. It is possible that the release of autoantigens in SSD occurs with ischemia-reperfusion tissue damage that occurs against the background of vaso-spastic vascular reactions characteristic of this disease. It is believed that B cells play an important role in the initial mechanisms of fibrosis in SSD, and chronic activation of B cells is directly related to the development of scleroderma fibrosis due to the production of antibodies and fibrogenic cytokines. Despite many years of efforts, a complete concept has not yet been created to explain the role of antibodies in the pathogenesis of SSD.*

**Keywords:** systemic scleroderma; antinuclear autoantibodies; anticentromeric autoantibodies; autoantibodies against topoisomerase; antiendothelial antibodies.

Системная склеродермия (ССД) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ), характеризующееся прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов. ССД характеризуется наличием компонентов ядра, цитоплазмы и поверхностных клеточных антигенов в циркуляции антител. Для удобства изложения обширного материала антитела при ССД условно разделены на две подгруппы - специфические, характерные преимущественно для этого заболевания, и неспецифические [9,7]. ССД-специфические антитела представляют собой гетерогенную группу иммуноглобулинов, реагирующих с различными компонентами клеточного ядра, то есть являются антинуклеарными (антинуклеарными) антителами (АНА). ССД характеризуется исключительным набором аутоантигенов-мишеней, локализованных в ядрышках, хроматине и нуклеоплазме. Частота выявления АНА при ССД составляет 90–95% [13]. Их роль в патогенезе заболевания остается малоизученной. Показано, что помимо специфических АНА в крови примерно половины больных ССД циркулируют и другие антинуклеарные антитела, в том числе обнаруживаемые при различных РЗ.

Неспецифические антитела нацелены на такие мишени, как эндотелиальные клетки и фибробласты, функциональные молекулы (различные клеточные рецепторы), белки внеклеточного матрикса, ферменты и др. Антиядерные аутоантитела при ССД считаются наиболее изучены семь, называемые «стандартным профилем». Известно, что 85–95% больных ССД имеют в крови одно из антител этого ряда [11]. К ним относятся антитела к центромерам (АЦА), к топоизомеразе 1 (АТА) и АНА к рибонуклеопротеазе III (ARNP), Th/T0, Pm/Scl, а также антитела к рибонуклеопротеинам (RNP). АНА, тестируемые методом иммунофлуоресценции, называются антинуклеарным фактором (АНФ) [8].

На сегодняшний день имеются убедительные доказательства того, что специфические антитела к ССД являются предикторами прогрессирования заболевания и его исхода. Четкая связь между типом антител, характером органических осложнений и выживаемостью хорошо изучена [6]. Антитела являются более жесткими предикторами исхода и тяжести висцеритов, чем тяжесть поражения кожи (на фоне диффузной и ограниченной форм заболевания) [13]. Эти четкие ассоциации делают тестирование на ан-

титела для диагностики, оценки течения и прогноза незаменимым в современном наблюдении за пациентами с ССД.

В среднем частота выявления АЦА у больных ССД составляет 16–39% и варьирует в разных этнических группах. Приблизительно 30% европеоидов положительны на АЦА, в то время как эта частота ниже среди афроамериканцев и тайваньцев [14].

Топоизомераза 1 рассматривается как возможный аутоантиген [5]. Этот внутриядерный фермент высвобождается во время клеточного апоптоза и обладает способностью связываться с поверхностью фибробластов. В условиях *in vitro* комплекс топоизомеразы 1 с соответствующим антителом, связанным с поверхностью фибробласта, стимулирует адгезию и активацию совместно культивируемых моноцитов. Считается, что активированные мононуклеары выделяют цитокины, которые, в свою очередь, локально стимулируют фибробласты к секреции профибротических медиаторов [2]. Эта теория подтверждается связью (в 100% случаев) АТА с антителами к фибробластам при ССД. Начальные стадии заболевания потенциально обратимы, поэтому ранняя стадия ССД является наиболее перспективной с точки зрения профилактики фиброза. В то же время гетерогенность клинических форм и полиморфизм клинической картины затрудняют своевременную диагностику ССД. Например, синдром Рейно (СР), маркер ССД, встречающийся у 90–95% больных, представляет собой длительное изолированное течение, за много лет до развития других клинических проявлений заболевания, особенно в ограниченной форме. Специальные исследования показали, что наличие АНФ и специфических антител является независимым предиктором развития ССД при болезни Рейно [3]. В то же время у больных с феноменом Рейно (ФР) при наличии специфических антител к ССД и микроангиопатии (выявляемой при капилляроскопическом исследовании) вероятность развития ССД возрастала в 60 раз. При длительном наблюдении почти у 80% этих пациентов развился ССД. Напротив, отсутствие этих показателей практически исключает развитие ССД у лиц с ФР. Многолетние перспективные наблюдения и современные диагностические возможности позволили разработать новые, более чувствительные критерии ССД [12].

Важно, что специфические антитела к ССД появляются уже на самых ранних стадиях - еще до развернутой клинической картины заболевания (в частности, при «изолированном» СР), поэтому их определение имеет диагностическое значение на всех стадиях заболевания, включая ранний. У врача любой специальности следует заподозрить раннюю ССД, если при осмотре или в анамнезе у больного выявляется ФР, особенно в сочетании с отеком кистей, даже если отек возникает периодически. У такого больного необходимо определение АНФ в сыворотке крови. ФР, отек рук и положительный результат теста на АНФ расцениваются как основание для более глубокого обследования, включающего, в первую очередь, консультацию ревматолога и

определение АТА (Scl-70), АЦА и ARNCP-III, а также как видеокapилляроскопия ногтевого ложа (выявляющая расширенные капилляры, уменьшение количества капилляров и другие типичные признаки склеродермической микроангиопатии). При обнаружении хотя бы одного из этих предикторов ССД у пациента с СР и/или отеком кистей диагностируется ранняя склеродермия и он должен находиться под наблюдением ревматолога.

Антиэндотелиальные антитела (АЭАТ) обнаруживаются у 25–85% больных ССД, но их выявляют и при других РЗ. Известно, что при ССД циркуляция АЭАТ связана с тяжелыми сосудистыми нарушениями — выраженным СР, пальцевыми рубцами и язвами, легочной гипертензией, а также легочным фиброзом. Высокие титры АЭАТ ассоциировались с выраженной микроангиопатией по данным капилляроскопии [15]. При действии АЭАТ на поверхности эндотелиальных клеток усиливается экспрессия молекул адгезии и в результате активации увеличивается продукция интерлейкина (IL)-1 [4].

Специфические антитела к ССД появляются на самой ранней стадии заболевания, до развернутой клинической картины заболевания. Ранняя, до развития выраженного фиброза жизненно важных органов, установка диагноза позволяет своевременно определить правильную лечебную тактику; поэтому раннее выявление специфических для заболевания антител имеет большое практическое значение [1]. В связи с их диагностической значимостью и включением в новые классификационные критерии ССД важно ввести в рутинную клиническую практику определение АЦА, АТА и ARNCP III [10].

#### Литература:

1. Aripova N.A, Djurayeva E.R., Nabiyeva D.A., Ganiyeva N.A. Clinical and prognostic characteristics of "Disease-specific" autoantibodies in systemic scleroderma // *Journal of Complementary and Alternative Medical Research*. – 2021. - Vol. 13, №4. – P. 26-38. DOI: 10.9734/JOCAMR/2021/v13i430232.
2. Bhattacharyya S., Wei J., Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities // *Nat Rev Rheumatol*. – 2011. - Vol. 8, №1. – P. 42-54. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.149.
3. Cepeda E.J., Reveille J.D. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance // *Curr Opin Rheumatol*. – 2014. - Vol. 16. – P. 723-732. DOI:10.1097/01.bor.0000144760.37777.
4. Chizzolini C., Brembilla N.C., Montanari E., Truchetet M.E. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis // *Autoimmun Rev*. – 2011. - Vol. 10. – P. 276 - 281. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.09.016.
5. Cipriani P., Marrelli A., Liakouli V. et al. Cellular players in angiogenesis during the course of systemic sclerosis // *Autoimmun Rev*. – 2011. - Vol. 10. – P. 641-646. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.04.016.
6. Koenig M., Joyal F., Fritzler M.J. et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis // *Arthritis Rheum*. – 2015. - Vol. 58. – P. 3902-3912. DOI: 10.1002/art.24038.
7. Kuwana M., Kaburaki J., Mimori T. et al. Longitudinal anal-

ysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* – 2000. - Vol. 43. - P. 1074-1084.

8. Kuwana M., Kaburaki J., Okano Y. et al. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* – 2016. - Vol. 37. – P. 75-83. DOI: 10.1002/art.1780370111.

9. Mahler M., Satoh M., Hudson M. et al. Autoantibodies to the Rpp25 component of the complex are the most common antibodies in patients with systemic sclerosis without antibodies detectable by widely available commercial tests // *J Rheumatol.* – 2014. - Vol. 41, №7. - P. 1334-1343. DOI: 10.3899/jrheum.131450.

10. Shoenfeld Y., Gershwin M.E., Meroni P.L. *Autoantibodies.* 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V. – 2007.

11. Steen V.D., Powell D.L., Medsger T.A. Jr. Clinical correlation and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* – 2015. - Vol. 31. – P. 196-200. DOI: 10.1002/art.1780310207.

12. Steen V.D. Autoantibodies in systemic sclerosis // *Semin Arthritis Rheum.* -2017. - Vol. 35. – P. 35-42. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005.

13. Tanahashi K., Sugiura K., Muro Y., Akiyama M. Disappearance of circulating autoantibodies to RNA polymerase III in a patient with systemic sclerosis successfully treated with corticosteroid and methotrexate // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* - Jun 10, 2014. DOI: 10.1111/jdv.12512.

14. Varga J., Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder // *J Clin Invest.* – 2007. Vol. 117, №3. – P. 557-567. DOI: 10.1172/JCI31139.

15. Walker J.G., Fritzler M.J. Update on autoantibodies in systemic sclerosis // *Curr Opin Rheumatol.* – 2007. - Vol. 19, №6. - P. 580-591. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3282e7d8f9.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Джураева Э.Р., Арипова Н.А.

*Системная склеродермия (ССД) — заболевание соединительной ткани аутоиммунной природы, характеризующееся триадой: поражения сосудов, аутоиммунитета (клеточного и гуморального) и фиброза тканей. При ССД, как и при других системных аутоиммунных заболеваниях, наблюдается хроническая активация В-лимфоцитов, что приводит к потере толерантности к аутоантигенам. Циркуляция широкого спектра аутоантител (антител) является характерным признаком ССД. Возможно, выброс аутоантигенов при ССД происходит при ишемически-реперфузионном повреждении тканей, возникающем на фоне характерных для этого заболевания вазоспастических сосудистых реакций. Считается, что В-клетки играют важную роль в начальных механизмах фиброза при ССД, а хроническая активация В-клеток напрямую связана с развитием склеродермического фиброза за счет продукции антител и фиброгенных цитокинов. Несмотря на многолетние усилия, до сих пор не создана полная концепция, объясняющая роль антител в патогенезе ССД.*

**Ключевые слова:** системная склеродермия; антинуклеарные аутоантитела; антицентромерные аутоантитела; аутоантитела против топоизомеразы; антиэндотелиальные антитела.



## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Джуряева Э.Р., Ганиева Н.А., Ахмедова Ш.Ш.

## COVID-19 BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA REVMAOID ARTRITNING KLINIK-LABORATOR XUSUSIYATLARI

Djurayeva E.R., Ganiyeva N.A., Ahmedova Sh.Sh.

## CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN PATIENTS WITH COVID-19

Djurayeva E.R., Ganiyeva N.A., Akhmedova Sh.Sh.

Ташкентская медицинская академия

*Bu maqolada Covid-19 bilan kasallangan bemorlarda revmatoid artriting klinik-laborator xususiyatlari keltirilgan. Tadqiqot natijasida ma'lum bo'lishicha, COVID-19 bilan kasallangan RA bemorlarida kasallikning rivojlanishi va jarayonning yuqori faolligi tez-tez qayd etilgan, bu o'tkir fazali sinamalarini ko'rsatkichlarining oshishi va shu bilan birga ichki a'zolarining tizimli shikastlanishi bilan bog'liqligi tasdiqlangan. Hozirgi vaqtda autoimmun kasalliklari bo'lgan yoki immunodepressiv dori vositalarini qabul qiladigan bemorlarda COVID infeksiyasini yuqtirish xavfi yuqori ekanligi haqida hech qanday dalil yo'q bo'lsa-da, ammo bunday bemorlar kasallansalar, bu bemorlarda asoratlarning kuchayishi nazariy jihatdan xavfi saqlanib qolmoqda.*

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, Covid-19, koronavirus

*This article presents the clinical and laboratory features of rheumatoid arthritis in patients who underwent COVID-19. As a result of the study, it was revealed that in RA patients who underwent COVID-19, progression of the disease and a high degree of activity of the process were often noted, which was confirmed by an increase in the indicators of acute phase tests, and systemic damage to internal organs was associated. Although there is currently no evidence that patients with autoimmune disorders or those taking immunosuppressive drugs are at greater risk of contracting COVID infection, there remains a theoretical risk of increased complications in these patients if they become infected.*

**Keywords:** rheumatoid arthritis, Covid-19, coronavirus

В конце 2020 г. инфекция SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2), вызвавшая пандемию коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), поразила более 40 млн человек и привела к более чем 1,2 млн летальных исходов [9].

В контексте «ревматологических» проблем COVID-19 следует обратить внимание на то, что у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) неконтролируемое воспаление, иммуносупрессивная терапия, коморбидная патология, генетические и другие факторы потенциально могут приводить к увеличению «чувствительности» к вирусным и бактериальным инфекциям, в том числе к SARS-CoV-2 [6]. Однако данные, касающиеся риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и исходов у пациентов с ИВРЗ, заболевшими COVID-19, противоречивы [5]. Предполагается, что в рамках ИВРЗ именно пациенты с системными (аутоиммунными) заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) составляют группу риска в отношении заболеваемости и тяжелого течения COVID-19, в то время как противовоспалительная терапия, применяемая при ревматоидном артрите (РА), за исключением глюкокортикоидов (ГК) в высоких дозах, не оказывает влияния или может способствовать более «мягкому» течению COVID-19 [7].

В настоящее время установлено, что инфекция SARS-CoV-2, как и другие вирусы, сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональ-

ных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для ИВРЗ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека [8].

Пандемия представляет собой серьезную проблему как для врачей-ревматологов, так и для пациентов, поскольку серьезная инфекция является общепризнанной причиной заболеваемости и смертности от ряда ревматических заболеваний [1].

РА является одним из самых ревматоидных заболеваний, и важно сообщить о его клинических и параклинических данных при заражении COVID-19. РА – это системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением мелких суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита неясной этиологии со сложным аутоиммунным патогенезом [4]. Клиническая картина РА очень вариабельна и представлена широким спектром патологических изменений опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, которые могут стать причиной выраженной функциональной недостаточности, ухудшение качества жизни пациентов и сокращения ее продолжительности [3]. Этиология заболевания на сегодняшний день неизвестна, но можно выделить 3 основных фактора (ревматологическая триада): 1) генетическая предрасположенность; 2) инфекционный фактор; 3) пусковой фактор (переохлаждение, гиперинсоляция, интоксикации, мутагенные медикаменты, эндокринопатии, стрессы и т.д.) [4]. Хотя развитие COVID-19 при

РА еще не описано, можно полагать, что инфицирование SARS-CoV-2 (как и другими вирусами) способно вызывать обострение патологического процесса, а тяжелая патология иммунной системы и сопутствующие коморбидные заболевания – утяжелять течение инфекции [2].

#### **Цель.**

Изучить клинико-лабораторные особенности РА у пациентов, перенесших COVID-19.

#### **Материал и методы исследований.**

Обследовано 43 пациента с достоверным диагнозом РА, согласно критериям Американской коллегии ревматологии и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010, находившихся на стационарном лечении в отделениях ревматологии и кардиоревматологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Среди больных РА было 37 женщин (87%) и 6 мужчин (13%), средний возраст больных ( $M \pm m$ ) составил  $51,16 \pm 9,35$  года, средняя длительность РА –  $15 \pm 9,26$  лет. У всех обследованных больных определяли число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, проводили общую оценку активности заболевания больным (ООАБ) и врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Активность заболевания определялась с помощью индексов DAS28 – СОЭ. По заболеваемостью COVID – 19 пациенты были разделены на 2 группы: I группа – больные РА, через 2-6 месяцев после перенесенного COVID – 19, II группа – больные РА, не перенесшие данное заболевание. Всем пациентам проводилось общеклиническое исследование, объективное исследование, рентгенологическое исследование суставов, иммунологическое исследование и определение ревматоидного фактора (РФ) крови.

#### **Результаты.**

В результате проведенных исследований установлено, что после перенесенного COVID-19 у 68,1% больных РА отмечалось обострение патологического процесса. Клиническими особенностями РА у пациентов I группы в 70% случаев было частое вовлечение в процесс крупных и средних суставов. Продолжительность утренней скованности у больных РА I группы составила  $180,0 \pm 1,6$  минут, в то же время во II группе –  $156 \pm 1,5$  минут. В зависимости от наличия РФ в сыворотке крови у 59 % обследованных больных I группы РА был серопозитивный (среднее значение РФ –  $19,2 \pm 1,4$ ) и у 41% – серонегативный (во II группе эти показатели составили 70% и 30% соответственно). Активность РА согласно индексу DAS28 у пациентов I группы была  $5,13 \pm 0,6$  баллов, что соответствовало III степени, во II группе DAS28 составила  $5,0 \pm 0,8$  баллов, то есть имела место II степень активности. По функциональному классу больные были распределены следующим образом: в I группе 82% больных, во II группе 70% больных имели III функциональный класс, что показало большее нарушение функции суставов после перенесенной вирусной инфекции. Согласно рентгенологическим проявлениям больные I группы были

распределены следующим образом: I стадия выявлена у 23% больных, II – у 64%, III стадия – у 13% больных. Рентгенологические изменения во II группе: I стадия выявлена у 20% больных, II – у 60%, III – у 10%, IV стадия выявлена у 10% больных. По результатам анализа крови у пациентов I группы уровень гемоглобина составил  $92,0 \pm 0,6$  г/л, СОЭ –  $28,6 \pm 0,9$  мм/час по сравнению с показателями во II группе: гемоглобин –  $101,3 \pm 0,3$  г/л; СОЭ –  $20,5 \pm 1,2$  мм/час. Сравнительный анализ уровня СРБ показал более высокие значения у больных I группы ( $35,1 \pm 1,3$ ) по сравнению со II группой (СРБ –  $28,6 \pm 0,9$ ). У 75% пациентов РА I группы кроме суставных проявлений также отмечались системные проявления (ревматоидные узелки – 17%, кардит – 54%, нефрит – 4%).

#### **Выводы.**

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у пациентов РА, перенесших COVID-19, часто отмечалось прогрессирование заболевания и высокая степень активности процесса, что подтверждалось повышением показателей острофазных проб, а также присоединялось системное поражение внутренних органов.

#### **Литература:**

1. Белов Б.С., Каратеев А.Е. COVID-19: новый вызов ревматологам // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, №2. – С. 110–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-110-116.
2. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, №2. С. 123–132
3. Олюнин Ю.А. Ревматоидный артрит. Основной симптом и симптоматическая терапия // Современная ревматология. – 2014. – №4. – С. 54–59.
4. Шыныкулова Ж.А. Ревматоидный артрит // Вестник КазНМУ. – 2013. – Т. 3, №2. – С. 62–64.
5. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry // Ann Rheum Dis. – 2020. – Vol.79, №7. – P. 859–866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
6. Hyrich K.L., Machado P.M. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes // Nat Rev Rheumatol. – 2021. – Vol. 17, №2. P. 71–82. DOI:10.1038/s41584-020-00562-2.
7. Isaacs J.D., Burmester G.R. Smart battles: immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs // Ann Rheum Dis. – 2020. – Vol.79, №8. – P. 991–993. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-218019.
8. Liu Y, Sawalha A.H., Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases // Curr Opin Rheumatol. – 2021. – Vol. 33, №2. – P. 155–162. DOI:10.1097/BOR.0000000000000776.
9. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed: 02.11.2020.

### **КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

Джураева Э.Р., Ганиева Н.А., Ахмедова Ш.Ш.

*В данной статье представлены клинико-лабораторные особенности ревматоидного артрита у больных, перенёсших COVID-19. В результате прове-*



---

денного исследования выявлено, что у пациентов РА, перенесших COVID-19, часто отмечалось прогрессирование заболевания и высокая степень активности процесса, что подтверждалось повышением показателей острофазных проб, а также присоединялось системное поражение внутренних органов. Хотя в настоящее время нет доказательств того, что

пациенты с аутоиммунными нарушениями или принимающие иммунодепрессанты подвергаются большему риску заражения COVID-инфекцией, остается теоретический риск увеличения осложнений у таких пациентов в случае заражения ими.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, Covid-19, коронавирус



**МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА ОСТЕОАРТРОЗНИНГ КЛИНИК КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ**

Жўраева Ҳ.И.

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Жураева Х.И.

**CLINICAL FEATURES OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME**

Juraeva Kh.I.

*Бухоро давлат тиббиёт институту*

*Цель исследования. Оценка клинического течения остеоартроза у больных с метаболическим синдромом (МС). В группе больных с МС частота поражений суставов различной локализации, распространенность синовитов и воспаления были достоверно выше, чем у больных без МС.*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, остеоартроз, коморбидность.

*Purpose of the study. Evaluation of the clinical course of osteoarthritis in patients with metabolic syndrome (MS). In the group of patients with MS, the frequency of joint lesions of various localization, the prevalence of synovitis and inflammation were significantly higher than in patients without MS.*

**Keywords:** metabolic syndrome, osteoarthritis, comorbidity.

**Долзарблиги**

Ҳозирги вақтда бир неча касалликларнинг қўшилиб келиш (коморбидлик) муаммоси алоҳида аҳамиятга эга, чунки бу ҳолатлар асосий касалликнинг кечишига, дори воситалари ҳажмига ва даво натижасига анча таъсир кўрсатади.

Остеоартроз (ОА) буғим касалликлари орасида кенг тарқалган касаллик ҳисобланади. Замонавий маълумотларга кўра катта ёшдаги дунё аҳолисининг 20% мазкур патологиядан азият чекади. Лекин кеч ташхис қўйиш, ва кам са-марали даво улар орасида меҳнатга лаёқатсизлар, ногиронлик ортишига ва ҳаёт сифатининг пасайиши, остеоартрознинг ёш билан боғлиқлиги эса қўшилиб келадиган касалликлар ривожланиши хавфини оширади. [1,2, 6].

Метаболик синдром (МС) ва унинг асосида ётувчи инсулинрезистентлик ҳозирги пайтда терапевтлар диққатини жалб қилмоқди. ОА каби МС тарқалиши ёш ортиб бориши сари кўпайиб бормоқда, аҳоли орасида 25-30% ташқил қилмоқда ва дунёда жиддий муаммога айланмоқда. [4].

МС таркибий қисмларининг ҳар бири юрак қон-томир касалликлари ривожланиш хавфини оширади, уларнинг МС билан бирга қўшилиб келиши ушбу гуруҳ касалликлар ривожланиш эҳтимолини сезиларни даражада оширади.

ОА ва МС ўртасида боғлиқлик борлиги ҳақида маълумотлар мавжуд. [6]. ОА бор беморларда МС бўлса тоғай структурасида сезиларли ўзгаришлар қайд қилинади ва кайталанувчи синовитлар кузатилади [5]. МС нинг бош компоненти абдоминал семизлик висцерал адипоцитлар томонида ҳаддан ташқари кўп миқдорда яллиғланиш цитокинлар ишлаб чиқаришига олиб келади. Кучли оғриқ ва яллиғланиш, айниқса таянч буғимлардаги жисмоний фаолликнинг чекланишига ва кейинчалик семизликнинг кучайиб боришига олиб келади. Шундай қилиб, бир томондан МС ОАни оғирлаштиради, бошқа томондан кучли оғриқ сабабли бемор ҳаракат-

ни чеклайди, бу эса семизликни ва МС кучайишига олиб келади

Текшириш мақсади: МС бор беморларда ОАнинг клиник кечишини баҳолаш.

**Материал ва услублар**

Текшириш ишлари Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази ревма-тология бўлимида 2018-2020 мобайнида ОА билан даволанган 104 та бемор орасида олиб борилди. Беморлар иккита гуруҳга бўлинди: назорат гуруҳини 50 та МС кузатилмаган беморлар, асосий гуруҳни 54 та ОА ва МС бор беморлар ташқил қилди. ОА ташхиси R. Althmann (1995 й.) мезонлари бўйича тасдиқланган. МС халқаро қандли диабет федерацияси (IDF, 2005 й.) томонидан ишлаб чиқилган мезонлар асосида аниқланди: абдоминал семизлик (бел айланаси эркакларда  $\geq 94$  см ва аёлларда  $\geq 80$  см) қуйидаги икки ёки ундан кўп омиллар билан бирга келса: триглицеридлар миқдорининг ошиши  $\geq 1,7$  ммоль/л; юқори зичликдаги липопротеидлар миқдорининг пасайиши эркакларда  $\leq 1,03$  ммоль/л ва аёлларда 1,29 ммоль/л; артериал босим  $\geq 130/85$  мм сим.уст. ёки гипотензив даво олаётган бўлса; наҳорги қондаги глюкоза миқдори ошиши  $\geq 5,6$  ммоль/л ёки олдин аниқланган КД 2 тип.

Буғим синдроми патологик жараёнга қайси буғимлар қўшилган, қайсиси деформацияланган Ричи индекси ёрдамида аниқланди. Лаборатор маълумот-лардан эритроцитларнинг чўкиш тезлиги (ЭЧТ) ва С-реактив оқсил (СРО) баҳоланди.

**Натижа ва муҳокамалар**

Олинган маълумотлар натижасига кўра МС бор беморларда энг кўп тизза буғими (49та беморда ёки 90,7%) ва сон-чаноқ буғими (31та беморда, ёки 56,1%), назорат гуруҳида эса ушбу гуруҳ буғимлари камроқ зарарланганлиги (тизза 28 беморда, ёки 56%, сон-чаноқ -12 та беморда, ёки 24%) аниқланди (1-жадвал).

Пастки мучалар буғимлари зарарланиши асосий гуруҳдаги 54 та (100%) беморда, назорат гуруҳидагиларда эса фақат 38та (76%) беморда кузатилди.

МС бор беморларда Юқори мучалар буғимлари зарарланиши 22та беморда (40,7%), назорат гуруҳидаги беморларда эса 13та беморда (26%) учради.

МС бор беморларда пастки мучалар буғимлари деформацияси кўпроқ тизза-товон буғими 11та (20,4%) асосий гуруҳда ва 3та (4%) назорат гуруҳи-

да, тизза буғими 39 та беморда (72,2%) асосий гуруҳда ва 11та (22%) назорат гуруҳида қайд қилинди. Асосий гуруҳдаги беморларда юқори ва пастки мучалар буғимлари деформацияси йиғиндиси кўрсаткичи ҳам юқори эканлиги аниқланди. (2-жадвал).

**1-Жадвал**

**Буғимлар зарарланишининг жойлашувига қараб тарқалиши**

Буғимлар	Назорат гуруҳи		Асосий гуруҳ	
	абс	%	абс	%
Елка	12	24	17	31,5
Тирсак	4	8	9	16,7
Билак-панжа	1	2	5	9,3
Қўл-бармоқ	2	4	8	14,8
Панжа проксимал фалангалараро	9	18	15	27,7
Панжа дистал фалангалараро	11	22	16	29,6
Юқори мучалар	13	26	22	40,7
Сон -чаноқ	12	24	31	57,4
Тизза-товон	6	12	16	29,6
Тизза	28	56	49	90,7
Оёқ панжалари	1	2	7	12,9
Товон проксимал фалангалараро	2	4	6	11,1
Товон дистал фалангалараро	2	4	5	9,3
Пастки мучалар	38	76	54	100

**2-Жадвал**

**Буғимлар деформациясининг жойлашувига қараб тарқалиши**

Буғимлар	Назорат гуруҳи		Асосий гуруҳ	
	абс	%	абс	%
Елка	-	-	-	-
Тирсак	-	-	-	-
Билак-панжа	1	2	4	7,4
Қўл-бармоқ	-	-	2	3,7
Панжа проксимал фалангалараро	-	-	5	9,3
Панжа дистал фалангалараро	-	-	2	3,7
Юқори мучалар	1	2	7	12,9
Сон -чаноқ	-	-	-	-
Тизза-товон	2	4	11	20,4
Тизза	11	22	39	72,2
Оёқ панжалари	-	-	-	-
Товон проксимал фалангалараро	-	-	-	-
Товон дистал фалангалараро	-	-	-	-
Пастки мучалар	12	22	41	75,9

Асосий гуруҳдаги беморларда яллиғланишининг ўткир босқичи кўрсаткичлари ЭЧТ ва С-реактив оқсил даражаси баҳоланганда назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан юқорилиги аниқланди. (3-жадвал).

**Хулоса.** Шундай қилиб, метаболик синдром остеоартроз клиник кечишига салбий таъсир кўрсатади.

ОАли беморларда МСни коррекция қилиш нафақат қандли диабетни олдини олади, дислипидемияни коррекция қилиш ва юрак қон-томир касалликлари ривожланиш хавфи ва оғриқ синдроми интензивлиги камайиши ва ОАни даволаш самарадорлигини ошишига олиб келади.

**3-жадвал**

**Яллиғланишнинг ўтқир босқичи кўрсаткичлари**

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи	Асосий гуруҳ	p
ЭЧТ мм/соат	13,1±0,23	18,2±0,26	<0,001
СРО мг/л	7,2±0,54	14,9±0,46	<0,001

**Адабиётлар**

1. Бальжинимаева, С. Б. Висцеральное ожирение у больных сахарным диабе-том 2 типа / С. Б. Бальжинимаева, А. Н. Цыренжапова, Д. Д. Рабданова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015.- Т. 5. № 5.

2. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревмати-ческие заболевания - проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):169-182. doi:10.15690/vgramn.v70i2.1310

3. Соловьева И.В., Стребкова Е.А., Алексеева Л.И., Мкрту-мян А.М. Влияние снижения массы тела на клинические проявления остеоартроза коленных суставов. Ожирение и метаболизм. 2014;11(4):41-47.

4. Varanova AV. Adipokine genetics: Unbalanced protein secretion by human adipose tissue as a cause of the metabolic

syndrome. Russian Journal of Genetics. 2008;44(10):1338-1355. doi:10.1134/s1022795408100050

5. Orellana C, Navarro N, Vázquez I, Moreno M, Galisteo C, Gratacós J, Larrosa M. Association Between Metabolic Syndrome And Synovitis In Patients With Knee Osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2011;19(1):S142. doi:10.1016/S1063-4584(11)60333-6

6. Wenham CYJ, Grainger AJ, Conaghan PG. The role of imaging modalities in the diagnosis, differential diagnosis and clinical assessment of peripheral joint osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2014;22(10):1692-1702. doi:10.1016/j.joca.2014.06.005

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА ОСТЕОАРТРОЗНИНГ КЛИНИК КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ**

*Жўраева Ҳ.И.*

*Текшириш мақсади МС бор беморларда ОАнинг клиник кечишни баҳолаганда МС бор беморлар гуруҳида буғимлар зарарланиши частотаси, синовитлар тарқалиши ва яллиғланиш МС йўқ беморларга нисбатан кўп учради.*

**Калит сўзлар:** *метаболик синдром, остеоартроз, коморбидлик.*



## РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА ГЕПАТИТ В РИВОЖЛАНИШИ ВА КЕЧИШИДА ИЛ-6НИНГ О'РНИ

Zakirxodjayev Sh.Ya., Narziyev N.M., Saidrasulova G.B.

## THE ROLE OF IL-6 IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF HEPATITIS B IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Zakirkhodjayev Sh.Ya., Narziyev N.M., Saidrasulova G.B.

## РОЛЬ ИЛ-6 В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ГЕПАТИТА В У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Закирхаджаев Ш.Я. Нарзиев Н.М., Саидрасулова Г.Б.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi*

*Rheumatoid arthritis (RA) is a disorder with altered immunologic function and increased risks of infection, while the association between HBV and RA remains largely unknown. Various cytokines, including interleukin 6 (IL-6) cytokines, may be involved in the pathogenesis of hepatitis B and RA disease. IL-6 consists of 184 amino acids, and the gene is located on chromosome 7p21. For healthy people, the serum levels of IL-6 are very low. However, irregular more production in IL-6 levels has been reported in rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, hepatitis B, and chronic inflammatory diseases. IL-6 is also important in hepatitis B virus replication and disease progression. This article will be present recent research on the role of IL-6 in the development of hepatitis B disease, hepatitis B virus infection, and replication, and evaluate the polymorphisms associated with the development of hepatitis B disease.*

**Keywords:** hepatitis B; hepatitis B virus; IL-6

*Ревматоидный артрит (РА) представляет собой заболевание с измененной иммунологической функцией и повышенным риском инфицирования, в то время как связь между ВГВ и РА остается в значительной степени неизвестной. Различные цитокины, в том числе цитокины интерлейкина 6 (ИЛ-6), могут быть вовлечены в патогенез заболевания гепатитом В и РА. ИЛ-6 состоит из 184 аминокислот, а ген расположен на хромосоме 7p21. У здоровых людей уровни ИЛ-6 в сыворотке крови очень низкие. Тем не менее, неравномерное повышение уровня ИЛ-6 было зарегистрировано при ревматоидном артрите, воспалительных заболеваниях кишечника, гепатите В и хронических воспалительных заболеваниях. ИЛ-6 также важен для репликации вируса гепатита В и прогрессирования заболевания. В этой статье будут представлены последние исследования роли ИЛ-6 в развитии заболевания гепатитом В, инфицировании вирусом гепатита В и репликации, а также оценены полиморфизмы, связанные с развитием заболевания гепатитом В.*

**Ключевые слова:** гепатит В; вирус гепатита В; ИЛ-6;

Ревматоид артрит (РА) bu immun funksiyaning bo'lib, RA bilan og'rigan bemorlarda bakterial va virusli infeksiyalarning bir necha turlarini yuqtirish xavfi ortadi. Immunomodulyator terapevtik vositalarni qabul qilgan bemorlarda HBVning reaktivatsiyasi jigar yetishmovchiligiga va hattoki, o'limga olib kelishi mumkin bo'lsada, HBV infeksiyasi va RA bilan bog'liq ko'p jihatlar noma'lumligicha qolmoqda. Shuni ta'kidlash joizki, IL-6 ingibitori (Tosilizumab) qabul qilgan RA bemorlarida, TNF-alfa ingibitorlarini qabul qilgan bemorlarga nisbatan juda kam holatlarda HBV reaktivatsiyasi kuzatilgan. Bundan tashqari, Tosilizumabning nima uchun HBV reaktivatsiyasidan himoya qilishi no'malumligicha qolmoqda.

O'tkir HBV assosirlangan artritis poliartritik sindrom bilan namoyon bo'ladi va o'zining simmetrikligi bois RAga o'xshaydi. Poliartritik sindrom dermatologik belgilar bilan birgalikda kasallikning prodromal davrida gepatitning sariqlik fazasidan bir oycha oldin uchraydi va gepatit boshlanganicha yo'qolib ketadi.

RA hamda gepatit B kasalligida IL-6ning miqdori sog'lom aholiga nisbatan baland bo'lishi aniqlangan, quyida gepatit B kasalligida IL-6ning ahamiyati haqida ma'lumot beriladi.

Bugungi kunda har yili yer yuzida 1,5 mlnga yaqin insonda gepatit B virusining yuqtirilish holatlari qayd etiladi. 2019 yili butun yer yuzida 296 mln inson surunkali gepatit B kasalligidan aziyat chekishi qayd etilgan (Butun dunyo sog'liqni saqlash tashkiloti, 2021). Janubiy Osiyo va Afrikaning Sahroi-Kabirida gepatit Bga chalinganlar soni nisbatan yuqoriligi va ushbu regionlarda insonlar bolalikdan yoki perinatal davrda ushbu kasallikni yuqtirishi o'tkazilgan kogort tadqiqotlarda aniqlangan. Gepatit Bning 10ga yaqin genotiplari borligi ma'lum, va ushbu genotiplar o'zining aniq geografik o'rniga hamda o'ziga xos mutantlariga ega. Bemorlarda genotiplarga mos holda turlicha patogenez va klinik ko'rinishlar xilma-xilligi namoyon bo'ladi.

Gepatit B tibbiyotning asosiy va muhim muammolaridan biri bo'lib, gepatit B virusi (HBV) keltirib chiqaruvchi va hayot uchun xavfli bo'lgan jigar infeksiyon kasalligidir. HBV infeksiyasi o'tkir gepatit, surunkali gepatit, jigar yetishmovchiligi, jigar sirrozi va gepatosellulyar karsinoma kabi ko'plab klinik oqibatlariga olib kelishi mumkin. Ushbu oqibatlar HBVning jigar hujayralariga to'g'ridan-to'g'ri ta'siri ostida yuzaga kelmasdan, organizm immun tizimining javobi natijasida kasallikning rivojlanishi va kechishiga ta'sir

ko'rsatadi [1]. Sitokinlar gepatotsitlar funksiyalarini tartibga solishda ishtirok etadi va HBV infeksiyasining immunopatogenezida muhim ro'l o'ynaydi [2]. Ushbu sitokinlar orasida HBV infeksiyasida interleykin 6 (IL-6) ning ishtiroki alohida ahamiyatga ega. IL-6 184 ta aminokislotadan tuzilgan bo'lib, uning geni 7p21 xromosomasida joylashgan. Ushbu sitokin pleyotropik bo'lib, u turli xil hujayralar tomonidan ishlab chiqariladi va ko'plab biologik jarayonlarda ishtirok etadi [3]. IL-6 o'zining biologik funksiyalarini 2 xil retseptorlar orqali amalga oshiradi: IL-6 retseptori (IL-6R) va gp130. IL-6R ikki xil shaklda transmembrana IL-6 retseptori va eruvchan IL-6 retseptori (e-IL-6R) ko'rinishida uchraydi. Transmembrana IL-6 organizmning bir nechta hujayralari, jumladan, gepatotsitlarda va ba'zi leykositlarda mavjud. Aksincha, e-IL-6R sitoplazmadan tashqari butun organizmda mavjud. e-IL-6Rning ikkita asosiy mexanizmi mavjud: transmembrana IL-6ning proteolitik parchalanishi va birlashtirilgan IL-6R mRNK ning sitozol domenlarisiz muqobil ravishda transkripsiyasi. Shunday qilib, e-IL-6Rning mavjudligi va gp130ning o'ziga xosligi, IL-6ga sezuvchan hujayralar ko'lamini kengaytiradi. IL-6R IL-6 bilan birlashganida, gp130ning gomodimerlari induksionlanadi va yanus-kinaza (JAK) faollanadi. JAK bu signal o'tkazuvchi va u transkripsiya signal yo'li 3ni faollashtiradi (STAT3). IL-6ning regenerativ yoki yallig'lanishga qarshi faolligi bevosita klassik signal o'tkazish orqali, yallig'lanish oldi reaksiyalari esa trans-signal yo'li orqali amalga oshiriladi.

**Gepatit Bda IL-6ning miqdori.** Autoimmun va surunkali yallig'lanishli kasalliklar kabi turli holatlarda IL-6 miqdorining yuqori bo'lishi tasdiqlangan [4]. Ko'plab tadqiqotlarda, qon zardobidagi IL-6 miqdori gepatit B bemorlarida sog'lom nazorat guruhiga nisbatan yuqoriligi aniqlangan. Boshqa tadqiqotlarda, HBV oqsili IL-6 ekspressiyasini NF- $\kappa$ B yo'li orqali oshirishi mumkinligi to'g'risida aytib o'tilgan [5]. Bundan tashqari, IL-6ning ortiqcha ekspressiyasi orqali yallig'lanish yoki o'sma bilan bog'liq qo'shimcha signal yo'llarining faollashishi oqibatida gepatit Bning faollashishi va jigar sirrozi yoki gepatosellulyar karsinomaga olib kelishi mumkin.

Odatda, immun kompetent hujayralardan, mesenximal, endotelial, fibroblast va epitelial hujayralardan patogen yuqtirilgan hujayralar shikastlanishida patogen-assosirlangan molekulyar yo'nalish (PAMP) orqali patogen reseptorlarni tanish (PRR) va noinfeksion hujayra yallig'lanishlaridagi yoki o'layotgan hujayralardan ajralib chiqqan molekulyar yo'nalish (DAMP) IL-6 ishlab chiqarilishini stimullaydi. Ko'p sonli tadqiqot natijalarida gepatit B bemorlarining qon zardobida IL-6 miqdorining ortishi, butun organizm uchun ogohlantiruvchi signal vazifasini o'tashi ta'kidlangan [6]. Shunday qilib, HBV bilan bog'liq kasalliklar rivojlanishida IL-6 muhim markerlardan biri sanaladi. IL-6 miqdori surunkali gepatit B kasalligida sog'lom insonlarga nisbatan ancha baland bo'ladi [7], biroq, jigar sirrozi yoki gepatosellulyar karsinomada esa IL-6 miqdori surunkali gepatit Bga nisbatan yanada balandligi aniqlangan [8]. Oxirgi vaqtlarda, surunkali gepatit Bning o'tkir avj olish avrida IL-6ning o'rni borligi aytib o'tilmoqda. Surunkali gepatit B o'tkir avj olganidan so'ng qon zardobidagi IL-6ning

past miqdori HBeAg antigenining seroconvensiyasining ortishiga olib keladi [9]. HBeAg serokonvensiya, qon zardobidagi HBeAg serokonvensiyaning kamayishi va anti-HBeAg antitela paydo bo'lishi kasallikning immun-faol fazasidan nofaol fazaga o'tganligini ko'rsatadi. Bundan tashqari, IL-6 ga qo'shimcha tarzda HBV genotiplarining qo'shilib kelishi, HBV DNK miqdori, IL-10 va ALT miqdori surunkali gepatit Bning o'tkir avj olishi uchun foydali prediktor marker bo'ladi [10].

**Gepatit B rivojlanishida IL-6 ekspressiyasining o'rni.** Klinik va epidemiologik tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, yallig'lanish jarayoni o'sma holatlarining dastlabki paydo bo'lishi va rivojlanishida asosiy, muhim o'rin egallaydi. Jumladan, gepatosellulyar karsinoma keltirib chiqarishda infeksiya agentlar ya'ni gepatotropik viruslar qisman trigger hisoblanadi, hamda gepatosellulyar karsinoma yallig'lanishga bog'liq o'sma holatiga yaqqol misol bo'ladi. Bundan tashqari, IL-6 o'smalarda yallig'lanish jarayonlarini bog'lab beruvchi ko'priq sifatidagi molekulalardan biri hisoblanadi. MyD88ga bog'liq IL-6 ishlab chiqarilishi, kimyoviy kancerogen dietilnitrozamin (DEN) yordamida sichqonlarda tadqiqot olib borilgan. IL-6 miqdorining kamayishi DENga bog'liq jigar o'smasini to'liq ingibirlaydi. DEN ta'sirida tollga o'xshash retseptorlar (TLR) orqali faollashgan makrofaglardan turli makromolekulalar ajralishi gepatotsitlarni nekroziga sabab bo'ladi. O'z navbatida, TLR MyD88 ni faollashtirib yadroda NF- $\kappa$ B ning translokatsiyasi va IL-6 induksiyasi ga sabab bo'ladi. Shunday qilib, TLR-MyD88-NF- $\kappa$ B-IL-6 signal yo'li jigarda o'sma paydo bo'lishida asosiy o'rinni egallaydi.

**Gepatit B infeksiyasida IL-6ning ahamiyati.** HBV qon zardobidagi IL-6 miqdoriga bevosita ta'sir ko'rsatadi. Aksincha, IL-6 HBVning gepatotsitlar ichiga kirishiga bevosita ko'maklashadi. Biroq, IL-6 HBV-spetsifik retseptorlarini kamaytirishi orqali HBVning gepatotsitlarga kirishini ingibirlaydi degan qarama-qarshi fikrlar ham mavjud [11]. IL-6 yana HBV replikasiyasini ham ingibirlash xususiyatiga ega. Bundan tashqari, ba'zi manbalarda, IL-6 gen polimorfizmi HBV infeksiyasi bilan uzviy bog'liqligi keltirilgan.

**IL-6 yordamida HBV kirishi.** HBV infeksiyasi uchun trop hujayralar bu-gepatotsitlardir. HBV infeksiyasining patogenez va davolash to'g'risida ko'plab tadqiqotlar amalga oshirilgan bo'lishiga qaramay, ushbu patogenlarning gepatotsitlarga qanday invaziya bo'lishi haqida ma'lumotlar yetarli emas. Gepatotsitlarga HBV infeksiyasi kirishining asosiy jarayonlari quyidagicha: HBV gepatotsit hujayrasi yuzasidagi o'xshashligi kam bo'lgan proteoglikanlar bilan bog'lanadi, keyin o'xshashligi yuqori bo'lgan retseptorlar hujayra ichiga kirishning erta bosqichida ishtirok etishadi, va nihoyat, virus hujayra membranasi bilan birlashib endositoz jarayoni yordamida hujayra ichiga kiradi. Hujayra omillari, yuqori o'xshashlik bog'laridan iborat bo'lsada, hujayra ichiga erta bosqichda kirish jarayoni yaqinda o'z tasdig'ini topgan. Galun va boshqalar, IL-6 HBVning rivojlanishini stimullovchi, IL-6 HBVning hujayra ichiga kirishi uchun potensial mediator bo'lishi mumkinligini inson-sichqon ximerlari yordamida ko'rsatib berishdi. HBV konvert oqsilining (21-47) preS segmenti gepatotsit hujayralari

retseptorlari bilan bog'lanadi. Bundan tashqari, Neurath va boshqalarning olib borgan tadqiqotlarida, IL-6ning aksariyati (92,8%) preS (21-47)-selluloza hosilalariga adsorblanishi va HBV-hujayralarining o'zaro ta'sirida muhim rol o'ynashi aniqlangan. HBV ning hujayralar bilan birlamchi o'zaro ta'siri, dastlab IL-6 va HBV konvert oqsilining preS1 segmenti o'rtasidagi o'zaro uzviy ta'sir orqali amalga oshiriladi. IL-6 hujayra yuzasiga birikkan va kamida bitta proteoglikandan iborat boshqa ajraladigan PI-PLC komponentlari uchun HBV retseptorlari sifatida ishlaydi. IL-6 va HBV konvert oqsillari o'rtasidagi bilvosita o'zaro ta'sirlarning mavjudligini aniqlash maqsadida immunopresipitatsiya amalga oshirildi. Natijalar shuni ko'rsatadiki, inson IL-6si HBV konvert oqsilining preS segmenti bilan bevosita bog'lanish mavjud emas. Bundan tashqari, sIL-6R va eruvchan gp130 kabi eriydigan IL-6 retseptor komponentlari alohida yoki IL-6 bilan birgalikda preS bilan bog'lanmaydi. Biroq, boshqa tadqiqotlarda qarama-qarshi xulosalar keltirilgan. Boshqa bir tadqiqotda, IL-6 HBVning hujayra ichiga kirishini to'xtatishi haqida fikrlar keltirilgan. Bu fikrlar esa avvalgi tadqiqotlarda keltirilmagan. Natriy tauroxolat kotransport polipeptid (NTCP) HBVga xos retseptor sifatida tan olingan bo'lib, ko'p transmembrana tashuvchisi hisoblanadi va asosan jigarda ifodalanadi va HBV konvert oqsili preS1 segmentining N-terminal qismi bilan bog'lanadi. Ma'lumki NTCP IL-6 miqdorini juda kuchli kamaytiradi. Shunday qilib IL-6 HBVning gepatotasitlarga kirishida NTCPni kamaytirib ishtirok etadi. Demak, IL-6 HBVni gepatotasitlarga kirishida nisbiy ahamiyat kasb etadi.

Shunday qilib, gepatit B bilan kasallangan bemorlarning qon zardobida IL-6 miqdori oshishi kuzatiladi. Uzoq vaqt mobaynida IL-6ning jigar hujayralariga ta'siri natijasida jigarning shikastlanishi rivojlanib boradi va nihoyat, gepatosellular karsinoma rivojlanishiga omil bo'lib hisoblanadi. Gepatit B bilan bog'liq IL-6 signal transduksiyasini ingibirlash orqali gepatosellular karsinomani innovatsion terapevtik davolab oldini olish mumkin. Hozirda, IL-6Rni neytrallovchi monoklonal antitelalar-Tosilizumab tizimli yuvenil idiopatik artritlarda, revmatoid artritda va Kastleman kasalligida davo maqsadida qo'llaniladi. Tosilizumab RA bemorlarida HBV reaktivatsiyasiga olib kelishi pastligi sababli hamda, yuqoridagi ma'lumotlarimizdan shuni aytishimiz mumkinki, IL-6 ham gepatit B davosidagi o'rni muhimligini inobatga olgan holda e'tibordan chetda qolmasligi lozim.

#### Adabiyotlar

1. Balmasova IP, Yushchuk ND, Mynbaev OA, Alla NR, Malova ES, Shi Z, Gao CL: Immunopathogenesis of chronic hepatitis b. *World J Gastroenterol* 2014;20:14156-14171.
2. Li X, Liu X, Tian L, Chen Y: Cytokine-mediated immunopathogenesis of hepatitis b virus infections. *Clin Rev Allergy Immunol* DOI:10.1007/s12016-014-8465-4.

3. Rincon M, Irvin CG: Role of il-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci* 2012;8:1281-1290.
4. Tanaka T, Kishimoto T: The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res* 2014;2:288-294.
5. Luo MX, Wong SH, Chan MT, Yu L, Yu SS, Wu F, Xiao Z, Wang X, Zhang L, Cheng AS, Ng SS, Chan FK, Cho CH, Yu J, Sung JJ, Wu WK: Autophagy mediates hbx-induced nuclear factor-kappab activation and release of il-6, il-8, and cxcl2 in hepatocytes. *J Cell Physiol* 2015;230:2382-2389.
6. Yang Y, Li S, Yang Q, Shi Y, Zheng M, Liu Y, Chen F, Song G, Xu H, Wan T, He J, Chen Z: Resveratrol reduces the proinflammatory effects and lipopolysaccharide-induced expression of hmgb1 and tlr4 in raw264.7 cells. *Cell Physiol Biochem* 2014;33:1283-1292.
7. Zhang F, Yao S, Zhang M, Yuan J, Chen X, Zhou B: Roles of circulating soluble interleukin (il)-6 receptor and il-6 receptor expression on cd4+ t cells in patients with chronic hepatitis b. *Int J Infect Dis* 2011;15:e267-271.
8. Tang S, Liu Z, Zhang Y, He Y, Pan D, Liu Y, Liu Q, Zhang Z, Yuan Y: Rather than rs1800796 polymorphism, expression of interleukin-6 is associated with disease progression of chronic hbv infection in a chinese han population. *Dis Markers* 2013;35:799-805.
9. Pan CJ, Wu HL, Kuo SF, Kao JH, Tseng TC, Liu CH, Chen PJ, Liu CJ, Chen DS: Serum interleukin 6 level correlates with outcomes of acute exacerbation of chronic hepatitis b. *Hepatol Int* 2012;6:591-597.
10. Wu HL, Kao JH, Chen TC, Wu WH, Liu CH, Su TH, Yang HC, Chen DS, Chen PJ, Liu CJ: Serum cytokine/chemokine profiles in acute exacerbation of chronic hepatitis b: Clinical and mechanistic implications. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1629-1636.
11. Bouezzedine F, Fardel O, Gripon P: Interleukin 6 inhibits hbv entry through ntcp down regulation. *Virology* 2015;481:34-42.

#### REVMATOIDLI ARTRITLI BEMORLARDA GEPATIT B RIVOJLANISHI VA KECHISHIDA IL-6NING O'RNI

Zakirxodjayev Sh.Ya., Narziyev N.M., Saidrasulova G.B.

*Revmatoid artrit (RA) immunologik funksiyaning o'zgarishi va infeksiya xavfini oshiradigan kasallik bo'lib, gepatit B virusi va RA o'rtasidagi bog'liqlik hali ham nomalum. Gepatit B va RA kasalligining patogenezida turli sitokinlar, shu jumladan, interleykin 6 (IL-6) sitokini ham ishtirok etishi mumkin. IL-6 184 ta aminokislotalardan iborat bo'lib, gen 7p21 xromosomasida joylashgan. Sog'lom insonlar uchun IL-6ning zardobdagi miqdori juda past bo'ladi. Biroq, IL-6 miqdori revmatoid artrit, ichak yallig'lanish kasalligi, gepatit B va surunkali yallig'lanish kasalliklarida tartibsiz ravishda oshishi kuzatiladi. IL-6 ham gepatit B virusi replikatsiyasida va kasallik rivojlanishida muhim ahamiyatga ega. Ushbu maqolada gepatit B kasalligining rivojlanishida, gepatit B virusi yuqishi va replikatsiyasida IL-6 ning o'rni haqidagi so'nggi tadqiqotlarni taqdim etish va gepatit B kasalligining rivojlanishi bilan bog'liq bo'lgan polimorfizmlarni baholashga qaratilgan.*

**Kalit so'zlar:** gepatit B; gepatit B virusi; IL-6;

**LESION OF THE URINARY TRACT IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

Karimjanov I.A., Dinmuxammadiyeva D.R., Madaminova M.Sh., Iskanova G.X., Egamberdiyev S.B.

**ЮВЕНИЛ ИДИОПАТИК АРТРИТДА СИЙДИК АЖРАТИШ ЙЎЛИНИНГ ЗАРАРЛАНИШИ**

Каримжанов И.А., Динмуксаммадиева Д.Р., Мадаминова М.Ш., Исканова Г.Х., Эгамбердиев С.Б.

**ПОРАЖЕНИЕ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ**

Каримжанов И.А., Динмуксаммадиева Д.Р., Мадаминова М.Ш., Исканова Г.Х., Эгамбердиев С.Б.

*Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan*

*Болезни суставов у детей являются актуальной проблемой педиатрии. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)- это часто встречаемое хроническое воспалительное заболевание суставов у детей, на развитие которого влияют различные факторы. Заболевание может поражать детей любого возраста, характеризуется длительным прогрессирующим течением, приводящим к развитию контрактур и потере функции суставов.*

**Ключевые слова:** Ювенильный идиопатический артрит, симметричный хронический артрит, ятрогенные поражения, контрактура, гломерулонефрит, вторичный амилоидоз почек, острый или хронический интерстициальный нефрит.

*Bolalardagi bo'g'im kasalliklari pediatriyaning dolzarb muammosidir. Yuvenil idiopatik artrit (YIA) turli omillar ta'sirida bolalarda keng tarqalgan surunkali yallig'lanish bo'g'im kasalligidir. Kasallik har qanday yoshdagi bolalarga ta'sir qilishi mumkin, uzoq davom etadigan progressiv kechishi bilan tavsiflanadi, bo'g'imlari kontrakturasi rivojlanishiga va bo'g'imlarning funktsional buzilishiga olib keladi.*

**Калит so'zlar:** yuvenil idiopatik artrit, nosimmetrik surunkali artrit, yatrogen buzilishlar, kontraktura, glomerulonefrit, ikkilamchi buyrak amiloidozi, o'tkir yoki surunkali interstitsial nefrit.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a destructive and inflammatory joint disease with unknown etiology, complex immunoaggressive pathogenesis, characterized by symmetrical chronic arthritis, systemic damage to internal organs, leading to disability in sick children [1]. In this regard, the problem of increasing the effectiveness of therapy for this disease is extremely relevant, both from the point of view of scientific and practical pediatrics. The main risk factors for reduced life expectancy in JIA are cardiovascular diseases, damage to the kidneys, gastrointestinal tract, infections, and lymphomas [3]. Kidney pathology occurs in JIA with a high frequency - from 57 to 73% according to different authors [8]. With JIA, glomerulonephritis, secondary amyloidosis of the kidneys, acute or chronic interstitial nephritis, papillary necrosis, pyelonephritis, and vasculitis of the renal vessels can be observed. In some patients with JIA, kidney damage determines the disease prognosis and outcome [4]. As you know, rheumatoid arthritis is a systemic disease in which a variety of organs can be affected. In many cases, the kidneys are affected. Kidney damage in rheumatoid arthritis is the most common cause of death from this disease [6]. It is customary to distinguish between kidney damage associated directly with rheumatoid arthritis, and iatrogenic lesions, that is, associated with the treatment of the disease, with the influence of drugs. Quite often, the treatment of juvenile rheumatoid arthritis accelerates or provokes kidney damage. Immunosuppressants and glucocorticoids reduce kidney function, leading to kidney disease [5]. Almost all drugs used for JIA can cause kidney damage. This is due to their direct nephrotoxic action or through the body's immune response mechanisms [7]. To assess the severity of kidney damage in autoimmune diseases, it is recommended to use the index of

chronicity as an additional indicator. With a high chronicity index, kidney changes are irreversible, immunosuppressive therapy is ineffective, which is considered a poor prognostic sign. Changes in the kidneys are usually diffuse in nature with an outcome in chronic renal failure and renal amyloidosis [11]. All this dictates the need for early diagnosis, prognosis and prevention of kidney complications in juvenile rheumatoid arthritis. Kidney damage in JIA occupies a special place among other systemic manifestations of this disease and has a significant impact on the prognosis of the disease, approaches to its therapy, and outcome [9]. According to various authors, renal pathology occurs in 20-75% of patients with this disease [10]. In terms of the frequency of kidney damage, JIA ranks third among rheumatic diseases, second only to such diseases as SLE and SV. The structure of rheumatoid nephropathy is diverse and includes changes that are either pathogenetically associated with the disease itself (secondary amyloidosis, glomerulonephritis, tubulointerstitial nephritis (TIN)), or as an extra-articular manifestation (renal vasculitis), or associated with the use of various drugs for its treatment. Changes in the kidneys are characterized by the early appearance of unstable leukocyturia and slight proteinuria and hematuria, which are more often observed at the onset of the disease or during its exacerbation and are associated with the activity and severity of JIA [2].

**The aim of this study** was to study the frequency and nature of kidney damage in patients with juvenile rheumatoid arthritis.

**Materials and methods of research.**

To determine the nature of kidney damage in patients with juvenile rheumatoid arthritis, a study was conducted, which included a survey of 55 children and



an in-depth clinical, anamnestic and laboratory-instrumental examination of children with JIA. Was conducted blood analysis as well as urinalysis, ultrasound diagnosis of kidney and joints. The studies were carried out on the basis of the cardio-rheumatological department of the 1st TMA clinic. Of the 55 patients, 37 (67.3%) were boys and 18 (32.7%) were girls aged 2 to 16 years (mean age  $11.2 \pm 0.8$  years). The duration of the disease ranged from 3 months to 8 years. Boys predominated among the patients examined by us depending on gender. Among the patients examined by us, more than half were children with a disease period of up to 1 year, more than 5 years the disease period was in 2 observed children. The timing of diagnosis ranged from 4 months to more than 2 years. The diagnosis was made according to the criteria of the American Rheumatological Association (F.C. Arnett, 1988).

### Results

Despite the sufficient clarity of the criteria for early diagnosis of JIA, it took more than a year to diagnose the disease in the patients we observed in more than a third of cases, and only 13 (15.5%) patients were diagnosed in a timely manner. Considering the aggressive course of JIA, the timing of the diagnosis is of great importance, because Early treatment determines the prognosis of the disease. The diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis was based on the JIA classification criteria of the American College of Rheumatology. All patients were divided into three groups according to generally accepted signs of JIA activity. We analyzed the frequency of occurrence of diagnostic clinical criteria for JIA among the examined groups of patients; for the absolute majority of the patients examined by us, such criteria as arthritis lasting 3 months were typical. and more, morning stiffness, arthritis of the second joint, which arose after 3 months. and later, symmetrical damage to small joints, effusion into the joint cavity. In the affected joint, pain, swelling, deformity and limitation of movement, and an increase in skin temperature were noted. Large and medium joints were more often affected - knee, ankle, wrist, elbow, hip. In 10 (11.9%) patients, lesions of the cervical spine were noted. In 12 (30.8%) patients observed by us, an oxalate by SI Reference was about  $445 \mu\text{mol/L}$ . Total proteins in urinalysis was about  $\geq 150 \text{ mg/24 h}$  in 27 (69.2%) of the examined patients and was characterized by an increase in the number of affected joints after 6 months of illness. Urea nitrogen and creatinine in serum was more than  $18 \text{ mg/dL}$  and  $1.2 \text{ mg/dL}$ , respectively in almost in all patients. Some features of the articular syndrome have been established depending on the form of the disease, the nature of the course of JIA, the sex and age of the patients. Thus, the articular form of the disease with a subacute onset was accompanied by the development of arthritis with a predominant lesion of the knee and ankle joints (68 and 28%, respectively). In the future, the wrist and elbow joints joined more often than others. At the same time, the process progressed moderately and productive changes prevailed. X-ray was determined mainly II degree according to Steinbrokker. In the acute onset of this variant of the disease, the wrist, metacarpophalangeal and interphalangeal joints of the hand were more often

involved in the process. The study of the characteristics of the articular syndrome depending on gender showed that the exudative component is less pronounced in boys, productive-dystrophic changes in the joints of the lower extremities (hip, knee, ankle, foot joints) predominate, rheumatoid factor in the blood serum is extremely rare. In girls at the initial stages of the disease, exudation prevailed in the joints of the upper extremities - the wrist, elbow, small joints of the hand. The articular-visceral form was noted in 10 patients examined by us and was clinically characterized by a high temperature reaction, which was intermittent in nature and did not decrease during antibiotic treatment. In 4.8% of patients, the disease proceeded with kidney damage, in 3.6% of patients with heart damage, in 1.2% - with lung damage, in 2.4% - there were combined lesions of internal organs. In systemic forms, the articular syndrome also had its own distinctive features. So, in one patient with an allergic-septic variant, the disease began with persistent arthralgia in large (knee, hip) and medium (ankle, wrist and elbow) joints without visible changes in them. All patients were divided into 3 groups according to generally accepted signs of JIA activity. The first degree of disease activity was established in 28 (51.1%) patients with lesions of no more than 4 joints, with minimal ESR values up to  $20 \text{ mm/hour}$ , with a normal level of C-reactive protein (CRP); the second degree was documented in 18 (32.7%) patients with intermittent arthritis and ESR values of not more than  $40 \text{ mm/hour}$ , borderline elevated CRP; the third degree was recorded in 9 (16.4%) children, in the presence of systemic manifestations of arthritis, a large number of swollen and painful joints, duration of morning stiffness for more than an hour and high humoral activity - high CRP values and / or positive RF,  $\text{ESR} > 40 \text{ mm / hour}$ . In half of the examined patients, the first stage of anatomical changes according to Steinbrokker was noted, i.e. - epiphyseal osteoporosis, in 1/3 of the patients we noted narrowing of the joint space and the presence of single erosions. Cartilage and bone destruction occurred in three patients with a disease period of more than 3 years.

### Discussion

Among the children examined by us, patients with JIA with kidney damage in the form of nephritis were identified. An analysis of the frequency of nephritis in patients with JIA was carried out, during which it was found that the urinary syndrome was detected in 15 children out of 55 prospectively observed children, that is, in 27.3%. When distributing by gender, girls predominated in all groups. The age of children with kidney damage during the observation period was on average the same and amounted to 7 years. Moreover, children in the period to the beginning of the observation with kidney damage were significantly older than in the group without nephritis ( $p < 0.05$ ). The duration of the disease in the group of children with nephritis was significantly higher than in patients without kidney damage ( $p < 0.05$ ). Laboratory studies have shown that significantly more often in children with secondary nephritis in JIA compared with children who did not have kidney damage, anemia was detected (grade 3 in 4 - 10.8% of children with kidney damage and 1 - 1.2% without lesions),

accelerated ESR (40 mm / h in 15 - 40.5% of patients with kidney damage and in 6 - 7.1% without nephritis). There was also an increase in the level of leukocytes, stab and segmented neutrophils, but without significant differences. An early sign of kidney damage in various diseases is microalbuminuria (MAU). Among patients with JIA, microalbuminuria was detected in 7 patients (13.2%). In 42.8% of patients, an increase in albumin concentration of more than 20 mg / l was observed in patients with a duration of juvenile rheumatoid arthritis for more than 5 years, 28.6% - in children with a disease duration of 1-3 and 3-5 years. The concentration of renal function indicators were assessed in patients according to the presence or absence of MAU, as well as creatinine values. Creatinine in children with JIA with kidney damage is significantly higher than in children without kidney damage.

### Conclusion

Thus, the analysis of clinical variants and the course of juvenile rheumatoid arthritis indicates the aggressiveness and progressive nature of the course of the disease, which reflects the current age evolution of the disease, as well as damage to internal organs, especially the kidneys, which dictates the need to find effective methods of treatment and prevent side effects. the action of drugs on the kidneys. Individuals who possess the high creatinine and urea nitrogen in blood and high oxalate and total proteins in urinalysis with JIA are more vulnerable to develop the urinary tract infection.

### References

1. Alekseeva E.I., Litvitsky P.F., Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinic, algorithms for diagnosis and treatment. M., VEDI, 2007; 308s.
2. Voronina M.S., Shilkina N.P., Vinogradov A.A., The role of laboratory research methods in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. // Therapist—2013. —No. 1.—S.34—38.
3. Emelyanchik E.Yu., Salmina A.B. "Clinical dynamics of juvenile rheumatoid arthritis" Attending physician, - 2011: No. 3 - p. 71-74.
4. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in

patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. Clin Rheumatol 2009; 26(12): 2089-2095.

5. Kuzmina N.I., Shokh B.P., Nikishina I.P. Modern view on systemic glucocorticosteroid therapy in juvenile rheumatoid arthritis. Journal «Scientific and Practical Rheumatology», 2010, N2, p. 56-62.

6. Makarova T.P., et al. Kidney damage in juvenile rheumatoid arthritis. // Pediatrician. 2016. V. 7. No. 2. S. 206.

7. Matvienko E.V. Clinical and immunological features of the course of juvenile idiopathic arthritis in children and adolescents. // Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2018. No. 1 (65). pp. 118-121.

8. Pathan E, Joshi V. R., Rheumatoid Arthritis and the Kidney. JAP 2004; 52:488-494.

9. Perekhozheva L.S. and others. Early diagnosis of secondary nephropathies in children with juvenile arthritis. // Bulletin of young scientists of the Republic of Bashkortostan. 2012. No. 1. P. 80-86.

10. Stepanova A.A., Kidney pathology in juvenile rheumatoid arthritis in children. // Nephrology. 2013. V. 17. No. 3. S. 33-45.

11. Tishko A.N., Nekrasova M.K., Lapin S.V., Totolyan A.A., Ilivanova E.P., Shemerovskaya T.G., Maslyansky A.L. Methods for early diagnosis of amyloidosis in long-term rheumatoid arthritis // Medical Immunology. - 2009. - T.11. - No. 4-5. - P.373-374.

### LESION OF THE URINARY TRACT IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Karimjanov I.A., Dinmuxammadiyeva D.R., Madaminova M.Sh., Iskanova G.X., Egamberdiyev S.B.

*Illnesses of joints at children are an actual problem of pediatrics. Juvenile idiopathic arthritis often met chronic inflammatory disease of joints at children which development is influenced by various factors. Disease can amaze children of any age, is characterized by the long progressing current leading to development contracture and loss of function of joints.*

**Keywords:** Juvenile idiopathic arthritis, symmetrical chronic arthritis, iatrogenic lesions, contracture, glomerulonephritis, secondary kidney amyloidosis, acute or chronic interstitial nephritis



## ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ АССОЦИИРОВАННОГО АРТРИТА ПРИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ

Каримов М.Ш., Шукурова Ф.Н.

## СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ БИЛАН АССОЦИИРЛАНГАН АРТРИТНИНГ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ БАҲОЛАШ

Каримов М.Ш., Шукурова Ф.Н.

## ASSESSMENT OF CLINICAL FEATURES OF ASSOCIATED ARTHRITIS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Karimov M.Sh., Shukurova F.N.

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

Сурункали вирусли гепатит муаммосининг долзарблиги нафақат унинг кенг тарқалиши, хронизациянинг юқори частотаси ва уларнинг оғир асоратлари билан, балки турли жигардан ташқари клиник қўринишларнинг мавжудлиги билан ҳам белгиланади. Жигардан ташқари клиник белгилар тахминан 40-70% беморларда намоён бўлади ва қўплаб органларни шикастлаши мумкин. Буларга асосан бўғимларнинг зарарланишлари (артрит ёки артралгия), аралаш криоглобулинемия, кичик ва ўрта колибрдаги томилар васкулити, гломерулонефрит, В-хужайрали лимфома ва тери порфириялар киради. Ҳозирги вақтда HCVaA (гепатит С билан ассоциирланган артрит) ташҳисига катта аҳамият берилмоқда. Ноинвазив диагностика усуллари касалликнинг эрта босқичини аниқлаш учун энг самарали ҳисобланади, шунинг учун гепатитнинг жигардан ташқари клиник қўринишларининг ишончли биомаркерлари ёрдамида HCVaA ривожланиш хавфи остида мақсадли гуруҳни шакллантириш устувор ҳисобланади. HCVaA билан касалланган беморларни бошқариш фаол ўрганилмоқда. Бироқ, мамлакатимизда HCV билан боғлиқ ревматик қўринишларни тарқалиши, диагностикаси ва даволанишини ўрганишга бағишланган илмий ишлар жуда кам. Ушбу иш HCV (HCVaA) билан касалланган беморларда артритни аниқлаш частотасини баҳолаш, шунингдек, ушбу тоифадаги беморларнинг клиник тадқиқот усуллари ёрдамида унинг намоён бўлишининг аниқланган хусусиятларини таҳлил қилишга қаратилган.

**Калит сўзлар:** HCV ассоциирланган артрит, сурункали гепатит, криоглобулинемия, интерлейкин 6.

Chronic viral hepatitis remains relevant not only due to their prevalence, high frequency of chronicity and their severe complications, but also due to the presence of various extrahepatic manifestations. Extrahepatic manifestations are clinically manifested in approximately 40-70% of patients and may involve many organs. They mainly include articular disorders (arthritis or arthralgia), mixed cryoglobulinemia, small to medium vessel vasculitis, glomerulonephritis, lichen planus, B-cell lymphomas, and cutaneous porphyria. Currently, great importance is attached to the diagnosis of HCVaA. Non-invasive diagnostic methods are most effective for determining the early stage of the disease, so the formation of a target group at risk of developing HCVaA using reliable biomarkers of extrahepatic manifestations of hepatitis is a priority. Recently, the management of patients with HCVaA has been actively studied. However, in our country, there are few scientific works devoted to the study of the prevalence, diagnosis and treatment of HCV-associated rheumatic manifestations. This work was aimed at assessing the frequency of detection of arthritis in patients infected with HCV (HCVaA), as well as to analyze the identified features of its manifestations using clinical research methods in this category of patients.

**Key words:** HCV associated arthritis, chronic hepatitis C, cryoglobulinemia, interleukin 6.

**А**ктуальность  
Инфекция вирусом гепатита С (HCV, ВГС) представляет собой одну из наиболее сложных проблем со здоровьем, учитывая ее высокую распространенность во всем мире и частые заболевания печени и внепеченочные проявления (ВГС-ВПП) [1-6]. С точки зрения заболеваемости и смертности HCV-инфицированные люди подвержены риску серьезных осложнений со стороны печени, то есть цирроза и рака печени [7], и реже HCV-ВПП. HCV-ВПП могут быть, с одной стороны, результатом нарушения регуляции иммунной системы вследствие лимфотропизма ВГС [6, 8] ответственных за различные аутоиммунные и / или лимфопролиферативные нарушения, которые могут серьезно влиять на общее состояние пациентов [9-11]. С другой

стороны, хронический воспалительный статус, связанный с инфекцией ВГС, вероятно, объясняет сердечно-метаболические осложнения, а также нейроркогнитивные нарушения. Отдельные HCV-ВПП характеризуются широко варьируемым распределением среди групп пациентов из разных стран [1-6]. Более того, процент пациентов по крайней мере с одной ВГС-ВПП может увеличиваться в течение естественного течения инфекции ВГС [10,11]. Однако фактическая заболеваемость ВГС-ВПП систематически не исследуется во всем мире, вероятно, из-за их коварного, часто субклинического течения и в основном из-за **отсутствия единого диагностического подхода**. Как следствие, общая заболеваемость ВГС-ВПП может быть недооценена или в некоторых случаях полностью пропущена. Настоящая

работа представляет собой попытку разработать широкий охват диагностических рекомендаций для пациентов с ВГС-ВПП на основе международных и собственных опытов.

Внепеченочные проявления HCV могут проявляться либо как органоспецифические расстройства, т.е. артрит, нейропатия, гломерулонефрит и т. д., либо как системное аутоиммунное расстройство, как синдром смешанной криоглобулинемии (СКГЕ). Изолированные и полностью бессимптомные сывороточные криоглобулины, как правило, выявляются более чем у 50% инфицированных ВГС людей, в то время как классическая СКГЕ может быть диагностирована у 15% криоглобулин-положительных пациентов на основании как серологических (циркулирующих смешанных криоглобулинов), так и типичных клинико-патологических особенностей.

HCV способен воздействовать на В-лимфоциты посредством рецептора CD8 1, индуцирующего поликлональную активацию В-клеток, что приводит к продукции криоглобулинов (КГ), ревматоидного фактора (РФ) и ряда аутоантител [19]. Итальянская группа получила такие же результаты у одного из 4 больных ревматоидным артритом (РА) с сопутствующей инфекцией ВГС.

Продукция КГ строго связана с ВГС. Распространенность антител к HCV у лиц со смешанной криоглобулинемией (СКГЕ) (II, II–III и III типы криоглобулинемии) варьирует от 40 до 90% в разных регионах [21]. Наибольшее количество РНК HCV содержится в криопреципитате. Лимфоциты пациентов-продуцентов криоглобулина обладают свойством концентрировать на своей поверхности более высокие количества частиц HCV [22]. Это событие может сыграть роль в патогенезе заболевания. В условиях высокой распространенности и растущей заболеваемости ХГС, низкой доступности противовирусной терапии следует ожидать роста числа внепеченочных поражений, которые возникают примерно у половины больных.

Патологические процессы, лежащие в основе внепеченочных проявлений, недостаточно изучены. Наиболее частым внепеченочным проявлением ВГС-инфекции является поражение суставов. Сасоуб и соавторы сообщили, что 23% из 1614 пациентов с хроническим гепатитом С, в целом страдали артралгиями. Однако бессимптомное **поражение суставов, по-видимому, встречается намного чаще.** Iagnosso и соавт. установлено, что 96,5% из 29 пациентов с ВГС без суставных симптомов имели незначительные воспалительные изменения в коленных, тазобедренных или плечевых суставах при ультразвуковом исследовании-высокочувствительном методе исследования суставов [23]. Однако другие суставы обследованы не были. На основании такого наблюдения и исследований, сообщающих об артрите только у 4-5% или менее пациентов с ВГС [24], можно предположить, что эти небольшие проценты представляют собой лишь верхушку айсберга общего воспаления суставов, связанного с ВГС. В любом случае, следует подчеркнуть, что некоторые клинические отчеты, касающиеся внепеченочных

проявлений HCV-инфекции, были сделаны ревматологами, которые могли бы ошибочно диагностировать более мягкие формы артрита с артралгиями. Клиническая картина HCV-ассоциированного артрита (HCVaA) была очерчена на основании нескольких исследований [24]. Другие исследования показали, что распространенность суставного синдрома, связанный с вирусом гепатита С (HCVrA), составляет около 4% пациентов с ВГС. Это небольшой процент, потому что у многих пациентов диагностируется суставное событие только при консультации со специалистом. Poanta L. et al. предпринял проспективное исследование, в котором представлены доказательства того, что у 20% пациентов, инфицированных ВГС, будет артралгия в первый год [12]. Наблюдалось, что суставные проявления, присутствующие у пациентов с HCV, представляют собой тип ревматоидного артрита или артрит, связанный с отложениями криоглобулинов. Эти пациенты имеют высокую распространенность положительного ревматоидного фактора (RF) и поэтому часто могут быть неправильно диагностированы с помощью RA [13].

В последнее время особенности ведения больных с HCVaA, стали предметом активного изучения. Однако в нашей стране научные работы, посвященные изучению распространенности, диагностике ВГС-ассоциированных ревматических проявлений, немногочисленны.

Таким образом, данное исследование было направлено на оценку частоты выявления артритов у пациентов, инфицированных ВГС (HCVaA), а также анализ выявленных особенностей его проявлений при помощи клинических и лабораторных методов исследования у данной категории пациентов.

Данные работа были направлены с целью повышения эффективности диагностики HCVaA, на основе характеристик концентрации цитокинов.

**Цель нашего исследования:** оценить концентрации провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6) в сыворотке пациентов HCVrA для оценки диагностической значимости IL-6, определить проблемы и перспективы применения неинвазивных диагностических биомаркеров, в частности интерлейкин 6 (IL-6) и ФНО- $\alpha$  в клинической практике у больных HCVaA.

#### Материалы и методы

Клинический материал, послуживший основой для данной работы, включает результаты обследования 52 пациентов с диагнозом HCVaA, получавших лечение в отделении ревматологии 3 клиники Ташкентской медицинской академии (ТМА), а также получавших стационарное лечение в отделениях клиники Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний (НИИЭМИЗ) Республики Узбекистан, за период 2018 по 2020 года. У всех пациентов был выявлен ВГС ассоциированный артрит (HCVaA). Диагноз подтверждался наличием антител к HCV (анти - HCV) и РНК HCV по методу полимеразной цепной реакции (ПЦР). Соотношение мужчин и жен-

цин соответственно 1,36:1, то есть, 30 мужчин (М) и 22 женщин (Ж), средний возраст 38,54±6,00 года. Распределение больных НСVaA по полу в 58% случаев артрит встречался у мужчин с HCV. При этом 48% пациентов были трудоспособного возраста - 30-40 лет. В процессе обследования больных учитывались следующие параметры: пол, возраст, основ-

ной диагноз, динамика биохимических показателей (на момент поступления и в конце госпитализации). Параллельно мы исследовали сравнительную группу, в которую вошли 36 больных ХВГС без ассоциированного артрита, состоявшие на учёте у врачей-инфекционистов поликлиник НИИЭМИЗ Республики Узбекистан (Табл.1).

**Таблица 1**

**Клиническая характеристика больных**

Группа обследованных	Число больных		Пол				Возраст
			М		Ж		
	n	%	n	%	n	%	От 25 до 60
Основная группа - НСVaA	52	100	30	57,7	22	42,3	
Группа сравнения - HCV без артрита	36	100	22	61,1	14	38,9	

Составлялась диагностическая карта на каждого больного, включающая в себя паспортные данные, анамнез гепатита и артрологического синдрома, данные объективного осмотра (оценка боли по визуальная аналоговая шкала (ВАШ) для боли использовалась у всех пациентов в качестве одномерного инструмента для оценки интенсивности боли), болезненность и припухлость в различных суставах, ограничение объёма движений в них; кожные изменения, состояние печени, лабораторные данные: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ); биохимические показатели крови: протеинограмма, АЛАТ, АсАТ, билирубин по фракциям, холестерин (ХС), липидный спектр, глюкоза крови, тимоловая проба, СРБ, РФ, а также иммунологические показатели: криоглобулины, интерлекин- 6, ПЦР на РНК HCV; инструментальные методы исследования (УЗИ печени, УЗИ суставов, рентгенография суставов, эластография печени).

В работе применялись следующие клинические методы исследования:

- общеклиническое обследование
- оценка степени активности гепатита
- оценка длительности артралгии
- оценка выраженности боли в суставе по шкале ВАШ
- оценка суставных расстройств по УЗИ

Статистическая обработка полученных данных осуществлена при помощи программы "Statistica 6.0", Biostat и электронных таблиц Excel для Windows XP.

**Результаты**

Клиническая характеристика HCV-ассоциированного артрита у больных с диагнозом хронического вирусного гепатита С в исследуемых группах:

Среди 52 пациентов, у которых первоначально была диагностирована НСVaA, 57,7% мужчин (соотношение полов: 30 мужчин: 22 женщины), средний возраст больных НСVaA - 38,54±6,00 лет.

Распределение больных НСVaA по полу в 58% случаев артрит встречался у мужчин с HCV. При этом 48% пациентов были трудоспособного возраста - 30-40 лет (Табл. 1).

Соотношение мужчин и женщин соответственно 1,36:1, средний возраст больных с диагнозом НСVaA (М±а) составил- 38,54±6,00 лет.

У большей части всех проанкетированных больных (44 пациента -84,6%) длительность HCV была до 10 лет. При этом, распределение больных по группам с ассоциированным артритом и в группе сравнения было примерно одинаковым. В 80,76 % (у 42 больных) случаев гепатит протекал без артрита. Таким образом, частота HCV с суставной манифестацией, составила - 19,24%.

Что касается ревматических жалоб, артралгия была наиболее распространенным проявлением для пациентов с инфекциями HCV (92,3%) и частота ревматических жалоб не имела статистически значимой разницы между группами согласно статистическому анализу. Среднее значение ВАШ было 6,78±1,42 и пациенты были распределены следующим образом:

ВАШ 1-3 (легкая боль): 9,4% пациентов с ВГС

ВАШ 4-6 (умеренная боль): 28,6% пациентов с ВГС

ВАШ 7-10 (сильная боль): 62% пациентов с ВГС

То есть, больные основной группы с диагнозом НСVaA, предъявляли жалобы на боли в суставах - 48 (92,3%), на припухлость в области поражённых суставах - 29 (55,7%), на ограничение движения в суставах - 20 (38,4%), на скованность при движениях - 17 (32,7%), на деформацию суставов - 4 (7,7%).

Кроме того, мы отмечали, что у 29 (55,7%) больных основной группы суставная манифестация протекала в виде полиартрита, у 17 (32,7%) - олигоартрита коленных суставов, у 5 (9,6%) - олигоартрит голеностопных суставов, у 1 (1,9%) - полиартралгия без признаков воспалительных изменений по данным УЗИ суставов.

В исследуемой группе пациентов мы наблюдаем корреляционную зависимость между выраженностью болей по ВАШ и длительностью ревматических жалоб (r=0,51; p <0,05), а также активностью гепатита (r=0,46; p<0,05). При этом, боли были сильнее у пациентов с более длительным течением гепатита. Кроме того, отмечалась слабая прямая кор-

реляционная зависимость между выраженностью болей в суставах по ВАШ в основных группах и степенью фиброза печени по данным эластографии печени ( $r=0,34$ ;  $p < 0,05$ ). То есть, у лиц с более выраженной степенью фиброза печени по данным эластографии наблюдались более высокие показатели выраженности болей в суставах по ВАШ.

#### Показатели цитолиза

В нашем исследовании мы наблюдали, что увеличение уровней билирубина: в основной группе - у 14 (26,9 %) больных, в группе сравнения - у 8 (22,2 %) больных; АЛАТ: в основной группе - у 45 (86,5%) больных, в группе сравнения - у 24 (66,66 %) больных; АсАТ: в основной группе - у 35 (67,3%) больных, в группе сравнения - у 24 (66,6 %) больных; тимоловой пробы: в основной группе - у 24 (46,15 %) больных, в группе сравнения - у 20 (55,55 %) больных; снижение уровней альбумина: в основной группе - у 13 (25%) больных, в группе сравнения - у 13 (36,11%) больных. По другим биохимическим показателям достоверных различий не выявлено. Здесь

мы обнаружили, что выраженная прямая корреляционная зависимость в основной группе больных с ХВГС между степенью активности гепатита и показателями АЛАТ, АсАТ и тимоловой пробой; средняя прямая корреляционная зависимость между длительностью заболевания гепатитом и показателями АЛАТ, АсАТ, между степенью активности гепатита и уровнями общего билирубина и тимоловой пробой, а также между выраженностью боли в суставах по ВАШ и выраженностью степени фиброза печени с уровнями АЛАТ и АсАТ; слабая корреляционная зависимость была между выраженностью боли в суставах по ВАШ и степенью фиброза печени с уровнями общего билирубина, показателями тимоловой пробой.

Средняя обратная корреляционная зависимость наблюдалась между длительностью заболевания гепатитом и уровнями альбумина; слабая обратная корреляционная зависимость была между уровнями альбумина, степенью активностью гепатита и выраженность боли в суставах по ВАШ (табл. 2).

**Таблица 2**

**Основные корреляционные зависимости между биохимическими показателями основной группы больных с ХВГС и длительностью заболевания гепатитом, активностью гепатита, выраженностью болей в суставах по ВАШ, степенью фиброза печени ( $p < 0,05$ ).**

Показатель	Билирубин общий	АЛАТ	АсАТ	Альбумин	Тимоловая проба
Длительность заболевания гепатитом	0,378*	0,678**	0,663**	-0,445*	0,451*
Степень активности гепатита	0,612**	0,971***	0,891***	-0,617**	0,782***
Выраженность боли по ВАШ до лечения	0,488*	0,583**	0,627**	-0,364*	0,508*
Выраженность фиброза печени	0,491*	0,571**	0,598**	-0,523**	0,341*

\*-слабая корреляционная зависимость; \*\*-средняя корреляционная зависимость; \*\*\*-сильная корреляционная зависимость

Мы заметили, что установлена взаимосвязь между длительностью заболевания гепатитом, его активностью, степенью выраженности фиброза печени по данным эластографии и изменениями уровней основных биохимических показателей. То есть, чем дольше протекает гепатит, выражена была его степень фиброза, и чем он более был активен, тем выше уровни билирубина, АЛАТ, АсАТ, тимоловой пробы, более выражены боли в суставах по ВАШ и выражена альбуминемия. Последняя, в свою очередь, коррелирует с показателями тимоловой пробы.

#### Суставные проявления НСВ с КГЕ

Как показали результаты исследования, среди пациентов с КГЕ частота встречаемости суставной манифестации составила- 74,3 %. При этом пациенты в группе с диагнозом НСВ с суставной манифестацией показали частоту встречаемости КГЕ – у 29 больных, в группе НСВ без суставной манифестации - у 10 больных, общее число больных с КГЕ - 39 человек. Продолжительность суставной манифестации НСВ в группе больных с КГЕ, чаще была до 5 лет, а длительность ревматологических жалоб свыше 10 лет встречалось меньше ( $p < 0,05$ ). В 100 % случаев обследуемых обеих групп беспокоила болезнен-

ность в суставах. У 79,3% (23) больных с КГЕ артропатии протекал в виде полиартрита ( $p < 0,001$ ), а у больных без неё - в 65,2 % (15) наблюдений выявлен олигоартрит коленных или голеностопных суставов ( $p < 0,01$ ), а полиартрит выявлен только у 34,7% (8) человек. У (24) 82,7% больных с КГЕ наличие припухлости отмечалась в области нескольких групп суставов, включая мелкие суставы кистей и стоп ( $p < 0,001$ ), в то время как у больных без КГЕ только в коленных или голеностопных суставах, а припухлость в нескольких группах суставов выявлена только у (3) 13,04% этих больных ( $p < 0,001$ ). Наличие скованности при движениях наблюдалось только в мелких суставах кистей у больных с КГЕ в 41,37% (12), а без неё только в (2) 8,69 % случаев ( $p < 0,01$ ). Ограничение движений в нескольких группах суставов было у 55,1% (16) человек с КГЕ и только у (3) 13,04 % человек без неё ( $p < 0,001$ ). Деформации суставов не наблюдались у обследуемой группы ( $p < 0,001$ ).

В нашем исследовании мы наблюдали, что в группе с КГЕ чаще встречалась длительность гепатита до 10 лет ( $p < 0,001$ ), а в группе без КГЕ - до 5 лет ( $p < 0,05$ ). У больных с КГЕ гепатомегалия по дан-

ным УЗИ печени встречалась у 86,2% (25), что значительно больше, по сравнению с группой больных без КГЕ - у 17,4% (4) человек ( $p < 0,001$ ). По данным эластографии печени, у обследуемых с КГЕ преобладали признаки фиброза печени 2 и 3 степени - у 44,8 % (13) и 38 % (11) больных соответственно ( $p < 0,05$ ), относительно показателей группы без КГЕ, где чаще наблюдалась 1 и 2 степени фиброза - 39,1 % (9) и 34,7% (8) больных соответственного ( $p < 0,05$ ). Наибольшая частота внепечёночных проявлений наблюдалась также в группе больных с КГЕ - у 17 (58,6%) больных, а в группе без КГЕ только у 3 (13,04%) больных. У лиц с наличием криоглобулинемического синдрома в крови определялось среднее количество КГ, наибольшая длительность заболевания гепатитом, у всех этих больных была гепатомегалия по данным УЗИ печени и преимущественно 3 степень фиброза печени по данным эластографии печени ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у лиц с КГЕ суставные проявления HCV протекали, в основном, тяжелее, в виде

полиартрита с наибольшим количеством болезненных и припухших суставов на 1 человека, более выраженными болями в суставах по ВАШ по сравнению с группой без КГЕ.

#### Концентрация цитокинов

В нашем исследовании мы обнаружили, что концентрации противовоспалительных цитокинов IL-6 (29,13 пг / мл, 95%) и ФНО- $\alpha$  (54,63 пг / мл, 95%) в сыворотке пациенты в основной группе были выше, чем в контрольной группе (2,85 пг / мл, 95%  $p < 0,0001$  и 4,29 пг / мл, 95%  $p < 0,0001$  соответственно) (Таб.3).

В исследуемой группе пациентов мы наблюдаем статистически значимые различия в концентрациях СРБ и уровнях СОЭ между основной группами и контрольной группой (СРБ / контрольная группа -  $p < 0,0001$ , СОЭ / контрольная группа -  $p < 0,0001$ ). Сравнивая средние концентрации СРБ и СОЭ между двумя группами, мы заметили, что мы имеем статистически значимые различия между основной и сравнительной группой ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 3

IL-6, ФНО- $\alpha$  и аутоантитела (изотип ревматоидного фактора IgM, IgM-РФ) концентрации в сыворотке пациентов с HCVaA и в контрольной группе

№	Параметр	Уровни в основной группе		
		HCVaA	контроль	n
1	IL-6	29,13 (20,01-38,24)	2,85 (2,08-3,62)	<0,0001
2	ФНО- $\alpha$	54,63 (36,50-72,76)	4,29 (3,33-5,25)	<0,0001
3	IgM-РФ	44,42 (31,88-56,96)	5,07 (3,95-6,19)	<0,0001
4	СРБ	16,27 (12,79-19,75)	4,75 (3,92-5,59)	<0,0001
5	СОЭ	15,71 (13,04-18,39)	11,68 (9,47-14,31)	<0,0001

Таблица 4

Корреляции между индексами IL-6, ТГФ- $\alpha$  и HCVaA

Параметр	IgM-РФ	IL-6	ФНО- $\alpha$	СРБ	СОЭ
IgM-РФ		$r = 0,578$ $p = 0,003 *$	$r = -0,052$ $p = 0,809$	$r = -0,269$ $p = 0,204$	$r = 0,210$ $p = 0,325$
IL-6			$r = -0,154$ $p = 0,471$	$r = -0,101$ $p = 0,640$	$r = 0,298$ $p = 0,158$
ФНО- $\alpha$				$r = 0,050$ $p = 0,816$	$r = 0,015$ $p = 0,944$
СРБ					$r = -0,342$ $p = 0,101$

В основной группе мы наблюдаем, что: IL-6 довольно хорошо коррелировал с IgM-РФ ( $r = 0,578$ ,  $p = 0,003$ ).

Диагностические показатели IL-6 и ФНО- $\alpha$  в качестве маркеров заболевания

Сравнение кривых ROC для изученных параметров в основной и сравнительной группах пациентов показало, что IL-6 и TNF- $\alpha$  имеют более высокую диагностическую полезность в качестве маркеров заболевания (Табл. 5).

Таблица 5

Параметр	Точность AUC	Предельное значение	Значение p	Чувствительность%	Специфичность%	Индекс Юдена
IL-6	0,975	7,25	<0,0001	100,00	96,43	0,964
ФНО- $\alpha$	0,971	10,50	<0,0001	91,67	100,00	0,917
IgM-РФ	0,935	15,00	<0,0001	87,50	96,43	0,839

Анализ ROC показал, что концентрация IL-6 указывает на присутствие HCVaA с точностью 97,50%, используя концентрацию 7,25 пг / мл в качестве оптимального порогового значения для дискриминации между пациентами с контролем (95% ДИ: 0,927–1,024,  $p < 0,0001$ ).

Пациенты с ВГС с суставной манифестацией показали 64,7% IgM-РФ [28]. В 50–70% случаев с РФ-положительной инфекцией ВГС может наблюдаться ревматическая симптоматика и признаки [29]. Исследование, проведенное Sene D. et al. показали, что РФ-позитивность составляла около 81% у пациентов с других ревматических заболеваниях, тогда как у HCVaA эта позитивность находилась между 54–82% [30].

В связи с тем, что можно наблюдать сходство как по распространенности положительного РФ у исследованных пациентов с HCVaA, так и с артритом разной этиологии, тест не должен использоваться, чтобы провести надежное различие между этим текущим состоянием и другой ревматических заболеваний.

#### **Данные инструментальных методов исследования**

По данным УЗИ суставов, синовит встречался у 46 (88,4%) человек ( $p < 0,001$ ). Признаки синовита незначительного характера были у 24 (52,1%) пациентов ( $p < 0,001$ ); умеренного характера - у 16 (34,7%) и выраженного характера выявлен у 6 (13,04%).

По локализации синовита обследуемые распределялись следующим образом: 20 (43,47%) - только коленные суставы, 5 (10,8%) человек - только голеностопные суставы, 2 (4,3 %) человек - только лучезапястные суставы и 19 (41,3%) человека - несколько групп суставов, включая мелкие суставы кистей и стоп.

Наличие признаков бурсита, выявлено у 11 (21,1%) обследуемых. Основные локализации бурсита были: у 7 (63,63%) человек - коленные суставы, у 4 (36,36%) человек - голеностопные суставы.

Эрозии суставных поверхностей встречались у 4 (7,7%) пациентов только в мелких суставах кистей. Стоит отметить, что эрозии при УЗИ суставов выглядели как не истинные эрозии, а «псевдоэрозии». На рентгенографии суставов эрозий выявлено не было. Это важно учитывать при дифференциальной диагностики между HCVaA и РА.

#### **Обсуждение**

В заключение следует отметить, что частота встречаемости суставными проявлениями у больных с хроническим вирусным гепатитом С составляет - 19,2%. У больных с криоглобулинемией суставные проявления HCV составляют - 74,3 %. HCVaA имеет интермиттирующий характер, протекает в виде олигоартрита преимущественно коленных суставов или симметричного полиартрита с вовлечением мелких суставов кистей и стоп. При наличии криоглобулинемии суставной синдром протекает, преимущественно, в виде полиартрита с более выраженными изменениями в суставах и периартикулярных тканях по данным ультразвукового исследова-

ния суставов. Кроме того, имеется достоверная прямая взаимосвязь выраженности суставного синдрома у больных хроническим вирусным гепатитом С его продолжительностью, длительностью гепатита, степенью его активности, высоким уровнем циркулирующих иммунных комплексов, степенью синовита и наличием периартрита по данным ультразвукового исследования суставов.

На основании полученных клинических данных было установлено, что больные с ХВГС, имеющие суставной синдром, в 92,3 % случаев предъявляли жалобы на боли в суставах, реже на припухлость в области поражённых суставах - 55,7% человек, на ограничение движения в суставах - 38,4% человек, на скованность при движениях - 32,7% человек, на деформацию суставов - 7,7% человек. Боли в суставах чаще имели интермиттирующий характер, были симметричными и усиливались при повышении активности основного заболевания. В обеих группах скованность наблюдалась симметрично, преимущественно, в мелких суставах кистей. При этом, длительность скованности была в пределах от 10 до 20 минут. В большинстве случаев припухлость в области поражённых суставов носила симметричный характер. У лиц с наличием этого симптома в области нескольких групп суставов, он, преимущественно, наблюдался в мелких суставах кистей и стоп. В группе больных с ХВГС у 55,7% человек суставной синдром протекал в виде полиартрита, у 32,7% - олигоартрит коленных суставов, у 9,6% человек - олигоартрит голеностопных суставов по данным УЗИ суставов.

Отмечено, что в субъектах групп исследования отмечалась корреляционная зависимость между выраженностью болей по ВАШ, длительностью суставного синдрома и активностью гепатита, при этом, боли были сильнее у пациентов с более длительным течением гепатита.

В иммунном ответе на вирусные агенты значительную роль играют цитокины. Известно, что цитокины являются ключевыми медиаторами воспаления и разрушения суставов при РА [19, 20]. IL-6, известный как провоспалительный цитокин, обычно повышается во время острой инфекции и воспаления [21, 22].

Различные провоспалительные цитокины, по-видимому, активируются при хронической инфекции ВГС, причем развитие хронического гепатита С в основном связано с ними. ФНО- $\alpha$  является одним из наиболее изученных цитокинов, вовлеченных в инфекцию HCV.

Результаты наших изученных случаев предлагают интересные предположения относительно роли цитокинов в патогенезе ВГС, осложненного артритом. Пациенты с хронической инфекцией ВГС и артропатией имели более высокий уровень циркулирующего ФНО- $\alpha$  по сравнению с пациентами без суставного проявления ( $p < 0,0001$ ).

Мы продемонстрировали, что концентрации исследуемых цитокинов (IL-6, ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови лучше коррелируют с показателями



НСVaA. Концентрации обоих цитокинов коррелируют друг с другом были не очень высокими. Мы также наблюдали, что IL-6 и ФНО- $\alpha$  лучше коррелировали с аутоантителами.

При оценке диагностической полезности IL-6, ФНО- $\alpha$  и аутоантител (IgM-РФ) их характеристики с точки зрения, как диагностической точности, так и индекса Youden сравнимы с понятием что IL-6 и ФНО- $\alpha$  имеют более высокую специфичность и чувствительность в группе больных с НСVaA.

С целью дифференциальной диагностики между РА и суставным синдромом на фоне ХВГС, имеющим ревматоидноподобное течение, использовались также данные инструментальных методов обследования (рентгенография и УЗИ суставов). Как правило, у больных с ревматоидноподобным течением суставного синдрома не наблюдалось никаких воспалительных изменений в ОАК, РФ и С-РБ были не всегда положительными, анализ на наличие АЦЦП был отрицательный, эрозивные процессы в суставах если и присутствовали, то носили характер «псевдоэрозий» по данным УЗИ суставов.

### Выводы

На основании полученных результатов биохимических исследований установлена взаимосвязь между длительностью заболевания гепатитом, его активностью, степенью выраженности фиброза печени по данным эластографии и изменениями уровней основных биохимических показателей. При этом, чем дольше протекает гепатит и более активно, а также выраженнее был фиброз печени, тем выше уровни билирубина, АлАТ, АсАТ, тимоловой пробы, более значительны боли в суставах по ВАШ. Последняя, в свою очередь, коррелирует с показателями тимоловой пробы.

Мы можем сказать, что из-за высокой чувствительности к дискриминации / точности диагностики определение сывороточных концентраций IL-6 и ФНО- $\alpha$ , возможно, в сочетании с аутоантителами, может быть полезным при диагностике и различении пациентов с ревматическое заболевание и пациентов с ВГС с суставными проявлениями и могут оказаться полезными для мониторинга течения заболевания. В будущем, в исследовании, которое будет продолжаться по этому вопросу, мы предлагаем применить этот метод к другой группе пациентов, состоящей из большего количества субъектов, для проверки этой модели.

На основании вышеизложенного, можно сказать, что наше исследование будет полезным при ведении больных с НСVaA, мониторинга течения заболевания и их диагностики.

В будущем, в исследовании, которое будет продолжаться по этому вопросу, мы предлагаем применить этот метод к другой группе пациентов, состоящей из большего количества субъектов, для проверки этой модели.

### Литература

1. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Colaci M, Fallahi P, Piluso A, et al. Hepatitis C virus syndrome: a constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J. Hepatol* 2015;7:327-43.

2. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014;46 (Suppl. 5):S165-73.

3. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012; 379:348-60.

4. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55:4-13.

5. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia vasculitis. *Am J Med* 2015;128:950-5.

6. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB, Italian Association of the Study of Liver Commission of Extrahepatic Manifestations of HCV infection. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007;39:2-17.

7. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61: S58-68.

8. Zignego AL, Wojcik GL, Cacoub P, Visentini M, Casato M, Mangia A, et al. Genome-wide association study of hepatitis C virus- and cryoglobulin-related vasculitis. *Genes Immun* 2014;15:500-5.

9. Ferri C, Sebastiani M, Antonelli A, Colaci M, Manfredi A, Giuggioli D. Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2012;14:215.

10. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serological features, and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:355-74.

11. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149:1345-60.

12. Poanta L, Albu, A. Chronic Hepatitis C with extrahepatic manifestations. *Rom. J. Intern. Med.* 2007, 45, 85-88.

13. Yang, D.H.; Ho, L.J.; Lai, J.H. Useful biomarkers for assessment of Hepatitis C virus infection-associated autoimmune disorders. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 2962-2970.

14. Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M, Giannitti C, Manno D, Mieli-Vergani G., et al: HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: pp. S39-S47

15. Sansonno D., Carbone A., De Re V., and Dammacco F: Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: pp. 572-578

16. Sansonno D., Lauletta G., Montrone M., Tucci F.A., Nisi L., and Dammacco F: Virological analysis and phenotypic characterization of peripheral blood lymphocytes of hepatitis C virus-infected patients with and without mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: pp. 288-296

17. Iagnocco A., Coari G., Mammarella A., Basili S., Donnarumma L., Valesini G., et al: Joint sonography in asymptomatic patients with HCV correlated hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: pp. 43-48

18. Palazzi C., Olivieri I., D'Amico E., Cacciatore P., and Penne E.: Difficulties in the differential diagnosis between primitive rheumatic diseases and hepatitis C virus-related disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: pp. 2-6

19. Han, Z.Q.; Huang, T.; Deng, Y.Z.; Zhu, G.Z. Expression profile and kinetics of cytokines and chemokines in patients with chronic hepatitis C. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015, 8, 17995-18003.

20. 47. Danis, V.A.; Franic, G.M.; Rathjen, D.A.; Laurent, R.M.; Brooks, P.M. Circulating cytokine levels in patients with rheumatoid arthritis: Results of a double blind trial with sulphasalazine. *Ann. Rheum. Dis.* 1992, 51, 946-950.

21. Kishimoto, T. IL-6: From its discovery to clinical applications. *Int. Immunol.* 2010, 22, 347-352.

22. Antonelli, A.; Ferri, C.; Ferrari, S.M.; Ghiri, E.; Marchi, S.; Colaci, M.; Bruschi, F.; Fallahi, P. High interleukin-6 and tumor necrosis factor-serum levels in hepatitis C infection associated or not with mixed cryoglobulinemia. *Clin. Rheumatol.* 2009, 28, 1179-1185

---

## ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ АССОЦИИРОВАННОГО АРТРИТА ПРИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ

Каримов М.Ш., Шукурова Ф.Н.

*Хронические вирусные гепатиты остаются актуальными не только в связи с их распространенностью, высокой частотой хронизации и их тяжелых осложнений, но и наличием различных внепеченочных проявлений. Внепеченочные проявления клинически проявляются примерно у 40-70% больных и могут вовлекать многие органы. Они в основном включают суставные расстройства (артрит или артралгия), смешанную криоглобулинемию, васкулит мелких и средних сосудов, гломерулонефрит, красный плоский лишай, В-клеточные лимфомы и кожную порфирию. В настоящее время придается огромное значение диагностике HCVaA. Неинвазивные методы диагностики наиболее эффективны*

*для определения ранней стадии заболевания, поэтому формирование целевой группы риска развития HCVaA с помощью достоверных биомаркеров внепеченочных проявлений гепатита - первоочередная задача. В последнее время особенности ведения больных с HCVaA, стали предметом активного изучения. Однако в нашей стране научные работы, посвященные изучению распространенности, диагностике и лечению ВГС-ассоциированных ревматических проявлений, немногочисленны. Данная работа была направлена на оценку частоты выявления артритов у пациентов, инфицированных ВГС (HCVaA), а также на анализ выявленных особенностей его проявлений при помощи клинических методов исследований у данной категории пациентов.*

**Ключевые слова:** HCV ассоциированный артрит, хронический гепатит С, криоглобулинемия, интерлейкин 6.



## АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛИТЛИ БЕМОРЛАРДА СКЕЛЕТДАН ТАШҚАРИ ЗАРАРЛАНИШЛАРНИ БАҲОЛАШ

Касимова М.Б., Ахмедова Н.А.

## ОЦЕНКА ВНЕСКЕЛЕТНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Касимова М.Б., Ахмедова Н.А.

## ASSESSMENT OF EXTRA-ARTICULAR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Kasimova M.B., Akhmedova N.A.

Тошкент тиббиёт академияси

*Несмотря на давний интерес к поражениям различных органов при анкилозирующем спондилите (АС) со стороны исследователей и практических врачей-ревматологов, до сих пор сохраняется много спорных вопросов и противоречий, связанных с внескелетными проявлениями (ВП). В настоящей статье дана детальная характеристика ВП АС, представлена оценка частоты и структуры ВП, что подтвердило системный характер воспаления при АС, включающий поражение не только позвоночника и суставов, но и других органов. Раннее выявление, динамическое наблюдение и коррекция внескелетной патологии помогут предотвратить серьезные осложнения и улучшить прогноз заболевания. Знание особенностей системных проявлений АС позволит врачам других специальностей своевременно направлять пациентов к ревматологам для выявления АС.*

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, внескелетные проявления, увеит, поражение сердечных клапанов, блокады сердца, воспалительные заболевания кишечника, нефрит, псориаз.

*Despite the long-standing interest in the lesions of various organs in ankylosing spondylitis (AS) by researchers and practicing rheumatologists, there are still many controversial issues and controversies associated with extra-articular manifestations (EAM). This article provides a detailed description of AS EAM, presents an assessment of the frequency and structure of EAM, which confirmed the systemic nature of inflammation in AS, including damage not only to the spine and joints, but also to other organs. Early detection, dynamic monitoring and correction of extra-articular pathology will help prevent serious complications and improve the prognosis of the disease. Knowledge of the features of systemic manifestations of AS will allow physicians of other specialties to timely refer patients to rheumatologists to identify AS.*

**Key words:** ankylosing spondylitis, extra-articular manifestations, uveitis, heart valve disease, heart block, inflammatory bowel disease, nephritis, psoriasis.

Анкилозловчи спондилитда (АС) танадаги тур-Али хил аъзоларнинг зарарланишига илмий тадқиқотчилар ва амалиёт шифокорлари томонидан қизиқиш ҳар доим юқори бўлишига қарамасдан, ҳозиргача АСда скелетдан ташқари зарарланишлар (СТЗ) билан боғлиқ кўпгина мунозарали саволлар ва қарама-қаршиликлар ҳанузгача давом этиб келмоқда. Бу қарама-қаршиликлар даставвал СТЗнинг таърифи ва ташхис мезонларига тегишли, яъни қандай зарарланишлар СТЗ ҳисобланади, уларни ёндош патология ёки касаллик асоратларидан қандай қилиб фарқлаш мумкин, деган саволларга хорижий манбаларда, шу жумладан спондилоартритларни (СпА) ўрганиш бўйича Европа экспертлар гуруҳи (Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS) тавсияномаларида ҳам аниқ жавоб топишнинг имкони йўқ [1]. СТЗни ташхислаш учун ягона ёндашув мавжуд эмаслиги АС ва бошқа СпАларни, хусусан ичак яллиғланиш касалликлари (ИЯК) ёки псориаз билан биргаликда кечувчи ҳолатларни ўз вақтида аниқлашни қийинлаштиради ҳамда ташхис қўйишда турли хил зиддиятларни келтириб чиқаради.

**Мақсад:** Анкилозловчи спондилитда скелетдан ташқари зарарланишларни баҳолаш.

### Текшириш материаллари ва усуллари:

Тадқиқотда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасида 2010 йилдан 2020 йилгача стационар шароитида даволанган ва диспасер кузатувида бўлган модификацияланган Нью-Йорк ташхис мезонларига асосан (1984) [2] аниқ АС ташхиси қўйилган 23 ёшдан 52 ёшгача бўлган 50 беморнинг касаллик тарихи таҳлил қилинди. Беморларнинг ўртача ёши  $34,5 \pm 1,4$ , касаллик бошланганда эса  $-20,4 \pm 1,2$  йилни, касаллик давомийлиги  $12,3 \pm 1,04$  йилни ташкил этди. АСнинг аксиал шакли 50 (5%) беморда, периферик артрит – 23 (46%), тос-сон бўғими зарарланиши (қоксит) – 23 (46,0%) беморда қайд этилди. 43 (86%) беморда HLA-B27 аниқланди. Беморларнинг клиник тавсифи 1-жадвалда келтирилган.

Барча беморларга АСнинг намоён қилувчи белгиларини батафсил ўрганган ҳолда клиник-лаборатор-инструментал текширувлар ўтказилди. Беморлар шикояти ва анамнезини сўраб-суриштиришда: кўз яллиғланиши (увеит), юрак, ичак, буйрак ва сийдик йўллари яллиғланиши, шунингдек илгаридан мавжуд бўлган юрак нуқсонлари, юракда ўтказилган жарроҳлик амалиёти каби маълумотларга жиддий эътибор қаратилди. Оилавий анамнез маъ-

лумотлари: қариндошларида псориаз, кўз, ичак яллиғланиши, юрак нуқсонлари каби патологиялар ҳисобга олинди. Касаллик давомида ҳеч бўлмаганда 1 марта увеит ўтказган беморларда кузатувга олинган вақтгача ўтказилган увеит хуружларининг умумий сони ва 1 йил мобайнидаги ўртача қўзишлар сони ҳисобга олинди. 1 йилда 3 ва ундан ортиқ увеит хуружи ўтказилган ҳолатларда увеит кечиши қайталанувчи деб баҳоланди. Комплекс текширув маълумотларини синчиклаб текшириш натижасида тадқиқотчилар фикри бўйича турли хил омиллар, шу жумладан инфекция, беморнинг ёши, ёндош касалликлари ёки дори-дармонларли даволаш билан боғлиқ зарарланишлар СТЗ категориясидан чиқарилди. СТЗ категориясига асосий касаллик доирасидаги яллиғланиш характериға эға патологик жарраёнлар киритилди. Ҳар бир беморни текширувлар маълумотларига асосан таҳлил қилиш натижасида СТЗ деб баҳоланган симптомокомплекслар: увеит, юрак клапанларининг зарарланиши, юрак ўтказувчанлиги бузилиши, ичак яллиғланиш касалликлари (ИЯК), псориаз (Пс), нефрит аниқланди.

**Жадвал 1.**

**АСли беморлар клиник тавсифи (n=50)**

Жинси:	
- эркаклар	48
- аёллар	2
HLA-B27:	
- аниқланган	43
- аниқланмаган	7
АС Аксиал шакли, n (%)	26 (52)
Периферик артрит, n (%)	24 (48)
Коксит, n (%)	23 (46)

Увеит оғирлик даражаси офтальмолог томонидан тасдиқланган. Юрак томонидан ўзгаришлар баҳоланганда клапан регургитацияси даражаси, II-III даражали АВ қамал, юрак клапанлари протези ва электрокардиостимулятор (ЭКС) борлиги ҳисобга олинди. ИЯКнинг оғирлик даражаси эса R. Harvey ва J. Bradshaw (HBI) индексига мувофиқ ич кетишлар сони, нажасда қон ва қориндаги оғриқлар ҳамда умумий аҳволини ҳисобга олиб, Пс оғирлиги эса тана зарарланишининг умумий майдони ўлчами (Body Surface Area, BSA) ҳамда Пс тарқалганлиги ва оғирлиги индекси (Psoriasis Area Severity Index, PASI) бўйича баҳоланди. Сурункали буйрак касаллиги  $\geq$  II босқичи ёки макрогематурия нефрит оғирлик даражаси мезони деб ҳисобланди.

Олинган маълумотларнинг статистик ишловида статистик таҳлиллар учун дастурлар пакетидан (Statistica for Windows версия 10.0 (StatSoft Inc., USA)) фойдаланилди.

**Натижалар:** АСли беморларда СТЗлар структурасини баҳолашда касаллик давомида 50 бемордан 23 тасида (46%) СТЗдан бирортаси аниқланди (2-Жадвал). АСли беморларнинг 15 тасида (30%) ҳеч бўлмаганда 1 марта увеит эпизоди қайд этилган.

Беморларнинг 8 тасида (16%) 2 тадан кўп ва тахминан шунча – 7 (14%) беморларда эса 10 тадан кўп увеит эпизодлари қайд этилган. Увеит хуруж даврининг давомийлиги баҳоланганда 4 (8%) беморда увеит хуружи давомийлиги 12 кундан ошмаган, 5 (10%) беморда – 12 кундан 1 ойгача, 3 (6%) беморда – 1-3 ой давом этган. 3 (6%) беморда сурункали кечиши қайд этилган. Юрак клапанлари зарарланиши 20 (40%), юрак ўтказувчанлигининг бузилиши 7 (14%), АВ қамал 3 (6%), шулардан махсус коррекция талаб қилмайдиган I даражалиси - 3 (6%) беморда аниқланган. 1 беморга Морганьи-Адамс-Стокс хуружлари билан II даражали АВ қамал туфайли ЭКС қўйилган. Қоринча ичи қамали 4 (8%) беморда, шу жумладан Гис тутами чап оёқчаси тўлиқ қамали 2 беморда қайд этилган. 3 (6%) беморда синусли брадикардия аниқланган. ИЯК – ярали колит 2 ва Крон касаллиги 1 беморда (3(6%)) аниқланган. Пс 4 (8%) беморда қайд этилган. Бу беморларнинг 3 (6%) тасида коксит, 2 (4%) тасида периферик бўғимлар зарарланиши кузатилган бўлса, ҳеч бирида Пс артропатиянинг дактилит, артрит дистал фалангаларо бўғимлари зарарланиши, бўғим ичи остеолизи каби белгилари кузатилмаган. Нефрит 2 (4%) беморда аниқланди. 2 ёки ундан кўп СТЗнинг қўшилиб келиши беморларнинг 17 (38%) тасида, яъни увеитли беморларнинг 2 тасида Пс ва 2 тасида ИЯК, Пс аниқланган беморларнинг 3 тасида юрак клапанлари зарарланиши, 1 тасида ИЯК ва 1 тасида нефрит қайд этилди. Энг кўп аниқлангани увеит ва юрак зарарланишининг қўшилиб келиши бўлди – 7(14%) бемор.

**2-жадвал.**

**АСли беморларда скелетдан ташқари ўзгаришларнинг учраш даражаси**

АСли беморларда скелетдан ташқари ўзгаришлар	Беморлар сони n=50
Увеит n (%)	15 (30%)
Ўтказувчанлик бузилиши n (%)	7 (14%)
Аорта ва юрак клапанлари зичлашиши n (%)	20 (40%)
Ичак яллиғланиш касалликлари n (%)	3 (6%)
Нефрит n (%)	2 (4%)
Псориаз n (%)	4 (8%)

**Мунозара.** АСли беморлар касаллик тарихининг таҳлили кўпчилик ҳолларда СТЗ ривожланганлигини кўрсатди: Беморларнинг деярли ярмида СТЗнинг бирортаси, 38%ида бир нечта СТЗ қайд этилди, бу эса АС тизимли яллиғланиш касаллиги эканлиги ҳақидаги тасаввурларни тасдиқлайди. Шубҳасиз, АС учун энг характерли СТЗ увеит ҳисобланади. Увеит нафақат клиник, балки диагностик жиҳатдан ҳам аҳамиятлидир. В. Oh кузатувлари АС ривожланиш хавфи увеит қайталанишлари сони билан ассоциацияланганлигини намоиш этди [3, 4]. Шундай қилиб, биз ва бошқа тадқиқотчиларнинг маълумотлари офтальмолог АСли бемор биринчи марта дуч келадиган шифокор бўлиши мумкинлигини кўрсатди. Маълумотларга кўра АСда увеит яхши кечи-

ши, кам ҳолларда оғир асоратлар ва кўриш ўткирлиги пасайишига олиб келади [5]. Аини вақтда АСда увеитнинг қайталанувчи кечишини ёмон прогноз омили, деб ҳисоблаш мумкин. Юрак структураси зарарланиши (аорта, клапанлар, ўтказиш тизими) кўпчилик беморларда: 14% ўтказувчанлик бузилиши, 40% - юрак клапанлари зарарланиши аниқланди. Адабиётларда ҳам АСда ўтказувчанлик бузилишининг учраш даражаси юқорилиги ҳақида маълумотлар бор. Баъзи ҳолларда яллиғланишга қарши даво чоралари қўлланилгандан кейинги ЭКГда юрак қамаллари қайд этилмаслиги мазкур ўзгаришларнинг яллиғланиш характериға эға эканлигининг билвосита тасдиқлайди [6]. Бошқа СТЗ улуши бошқа тадқиқотлардаги кўрсаткичлардан пастроқ бўлди: С. Stolwijk ва ҳаммуаллифлари 156 манбани таҳлил қилиб, 9,3% да Пс ва 6,8%да ИЯК, I. Essers ва ҳаммуаллифлари - 6,5 ва 11,1%; P. Zarco ва ҳаммуаллифлари - 5,4 ва 3,9% (мос равишда) аниқланганлигини кўрсатдилар [7, 8, 9]. Биздаги маълумотларға кўра Пс 4% ва ИЯК 5% да аниқланди. Эҳтимол бундай тафовут Пс ёки ИЯК билан кечувчи спондилит турли шакллариининг нозологик мансублигига нисбатан ягона позиция мавжуд эмаслиги билан боғлиқдир. Бундан ташқари CASPAR ташхис мезонларидан фойдаланилганда периферик артрит ёки дактилит аниқланмаса ПсА ташхисини йўққа чиқаради [10].

#### Хулоса

1. АСда ривожланадиган яллиғланиш жараёни таянч-ҳаракат тизими билан бир қаторда касаллик кечишининг турли хил вақтида ва бир-бири билан турлича қўшилиб келган ҳолда намоён бўлувчи бошқа структуралар: кўз, юрак, тери, ичак, буйракни ҳам қамраб олади.

2. Турли тадқиқотлар натижаларига асосан СТЗни асосий касаллик - АС доирасидаги яллиғланиш характериға эға патологик жараён деб таърифлаш мумкин.

3. СТЗ касалликининг ҳар қайси босқичида ривожланиши мумкин ва кўпинча АС фаоллик даражаси билан коррекцияланади ҳамда аъзолар зарарланиши ҳисобига касаллик кечиши ва прогнозига таъсир кўрсатади.

#### Адабиётлар.

1. Sieper, J. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis / J. Sieper [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. - 2009. - Vol. 68. - Suppl 2. - P. ii1- 44.

2. Van der Linden, S. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal to modification of the New York criteria / S. van der Linden, H. A. Valkenburg, A. Cats // Arthritis and rheumatism. - 1984. - Vol. 27. - No 4. - P. 361-368.

3. Lu, M. C. Higher risk of incident ankylosing spondylitis in patients with uveitis: a secondary cohort analysis of a nationwide, population-based health claims database / M. C. Lu [et al.] // Scandinavian journal of rheumatology. - 2017. - Vol. 46. - No 6. - P. 468-473.

4. Oh, B. L. Recurrent anterior uveitis and subsequent incidence of ankylosing spondylitis: a nationwide cohort study from 2002 to 2013 / B. L. Oh [et al.] // Arthritis research and therapy. - 2018. - Vol. 20. - No 1. - P. 22. Vol. 46. - No 6. - P. 468-473.

5. Gouveia, E. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview / E. Gouveia, D. Elmann, M. S. Morales // Revista brasileira de reumatologia. - 2012. - Vol. 52. - No 5. - P. 742-756.

6. Гайдукова, И. З. Кардиоваскулярная заболеваемость и смертность при анкилозирующем спондилите и псоритическом артрите - результаты одноцентрового четырехлетнего наблюдения / И. З. Гайдукова [и др.] // Практическая медицина. - 2015. - Т. 2. - № 3. - С. 123-129.

7. Stolwijk, C. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with

ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis / C. Stolwijk [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. - 2015. - Vol. 74. - No 1. - P. 65-73.

8. Essers, I. Do extra-articular manifestations influence outcome in ankylosing spondylitis? 12-year results from OASIS / I. Essers [et al.] // Clinical and experimental rheumatology. - 2016. - Vol. 34. - No 2. - P. 214-221.

9. Zarco, P. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study / P. Zarco [et al.] // Reumatología clínica. - 2015. - Vol. 11. - No 2. - P. 83-89.

10. Taylor, W. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study / W. Taylor [et al.] // Arthritis and rheumatism. - 2006. - Vol. 54. - No 8. - P. 2665-2673.

#### АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛИТЛИ БЕМОРЛАРДА СКЕЛЕТДАН ТАШҚАРИ ЗАРАРЛАНИШЛАРНИ БАҲОЛАШ

Касимова М.Б., Ахмедова Н.А.

*Анкилозловчи спондилитда (АС) танадаги турли хил аъзоларнинг зарарланишиға илмий тадқиқотчи-лар ва амалиёт шифокорлари томонидан қизиқиш ҳар доим юқори бўлишиға қарамасдан, ҳозиргача АСда скелетдан ташқари зарарланишлар (СТЗ) билан боғлиқ кўпгина мунозарали саволлар ва қарама-қаршилиқлар ҳанузгача давом этиб келмоқда. Мазкур мақолада АСда СТЗға батафсил тавсиф берилган, СТЗ учраш даражаси ва структураси баҳоланган, бу эға АСда нафақат умуртқа поғонаси ба бўғимлар, балки бошқа аъзолар зарарланишини ҳам ўз ичига олган яллиғланишнинг тизимли характерға эға эканлигини тасдиқлайди. Скелетдан ташқари патологияни эрта аниқлаш, динамикада кузатиш жиддий асоратларнинг одини олиш ва касаллик прогнозини яхшилашға ёрдам беради. АСда тизимли зарарланишларнинг хусусиятлари ҳақида маълумотға эға бўлиш бошқа мутахассис шифокорларнинг беморларни ревматологға ўз вақтида юборишларига ёрдам беради.*

**Калит сўзлар:** анкилозловчи спондилит, теридан ташқари зарарланишлар, увеит, юрак клапанлари зарарланиши, юрак қамаллари, ичак яллиғланиш касалликлари, нефрит, псориаз.

**СОСТОЯНИЕ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Мавлонов Н.Х., Турсунова Д.Э.

**РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТ КАСАЛЛИГИДА КОМОРБИДЛИК ҲОЛАТИ**

Мавлонов Н.Х., Турсунова Д.Э.

**STATE OF COMORBIDITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

Mavlonov N.Kh., Tursunova D.E.

*Бухарский государственный медицинский институт*

*Ревматоидли артрит касаллиги замонавий ревматологиянинг энг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади. Ушбу касалликда коморбидлик ҳолатини ўрганиш касалликнинг кечишига ёндош касалликларнинг қўшилиб келиши ва бунда ревматоидли артритнинг кечишининг ўзгариши реабилитацияга таъсирини ўрганиш долзарблик касб этади. Замонавий тадқиқот натижаларига асосланган ҳолда Ревматоидли артритда ёндош ҳолатларни инобатга олиниши зарурати ушбу мақолада таҳлил қилинган.*

**Калит сўзлар:** Ревматоидли артрит, коморбидлик, ёндош касалликлар, хавф омиллари, фон ҳолатлар.

*Rheumatoid arthritis is one of the most urgent problems of modern rheumatology. The study of the state of comorbidity in this disease is relevant in the study of the influence of comorbidities on the course and rehabilitation, and in this case on rheumatoid arthritis. Based on the results of modern research, this article analyzes the need to take into account side effects in rheumatoid arthritis.*

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, comorbidity, risk factors, background conditions

**Кириш**

Ревматоидли артрит замонавий тиббиётда долзарб муаммолардан бўлиб қолмоқда. Бунинг асосий сабаблари кўп қиррали бўлиб бир томондан касалликнинг тарқалиш кўрсаткичлари бўлса (умумий популяцияда 2% гача) иккинчи жиҳати жараённинг ижтимоий-иқтисодий аҳамияти юқорилиги бўлиб ҳисобланади[6].

Касаллик тарқалишининг юқори кўрсаткичлари ушбу тоифа беморларда ёндош касалликларнинг мавжудлигини ва оғирлашган коморбид фонга аҳамият қаратишни назарда тутаяди, бу ҳолат эса касаллик оқибатига сезилари таъсир кўрсатади, шу билан бирга ушбу ҳолат ревматоид артрит билан касалланган пациентларнинг даво тактикасига ҳаёт сифатига таъсир қилади. [23].

**Мақсад**

Ревматоид билан касалланган беморларда энг кўп тарқалган ва аҳамиятли ёндош касалликларни аниқлаш, касалликни замонавий даволаш стратегияларини таҳлил қилиш.

Ревматоид артритли беморларда ёндош ҳолатлар, касалликнинг кечиш вариантыга, ташхисот ва даволаш тактикасига сезиларли таъсир кўрсатади. Натижа сифатида эса бу ҳолатлар узоқ муддатли оқибатлар ва ҳаёт сифатига таъсир кўрсатади. Коморбид ҳолатларга етарлича баҳо бермаслик ревматоидли артритни даволашда «treat to target»-мақсадига эришиш имкониятларини камайтиради. [1]

**Материал ва услублар**

Мақола материали бўлиб халқаро миқёсда амалга оширилган илмий таРевмадқиқот натижалари хизмат қилди. Тадқиқот натижаларини умумлаштирилган ҳолда таҳлил қилинди.

**Натижалар ва муҳокама**

Ревматоидли артритда коморбидликнинг энг долзарб жиҳатларидан бири бу юрак қон-томир асоратлари бўлиб, улар 1.4 дан 3.96 оралиғида кузати-

лади ва умумий популяциядан фарқли равишда алоҳида хусусиятларга эга яъни қон томирларнинг катта юзаларида атеросклеротик ўзгаришлар, тез-тез қайталанувчи коронар синдром, симптомсиз миокард инфаркти, юқори ўлим кўрсаткичлари ва ревматоидли жараён билан корелляциясига эга. АҚШ ревматик касалликлар миллий банки маълумотлари ёндош касалликларга боғлиқ ҳолда ревматоидли артрит кечиши хусусиятлари тўғрисидаги маълумотларни тизимлаштириш имконини берган. Ўрганиш натижаларига кўра қуйида келтирилган ёндош ҳолатлар яъни қон томир тизими касалликлари, қандли диабет, остеопения, нафас тизими аъзолари касалликлари, ошқозон-ичак тизими касалликлари мос равишда ногиронлик, ўлим кўрсаткичлари, иқтисодий сарф-харажатларнинг ортишига сабаб бўлган.

COMORA кўп марказли проспектив тадқиқотларда ревматоидли артритда коморбид фон 18% текширилганларда артериал гипертензия, 3.7%-қандли диабет, 11% беморларда липид спектрининг бузилиш кўрсаткичлари тарзида энг кўп учраган. Худди шу тадқиқотда ўрганилган ошқозон-ичак тракти касалликарининг ревматоидли артрит билан қўшилиб келиши ўрганилган 3920 бемор натижаларида 11% беморларда ошқозон-ичак тракти касалликлари ва 5%ида гепатобилиар тизим патологиялари кузатилган. [1]

Қандли диабет касаллиги билан коморбидлик ҳолати ҳам кўп учрайдиган касалликлардан бири бўлиб 45 мингдан ошиқ бемор ўрганилган SOLOMON тадқиқотининг маълумотларига кўра тизимли касалликлари бўлган беморларда ушбу тоифа касалликлари бўлмаганларга нисбатан қандли диабет ривожланиш хавфи 1.5 бараварга юқорилиги келтирилган. [1] Бошқа тадиқиқот натижалари ревматоидли артрит касаллиги бўлган 15-19% беморларда қандли диабет учраши келтирилган бўлиб умумий

аҳолида учраши 8% атрофида бўлиб, тадқиқот натижалари касалланишда сезиларли фарқ мавжудлигини кўрсатади. Аммо Wasko тадқиқоти натижалари юқорида келтирилган фикрларга умуман тескари натижалар олинганлигини кўрсатади яъни ушбу тадқиқот натижалари умумий популяцияда ҳам ревматоидли артрити бўлган популяцияда ҳам бир хил тарқалганлиги аниқланган. [40]

Ревматоид артритли беморларда нафас тизими патологиясидан ўлим кўрсаткичи 22% атрофида эканлигини инobatга олган ҳолда ушбу тизим касалликлари билан коморбидликни ўрганиш долзарб бўлиб ҳисобланади.

Россия федерацияси тиббиёт фанлари академияси ревматология илмий тадқиқот институти тадқиқотлари натижаларига кўра нафас тизими коморбид патологияларининг асосий хавф омилларига анамнезда нафас тизимининг касалликлари борлиги, яллиғланиш компоненти юқорилиги, глюкокортикостероидлар билан монотерапияни амалга ошириш, давони амалга оширилиши, базисли яллиғланишга қарши давонинг амалга оширилмаганлиги бўлиб бир нечта хавф омилларининг биргаликда келиши хавфни 19.3% гача ошириши кузатилган. [5].

Ревматоидли артритда коморбид фонни оғирлаштиришига кўра остеоартроз ҳам долзарб муаммо бўлиб ҳисобланади чунки касаллик симптомсиз кечади ва синишлар билан асоратланиши ҳолатлари эса ревматоидли артритни даволашни қийинлаштиради. Ушбу касаллик билан коморбидлик 67% гача етиши мумкин. [2,3]

Ревматоидли артрит касаллигининг узоқ давом этиши ва доимий равишда иммуносупрессив даво олиб боришга эҳтиёжнинг юқорилиги, гормонал терапиянинг давомли олиб борилиши зарурати-беморларда инфекцион компонентнинг фаоллашувига йўл очиб беради. Асосий инфекцион агентларга *Klebsiella* бактериялари ва *Candida* оиласига мансуб замбуруғлар кириб улар 17.1% сийдик ажратиш тизими ҳамда 7.1% нафас олиш тизими касалликларига олиб келувчи инфекциялар бўлиб ҳисобланади. [7].

Ревматоидли артрит касаллиги сийдик ажратиш тизими касалликларига фон касаллик сифатида хизмат қилиб ушбу беморларнинг 57%идан 84.7%игача бўлганларда буйракнинг у ёки бу даражадаги касалликлари учрайди.

#### **Хулоса**

Ревматоидли артрит касаллигида коморбид фон – касалликнинг кечиши ва унинг оқибати учун муҳим жиҳат бўлиб ҳисобланади. Беморларни даволашда ва назорат қилишда аҳамиятли омиллар-

га эътибор қаратилган даво натижаларни яхшилаш имконини беради.

#### **Адабиётлар**

1. Dougados M., Soubrier M., Autunez A., et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – № 1 (73). – P. 62–70.
2. Mavlonov N.X. // Prevalence of modifiable risk factors for chronic noncommunicable diseases in the elderly and senile population. *ACADEMICIA An International Multidisciplinary Research Journal*, January 2021 Vol. 11, Issue 1, P. 1148–1154. Impact Factor=7.492 DOI:10.5958/2249-7137.2021.00178.6
3. Oelzner P., Schwabe A., Lehmann G., et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int.* – 2008. – № 11 (28). – P. 1143–1193.
4. Osiri M., Sattayasomboon Y. Prevalence and outpatient medical costs of comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis // *Joint Bone Spine.* – 2013. – № 6 (80). – P. 608–620.
5. Wasko M.C., Ray J., Hsia E.C., Rahman M.U. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease // *Arthritis. Care Res. (Hoboken).* – 2011. – № 4 (63). – P. 512–533.
6. Белов Б.С., Насонов Е.Л. Пневмония в ревматологии: факты и проблемы // *Русский медицинский журнал.* – 2013. – № 2 (37). – С. 62–66.
7. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита–2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы // *Научно-практическая ревматология.* – 2013. – №6 (51). С. 609–631.
8. Чиж К.А., Ягур В.Е., Чиж А.К. Частота и характер патологии почек при ревматоидном артрите и системной красной волчанке // *Белорусский государственный медицинский университет «Медицинская панорама».* – 2009. – № 9 (29). – С. 1–8.

#### **СОСТОЯНИЕ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Мавлонов Н.Х., Турсунова Д.Э.

*Ревматоидный артрит является одной из наиболее актуальных проблем современной ревматологии. Изучение состояния коморбидности при данном заболевании актуально при изучении влияния сопутствующих патологий на течение и реабилитацию в данном случае на ревматоидный артрит. На основании результатов современных исследований в данной статье проанализирована необходимость учета побочных эффектов при ревматоидном артрите.*

**Ключевые слова:** Ревматоидный артрит, коморбидность, сопутствующие заболевания, факторы риска, фоновые состояния

## КОМБИНИРОВАННЫЙ БАЗИС ДАВОНИНГ РЕВМАТОИД АРТРИТ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ

Мансурова Н.Н., Матчанов С.Х., Абдураззакова Д.С., Алиева К.К., Далжанова З.М., Ергалиева М.М.

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Мансурова Н.Н., Матчанов С.Х., Абдураззакова Д.С., Алиева К.К., Далжанова З.М., Ергалиева М.М.

## EFFECT OF COMBINED BASIC TREATMENT ON CLINICAL-LABORATORY FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Mansurova N.N., Matchanov S.X., Abdurazzakova D.S., Aliyeva K.K., Daljanova Z.M., Yergaliyeva M.M.

Тошкент тиббиёт академияси, Қорақалпоғистон Республикаси кўп тармоқли тиббиёт маркази

*При применении метотрексата в комбинации с лефлуномидом у больных ревматоидным артритом, были получены положительные динамические изменения по сравнению с монотерапией метотрексатом в базисном противовоспалительном лечении.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, метотрексат, лефлуномид.

*Positive dynamic changes were achieved when using it in combination with leflunomide in relation to methotrexate monotherapy in the basic anti-inflammatory treatment in rheumatoid arthritis.*

**Key words:** rheumatoid arthritis methotrexate, leflunomide, cytokines.

Ревматоид артрит (РА) – бириктирувчи тўқиманинг сурункали тизимли аутоиммун яллиғланиш касаллиги бўлиб, асосан, периферик бўғимларнинг авж олиб борувчи эрозив деструктив полиартрит кўринишида кечувчи касаллик. Аҳоли орасида учраши 0,5%-2%ни ташкил қилади ва поликлиникага мурожаат қилган ревматоид артритга чалинган беморларнинг 21,5% ногиронлар бўлиб 28,6% беморлар эса узок вақт меҳнатга лаёқатсизлик варақасида бўлади. World Health Organization маълумотларига кўра дунёда шу кунда 20 миллиондан ортиқ инсонлар ревматоид артрит касаллиги билан кузатувда туради [7]. Келтирилган рақамлар ушбу патологиянинг катта ижтимоий аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади [1]. Чунки касалликнинг тўхтовсиз ривожланиб бориши айрим ҳолларда беморларнинг уй ишларини бажаришда ва уларнинг меҳнат фаолиятининг чекланишига, оғир ахволларда эса ўз-ўзига хизмат қилиш қобилиятининг йўқолишигача олиб келади [4].

Касалликка катта аҳамият қаратилишига сабаб, беморларнинг деярли ярмисида касаллик бошланганидан 3-5 йил ўтиши билан меҳнатга турғун лаёқатсизлик ва ҳаёт давомийлигининг сезиларли қисқариши юзага келади. [3,6]. Буларнинг ҳаммаси тадқиқотчилар ва соғлиқни ақлаш ташкилотчиларидан РА касаллигини эрта ташхислаш усуллари ва даволаш учун таргет воситаларини излаб топишни талаб этади.

РАнинг этиологияси, патогенези ва клиник кечиш хусусиятларини ўрганишда эришилган баъзи бир ютуқларга, ҳамда уни даволашда кенг қўламдаги фармакологик воситалар борлигига қарамай, бу касалликни самарали патогенетик даволаш клиник ревматологиянинг фундаментал муаммоси бўлиб қолмоқда [5].

РА касаллигида ўлим кўрсаткичининг юқорилиги беморларда яллиғланиш жараёнини назорат қилишнинг қийинлиги, жумладан ички аъзоларнинг зарарланиши, уларнинг функционал етишмовчилиги билан

бо-лиқ бўлиб ҳисобланади [2]. РАни даволашда қўлланиладиган самарали замонавий базис воситаларнинг ишлаб чиқарилиши бундай беморларнинг ҳаёт давомийлигининг узайишига олиб келди, бу эса ўз навбатида касалликнинг асоратларининг олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини излаб топишга ундайди.

### Мақсади.

Бизнинг ишимизнинг мақсади комбинированган базис давонинг ревматоид артрит клиник-лаборатор белгиларига таъсирини ўрганиш бўлиб ҳисобланади.

### Материал ва методлар.

Клиник тадқиқотлар 2021 йил давомида Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси ревматология, кардиоревматология ва артрологик ихтисослашган амбулатор даволаш курси бўлимларида олиб борилди. Тадқиқотга ревматоид артрит билан касалланган 30 нафар беморлар киритилди, шуларнинг 24 нафарини (80%) аёллар, 6 нафарини (20%) эркаклар ташкил қилди.

Кузатувдаги беморлар икки гуруҳга бўлиб ўрганилди, биринчи гуруҳ 15 нафар беморлар яллиғланишга қарши базис даво сифатида ҳафтасига 15 мг метотрексат қабул қилишди, иккинчи гуруҳ беморлар яллиғланишга қарши базис даво сифатида ҳафтасига 15 мг метотрексат билан бирга ҳафтасига 100 мг лефлуномид қабул қилишди. Даволаш натижалари 3 ойдан кейин солиштириб ўрганилди.

Кузатувдаги беморларнинг клиник-лаборатор белгиларини динамикада солиштириб чиққанимизда қуйидаги натижалар кузатилди (1-жадвал).

Юқоридаги жадвалдан кўриниб турганидек, эрталабки қарахтлик давомийлиги даводан кейин 1-гуруҳда 25,3% га, иккинчи гуруҳда 29,6% га камайди, касаллик фаоллик кўрсаткичи - Disease Activity Score-28 (DAS-28) 1-гуруҳда 2,75% га, 2-гуруҳда 9,26% га камайган, шишган бўғимлар сони (ШБС) 1-гуруҳда 16,2% га, 2-гуруҳда 47,4% га камай-



ган, оғриқли бўғимлар сони (ОБС) 1-гурухда 7,2% га, 2-гурухда 45,9% га камайган, эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ) 1-гурухда 18,1% га, 2-гурухда 21,1% га камайган, циклик цитрулланган пептидларга антитаналар (ЦЦПА) иккала гуруҳда ҳам деярлик ўзгаришсиз, ревматоид омил (РО) 1-гурухда 4,6% га, 2-гурухда 11,1% га камайган, касаллик функционал синфи (ФС) 1-гурухда 3,3% га, 2-гурухда 38,7% га камайган, бўғим рентгенологик босқичи 1-гурухда бўғимдаги деструктив ўзгаришлар туфайли 1,5% га ёмонлашган, 2-гурухда эса деструкциянинг кучайиши кузатилмаган. Health Assessment Questionnaire – соғлиқни баҳолаш сўровномаси (HAQ) биринчи гуруҳда 0,4% га, 2-гурухда 36,5% га камайган, визуал аналогли шкала (ВАШ) 1-гурухда 1,1% га, 2-гурухда 15,2% га камайган, Ричи индекси 1-гурухда 3,7% га,

2-гурухда 35,7% га камайди. Шундай қилиб 3 ойлик даводан яллиғланишга қарши базис терапия сифатида метотрексат ҳафтасига 15 мг қўлланилган 1-гурух беморларида фақат ЭЧТ гина ишонарли камайган ( $P<0,001$ ), шу гуруҳнинг бошқа кўрсаткичларида ижобий томонга ўзгариш бўлганлигига қарамасдан бу кўрсаткичлар ишонарли ўзгармади ( $P>0,05$ ). Яллиғланишга қарши базис терапия сифатида ҳафтасига 15 мг метотрексат билан 100 мг лефлуноמיד қўлланилган 2-гурух беморларида эса 12 та кўрсаткичдан 9 тасида ишонарли ўзгаришлар кузатилди ( $P<0,001$ ), фақатгина 2 та кўрсаткич – ЦЦПА ва РО ишонарли ўзгармади ( $P>0,05$ ). Ўзиборли томони шундаки бу гуруҳда юқоридаги ижобий ўзгаришлардан ташқари бўғимда деструктив жараён кузатилмади, яъни рентгенологик босқичи кучаймади.

### 1-жадвал

Беморларнинг клиник-лаборатор белгиларининг динамикада солиштирма таҳлили

Кўрсаткичлар	1-гурух, n=15 (M±σ)		2-гурух, n=15 (M±σ)	
	Давогача	Даводан кейин	Давогача	Даводан кейин
Эрталабки карахтлиқ, дақиқа	152,1±41,78	113,6±48,81	154,0±45,19	108,2±35,27
	P>0,05		P<0,001	
DAS-28, балл	4,72±0,99	4,59±0,98	4,64±0,84	4,21±0,78
	P>0,05		P<0,001	
ШБС	4,30±1,98	3,60±2,79	5,16±2,99	2,71±1,61
	P>0,05		P<0,001	
ОБС	12,46±1,90	11,56±1,77	9,28±1,63	5,02±0,74
	P>0,05		P<0,001	
ЭЧТ, Вестергрэн бўйича, мм/с	29,73±488	24,33±4,21	19,91±4,68	15,69±3,37
	P<0,001		P<0,001	
ЦЦПА, бирлик/мл	172,4±91,11	171,9±88,95	145,3±97,68	145,7±94,63
	P>0,05		P>0,05	
РО, бирлик/мл	23,40±13,99	22,31±13,46	25,37±14,21	22,53±11,74
	P>0,05		P>0,05	
ФС	2,96±0,55	2,86±0,50	2,14±0,64	1,31±0,47
	P>0,05		P<0,001	
Рентгенологик босқичи	2,70±0,79	2,66±0,81	2,11±0,63	2,11±0,63
	P>0,05		P>0,05	
HAQ, балл	2,23±0,13	2,22±0,14	1,86±0,47	1,18±0,33
	P>0,05		P<0,001	
ВАШ, балл	78,8±2,6	77,93±2,06	74,00±5,01	62,69±5,15
	P>0,05		P<0,001	
Ричи индекси	1,61±0,22	1,55±0,22	1,51±0,28	0,97±0,18
	P>0,05		P<0,001	

Изоҳ: P – гуруҳлар ўртасидаги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги.

#### Хулоса

Шундай қилиб хулоса қиладиган бўлсак РА касаллигида яллиғланишга қарши базис давода метотрексат монотерапиясига нисбатан уни лефлуноמיד билан комбинацияда қўлланилганда ижобий ўзгаришлар кузатилди.

#### Адабиётлар

1. Балабанова Р.М. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг / Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина // Современная ревматология. – 2019. – №13(4). – С. 11-17.

---

2. Белов Б.С. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens / Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, Д.В. Буханова // *Современная ревматология*. – 2019. – № 13(3). – С. 102-108.

3. Каратеев Д.Е. Современные принципы ведения больных с ревматоидным артритом / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина // *Медицинский совет*. – 2017. – №17. – С.92-100.

4. Насонов Е.Л. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы / Е.Л. Насонов, А.М. Лиля // *Научно-практическая ревматология*. – 2019. – № 57(1). – С.8-16.

5. Сорока Н.Ф. Ревматоидный артрит, ассоциированный с инфекцией *Chlamydia pneumoniae* / Н.Ф. Сорока, С.А. Костюк, С.В. Шаруба // *Здравоохранение. Healthcare*. – 2019. – №2. – С. 5-10.

6. Valner A. Structural and Functional Changes of Hands and Legs in Early Rheumatoid Arthritis / A. Valner, Ü. Kirsimägi, R. Müller // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – №57(4) –P.317.

7. World Health Organization, The Global Burden of Disease, 2004 Update. Accessed 13 March 2012. Available from: <http://www.who.int/health>, date of the application 06.09.2018.

### **КОМБИНИРЛАНГАН БАЗИС ДАВОНИНГ РЕВМАТОИД АРТРИТ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ**

Мансурова Н.Н., Матчанов С.Х., Абдураззакова Д.С., Алиева К.К., Далжанова З.М., Ергалиева М.М.

*Ревматоид артрит касаллигини даволашда яллиғланишга қарши базис даво сифатида монотерапияда метотрексат қўлланилганга нисбатан уни лефлуномид билан комбинацияда қўлланилганда даодан ижобий самара кузатилди.*

**Калит сўзлар:** ревматоид артрит, метотрексат, лефлуномид.



## РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ПОВЫШЕННОЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Маруфханов Х.М., Сибиркина М.В., Азимова М.М., Эшмурзаева А.А., Гимадуддинова А.Р.

## РЕВМАТОЛОГИК БЕМОРЛАРДА ЭПИТЕЛИЙ ЎТКАЗУВЧАНЛИГИНИНГ ОШИШИ СИНДРОМИНИНГ РИВОЖЛАНИШИ

Маруфханов Х.М., Сибиркина М.В., Азимова М.М., Эшмурзаева А.А., Гимадуддинова А.Р.

## DEVELOPMENT OF THE SYNDROME OF INCREASED EPITHELIAL PERMEABILITY IN RHEUMATOLOGICAL PATIENTS

Marufhanov H.M., Sibirkin M.V., Azimova M.M., Eshmurzaeva A.A., Gimadutdinova A.R.

Ташкентская Медицинская Академия

Ҳозирги кунда ошқозон-ичак тракти шиллиқ қаватининг эпителиал ўтказувчанлигини ошириш синдроми яллиғланиш касалликларини ривожлантиришнинг асосий патогенетик механизми сифатида нафақат ичак, балки бошқа органлар ва тизимлар, шу жумладан, ревматологик касалликлардаги роли муҳокама қилинмоқда. Ичак тўсиғининг бутунлиги баҳолаш учун ошқозон-ичак трактининг ҳар қил қисмларидан олинган, гематоксиллин ва эозин билан буялган биоптатларини морфологик текшириш орқали аниқланади. Эпителиоцитлар ва хужайралараро бўшлиқлар кенглиги орасидаги масофани куриш учун электрон микроскопдн фойдаланилди. Ревматологик касалликларда ошқозон ичак трактининг морфологик ўзгаришларини ўрганиш учун ўтказилган тадқиқотлар таҳлили шуни курсатдики, ичак ворсиналарининг лимфоцитлар ва плазма хужайралари билан инфильтрацияланиши, микротомирларнинг кенгайиши, эпителиаларо лимфоцитлар сонининг кўпайиши, хужайралараро бўшлиқлар кенгайиши, базал мембрана билан боғлиқ энтероцитларни йўқолиши ушбу беморларда СПЭП ривожланишини кўрсатади.

Currently, the role of the syndrome of increased epithelial permeability of the mucous membrane of the gastrointestinal tract, primarily the intestine, as the main pathogenetic mechanism for the development of inflammatory diseases not only of the intestine, but also of other organs and systems, including rheumatological diseases, is being discussed. The integrity of the intestinal barrier was assessed using morphological examination of mucosal biopsies (CO) of various gastrointestinal tract sections, followed by staining with hematoxylin and eosin. Electron microscopy can be used to visualize the distances between epithelial cells and the width of intercellular spaces. The analysis of the conducted studies revealed significant morphological shifts in all the studied departments of the digestive tract in rheumatological diseases, which are expressed in an increase in infiltration of the stroma of intestinal villi by lymphocytes and plasma cells, expansion of microvessels, an increase in the number of interepithelial lymphocytes, an increase in intercellular gaps, loss of enterocytes connection with the basal with the basal membrane, which indicates the development of SPEP in this category of patients.

В настоящее время научной общественностью особое внимание уделяется изучению синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь кишечника, как основного патогенетического механизма воспалительных заболеваний не только кишечника, но и сахарного диабета (СД) 1 типа, ревматоидного артрита, иммунодефицитных состояний, рассеянного склероза [1-3].

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта имеет глобальную поверхность площадью более 200 м<sup>2</sup>, являясь преградой для проникновения чужеродных патогенов и предотвращения их вредного воздействия, т.е. становится первым барьером для защиты внутренних органов от воздействия внешних факторов. Факторами, определяющими состояние кишечного барьера являются: эпителиальный слой слизистой оболочки с межэпителиальными контактами и клетками иммунной системы, слой пристеночной слизи, микробиота, а также сосудистый барьер [1,4, 5].

Эпителиальные клетки образуют физический барьер, препятствующий перемещению содержимого просвета кишечника во внутренние ткани, и связаны межклеточными контактами: плотными контактами, адгезионными контактами и десмосомами. Плотные контакты состоят из серии трансмембранных белков, включающих окклюдин, клаудины, соединительные молекулы адгезии, трицеллюлин, которые связаны с актиновыми и миозиновыми филаментами с помощью цитоплазматических белков ZO 1, 2 и 3 (zonula occludens) [6,7].

Микробиота кишечника участвует почти во всех процессах метаболизма продуктов, участвует в синтезе витаминов, в катаболизме холестерина, формирует многочисленные иммунные реакции, связанные с врожденным и адаптивным иммунитетом, и модулирует отношения человека с патогенными микроорганизмами [8, 9]. При формировании синдрома повышенной проницаемости большое количество антигенов попадает в системный кровоток, что приводит к запуску защитных механизмов иммунной системы.

Развитие СПЭП тесно взаимосвязано именно с воспалением, которое является частью патогенеза большинства ревматологических заболеваний. Один из механизмов СПЭП связан с активацией внутриклеточных киназ и сокращением актиново-миозиновых внутриклеточных структур под действием провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-1 (ИЛ-1 $\beta$ ), что приводит к быстрому открытию плотных контактов (*tight joints, TJ*) между энтероцитами посредством перемещения ZO-1 и окклюдина внутрь клетки [10, 11].

Многие провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12 и др.) способны вызвать оксидативный стресс в клетке, уменьшают экспрессию ZO-1, окклюдина и других компонентов TJ, что приводит к проницаемости плотных соединений [12]. Третьим механизмом СПЭП является действие матриксных металлопротеиназ (ММП) на компоненты TJ - окклюдин, клаудины, ZO протеины, что также вызывает дезорганизацию TJ [13]. Известно, что ММП и оксидативный стресс усиливают образование друг друга и их уровни коррелируют между собой. Для длительного течения воспалительного процесса возможна перестройка плотных соединений за счет увеличения экспрессии и появления в их составе клаудина 2. Роль зонулина - белка, способного обратимо повышать проницаемость кишечной стенки, изменяя структуру плотных контактов (*tight junction TJ*) боковых поверхностей клеток кишечного эпителия, недостаточно при воспалении.

Сбалансированная микробиота кишечника стимулирует резидентные макрофаги к высвобождению большого количества интерлейкина (ИЛ) 10 и трансформирующего фактора роста бета, препятствуя тем самым увеличению количества провоспалительных Т-хелперных 17 (Th17) клеток, и как следствие препятствует развитию СПЭП.

В связи с этим поддержание целостности кишечного барьера может иметь большое значение в развитии и профилактике аутоиммунных ревматологических заболеваний.

#### **Материалы и методики исследования**

Оценку целостности кишечного барьера с помощью морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки (СО) различных отделов ЖКТ с последующей окраской гематоксилином и эозином, которое позволяет выявить язвенные дефекты, эрозии СО, оценить плотность клеточного инфильтрата и его состав, а также степень атрофии, что может служить косвенными признаками измененной проницаемости [14]. Для визуализации расстояний между эпителиоцитами и ширины межклеточных пространств может применяться электронная микроскопия.

Для световой микроскопии биоптаты слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки фиксировали в 10 - 12% растворе формалина на фосфатном буфере по Лилли. Парафиновые срезы, окрашивали гематоксилином – эозином.

Для трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) образцы ткани фиксировали 2,5% раствором глутарового альдегида на фосфатном или какодилатном буфере, после обезвоживания в спирте - ацетоне заливали эпоно - аралдитовой смесью. Ультратонкие срезы, полученные на ультратоме «Ultracut», контрастировали в аппарате «Ultrastainer» и просматривали в электронном микроскопе Hitachi H-600.

Для сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) препараты после вышеописанной фиксации, подвергали обезвоживанию в спирте-ацетоне, затем высушивали методом критической точки в аппарате HCP-2 и напыляли золотом в аппарате IB-2. Исследовали в электронном микроскопе Hitachi S405A.

Фотографирование проводили на цветную плёнку Kodak Professional Pro Foto100 или Fuji color superia 100. Микрофотографии сканировали на сканере Scan Prisa 640P (Acer) и подвергали компьютерной обработке на компьютере Computek Pentium III Windows 2000.

Светооптически исследовали и полутонкие эпоксидные срезы, окрашенные метиленовым синим - фуксином.

Светооптические микрофотографии получали на микроскопе «Axioscope» (Zeiss) с цифровой камерой «Sony».

Компьютерную обработку микрофотографий проводили на компьютере Pentium - III с помощью прикладных программ «Exel -Office» Microsoft «Windows-Professional».

#### **Результаты исследований и их обсуждение**

Анализ проведенных исследований выявил значительные морфологические сдвиги всех изученных отделов пищеварительного тракта при ревматологических заболеваниях (РЗ).

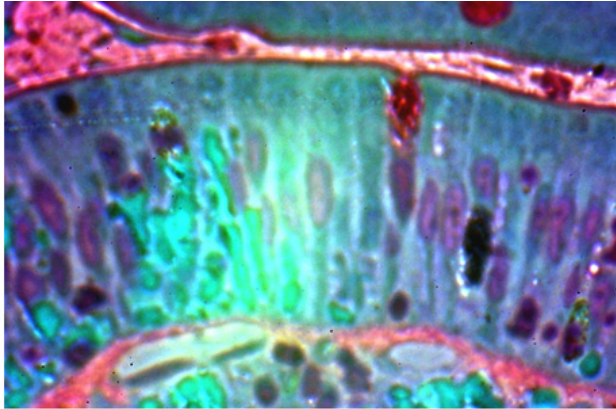
В ходе исследования у ревматологических больных выявлены значительные изменения в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, которые выражаются в увеличении инфильтрации стромы кишечных ворсинок лимфоцитами и плазматическими клетками, расширении микрососудов, возрастании числа межэпителиальных лимфоцитов, расположением ядер эпителиоцитов на разном уровне, что создаёт впечатление ложной многогорядности (рис. 1,2). Щёточная каёмка сохранена, также как и целостность эпителиальной выстилки ворсинок. Большая часть бокаловидных клеток опустошена. В межворсинчатых пространствах определяется содержимое различного характера, среди которого можно различить и микроорганизмы (рис.1).

В слизистой оболочке толстой кишки также увеличивается инфильтрация стромы, возрастает число межэпителиальных лимфоцитов.

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) Показывает, что микрорельеф поверхности слизистой оболочки пилорического отдела желудка в значительной степени утрачивает свою регулярность. Апикальные части поверхностно – ямочных клеток располагаются на разной высоте. Встречаются меж-

клеточные щели и углубления. На поверхности клеток располагается небольшое число разнообразных включений и наложений. Встречаются и микроэрозии апикальных частей эпителиоцитов (рис. 3).

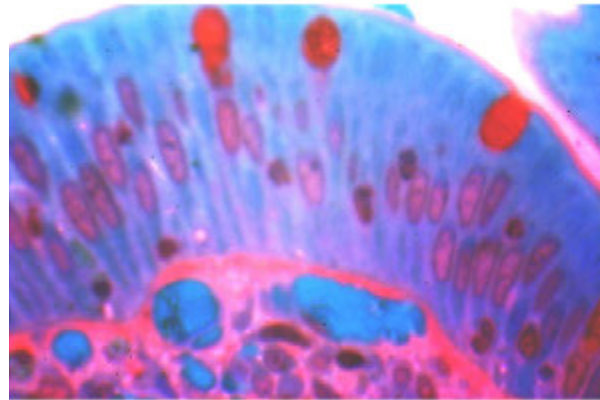
Ворсинки двенадцатиперстной кишки имеют довольно правильную листовидную форму с небольшим числом различных включений на поверх-



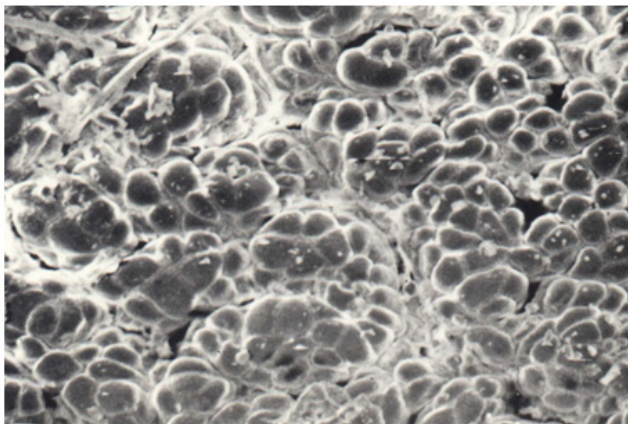
**Рис. 1.** Увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов и ложная многорядность эпителия двенадцатиперстной кишки при РБ. ПТС 10 x 40.

ности. Среди которых можно различить эритроциты, лимфоциты и другие образования (рис.4).

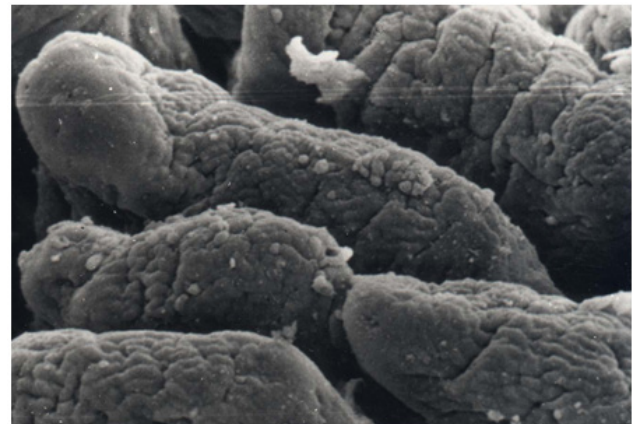
Просветы крипт толстой кишки заполнены слизью, в ней располагаются различные включения, в том числе и микроорганизмы (рис.5). На поверхности эпителиоцитов определяются небольшие эрозии.



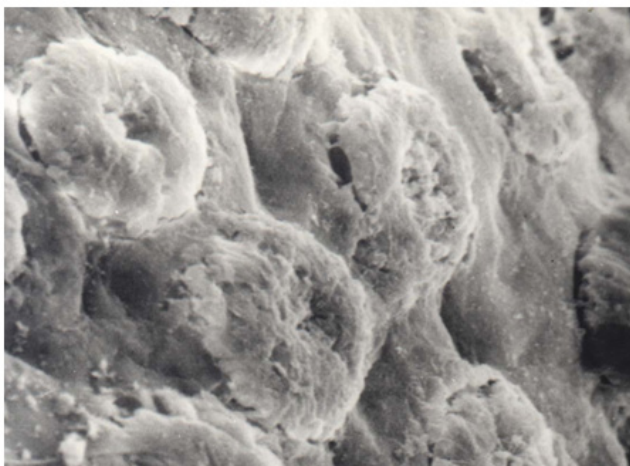
**Рис. 2.** Полиморфизм ядер эпителия двенадцатиперстной кишки при РБ. ПТС 10 x 40.



**Рис.3.** Неравномерность микрорельефа поверхности слизистой оболочки пилорического отдела желудка при РБ, СЭМ x 1000.



**Рис.4.** Ворсинки двенадцатиперстной кишки с наложениями при РБ, СЭМ x 400.



**Рис.5.** Микрорельеф поверхности толстой кишки при РБ. Слизь и микроорганизмы. СЭМ x 800.

Изменение морфологии СО ЖКТ усугубляет применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

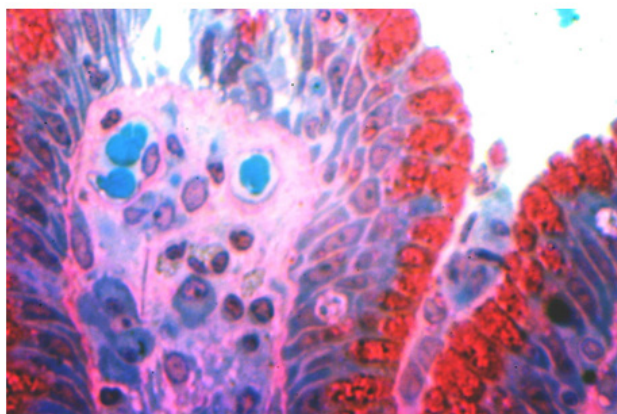
В строме слизистой оболочки пилорического отдела желудка возрастает число плазматических и других клеток инфильтрата. Поверхностно – ямочные эпителиоциты отличаются выраженным полиморфизмом. Этот полиморфизм выражается в разной высоте и форме клеток и содержании мукоида. Возрастает число межэпителиальных лимфоцитов (рис.6,7). Значительно расширяются межклеточные промежутки в базальных частях эпителиоцитов, что приводит к их экстррузии. Встречаются значительные участки эрозированных поверхностей эпителиоцитов (рис.7, 8).

Существенные изменения отмечаются и в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

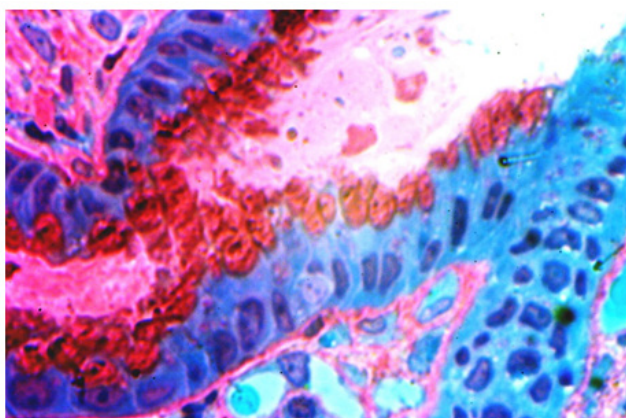
Число клеток инфильтрата существенно возрастает. При этом в строме ворсинок доминируют плазматические клетки. Базальные части энтероцитов просветляются, межклеточные щели увеличиваются. Некоторые энтероциты теряют связь с базальной мембраной (рис. 9). Однако в двенадцатиперстной кишке при дебюте применения НПВС не отмечается нарушений целостности эпителиальной выстилки и формирование микроэрозий.

СЭМ исследования показали, что в пилорическом отделе слизистой оболочки желудка «дебют» применения НПВС вызывает существенные изменения микрорельефа поверхности. Апоикальные части клеток становятся различными по форме, размерам и высоте (рис.10), что приводит к нарушению ритмичности и относительной симметричности микрорельефа.

На поверхности клеток определяются многочисленные микроэрозии. Возрастает число наложений на поверхности клеток, расширяются межклеточные пространства (рис.10).



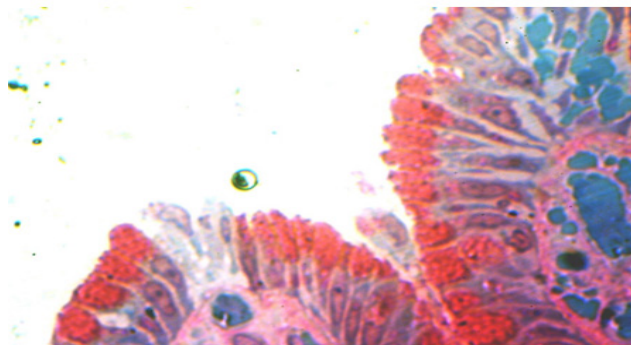
**Рис.6. Полиморфизм эпителиоцитов, плазматические клетки в строме слизистой оболочки пилорического отдела при «дебюте» применения НПВС. ПТС 10x 40.**



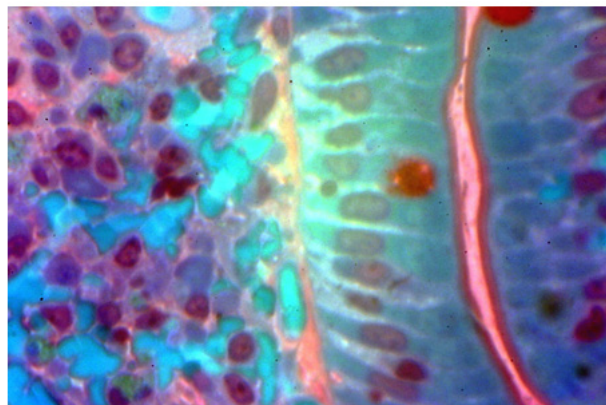
**Рис.7. Полиморфизм эпителиоцитов, клетки в просвете пилорического отдела при «дебюте» применения НПВС. ПТС 10x 40.**

Проведенные морфологические исследования показали, что само наличие РБ вызывает значительные изменения пилорического отдела желудка двенадцатиперстной и толстой кишки.

До начала приёма НПВС эти изменения носят характер хронического воспаления, выраженного в той или иной степени. Для желудка эта картина укладывается в рамки хронического гастрита без атрофии. Для двенадцатиперстной кишки - умеренно выраженного дуоденита. В толстой кишке изменения протекают в виде умеренного колита.



**Рис. 8. Экструзия покровно - ямочных клеток пилорического отдела при «дебюте» применения НПВС. ПТС 10x 40.**



**Рис.9. Расширение межклеточных пространств базальных частей энтероцитов двенадцатиперстной кишки при «дебюте» применения НПВС. ПТС 10x 40.**



**Рис.10.Появление микроэрозий и различных наложений на поверхности клеток пилорического отдела при «дебюте» применения НПВС. СЭМ x 1000.**

Начальное применение НПВС вызывает более выраженные изменения слизистой оболочки.

В слизистой оболочке пилорического отдела желудка имеют место нарушения связей покровно -

ямочных клеток с базальной мембраной, расширение межклеточных пространств в базальной части эпителия, появление микроэрозий на апикальных поверхностях эпителиоцитов и их выраженный полиморфизм. При этом отмечается нарастание изменений воспалительного характера.

Изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки также указывают на нарастание проявлений воспаления и ослаблении прочности эпителиальной выстилки.

В толстой кишке изменения под влиянием НПВС выражены в наименьшей степени.

Согласно современным представлениям СПЭП и нарушение микробиоты рассматриваются как триггерный фактор или важный элемент этиопатогенеза РЗ [15]. Опубликованы работы, в которых изучалось влияние коррекции повышенной проницаемости СО ЖКТ и микробиотических нарушений на развитие и течение РЗ. Так, имеются данные, указывающие на снижение активности заболевания, уровня провоспалительных цитокинов и СРБ у больных РА с гингивитом после эффективной санации полости рта [16, 17]. Ряд работ посвящен эффективности пробиотиков при РА, АС и СКВ [18, 19, 20]. Установлено значительное повышение проницаемости СО кишки, не только у больных АС, но и их ближайших родственников, что указывает на генетическую природу нарушений кишечной проницаемости, приводящей к развитию СПЭП [21], что требует комплексного подхода к терапии пациентов с этой группой заболеваний, направленном как на уменьшение выраженности аутоиммунного поражения элементов скелетно-мышечной системы, так и на уменьшение выраженности СПЭП.

#### **Выводы**

Таким образом, ключевую роль в поддержании целостности кишечного барьера играют плотные контакты между эпителиальными клетками и микробиота. Патологическая проницаемость кишечного барьера приводит к транслокации бактерий и их метаболитов во внутреннюю среду организма, что может вызывать воспалительные изменения в органах-мишенях и создавать патофизиологическую основу для развития ряда аутоиммунных заболеваний, что создает необходимость комплексного подхода к диагностике и терапии пациентов с этой группой заболеваний.

#### **Литература**

1. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016; 4: e1251384.
2. Chang J., Leong R.W., Wasinger V.C. et al. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing. *Gastroenterology*. 2017; 153: 723–31.
3. Fukui H. Increased intestinal permeability and decreased barrier function: does it really influence the risk of inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016; 1(3): 135–45 doi: 10.1159/000447252.
4. Graziani C., Talocco C., De Sire R. et al. Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(2): 795–810.
5. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009; 11: 799–809.
6. Luettig J, Rosenthal R, Barmeyer C, Schulzke JD. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation *Tissue Barriers*. 2015;3(1-2):e977176.
7. Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(2):a002584.
8. Pessione E. Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:86.
9. Kumar M, Nagpal R, Kumar R, et al. Cholesterol lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res*. 2012:902917.
10. Al-Sadi R, Guo S, Ye D, et al. TNF- $\alpha$  Modulation of Intestinal Tight Junction Permeability Is Mediated by NIK/IKK- $\alpha$  Axis Activation of the Canonical NF- $\kappa$ B Pathway. *Am J Pathol*. 2016;186(5):1151-65.
11. Cunningham KE, Turner JR. Myosin light chain kinase: pulling the strings of epithelial tight junction function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1258(1):34-42.
12. Gangwar R, Meena AS, Shukla PK, et al. Calcium-mediated oxidative stress: a common mechanism in tight junction disruption by different types of cellular stress. *Biochemical Journal*. 2017;474(5):731-49.
13. Al-Dasooqi N, Wardill HR, Gibson RJ. Gastrointestinal Mucositis: The Role of MMP-Tight Junction Interactions in Tissue Injury Pathol. *Oncol. Res*. 2014;20:485-91.
14. Wang L, Llorente C, Hartmann P, et al. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. *Journal of Immunological Methods*. 2015;421:44-53.
15. Konig M. The microbiome in autoimmune rheumatic disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(1):101473. doi:10.1016/j.berh.2019.101473.
16. Гордеев А. В., Галушко Е. А., Савушкина Н. М., Лиля А. М. Пародонтит — предвестник ревматоидного артрита? *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):613-21.
17. Radwan-Oczko M, Duś-Ilnicka I, Richards P, et al. Rheumatoid arthritis patients' oral health and disease activity. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1538-43.
18. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, et al. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2017;2017:4835189.
19. Jenks K, Stebbings S, Burton J, et al. Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2118-25.
20. de la Visitación N, Robles-Vera I, Toral M, Duarte J. Protective Effects of Probiotic Consumption in Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Nutrients*. 2019;11(11):2676.
21. Каратеев А. Е., Галушко Е. А. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):190-9.

#### **РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ПОВЫШЕННОЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Маруфханов Х.М., Сибиркина М.В., Азимова М.М., Эшмурзаева А.А., Гимадуддинова А.Р.

*В настоящее время обсуждается роль синдрома повышенной эпителиальной проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта как основного патогенетического механизма развития воспалительных заболеваний не только кишечника, но и других органов и систем, включая ревматологи-*

---

ческие заболевания. Оценку целостности кишечного барьера проводили с помощью морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки (СО) различных отделов ЖКТ с последующей окраской гематоксилином и эозином. Для визуализации расстояний между эпителиоцитами и ширины межклеточных пространств может применяться электронная микроскопия. Анализ проведенных исследований выявил значительные морфологические сдвиги всех

изученных отделов пищеварительного тракта при ревматологических заболеваниях, которые выражаются в увеличении инфильтрации стромы кишечных ворсинок лимфоцитами и плазматическими клетками, расширении микрососудов, возрастании числа межэпителиальных лимфоцитов, увеличении межклеточных щелей, потерей энтероцитами связи с базальной мембраной, что указывает на развитие СПЭП у данной категории больных.





**РЕВМАТОИД АРТРИТ КАСАЛЛИГИДА БУЙРАК ЗАРАРЛАНИШИ**

Матчанов С.Х., Абдураззакова Д.С.

**ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Матчанов С.Х., Абдураззакова Д.С.

**KIDNEY DAMAGE IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

Matchanov S.X., Abdurazzakova D.S.

Тошкент тиббиёт академияси

*Случаи поражения почек у больных ревматоидным артритом встречаются чаще, чем их диагностируют. Ранним маркером поражения почек при ревматоидном артрите считается альфа-1-микроглобулин, увеличение количества которого наблюдается в первые годы заболевания.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, поражение почек, альфа-1-микроглобулин.

*Cases of kidney damage in patients with rheumatoid arthritis are more common than they are diagnosed. An early marker of kidney damage in rheumatoid arthritis is alpha-1-microglobulin, an increase in the amount of which is observed in the first years of the disease.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, kidney damage, alpha-1-microglobulin.

Ревматоид артрит (РА) – бириктирувчи тўқиманинг сурункали тизимли аутоиммун яллиғланиш касаллиги бўлиб, асосан, периферик бўғимларнинг авж олиб боровчи эрозив деструктив полиартрит кўринишида кечувчи касаллик. Аҳоли орасида учраши 0,5%-2%ни ташкил қилади ва поликлиникага мурожаат қилган ревматоид артритга чалинган беморларнинг 21,5% ногиронлар бўлиб 28,6% беморлар эса узоқ вақт меҳнатга лаёқатсизлик варақасида бўлади. World Health Organization маълумотларига кўра дунёда шу кунда 20 миллиондан ортиқ инсонлар ревматоид артрит касаллиги билан кузатувда туради [12]. Келтирилган рақамлар ушбу патологиянинг катта ижтимоий аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади [13]. Чунки касалликнинг тўхтовсиз ривожланиб бориши айрим ҳолларда беморларнинг уй ишларини бажаришда ва уларнинг меҳнат фаолиятининг чекланишига, оғир ахволларда эса ўз-ўзига хизмат қилиш қобилиятининг йўқолишигача олиб келади [18].

Касалликка катта аҳамият қаратилишига сабаб, беморларнинг деярли ярмисида касаллик бошланганидан 3-5 йил ўтиши билан меҳнатга турғун лаёқатсизлик ва ҳаёт давомийлигининг сезиларли қисқариши юзага келади. [11, 17.]. Буларнинг ҳаммаси тадқиқотчилар ва соғлиқни ақлаш ташкилотчиларидан РА касаллигини эрта ташхислаш усуллари ва даволаш учун таргет воситаларини излаб топишни талаб этади.

РАнинг этиологияси, патогенези ва клиник кечиш хусусиятларини ўрганишда эришилган баъзи бир ютуқларга, ҳамда уни даволашда кенг қўламдаги фармакологик воситалар борлигига қарамай, бу касалликни самарали патогенетик даволаш клиник ревматологиянинг фундаментал муаммоси бўлиб қолмоқда [26].

РА касаллигида ўлим кўрсаткичининг юқорилиги беморларда яллиғланиш жараёнини назорат қилишнинг қийинлиги, жумладан ички аъзоларнинг зарарланиши, уларнинг функционал етишмовчилиги билан бо-лиқ бўлиб ҳисобланади [14]. РАни даво-

лашда қўлланиладиган самарали замонавий базис воситаларнинг ишлаб чиқарилиши бундай беморларнинг ҳаёт давомийлигининг узайишига олиб келди, бу эса ўз навбатида касалликнинг асоратлари ривожланишига, пировард натижада унинг олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини излаб топишга ундайди. Касалликнинг асоратлари сифатида биринчи навбатда атеросклерознинг эрта ривожланиши ва унинг натижасида юрак-қон томир касалликларининг пайдо бўлиши ҳисобланади. Бу эса РА касалигида ўлим кўрсаткичларининг асосий сабабларидан бири бўлиб ҳисобланади [14]. Иккинчи ўринда эса узоқ вақт иммуносупрессив терапи қабул қилиш натижаси ривожланадиган интеркуррент инфекция ётади [2, 6, 29].

РА касаллигида ўлим кўрсаткичларида таъсир қилувчи омиллардан яна бири буйрак касалликлари бўлиб ҳисобланади. РАда буйрак зарарланиши фақатгина беморларнинг ҳаёт сифатида таъсир қилибгина қолмасдан, балки юрак-қон томир ва инфекция асоратларнинг ривожланишига замин яратади [26]. РА касаллигида амилоидоз, гломерулонефрит сингари буйракнинг специфик зарарланиши билан бир қаторда бу беморларда касаллик билан боғлиқ бўлмаган пиелонефрит ёки нефроангиосклероз сингари ёндош касалликлар ривожланиши мумкин. Беморларнинг тирикчилигида буйрак асоратларининг 2/3 қисмидан кўп бўлмаган миқдоригина аниқланиши мумкин. РАга чалинган беморларнинг кўпчилиги қисмида мембраноз гломерулонефрит учраши мумкин. Иккинчи ва учинчи ўринларда мос равишда мембранопродлифератив ва минимал ўзгаришли гломерулонефрит учраши мумкин. Адабий маълумотларга қараганда РА касаллигида гломерулонефрит учраши 60-65%ни ташкил қилади [6]. РАда буйрак зарарланишининг бу кўриниши энгил кечиб, амилоидоздан фарқли равишда кам ҳолларда сурункали буйрак етишмовчилиги (СБЕ) олиб келади [19]. Буйрак зарарланишининг яна бир варианты сифатида ўткир ёки сурункали тубулоинтерстициаль нефрит ҳисобланади.

Тубулоинтерстициаль нефрит кўпчилик ҳолларда яллиғланишга қарши ностероид воситалар (ЯҚНВ) ёки анальгетикларни узоқ муддат қабул қилиниши натижасида ҳам юзага келади – анальгетик нефропатия. Нефритнинг бу шаклининг ривожланишида иммунологик омилларнинг аҳамияти катта. Тубулоинтерстициаль нефрит ривожланишида антиген сифатида дори воситаси иштирок этади. Дори воситаларини узоқ муддатга одатдаги дозада қабул қилиниши натижасида буйрак функцияси бузилиши юзага келиши мумкин, бу дори воситаларини тизимли равишда кўп миқдорда қабул қилиш эса папилляр некроз ва сурункали интерстициаль нефрит ривожланишига омил бўлиб ҳисобланиши мумкин. РАни даволашда қўлланиладиган айрим яллиғланишга қарши базис воситалар буйракда махсус ўзгаришларни юзага келтириши мумкин [6]. Юқоридаги айрим маълумотларга қарамадан бугунги кунга келиб РА касаллигида буйрак зарарланиши учрашининг аниқ миқдори маълум эмас. Бор маълумотлар ҳам ҳар хил манбалардан (ўлим гувоҳномалари, аутопсия маълумотлари, пункцион биопсия натижалари ҳамда клиник ва лаборатор кўрсаткичлар) олинган бўлиб РА касаллигида буйрак зарарланиши тўғрисидаги ҳақиқий маълумотни бера олмайди.

Айрим олимлар томонидан ўтказилган тадқиқотлар натижасига кўра РАда буйрак зарарланиши юқори частотада учрайди ва 53-73% ни ташкил қилади [3]. Бошқа маълумотларга кўра РАда буйрак зарарланиши 82%ни ташкил қилади ва унинг намоён бўлиш даражаси касаллик давомийлиги ва фаоллигига боғлиқ бўлади [16].

РАда буйрак дисфункциясига бағишланган чуқур илмий изланишларда келтирилган маълумотларга қараганда беморлар тириклигида ренал дисфункция фақат 52% ҳолатда аниқланиши келтирилган [4]. Буйрак зарарланишининг учраш частотаси бўйича РА тизимли қизил бўрича ва тизимли васкулитлардан кейин учинчи ўринда туради. В.А. Abubaker ва Н.У. Sinjari (2020) маълумотларига кўра РА билан касалланган беморларни текшириб кўрганда буйрак кетишмовчилиги 11,4% беморларда аниқланган. Протеинурия, гематурия ва абактериал лейкоцитурия мос равишда 10,2%, 23,9% ва 25% беморларда аниқланган [1]. А.О. Oweis ва муаллифдошлари томонидан (2020 й.) келтирилган маълумотларга қараганда 18,8% беморларда микрогематурия, 6,9% беморларда эса протеинурия аниқланган. Текширилган беморларнинг 2,1% да эса бир вақтнинг ўзида микрогематурия ва протеинурия аниқланган [10]. S. Mori, T. Yoshitama, N. Hirakata ва Y. Uekilar буйрак дисфункциясини аниқлаш мақсадида 1908 нафар РАли беморларнинг лаборатор таҳлилларини ўрганиб чиққан. Улар томонидан аниқланган маълумотларга кўра РАли беморларда буйрак дисфункциясини 18,6% беморларда кузатилган. Буйрак зарарланишининг белгиларидан альбуминурия ва гематурия эса мос равишда 8,1 ва 7,5 % беморларда кузатилди [8]. М.И. Калюжина, Е.О. Бухарова, А.Ю. Шатута ва бошқа изланувчилар буйрак функциональ-морфологик ҳолатини 75 нафар

РАли беморларда ўрганиб чиқишди. Уларнинг маълумотларига кўра 62 нафар беморларнинг сийдик чўкмасида ўзгаришлар аниқланди. Нефробиопсия ўтказилган 25 нафар беморларнинг 12 нафарида сурункали гломерулонефритнинг мезангиопротрофатив варианты аниқланди, 5 нафар беморда эса амилоидоз тасдиқланган. Булардан ташқари ушбу тадқиқотда нефробиопсия ўтказилган 8 нафар беморларда артериола ва капиллярларида ўчоқли периваскуляр склероз билан кечаётган васкулитлар аниқланган [16]. Мезангиопротрофатив гломерулонефрит РАнинг ўзининг кўринишларидан бири бўлиб дори воситалари буюрилгунча, яъни касаллик бошланишидан ривожланади деб қаралади [21]. РАда фокаль-сегментар гломерулосклероз ёки буйракнинг лобар ва сегментар томирларидаги яллиғланиш характеридаги ўзгаришларнинг аниқланиши, ваҳоланки улар кам учрашига қарамадан касалликнинг прогнозини ёманлаштиради. Т. Kuroda ва муаллифдошларининг тадқиқотларида келтирилган маълумотларига кўра РА билан касалланган 64 нафар беморларда нефробиопсия натижаларига асосан буйрак тўқималарида амилоид зарарланиш кўпинча мезангиопротрофатив гломерулонефрит ва мембраноз нефропатия билан биргаликда келишини таъкидланади [5]. Айрим манбаларда келтирилишича РАда амилоидоз буйракнинг бирламчи амилоидозига нисбатан секинроқ ривожланади [15]. Бошқа адабий манбаларда келтирилишича айрим ҳолатларда РАнинг дастлабки 15 йиллигида буйрак амилоидози ривожланиб протеинурия билан кечади [25]. РА қанчалик оғир кечса, буйракда иккиламчи амилоидоз ривожланиш хавфи ҳам шунчалик юқори бўлади [26]. Н.В. Чеботарева ва муаллифдошлари томонидан (2020 йил) 180 нафар РА билан касалланган беморлар текширишдан ўтказилган. Уларнинг маълумотларига қараганда РА билан касалланган беморларда сурункали буйрак касалликлари (СБК) учраш частотаси 19,7% ни ташкил қилган. Буйрак зарарланишининг морфологик вариантлари орасида буйрак амилоидози 50% беморларда учраган. Сурункали гломерулонефрит 30,4% беморларда учраган ва уларнинг кўпчилигини гломерулонефритнинг мезангиаль варианты ташкил қилган. Тубулоинтерстициаль нефрит 19,6% беморларда учраган. 36% беморларда коптокчалар фильтрацияси тезлигининг 60 мл/дақиқадан камга изолирланган камайиши аниқланган [27]. РАда ўткир ва интерстициаль нефрита ривожланиши дори воситаларини қабул қилиш билан ассоциация қилинади ва нисбатан камроқ учрайди. А.П. Ребров ва муаллифдошлари томонидан РАли беморларда СБК учраши таҳлил қилинган. Уларнинг маълумотларига кўра скрининг текширишларида 84,7% беморларда СБК борлиги аниқланган ва бу ўз навбатида ёш катталашган сари ошиб бориб 60 ёшдан катта беморларда 96%ни ташкил қилган. Ушбу тадқиқотда СБК белгилари (сийдикдаги ўзгаришлар) 44,5% беморларда аниқланган ва 59,2% беморларда коптокчалар фильтрацияси тезлиги камайганлиги аниқланган [22]. А.П. Ребров ва муаллифдошлари томонидан

РА билан даволанаётган 301 нафар беморда буйракнинг субклиник зарарланиши ўрганиб чиқилган, Уларнинг маълумотларига кўра РА билан касалланган беморлар сийдигида альбумин ва альфа-1-микроглобулин миқдори назорат гуруҳига нисбатан фарқ қилиниши аниқланган [23].

2013 йилда С.П. Оранский томонидан РА билани касалланган 117 нафар беморнинг клинико-лаборатор маълумотлари таҳлил қилинган ва уларнинг 51 нафарида СБК мавжудлиги аниқланган. Бу беморларнинг 21 нафарида нефробиопсия ўтказилиб уларнинг 42,5% да тубулоинтерстициаль нефрит, 28,5% да амилоидоз, 28,7% да эса гломерулонефритнинг ҳар хил морфологик вариантлари аниқланган [20].

Н.Ф. Сорока ва муаллифдошлари томонидан 2015 йилгача бўлган 10 йиллик давомида тириклигида РА ташхиси билан даволанган 110 нафар мурданнинг буйраги патологоанатомик таҳлилдан ўтказилган (91 нафар аёл ва 19 нафар эркак). Катамнез, буйракларни макро- ва микроскопик текширишлар натижасига асосан 44 нафар беморда (40%) буйрак амилоидози, 3 нафар беморда (2,7%) – сурункали гломерулонефрит (мезангиопротрофиератив вариант), 14 нафар беморда (12,8%) – нефроангиосклероз, 2 нафар беморда (1,8%) – тубулоинтерстициаль нефрит, 10 нафар беморда (9,1%) – сурункали пиелонефрит, 2 нафар беморда (1,8%) – буйрак томирлари васкулити аниқланган [26].

#### Хулоса

Ревматоид артритга чалинган беморларда буйрак зарарланиши ҳолатлари уларнинг диагностика қилинишидан кўпроқ ҳолларда учрайди. РА касаллигида буйрак зарарланишининг дастлабки маркёрларидан бири бўлиб *альфа-1-микроглобулин ҳисобланади, унинг миқдорининг ошиши касалликнинг дастлабки йиллариданоқ пайдо бўлади*. Шунинг учун РАли беморларда буйрак зарарланишини эрта аниқлаш муҳим клиник ва прогностик аҳамиятга эга. РАда буйрак зарарланишининг кенг тарқалган лаборатор белгилари бўлиб гематурия ва протеинурия ҳисобланади. Нефротик протеинуриянинг ва коптокчалар фильтрацияси тезлигининг тезда камайиши буйракда гломеруляр касалликларнинг мавжудлигини билдиради. РА да буйрак амилоидози ривожланишига биринчи навбатда касаллик давомийлиги ва унинг фаоллиги билан боғлиқ бўлади. РАда буйрак зарарланиши муамоси яхши ўрганилмаган ва кўшимча изланишларни талаб қилади.

#### Адабиётлар

1. Abubaker BA, Sinjari HY. Assessment of renal involvement in an Iraqi cohort of rheumatoid arthritis // *Medical Journal of Babylon*. 2020;17:4:353-357. doi:10.4103/MJBL.MJBL\_29\_20.

2. Bely M., Apathy A. // *Orv. Hetil.* - 2006. - Vol. 147, № 23. - P. 1063-1076.

3. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1995;38(2):242-247. doi:10.1002/art.1780380213].

4. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study // *Rheumatology*. 2008; 47:3: 350- 354. doi:10.1093/rheumatology/kem370).

5. Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, et al. Significant association between renal function and area of amyloid deposition in kidney biopsy specimens in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int.* 2012;32(10):3155- 3162. doi:10.1007/s00296-011-2148-8.

6. Makino H., Yoshinaga Y., Yamasaki Y, et al. // *Mod. Rheumatol.* - 2002. - № 12. - P. 148-154.

7. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis / A.I. Catrina [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2017. –№13(2). –P.79-86.

8. Mori S, Yoshitama T, Hirakata N, et al. Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals // *Clinical Rheumatology*.2017;36:12:2673-2682. doi:10.1007/s10067-017- 3804.

9. Nakajima A. Relative expression and correlation of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , and interleukin-17 in the rheumatoid synovium // *Clin. Rheumatol.* – 2016. –№35(7). –P.1691-1697.

10. Oweis AO, Alawneh KM, Alshelleh SA, et al. Renal dysfunction among rheumatoid arthritis patients: A retrospective cohort study // *Annals of Medicine and Surgery*. 2020; 60:280-284. doi:10.1016/j.amsu.2020.11.011.

11. Valner A. Structural and Functional Changes of Hands and Legs in Early Rheumatoid Arthritis / A. Valner, Ü. Kirsimägi, R. Müller // *Medicina (Kaunas)*. –2021. – №57(4) –P.317.

12. World Health Organization, The Global Burden of Disease, 2004 Update. Accessed 13 March 2012. Available from: <http://www.who.int/health>, date of the application 06.09.2018.

13. Балабанова Р.М. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг / Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина // *Современная ревматология*. – 2019. – №13(4). – С. 11-17.

14. Белов Б.С. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens / Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, Д.В. Буханова // *Современная ревматология*. – 2019. – № 13(3). – С. 102-108.

15. Витворт ДжА, Лоренс Дж Р, ред. Руководство по нефрологии. Перевод с англ. Под ред. Ю.В. Наточина. Медицина, М., 2000; 486.

16. Калюжина МИ, Бухарова ЕО, Шатута АЮ, и др. Функционально-морфологическое состояние почек у больных ревматоидным артритом // *Бюллетень сибирской медицины*. 2009;8(4(2)):51-54. doi:10.20538/1682-0363-2009-4(2)-51-54.

17. Каратеев Д.Е. Современные принципы ведения больных с ревматоидным артритом / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина // *Медицинский совет*. –2017. – №17. –С.92-100.

18. Насонов Е.Л. Ингибиторы Янус-киназа при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы / Е.Л. Насонов, А.М. Лиля // *Научно-практическая ревматология*. – 2019. – № 57(1). – С.8-16.

19. Нефрология: Учеб. пособие для послевузовского образования / Под ред. Е. М. Шиловой. - М., 2007.]. Б

20. Оранский СП. Хроническая болезнь почек при ревматоидном артрите: ассоциация с сердечно-сосудистым риском // *Фундаментальные исследования*.2013;12-2:285

21. Постникова ГА. Механизмы поражения почек у больных ревматоидным артритом (Обзор литературы и собственные данные) // *Вятский медицинский вестник*. 2003;1:68-76.

22. Ребров АП, Волошинова ЕВ, Тяпкина МА. Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных ревматоидным артритом // *Клиническая нефрология*. 2011;6:32-35.

23. Ребров АП, Тяпкина МА, Волошинова ЕВ. Субклиническое поражение почек у пациентов с ревматоидным артритом // *Лечащий врач*. 2012;4:40-42.

---

24. Ревматология: Национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. - М., 2008.

25. Саркисова ИА. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного ААамилоидоза (Обзор литературы) // Нефрология и диализ 2006;8(1):15-26.

26. Сорока Н. Ф., Тушина А. К., Юдина О. А. Поражение почек при ревматоидном артрите (по материалам патолого-анатомического исследования / Н. Ф. Сорока, А.К. Тушина, О.А. Юдина // Здравоохранения 2015. №8. С.13-17.).

27. Чеботарева Н.В., Гуляев С.В., Андросова Т.В., и др. Клинико-морфологические варианты и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите // Терапевтический архив. - 2020. - Т. 92. - №5. - С. 55-60. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000604.

28. Чеботарева НВ, Гуляев СВ, Андросова ТВ, и др. Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом: частота, факторы риска, варианты поражения почек. Терапевтический архив. 2019;91(5):129– 133. doi:10.26442/00403660.2019.05.000255.

29. Ягур В. Е., Чиж К. А., Кулаженко В. П. и др. //Здравоохранение. - 2008. - № 12. - С. 34-38.

## **РЕВМАТОИД АРТРИТ КАСАЛЛИГИДА БУЙРАК ЗАРАРЛАНИШИ**

Матчанов С.Х., Абдураззакова Д.С.

*Ревматоид артритга чалинган беморларда буйрак зарарланиши ҳолатлари уларнинг диагностика қилинишидан кўпроқ ҳолларда учрайди. РА касаллигида буйрак зарарланишининг дастлабки маркёрларидан бири бўлиб альфа-1-микроглобулин ҳисобланади, унинг миқдорининг ошиши касалликнинг дастлабки йиллариданоқ пайдо бўлади.*

**Калит сўзлар:** ревматоид артрит, буйрак зарарланиши, альфа-1-микроглобулин.



**ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRIT KASALLIGIDA PATOGENETIK GENLARNING AHAMIYATI**

Mirakhmedova X.T., Saidrasulova G.B.

**РОЛЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ГЕНОВ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ**

Мирахмедова Х.Т., Саидрасулова Г.Б.

**THE ROLE OF PATHOGENETIC GENES IN ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS**

Mirakhmedova Kh.T., Saidrasulova G.B.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi*

*Анкилозирующий спондилоартрит является наиболее распространённой формой артрита позвоночника. Этиологические факторы заболевания до сих пор неизвестны, существуют разные и даже противоречивые взгляды на патогенетические механизмы заболевания. В настоящее время широко изучается влияние генов на патогенез заболеваний. Он связан с двумя генами, участвующими в процесс и презентации антигена иммунной системой, HLA-B27 и ERAP1 (аминопептидаза 1 эндоплазматического ретикулума), которые синергетически действуют при АС. Ген HLA-B27 выявляется примерно у 93% пациентов с диагнозом, в то время как ген ERAP1 выявляется только у HLA-B27-положительных пациентов. В данной статье рассматриваются роли генов HLA-B27 и ERAP1 в патогенезе заболевания.*

**Ключовые слова:** анкилозирующий спондилоартрит; HLA-B27; ERAP1;

*Ankylosing spondyloarthritis is the most common form of spinal arthritis. The aetiological factors of the disease are still unknown, there are different and even conflicting views about the pathogenetic mechanisms of the disease. Currently, the influence of genes on the pathogenesis of diseases is being widely studied. It is associated with two genes involved in antigen processing and presentation to the immune system, HLA-B27 and ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1), which act synergistically in AS. The HLA-B27 gene is detected in approximately 93% of diagnosed patients, while the ERAP1 gene is only detected in HLA-B27 positive patients. This article will discuss the role of the HLA-B27 and ERAP1 genes in the pathogenesis of the disease.*

**Key words:** ankylosing spondyloarthritis; HLA-B27; ERAP1;

**Kirish.** Spondiloartropatiyalar soyabon termin bo'lib, o'z tarkibida bir nechta artropatiyalarni tutadi. Ushbu guruhning ko'p uchraydigan artropatiyasidan biri bu-ankilozlovchi spondiloartrit (AS) hisoblanadi. AS surunkali, immun yallig'lanishli kasallik bo'lib, ko'pincha sakroileal bitishma va umurtqa pog'onasini shikastlaydi. ASning klinik namoyon bo'lishida periferik bo'g'imlar, hamda entezlar ham yallig'lanish jarayonidan chetda qolmaydi. Bundan tashqari, AS bilan oldingi uveit, psoriasis va surunkali ichak yallig'lanish kasalligi kabilarning bir vaqtda namoyon bo'lishi, ichki a'zo va to'qimalarning yallig'lanish jarayoniga qo'shilishi, oqibatda yurak qon-tomir yoki o'pka asoratlari xavfining ortishi bilan kuzatiladi. Surunkali yallig'lanish jarayoni pay, boylam va hattoki bo'g'im kapsulasigacha yetib boradi, natijada bo'g'im strukturasi o'zgartirib yangi suyaklanish va ankiloz paydo qiladi. ASda bo'g'imlardagi struktur o'zgarishlarning rivojlanishini 3 ta patologik fazaga bo'lish mumkin: (1) yallig'lanish, (2) suyak eroziyasi va (3) yangi suyaklanish jarayonlari. ASning erta bosqichlarida, yallig'lanish jarayoni kuchli bo'lganligi sababli, bo'g'imlarda, sakroileal bitishmada, umurtqa pog'onasi va entezlarda og'riq intensivligi kuchli bo'ladi. Bemorlarning umurtqa pog'onasida sindesmot va ankiloz paydo bo'lishi, natijada, erta nogironlikka olib kelishi, AS rivojlanishidagi eng og'ir oqibat sanaladi.

Bugungi kunda, ASning patogenezi va etiologik omillari haqida olimlarning fikr va tasavvurlari turlichaligini ko'rishimiz mumkin. AS poligen kasallik bo'lib, 100 dan ortiq genlar kasallikka ta'sir qilishi haqida ko'plab ma'lumotlar keltirilgan. ASga patogenetik MNC (major histocompatibility complex) va MNC bo'lmagan qatorga kiru-

vchi genlar ta'sir qiladi. MNC qatoriga kiruvchi, AS bilan kuchli uzviy bog'liqligi isbotlangan gen bu-HLA-B27 genidir. MNC bo'lmagan qatorga kiruvchi genlar esa interleukin (IL)-23/IL-17 o'qi, IL-23R, IL-12B, tirozinkinaza 2, IL-6R, IL-27, hamda bir qancha aminopeptidaza genlari hisoblanadigan endoplazmatik retikulum aminopeptidaza (ERAP) 1 va 2, leysil va sistinil aminopeptidaza (LNPEP) va piromitsin sezgir aminopeptidaza (NPEPPS) genlaridir [1]. Ushbu genlardan, HLA-B27 geni musbat AS bemorlarida ERAP1 va HLA-B27 genlari o'rtasida kuchli bog'liqlik borligi aniqlangan. Biroq, keyinchalik ASning paydo bo'lishi va rivojlanishida antigeni qayta ishlash va immun tizimga namoyon qilish asosiy omil bo'lishi mumkinligi ta'kidlangan.

**MNC molekulasining ahamiyati.** MNC molekulasining I va II sinfi bo'lib, I sinfi immun reaksiyalarning boshlanishi va tarqalishida juda muhim ahamiyatga ega. CD8+ T hujayralari hujayra ichi patogenlari, o'sma, allo-genlar va autoimmun nishon hujayralarni tanib olishida MNC molekulasining I sinfi asosiy rol o'lnaydi. I sinf 3 ta kovalent bog'larisiz alohida bog'langan polipeptidlar: MNC kodlaydigan multipolimorf og'ir zanjirlar (insonlarda HLA-A, HLA-B va HLA-C, sichqonlarda H2-K, H2-D va H2-L),  $\beta$ 2-microglobulin yengil zanjiri ( $\beta$ 2m) va 8-10 tagacha qoldiqan iborat oligopeptiddan iborat. Turg'un MNC molekularining hujayra yuzasiga eksport qilishidan oldin endoplazmatik retikulum (ER)ga yig'ilishi zarur qadamdir. Erkin og'ir zanjir sintezlanib, glikozilirlanganidan so'ng shaperon (kalretikulin va topozin)lar yordamida  $\beta$ 2m va uzunligi mos keluvchi peptidlar bog'lanishiga mos holda konformatsiyalanadi. Hosil bo'layotgan MNC molekulasining I sinfi odat-

da, antigen peptidlar bilan bog'lanadi va hujayra yuzasiga T-limfotsitlarning T-hujayra retseptor (TCR)lariga uni prezentatsiya qilish uchun transport qilinadi.  $\beta$ 2mning bo'lmashligi, ERda ERga bog'liq og'ir zanjirning noto'g'ri buralishiga va degradatsiyasi yuzaga kelishiga sabab bo'ladi. Biroq, HLA-B27 noto'g'ri tartibda o'rinishga va dimer yoki multimerlar hosil qilishga moyil hisoblanadi.

**Ankilozlovchi spondiloartrit patogenezidagi HLA-B27ning o'rni.** ASda antigenni qayta ishlash va uni immun hujayralariga prezentatsiya qilish bir nechta ketma-ketlikdan iborat jarayon hisoblanadi. Dastlab, ko'pchilik oqsillar sitoplazmada murakkab proteazmalar yordamida tarkibida 25 tagacha aminokislota tutuvchi generatsiyalanuvchi peptid fragmentlariga parchalanadi. Ushbu antigen peptidlar, ularning N-oxiri, 8-16 qoldiqli peptidlarni afzal ko'radigan transporterlar yordamida ERga transport qilinadi. Keyinchalik, uzunroq peptidlar ERda joylashgan ERAP1 yordamida antigeni prezentatsiya qilishi uchun kerak bo'lgan uzunlikkacha parchalanadi. ERAP1 peptidlarni HLA-B27 bilan bog'lanishiga optimal hisoblangan 8 yoki 9 ta qoldiqli oligopeptidlargacha samarali tarzda parchalaydi. Oligopeptidlar ya'ni MNC-peptid komplekslari yetilgan epitopga aylanish uchun Goldji apparatiga kiradi [2]. Genetik tadqiqot natijalariga ko'ra, AS bilan NPEPPS, LNPEP va ERAP2 kabi aminopeptidaza genlari o'rtasida uzviy bog'liqlik borligi aniqlangan. NPEPPS oqsili sitoplazmada joylashadi va antigen peptidlarining proteosomalar yordamida parchalanishidan toki ERga transport qilinishigacha bo'lgan barcha jarayonlarda ishtirok etadi. LNPEP va ERAP2 ER aminopeptidazalari oilasiga kiradi va ERAP1ga xos gomologik ketma-ketlikka egaligi qayd etilgan [5].

Antigen peptid paydo bo'lish jarayoni va uning immun hujayralaridagi retseptorlarga namoyon qilinishi turli yo'llar orqali amalga oshirilishi mumkin. Masalan, „Artritogen“ peptid gipotezasi antigen peptidlarining aminokislotalar tarkibiga bog'liq holda, tizimli noyob peptid-MNC komplekslari uchun HLA-B27 ga xos avtoimmun reaksiyani bevosita boshlashi mumkinligini ko'rsatadi. „Molekulyar mimikriya“ nazariyasiga binoan, bakteriyadan ajratib olingan peptid, HLA-B27ga javob beradigan T-hujayralarni stimullaydi va stimullangan T-hujayralar HLA-B27ga bog'langan „xususiy peptid“ yoki bevosita HLA-B27dan olingan peptidlarga javob beradi. Ilgari, o'tkazilgan tadqiqotlarda, ko'plab xususiy va begona antigen peptidlari hujayralarga sekvestrangan, lekin aynan ushbu peptidlarning qaysi biri haqiqatda autopeptid yoki o'zaro reaktiv ekanligi haqida ishonarli dallillar mavjud emas. Bundan tashqari, Taurog va boshqalar HLA-B27/Hub2m transgen kalamushlarda (CD)8+ T hujayralari differentsiatsiyasining funksional klasteri bo'lmaganida ham kasallikning namoyon bo'lishini ko'rsatib berishdi [3]. AS patogenezining HLA-B27ning peptidlarni CD8+T hujayralarga prezentatsiya qilish modeli jiddiy muammo sanaladi.

Yaqinda o'tkazilgan tadqiqotlarda Epshtein Barr virusining 3 xil 9, 11 va 13 talik aminokislotalardan iborat antigeni borligi ma'lum bo'ldi. Ushbu antigenlar HLA-B35:01 bilan juda kuchli bog'lanadi. Bundan farqli o'laroq, HLA-B35:01 geni aniqlangan shaxslarda si-

totoksik T-hujayralar (CTL)ning javobi 11 talik peptidga yo'naltirilgani aniqlangan. Aksincha, HLA-B35:03 aniqlangan shaxslarda yuqoridagi peptidlarga nisbatan CTL sezilarli javobini ko'rsatmadi; ammo, HLA-B35:08 aniqlangan shaxslar 13 talik peptidga qaratilgan CTL kuchli javobini ko'rsatdilar. Shu sababli, patogen yuqtirilganida patogen antigen peptidi tarkibi 9 ta aminokislotalardan ko'proq bo'lganda CTL javobi vujudga kelishi mumkin degan gipoteza ilgari surilmoqda. Shunday qilib, HLA-B27 patogenlarning noodatiy uzunlikdagi peptidlarini bog'lashi mumkin va bu AS patogenezida muhim ro'l o'ynaydi.

ERAP1ga bog'liq holda, ERAP1ning har qanday patologiyalarida peptidlarni qayta ishlash va prezentatsiya qilish funksiyasi buziladi yoki to'xtaydi. Natijada, peptid fragmentlarining modifikatsiyasi buzilishi oqibatda uzun yoki noodatiy peptidlarning TCRga prezentatsiya qilinishi kuzatiladi. ERAP1 fermenti yetishmaydigan sichqonlarda MNC I peptid molekula prezentatsiyasining buzilishiga va immunodominantlik yuzaga kelishiga sabab bo'lganligi ilmiy manbaalarda ko'rsatilgan. Buni ERAP1ga sezgir virus peptidlariga nisbatan immun javobning 100 barobar kuchli yuzaga kelishida ko'rish mumkin. Immun javobning susayishi yoki umuman immun javob kuzatilmashligi ERAP1ga bog'liq peptidlarga va ERAP1ga bog'liq bo'lmagan peptidlarga bog'liq. Bundan tashqari, ERAP yetishmaydigan hujayralarda ko'p sonli notuurg'un va tizimli noyob MNC-peptid komplekslari bo'lib, ular kuchli CD8+T va B hujayralar javobini keltirib chiqarishi mumkin. Antigen peptidlarining xususiyatlariga ta'sir ko'rsatadigan va ularni tanlab ERga transport qilib beruvchi qo'shimcha omil bu TAP hisoblanadi. ERAP1 funksiyasining buzilishi oqibatida uzunroq peptidlar sonining ortishi kuzatiladi, chunki TAP ERga antigen peptidlarni to'xtovsiz transport qilib beradi. Oqibatda, antigen prezentatsiya qilish boshqaruvi buziladi va ASning vujudga kelish xavfi juda yuqori bo'ladi [4].

**Xulosa.** Shunday qilib, ASning patogenezida turli genlarning o'z o'rni bo'lib, ushbu genlarning funksiyasi buzilishi oqibatida kasallikning yuzaga kelish xavfi oshib ketadi. Kasallik patogenezini genlar misolida va genlarning fenotipik namoyon bo'lishida o'rganish kela-jakda target terapiyaning istiqbolini oshiradi.

#### Adabiyotlar:

1. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:362. doi:10.1007/s11926-013-0362-y.
2. Chen B, Li D and Xu W: Association of ankylosing spondylitis with HLAB27 and ERAP1: Pathogenic role of antigenic peptide. *Med Hypotheses* 80: 3638, 2013
3. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, van den Brandt J and Reichardt HM: Spondylarthrit is in HLAB27/human beta2microglobulintransgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum* 60: 1977-1984, 2009.
4. Chen B, Li J, He C, et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review). *Mol Med Rep*. 2017;15(4):1943-1951. doi:10.3892/mmr.2017.6248
5. Amity R, Roberts, Louise H, Appleton et al. ERAP1 association with ankylosing spondylitis is attributable to common genotypes rather than rare haplotype combinations. *PNAS*. 558-561 | PNAS | January 17, 2017 | vol. 114 | no. 3.

---

## **ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRIT KASALLIGIDA PATOGENETIK GENLARNING AHAMIYATI**

Mirakhmedova X.T., Saidrasulova G.B.

*Ankilozlovchi spondiloartrit asosan, umurtqa pog'onasining eng ko'p uchrovchi artriti hisoblanadi. Kasallikning etiologik omillari hanzgacha noma'lum, patogenetik mexanizmlari haqida turli va hattoki bir-biriga zid fikrlar mavjud. Bugungi kunda, kasallikning patogenezi genlarning ta'siri orqali o'rganish keng tarqalmoqda. Kasallikka sinergetik ta'sir qiladigan antigenni ishlovchi va immun tizimga*

*namoyon (prezentatsiya) qiluvchi HLA-B27 va ERAP1 genlari bilan uzviy bog'liqlik mavjud. Tashxisi tasdiqlangan bemorlarning qariyb 93%ida HLA-B27 geni aniqlanadi, ERAP1 geni esa HLA-B27 musbat bemorlarda aniqlanadi xolos. Ushbu maqolada HLA-B27 va ERAP1 genlarining kasallik patogenezidagi roli ko'rib chiqiladi.*

**Kalit so'zlar:** *ankilozlovchi spondiloartrit; HLA-B27; ERAP1;*

## MAIN CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF THE COURSE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PSORIATIC ARTHRITIS

Mirahmedova H.T., Abdullaev U.S., Raxmatov A.B.

## PSORIATIK ARTRITDA YURAK QON-TOMIR TIZIMI KASALLIKLARINING ASOSIY KLINIK VA LABORATOR XUSUSIYATLARI

Mirahmedova H.T., Abdullaev U.S., Raxmatov A.B.

## ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Мирахмедова Х.Т., Абдуллаев У.С., Рахматов А.Б.

*Tashkent Medical Academy, RSNPMSDV, Tashkent city, Republic of Uzbekistan*

*Psoriatik artrit bu psoriaz va boshqa bir qator kasalliklar bilan bog'liq yallig'lanishli artropatiya. Psoriatik artritli bemorlarda yurak qon-tomir patologiyasini rivojlanishida kardiovaskulyar xavf omillari va yallig'lanishning rolini o'rganish dolzarb muammo hisoblanadi. Ushbu artrit bilan og'rigan bemorlarda psoriatik artritning klinik ko'rinishlari, laboratoriya parametrlari, yallig'lanish va yurak qon-tomir tizimidagi o'zgarishlar o'rtasidagi bog'liqlik qiziqish uyg'otadi.*

**Kalit so'zlar:** *Psoriatik artrit, endoteliy disfunktsiyasi, psoriaz, komorbid holat.*

*Псориатический артрит - воспалительная артропатия, часто связанная с псориазом и некоторыми другими сопутствующими заболеваниями. Изучение роли факторов кардиоваскулярного риска и воспаления в развитии сердечно-сосудистой патологии у больных псориатическим артритом является актуальной междисциплинарной проблемой. Представляет интерес наличие взаимосвязи между клиническими проявлениями псориатического артрита, лабораторными показателями, воспаления и изменениями сердечно-сосудистой системы у больных данным артритом.*

**Ключевые слова:** *Псориатический артрит, дисфункция эндотелия, псориаз, коморбидность.*

**I**ntroduction: Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic progressive systemic disease associated with psoriasis, in which the pathological process is predominantly localized in the tissues of the musculoskeletal system and leads to the development of erosive arthritis, bone resorption, multiple enthesitis and spondyloarthritis [1]. In addition to joint and skin manifestations, most patients with PsA have more than one comorbid condition such as cardiometabolic disease including obesity (diabetes, hypertension, hyperlipidemia, hepatic steatosis, cardiovascular outcomes), inflammatory bowel disease, uveitis, infections, malignancies, and fibromyalgia. All of these factors can play an important role in the choice of therapy. In this regard, there is a need to study the above pathology and its relationship with concomitant pathology [2].

The prevalence of PsA in the general population is estimated at 0.3-1%, and psoriasis (PS) in the world is 2-3%, and the incidence of arthritis in patients with PS ranges from 5 to 42% [1].

PsA has long been considered a disease with a more favorable course and prognosis compared to other arthritis. However, the analysis of a large number of observations shows that PsA not only leads to a pronounced dysfunction of the joints, but also causes early and high mortality in patients [3,4,6]. Mortality in patients with PsA exceeds the population by 59% in women and by 65% in men [5]. Among the causes of death in patients with PsA, the most common are cardiovascular diseases (CVD), as well as damage to the respiratory system [7]. It is not possible to explain the increase in cardiovascular mortality in PsA patients only from the standpoint of classical cardiovascular risk factors. Among the pos-

sible causes of high cardiovascular morbidity and mortality in PsA patients, systemic inflammation should be singled out, the action of which not only exacerbates the influence of traditional cardiovascular risk factors, but also has a direct effect on the vascular wall, contributing to endothelial damage, increased vascular stiffness, impaired endothelial function and atherothrombosis [9].

Compared with other diseases, patients with PsA have an increased risk of developing CVD by 43% and 55% of complications. In particular, the risk of developing myocardial infarction by 68%, cerebrovascular disease by 22% and heart failure by 31%, respectively [8]. In PsA, the risk of myocardial infarction, coronary heart disease, stroke, and cardiovascular mortality is highest among patients with severe disease, early-onset psoriasis, and younger patients (aged <40 years) [10].

The activity of the inflammatory process, measured by the erythrocyte sedimentation rate (ESR) in women (1.83,  $p=0.02$ ), the number of affected fingers in the form of dactylitis (1.20,  $p<0.001$ ), were identified as independent predictors of cardiovascular risk in PsA [11]. Importantly, two European claim-based cohort studies described psoriasis severity as a predictor of CVD in psoriatic disease [12, 13].

Psoriatic disease is closely associated with traditional CVD risk factors in the population, such as obesity, dyslipidaemia, glucose tolerance, and hypertension [14].

Patients with PsA have a much higher risk of cardiovascular disease than those with psoriasis alone. Studies have shown that patients with PsA have a higher risk of metabolic syndrome (odds ratio [OR] 1.78 confidence interval [95% CI] 1.08–2.95), ( $P = 0.025$ ) than patients



with PS. In addition, carotid intima-media thickness measured by ultrasound was greater in patients with PsA, independent of traditional CV risk factors, and this difference was correlated with duration of PsA disease, more severe skin disease, and increased inflammatory markers [16]. The data, together with the results of other prospective cohort studies [15], suggest that the degree of inflammation in PsA correlates with the severity of cardiovascular abnormalities.

The increased CVD associated with psoriatic disease may be due to endothelial cell dysfunction associated with insulin resistance. Indeed, dysfunction of endothelial cells can lead to atherosclerosis and the occurrence of cardiovascular complications such as stroke or myocardial infarction [18].

A small prospective study has also shown that serum uric acid concentration correlates with subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media wall thickness in PsA patients without clinically evident cardiovascular disease [17]. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have also been suggested as predictors of cardiovascular disease in these patients [18].

Psoriatic disease is a chronic inflammatory condition in which both the innate and adaptive immune systems are affected, resulting in a pro-inflammatory condition. Inflammation is a key mediator that initiates and accelerates the progression of atherosclerosis, the main cause of CVD [19]. High serum levels of pro-inflammatory cytokines released in psoriatic disease, such as interleukin (IL)-17, interferon-alpha, and TNF, contribute to vasoconstriction and endothelial dysfunction, which can lead to plaque formation [20].

**Conclusion:** Thus, it turned out that among the classic cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis, aggravated heredity for coronary artery disease and dyslipidemia are the most common. The combination of psoriatic arthritis and arterial hypertension is associated with an increase in the stiffness of the vascular wall, damage to the endothelium with a violation of its functions. Damage to the endothelium is most pronounced in patients with high activity of arthritis, the presence of systemic manifestations of the disease. In patients with psoriatic arthritis, an increase in the stiffness of the vascular wall associated with traditional cardiovascular risk factors and arthritis activity was revealed. In patients with psoriatic arthritis, more often than in individuals without psoriasis and psoriatic arthritis, there is an increase in the thickness of the intima-media complex and subclinical atherosclerosis of the carotid arteries. An increase in the thickness of the intima-media complex in patients with psoriatic arthritis is associated not only with the action of classical risk factors, but also with the activity of systemic inflammation.

In the presence of comparable cardiovascular risk factors, the likelihood of developing coronary heart disease is higher in patients with high arthritis activity, early onset and longer duration of the disease. The degree of inflammation, the score of dactylitis, the severity of psoriasis, the duration of the disease, the level of uric acid in the blood serum and the use of NSAIDs are predictors of CVD in patients with psoriatic disease.

#### Список литературы:

1. O.V. Ivanova, T.V. Balakhonov, G.N. Soboleva et al./The state of endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery in patients with hypertension, assessed using high-resolution ultrasound // *Cardiology*. 1997. - №7. - S. 41-46.
2. P.K. Goon, C.J. Boos, G.Y. Lip /Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction // *Clin. Lab*. 2005. - Vol. 5L - P. 531-538.
3. Sarigaogly H. et al. /Echocardiographic findings in subjects with psoriatic arthropathy / *J Eur. Acad. Dermatol Venereol*. 2003 - 17(4) - P. 414-417.
4. P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, D. Levy et al. /Prediction of coronary heart disease using risk factor categories // *Circulation*. 1998. - Vol. 97. - P. 1837-1847.
5. Neiman A.L., Shin D. B., Wang X. et al. /Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatology*. 2006 - P. 55 -829-834.
6. J.A. Husted, A. Thavaneswaran, V. Chandran, D.D. Gladman Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J. Rheumatol*, 40 (2013), pp. 1349-1356.
7. A. Marchesoni, F. Atzeni, A. Spadaro, et al. Identification of the clinical features distinguishing psoriatic arthritis and fibromyalgia. *J. Rheumatol*, 39 (2012), pp. 849-855.
8. R. Holland, W. Tillett, E. Korendowych, et al. Validation of the psoriatic arthritis impact of disease (PsAID) questionnaire and its potential as a single-item outcome measure in clinical practice *Ann. Rheum. Dis.*, 77 (2018), pp. 343-347
9. J.A. Singh, G. Guyatt, A. Ogdie, et al. Special article: 2018 American college of rheumatology/National Psoriasis foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis *Arthritis Care Res.*, 71 (2019), pp. 2-29.
10. K.M. Fagerli, L. Kearsley-Fleet, L.K. Mercer, et al. Malignancy and mortality rates in patients with severe psoriatic arthritis requiring tumor-necrosis factor alpha inhibition: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register *Rheumatol. (Oxford, England)*, 58 (2019), pp. 80-85.
11. D.D. Gladman Mortality in psoriatic arthritis *Clin. Exp. Rheumatol*, 26 (2008), pp. S62-S65.
12. Y. Ali, B.D. Tom, C.T. Schentag, V.T. Farewell, D.D. Gladman Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time *Arthritis Rheum.*, 56 (2007), pp. 2708-2714.
13. A. Ogdie, K. Haynes, A.B. Troxel, et al. Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study *Ann. Rheum. Dis.*, 73 (2014), pp. 149-153.
14. C. Buckley, C. Cavill, G. Taylor, et al. Mortality in psoriatic arthritis - a single-center study from the UK *J. Rheumatol*, 37 (2010), pp. 2141-2144.
15. A. Polachek, Z. Touma, M. Anderson, L. Eder Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies *Arthritis Care Res.*, 69 (2017), pp. 67-74.
16. I.M. Miller, T. Skaaby, C. Ellervik, G.B. Jemec Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis *Br. J. Dermatol.*, 169 (2013), pp. 1180-1187.
17. L. Eder, Y. Wu, V. Chandran, R. Cook, D.D. Gladman Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis *Ann. Rheum. Dis.*, 75 (2016), pp. 1680-1686.
18. H. Maradit Kremers, M. Icen, F.C. Ernste, R.A. Dierkhisning, M.T. McEvoy Disease severity and therapy as predictors of cardiovascular risk in psoriasis: a population-based cohort study *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 26 (2012), pp. 336-343.
19. G.K. Hansson Inflammation and atherosclerosis: the end of a controversy *Circulation*, 136 (2017), pp. 1875-1877.

---

20. B. Lockshin, Y. Balagula, J.F. Merola Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis J. Am. Acad. Dermatol., 79 (2018), pp. 345-352.

**MAIN CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF THE COURSE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PSORIATIC ARTHRITIS**

Mirahmedova H.T., Abdullaev U.S., Raxmatov A.B.

*Psoriatic arthritis is an inflammatory arthropathy often associated with psoriasis and several other comorbidities.*

*The study of the role of cardiovascular risk factors and inflammation in the development of cardiovascular pathology in patients with psoriatic arthritis is an urgent interdisciplinary problem. Of interest is the presence of a relationship between the clinical manifestations of psoriatic arthritis, laboratory parameters, inflammation and changes in the cardiovascular system in patients with this arthritis.*

**Key words:** *Psoriatic arthritis, endothelial dysfunction, psoriasis, comorbidity.*



## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ФОРМ МЕТОТРЕКСАТА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Мирахмедова Х.Т., Солиева Н.А., Хамраев Х.Х., Мухсимова Н.Р.

## ПСОРИАТИК АРТРИТ КАСАЛЛИГИДА ПАРЕНТЕРАЛ ФОРМАДАГИ МЕТОТРЕКСАТНИНГ САМАРАДОРЛИГИ

Мирахмедова Х.Т., Солиева Н.А., Хамраев Х.Х., Мухсимова Н.Р.

## EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PARENTERAL FORMS OF METHOTREXATE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Mirakhmedova H.T., Solieva N.A., Khamraev H.H., Mukhsimova N.R.

Ташкентская медицинская академия,  
Самаркандский государственный медицинский институт

*Мақолада псориадик артритли беморларда турли формадаги метотрексатни тери, бугим синдроми ва лаборатор фаоллик курсаткичларига таъсири бўйича такослама текширув натижалари келтирилган. 50 та псориадик артрит билан касалланган беморлар текширилиб, 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳга 10-15 мг/хафтасига таблетка шаклида, 2-гуруҳга 10-15 мг/хафтасига метотрексат парентерал буюрилди. Текширув натижаларига кўра метотрексатни парентерал дозада бериш касаллик клиник белгилари ва фаоллиги таъсир кўрсатиши юқорилиги аниқланди.*

**Калит сўзлар:** псориадик артрит, даволаш, терапевтик самарадорлик, метотрексат, бугим синдроми, базис терапия, фаоллик индекслари, PASI индекси.

*A study in comparative aspect efficacy of low and medium doses of MT on the skin, joint syndromes and laboratory inflammatory activity in patients with psoriatic arthritis. The study involved 50 patients, average age - 43.1 ± 1.5 years. The 1st group received methotrexate in a tablet form at a dose of 10-15 mg/week, the 2nd group - at a dose of 10-15 mg/week parenterally. The results of the study showed that the administration of the parenteral form of methotrexate improves clinical signs and disease activity.*

**Key words:** psoriatic arthritis, treatment, therapeutic efficacy, tolerability, methotrexate, articular syndrome, basic therapy, activity index, PASI index.

Псориатический артрит – иммуновоспалительное заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которые обычно наблюдаются у больных псориазом. ПсА является классическим примером заболевания, которое стоит на стыке дерматологии и ревматологии [1,2].

Эпидемиология ПсА мало изучена. Однако известно, что псориаз поражает 2-7% населения нашей планеты. Распространенность артрита среди больных псориазом, по разным данным, колеблется от 7 до 47%. Причины развития ПсА остаются невыясненными. Среди факторов его формирования выделяют генетические, иммунологические и факторы внешней среды. Отмечается наследственная предрасположенность к развитию как Пс, так и ПсА: более 40% больных ПсА имеют родственников первой степени родства, страдающих этими заболеваниями [3, 13].

Патогенез ПсА до сих пор остается предметом дискуссий, ряд механизмов его развития еще не полностью изучен. В последние годы терапия этого заболевания, претерпела значительные изменения, и стало более эффективной. Появление данных о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ПсА привело к широкому применению синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно инженерных биологических препаратов (ГИБП), а в будущем ожидается

создание еще более эффективных лекарственных средств [3,4,6,8,15]. В качестве «золотого стандарта» первой линии терапии как ранее, так и в современных рекомендациях рассматривают метотрексат — иммуносупрессивный препарат с выраженной противовоспалительной активностью, влияющий на активность дигидрофолатредуктазы и ингибирующий пролиферацию иммунных клеток. Применение этой группы лекарственных средств, к которым кроме метотрексата относят сульфасалазин, лефлуномид и циклоспорин А, характеризовалось противоречивыми результатами, однако эти препараты использовали при наличии противопоказаний к применению метотрексата. Внедрение в клиническую практику биологических препаратов и синтетических малых молекул для воздействия на конкретные этапы «иммунологического сценария» ПсА способствовало значительному улучшению качества жизни и прогноза у этих пациентов. Использование ингибиторов ИЛ-17А представляет собой новое направление в лечении ПсА и псориаза. К этим ЛС относят секукинумаб, иксекизумаб и нетакимаб. Секукинумаб и иксекизумаб являются полностью человеческими и гуманизированными моноклональными антителами, распознающими и нейтрализующими ИЛ-17А. В крупных многоцентровых РКИ и наблюдательных исследованиях была доказана эффективность ингибиторов ИЛ-17А при псориазе, ПсА и аксиальном спондилоартрите.

Гуселькумаб, тилдракизумаб и ризанкизумаб представляют собой три моноклональных антитела против субъединицы p19 ИЛ-23. По результатам двух РКИ, продемонстрирована эффективность гуселькумаба при умеренной и тяжелой формах заболевания, требующих проведения системной терапии. В последние годы был разработан и предложен к применению ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ-4) апремиласт, который относят к группе таргетных синтетических БПВП. Установлена эффективность апремиласта в отношении кожных, энтезиальных и суставных проявлений ПсА, при этом отмечен устойчивый контроль симптомов болезни в течение длительного времени. Тем не менее отсутствие данных о способности апремиласта задерживать прогрессирование рентгенологических проявлений артрита и спондилита не позволяет использовать данный препарат в качестве универсального средства для лечения ПсА.

В 2019 г. Европейская Антиревматическая Лига (EULAR, European League Against Rheumatism) представила обновленные рекомендации по фармакологическим методам лечения пациентов с ПсА. Терапия включает в себя следующие группы ЛС: НПВП, синтетические БПВП (метотрексат, сульфасалазин и лефлуномид), таргетные синтетические БПВП (ингибитор ФДЭ-4 — апремиласт; ингибитор JAK — тофацитиниб) и ГИБП (ингибиторы ФНО- $\alpha$ , ингибиторы ИЛ-12, ИЛ-23 и ИЛ-17) [11].

Группа по исследованию и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA) обновила рекомендации по лечению псориатических заболеваний. Рекомендации представлены на виртуальном конгрессе Европейской лиги по борьбе с ревматизмом EULAR 2021 г. При назначении лечения оценивают клинический вариант, домен ПсА [12].

Последнее обновление рекомендаций было в 2015 году. Появились новые препараты и доказано их эффективность таких как ингибиторы янус-киназы и интерлейкина-23, которые затем были включены в рекомендации. Они рекомендованы при периферическом артрите, энтезите и дактилите. В случае ониходистрофии рекомендуется применять ингибиторы ФНО, интерлейкина 12/23, 17 и 23, ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа. Одним из важных служит применение пероральных НПВС т.с. возвращение в качестве препаратов первой линии больных ПсА.

Рекомендации содержат принципы лечения ПсА – от НПВП до БПВП и ГИБП – с учетом артикулярных и экстраартикулярных проявлений ПсА. Специалисты полагают, что при назначении того или иного препарата следует принимать во внимание его долгосрочную эффективность, возможность развития неблагоприятных явлений, наличие, сопутствующих заболеваний (в первую очередь кардиоваскулярных, гепатита и туберкулеза).

Основной целью лечения заболевания является достижение ремиссии или минимальной активности его проявлений (артрита, спондилита, энтезита, дактилита, псориаза), другие цели: замедление

рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов, снижение риска развития коморбидных заболеваний [9,11]. Что касается выбора БПВП, экспертами Grappa учитывались накопленные сведения об эффективности различных препаратов этой группы, но не было сравнительных исследований. Исходя из анализа данных литературы, эксперты рекомендовали метотрексат как препарат выбора среди БПВП [12,15]. Это решение основано, в частности, на данных об эффективности МТ при ПсА и других воспалительных заболеваниях суставов, широком терапевтическом диапазоне доз, наличие различных способов применения (внутрь, парентерально) [10,13].

Контролируемые двойные слепые исследования низких доз перорального метотрексата, препаратов золота, азатиоприна, гидроксихлорохина показали их минимальную эффективность. Для этих препаратов уровень доказательности довольно низок, только сульфасалазин и высокие парентеральные дозы метотрексата продемонстрировали существенно большую эффективность, чем плацебо.

Судя по литературным данным, мало данных об эффективности разных форм метотрексата при ПсА, что и послужило обоснованием для проведения настоящей работы [3,14].

Целью данного исследования явилось сравнительная оценка эффективности и переносимости парентеральных форм метотрексата в лечении больных псориатическим артритом.

#### **Материалы и методы исследования**

Нами обследованы 50 пациентов с достоверным диагнозом ПсА (средний возраст - 43,1±1,5 лет), наблюдавшихся в Республиканском ревматологическом центре многопрофильной клиники ТМА. Диагноз ПсА ставили на основании наличия диагностических критериев CASPAR (2006) [5].

У 34,6% больных ПсА имелась 1-ая степень, у 46,1% - 2-ая, у 19,2% - 3-я степень активности заболевания. 23% больных имели также системные проявления. 17,3% пациентов имели I-ую, 44,2% - II-ую, 21,1% - III-ую рентгенологическую стадию.

Больные были разделены на две группы, сопоставимые по основным клинико-лабораторным показателям. Первой группе пациентов назначали МТ в дозе 10-15 мг/нед. перорально, второй 10-15 мг/нед. назначался парентерально. Прием МТ во второй группе начинался с дозы 10 мг/нед. повышая на 5 мг/нед. до 15 мг/нед. в зависимости от клинического эффекта и неблагоприятных реакций.

Оценку результатов эффективности и безопасности терапии проводили в динамике через 1, 2 месяцев лечения, а также через 6 месяцев, но больные продолжали прием метотрексата. Регистрировалось число болезненных суставов (ЧБС), число воспаленных суставов (ЧВС), оценка пациентом боли в суставах (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ), общая оценка активности заболевания пациентом и врачом (ВАШ), критерии эффективности терапии ПА (PsARC), индекс распространенности и тяжести псо-

риаза (PASI). Исследовалась динамика лабораторных показателей воспаления в процессе лечения (СОЭ, С-реактивный белок). Учитывая вероятность развития гепатотоксических реакций у больных ПсА, принимающих МТ было проведено регулярный контроль уровня печеночных трансаминаз. В лечении не были включены больные принимающие алкоголь, больные сахарным диабетом 2-го типа, с ожирением, заболеваниями печени.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 5,0. Для установления различий использовался критерий Стьюдента (t).

#### Результаты и их обсуждение.

Результаты проведенного исследования показали прямую корреляционную зависимость показателей активности заболевания от назначаемой формы МТ. Число болезненных суставов в течение первых 2 месяцев лечения изменялось практически одинаковыми темпами в обеих группах, но сократилось к шестому месяце лечения в 1 группе в 2,2 раза, а во 2-й – в 3,1 раза, а число припухших суставов уменьшилось в 4,5 и 6,6 раза, соответственно. Существенный положительный эффект наблюдался уже через 3–4 нед. от начала терапии. Интенсивность боли в суставах уменьшилась быстрее во 2 группе больных, что подтверждается анализом полученных данных: оценка пациентам боли в суставах через 1 мес. лечения снизилась в 1 группе в 1,3 раза, во 2-й – 1,6 раза, через 2 мес. в 1,8 и 2,2 раза, соответственно. Через 6 месяцев боль уменьшилась в 1 группе в 2 раза, а во 2-й – в 3 раза по сравнению с исходным уровнем. Этот показатель был достоверно ниже во 2 группе уже через месяц после начала лечения.

Общая оценка активности заболевания пациентом и врачом быстрее улучшалась во 2 группе, и стала достоверно ниже, чем в первой группе через 6 мес. от начала лечения. Так, оценка активности заболевания пациентом через 1 мес. изменилась в среднем в 1,2 раза, через 2 мес. в 1,7, через 6 мес. в 1,8 раза, тогда как во второй группе данный показатель изменился в 1,3, 1,9 и 2,7 раза, соответственно.

Выбор метотрексата продиктован прежде всего его высокой терапевтической эффективностью в отношении кожных проявлений псориаза [7]. Он является препаратом выбора при лечении генерализованного экссудативного, пустулезного и эритродермического Пс, т.е. наиболее тяжелых вариантов этого дерматоза, которые, как правило, протекают с системными проявлениями и часто способствуют развитию артрита и/или спондилита. Метотрексат являясь структурным аналогом фолиевой кислоты, тормозит синтез нуклеиновых кислот, активно вмешивается в репродукцию клеток и тем самым угнетает ускоренный эпидермопоз.

Индекс PASI свыше 10 баллов у больных ПсА имел место у 16 больных 1 группы и у 17 больных 2 группы. Благодаря терапии МТ существенную динамику претерпели кожные проявления заболевания в обеих группах пациентов. 75% улучшение индекса PASI наблюдалось среди больных, получавших 10мг МТ, через 2 мес. в 5 случаев, через 6 мес. - в 11 случаях, в то время как во 2 группе такое улучшение отмечено у 8 больного через 2 мес., а через 6 мес. – у 9 больных. Уже через 2 месяца терапии PASI стал достоверно ниже во 2 группе ( $P < 0,05$ ).

Таблица 1.

Динамика клинических показателей больных ПсА

Показатель		До лечения	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 6 мес.
ЧВС	1 группа	16,3±6,3	8,9±4,2	6,8±2,7	3,6±0,39
	2 группа	18,7±6,7	9,6±4,9	5,4±3,6	2,8±0,75*
Боль в суставах (ВАШ, мм)	1 группа	72,4±12,7	58,9±5,4	40,2±5,4	32,6±10,2
	2 группа	74,8±16,5*	47,8±6,2*	34,6±2,6*	26,6±10,4*
PASI	1 группа	13,8±10,2	9,4±4,2	6,4±1,2	3,4±0,8
	2 группа	15,2±10,2	10,2±5,5	4,9±1,8*	3,2±0,7*

\*-достоверное различие между группами  $P < 0,05$

При оценке эффективности разных форм метотрексата с использованием критериев АСР получены свидетельства более быстрого и выраженного эффекта при лечении парентеральных форм метотрексата.

К 6-му мес. лечения были достигнуты следующие результаты по критериям АСР, в группе 1 не было эффекта (улучшение менее чем на 20%) у 11,4%, 20% улучшение отмечено у 13%, 50% улучшение отмечено у 11,7% и 70% - у 53,8% больных, из них у 23,1% достигнута клиническая ремиссия, в группе 2 не было эффекта у 4,2% больных, 20% улучшение отмечено у 8,5% больных, 50% улучшение – у

11,1%, 70% - у 76,2% больных, из них у 58,8% развилась клиническая ремиссия. Под влиянием лечения МТ в обеих группах больных уровень СОЭ, С-реактивного белка уменьшился по сравнению с исходным ( $p < 0,05$ ).

При терапии хронических заболеваний, требующих длительного лечения, безопасность терапии играет ключевую роль. В большинстве случаев побочные реакции удалось полностью ликвидировать уменьшением суточной и/или еженедельной дозы препарата, переходом на одноразовый прием в неделю, изменением пути введения препарата, и назначением гепатопротекторов, а также фолиевой кис-

лоты. У 6,8% пациентов 1 группы отмечено такие диспепсические реакции как тошнота, боль в области живота которые после снижения дозы прекратились и не требовали отмены препарата.

В данной работе сравнивался клинический эффект разных форм МТ перорально и парентерального. Положительный эффект наблюдался как при назначении 15мг/нед., перорально так и при использовании 15мг/нед. парентерально. Результаты исследования показали, что назначение парентеральной формы МТ сопровождается более быстрым улучшением состояния пациентов, что выражается в уменьшении интенсивности боли и воспаления в суставах. В связи с уменьшением интенсивности болевого синдрома у пациентов уменьшилась потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах.

#### **Заключение**

Клиническая эффективность метотрексата имеет зависимость от формы препарата. Таблетированные формы МТ, ассоциируются с меньшей клинической эффективностью препарата. Более выраженный противовоспалительный эффект, а также снижение СОЭ отмечены с применением парентеральных форм МТ у больных ПсА и зависели от дозы препарата.

Отмечено выраженное противовоспалительное действие МТ в отношении суставного синдрома и кожного процесса. При оценке более быстрого и выраженного эффекта метотрексата является использование критериев ACR.

#### **Литература**

1. Коротаева Т.В. Псориатический артрит: патогенетическое обоснование современных терапевтических подходов. Доктор.Ру. 2021; 20(7): 19–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-19-25
2. Chimenti M.S., D'Antonio A., Conigliaro P. et al. An Update for the Clinician on Biologics for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Biologics*. 2020; 14: 53–75. DOI: 10.2147/BTT.S260754
3. Szczerkowska-Dobosz A., Krasowska D., Bartosińska J. et al. Pathogenesis of psoriasis in the «omic» era. Part IV. Epidemiology, genetics, immunopathogenesis, clinical manifestation and treatment of psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2020; 37(5): 625–34. DOI: 10.5114/ada.2020.100478
4. Toussi A., Mavarakis N., Le S.T. et al. Updated therapies for the management of Psoriatic Arthritis. *Clin. Immunol.* 2020; 220: 108536. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108536
5. Juneblad K., Kastbom A., Johansson L. et al. Association between inflammasome-related polymorphisms and psoriatic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2021; 50(3): 206–12. DOI: 10.1080/03009742.2020.183461
6. Бадокин В.В. Циклоспорин в терапии псориатического артрита /В.В. Бадокин// Клиническая фармакология и терапия. 2008;17(4): 83-88.
7. Oliveira-Toré C.F., Moraes A.G., Martinez G.F. et al. Genetic Polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 9 as Susceptibility Factors for the Development of

8. Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019:1492092. DOI: 10.1155/2019/1492092

9. Elder J.T. Expanded Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Psoriasis Expands the Catalog of Common Psoriasis-Associated Variants. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2018; 19(2): S77–8. DOI: 10.1016/j.jisp.2018.09.005

10. Коротаева Т.В. Псориатический артрит: патогенетическое обоснование современных терапевтических подходов. Доктор.Ру. 2021; 20(7): 19–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-19-25

11. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A. et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2019; 71(1): 2–29. DOI: 10.1002/acr.23789

12. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(6): 700–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159

13. Coates L.C., Soriano E., Corp N. et al. The group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (GRAPPA) treatment recommendations 2021. *Ann Rheum Dis.* 2021. 47

14. Круглова Л.С., Львов А.Н., Пушкина А.В. Риски и предикторы развития псориатического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(3):289-296.

15. Tom D Wilsdon, Samuel L Whittle et. all. Methotrexate for psoriatic arthritis Cochrane Review language Version published: 18 January 2019 Version history

#### **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ФОРМ МЕТОТРЕКСАТА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

Мирахмедова Х.Т., Солиева Н.А.,  
Хамраев Х.Х., Мухсимова Н.Р.

*Изучено в сравнительном аспекте эффективность парентеральных форм метотрексата (МТ) на кожный, суставной синдромы и на лабораторную активность воспаления у больных псориатическим артритом. Обследовано 50 больных, средний возраст - 43,1±1,5 лет. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа получала метотрексат таблетированная форма в дозе 10-15 мг/нед., 2-я группа – в дозе 10-15 мг/нед парентерально. Результаты исследования показали, что назначение парентеральной формы метотрексата улучшает клинические признаки и активность заболевания.*

**Ключевые слова:** псориатический артрит, лечение, терапевтическая эффективность, переносимость, метотрексат, суставной синдром, базисная терапия, индексы активности, индекс PASI.



**ПСОРИАТИК АРТРТРИТНИ ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ АСПЕКТЛАРИ**

Мирахмедова Х.Т., Мухсимова Н.Р., Саидрасулова Г.Б.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА**

Мирахмедова Х.Т., Мухсимова Н.Р., Саидрасулова Г.Б.

**MODERN ASPECTS OF TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS**

Mirakhmedova Kh.T., Mukhsimova N.R., Saidrasulova G.B.

*Тошкент тиббиёт академияси**В данной работе показан дифференцированный подход к назначению базисных препаратов в лечении псориатического артрита в зависимости от степени активности и прогрессирования заболевания.***Ключевые слова:** псориатический артрит; лечение; метотрексат; биологический ген инженер препарат; секукинумаб.*This study is shown different strategies of treatment of psoriatic arthritis to depend on the degree of activity and progressive disease.***Key words:** psoriatic arthritis; treatment; methotrexate; biological agent; secukinumab;

Псориаатический артрит (ПсА)- бўғимлар ва мумуртқа поғонасининг прогрессиранувчи яллиғланиш касаллиги ҳисобланиб, эрозив артрит, суюқ емирилиши, кўплаб энтезит ва спондилоартритлар кўринишида намоён бўлади ва кўпинча 35 ёшдан 45 ёшгача бўлган аҳолида учрайди [1,3,4]. Псориаз (Пс) - сурункали қайталанувчи иммун яллиғланишли тери касаллиги бўлиб, дунёнинг кўплаб мамлакатларида аҳолининг тахминан 2-3% ида учрайди [5].

Охирги 10 йил мобайнида ПсА метаболик ва иммунологик ўзгаришлар натижасида, кўплаб аъзо ва тизимларга таъсир қилувчи аутоиммун касаллик эканлиги исботланмоқда. Псориаатик артритли ва псориазли беморларнинг 40-60% ўз касалликларини кундалик ҳаётларига таъсир этувчи жиддий муаммо деб ҳисоблайдилар [2,6].

ПсА эрта кечишида кўп жихатдан ОА, РА, подагра, анкилозловчи спондилит ва реактив артритларга ўхшаш бўлганлиги сабабли, қиёсий ташхиллаш муҳим аҳамиятга эга. Эрта, тўғри ташхиллаш дори воситаларини тўғри қўлланилишига, даволаш самарадорлигини ошишига, бу эса, касалликларни ривожланиши ва асоратларини олдини олиш имконини беради.

Бугунги кунда ПсАни даволаш учун кўплаб замонавий дорилар бор, лекин ҳар бир бемор учун муносиб юқори самарали дори топиш қийинчилик туғдиради. ГИБПни клиник амалиётга жорий этишни ревматологияда энг катта ютуқлардан бири бўлиб, ПсАни даволашда ҳам сезиларли самарадорликка олиб келди. Анъанавий базис яллиғланишга қарши воситалар (метотрексат, циклоспорин, лефлуномид, сульфасалазин) биологик дори-дармонларга нисбатан анча арзон бўлганлиги сабабли ПсАни даволашда муҳим ўрин тутаяди. Классик базис яллиғланишга қарши воситалар ПсАда биринчи қатор даво препаратлари ҳисобланиб, уларнинг самарасизлигида, ўзлаштириш ёмон бўлганда ёки қўллаш мумкин бўлмаганда, ГИБП билан даволашга ўтиш тавсия этилади. ПсАнинг шундай клиник доменлари мавжудки, анъанавий базис яллиғланишга қарши

воситалар самара бермайди шу сабабли биринчи қатор дори воситаси сифатида биологик дорилар қўлланади. Охирги ўн йил ичида, Пс ва ПсАни даволаш учун тўртта синф ГИБП қўлланилмоқда ва иккита PDE4 фосфодиестераза ингибиторлари ва янускиназ IL-17 ингибитори - JAK-STAT препарат қўлланилиши туфайли даволаш имкониятлари сезиларли даражада кенгайди. Пс ва ПсА билан оғриган беморларни даволашга замонавий ёндашув 2021 йилда GRAPPA мутахассислари томонидан таклиф қилинди. Тавсияларга кўра, ГИБПларни ПсАнинг аксиал шакли энтезит, дактилит, псориазнинг пиллакчали тури ва тирноқ псориазида фармакотерапияда биринчи қатор дори воситалари сифатида ишлатилиши мумкин.

ПсА патогенезида IL-17 цитокинлари катта аҳамиятга эга. Шу сабабли сўнги йилларда ПсА, Пс ни даволашда, биологик, таргет препаратлари ҳисобланган IL-17 ингибиторлари қўлланилмоқда. 2016 йилдан бошлаб, янги Секукинумаб дори воситаси IL-17 яллиғланиш цитокинини ингибирлаб, халқаро ACR ва EULAR тавсияларига кўра ПсА ни даволашда танлов воситаси ҳисобланади. Псориаатик артритда секукинумабнинг самарадорлигини баҳолаш учун FUTURE1 ва FUTURE2 тадқиқоти ўтказилиб, мингдан ортиқ беморларда самарадорлиги ўрганилган. Тадқиқотга TNF- $\alpha$  -ингибиторларига етарли жавоб бермаган ёки илгари TNF- $\alpha$  -ингибиторларини қабул қилмаган псориаатик артритли беморлар киритилган. Тадқиқот натижасида секукинумабнинг псориаатик артритда самарадорлиги юқори эканлиги тасдиқланган ва халқаро клиник протоколларда исботланганлик даражаси А деб киритилган [5].

**Мақсад:** ПсА ли беморларда IL-17 ингибитори билан даволаш самарадорлигини ўрганиш.

Материаллар ва усуллар. Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси ИАДҚда, ревматология ва ички касалликлар реабилитацияси бўлимида даволанган 94 та псориаатик артритли беморлар кузатувга олинди. Улардан 52 таси аёл (%), 42та ( %) эркак бўлиб 18 ёшдан 75 ёшгача, ўртача ёши  $52,5 \pm 0,9$  ёш. ПсА ташхиси бемор шикоят, ана-

мнези, физикал ва клиник-лаборатор ҳамда инструментал текширувлар асосида, дерматолог кўриги, CASPAR-2006й. меъзонларига кўра қўйилди. Беморлар 2 гуруҳга бўлиб ўрганилди. 1-гуруҳда (n=52) нафар беморга, даволашда ҳафтасига 15мг т/о метотрексат қўлланилди. 2-гуруҳни (n=10) базис яллиғланишга қарши дори воситалари қўлланилганда самара кузатилмаган беморлар ташкил қилди ва уларга секикинумаб дори воситасини схема бўйича 0, 1, 2, 3, 4 ва ҳар ойда бир марта 3 ой давомида 150 мгдан қилинди ва ҳафтасига метотрексат 15 мг тери остига комбинацияси буюрилди. Даво самарадорлигини баҳолаш учун клиник ва лаборатор кўрсаткичлар динамикаси 3 ой давомида ўрганилди. Пс ва ПсА фаоллигини баҳолаш мақсадида PASI, BSA, ВАШ, DAS индекси аниқланди.

ПсАни ташхислашда махсус лаборатор текширув усуллари мавжуд эмас. Инструментал текширув аҳамиятга эга. Беморларда лаборатор ва инструментал текширувлардан УҚТ, ўткир фазали синама, биохимия, тос-сон суяги ва жароҳатланган бўғимлар рент-

генографияси, бўғим ва пай бойламлар УТТ ва МРТ текшируви ўтказилди.

Даволаш текширувлар самарасини 3 та гуруҳга тақсимладик:

**“Аъло”**-клиник-биокимёвий кўрсаткичларнинг тўлиқ нормаллашиши, шунингдек ПсА 0-I ФСга хос, касалликнинг клиник ремиссиясига эришилди.

**“Яхши”**- яллиғланиш кўрсаткичлари нотўлиқ нормаллашди, касаллик фаоллигини алоҳида белгилари сақланиб қолиши, ҳамда ПсА I-II ФС бўғим фаолияти тўлиқ бўлмаган тикланиши кузатилди.

**“Қониқарли”**- фаоллик жараёнининг сақланиши билан клиник жихатдан яхшиланиш, касалликнинг нотўлиқ ремиссиясига эришилди.

Тадқиқот натижасиватахлиллар. Тадқиқотимизда ПсА артрит билан 78%, спондилит билан 15%, энтезит билан 12% беморлар кузатилди.

Тадқиқот натижасида беморлар ҳолати яхшиланиб, бўғимларда оғриқ, шиш сусайиб ҳаракатчанлик самарали ошди. Пс бор беморларнинг тери тошмалари камайиши кузатилди.

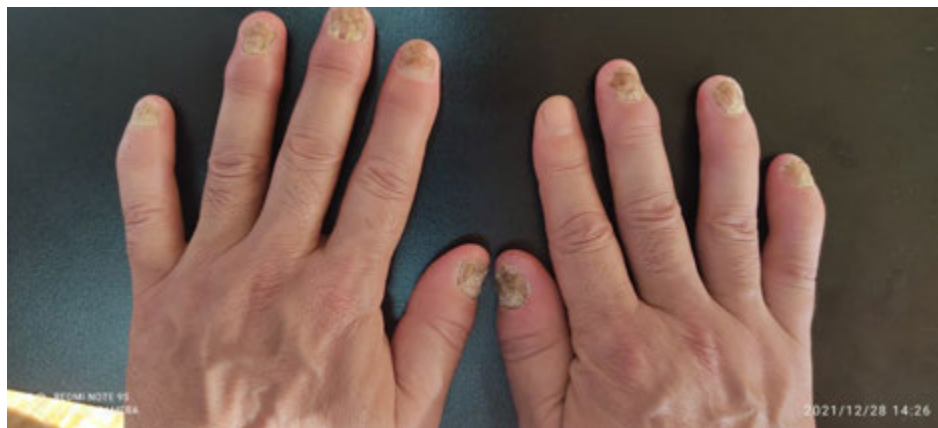
**Жадвал 1**

**Даволаш жараёнида клиник-лаборатор кўрсаткичлар динамикаси**

Кўрсаткич	1-гуруҳ, n=52		2-гуруҳ, n=10		ишончлилик
	1 ойдан сўнг	3 ойдан сўнг	1 ойдан сўнг	3 ойдан сўнг	
Ишқорий фосфатаза (ммоль/ч.л)	6,42±0,55	5,71±0,51	5,42±0,39	4,71±0,51	p<0,001
ЭЧТ (мм/с)	23,5±1,5	13±2	15,5±2,0	10,0±1,5	p<0,001
СРО	2+	1+	1+	-	
PASI (балл)	4±1,5	3±1,3	2±0,4	1±0,2	p<0,05
ВАШ (балл)	5,04±0,44	3,02±0,12	4,0±0,30	3,2±0,35	p<0,05
DAS (балл)	4,05±0,52	3,8±1,2	3,6±0,38	3±0,28	p<0,05

Беморларга шунингдек, хавф омилларини бартараф этиш учун чекиш ва спиртли ичимликдан воз кечиш, диета ва семизликка қарши курашиш усуллари тавсия қилинди. Натижа шуни кўрсатдики, ПсА фаоллиги сусайиб, ремиссияга эришдик. ПсАнинг энтезит ва спондилит шаклларида метотрексат кам

самара берган беморларга IL-17 ингибитори секинумаб билан биргаликда метотрексат буюрилди ва бу айниқса ПсАнинг энтезит ва спондилит шаклларида, тирноқ псориазида ҳам самарадорлик ошишига, шунингдек бўғимларда оғриқ ва шиш қисқа вақтда қайтишига эришилди.



**Расм 1. IL-17 ингибитори қўллашдан олдин**





**Расм 2. IL-17 ингибитори қўллашдан кейин**

Узоқ муддатли 3 ойдан 12 ойгача натижа беморларнинг ўзини яхши хис қилишига ва госпитализацияга кўрсатма камайишига эришилди.

#### **Хулоса**

Тадқиқотимизга хулоса қилиб айтганда, ПсА энтезит, спондилит шаклида метотрексат олган беморларга қараганда секукинумаб билан биргаликда метотрексат олган беморларда даволаш самарадорлик қисқа вақтда юзага келди ва касалликнинг фаоллиги сусайди. Метотрексат олган беморларда эса 6 ойдан сўнг ремиссияга эришилган бўлса, секукинумаб билан биргаликда метотрексат олган беморлар-

да 3 ойда ремиссияга эришилди ҳамда беморларга самарали, тўғри, даволаш давомийлиги жихатидан танлов дори воситаси сифатида секукинумаб билан биргаликда метотрексат комбинацияси самарадорлиги юқори деб баҳоланди.

#### **Адабиётлар**

1. Gladman D.D. Clinical Features and Diagnostic Considerations in psoriatic arthritis // D.D. Gladman // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2018; Vol.41, №4.-P. 569-579. (Pub Med) (Академия Google)
2. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Эпидемиология псориатического артрита у населения США. J Am Acad Дерматол. 2015й; 53 (4): 573 (Pub Med) (Академия Google)
3. Liu, J.T. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment/ J.T. Liu, H.M. Yeh, S.Y. Liu (et al.)// world. J. Orthop.-2017-Vol5, №4.-P.537-543
4. McInnes, I.B. Psoriatic arthritis –expanding options, exciting times? / I.B. McInnes, S. SSiyebeft, Acta. Reumatol. Port-2017-Vol. 39, №4-P 294-295
5. Mease P, McInnes I.B. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis Rheumatol Ther. 2016; 3 (1): 5-29 (PMC free article (Pub Med) (Google Scholar)
6. Parisi R., Symmons D.P., Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of in cidence and prevalence. J. Investig. Dermatol 2018; 133:377-38

#### **ПСОРИАТИК АРТРТРИТНИ ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ АСПЕКТЛАРИ**

Мирахмедова Х.Т., Мухсимова Н.Р., Саидрасулова Г.Б.

*Ушбу илмий ишда псориаatik артритни фаоллик даражаси ва авж олиш даврини даволашда базис дори воситаларини тавсия қилишга қиёсий ёндошув кўрсатиб ўтилган.*

**Калит сўзлар:** псориаatik артрит; даволаш; метотрексат; биологик ген инженер дори восита; секукинумаб.



**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТРИТА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Рамазанова Н.А.

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ФОНИДА ОСТЕОАРТРИТИНИНГ КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ**

Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Рамазанова Н.А.

**CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF ARTHRITIS UNDER THE BACKGROUND OF THE METABOLIC SYNDROME**

Mirakhmedova Kh.T., Dadabayeva N.A., Ramazanova N.A.

Тошкент тиббиёт академияси

*Остеоартрит (ОА) мураккаб, гетероген ва барча бўғимларни шикастлайдиган бир нечта этиологияга эга касалликдир. Остеоартрознинг (ОА) жадал ривожланишига ва клиникасининг оғир кечишига сабабчи асосий омиллардан бири бу метаболик синдромнинг (МС) мавжудлигидир. ОА ни МС билан узвий боғликлигини урганиш бизга, нафақат метаболик бузилишларнинг ОА кечишидаги, ривожланишидаги ролини яхшироқ тушунишга имкон беради, балки ёғ хужайраларининг махсулотларидан бири ҳисобланган адипокинларни ОА ни эрта ташхислашда, прогнозлашда ва терапевтик даво самарадорлигини урганишдаги муҳим биомаркерларидан бири сифадида куллашга имкон беради. Уш бу мақолада МС фонида ОА ни кечиш хусусиятлари урганилди.*

**Калит сўзлар:** *остеоартроз: метаболик синдром, адипокинлар*

*OA is a multifactorial, heterogeneous disease with many causative factors involved in its pathogenesis. One of the major risk factors for the development, rapid progression, and severity of osteoarthritis is the presence of metabolic syndrome. The study of MS-associated OA also provides a better understanding of the role of metabolic disorders in the development and aggravation of OA progression. It might be possible to use adipokines as biomarkers to track disease progression and the effectiveness of therapeutic interventions. In this article, the features of the course of arthritis against the background of the metabolic syndrome were examined.*

**Key words:** *osteoarthritis, metabolic syndrome, adipokines*

**О**стеоартроз (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов, которое поражает 10–15% населения земного шара и является одной из причин инвалидизации (1).

В 2017 году во всем мире от ОА коленного сустава страдали 303 миллиона человек (2). По данным метаанализа в 2020 году во всем мире насчитывается около 654 миллиона человек (40 лет и старше) страдающим ОА коленного сустава, у лиц в возрасте старше 15 лет распространенность составила 16,0% и 22,9% у лиц в возрасте старше 40 лет (3).

ОА – многофакторная, гетерогенное заболевание, в патогенезе которой участвует множество причинных факторов. Один из основных факторов риска развития, более быстрого прогрессирования и тяжести течения остеоартрита, является наличие метаболического синдрома. В последнее время растет число исследований, в которых признается, что некоторые факторы метаболического синдрома могут быть связаны с прогрессированием ОА. Метаболический синдром – термин, включающий в себя комплекс гормональных и метаболических нарушений.

Исследования показали существование фенотипа ОА, при котором имеется связь с метаболическими нарушениями (например, ожирение, диабет, гипертония, дислипидемия) [16]. Высокий ИМТ ( $\geq 30$  кг.м<sup>2</sup>) и наличие диабета являются двумя наиболее распространенными метаболическими нарушениями и, как было показано, связаны с более высокой заболеваемостью КОА и более высоким риском замены коленного сустава [17]. Кроме общих меха-

низмов патогенеза метаболических заболеваний и ОА (слабое воспаления и окислительный стресс), МС оказывает прямое системное воздействие на сустав.

Изучение ОА, связанное с МС, дает лучше понять роль метаболических нарушений в развитии и усугубления течения ОА, кроме того, может стать возможным использование адипокинов в качестве биомаркеров для отслеживания прогрессирования заболевания и эффективности терапевтических вмешательств.

**Цель исследования:** изучить особенности течения остеоартрита на фоне метаболического синдрома.

**Материалы и методы исследования.** Нами обследовано 98 больных остеоартрозом (ОА), женщин 84 (86%), мужчин 14 (14%) в возрасте от 38 до 78 лет. Средний возраст больных составил  $56,5 \pm 8,9$  года.

Больных молодого возраста (до 44 лет) было 4%, среднего (45-59 лет) 41%, пожилого (60-74 года) 46%, старческого (старше 75 лет) 9%. Были проведены клинические (расспрос, осмотр, функциональные пробы), лабораторные (общеклинические, биохимические, показатели липидного, углеводного обмена, кальция, витамина Д), иммунологические (цитокины) и инструментальные методы исследования. Диагноз ОА ставился на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов ACR (1991г.). Тщательно анализировали суставной синдром. Интенсивность боли определялась по визуальной аналоговой шкале. (ВАШ, мм) – от 0 (нет симптомов/ограничений) до 10 (максимальная выраженность симптомов/ограничений).

Оценивалась продолжительность утренней скованности в минутах. Оценка болезненности суставной щели КС производилась с помощью пальпации верхних и нижних латеральных и медиальных энтезитов, бугристости большеберцовой кости, инфра и супрапателлярных сумок, в баллах: 0 – нет боли; 1 – незначительная болезненность; 2 – умеренная болезненность; 3 – резко выраженная болезненность. Периартикулярный индекс высчитывался как среднеарифметическая величина при оценке болезненности коленных суставов в баллах от 0 до 3. Для самостоятельной оценки больным выраженности боли в суставах (в покое и при ходьбе, 5 вопросов), скованности (длительность и выраженность, 2 вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной деятельности (17 вопросов) использовался опросник WOMAC (Western Ontario and McMaster University). Определяли функциональный индекс качества жизни HAQ (Health Assessment Questionnaire). Наличие метаболического синдрома определяли на основе критериев, разработанных с участием Международной диабетической федерации (IDF), Национального института сердца, легких и крови США (NHLBI) и Международной ассоциации по изучению ожирения (IASO).

#### **Критерии метаболического синдрома:**

**Основной критерий:** абдоминальное ожирение – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

#### **Дополнительные критерии:**

- артериальная гипертония (АД  $\geq$  140/95 мм рт. ст.)
- повышение уровня триглицеридов ( $\geq$  1,7 ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП ( $<$ 1,0 ммоль/л у мужчин;  $<$ 1,3 ммоль/л у женщин);
- нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq$  7,8 ммоль/л и  $\leq$  11,1 ммоль/л)
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л)

Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных

Все обследованные были разделены на две группы: 1-я группа ОА без метаболического синдрома (n=24) и 2-я группа с МС (n=74).

Результаты обследования: У больных чаще всего отмечалось билатеральное поражение суставов. Среди обследованных 80 (81,6%) имели длительность болезни больше 2 лет. «Стартовый» характер боли наблюдался у 70% больных ОА. У большинства имелась непродолжительная утренняя скованность. Нарушения внутренней ротации наблюдалось у 22% больных. Припухлость сустава как показатель синовита определялась у 1/4 больных. У больше половины больных наблюдался II функциональный класс.

Основным признаком МС служит значения окружности талии. Все антропометрические показатели у больных ОА были статистически выше в группе больных с МС. Так средний ИМТ в группе с МС со-

ставлял  $38 \pm 6,47$  кг/м<sup>2</sup> что выше, чем в группе без МС ( $25,0 \pm 1,5$  кг/м<sup>2</sup>), разница была статистически значимой (p<0,05). Показатели ОТ и ОТ/ОБ были сопоставимы между группами. Значение ОТ в группе с МС составила  $113 \pm 13,75$  см и в группе без МС  $82 \pm 6,2$  см соответственно. Показатель отношения ОТ/ОБ был равен  $0,76 \pm 5,5$  и  $0,89 \pm 3,78$  в группах без и с МС соответственно.

Были выявлены достоверные различия в распространенности степеней ожирения при сравнении пациентов I и II группы. Ожирение 1 степени было найдено среди 16 (25%) больных I группы, 7 (16%) пациентов II группы (p=0,01). Распространенность ожирения 2 степени составила 35% пациентов I группы и 48% больных II группы (p=0,005). Распространенность ожирения 3 степени была достоверно выше среди пациентов II группы 14% пациентов в сравнении со I группой 9% больных.

Оценка ОТ отражает тип ожирения: ОТ у женщин  $>80$  см и у мужчин  $>94$  см указывает на избыточное количество висцерального жира и является основным критерием МС. Известно 2 типа ожирения: андроидное и гиноидное. При гиноидном (периферическое, глутеофemorальное) типе избыточная жировая ткань сконцентрирована на бедрах и ягодичной области. Андроидное (центральное, висцеро-абдоминальное, туловищное) ожирение характеризуется неравномерным распределением жира с избыточным отложением в верхней половине туловища, на животе и увеличением висцерального жира. У 38% больных ОА наблюдался смешанный тип ожирения, затем по частоте встречаемости встречался нижний тип ожирения.

ОА с МС показал высокую интенсивность боли и самый низкий показатель физической функции WOMAC по сравнению с ОА без МС. При изучении болезненности суставной щели с помощью пальпации, видна тенденция к более высоким показателям болевых ощущений в группе ОА с МС 2,8 баллов против 1,7 баллов в группе ОА без МС. При изучении продолжительности утренней скованности в группе больных, страдающих остеоартрозом, показатель составил 3,2 минуты, в то время как в группе ОА КС с МС – 4,2 минуты. Средние значения периартикулярного индекса у больных с ОА без МС – 1,3, в группе с МС – 1,42. Больным проводилось комплексное рентгенологическое исследование коленных и тазобедренных суставов. Изменения выявлены у 132 (88,0%) больных, чаще наблюдалось признаки гонартроза реже коксартроза. Корреляция между рентгенологической картиной, выраженностью болевого синдрома и нарушением функции сустава в ряде случаев отсутствовал. Синовит достоверно чаще выявляли при метаболическом ОА (76,7%) по сравнению с больными без МС. МС оказывал существенное отрицательное воздействие на клиническую картину суставного синдрома при ОА, усиливает уровень воспалительной активности и провоцирует развитие синовита и высокую интенсивность болевого синдрома. Для оценки компонентов метаболического синдрома у больных ОА из-

учены основные показатели липидного обмена. У больных ОА в целом наблюдался дисбаланс между липопротеидами низкой и высокой плотности, при этом больные с МС имели более высокий ЛПНП и ТГ.

Таким образом, результаты показывают, что больные ОА с МС чувствуют на 11,2% более интенсивную боль и на 30,7% имеют более продолжительную утреннюю скованность КС, частый клинический синовит, выраженные клинико-функциональные проявления, низкое качество жизни больных. Выявленное отрицательное влияние метаболического синдрома на течение остеоартроза больных свидетельствует о необходимости его коррекции с целью уменьшения прогрессирования, интенсивности болевого синдрома и повышения эффективности лечения.

#### **Литература**

1. Ian J. Wallace, Steven Worthington, David T. et. all. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century PNAS August 29, 2017 114 (35) 9332-9336;
2. M. Kloppenburg F. Berenbaum Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy Open Access Published: Volume 28, March 2020, Issue (3) 239-396 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.01.002>.
3. Aiyong Cui, Huizi Li, Dawei Wang et. all. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies Published: November 26, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100587>
4. Azamar-Llamas D, Hernández-Molina G, Ramos-Ávalos B.

Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis Carballada J. Mediators Inflamm. 2017;2017:5468023. doi: 10.1155/2017/5468023. Epub 2017 Apr 8. PMID: 28490838 Free PMC article.

#### **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТРИТА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Рамазанова Н.А.

*ОА – многофакторная, гетерогенное заболевание, в патогенезе которой участвует множество причинных факторов. Один из основных факторов риска развития, более быстро прогрессирования и тяжести течения остеоартрита, является наличие метаболического синдрома. Изучение ОА, связанного с МС, дает лучше понять роли метаболических нарушений в развитии и усугубления течения ОА, кроме того, может стать возможным использование адипокинов в качестве биомаркеров для отслеживания прогрессирования заболевания и эффективности терапевтических вмешательств. В данной статье было изучено особенности течения остеоартрита на фоне метаболического синдрома.*

**Ключевые слова:** остеоартроз, метаболический синдром, адипокины



**ОСТЕОАРТРОЗНИ НОМЕДИКАМЕНТОЗ ДАВОСИ УЧУН ЯНГИЛАНГАН КЎРСАТМАЛАР**

Мирахмедова Х.Т., Рустамова М.Т., Рамазонова Н.А., Исакова Э.И.

**ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРИТА**

Мирахмедова Х.Т., Рустамова М.Т., Рамазонова Н.А., Исакова Э.И.

**UPDATED RECOMMENDATIONS FOR THE NON-MEDICAL TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS**

Mirakhmedova Kh.T., Rustamova M.T., Ramazonova N.A., Isakova E.I.

*Ташкентская медицинская академия, многопрофильная клиника ТМА*

*Лечение ОА должно быть индивидуализировано в соответствии с пожеланиями и ожиданиями больного, локализацией ОА, факторами риска (возраст, пол, сопутствующая патология, ожирение и неблагоприятные механические факторы), наличием воспаления, выраженностью структурных нарушений, интенсивностью боли, ограничением повседневной деятельности и качеством жизни. Совместное медикаментозное лечение остеоартроза улучшает эффективность проводимой терапии.*

*Treatment of OA should be individualized in accordance with the indications and expectations of the patient, localization of OA, risk factors (age, gender, comorbidities, obesity and undesirable structural factors, perversity, ridge), presence. Joint drug treatment of osteoarthritis increases the effectiveness of the therapy.*

**О**стеоартроз (ОА) – биологик, морфологик клиник кўринишлари ва натижалари ўхшаш бўлган турли хил этиологияли гетероген касаллик бўлиб, унинг асосида бўғимнинг барча таркибий қисмлари биринчи навбатда тоғай, субхондрал суяк, синовиал мембрана бойламлар, капсулалар, периартикуляр мушакларнинг жароҳатланиши ётади. ОА макро- ва микрожароҳат натижасида хужайрали стресс, хужайрадан ташқари матрикснинг дегрэдацияси билан характерланувчи, аномал адаптив жавоб реакцияси, шу жумладан яллиғланишга қарши иммунитет механизмлари фаоллашуви сабабли юзага келади [1]. ОА бўғим касалликларининг энг кенг тарқалган шакли бўлиб, дунё бўйлаб тахминан 302 миллион киши, аҳолининг 10 фоизидан кўпроғи касалланган. ОА асосан ёшга боғлиқ касаллик ҳисобланиб, популяциянинг қариши ва семиришнинг кўпайиши туфайли ортиб бормоқда. ОА этиологияси ва патогенезида кўп омиллар иштирок этиб, кўп қиррали касалликдир. Булар тизимли (жинси, ирқи, гормонал ҳолати, оилавий тарихи, суяк минерал зичлиги), генетик, маҳаллий (шикастланишлар, мушаклар ҳолсизлиги, бўғим ўқининг бузилиши, мушак-скелет тизимининг ривожланишидаги аномалиялар, хусусан, гипермобилик, бўғим дисплазияси) ва ташқи (семириш, ўзига хос спорт жароҳатлари, профессионал) омиллар. ОАда номедикаментоз ёндашув Америка ревматологлар коллегияси (ACR, 2019), Остеопороз ва артрознинг клиник ва иқтисодий аспекти бўйича Европа жамияти (ESCEO, 2019), клиник кўрсатмаларига асосланган [1,2].

ОАнинг давоси беморга индивидуал ёндошиб, беморнинг хоҳиш ва истакларига, ОАнинг жойлашуви, хавф омиллари (ёши, жинси, ёндош патологияси, семизлик ва нохуш механик омиллар), яллиғланиш белгиларининг борлиги, оғриқ даражаси, кундалик фаолиятларнинг чегараланганлиги ва ҳаёт сифатига мос ҳолатда олиб борилиши лозим. Беморларни ўргатиш беморнинг хусусиятларига мос равишда тузилган бўлиб, унда касаллик ҳақи-

да маълумот, турмуш тарзини ўзгартириш ҳақида тавсиялар, вазн йўқотиш ва жисмоний машқлар зарурлиги тўғрисида маслаҳатлар мавжуд. Ўргатувчи эргономик усуллар (мехнат терапия) ва ёрдамчи кўникма воситаларидан иборат. Ўргатувчи дастурда ўзининг самарадорлиги ва ўз-ўзини назорат қилиш доимий равишда ташкил этилиши лозим. Ушбу дастурда сохалараро гуруҳли ёндошувдан фойдаланилади. Машғулотларда беморларга касаллиги, дориларнинг таъсири ва уларнинг ножўя оқибатлари ҳамда жисмоний тарбиянинг аҳамияти ҳақида тушунтирилади. Даво усули бемор ва мутахассис ўртасидаги ўзаро қарорга асосланиб танланиши керак [1,6].

Ортиқча тана вазни ёки семизликдан азият чекувчи тизза ва/ёки чаноқ-сон бўғими остеоартрози бор беморларга тана вазнини нормаллаштириш тавсия қилинади. Ортиқча тана вазнига (ТМИ 25 кг/м<sup>2</sup>дан кўп) эга беморларга 6 ой ичида 5% ёки 1 йил давомида 10%дан кам бўлмаган вазндан халос бўлиш тавсия қилинади. ОАли беморларга тавсия қилинади: доимий ўз устидан назорат, ойлик тана массасини ёзиб бориш, истеъмол қилинадиган туз ва ёғ миқдорини чеклаш, суткада беш мартадан кам бўлмаган мева ва сабзавотларни истеъмол қилиш, кунига 30 дақиқадан кам бўлмаган жисмоний фаоллик [3]. Эришилган натижалар беморлар билан муҳокама қилинади. Барча ОА беморларига даволаниш режасининг асосий марказий қисми сифатида, мушаклар кучи ва уларнинг функциясини ошириш, ҳамда оғриқни камайтириш мақсадида машқлар тавсия қилинади.

Қуйидаги машқлар тавсия қилинади: аэроб, кучли ёки қаршиликли, эгилувчанлик ва чўзилиш каби машқлар сувда бажарилганлиги яхшироқдир. Аэроб машқлар сифатида юришдан фойдаланса бўлади. Чаноқ-сон бўғими ОАида кучли машқлардан фойдаланиш талаб этилади. Тизза бўғими ОАида соннинг тўрт бошли мушагининг кучини мустаҳкамлаш ва ҳаракатлар ҳажмини ошириш учун мунтазам

жисмоний машқлар, ҳамда аэроб юклама билан шуғулланиш керак. Бармоқлар ОАида бармоқ мушакларининг кучини оширувчи машқлар оғрикни камайтириш мақсадида тавсия қилинади Бармоқлар ОАида бармоқ мушакларининг кучини оширувчи машқлар оғрикни камайтириш мақсадида тавсия қилинади [5,9]. Машқлар беморларга қўшимча машғулоти сифатида эмас, балки ҳаёт тарзининг бир қисмига айланиши учун, ҳар бир беморнинг хоҳиши

ва истакларига қараб индивидуаллаштирилиши ва мослаштирилиши керак. Аэробик машғулотлар ўртача интенсивликда суткасига 30 дақиқадан кам бўлмаган ёки кўпроқ фойда олиши учун 60 дақиқадан давом этиши лозим. Вақт ўтиши билан машқлар интенсивлиги ва/ёки давомийлиги ошириб борилиши керак. Даволовчи жисмоний тарбия машғулотларига қарши кўрсатмаларни ҳисобга олиш зарур [4,8]. (табл.1).

**1-жадвал**

**Тизза, тос-сон чанок бўғими ва қафт бўғимлари остеоартрозини жисмоний, психосоциал ва психофизик даволашга ёндошган 2019 йилги American College of Rheumatology қўмитасининг тавсиялари.**

Интервенция (аралашув)	Бўғимлар		
	Кафт	Тизза	Тоз-сон чанок
Машқлар	Қатъий тавсия этилади	Қатъий тавсия этилади	Қатъий тавсия этилади
Мувоzanатлаштирилган машқлар	Тавсия этилмайди	Шартли равишда тавсия этилади	Шартли равишда тавсия этилади
Тана вазнини йуқотилиши	Тавсия этилмайди	Қатъий тавсия этилади	Қатъий тавсия этилади
Ўз-ўзини бошқариш ва ўз-ўзини фаоллаштириш машқлари	Қатъий тавсия этилади	Қатъий тавсия этилади	Қатъий тавсия этилади
Тай Чи	Тавсия этилмайди	Қатъий тавсия этилади	Қатъий тавсия этилади
Йога	Тавсия этилмайди	Шартли равишда тавсия этилади	Тавсия этилмайди
Когнитив хулкатвор терапияси	Шартли равишда тавсия этилади	Шартли равишда тавсия этилади	Шартли равишда тавсия этилади
Хасса (Асо)	Тавсия этилмайди	Қатъий тавсия этилади	Қатъий тавсия этилади
Тибиофеморал тизза боғламлари	Тавсия этилмайди	Қатъий тавсия этилади	Тавсия этилмайди
Пателлофеморал брекетлар	Тавсия этилмайди	Шартли равишда тавсия этилади	Тавсия этилмайди
Кинезиотейпирлаш	Шартли равишда тавсия этилади биринчи биллак-қафт бўғимига	Шартли равишда тавсия этилади	Тавсия этилмайди
Қўллар артродезалари	Қатъий тавсия этилади биринчи биллак-қафт бугинига	Тавсия этилмайди	Тавсия этилмайди
Модифицирланган поябзаллар	Тавсия этилмайди	Шартли равишда тавсия этилади	Тавсия этилмайди
Ён ва медиал ханжарсимон стелькалар	Тавсия этилмайди	Шартли равишда тавсия этилади	Шартли равишда тавсия этилади
Акупунктура (Иглотерапия)	Шартли равишда тавсия этилади	Шартли равишда тавсия этилади	Шартли равишда тавсия этилади
Иссиқли аралашувлар	Шартли равишда тавсия этилади	Шартли равишда тавсия этилади	Шартли равишда тавсия этилади
Парафин	Шартли равишда тавсия этилади	Тавсия этилмайди	Тавсия этилмайди
Радиочастотали абляциялар	Тавсия этилмайди	Шартли равишда тавсия этилади	Тавсия этилмайди
Массажли терапиялар	Тавсия этилмайди	Шартли равишда тавсия этилади	Шартли равишда тавсия этилади

Машқли ва машқсиз мануал терапиялар	Тавсия этилмади	Шартли равишда тавсия этилади	Шартли равишда тавсия этилади
Электрофорез	Шартли равишда тавсия этилади биринчи биллак-кафт бўғимига	Тавсия этилмади	Тавсия этилмади
Импульс тебранишли терапияси	Тавсия этилмади	Шартли равишда тавсия этилади	Тавсия этилмади
Нерв толаларини тери ости электрон стимуляцияси	Тавсия этилмади	Қатъий тавсия этилади	Қатъий тавсия этилади

Тизза бўғимининг медиал қисми шикастланганида ва бўғим ўқининг варусли ўзгаришларида-вальгусли ортезлар қўлланилади. Тизза бўғимининг механик нотурғунлигида- ярим қаттиқ ёки қаттиқ фиксацияли ортезлардан фойдаланилади. Қўл панжасининг карпометакарпал (запястно-пястном) бўғимлари ОАида оғриқни енгиллаштириш учун узоқ муддатга ортезлар қўллаш тавсия қилинади [9,11]. Тизза ва/ ёки чаноқ-сон бўғими ОА билан касалланган беморларга хасса-таёқ ёки бошқа ёрдамчи воситалар (таёқча, ғилдиракли юривчилар, махсус рамалар ва б) билан юриш. Хасса-таёқ жарохатланган бўғимга қарши томонда бўлиши керак. Тизза ва/ ёки чаноқ-сон бўғими ОА билан касалланган беморларга хасса-таёқ ёки бошқа ёрдамчи воситалар (таёқча, ғилдиракли юривчилар, махсус рамалар ва б. билан юриш.

Нормал тана массасини сақлаш (ТМИ 25 кг/м<sup>2</sup> дан ошмаслигини таъминлаш). Тана массасини 2 бирликка камайтириш тизза бўғими ОА ривожланиш хавфини 50% га камайишига олиб келади. Тизза бўғимининг тез-тез букилиши билан боғлиқ ҳаракатларни ва оғир кўтаришни чеклаш тизза бўғими ОАини, зинапоядан кўтарилишни чеклаш эса чаноқ-сон бўғими ОАини ривожланиши хавфини камайтиради. Соннинг тўрт бошли мушагининг тренировкаси тизза бўғими ОА клиник ва рентгенологик намоён бўлиши хавфини камайтиради, ушбу мушак кучининг камлиги, бўғимга тушаётган юкламининг тенг тақсимлаш қобилиятини ва унинг турғунлигини камайтиради. Тизза бўғимининг ёшлиқдаги шикастланиши, инсон ҳаётининг кейинги даврида тизза бўғими ОАси ривожланиши хавфини оширади, шунинг учун жарохатларнинг олдини олиш; шу жумладан спорт соҳасидаги шикастланишларни: спортчилар учун босқичли машғулот режимини ишлаб чиқиш, юклама вақтида бўғимни химоя қилувчи махсус қурilmаларни қўллаш. Қўл ва оёқ жарохатларини олганларга тана массасини камайтириш ва соннинг тўрт бошли мушагининг машқи тавсия қилинади [10, 12].

Шундай қилиб беморларни номедикаментоз даволаш остеоартритда патогенетик ахамиятга эга бўлиб, у беморнинг хусусиятларига мос равишда турмуш тарзини ўзгартириш ҳақида тавсиялар, вазн йўқотиш ва жисмоний машқлар зарурлиги тўғрисида маслаҳатларни ўз ичига олади. Медикаментоз даво билан биргаликда олиб бориш даволаш самардорлигини оширади.

## Адабиётлар

1. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee Arthritis Care & Research Vol. 72, No. 2, February 2020, pp 149–162 DOI 10.1002/acr.24131 © 2020, American College of Rheumatology)
2. Cisternas MG, Murphy L, Sacks JJ, Solomon DH, Pasta DJ, Helmick CG. Alternative methods for defining osteoarthritis and the impact on estimating prevalence in a US population-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68:574–80.
3. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: P1603–58.1-5
4. Qin J, Barbour KE, Murphy LB, Nelson AE, Schwartz TA, Helmick CG, et al. Lifetime risk of symptomatic hand osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:1204–12.),
5. (Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19:1270–85.
6. Sharon L.Kolasinski, Tuhina Neogi, Marc C.Hochberg, Carol Oatis et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee Arthritis & Rheumatology Vol. 72, No. 2, February 2020, pp 220–233 DOI 10.1002/art.41142 © 2020
7. Kroon FPB, Carmona L, . Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis, 2018. submitted for publication.
8. Jü ni P, Hari R, Rutjes AW, et al. Intraarticular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 22;(10): CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
9. He WW, Kuang MJ, Zhao J, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2017 Mar; 39:95-103. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.01.087.
10. De Girolamo L, Kon E, Filardo G, et al. Regenerative approaches for the treatment of early OA. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Jun;24(6):1826-35. doi: 10.1007/s00167-016-4125-y. Epub 2016 Apr 27.
11. Filardo G, Kon E, Longo UG, et al. Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Jun;24(6):1775-85. doi: 10.1007/s00167-016-4089-y. Epub 2016 Apr 4
12. Uchio Y, Enomoto H, Alev L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of duloxetine in Japanese patients with knee pain due to osteoarthritis. *J Pain Res.* 2018 Apr 18;11: 809-821. doi: 10.2147/JPR.S164128. eCollection 2018.

---

**ОСТЕОАРТРОЗНИ НОМЕДИКАМЕНТОЗ ДАВОСИ  
УЧУН ЯНГИЛАНГАН КЎРСАТМАЛАР**

Мирахмедова Х.Т., Рустамова М.Т.,  
Рамазонова Н.А., Исакова Э.И.

*ОАнинг давоси беморга индивидуал ёндошиб, беморнинг хоҳиш ва истакларига, ОАнинг жойлашуви, хавф омиллари (ёши, жинси, ёндош патологияси,*

*семизлик ва ноҳуш механик омиллар), яллиғланиш белгиларининг борлиги, оғриқ даражаси, кундалик фаолиятларнинг чегараланганлиги ва ҳаёт сифати-га мос ҳолатда олиб борилиши лозим. Медикаментоз даво билан биргаликда олиб бориш даволаш самарадорлигини оширади.*





**ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ СКВ С РАННИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК**

Мирахмедова Х.Т.Эгамова С.Ш.

**TIZIMLI QIZIL BO'RICHANI OG'IR KECHISHINI BUYRAKNING ERTA ZARARLANISHI BILAN BOG'LIQLIGI**

Miraxmedova X.T.Egamova S.Sh.

**RELATIONSHIP OF SEVERE SLE WITH EARLY KIDNEY DAMAGE**

Miraxmedova X.T.Egamova S.Sh.

*Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан.*

*Maqolada qizil yugurukli nefrit bilan og'riqan bemorlarda tizimli qizil yuguruk kursining xususiyatlari haqida yozilgan. Turli xil kasallik faolligi bo'lgan bemorlar qabul qilindi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, qizil yugurukli nefrit bilan og'riqan bemorlarda kasallikning og'irroq kechishi, prognozi yomonroq bo'lgan, bu adabiyot ma'lumotlariga mos keladi.*

**Kalit so'zlar:** tizimli qizil yuguruk, qizil yuguruk, surunkali buyrak kasalligi.

*The article is written about the features of the course of systemic lupus erythematosus in patients with lupus nephritis. Patients with different disease activity were taken. According to the research results, patients with lupus nephritis had a more severe course of the disease with a worse prognosis, which is consistent with the literature data.*

**Key words:** systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, chronic kidney disease.

**С**истемная красная волчанка — аутоиммунное заболевание, характеризующееся изменениями со стороны клеточного и гуморального иммунного ответа. Прогрессирующее поражение жизненно важных органов — почек, центральной нервной системы, сердца, легких, системы крови — определяет тяжесть и прогноз заболевания. Поражаются также и другие органы, суставы, серозные оболочки, кожа. Характерной особенностью СКВ является тот факт, что даже через много лет после начала заболевания процесс сохраняет свою активность [1-3].

В индукции заболевания помимо генетических факторов важную роль играет уровень половых гормонов. Отрицательное влияние эстрогенов подтверждается развитием заболевания преимущественно у женщин детородного возраста, высокой частотой дебюта и/или обострения заболевания после родов и аборт, а также низким уровнем тестостерона и повышенным — эстрадиола у мужчин с СКВ. Среди экзогенных факторов большое значение придается ультрафиолетовому облучению, бактериальным липополисахаридам и различным группам вирусов, активирующих В-клетки, и применению некоторых лекарственных препаратов, в особенности гормональных контрацептивов [1-3].

Системный характер заболевания и вовлечение почек в патологический процесс именно в период его максимальной активности приводят к тому, что в большинстве случаев в нефрологической клинике приходится сталкиваться с разнообразными экстраренальными проявлениями СКВ. К ним относятся легочные инфильтраты и альвеолярные кровотечения, цереброваскулит и поперечная миелопатия, тромботические поражения сосудов легких, конечностей, кишечника, головного мозга, эндо-, мио- и перикардит, поражения печени, суставов, тромбоцитопения, анемия, лимфаденопатия, серозиты, разнообразные кожные проявления и другие симптомы. Наибольшее прогностическое значение имеют поражения ЦНС и легких.

Волчаночный гломерулонефрит (ВГН) представляет собой одно из наиболее серьезных и про-

гностически значимых проявлений СКВ. Механизм развития люпус-нефрита иммунокомплексный. Связывание антител к ДНК и других аутоантител с базальной мембраной почечных клубочков ведет к активации комплемента и рекрутированию клеток воспаления в гломерулы [1-3].

Клинически почечная патология выявляется, по данным разных авторов, у 50—70% больных, а морфологические изменения — еще чаще. Изучение почечных биоптатов больших групп пациентов показало, что вовлечение почек имеет место практически во всех случаях СКВ. Даже при отсутствии мочевого синдрома в биопсийном материале крайне редко не обнаруживаются изменения, особенно при использовании методов иммунофлюоресценции и электронной микроскопии. Помимо собственно ВГН могут развиваться также почечная тромботическая микроангиопатия, тромбозы почечных артерий и вен, обусловленные наличием антифосфолипидных аутоантител, и иммунокомплексные тубулоинтерстициальные повреждения.

Клиническая картина гломерулонефрита при СКВ многообразна и включает в себя практически все выделяемые в настоящее время варианты: минимальный мочевого синдром; выраженный мочевого синдром в комбинации с гипертонией; нефротический синдром, часто сочетающийся с гематурией и гипертонией, и быстро прогрессирующий гломерулонефрит. При этом каких-либо специфических клинических признаков, характерных именно для люпус-нефрита и позволяющих только на основании симптомов поражения почек диагностировать СКВ, нет [1-3].

**Цель исследования:** оценка диагностической значимости тяжелого течения СКВ при прогнозировании раннего повреждения почек.

**Материал и методы:**

Был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и истории болезней больных многопрофильной клиники ТМА с подтвержденным диагнозом «системная красная волчанка». В исследование были включены 27 больных 19-50 лет, среди них

было диагностически значимо больше женщин чем мужчин, 22(81%) против 5(19%). Диагноз СКВ был выставлен по критериям EULAR (2019г.) Среди обследованных больных 19 (76%) имели почечную патологию (хронический пиелонефрит-5, волчаночный нефрит -14)

### Результаты и их обсуждение.

Среди обследованных пациентов женщин было больше, что соответствует литературным данным [1,2,3]. В возрастном аспекте больные были распределены на 3 группы, где превалировала возрастная группа 25-45 лет (16 больных, 64%), в группах больных до 25 и от 45 до 60 лет наблюдали 6(24%) и 3 (12%) больных (возрастные группы по классификации ВОЗ 2016года). По данным анамнеза дебют заболевания 36% женщин в основном связан с замужеством или беременностью. Большинство больных длительное время обследовались и лечились с различными диагнозами амбулаторно или госпитализировались в инфекционные, неврологические, гинекологические, туберкулезные и другие стационары, из-за чего больные не получали своевременно адекватного лечения. Активность заболевания оценивалась по SLEDAI 2000(Systrmic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и BILAG-2004. Высокая степень активности (по SLEDAI 10-12 баллов) и среднюю степень активности наблюдали (по SLEDAI 6-10 баллов) у 10 (1 группа) и 15 (2 группа) больных. При распределении больных по активности процесса учитывались признаки заболевания по BILAG-2004 [1,2,4] которые наблюдались в последние 4 недели. Если признак, имевший среднюю тяжесть заболевания в последние 4 недели ухудшился до тяжелой, то он оказался в пункте тяжелой степени. Если признак, имевший тяжелую степень, в течении последних 4 недель улучшился до легкой, то он оказался в пункте для среднетяжелых признаков[1,2,4]. Критериями диагноза СКВ были: поражение кожи и слизистых, костно-мышечной системы, сердца, легких, крови, почек, нервной системы. По результатам анамнестических данных изменения в почках начались в среднем через  $3\pm 0,2$  и  $11\pm 1,4$  месяцев от начала болезни. Немаловажным является тот факт, что не все больные принимали медикаменты по рекомендованной схеме. В ходе исследования проанализировали результаты исследований традиционных анализов (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Симптоматическая артериальная гипертензия и протеинурия наблюдалась у всех больных первой группы (100%) и у 7 (46%) 2 группы ( $P<0,05$ ). При общем анализе крови достоверно чаще встречались лимфопения -75% и 60%, нейтрофилёз -70и 46%, чрезмерное повышение СОЭ-56%и 30 %, в 1 и 2 группах соответственно. По результатам биохимического анализа повышение СРБ наблюдалось у всех пациентов двух групп (100%). При исследовании функции почек у всех пациентов с СКВ обнаружили изменения. 64% и 24% пациентов имели повышенный уровень азота мочевины в крови и 88% и 25%

имели повышенный уровень креатинина в сыворотке. Среди пациентов обеих групп наблюдалась гематурия( 72%и 30%), но достоверно выше в первой группе ( $P<0,05$ ). ОПН встречалась только у 3 пациентов 1 группы, но ХБП составил 100% и 30% ( $p<0,1$ ). Более того, пациенты с повреждением почек имели более тяжелое течение болезни по сравнению с пациентами без повреждения почек (80 и 50% соответственно), (табл.1).

Таблица1.

### Клиническая картина обследованных больных

Показатели	Первая группа (n = 10) (%)	Вторая группа (n = 15) (%)
Коморбидность		
Хронический пиелонефрит	5 (50%)	0(%)
Волчаночный нефрит	10 (100%)	0(%)
САГ	10(100%)	7(46%)
ОПН	3(30%)	0%
ХБП	8(80%)	7(46%)
Лабораторные показатели		
Лимфопения	5(50%)	6(40%)
Повышение СОЭ	7 (70%)	4 (26%)
Нейтрофилёз	7(70%)	3(20%)
Повышение СРБ	10(100%)	15(100%)
Лейкопения	10(100%)	9(60%)
Тромбоцитопения	4(40%)	2(13%)
Повышение креатинина	7 (70%)	2(13%)
Протеинурия >0,5г/24 часа	10(100%)	6(40%)
Анти-dsDNA	10(100%)	8(53%)
Гематурия	5(50%)	1 (6,6%)
Клинические симптомы		
Лихорадка	4 (40%)	0 (%)
Кожно-слизистые проявления	7 (70%)	2 (13%)
Плевральный выпот	5 (50%)	1 (6,6%)
Повышение АД	10 (100%)	2 (13%)
Сыпь	5 (50%)	3 (20%)
Утомляемость	10 (100%)	2 (20%)
Головная боль	10(100%)	6 (40%)
Вовлечение суставов	10(100%)	6 (40%)

Повреждение почек чаще встречался у пациентов с более тяжелым заболеванием, особенно у тех, кто поздно обращался за медицинской помощью, что стало негативным прогностическим фактором

течения болезни. Исследование имело ряд ограничений, связанных с его ретроспективным характером, отсутствием данных об эффективности лечения.

### **Заключение**

По результатам исследований больные с волчаночный нефритом имели более тяжёлое течение заболевания с более худшим прогнозом, что соответствует литературным данным [1,2,3,4]. Необходим динамический контроль за течением болезни у лиц имеющих факторы риска развития почечных осложнений. Пациентам требуется постоянный пересмотр терапии, контроль параметров лабораторной активности, профилактика инфекций. Проблема диагностики и лечения СКВ весьма актуальна не только для ревматологии и нефрологии, но и для других, на первый взгляд далеких от нее областей медицины. Пациентов с СКВ нередко длительное время обследуют и лечат с различными диагнозами из-за чего больные не получают своевременно адекватного лечения. Между тем современная иммуносупрессивная терапия может радикально изменить их судьбу. В связи с этим необходимо еще раз напомнить врачам различных специальностей, что системная красная волчанка — это не так уж редко встречающееся, грозное, опасное для жизни заболевание, требующее своевременной диагностики и лечения.

### **Литература**

1. Е. В. Захарова (2003). Системная красная волчанка в нефрологии — волчаночный гломерулонефрит и другие ее проявления
2. Marianedos SantosabFrancisco VeríssimoVeroneseCrafael NoalMorescoVolume 508, Uric acid and kidney damage in systemic lupus erythematosus Clinica Chimica Acta September 2020, Pages 197-205
3. Lahita RG. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, editor. Systemic lupus erythematosus. 3. San Deigo: Academic Press; 1999. pp. 325–336. [Google Scholar]
4. Tan EM, Schur PH, Carr RI, Kunkel HG. Deoxybonucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. J Clin Invest. 1966;45:1732–1740. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

### **ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ СКВ С РАННИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК**

Мирахмедова Х.Т.Эгамова С.Ш.

*В статье написано об особенностях течения системной красной волчанки у больных имеющих волчаночный нефрит. Были взяты больные с разной активностью заболевания. По результатам исследований больные с волчаночный нефритом имели более тяжёлое течение заболевания с более худшим прогнозом, что соответствует литературным данным.*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный нефрит, хроническая болезнь почек.



## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Мирзаева Г.П., Жаббаров О.О., Аликулов И.Т., Бувамухамедова Н.Т., Рахматов А.М

## СЕМИЗЛИК МАВЖУД БЎЛГАН БЕМОЛАРДА БУЙРАК ПОДАГРИК ШИКАСТЛАНИШИНИНГ КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ

Мирзаева Г.П., Жаббаров О.О., Аликулов И.Т., Бувамухамедова Н.Т., Рахматов А.М

## FEATURES OF THE COURSE OF GOUTY KIDNEY IN PATIENTS WITH OBESITY

Mirzaeva G.P., Jabbarov O.O., Alikulov I.T., Buvamuxamedova N.T., Rahmatov A.M

Ташкентская медицинская академия

*Involvement of the kidneys in many common diseases in the population, including those initially not considered to be renal, has recently attracted close attention of clinicians. The study of the relationship between chronic kidney disease and the metabolic syndrome suggests that the high prevalence of GFR decline in the general population is determined mainly by metabolic nephropathies — gouty nephropathy, diabetic nephropathy, obesity-associated, and also by hypertensive nephroangiosclerosis.*

**Key words:** kidney, gout, obesity, glomerular filtration rate, leptin,

*Pirovard natijada buyrak kasalligiga, ya'ni asorat sifatida surunkali buyrak kasalligiga olib keluvchi patologiyalar so'nggi vaqtlarda mutaxassislarining diqqatini jalb qilmoqda. Surunkali buyrak kasalligi va metabolik sindrom o'rta-sidagi bog'liqlikni o'rganish shuni ko'rsatadiki, umumiy populyatsiyada ko'ptokchalar filtratsiyasi tezligi (KFT) pasayishining eng ko'p ulushi, asosan metabolik nefropatiyalar – ya'ni podagrik nefropatiya, diabetik nefropatiya, semirish bilan bog'liq, shuningdek, gipertenziv nefroangioskleroz hissasiga to'g'ri keladi.*

**Калит сўзлар:** буйрак, подагра, семизлик, коптокчалар филтрацияси тезлиги

Поражение почек при подагре провоцирует-ся типичными для этого заболевания метаболическими нарушениями. Подагрическое поражение почек развивается у 30-70% пациентов с подагрой. Относится к категории собирательных понятий, объединяет все виды почечной патологии подагрического происхождения. Наиболее распространенной формой заболевания считается хронический интерстициальный нефрит, который у 17% больных на начальных этапах характеризуется эпизодами острой мочекишлой обструкции почек и в 52% случаев сочетается с нефролитиазом.

В последние годы становится очевидным, что в общей популяции ожирение является одним из существенных факторов риска ухудшения функции почек. С ростом ИМТ на 10% вероятность снижения СКФ до уровня, позволяющего диагностировать хроническую болезнь почек, увеличивается почти в 1,3 раза. Поражение почек при ожирении принято связывать прежде всего с действием сопутствующих обменных нарушений — инсулинорезистентности или сахарного диабета 2-го типа, гиперурикемии, а также артериальной гипертензии. В связи с этим закономерно увеличение частоты диабетической нефропатии, гипертонического нефроангиосклероза и уратной нефропатии, описываемое у больных ожирением [5].

То обстоятельство, что нарастающие протеинурия и почечная недостаточность могут формироваться при ожирении и в отсутствие нарушений углеводного обмена, АГ и гиперурикемии, позволяет предположить участие факторов, не связанных непосредственно с обменными нарушениями, в развитии поражения почек у этой категории больных [5]. Именно ожирение рассматривают как инициальную составляющую

патогенеза метаболического синдрома и его осложнений. Не вызывает сомнения, что ожирение предрасполагает к формированию нарушений обмена липопротеидов, артериальной гипертензии, гиперурикемии. Проблема патологических метаболических последствий ожирения приобретает особую актуальность в связи с неуклонным увеличением его распространенности, начиная с детского возраста, как в развитых, так и в развивающихся странах. В настоящее время число установленных патологических последствий абдоминального ожирения продолжает непрерывно расти: наряду с сердечно-сосудистыми осложнениями к ним также относят калькулезный холецистит и неалкогольную жировую болезнь печени, некоторые злокачественные опухоли (рак толстой кишки, предстательной железы, тела матки, молочной железы). Абдоминальное ожирение особенно прогностически неблагоприятно и с точки зрения почечных осложнений. Аргументы в пользу существования связи между ожирением, в том числе абдоминальным, микроальбуминурией и почечной недостаточностью имеют в настоящее время убедительное клиническое и патогенетическое обоснование.

Первые представления об ассоциированной с ожирением нефропатии стали формироваться на основании наблюдения за небольшими группами пациентов, страдавших ожирением без сахарного диабета 2-го типа, у которых регистрировали протеинурию. Морфологическое исследование ткани почки, полученной при биопсии, выявляло признаки фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС). Характерным морфологическим признаком считают существенное увеличение петель гломерулярных капилляров и как следствие самого клу-

бочка, — так называемую гломеруломегалию [2]. Клиническими особенностями ФСГС при ожирении являются отсутствие признаков нефротического синдрома (отеки, гипоальбуминемия) даже при очень большой экскреции белка с мочой, а также благоприятный долгосрочный почечный прогноз. При ассоциированном с ожирением ФСГС АД часто остается нормальным или повышается незначительно. Больным ассоциированным с ожирением ФСГС нередко свойственны гипертрофия миокарда или дилатация полости левого желудочка, возможен синдром обструктивного апноэ во время сна.

Формирование и прогрессирование ассоциированной с ожирением нефропатии определяется в первую очередь повреждающим действием на структуры почечной ткани адипокинов — медиаторов, активно продуцируемых и секретируемых адипоцитами, преимущественно бурыми, пул которых преобладает при абдоминальном ожирении. Особое значение в поражении органов — мишеней при ожирении придают лептину. Лептин это гормон пептидной природы, который играет ключевую роль в гомеостазе энергии, сигнализируя головному мозгу о запасах жировой ткани. Лептин является гормоном насыщения. Он стимулирует синтез нескольких факторов, подавляющих аппетит [3]. У больных ожирением развивается резистентность к лептину, сопровождающаяся его гиперпродукцией. Избыток лептина в свою очередь начинает оказывать повреждающее действие на миокард, сосудистую стенку, а также почечную ткань. Лептин индуцирует почечный фиброгенез прежде всего путем активации экспрессии трансформирующего фактора роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) и рецепторов к нему на мембранах мезангиоцитов и эндотелиоцитах. Приобретение последними способности экспрессировать ТФР- $\beta$  является одной из составляющих индуцируемой лептином эндотелиальной дисфункции, носящей у больных ожирением генерализованный характер и имеющей существенное значение в патогенезе почечного поражения [2]. Важным компонентом развивающейся при гиперлептинемии дисфункции эндотелиоцитов считают также нарастание продукции этими клетками эндотелина-1, ангиотензина-II, сочетающееся с депрессией эндотелийзависимых каскадов вазодилатации. В качестве маркера нарушений эндотелиальной функции рассматривают микроальбуминурию, которая является ранним признаком потенциально обратимой стадии нефропатии, ассоциированной с ожирением. Следствием дисфункции эндотелиоцитов почечного клубочка являются также нарушения внутрпочечной гемодинамики, проявляющиеся истощением почечного функционального резерва. Таким образом снижение почечного функционального резерва и микроальбуминурия могут рассматриваться как признаки ранней, предшествующей ФСГС, стадии ассоциированной с ожирением нефропатии.

Наряду с лептином функцию эндотелия способен нарушать гормон резистин, в избытке продуцируемый при ожирении. Стимуляция резистином эндо-

телиоцитов сопровождается существенным снижением экспрессии ими эндотелиальной NO-синтазы. Блокада синтеза NO в свою очередь приводит к снижению продукции клетками жировой ткани адипонектина-медиатора, оказывающего протективное действие на сосудистую стенку. При хронической болезни почек рост концентрации резистина в плазме четко сопряжен со снижением СКФ. Как гиперлептинемия, так и повышение уровня резистина в плазме у больных ожирением сочетаются с нарастанием содержания в сыворотке крови растворимых рецепторов к  $\alpha$ -фактору некроза опухоли и интерлейкина-6. Названные маркеры воспалительного ответа также продуцируются бурыми адипоцитами. Экспрессия генов  $\alpha$ -ФНО и рецепторов к нему, а также трансдуктора интерлейкина-6 и рецепторов к лептину при нефропатии, ассоциированной с ожирением, на стадии протеинурии доказана результатами анализа образцов ткани почек, полученной при биопсии.

Нефропатия у пациентов с очень большой массой тела приобрела в настоящее время статус общепопуляционной проблемы. Данное обстоятельство предопределило интенсивный поиск подходов к ее лечению.

Изменение образа жизни, включающее ограничение калорийности пищи, дозированные физические нагрузки и оптимизацию режима труда и отдыха, способствует повышению эффективности лекарственных препаратов, используемых для лечения ожирения. Влияние лекарственных средств, эффективных в лечении ожирения, на клинические признаки и течение ассоциированной с ожирением нефропатии специально не изучали [4].

Опыт наблюдения за пациентами, страдающими ассоциированной с ожирением нефропатией и перенесшими гастропластику, пока невелик, но явно свидетельствует о положительном влиянии этой процедуры на течение почечного поражения. Имеются данные, согласно которым с помощью гастропластики удалось снизить массу тела в среднем на 48 кг, при этом наблюдали уменьшение экскреции альбумина с мочой, устранение гиперфильтрации, снижение сывороточного лептина [2].

С учетом несомненного участия компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), прежде всего ангиотензина II в становлении эндотелиальной дисфункции у больных ожирением, применение ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов могло бы стать одной из наиболее действенных стратегий лечения ассоциированной с ожирением нефропатии [2]. Наличие микроальбуминурии является показанием к назначению ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных ожирением, в том числе при нормальном уровне АД.

Лечение ассоциированной с ожирением нефропатии зачастую требует воздействия на другие факторы, усугубляющие почечное повреждение, — нарушения обмена липопротеидов, гиперурикемию. У больных с артериальной гипертензией обязательно достижение целевых величин АД. Обязательна ком-

пенсация параметров, характеризующих углеводный обмен.

Ассоциированная с ожирением нефропатия наряду с диабетическим и уратным поражением почек, а также гипертоническим нефроангиосклерозом представляет собой одно из самых часто встречающихся хронических почечных заболеваний, особенно характерных для пациентов с метаболическим синдромом. Диагностика ее ранней стадии включает регулярное обследование всех лиц с абдоминальным ожирением на микроальбуминурию. Очень важно раннее назначение ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов, нормализация массы тела. Что позволит предупредить последующее ухудшение функции почек.

#### **Литература**

1. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Тер. арх. 2017; 6: 5-8.
2. Сагинова Е.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Поражение почек при ожирении. Тер. арх. 2027; 6: 88-90.
3. Кутырина И.М., Краснова Е.А., Федорова Е.Ю. и др. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Врач. 2016;
4. Мухин И. А., Балкаров И.М., Моисеев С.В. и др. Хрони-

ческие прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. Тер. арх. 2014; 9: 5-10.

5. Сагинова Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В. и др. Формирование поражения почек у больных ожирением. Тер. арх. 2016; 5: 36-41.

#### **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ**

Мирзаева Г.П., Жаббаров О.О., Аликулов И.Т., Бувамухамедова Н.Т., Рахматов А.М

*Вовлечение почек при многих распространенных в популяции заболеваниях, в том числе исходно не считающихся почечными, в последнее время привлекает пристальное внимание клиницистов. Изучение взаимосвязей хронической болезни почек с метаболическим синдромом позволяет утверждать, что высокая распространенность снижения СКФ в общей популяции определяется главным образом нефропатиями обменной природы — подагрической, диабетической, ассоциированной с ожирением, а также гипертоническим нефроангиосклерозом.*

**Ключевые слова:** почки, подагра, ожирение, скорость клубочковой фильтрации, лептин.



**OSTEOARTROZ KASALLIGINI SEKIN TA‘SIR QILUVCHI DIASERIN VOSITASI BILAN DAVOLASH SAMARADORLIGI**

Muhammadiyeva S.M., Jovliyeva D.N., Isakova E.I., Kamalova D.K., Mad‘iyeva I.O., Ismailova Z.SH.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА МЕДЛЕННО ДЕЙСТВУЮЩИМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ДИАЦЕРИНОМ**

Мухаммадиева С.М., Жовлиева Д.Н., Исакова Э.И., Камалова Д.К., Маъдиева И.О., Исмаилова З.Ш.

**THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS WITH THE SLOW-ACTING ANTI-INFLAMMATORY DRUG DIACERIN**

Mukhammadieva S.M., Zhovlieva D.N., Isakova E.I., Kamalova D.K., Maydieva I.O., Ismailova Z.Sh.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi*

**Цель исследования:** изучить клиническую эффективность и безопасность препарата диацерин при остеоартрозе (ОА). **Материалы и методы исследования.** Мы наблюдали за 40 пациентами с остеоартритом в возрасте от 36 до 81 года (возраст до 54 лет), которые прошли курс лечения в отделении ревматологии и артрологии в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии (ТМА). Из них 7 (17,5%) мужчин и 33 (82,5%) женщин. Средний возраст обследованных нами пациентов на момент начала заболевания составлял около 54 лет. **Результаты исследования** показали, что препарат Диацерин проявляет свое действие позже диклофенака, на 7-8 день лечения, но оказывает длительное противовоспалительное и обезболивающее действие.

**Ключевые слова:** остеоартроз, лечение, нестероидные противовоспалительные препараты, диацерин, диклофенак.

**The purpose of the study:** to study the clinical efficacy and safety of the drug diacerin in osteoarthritis (OA). **Materials and methods** of the study. We observed 40 patients with osteoarthritis aged 36 to 81 years (age up to 54 years) who underwent treatment in the Department of Rheumatology and arthrology at the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy (TMA). Of these, 7 (17.5%) men and 33 (82.5%) women. The average age of the patients we examined at the time of the onset of the disease was about 54 years. **The results** of the study showed that the drug Diacerin shows its effect later than diclofenac, on the 7-8 day of treatment, but has a long-term anti-inflammatory and analgesic effect.

**Key words:** osteoarthritis, treatment, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diacerin, diclofenac.

**О**стеоартроз (ОА) ревматик kasalliklar orasida yetakchi o‘rinni egallaydi (60%). Aholida ОА tarqalishi (6,43%) yoshga bog‘liq bo‘lib, 45 yoshdan oshgan odamlarda maksimal ko‘rsatkichlarga (20%) yetadi. Ayollar ОА dan erkaklarga qaraganda deyarli 2 baravar ko‘proq azoblanadi. ОА rivojlanishida irsiy omillarning roli aniqlangan. Bu kasallik, ma‘lum darajada, ОА poli-etimologiyasini aks ettiruvchi merosning poligenik modeliga mos keladi.

Aniqlanishicha, naslida ОА bo‘lgan bemorlarning kasallik kuzatilishi aholiga nisbatan 2 baravar, tayanch-harakat tizimining tug‘ma nuqsonlari bo‘lgan odamlarda ОА rivojlanish xavfi 7,7 baravar, ortiqcha vaznli odamlarda esa 2 baravar ortgan. Hayot uchun prognoz nisbatan xavsiz. Shunga qaramay, ОА ko‘plab mamlakatlarda nogironlikka olib keladigan sabablar orasida birinchi o‘rinlardan birini egallaydi, bu kasallikning ijtimoiy ahamiyatini belgilaydi. ОА uchun operatsiyadan keyingi o‘lim darajasi 1% ni tashkil qiladi.

ОАда nosteroid yallig‘lanishga qarshi dori vositalari (NYAQV) nojo‘ya reaksiyalarning minimal xavfi bilan bir qatorda yetarlicha yallig‘lanishga qarshi faollikka ega bo‘lishi va boshqa dorilar bilan birlashtirilishi kerak, chunki ОА asosan arterial gipertenziya, qandli diabet, yurak-qon tomir kasalliklari va boshqalar kabi yondosh patologiyalari bo‘lgan keksa odamlarda uchraydi.

NSYAQVlarni davolashda eng ko‘p uchraydigan asoratlari oshqozon-ichak traktining shikastlanishidir. NYAQVlarni qabul qilgan bemorlarning 30-40%da dispeptik buzilishlar, 10-20%da oshqozon yarasi, 2-5%da qon ketishi va oshqozon yarasi teshilishi kuzatiladi. NYAQVlarni qo‘llash bilan bog‘liq bo‘lgan o‘ziga xos sindromning mavjudligi tan olingan - NYAQVlarning boshqa nojo‘ya ta‘siridan kelib chiqqan gastropatiya, buyraklar va jigarga zarar yetkazish ehtimolini ko‘rsatishi kerak (xolangiolitik va parenximal gepatit).

Ko‘pincha NYAQVlar anemiya, leykopeniya, trombot-sitopeniya, ba‘zi hollarda agranulotsitoz, pansitopeniya kabi gematologik kasalliklarni keltirib chiqaradi. NYAQV bilan davolashda ruhiy kasalliklar va nevrologik kasalliklar 1% hollarda kuzatiladi. Yuqoridagilarni hisobga olsak, nojo‘ya ta‘silari eng kam bo‘lgan NYAQVlarga ehtiyot bor. Ulardan biri Diatserein.

**Tadqiqot maqsadi:** Osteoartritda diasirin preparatining klinik samaradorligi va xavfsizligini o‘rganish.

**Tekshiruv materiallari va usullari.** Biz Toshkent tibbiyot akademiyasi (TTA) ko‘p tarmoqli klinikasining revmatologiya va artrologiya bo‘limida davolash kursini olgan 36 yoshdan 81 yoshgacha (o‘rtacha yosh 54) yoshdagi 40 nafar osteoartritli bemorlarni kuzatdik. Shundan 7 nafari (17,5%) erkaklar, 33 nafari (82,5%) ayollardir. Biz tomonimizdan o‘rganilgan bemorlarning kasallikning boshlanishida o‘rtacha yoshi taxminan

54 yoshni tashkil etdi. Birlamchi OA eng keng tarqalgan bo'lib, bizning kuzatishlarimiz bo'yicha 35 (87,5%) bemorlarda aniqlangan.

Eng tez-tez uchraydigan joylashuvlar orasida gonartroz 72,5%, 8 ta (20%) bemorda sinovit, 12,5% bemorlarda koksartroz, 10% bemorlarda interfalangeal bo'g'imlar, 5% da bemorlarning boshqa bo'g'imlari. 31 (77,5%) bemorda OA bo'yin-ko'krak va bel-dumg'aza umurtqa pog'onasining osteoxondrozi bilan birga kelgan. Bemorlarning funksional qobiliyati ko'pincha FTS I - 70% da, 25% holarda FTS II va 5% bemorda FTS III aniqlandi.

Yondosh kasalliklardan, asosan, arterial gipertenziya 32,5%, shuningdek, bemorlarning 10% da qandli diabet, 7,5% bemorlarda yurak ishemik kasalligi, 12,5% bemorlarda semizlik va 5 tasida o'n ikki barmoqli ichak yarasi (anamnez) aniqlandi.

Kompleks davolash variantlariga ko'ra biz bemorlarni ikki guruhga ajratdik:

I - asosiy guruh (25ta bemor) Diaserein 50 mg 1 kapsuladan kuniga 2 marta qabul qildi.

II - nazorat guruhi (15ta bemor) Diklofenakni 50 mg 1tab. x 2 marta og'iz orqali qabul qildi.

Shuningdek, barcha bemorlar nikotin kislota, vitamin B6, fizioterapiya: uqalash, bo'g'imlarga davolovchi mashqlar terapiyasi, magnitoterapiya oldilar.

Barcha bemorlar Oaning klinik ko'rinishlari uchun tekshirildi (shikoyat, fizik tekshiruv, faol va passiv harakatlarning amplitudasini baholash); og'riqning og'irligini umumiy baholash davolashdan oldin va keyin 100 mm vizual analog shkala (VASH) yordamida amalga oshirildi; Shuningdek, funksional tadqiqot usullari (Legusne indeksi va Likert shkalasi) amalga oshirildi. Laborator va instrumental tekshiruvlar: umumiy qon tekshiruvi, umumiy siydik tahlili, o'tkir faza testlari, biokimyoviy qon taxlillari (ALT, AST, bilirubin), koagulogramma, bo'g'imlarning rentgenogrammasi, EKG, ichki a'zolar ultratovush tekshiruvi o'tkazildi.

**Tadqiqot natijalari.** VASH so'rovnomasi bo'yicha og'riq sindromini baholash shuni ko'rsatdiki, (1-jadval) davolanishdan oldin 1 va 2-guruhlardagi bemorlarning hech biri og'riq yo'qligini, minimal va o'rtacha og'riqni ko'rsatmagan. I guruhdagi davolanishdan oldin bemorlarning 28% kuchli og'riqlar, 52% bemorlarda juda kuchli og'riqlar va 20% bemorlarda maksimal mumkin bo'lgan og'riqlar aniqlangan. 2-guruhda ham, davolanishdan oldin, shunga o'xshash ma'lumotlar mavjud edi. 4-5 kunlarda nazorat guruhidagi bemorlar asosiy guruhga qaraganda ijobiy natijalarni ko'rsatdilar.

#### 1-jadval

Og'riq sindromini VASH shkalasi bo'yicha baholash

Og'riq sindromi darajalari	Davodan oldin		Davodan keyin (4 - 5 kun)		Davodan keyin (7 - 8 kun)	
	I guruh	II guruh	I guruh	II guruh	I guruh	II guruh
Og'riq yo'q	0	0	3,6%	13,3%	12%	13%
Minimal og'riq	0	0	35%	46,7%	44%	42,1%
O'rtacha og'riq	0	0	44,4%	33,3%	35,8%	35,6%
Kuchli og'riq	28%	25,5%	13,9%	6,7%	8,2%	9,3%
Juda kuchli og'riq	52%	53,3%	3,1%	0	0	0
Maksimal darajadagi og'riq	20%	21,2%	0	0	0	0

Davolanishdan keyingi bemorlar holatiningi dinamikasi. Bizning nazoratimiz ostida bo'lgan bemorlar tez-tez "starti" xarakterdagi og'riqlar, dam olish paytida og'riq va harakat paytida og'riqdan shikoyat qilishdi. OA ning diklofenak bilan kompleks terapiyasini qo'llashda bemorlarning 20,8%da tinch xolatda og'riq kamaydi, 4-5 kunlarda bemorlarning 31,2%da harakat paytida og'riq kamaydi.

I guruhda, diaserin olgan bemorlarda 25,1% ida tinch xolatda og'riq kamaydi; harakatdagi og'riq 7-8 kunlarda 31,5% ga kamaydi.

Eng yaxshi ko'rsatkichlar OA va bo'yin-ko'krak va bel-dumg'aza umurtqalarining osteoxondrozi bilan og'riq bemorlarda kuzatildi.

Ob'ektiv tekshiruvda biz 25 ta bemorda tizza bo'g'imida harakat paytida deformatsiyalar, krepitatsi-

yasini aniqladik. Dinamik kuzatish diaserinning uzoq muddatli yallig'lanishga qarshi va og'riq qoldiruvchi ta'siriga egaligini ko'rsatdi.

Davolashdan oldin va keyin o'tkazilgan laboratoriya tekshiruvlarining dinamikasi sezilarli o'zgarishlar bilan tavsiflanmaydi. Xususan, bemorlarning 10 foizida davolanishdan oldin kuzatilgan tezlashgan ECHT, davolanishdan keyin normal holatga qaytdi, faqat bitta bemorda ECHT 20 mm / soat ga teng edi (2-jadval).

Shunisi e'tiborga loyiqki, OA uchun klinik qon testlari deyarli o'zgarishsiz qolmoqda. Bizning tadqiqotimizda yallig'lanishning o'tkir bosqichidagi oqsillar kontsentratsiyasining ortishi bemorlarning faqat 10da kuzatilgan.



## Davolashdan oldin va keyin ECHT dinamikasi (M ± m)

ECHT	I guruh	II guruh
Muolajadan oldin	14,56 ± 0,75*mm/s	16,2 ± 2,3mm/s
Muolajadan keyin	11,4 ± 1,07*mm/s	10,3 ± 1,17mm/s

Dinamikada davolanishdan so'ng bemorlarning 95% da o'tkir fazali sinama natijalari salbiy bo'ldi.

OA ni davolashda NYAQV larni qo'llash bilan ba'zida qonning biokimyoviy ko'rsatkichlari - ALT, AST ko'tarila-

di. Bizning tadqiqotlarimizda, shuningdek, diklofenakni qabul qilgan 2ta bemorda ALT ning 2,7 va 2,9 mkmol/l gacha ko'tarilishi aniqlandi ( 3-jadval).

## Terapiyaga qarab ALT ko'rsatkichi (M ± m)

ALT	Asosiy guruh	Nazorat guruhi
Muolajadan oldin	0,44 ± 0,11*mmol/l	0,44 ± 0,05 mmol/l
Muolajadan keyin	0,51 ± 0,13* mmol/l	0,72 ± 0,07 mmol/l

Davolashdan oldin va keyin amalga oshirilgan PMI ko'rsatkichlarining dinamikasi sezilarli o'zgarishlar bilan tavsiflanadi. Xususan, Lequesne indeksiga ko'ra, davolanishdan oldin gonartrozning aniq og'irligi bemorlarning 75%da, davolashdan keyin I guruhda bemorlarning 15%da va II guruhda 11%bemorlarda aniqlangan. Davolashdan oldin gonartrozning sezilarli darajada og'irligi bemorlarning 15% da kuzatilgan va davolashdan keyin I guruhdagi bemorlarning 15% da, II guruhda esa 24% bemorlarda aniqlangan. Davolashdan oldin og'riq bemorlarning 10% da bo'lgan va davolashdan keyin I guruhda bemorlarning 25% da, II guruhda esa 29% bemorlarda aniqlangan. Gonartrozning o'rtacha og'riq davomiyligi davolanishdan oldin hech kimda aniqlanmagan, keyin bu ko'rsatkich I guruhda 45% bemorlarda va II guruhda 42% bemorlarda kuzatilgan.

Likert shkalasi bo'yicha: Og'riq sindromi baholandi: Davolanishdan oldin bemorlarning 14%da juda kuchli og'riqlar bo'lgan, ularning 50%da kuchli o'g'riq, 36% bemorlarda o'rtacha og'riq sezilgan. II guruhdagi davolanishdan so'ng, bemorlarning atigi 4,8 %da juda kuchli og'riqlar qayd etilgan, ularning 23,2 %da kuchli og'riq, 30,5% bemorlarda o'rtacha og'riq, ularning 38%da

yengil og'riq va atigi 3,5%da og'riq kuzatilmagan. I guruhda davolanishdan so'ng bemorlarning 2,5% juda kuchli og'riqlar, 18,9%da kuchli og'riqlar, 32,4% bemorlarda o'rtacha og'riq, 42,7% bemorlarda yengil og'riq va 5,5% bemorlar esa og'riq yo'qligini ta'kidladilar.

Likert shkalasiga ko'ra: xayot sifatini baholash: davolanishdan oldin bemorlarning 72% sog'lig'ini yomon deb baholagan, 23 % qoniqli deb baholagan va bemorlarning atigi 5% o'zini yaxshi his qilgan. Davolash kursida II guruhda bemorlarning 31%da sog'lig'ining yomonligi aniqlangan, 46%da qoniqli va 23 % bemorlarda yaxshi salomatlik kuzatilgan. Diaerin preparatini qabul qilgan guruhda salomatlik holati shu tarzda yaxshilandi: hech kim o'zini juda yomon his qilmadi, bemorlarning 14% o'zini yomon his qildi, 47 %i o'zini yaxshi his qildi, 33%i o'zini yaxshi his qildi.

Davolashdan keyin nojo'ya ta'sirlarni qiyosiy baholash. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, nazorat guruhida 11 ta nojo'ya reaksiyalar aniqlangan, asosiy guruhda faqat 1 bemorda axlat buzilishi bor edi, ammo biz Diaserin bilan davolanishni to'xtatmadik va bu hodisa dori aralashuvimiz o'tdi ( 4- jadval).

## Nojo'ya ta'sirlarni baholash

Nojo'ya ta'sirlarni baholash		
Belgilar	Asosiy guruh (n=25) Diaserin	Taqqoslash guruhi (n=15) Diklofenak
Qorinda og'riq	0	2
Jig'ildon qaynashi	0	1
Ko'ngil aynishi	0	2
Diareya	1	1
Allergik reaksiyalar	0	0
Qon bosimining ko'tarilishi	0	4
Bosh og'rig'i	0	1
Jami:	1	11

Bizning tadqiqotimiz shuni ko'rsatdiki, Diaserinning o'ziga xos xususiyati juda yaxshi ta'sir ko'rsatadi, bu bizga diaserinni mutlaqo xavfsiz dori sifatida tan olish imkonini beradi.

#### **Xulosa:**

1. Sekin ta'sir etuvchi Diasirein dori vositasi OAni kompleks davolashda NYAQV sifatida ishlatilishi mumkin, chunki u tadqiqot davomida juda yaxshi samara berdi va uzoq muddatli yallig'lanishga qarshi ta'sirga egaligi aniqlandi.

2. Funktsional tadqiqot usullari - Lequsne, Likert testlari OAni erta tashxislashda, shuningdek, davolash samaradorligini erta davrda ham, uzoq muddatli natijalarni o'rganishda ham qo'llanilishi mumkin.

3. Nojo'ya ta'sirlarni o'rganish shuni ko'rsatdiki, diaserin dori vositasi foydalanish uchun mutlaqo xavfsiz, tadqiqot natijasida ushbu guruhdagi bemorlarda dori vositasining nojo'ya ta'sirini aniqlamadi.

#### **Adabiyotlar:**

1. Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2017;52(3):247-50.

2. Балабанова РМ. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. Современная ревматология. 2018;7(3):67-70.

3. Балабанова РМ. Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению. Современная ревматология. 2016;8(2):103-6.

4. Kongtharvonskul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, et al. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Med Res. 2019 Mar 13;20:24. doi: 10.1186/s40001-019-0115-7.

5. Kim KH, Lee EN, Park JK, et al. Curcumin attenuates TNF- $\alpha$ -induced expression of intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and proinflammatory cytokines in human endometriotic stromal cells. Phytother Res. 2017;26(7):1037-1047.

6. Yang Q, Wu S, Mao X, Wang W, Tai H. Inhibition effect of curcumin on TNF- $\alpha$  and MMP-13 expression induced by advanced glycation end products in chondrocytes. Pharmacology. 2018;91(1-2): 77-85.

### **OSTEOARTROZ KASALLIGINI SEKIN TA'SIR QILUVCHI DIASERIN VOSITASI BILAN DAVOLASH SAMARADORLIGI**

Muhammadiyaheva S.M., Jovliyeva D.N., Isakova E.I., Kamalova D.K., Mad'iyeva I.O., Ismailova Z.SH.

**Tadqiqot maqsadi:** Osteoartritda (OA) diaserin preparatining klinik samaradorligi va xavfsizligini o'rganish. **Tekshiruv materiallari va usullari.** Biz Toshkent tibbiyot akademiyasi (TTA) ko'p tarmoqli klinikasining revmatologiya va artrologiya bo'limida davolash kursini olgan 36 yoshdan 81 yoshgacha (o'rtacha yosh 54) yoshdagi 40 nafar osteoartritli bemorlarni kuzatdik. Shundan 7 nafari (17,5%) erkaklar, 33 nafari (82,5%) ayollardir. Biz tomonimizdan o'rganilgan bemorlarning kasallikning boshlanishida o'rtacha yoshi taxminan 54 yoshni tashkil etdi. **Tadqiqot natijalari** shuni ko'rsatdiki, Diaserin preparati o'z ta'sirini diklofenakdan kechroq, 7-8 kunlarda namoyon qiladi, ammo uzoq muddatli yallig'lanishga qarshi va og'riq qoldiruvchi ta'sirga ega.

**Kalit so'zlar:** Osteoartroz, davolash, nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalari, diatserein, diklofenak.



## КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ

Набиева Д.А., Джураева Э.Р.

## ГИПЕРУРИКЕМИЯ ВА ПОДАГРА ПАТОГЕНЕЗИДА ГЕНЛАРНИНГ ПОЛИМОРФИЗМИНИ КЛИНИК-ПРОГНОСТИК АХАМИЯТИ

Набиева Д.А., Джураева Э.Р.

## CLINICAL-PREDICTIVE FACTORS OF GENE POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF HYPERURICEMIA AND GOUT

Nabiyeva D.A., Djuraeva E.R.

Ташкентская медицинская академия

*Мақолада энг кенг тарқалган SLC2A9 ва ABCG2 полиморфизмларининг буйрак уратларини ташиш тизимида иштирок этадиган ва шу билан сийдик кислотаси ёки подагра даражаси билан боғлиқ бўлган оқсилларни кодловчи генларнинг таъсири ҳақида замонавий маълумотлар келтирилган. SLC2A9 ва ABCG2 ген полиморфизмларининг жинсга, метаболик синдромнинг таркибий қисмларига ва аллопуринолга жавобига қараб гиперурикемия мавжудлиги билан ўзаро боғлиқлиги таҳлил қилинди. SLC2A9 ва ABCG2 генларининг полиморфизмини аниқлаш подагра ривожланиш хавфини таххислаш ва рефрактер тури билан оғриган беморларда урикозурик терапия схемаларини оптималлаштиришга ёрдам беради.*

**Калит сўзлар:** гиперурикемия, подагра, ABCG2 ва SLC2A9 генларнинг полиморфизми.

*The article presents modern data on the influence of the most common polymorphisms SLC2A9 and ABCG2 of genes encoding proteins that are involved in the renal urate transport system and, thus, are associated with the level of uric acid or gout. The interrelation of SLC2A9 and ABCG2 gene polymorphisms with the presence of hyperuricemia depending on gender, components of the metabolic syndrome and response to allopurinol was analyzed. Determination of the polymorphism of the SLC2A9 and ABCG2 genes can help in diagnosing the risk of developing gout and optimizing the schemes of uricosuric therapy in patients with refractory gout.*

**Key words:** hyperuricemia, gout, SLC2A9 and ABCG2 gene polymorphisms.

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающееся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешними средовыми и/или генетическими факторами [2]. В связи с этим изучение роли генетических факторов в понимании патогенеза ГУ и подагры приобретает особую актуальность. Подагру можно разделить на первичную и вторичную подагру. Первичная подагра — наследственное заболевание, примером которого является болезнь Гирке, характеризующаяся дефектом глюкозо-6-фосфатазы, вследствие чего она сопровождается избыточным образованием рибозо-5-фосфата. Вторичная подагра — полиэтиологическое заболевание, с нарушением обмена веществ на молекулярном уровне на фоне различных органических патологий [1]. Распределение подагры неравномерно по всему миру. Развитые страны, как правило, имеют более тяжелое течение подагры, чем развивающиеся, и заболеваемость у них продолжает неуклонно расти. Некоторые этнические группы особенно восприимчивы к подагре, поддерживая важность генетической предрасположенности. Само явление ГУ выявляется у 4–12% населения, подагрой же страдает 0,1% населения России. В США и Европе подагрой болеют около 2% жителей, среди мужчин в возрасте 55–65 лет подагрой болеют 4–6%, такая распространенность заболевания среди женщин возника-

ет в среднем на 10–15 лет позже, нежели у мужчин [7,12].

Стоит отметить, что изолированное повышение уровня мочевой кислоты (МК) еще не является подагрой, хотя и является ключевым ее компонентом. Примером этого явления является многократное повышение МК при различных видах лейкозов, не сопровождающееся развитием подагры. Необходимо понимать, что для развития болезни необходимо создание определенных условий, а также, возможно, наличие генетических предпосылок. В литературе приводятся данные о влиянии генетических аспектов на регуляцию синтеза и экскреции МК в эксперименте и клинике [4,7]. В полногеномном ассоциативном исследовании были идентифицированы транспортеры уратов 2015 (GWAS)-6, которые влияют на уровни МК в сыворотке крови, регулируя процессы реабсорбции и экскреции уратов [5]. Одним из наиболее изученных является ген переносчика АТФ-связывающей кассеты ABCG2, расположенный в локусе MIM138900 на хромосоме 4q22, кодирующий белок, отвечающий за резистентность к раку молочной железы (Breast Cancer Resistance Protein — BCRP). BCRP одновременно является транспортером уратов и различных производных пуринов, ксенобиотиков, порфиринов, препятствуя их накоплению в эритроцитах, и, по мнению ряда исследователей, связан с транспортом аллопуринола и реакцией на него [3,6].

Ген SLC2A9 расположен на коротком плече хромосомы 4 в положении 6.1; он кодирует транспортер глюкозы и фруктозы GLUT9, который также является высокоспецифичным транспортером уратов в клетках проксимальных канальцев почек, непосредственно влияя на реабсорбцию МК [7]. При изучении влияния rs11722228 гена SLC2A9 минорный аллель T ассоциирован с ГУ, преимущественно у женщин китайской популяции [7, 8,11]. Брандстаттер А. и соавт., изучив 4 полиморфизма SLC2A9 (rs6855911, rs7442295, rs6449213, rs12510549), пришли к выводу, что каждая копия минорного аллеля снижала уровень МК в среднем на 0,3 мг/дл, более сильная связь данных SNP с уровнем МК выявлена у женщин. Однако, общеизвестные факторы риска ГУ не связаны с полиморфизмами гена SLC2A9 [12], хотя во многих исследованиях обнаружена тесная взаимосвязь между уровнем МК и факторами кардиоваскулярного риска [13].

Ген ABCG2 АТФ-связывающего кассетного транспортера (ABC) семейства G, локализованный в локусе MIM138900 на хромосоме 4q22, кодирует белок устойчивости к раку молочной железы (BCRP), который также является транспортером уратов и различных производных пуринов, ксенобиотиков, порфиринов, препятствуя их накоплению в эритроцитах, а также связано с транспортом аллопуринола и реакцией на него. Этот белок имеет один АТФ-связывающий домен на конце NH2 и один COOH-конец трансмембранного сегмента [4]. ABCG2 в наибольшем количестве экспрессируется в плаценте, сердце, яичниках и почках (на апикальной мембране проксимальных отделов почечных канальцев), меньшие уровни - в печени, толстой и тонкой кишке, головном мозге. Секвенирование гена ABCG2 выявило более 80 различных вариаций природных последовательностей, некоторые из которых приводят к функциональным изменениям белков [6,9]. SNP rs2231142 в 5-м экзоне гена ABCG2 изучался во многих исследованиях. Вариант rs2231142 приводит к замене аминокислоты глутамина лизином (Q141K), имеющей сильную связь с уровнем МК и подагрой у лиц черной и белой рас [13]. При снижении активности АТФ полиморфизм rs2231142 связан со снижением транспортной функции BCRP на 53% [2,10]. Дополнительная копия минорного аллеля T связана с повышением уровня уратов в сыворотке примерно на 0,3 мг/дл на копию среди лиц европейской популяции. Кроме того, аллель T ассоциирован с более высокой степенью ГУ у мужчин, тогда как rs16890979 SLC2A9 — с более высоким уровнем ТК у женщин [7]. Поскольку дисфункция ABCG2 является основной причиной подагры у 80% больных подагрой, исследования ABCG2 обеспечат новый подход к профилактике и лечению ГУ [6,11].

Ключевым для пациентов с ГУ является предотвращение развития подагры и, при ее наличии, снижение риска будущих вспышек подагры и развития таких осложнений, как поражение зубов и/или суставов. Однако уровень уратов в сыворотке — не

единственный фактор, надежно предсказывающий прогрессирование подагры [2,12].

При геномном исследовании выявлено, что вариабельность вариантов локуса гена SLC2A9 наиболее сильно связана с ГУ, тогда как вариабельность ABCG2 более тесно связана с развитием подагры, влияя на другие контрольные точки в патогенезе, такие как формирование кристаллов и/или воспалительной реакции на их отложение [6].

Таким образом, определение полиморфизма генов может помочь в диагностике риска развития подагры и оптимизации схем гипоурикемической терапии, особенно у пациентов с рефрактерной подагрой.

#### Литература:

1. Енко Б. О., Лузикова Я. С., Майборода А. А. Причины развития и особенности течения подагры // Молодой ученый. — 2018. - № 15 (201). - С. 145-148.
2. Кушнаренко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведева Т.А., Витковский Ю.А. Полиморфизм гена ABCG2 у больных подагрой в Забайкальском крае. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – № 8(2). – С.77-86.
3. Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А., Мишко М.Ю. Роль межгенных взаимодействий генов фолатного цикла (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) и гена, кодирующего уратные транспортеры (ABCG2 C421A) в развитии подагры. //Российский национальный конгресс кардиологов: матер. конгр. 2019. - С. 220.
4. Полстяной А.А. Генетические факторы возникновения гиперурикемии: литературный обзор//Молодой ученый. - 2017. - № 3 (43). - С. 99-102.
5. Фадеева А.А., Пристипа Л.Н., Погорелова О.С., Кириченко Н.Н., Дудченко И.А Роль полиморфизма SLC2A9 ABCG2 генов в возникновении гиперурикемии и подагры (обзор). //Georgial medical news. - 2012. - № 3(252). – С. 79-83.
6. Якупова С.П. Подагра: новые возможности диагностики и лечения//Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90. № 5. - С. 88-92.
7. George RL, Keenan RT. Genetics of hyperuricemia and gout: implications for the present and future. //Curr Rheumatol Rep. 2013 Feb;15 (2):309.
8. Fujita K, Ichida K. ABCG2 as a therapeutic target candidate for gout. //Expert Opin Ther Targets. 2018 Feb; 22(2):123-129.
9. Hiraoka M., Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status.// Congenital Anomalies. 2017; 57(5):142-149.
10. Lukkunaprasit T, Rattanasiri S, Turongkaravee S, Suvannang N, Ingsathit A, Attia J, Thakkinstian A. The association between genetic polymorphisms in ABCG2 and SLC2A9 and urate: an updated systematic review and meta-analysis. //BMC Med Genet. 2020 Oct 21; 21(1):210.
11. Reginato A.M., Mount D. B., Yang I. et al. The genetics of hyperuricaemia and gout. //Nature Reviews Rheumatology 2012; 8, 10: 610-621.
12. Rule A.D., de Andrade M., Matsumoto M. et al. Association between SLC2A9 transporter gene variants and uric acid phenotypes in African American and white families. //Rheumatology 2011; 50: 871-878.

---

## КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ

Набиева Д.А., Джураева Э.Р.

*В статье представлены современные данные о влиянии наиболее распространенных полиморфизмов SLC2A9 и ABCG2 генов, кодирующих белки, которые участвуют в почечной системе транспорта уратов и, таким образом, связаны с уровнем моче-*

*вой кислоты или подагрой. Проанализирована взаимосвязь полиморфизмов генов SLC2A9 и ABCG2 с наличием гиперурикемии в зависимости от пола, компонентов метаболического синдрома и реакции на аллопуринол. Определение полиморфизма генов SLC2A9 и ABCG2 может помочь в диагностике риска развития подагры и оптимизации схем урикозурической терапии у больных рефрактерной подагрой.*

**Ключевые слова:** гиперурикемия, подагра, полиморфизм генов ABCG2 и SLC2A9.



## АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛИТДА ОСТЕОПОРОЗНИ ДАВОЛАШДА АЛФАКАЛЬЦИДОЛНИНГ САМАРАДОРЛИГИ

Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М., Мирахмедова Х.Х., Кенгесбаева М.С.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТЕ

Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М., Мирахмедова Х.Х., Кенгесбаева М.С.

### EFFICIENCY OF ALPHAKALCIDOL IN TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN ANKYLOSING SPONDILITIS

Nabieva D.A., Mukhammadiyeva S.M., Miraxmedova X.X., Kengesbayeva M.S.

Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** изучить эффективность витамина D (альфа-кальцидола) в лечении остеопороза (ОП) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС). **Результаты исследования.** 52 пациента с ОП диагностированным АС были разделены на 2 группы: 1-я группа - 24 пациента, получавшие альфа-кальцидол 0,5-1 мкг «Минералф», 2-я группа - 28 пациентов, получавших 1000 мг кальция. Все параметры были повторно исследованы до и через 6 месяцев после лечения. Боль в костях и спине уменьшилась на 27,2% ( $P < 0,001$ ), а сила мышц увеличилась на 16,1% ( $P < 0,05$ ), когда пациенты получали альфа-кальцидол в течение 6 месяцев. В контрольной группе положительных клинических результатов не наблюдалось. Пациенты хорошо ответили на альфа-кальцидол. Нежелательные эффекты практически не наблюдались. Гиперкальциемия наблюдалась только у 1 пациента в дозе 1 мкг в сутки, а у другого - головная боль.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, остеопороз, препараты кальция, витамин D.

**Objective:** To study the efficacy of vitamin D (alpha-calcidol) in the treatment of OP in patients with ankylosing spondylitis (AS). **Research results.** 52 patients with OP diagnosed with AS were divided into 2 groups: 1st group - 24 patients who received alpha-calcidol 0.5-1  $\mu\text{g}$  "Mineralf", 2nd group - 28 patients who received 1000 mg of calcium. All parameters were re-examined before and 6 months after treatment. Bone and back pain decreased by 27.2% ( $P < 0.001$ ) and muscle strength increased by 16.1% ( $P < 0.05$ ) when patients received alpha-calcidol for 6 months. In the control group, no positive clinical results were observed. Patients responded well to alpha-calcidol. Almost no adverse effects were observed. Hypercalcemia was observed only in 1 patient at a dose of 1  $\mu\text{g}$  per day, and in another - headache.

**Key words:** ankylosing spondylitis, osteoporosis, calcium supplements, vitamin D.

Анкилозловчи спондилоартрит (АС) – серонегатив спондилоартритларнинг (СНСА) ёрқин ва аниқ намоёндаларидан бири бўлиб, илеосакрал битишмалар, умуртқа поғонаси бўғимлари ва периферик бўғимларнинг сурункали яллиғланиш касаллиги ҳисобланади, касаллик авж олиши натижасида бўғимларнинг анкилозланишига, спинал бўғимларнинг кальцификатланишига олиб келади [2,4]. Афсуски, бу хасталик ревматик касалликларнинг, хусусан СНСА гуруҳининг салмоқли қисмини ташкил қилгани ҳолда, инсон ҳаётининг, асосан эркакларни навқирон ёшида жароҳатлаб, уларни тўла-тўқис яшаш имкониятидан, меҳнат қобилиятидан маҳрум этади, ҳаёт сифатини ёмонлаштиради, эрта ногиронлик келтириб чиқаради. Ревматик касалликлар (РК) билан боғлиқ ногиронликнинг 36% АСга тўғри келишини ҳисобга оладиган бўлсак, бу хасталикнинг нафақат тиббий, балки ижтимоий муаммо эканлиги ва у РК ўртасида муҳим ўрин тутиши шубҳасиздир [5]. Шунингдек, АСнинг сурункали ва оғир кечиши, меҳнат қобилиятининг эрта йўқотилиши беморларда ҳаёт сифатининг ёмонлашиши ҳамда руҳий муаммолар келиб чиқишига сабаб бўлади. Бу оқибатларнинг аксарияти остеопороз (ОП) ҳисобига келиб чиқади [8,9]. Охирги йилларда ОП замонавий ревматологиянинг долзарб муаммоларидан бири сифати-

да қаралмоқда. АС ли беморларда ОП ни ўрганиш назарий ва амалий қизиқиш уйғотмоқда. Адабиётларда келтирилишича ОП ушбу касалликнинг энг кўп асоратларидан бири саналади [1,6]. Кўплаб муаллифларнинг фикрича, АС да ОП ривожланиши касалликдаги яллиғланиши жараёни билан боғлиқ. Шу билан бирга АС билан оғриган беморларда ногиронлик ва жисмоний фаолликни чекланиши ҳам ўз навбатида ОП га олиб келади, бундан ташқари ушбу касалликдаги фармакотерапия ҳам ўз навбатида суяк қўмигига таъсир этмай қўймайди. АС беморларда ОП учраш частотасининг кўплиги тўлиқ патоморфологик ўрганилмаган [7,10].

**Ишнинг мақсади:** АС беморларда ОП давосида витамин D (алфакальцидол) препаратининг самарадорлигини ўрганиш.

**Материал ва методлар:** Тадқиқотда АС билан касалланган ва ОП аниқланган 52 беморлар иштирок этдилар. ОП аниқланмаган беморлар, ОП ривожланишига сабаб бўлувчи дори препаратлари қабул қилган беморлар тадқиқотга киритилмади, ёш кўрсаткичи 24 ёшдан 66 ёшгача бўлган беморлар иштирок этдилар. Беморлар ўртача ёш кўрсаткичи  $38,52 \pm 1,41$  ни ташкил этди. Тадқиқотда Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникасининг ихтисослашган артрологик амбулатор да-

волаш курси бўлимида назоратда бўлган беморлар иштирок этдилар.

Касалликнинг фаоллик даражаси, бўғим функционал етишмовчилиги (БФЕ), рентгенологик босқичини ва ўтказилган даво муолажаларининг самарадорлигини аниқлаш учун беморларда даволашдан олдин ва 6 ойдан сўнг қуйидаги текширувлар ўтказилди:

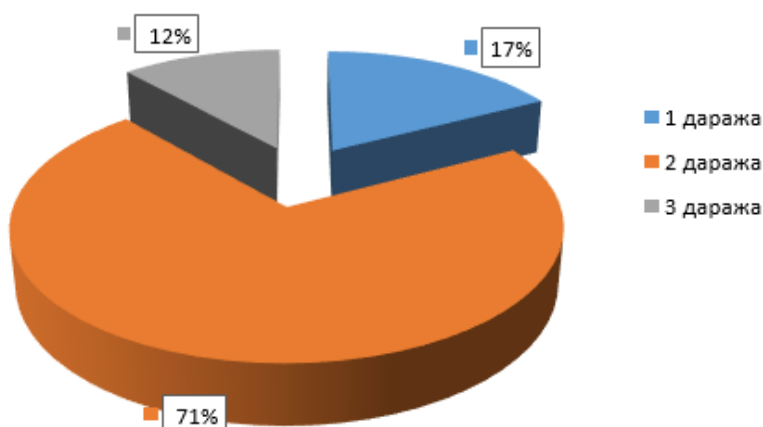
Клиник текширувлар: шикоятларни йиғиш, эрта-лабки карахтлик давомийлиги (мин), касаллик анамнези, шунингдек, объектив текширувлар: Томайер, Отто, Шобер, дахан-тўш оралиғи, «ип» синамаси, кўкрак қафаси экскурсияси, ва BASDAI, BASFI индекслари, саломатликни баҳолаш мезонлари HAQ аниқланди.

Остеопорознинг клиник белгилари суяклардаги оғриқ, мушаклардаги оғриқ ва синишлар частотаси билан ифодаланади, бунда суяклардаги оғриқ

3 баллик системада баҳоланади: 1-оғриқ йўқ; 2-кучсиз оғриқ; 3-кучли оғриқ.

Текширувдаги беморларга умумий ва биохимик қон тахлили (лейкоцитлар сони, ЭЧТ, қон зардобидоги кальций, ишқорий фосфатаза, мочевиномайдори), яллиғланишнинг ўткир фазали синамалари (С-реактив оқсил), иммунологик текширувлар (HLA-B27), инструментал текширув усулларида тос суякларини рентгенографияси ҳамда ультратовушли остеоденситометрия қўлланилди.

**Тадқиқот натижалари.** Фаоллик даражаси бўйича АС ли беморлар қуйидаги кўринишда тақсимланди (расм 1) - 9 бемор (17,3%) да касалликнинг минимал (I) фаоллик даражаси, 37 та бемор (71,2%) да (II) ўртача ва 6 та (11,5%) беморда касалликнинг юқори (III) фаоллик даражаси қайд этилди.



Расм 1. Касаллик фаоллиги бўйича АС беморлар

Кузатувда бўлган беморларнинг АС клиник шакллари бўйича тақсимланиши қуйидагича: беморларнинг энг кўп қисми – 26 (50%) беморда касалликнинг марказий шакли (умуртқа поғонаси ва думғаза-ёнбош битишмалари зарарланиши устунлиги билан) ташкил қилди. Ризомелик (шарсимон, яъни елка, тос-сон бўғимлари зарарланиши билан) ва периферик (умуртқа поғонаси ва қўл-оёқларнинг периферик бўғимлари зарарланиши билан) шакллари мос равишда 24 % ва 26% ни ташкил этди.

Текширувдаги беморларга рентгенологик текширув ўтказилганда барча беморларда икки томонлама сакроилеит аниқланди. Сакроилеитнинг II рентгенологик босқичи 21 та беморда (%), III рентгенологик босқичи 20 та беморда (%), IV рентгенологик босқичи 11 та беморда (%) ташхисланди.

Беморларнинг 9,16% да висцерал ўзгаришлар аниқланди. Касалликнинг бўғим-висцерал шакли аниқланган беморларнинг 3,8% да юрак зарарланиш (миокардит) белгилари ва 5,8% ида ирит аниқланди.

Ультратовушли остеоденситометрия текширувнинг асосий кўрсаткичлари:

ВМС – суяк тўқимасининг минерал ҳолати кўрсаткичи, граммларда ўлчанади.

ВМД – тўқиманинг минерал зичлиги, г/см<sup>2</sup> да ўлчанади.

Т – мезон: олинган суяк зичлигининг нормал зичликка нисбати.

Z – мезон: олинган суяк зичлигининг ушбу ёшдаги ва жинсдаги одамлар гуруҳининг ўртача кўрсаткичига нисбати.

Одатда Т – мезон -0,9 дан +2 гача бўлса суяк тўқимасининг меъёрий ҳолатини кўрсатади. Суяк тўқимаси патологиясининг биринчи, яъни остеопения белгилари пайдо бўла бошласа Т- мезон -1,5 дан -2,5 гача камайд, қачонки бу мезон -2,5 дан паст кўрсаткичларгача камайса ОП ҳақида ўйлаш мумкин.

Бизнинг тадқиқотимизга жалб этилган 52 та бемордан 30 та беморда остеопения, 22 та беморида остеопороз аниқланди.

ОП аниқланган АСли беморлар 2 гуруҳга ажратилди ва уларга қуйидаги даволаш курси тайинланди: 1-гуруҳни альфакальцидол «Минеральф» препаратини қабул қилган ОПли 24 та бемор, 2-гуруҳни кальций препаратлари қабул қилган 28 та бемор ташкил қилди. Бунда 1-гуруҳ беморларига кунига 0,5-1 мг минеральф препарати, 2-гуруҳга эса кунига 1000 мг кальций препарати тайинланди. Барча кўрсаткичлар даволашдан олдин ва ундан 6 ой кейин қайта ўрганилди (жадвал 1).

Клиник кўрсаткичлар	1 гуруҳ (альфакальцидол 0,5 - 1 мкг/сут) n= 24		2 гуруҳ (кальций препарати 1000мг/сут) n = 28	
	даводан аввал	даводан кейин	даводан аввал	даводан кейин
Суякларда оғриқ (балларда)	2,44 ± 0,08	1,8±0,061*	2,46±0,07	2,39±0,05*
Мушак кучи (кг)	54,6±2,8	63,4±2,62*	53,1±2,0	53,9±1,8*

Изоҳ: \*P<0,05 - даволашдан олдин ва кейинги кўрсаткичлар ўртасидаги фарқ

Юқоридаги жадвалдан кўриниб турибдики, беморлар 6 ой мобайнида алфакальцидол билан даволанганларида суяклар ва умуртқа поғонасидаги оғриқ 27,2% га (P<0.001) камайди, мушак кучи эса 16,1% га (P<0,05) ортди. Назорат гуруҳида эса ижобий клиник натижалар деярли кузатилмади. Беморлар алфакальцидолни яхши қабул қилишди. Ножўя таъсирлар деярли кузатилмади. Фақатгина 1 беморда кунига 1 мкг доза қабул қилганда гиперкальциемия, бошқа бирида эса бош оғриғи кузатилди.

**Хулоса:** Тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб шуни айтишимиз мумкинки, Витамин Д етишмовчилиги ОП ривожланиш хавфининг асосий факторларидан бири хисобланади. Бизга маълумки, Витамин Д ичаклардан калцийнинг адсорбцияси ва суяк тўқималарида модда алмашинув жараёнинг нормаллигини тامينлайди. Бундан ташқари витамин Д организмдаги мушак нерв функциясини таъминлашда ҳам иштирок этади. Витамин Д етишмовчилиги суяк метаболизмнинг ортишига, оқибатда эса суяк массаси йўқотилишининг ва синишлар пайдо бўлишининг ортишига олиб келади. Бундан ташқари, витамин Д етишмовчилиги мушак массаси йўқотилишига олиб келади ва бу ҳам синишларга сабаб бўлади. Демак, бошқа сабабли ОПлар каби, АСда ривожланган ОП ни даволашда ҳам витамин Д, хусусан минеральф препарати самаралидир.

#### Адабиётлар

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2017;53(2):120-4.
2. Мухаммадиева С.М., Арипова Н.А. "Ankilozlovchi spondiloartrit" ўқув-услубий қўлланма. 68 бет. Тошкент 2020й.
3. Мухаммадиева С.М., Набиева Д.А., Мирахмедова Х.Х. «Противовоспалительная эффективность вероксиса в лечении анкилозирующего спондилоартрита» Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения-2020» 29-30.04.2020, Санкт-Петербург. С. 189
4. Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М. "Biriktiruvchi to'qimaning tizimli kasalliklari" ўқув қўлланма. 265 бет. Тошкент 2020 й.
5. Саидрасулова Г.Б., Мухаммадиева С.М. "Анкилозловчи спондилоартрит касаллигининг патогенезига замонавий қарашлар" ТТА ахборотномаси
6. Ўзбекистон ревматологларининг "Ревматологияда инновацион технологиялар" мавзусига бағишланган II съезди материаллари махсус сон, 2018 йил 23-24 октябрь. 96-99 бет.

7. Саидрасулова Г.Б., Мухаммадиева С.М. "Особенности ранних клинических проявлений анкилозирующего спондилоартрита" Всероссийский конгресс "Боткинские чтения" Сборник тезисов 21-22 мая 2018 г., Санкт-Петербург, Россия. С. 336-337

8. Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60.

9. Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В. и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2017;51(4):365-7.

10. Munoz-Fernandez S, De Miguel E, Cobo-Ibanez T, et al. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPI-DEP. Clin Exp Rheumatol. 2010 Jul-Aug;28(4):498-503. Epub 2016 Aug 30.

11. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. Ann Rheum Dis. 2017 Aug;73(8):1455-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205178. Epub 2014 May 7.

#### АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛИТДА ОСТЕОПОРОЗНИ ДАВОЛАШДА АЛФАКАЛЬЦИДОЛНИНГ САМАРАДОРЛИГИ

Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М., Мирахмедова Х.Х., Кенгесбаева М.С.

**Ишининг мақсади:** Анкилозловчи спондилоартритли (АС) беморларда остеопороз (ОП) давосида витамин Д (алфакальцидол) препаратининг самарадорлигини ўрганиш. **Натижалар.** ОП аниқланган АСли 52 та беморлар 2 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳни алфакальцидол 0,5-1 мкг «Минеральф» препаратини қабул қилган 24 та бемор, 2-гуруҳни 1000 мг кальций препаратлари қабул қилган 28 та бемор ташкил қилди. Барча кўрсаткичлар даволашдан олдин ва ундан 6 ой кейин қайта ўрганилди. Беморлар 6 ой мобайнида алфакальцидол билан даволанганларида суяклар ва умуртқа поғонасидаги оғриқ 27,2% га (P<0.001) камайди, мушак кучи эса 16,1% га (P<0,05) ортди. Назорат гуруҳида эса ижобий клиник натижалар деярли кузатилмади. Беморлар алфакальцидолни яхши қабул қилишди. Ножўя таъсирлар деярли кузатилмади. Фақатгина 1 беморда кунига 1 мкг доза қабул қилганда гиперкальциемия, бошқа бирида эса бош оғриғи кузатилди.

**Калит сўзлар:** анкилозловчи спондилоартрит, остеопороз, кальций препарати, витамин Д



## РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ОСТЕОАРТРИТА У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Набиева Д.А., Сагатова Д.Р., Раджапов М.А., Муминова Н.И.

## MENOPAUSA DAVRIDAGI AYOLLARDA OSTEOARTRIT RIVOJLANISHIDA ENDOTELIAL DISFUNKSIYANING ROLI

Nabiyeva D.A., Sagatova D.R. , Radjapov M.A., Muminova N.I

## THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOARTHRITIS IN MENOPAUSAL WOMEN

Nabiyeva D.A., Sagatova D.R., Radjapov M.A. Muminova N.I.

Ташкентская медицинская академия

*Osteoartrit – bo'g'imlarning patologik shikastlanishi, bo'g'im xaltasi va subxondrial suyakdagi strukturaviy o'zgarishlar, shuningdek, aniq yoki sezilmaydigan darajada yuzaga keladigan o'rtacha sinovit. Osteoartrit bilan kasallanganlar aholining taxminan 25% ni tashkil etishi va yuqori tarqalganligi sababli dunyoning aksariyat mamlakatlari uchun dolzarb tibbiy va ijtimoiy muammodir. Ushbu kasallik ayollar orasida eng ko'p uchraydi va mehnat qobiliyatining pasayishi va nogironlikning oshishi sabablaridan biridir. Artrozda endotelial disfunktsiya mikrosirkulyatsiya buzilishining tarkibiy qismidir. Deskvamoid endoteliotsitar va vaskuloendotelial o'sish omili mikrotomirlarning shikastlanishining asosiy ko'rsatkichlari hisoblanadi. Yallig'lanishga qarshi sitokinlarning ta'siri ostida mikrosirkulyatsiya aloqasidagi gomeostazning beqarorligi sodir bo'ladi. Artroz tashxisida zaruriy element erta markerning aniqlashidir*

**Kalit so'zlar:** osteoartrit, mikrosirkulyatsiya muvozanati, azot oksidi, monositik ximoatrakant oqsil.

*Osteoarthritis is a pathological lesion of the joints, characterized by structural changes in the articular cartilage and subchondral bone, as well as manifestly or imperceptibly flowing moderately pronounced synovitis. Osteoarthritis is a current medical and social problem for most countries of the world because of its high prevalence, which reaches about 25% of the population. This disease is most common among women and is one of the causes of reduced working capacity and increased disability. The article outlines the relationship between markers of endothelial dysfunction and non-specific immune reactivity, the main mechanisms of development of the degenerative-dystrophic and inflammatory process at the microcirculatory level, since microcirculatory imbalance is one of the main mechanisms in diseases of the joints. In osteoarthritis, endothelial dysfunction is a component of microcirculatory disorders. Desquamated endotheliocytes and vasculoendothelial growth factor are the main indicators of damage to the microvasculature. Under the influence of pro-inflammatory cytokines, destabilization of homeostasis occurs in the microcirculatory link. A necessary element in the diagnosis of osteoarthritis is the detection of an early marker - monocytic chemoattractant protein - 1 (MCP-1).*

**Key words:** osteoarthritis, microcirculatory imbalance, nitric oxide, monocytic chemoattractant protein.

Остеоартрит (ОА) – патологическое поражение суставов, характеризуется структурными изменениями суставного хряща и субхондральной кости и в структуре ревматических болезней составляет около 70%. ОА представляет собой актуальную медико-социальную проблему для большинства стран мира из-за высокой распространенности, которая достигает около 25% населения.

Данное заболевание наиболее часто встречается среди женщин, является одной из причин снижения трудоспособности и повышения инвалидности [1-3]. ОА у женщин диагностируется в 2 раза чаще мужчин. После 55 лет у мужчин чаще встречается коксартроз, у женщин гонартроз. При нарастании индекса Кетле у женщин риск развития ОА увеличивается в 2,1 раза, у мужчин в 1,5 раза. Для женщин ожирение является более значимым фактором риска развития ОА [10,11]. Другими факторами риска выступают пожилой возраст, травмы, профессиональный спорт, профессиональные вредности. Отдельное положение в структуре причин развития ОА занимает цитокиновое повреждение [3,4].

Микроциркуляторный дисбаланс - один из основных механизмов при заболеваниях суставов. Эндотелий сосудов – монослой специализированных клеток мезенхимального происхождения, который выстилает кровеносные и лимфатические сосуды полости сердца [10,12]. При ОА эндотелиальная дисфункция (ЭД) является компонентом микроциркуляторных нарушений, однако её роль недостаточно рассмотрена [1,2]. ЭД сопровождается активизацией вазоконстрикторов, способствующих сужению кровеносных сосудов, которые обеспечивают микроциркуляторные нарушения [2].

Десквамированные эндотелиоциты (ДЭЦ), васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР) - сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза, являются важными показателями повреждения эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов [4].

Оксид азота — это нестабильное соединение, выделяемое эндотелием сосудов. Данное вещество рассматривается как своеобразный вазодилататор, индикатор эндотелиальных нарушений [7,10].

Под влиянием провоспалительных цитокинов происходит нарушение баланса в системе сосудистого эндотелия [9,11]. В последние годы одним из ведущих направлений в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы стали исследования молекулярных маркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудов [3,5].

В настоящее время можно утверждать, что одним из главных молекулярных маркеров повреждения эндотелиальных клеток является моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1). MCP-1 относится к классу хемокинов, которые по своей структуре являются пептидными молекулами и обладают свойствами хемоаттрактантов, действие которых опосредовано мембранными рецепторами [6,8].

MCP-1 помимо функции хемоаттрактанта, обеспечивающего миграцию и экстравазацию моноцитарных клеток в очаг воспаления, также выполняет роль медиатора воспаления путем активации резидентных клеток.

Синтез MCP-1 индуцируется ИЛ-1 $\beta$ ,  $\alpha$ -ФНО,  $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-6, ИЛ 4. Под воздействием MCP-1 происходит также пролиферация гладкомышечных клеток сосудов с секрецией ими провоспалительных цитокинов [7,9,12].

Поражение клеток провоспалительными цитокинами происходит при образовании MCP-1 активированными моноцитами и паренхиматозными клетками, вследствие чего активизируется окисление свободных радикалов, что способствует воспалению [7,9,10].

Взаимосвязь цитокинового профиля и нарушений в микроциркуляции в патогенезе остеоартрита изучена недостаточно.

#### Цель исследования

Охарактеризовать функциональное состояние эндотелия как важнейшую составляющую микроциркуляторного русла и выявить взаимосвязь между дисфункцией эндотелия (ДЭ) и воспалительным компонентом, показателями адаптации у больных ОА женщин.

#### Материалы и методы исследования

В исследовании принимало участие 78 пациенток в возрасте 50,5 $\pm$ 0,58 года с диагнозом «остеоартрит». Пациентки наблюдались на базе Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в отделениях артрологического СКАЛ и ревматологии и артрологии.

Контрольная группа в количестве 30 человек (средний возраст – 48 $\pm$ 0,45 года) была составлена из практически здоровых женщин, без характерных признаков остеоартрита.

В ходе исследования был изучен общеклинический статус пациенток, проведено инструментальное обследование, также были использованы специальные лабораторные методы: подсчет количества десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови по методу Hladovec.

Методом иммуноферментного анализа на аппарате Stat Fax оценивалось функциональное состояние эндотелия в сыворотке крови. Также определялись такие показатели как уровень общего оксида азота, концентрации ВЭФР, MCP-1 и С-реактивного протеина (CRP) в сыворотке крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Excel и STATISTICA 6.1.

При статистическом анализе для определения достоверности межгрупповых различий применяли критерий Стьюдента (t). Для корреляционного анализа применялся критерий корреляции Пирсона®, позволяющий определить, есть ли линейная связь между изменениями значений различных показателей (связь между показателями воспринималась как слабая – при  $r < 0,3$ , средней силы – при  $r$  от 0,3 до 0,7, сильная при  $r > 0,7$ ). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение.

Синдром ЭД, диагностированный у обследованных пациенток с остеоартритом, проявляется следующими показателями: увеличение количества ДЭЦ, снижение NO, повышение концентрации ВЭФР (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей функционального состояния эндотелия у больных ОА и в контрольной группе

Показатели	Больные ОА (n=78)	Контрольная группа (n=30)	P
ДЭЦ,104/л	10,14 $\pm$ 6,86	3,02 $\pm$ 1,21	<0,001
VEGF,пг/мл	366,8 $\pm$ 256,1	158,86 $\pm$ 72,83	<0,001
NO, мкмоль/л	9,14 $\pm$ 1,25	29,43 $\pm$ 3,34	<0,001

Примечание: P-достоверность отличий в группах.

Также в группе наблюдения имеет место дисбаланс маркеров эндотелиальной дисфункции, приводящий к преобладанию вазоспазма и нарушениям на уровне микроциркуляторного русла.

CRP определялся у 30 больных женщин с ОА (средний возраст которых составил 43 $\pm$ 0,49 года), а средняя концентрация CRP в крови – 52,24 $\pm$ 33,58 мг/л. Значительное повышение CRP у больных остеоартритом женщин (до 52,24 $\pm$ 33,58 мг/л) по срав-

нению с группой контроля ( $p=0,03$ ) обнаружено в 47,6% случаев.

У пациенток с ОА в сыворотке крови повышен уровень цитокина MCP-1, являющегося хемотаксическим фактором для иммунокомпетентных клеток по сравнению с контрольной группой в 91,7% случаев:  $154,5 \pm 77,5$  и  $219,1 \pm 85,68$  пг/мл соответственно, что свидетельствует о наличии стимуляции макрофагального воспалительного ответа при остеоартрите (табл. 2).

Данные результаты показали адекватные возможности для диагностики синдрома эндотелиальной

дисфункции с высокой степенью валидности (табл. 3).

**Таблица 2**  
Содержание MCP-1 у больных ОА и в группе контроля

Показатели	Больные с остеоартритом (n=25)	Контрольная группа (n=13)	P
MCP-1, пг/мл	$219,1 \pm 85,68$	$154,5 \pm 77,5$	0,029

Примечание: P-достоверность отличий в группах.

**Таблица 3**

Тесты Точка	Разделения	Диагностическая специфичность, %	Диагностическая чувствительность, %	Диагностическая эффективность, %
ДЭЦ, 104/л	5	85,8	89,7	88,4
VEGF, пг/мл	80	79	89	80
NO, мкмоль/л	7	100	71,4	86,2

*Данные функционального состояния эндотелия у пациент диагнозом – остеоартрит*

Цитокин (MCP-1) специфичен для данной патологии, так как его диагностическая чувствительность составила 83,4%, диагностическая специфичность теста-76%, эффективность – 75%.

Установлена патогенетическая взаимосвязь между повреждением эндотелия и процессами неоваскулогенеза ( $r=+0,62$ ). Данная взаимосвязь усугубляет нарушение микроциркуляции при поражении суставов и вызывает прогрессирование деструкции хряща, над хрящевого матрикса. Вследствие повреждения эндотелия происходит нарушение выработки «дирижера кровообращения»- оксида азота. Снижение уровня оксида азота приводит к превалированию вазоспазма над вазодилатацией, что также усугубляет патологический процесс ( $r= - 0,56$  между ДЭЦ и NO).

Выявлена обратная взаимосвязь между маркером неоваскулогенеза и показателем вазодилатации ( $r=-0,45$ ). Данная взаимосвязь подтверждает, что нарушение микроциркуляторного звена является важнейшим элементом патогенеза. Взаимно связь между VEGF и MCP-1 ( $r=0,424$ ) доказывает, что прогрессирование воспалительного процесса в хряще, в синовиальной оболочке, над хрящевой части кости зависит от выраженности нарушения кровообращения на уровне микроциркуляции.

**Выводы.** Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что на основе корреляционных зависимостей установлен патогенетический синергизм нарушений в микроциркуляции и в цитокиновом профиле.

Выявлено, что дискоординация показателей ДЭ ухудшается с нарастанием цитокинового каскада, то есть хронизация воспалительного процесса при остеоартрите создает благоприятный фон условия для синдрома сосудистых нарушений.

Непосредственно при этом доклиническим предиктором является моноцитарный хемотрактантный протеин-1, так как его концентрация повышена даже при отсутствии синовита.

#### Литература

1. Злобина И.А. Современные методы оценки качества жизни у больных остеоартрозом и остеопорозом // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2015. №1. С.45-52.
2. Попова Л.А., Ваизова О.Е. Современные представления о сосудистом эндотелии с позиции общей теории систем // Фундаментальные исследования. 2012. №2(2). С.328-332.
3. Сторожаков Г.И., Мерзликина Н.Н., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Терехина Н.Н., Панченко Л.Ф., Баронец В.Ю. Маркёры воспаления у пациентов циррозом печени с наличием инфекционных осложнений // Архив внутренней медицины. 2013. №1(9). С.69-73.
4. Щёктова А.П., Невзорова М.С., Савченко О.В., Высотин С.А., Сайфитова А.Т. Тревожно-депрессивные расстройства больных остеоартрозом женщин // Современные проблемы науки и образования. 2018. №4.
5. Занин С.А., Онищук В.В., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 3.
6. Кабалык М.А., Суняйкин А.Б. Клинико-молекулярные взаимосвязи дислипидемии и метаболического фенотипа остеоартрита // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25. № 3. С.392-396.
7. Кабалык М.А. Молекулярные взаимосвязи сосудистого ремоделирования у больных остеоартритом с артериальной гипертензией // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т 10. № 5. С. 29-34.
8. Забелло Т.В. Генетические аспекты развития остеоартроза // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-9. С.1970-1976.
9. Elicabe R.J. Association between IL-17 and IgA in the joints of patients with inflammatory arthropathies. BMC

---

Immunology. 2017. no. 18. P.8. DOI:10.1186/s12865-017-0189-9.

10. Sagatova Dilnoza Rakhimovna. European Journal of Molecular medicine Volume 1 No.3 DOI 10.5281/OVERVIEW OF THE ADVANCED PATHOGENETIC FEATURES OF THE OSTEOARTHRITIS 3-17 стр.

11. Sagatova Dilnoza Rakhimovna World journal of advanced scientific research Modern Aspects Of The Pathogenetic Mechanisms Of The Osteoarthritis 29-47 стр. World J Adv Sci Res Vol. 4 Issue 4 July - August 2021

12. Malesud C.J. Negative Regulators of JAK/STAT Signaling in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. International Journal of molecular sciences. 2017.no18(3). P.484. DOI: 10.3390/ijms18030484.

### **РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ОСТЕОАРТРИТА У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ**

Набиева. Д.А., Сагатова. Д.Р.,  
Раджапов М.А., Муминова Н.И.

*Остеоартрит – патологическое поражение суставов, характеризуется структурными изменениями су-*

*ставного хряща и субхондральной кости, а также явно или незаметно протекающим умеренно выраженным синовитом. Остеоартрит представляет собой актуальную медико-социальную проблему для большинства стран мира из-за высокой распространенности, которая достигает около 25% населения. Данное заболевание наиболее часто встречается среди женщин и является одной из причин снижения трудоспособности и повышения инвалидности. При остеоартрите эндотелиальная дисфункция является компонентом микроциркуляторных нарушений. Десквамированные эндотелиоциты и васкулоэндотелиальный фактор роста являются главными показателями повреждения микроциркуляторного русла. Под воздействием провоспалительных цитокинов происходит дестабилизация гомеостаза в микроциркуляторном звене. Необходимым элементом в постановке диагноза «Остеоартрит» является обнаружение раннего маркера.*

**Ключевые слова:** остеоартрит, микроциркуляторный дисбаланс, оксид азота, моноцитарный хемоаттрактантный протеин.



## РЕВМАТОИД АРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА АНЕМИЯ ВА УНГА БАЗИС YALLIG'LANISHGA QARSHI DAVONING TA'SIRI

Nazarova K.X., Doliyev A.Y., Ashurov D.U., Usmonova Z.I.

## АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ЛЕЧЕНИЕ БАЗИСНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Назарова К.Х., Долиев А.Ё., Ашуров Д.У., Усмонова З.И.

## ANEMIA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND TREATMENT WITH DISEASE MODIFYING ANTI RHEUMATIC DRUGS

Nazarova K.X., Doliyev A.Y., Ashurov D.U., Usmonova Z.I.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi*

*В данной статье рассматриваются особенности течения анемии у больных ревматоидным артритом и влияние базисной противовоспалительной терапии на течение анемии.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, анемия, базисные препараты, гемоглобин, сыворотка.

*This article discusses the characteristics of anemia in patients with rheumatoid arthritis and the impact of basic anti-inflammatory therapy on the course of anemia.*

**Keywords:** rheumatoid arthritis, anemia, basic drugs, hemoglobin, serum.

Ревматоид артрит (РА) - бирiktiruvchi to'qimalarning surunkali yallig'lanish kasalliklaridan biri bo'lib, progressiv eroziv artrит va ichki organlarning shikastlanishi bilan birga keladi, bu esa bemorlarning hayot sifatining pasayishiga, erta nogironlik va o'limning oshishiga olib keladi [1, 4, 6-9].

Anemiya RA ning eng keng tarqalgan ekstra-artikulyar ko'rinishlaridan biridir. RAda gemoglobin (Hb) kamayishining eng ko'p uchraydigan sabablari surunkali kasalliklar anemiyasi (SKA) va temir tanqisligi anemiyasidir (TTA) [2].

Yallig'lanish sitokinlari surunkali kasalliklar anemiyasi patogenezining asosiy mexanizmlarini ishga soladi, natijada ingichka ichakda temirning so'rilishi buziladi, makrofaglar tizimida temir ionlari to'planadi, ferritin ishlab chiqarish ko'payadi, shuningdek eritropoetin (EPO) ishlab chiqarish kamayadi va uning biologik faolligining pasayishi kuzatiladi [3, 5].

RA va anemiya bilan og'rigan bemorlarda anemiyaning diagnostikasi va terapevtik taktikaning ba'zi savollari hali ham ochiqlicha qolmoqda [4, 9].

**Tadqiqot usullari.** Tadqiqot Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasida statsionar, hamda ambulator sharoitda davolangan 68 ta bemorlarda o'kazildi. Ulardan 54 (80,6%) tasi ayollar va 14 (19,4%) tasi erkaklar edi. Bemorlar yoshi 24 yoshdan 80 yoshgacha bo'lib, o'rtacha yoshi  $52,7 \pm 14,0$  ni tashkil etgan. RA bilan kasallangan bemorlardan 7 (10,4%) nafariga birinchi marta bu tashxis qo'yilgan, kasallikning o'rtacha davomiyligi  $5,9 \pm 8,3$  yilni tashkil etadi. Ro'yxatga olingan RA tashxisi qoyilgan bemorlardan seropozitiv variant 52 (76,5%) nafar bemor, seronegativ - 16 (23,5%) nafar bemorni tashkil etdi. RAning klinik bosqichiga qarab, RA tasnifiga ko'ra taqsimlanishi quyidagicha edi: juda erta I bosqich (6 oygacha) -5 (7,3%) bemorlar, erta bosqich (6 oy -1 yil) - 12 (17,6%) nafar, ifodalangan bosqich (1 yildan ortiq, RA ning tipik belgilari) -28 (41,6%) bemorlar va kech bosqich (2 yil va undan ko'p, rentgen o'zgarishlar va RA asoratlari) -23 (38,5%)

bemorda qayd etilgan. Tadqiqot guruhidagi bemorlarda DAS28 indeksi bo'yicha faollik darajasi taqsimoti quyidagicha boldi: past darajasi 4 (5,8%) bemorda, o'rtacha - 28 (41,2%), yuqori - 36 (53%) bemorda qayd etildi.

Umumiy qon tekshiruvi gematologik avtomatik analizatorida o'tkazilib, leykotsitlar, gemoglobin darajasi (HbD), eritrotsitlar va eritrotsitlar tarkibidagi o'rtacha gemoglobin miqdori (EO'GH), eritrotsitlar miqdori, eritrotsitlardagi gemoglobinning o'rtacha kontsentratsiyasi (EO'GH), eritrotsitlar anizotsitozining ko'rsatkichi (EA) aniqlandi. Ferrokinetikani baholash uchun zardobdagi temir, ferritin aniqlash bo'yicha tadqiqotlar o'tkazildi. Qon zardobida temirning kontsentratsiyasi, C-reaktiv oqsil (CRO)ning tarkibi "Mindray" biokimyoviy yarim avtomatik analizatorida "HUMAN" (Germaniya) tomonidan ishlab chiqarilgan to'plamlar yordamida aniqlandi.

**Tadqiqot natijalari.** Tadqiqot guruhidagi RA li bemorlarda Hb kamayishining asosiy sabablari 70,6%da SKA va 29,4%da temir tanqisligi anemiyasi bo'ldi. SKA bilan og'rigan bemorlarda va temir tanqisligi aniqlangan bemorlarda ko'proq seropozitiv variant, kech klinik bosqich va IV rentgenografik bosqich aniqlandi. Temir tanqisligi anemiyasi bo'lgan guruhdagi bemorlarda kasallikning faolligi past va o'rta darajasi ustunlik qildi. Ammo SKA guruhida kasallikning yuqori faolligi kuzatilib, kasallik faolligi past bo'lgan bemorlar bo'lmadi.

Bu bemorlarga bazis yallig'lanishga qarshi dorilar buyurildi. Monoterapiya sifatida, yoki sulfasalazin, yoki boshqa bazis yallig'lanishga qarshi davo (BYQD) bilan birgalikda qo'llaniladigan metatreksat bemorlarning tadqiqot guruhida asosiy dori bo'ldi. RAda SKA dasturida anemiyaning kechishini baholash uchun 6 oydan keyin 38 bemor tekshirildi. Tadqiqotda 6 oydan keyin kuzatilgan bemorlar guruhidan, faqat 28 (73,7%) nafar bemor BYQD ni muntazam ravishda qabul qilgan. BYQD bilan davolashni rad etish yoki to'xtatishning asosiy sabablari davolanishga rioya qilmaslik, terapiya xavfsizligini nazorat qila olmaslik va preparatni sub'ektiv ko'tara olmaslik edi. Davolash terapiyasi samaradorligini bahol-

ash EULAR mezonlariga muvofiq DAS28 indeksidan foydalangan holda amalga oshirildi [11].

6 oydan keyin RA ning klinik va laborator ko'rsatkichlarining dinamikasi 1-jadvalda keltirilgan. RA faolligining OBS, SHBS, DAS28, ECHT kabi ko'rsatkichlari va fibrinogen, SRO darajalari ham ishonchli darajada pasaygan. Bundan tashqari, 6 oydan so'ng BYQD ta'sirida trombositlar darajasining ham ishonchli darajada pasayishi kuzatildi.

RAda temir tanqisligi aniqlangan bemorlar guruhidan dastlabki tekshiruvda 6 oydan keyin BYQD bi-

lan parallel ravishda temir preparatlari bilan terapiya olgan 11 (68,75%) bemor tekshirildi. Temir tanqisligi bilan og'riqan bemorlarda RA ning klinik va laborator ko'rsatkichlari dinamikasi ham shu jadvalda keltirilgan. Dastlab, ushbu guruhdagi 9 (81,8%) bemorlarda RA faolligi past va o'rtacha bo'lgan. Faqat 1ta bemor DAS28 indeksi dinamikasiga ko'ra 6 oydan so'ng bazis terapiyaga qoniqarli javob berdi. Bu guruhdagi qolgan bemorlar bazis terapiyaga "javob bermadilar" va RA ning klinik va laborator ko'rsatkichlarida sezilarli o'zgarishlar aniqlanmadi.

### 1-jadval

#### RAli bemorlarda BYQD, ferroterapiya samaradorligiga ko'ra klinik va laborator ko'rsatkichlarning dinamikasi

Ko'rsatkichlar	RA+SKA (n=28)		RA+TTA (n=11)	
	Dastlab	6 oydan so'ng	Dastlab	6 oydan so'ng
OBS	14,6±7,0	5,8±4,4***	8,6±4,8	8,4±1,1
SHBS	7,2±4,5	1,8±1,2	2,7±1,8	4,1±2,7
VASH, mm	54,8±17,4	38,5±24,4	39,3±16,3	38,4±11,8
Ertalabgi karaxtlik, (min)	230,0 (50,0-710,0)	110,0 (25,0-230,0)	61,0 (30,0-120,0)	46,0 (0,0-120,0)
DAS28	6,08±0,90	4,47±0,88***	4,4±0,7	4,6±0,5
Leykosit, 109/l	6,6±2,3	7,4±2,9	8,8±3,4	8,1±2,5
Trombosit,109/l	466,5±142,6	280,8±113,7**	326,7±102,5	288,0-85,7
ECHT, mm/s	57,4±15,9	37,8±11,5*	26,6±18,5	21,1±12,7
SRO, mg/ml	97,0 (49,0-192,0)	47* (47,0±47,0)	13,0 (6,0-98,0)	25,0 (12,0-99,0)
Fibrinogen, g/l	7,6 (6,8-7,6)	5,2 (4,1-5,5)*	4,5 (3,2-4,7)	4,6 (3,4-4,7)

**Izoh:** Dastlabki ko'rsatkichlar bilan taqqoslaganda farqlarning ishonchiligi jadvalda qayd etilgan \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .

6 oydan keyin BYQD terapiyasi ta'siriga qarab, SKA bilan og'riqan bemorlarda gematologik va ferrokinetik

parametrlarning dinamikasi 2-jadvalda keltirilgan. Bu guruhda Hb ishonchli darajada oshgan.

### 2-jadval

#### RAli bemorlarda BYQD, ferroterapiya samaradorligiga ko'ra anemiyaning laborator ko'rsatkichlari dinamikasi

Ko'rsatkichlar.	RA+SKA (n=28)		RA+TTA (n=11)	
	Dastlab	6 oydan so'ng	Dastlab	6 oydan song
Hb, g/l	98,8±14,5	124,6,8±10,5***	98,0±9,4	110,1±4,6*
Eritrosit, 1012/l	3,8±0,5	4,3±0,2*	4,3±0,5	4,5±0,3
Erit o'rtacha hajmi, Fl	26,2±0,7	29,6±2,7*	23,5±3,7	26,5±2,5*
Eritrositlardagi gemoglobinning o'rtacha kons, pg	84,7-9,3	86,5-5,2	78,2±7,3	82,3±6,4
Temir, mkmol/l	5,0(3,8-8,1)	12,1(6,1-19,8)*	4,3(5,3-8,5)	8,0(8,0-14,0)*
Ferritin, ng/l	227 (78,8-393)	130 (24,9-142,0)*	5,2 (4,4-7,6)	7,0* (7,0-12,0)

**Izoh:** Dastlabki ko'rsatkichlar bilan taqqoslaganda farqlarning ishonchiligi jadvalda qayd etilgan \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .

6 oydan keyin bu guruhdagi bemorlarda Hb darajasining oshishi va bazis terapiya natijasida eritrotsitlar indeksi EO'H va plazmada temirining ishonchli darajada oshishi bilan kuzatildi. 6 oydan keyin

nazorat vaqtida guruhdagi bemorlarda davom etayotgan terapiya fonida, ferritin darajasining ishonchli darajada pasayishi qayd etilib, bu asosiy kasallik faolligining pasayishi bilan bog'liq.

**Muhokama va xulosalar.** Yallig'lanish jarayonining faolligini pasayishiga olib kelgan samarali bazis yallig'lanishga qarshi terapiya RA bilan og'rigan bemorlarda SKA ni davolashda hal qiluvchi rol o'ynadi. Tizimli glukokortikosteroidning tayinlanishi ham terapiyaning dastlabki 6 oyida RA li bemorlarda anemiyani bartaraf etishga katta hissa qo'shdi.

Temir preparatlari bilan davolash paytida, Hb darajasining ishonchli darajada oshishi, eritrotsitlar, zardobda temir va ferritinning o'rtacha hajmi oshishi kuzatildi. Biroq, temir tanqisligi bo'lgan RAli bemorlarda ferrotterapiya va samarasiz BYQD terapiyasi bilan anemiyani to'liq davolab bo'lmadi.

RA kabi immun-yallig'lanish kasalligi fonida aniqlangan temir tanqisligi bo'lgan bemorlarda anemiya sindromini bartaraf etishda ferrotterapiyani kiritish samarali bo'ldi. Shu bilan birga, temir tanqisligi anemiyasi guruhida kasallikning past faolligi ustunlik qildi va bemorlarning ko'pchiligi bazis terapiyaga qoniqarsiz javob berdi. RA li bemorlarda yuqori faollik fonida temir tanqisligi anemiyasi bo'lganda temir preparatlarini tayinlash bilan Hb darajasining oshishi qayd etildi. Ushbu natijalar temir tanqisligi belgilarining diagnostik ahamiyatini yana bir bor tasdiqlaydi. Temir tanqisligi anemiyasi aniqlanganda ferrotterapiyani kiritish, kasallikning faolligidan qat'iy nazar oqlandi.

Shunday qilib, yallig'lanish jarayonining faolligini pasayishiga olib kelgan samarali bazis yallig'lanishga qarshi terapiya RA bilan og'rigan bemorlarda SKAsini davolashda hal qiluvchi rol o'ynadi. Shu bilan birga temir tanqisligi anemiyasi niqlangan bemorlarda anemiya sindromini davolash uchun ferrotterapiyani kiritish ham samarali ekanligi isbotlandi.

#### **Adabiyotlar:**

1. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Чеботарева Н.В., и др. Анемия хронических заболеваний // Врач. - 2016. - № 4. - С.

17-20.

2. Герцог О.А., Сизиков А.Э., Коненкова Л.П., и др. Клинико - иммунологическая характеристика больших ревматоидный артритом с анемией // Научно-практич. ревматол. - 2017. - № 1. - С. 28-33.

3. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Роль гепсидина в патогенезе анемии хронических заболеваний // Гематол. трансфузиол. - 2012. -Т. 51.-№5.-С. 31-34.

4. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита // Научно-практич. ревматол. - 2011. - № 1. - С. 5-16.

5. Мазуров В.И., Лиля А.М. Особенности анемического синдрома у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой // Мед. академ. журнал. - 2006.

6. Мазуров В.И. (ред.) Клиническая ревматология: руководство для врачей. - СПб: Фолиант, 2005.

7. Beutler E., Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? // Blood. - 2006.

8. Насонова В.А., Насонов Е.Л. (ред.) Ревматология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.45.

9. Weiss G., Meusburger E., Radacher G., et al. Effect of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin // Kidney Int. - 2003. — V. 64. - P. 572-578.

#### **РЕВМАТОИД АРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА АНЕМИЯ ВА УНГА БАЗИС YALLIG'LANISHGA QARSHI DAVONING TA'SIRI**

Nazarova K.X., Doliyev A.Y., Ashurov

D.U., Usmonova Z.I.

*Ushbu maqolada mualliflar tomonidan revmatoid artritli bemorlarda anemiyaning hususiyatlari, hamda anemiyaning kechishiga bazis yallig'lanishga qarshi terapiyaning ta'sirini baholash haqida so'z yuritiladi.*

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, anemiya, bazis preparatlar, gemoglobin, zardob.



## РЕВМАТОЛОГИК КАСАЛЛИКЛАР БУЙРАК ЗАРАРЛАНИШИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ИҚЛИМТЕРАПИЯ АҲАМИЯТИ (адабиётлар шарҳи ва шахсий изланишлар)

Наимова Ш.А.

## ЗНАЧЕНИЕ КЛИМАТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (обзор литературы и собственные данные)

Наимова Ш.А.

## SIGNIFICANCE OF CLIMATOTHERAPY IN PATIENTS WITH KIDNEY DAMAGE IN RHEUMATOLOGICAL DISEASES (review of literature and personal data)

Naimova Sh.A.

*Бухоро давлат тиббиёт институти,*

*Гематология ва клиник лаборатор диагностика кафедраси Бухоро, Ўзбекистон*

В исследовании реабилитационное лечение проводилось у больных ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилоартритом (АС) с поражением почек. Во всех странах среди больных хроническими воспалительными заболеваниями суставов, ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилоартритом (АС) снижается трудоспособность больных в связи с увеличением показателей инвалидизации. Значительная и высокая распространенность инвалидности у трудоспособных больных РА и АС требует разработки новых технологий, направленных на структурную трансформацию суставов, и разработки современных комплексных реабилитационных мероприятий, таких как передовой опыт, с учетом специфики отечественного здравоохранения.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, воспаление, поражение почек, хроническая болезнь почек, реабилитация, климатотерапия, ультразвуковая терапия.

*In the study, rehabilitation treatments were performed in patients with rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) with renal injury. In all countries, among patients with chronic inflammatory diseases of the joints, rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS), the ability of patients to work is declining due to increased rates of disability. Significant and high prevalence of disability in able-bodied patients with RA and AS requires the development of new technologies aimed at structural transformation of joints and the development of modern comprehensive rehabilitation measures, such as best practices, taking into account the specifics of the national health care system.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, inflammation, kidney damage, chronic kidney disease, rehabilitation, climatotherapy, ultrasound therapy.

Хозирги вақтда РА билан касалланган беморларни даволашда янги фармакологик ёндашувлар ва схемалар билан бир вақтда тиббий, профессионал ва ижтимоий реабилитация муаммоларига ҳам катта эътибор қаратилмоқда. Реабилитация -бу беморнинг функционал бузилишлар ва уларнинг салбий таъсирини енгишга, барча соҳаларда мустақиллик даражасини ошириш, ҳаётда ижтимоий мослашув ва жамиятга интеграция, оптимал иш қобилиятига эришишга қўмаклашувчи тиббий, таълим, ижтимоий ва касбий фаолиятни бирлаштирилган ва мувофиқлаштирилган дастур бўлиб ҳисобланади.

Тиббий реабилитациянинг асосий вазифалари бўлиб касаллик туфайли келиб чиққан функционал ва психологик бузилишларни, беморнинг жисмоний ва ижтимоий фаоллигини тиклаш ва уни атрофдаги дунёга мослашиш бўлиб ҳисобланади. Патологик жараённинг фаоллигини камайтирувчи фармакотерапийадан фарқли ўлароқ, тиббий реабилитация организмнинг ўз ҳимоя тизимининг стимуляциясига, соғлиқни ўз ҳолатига қайтаришга асосланади. Бунинг учун беморга турли нофармокологик ёндашувлардан фойдаланилиб, беморни психологик қўллаб қувватлаш ва ўқув дастурларидан тортиб

физиотерапия усулларида фойдаланишга қадар турли хил фармакологик бўлмаган усуллар қўлланилади [5,6].

Ревматоид артрит (РА) билан оғриган беморларни реабилитацияси замонавий ревматологиянинг энг қийин муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Унинг долзарблиги касалликнинг прогрессив кечиши, мушак-скелет тизимининг шикастланиш даражаси, меҳнатга лаёқатли одамларнинг энг кўп касалланиши, функционал қобилияти пасайишининг эрта бошланиши, касбий ва ижтимоий кўникмаларнинг йўқолиши, беморларнинг жисмоний ва психологик мослашувчанлигининг қийинлашиши, катта ногиронликларга олиб келадиган, умумий тиббий ва ижтимоий муаммо бўлган ката иқтисодий йўқотишларга сабаб бўлмоқда. [7,8].

РА беморларга дастлабки босқичдаги тиббий ёрдамни ташкил этиш жуда долзарб вазифадир. Агар эрта фаол дори терапиясига бўлган эҳтиёж кўплаб тадқиқотлар ва халқаро клиник кўрсатмалар билан тасдиқланган бўлса, буйрак зарарланиши билан кечувчи РА да реабилитация самарадорлиги масаласи ушбу касаллик учун юқори реабилитацияга эҳтиёж борлигига қарамай очиқ қолмоқда. [4,6]. Даволашнинг номедикаментоз усули реабилитат-



сион чора-тадбирлар қўллашнинг оптимал бошлаш муддати аниқланмаган.

Бугунги кунга келиб, жаҳон адабиётида РА ва АС касаллиги бўғимдан ташқари шакллари билан оғриган беморлар учун номекантоз усуллар ва комплекс реабилитация дастурларининг самарадорлиги бўйича тадқиқотлар деярли мавжуд эмас. РА ва АС беморларида нофармакологик усулларни қўллаш бўйича бир нечта клиник тавсияномаларнинг ҳулосалари ушбу усулларни ривожланган босқичда ўрганиш натижаларига асосланган. [9,12].

РА беморларни даволашда номедикаментоз усуллар кенг қўлланилади. Жаҳон маълумотларига кўра, РА билан касалланган беморларнинг тахминан 25-40% камида бир йил давомида номедикаментоз даволаш қабул қилишади [14,15]. Бу касаллик кечишини бошқаришда муҳим рол ўйнайди ва медикаментоз терапия учун зарур жиҳат бўлиб ҳисобланади [6,8]. РА билан касалланган беморларни даволашда энг яхши оқибатларга стационар ва амбулатор уй шароитида кўп тармоқли ёндашув асосида эришилади. [10,12]. Функционал ва ногиронлик нуқтаи назаридан ёмон оқибатга эга бўлган беморларда индивидуал, оилавий ва ижтимоий муаммолар хавфини камайтириш учун реабилитация чораларини иложи борича эрта бошлаш керак [5,13].

РАда қайта тикловчи ва реабилитация усули билан даволашнинг аҳамияти яллиғланиш жараёнига таъсир қилиши, функционал етишмовчилик пайдо бўлишининг олдини олиш ва деформатсияларнинг ривожланишини олдини олиш, кундалик уй-юмуш машғулотлар ҳажмини сақлаб қолиш, ўз-ўзига хизмат қилиш ва касбий иш қобилиятини, психологик ҳолатни тўғрилаш, беморни фаол ижтимоий шахс сифатида сақлаб қолиш ва ҳаёт сифатини яхшилаш [1-4] да намоеён бўлади.

РА беморларини даволаш ва реабилитациясида жисмоний омиллар алоҳида аҳамиятга эга бўлиб, бу маҳаллий яллиғланиш жараёнининг якуний натижаларига таъсир ўтказиш имкониятидан иборат. Маҳаллий қўлланилганда улар бўғимлардаги патологик жараённинг асосий қисмига таъсир қилади. Аввало, бўғим ва бўғим атрофи тўқималарда склеротик ва фибротик жараёнлар мушак-скелет тизимидаги пролифератив ўзгаришлар натижасида юзага келган бўғимларнинг дефигуратсияси ва деформациясига сабаб бўлади. Бу мушак-скелет тизимининг локомотор вазифаси турли хил бузилишларга ҳам тегишли - оғриқ контрактуралари, амётрофия ва бошқалар. РА билан оғриган беморларни даволаш ва реабилитация қилишда аниқ симптоматологиясига қарамай, бўғим патологиясида маҳаллий физиотерапиянинг аҳамияти жуда катта.

Ультратовуш терапияси (УТТ) ультратовуш частотасининг механик тебранишлари билан даволаш (16000 Hz дан ортиқ), бу ультра юқори частотали (0,7 MGts-3 MGts) ўзгарувчан электр майдонида пиезо кристал деформатсиясининг тескари пиезоэлектрик таъсири туфайли ҳосил бўлади. 20 kHz дан юқори частотали механик тебранишларга ультратовуш дейилади. Терапия учун 800 kHz дан 3 MGts

гача, 1,5 мм тўлқин узунлиги билан частоталар қўлланилади. Ультратовуш деярли ҳавода тарқалмайди. Ультратовуш физиотерапевтик технология сифатида қйта тиклаш тиббиётнинг клиник амалиётида кенг қўлланилади. Ушбу физиотерапия усули юқори частотали товуш тебранишларидан фойдаланишга асосланган (0,7 дан 3,5 MGts гача). Ультратовуш (УТ) - бу нафақат тўқималарнинг, балки алоҳида хужайраларнинг ҳам микроқалашини таъминлашига қодир бўлган ягона жисмоний омил. Агар уқалаш ва буйрак касалликлари ўртасидаги боғлиқлик ҳақидаги илмий мақолаларга эътибор қаратсак, уларнинг аксарияти мумкин бўлган хавф-омилларига бағишланган ва жуда оз миқдордаги мақолалар турли хил буйраклар муаммолари учун уқалашнинг афзалликларига бағишланган. Бироқ, ўсиб бораётган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, профессионал равишда амалга оширилган уқалаш буйрак муаммолари билан боғлиқ бир қатор белгиларни бошқаришга ёрдам беради. Бундан ташқари, уқалаш тинчланиш ва бўшашиш ҳисси учун масъул бўлган парасимпатик асаб тизимининг фаоллигини оширади ва стрессли вазиятларда пайдо бўладиган ва психологияда «ур ва югур» деб номланадиган жавобни фаоллаштирадиган симпатик нерв тизимини «ўчиради». Бу қон босимини, яллиғланиш жараёнларининг интенсивлигини пасайтиради ва кайфиятни яхшилайди.

Яллиғланиш жараёнининг паст фаоллиги ва олигоартикуляр зарарланиши бўлган беморларда машқлар терапияси қатъий шахсийлаштирилган (юқори танловчанлик) тамойилларига асосланади.

Шуни таъкидлаш керакки, тиббий реабилитация усулларидан фойдаланиш фақатгина уларни дори терапияси билан оқилона комбинациялашган тақдирда самарали бўлиши мумкин бўлади. Афсуски, ҳозирги кунга қадар РА да номедикаментоз усулларининг шахсийлаштирилган тизим ишлаб чиқилмаган. Ушбу тизимни яратиш - ревматологлар ва реабилитологларнинг бўғимлар ва умуртқа поғоналарининг энг кенг тарқалган ва ижтимоий аҳамиятга эга бўлган касалликларини даволашни такомиллаштириш йўлидаги ишларини бирлаштириши керак бўлган долзарб илмий йўналишдир [3,5].

Шундай қилиб, физиотерапия, даволаш машқлари ва уқалашдан фойдаланиш дори терапияси билан бирга биринчи навбатда РА бўлган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган даволаш ва реабилитация тадбирларидан ташкил топган пирамиданинг асосини ташкил этади.

Шуни таъкидлаш керакки, номедикаментоз усулларнинг самарадорлигини баҳолаш деярли кутбсиз характерга эга ва турли терапевтик йўналишлар вакиллари ўртасида қизгин мунозараларга сабаб бўлади. Бу физиотерапиянинг терапевтик таъсири платсебо (ПЛ) билан таққосланадиган рандомизирланган бошқариладиган тадқиқотларни (РКТ) ташкил қилишнинг мураккаблиги билан боғлиқ. Аммо далилларга асосланган тиббиётнинг асосини платсебо назорати остида олиб бориладиган тадқиқотлар ташкил этади ва муайян тиббий ара-

лашувнинг терапевтик таъсири тўғрисидаги фикри шаклланади [2,17].

Иқлимтерапия (иқлим + грекча терапия да-волаш) - маълум бир минтақанинг метеорологик омиллари ва иқлим хусусиятлари таъсирдан терапевтик ва соғломлаштириш мақсадларда фойдаланиш бўлиб, бунда тиббий климатология, климатофизиология ютуқлари асосида ва клиник маълумотлар ҳисобга олинган ҳолда амалга оширилади. Климатотерапиянинг бошқа даволаш усуллари билан фарқи шундаки, иқлим омиллари инсон танаси учун табиий таъсирланувчи бўлиб, бунга жавобан эволюция жараёнида турли хил тартибга солиш механизмлари ишлаб чиқилган: терморегуляция тизими - совутишга ва ҳаддан ташқари қизиқ кетишга жавобан гистамин ишлаб чиқариш билан боғлиқ бўлган нейрогуморал тартибга солиш механизмлари, ва ҳоказо. Бу климатотерапияни организмнинг ҳаётий фаолиятини рағбатлантиришнинг биологик асосли воситаси бўлиб ҳисобланади. Таъсир асосида умумий физиологик (носпесифик) ва патогенетик (махсус) механизмлар ётади [16,17].

«Ситора ва Мохи-Хоса» бу иқлимий санаторий бўлиб, Бухородан 9 км шимолда, гўзал паркда, денгиз сатҳидан 275 м баландликда жойлашган. Бухоро амирининг собиқ ёзги саройи биноларида жойлашган бўлиб, Бухоронинг иқлим хусусиятлари Байрам Али зонаси билан деярли бир хил ва буйрак касалларини даволаш учун иқлимий курортларга қўйиладиган талабларга жавоб беради. Апрельдан октябргача Бухорода ўртача мавсумий ҳарорат 22,9 (Байрам Алида, 23,1), кунлик ҳарорат ўзгаришларининг ўртача мавсумий амплитудаси 14,5 (Байрам Алида, 15,7). Ўртача мавсумий нисбий намлик 39% (Байрам Алида 38%), шамолнинг ўртача мавсумий тезлиги 3,7 м/с (Байрам Алида 2,7м/с). Ёзнинг максимал ҳарорати ўртача нисбий намлик 20% бўлган 45 ° га этади. «Ситораи Мохи-Хоса» санаторийсининг иқлими даволаш мавсуми (майдан сентябргача), юқори инсоляция, қуруқ ҳаво, юқори ҳарорат билан ажралиб туради. Бухорода 20 даражадан юқори ҳаво ҳарорати 5 майдан 17 сентябргача, яъни 131 кун, Байрам-Али эса 147 кун давомида кузатилади. Бухорода ёзда ўртача нисбий намлик 39% ни ташкил этади (энг кўпи январда - 64% ва июлда минимал -17%), Байрам эса Али -36%. Бухорода илиқ мавсумда шамолнинг ўртача тезлиги 4 м / с ни ташкил қилади. Санаторий ҳудудида йиллик ёғингарчилик 35 мм, майдан сентябргача атиги 19 мм ёғингарчилик бор. Бухорода ёзда асосий об-ҳаво 1-синф (қуёшли, жуда иссиқ ва қуруқ) ва 2-синф (қуёшли, иссиқ ва қуруқ) бўлиб ҳисобланади. Июл ойида 1-синф об-ҳавоси ўртача 22 кун, Байрам-Алида эса бу об-ҳаво июлда ойига ўртача 26 кун кузатилади. Дам олиш масканининг асосий даволовчи омил иқлим иссиқ ва жуда қуруқ об-ҳавонинг устунлиги билан ажралиб туради [4, 14].

СБК билан оғриган беморларни сурункали гломерулонефрит (СГ) фонида реабилитация қилиш климатотерапияга асосланган [6,8]. Энг кўп мос келувчи чўлларнинг иқлимий курортлари бўлиб ҳи-

собланади, бу санаторийларнинг қуруқ ва иссиқ ҳавоси терлашни кучайтиради. Тер билан биргаликда азот метаболизмининг оралиқ маҳсулотлари ҳам ажралиб чиқади, бу эса буйраклар фаолиятини осонлаштиради. Бундай тушириш туфайли буйрак қон оқими яхшиланади, коптокча филтрация даражаси (КФТ) кучаяди ва сийдик синдроми пасаяди. Буйраклар фаолияти яхшиланганлиги туфайли қон плазмасининг электролитлар таркиби тикланади [1,15]. Буйракларнинг чиқарувчи функциясини ошиши орқали қон босими пасаяди, юрак фаолияти яхшиланади. Натрий хлор (20 г / л) билан ўтирадиган ёки умумий ҳаммомлардан фойдаланиш мумкин; сув ҳарорати 37-38 ° С бўлган кун ора, жами 8-10 муолажа қабул қилиниши мумкин. Уларнинг таъсири остида буйрак функцияси сезиларли даражада яхшиланади, сийдик кислотасининг клиренси ошади, сийдик миқдори кўпаяди, бу эса урат тузларининг организмдан чиқарилишини кўпайишига олиб келади. Ушбу ванналар йўлдош касалликларга эга беморларга ҳам кўрсатилади: юрак ишемик касаллиги, гипертония, липид алмашинуви бузилиши.

Биринчи муолажа тахминан 20 дақиқа давом этади, сўнгра машғулотлар давомийлиги ҳар кун 10 дақиқага кўпайтирилади ва пулс, қон босими ва тана вазнининг назорати остида индивидуал сезувчанликка қараб 40-60 дақиқача оширилади. Ҳафтада бешдан ортиқ муолажа ўтказилмайди. Иссиқ иқлим шароитида даволаш организмни десенсибилизациялашга ва буйрак тизими захираларини сафарбар қилишга қаратилган патогенетик усул ҳисобланади.

Иқлимнинг бемор танасига таъсири ўзига хосдир. Шу билан бирга, турли иқлим омилларининг одамларга таъсири жуда кўп умумий хусусиятларга эга, чунки уларнинг барчаси асосий биологик жараёнларнинг бориши-терморегуляция, иссиқлик алмашинувини ўзгартиради. Муайян иқлим шароитида бўлиш танадаги жисмоний омиллар таъсирига реакцияларда маълум бир стереотипини ривожлантиради. Шунинг учун иссиқ иқлимли жойларга кўчиб ўтишда стереотип ўзгариши билан бирга патологик реакциялар йўқолиши мумкин. Иссиқ иқлим ҳам организмнинг реактивлигини ўзгартириш хусусиятига эга [4,11]. Иссиқ иқлимнинг буйрак усти беши тизимига таъсири баъзи физиологик жараёнларнинг ўзгаришига олиб келади. Термал нурланишдан ташқари, муҳим қуёш нурланиши терига ва асосий тўқималарга фотохимёвий ва кимёвий таъсир кўрсатади, бу бутун танага таъсир қилади. Ўзбекистоннинг иқлим минтақаларида ҳаво ионизатсияси катта аҳамиятга эга бўлиб, оксидланиш-қайтарилиш жараёнлари, қон томир тонуси ва иммунологик реакциялар ўзгаришига олиб келади. Иқлимнинг бундай хилма-хиллиги ва унинг алоҳида таркибий қисмлари унинг барча даволовчи хусусиятларидан мақсадга мувофиқ фойдаланиш зарурлигини тақозо этади. «Ситораи Мохи-Хоса» санаториясида климатотерапия пайтида ултрабинафша нурлар таъсирида беморларнинг танаси десен-

сибилизациясига учрайди, бу касаллик жараёнини барқарорлаштириш ёки тугатишга ёрдам беради.

Тадқиқотимизда қуруқ иссиқ иқлим шароитида ревматоидли артрит ва анкилозловчи спондилоартрит касалликларида буйрак зарарланишини хавф омилларини ўрганиш ва унинг фаолиятини такомиллаштиришда реабилитация усулларининг самарадорлигини ўрганиш учун 125 юқоридаги патология беморлари текшириб, баҳоланди. Илмий тадқиқотнинг 1-босқичини ревматоидли артрит ва анкилозловчи спондилоартрит беморларида буйрак зарарланиши даражаси ва хавф омилларини ўрганиш бўлганлиги сабабли, барча беморлар буйрак зарарланиши ва буйрак зарарланишисиз гуруҳларига, касалликнинг давомийлиги, фаоллиги ва беморлар ёшига кўра бир неча гуруҳларга бўлиниб, буйрак зарарланиши кўрсаткичлари қиёсланди. Ишнинг 2 босқичида буйрак зарарланиши аниқланган РА ва АС беморларда стандарт даво ҳамда стандарт даво + УЗТ, ЛФК (УТТ, ДЖМ) ва массаж физиотерапия ва “Ситораи Мохи-Хосса” санатор-курорт даволаш муассаси иқлимтерапиясининг таъсири таққосланган ҳолда ўрганилди. Тадқиқотлар 10 ой мобайнида ўтказилди. СБК ташхисини қўйишда касаллик диагностика маркерлари таҳлили 3 ой давомида такрор ўтказилди.

Илмий тадқиқотимиз доирасида даволаш терапиясидан сўнг физик, механик ва иқлим факторлари – УТТ, ДЖТ, уқалаш ва санатор-курорт даволаш РА касаллиги асосий клиник белгиларнинг аҳамиятли яхшиланишига сабаб бўлди. Беморлар умумий аҳволи яхшиланди, эрталабки қарахтлик давомийлиги қисқарди, оғриқлар интенсивлиги пасайиши кузатилди ( $p < 0,01$ ). Яхшиланиш таъсири одатда, 5-7 муолажадан сўнг бошланиб, даволанишнинг охирида кучайиб борди. Ижобий таъсир I, II фаоллик даражасида III фаоллик нисбатига нисбатан қисқа муддатдан сўнг намоён бўлди. Бизнинг тадқиқотда реабилитацион муолажалардан сўнг ҳаракатда ва пальпацияда 86% беморларда кузатилди. Маҳаллий яллиғланиш фаоллигининг камайиши 62% беморларда аниқланиб, бу бўғимларда экссудатив жараёнларнинг пасайишидан далолат беради. Беморларда эрталабки қарахтлик 96% га пасайди. Кўпгина беморларда зарарланган бўғимлар функцияси экссудатив жараёнларнинг пасайиши ва йўқолиши ҳисобидан (78%) оғриқ контрактураларининг пасайиши (59%) кузатилди.

ХОТИМА. Комплекс равишда олиб борилган реабилитация табиатан мураккаб бўлиб, юқори фаолликни максимал даражада пасайишига ва касаллик кўзғалиши олдини олишга, шунингдек касалликнинг асосий аломатларини йўқ қилишга қаратилган. Иқлимтерапия фонида комплекс даволаш усулларидан фойдаланиш касаллик фаолиятининг клиник кўринишлари оғирлигини пасайишига олиб келди. Беморларнинг клиник ҳолатини баҳолаш учун бундай асосий кўрсаткичларга кўра ВАШ бўйича оғриқнинг интенсивлиги, эрталабки қарахтлик давомийлиги, ВАШ бўйича касалликнинг оғирлиги ва жисмоний машқлар ёрдамида даволашнинг аф-

залликлари ишончли қийматларга эга бўлиб ҳисобланади. Яллиғланишнинг ўткир фазаси лаборатор кўрсаткичлари, шу жумладан ЭҚТ, С-реактив оқсил, гемоглобин, ревматоид омил титри, жисмоний реабилитация усулидан қатъий назар бир хил қиймат чегарасида ўзгарган.

### Адабиётлар

1. Насонов, Е. Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - С 39.
2. Сухарева МЛ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ, Агасаров ЛГ. Проблемы применения принципов доказательной медицины в медицинской реабилитации ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):564-7
3. Пономаренко/ Г. Н. Библиография Медицинская реабилитация [Электронный ресурс]: учебник - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. -С 196-203
4. Ветитнев А.М., Войнова Я.А. Организация санаторно-курортной деятельности: учебное пособие / А.М. Ветитнев, Я.А. Войнова. — М.: Федеральное агентство по туризму, 2014. — 272 с.;
5. Григорьева В.Д. Медицинская реабилитация больных с воспалительными заболеваниями суставов. В кн.: Медицинская реабилитация: Рук-во в 3-х т. Под ред. В.М. Боголюбова. Москва - Смоленск, 2007 ;т. 2: 207-76.
6. Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Jul;13(7):443-8
7. Clauw DJ, Essex MN, Pitman V, Jones KD. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad Med.* 2019 Jan 31:1-14.
8. Vliet Vlieland TP, Pattison D. Non-drug therapies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(1):103-116.
9. Gossec L, Dougados M. Do intra-articular therapies work and who will benefit most?. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(1):131-144.
10. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and british health professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(9):1167-1169.
11. Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(1):27-42.
12. Jakobi JM, Dempsey JA, Hellsten Y, Monette R, Kalmar JM. On the horizon of aging and physical activity research. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020;45(2):113-117.
13. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(8):1072-1077.
14. Vliet Vlieland T.P.M., van den Ende C.H. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Cur Opin Rheumatol* 2011;23.
15. Болтаев К.Ж., Ахмедова Н.Ш., Махмудова Л.И. Особенности изменения показателей тромбоцитарного гемостаза у больных с хроническими поражениями почек//Проблемы биологии и медицины. – 2015. - № 4. – С. 37.
16. Шаджанова Н.С., Эгамова С.Қ. Факторы риска острого инфаркта миокарда у больных молодого и среднего возраста// Журнал “Новый день в медицине”. – 2019. - № 2 (109). - С. 330 – 334.
17. McEntegart A, Morrison E, Capell HA, et al. Effect of social deprivation on disease severity and outcome in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(7):410-413.

---

## РЕВМАТОЛОГИК КАСАЛЛИКЛАР БУЙРАК ЗАРАРЛАНИШИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА

**ИҚЛИМТЕРАПИЯ АҲАМИЯТИ** (адабиётлар шарҳи ва шахсий изланишлар)

Наимова Ш.А.

*Тадқиқотда ревматоид артрит (РА) ва анкилозловчи спондилоартрит (АС) билан оғриган беморларда буйрак шикастланиши билан кечганда реабилитация муолажалари амалга оширилган. Барча мамлакатларда бўғимларнинг сурункали яллиғланиш касалликлари қаторида ревматоидли артрит (РА) ва анкилозловчи спондилоартрит (АС) оқибатида касалланиш, ногиронлик қўрсаткичлари ортиши натижасида беморларнинг ишга яроқлилиқ им-*

*кониятлари пасайиб бормоқда. Меҳнатга лаёқатли РА ва АС билан оғриган беморларда ногиронликнинг сезиларли ва юқори даражада тарқалиши, миллий соғлиқни сақлашни ташкил этишининг ўзига хос хусусиятларини инобатга олган ҳолда, бўғимларнинг структуравий ўзгаришига қаратилган янги технологияларини ишлаб чиқишга ва энг яхши жаҳон тажрибаси каби замонавий комплекс реабилитация чора-тадбирларини ишлаб чиқишни тақозо этади.*

**Калит сўзлар:** ревматоидли артрит, анкилозловчи спондилоартрит, яллиғланиш, буйрак зарарланиши, сурункали буйрак касаллиги, реабилитация, иқлимтерапия, ультратовуш терапия



## КОМОРБИД ПАТОЛОГИЯЛАР БИЛАН РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТДА ҲАЁТ СИФАТИНИНГ ЎЗГАРИШИ

Наимова Ш.А., Шаджанова Н.С.

## ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ РЕМАТОИДНОМ АРТРИТЕ С КОМОРБИДНЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ

Наимова Ш.А., Шаджанова Н.С.

## CHANGES IN THE QUALITY OF LIFE IN RHEMATOID ARTHRITIS WITH COMORBID PATHOLOGIES

Naimova Sh.A., Shadjanova N.S.

Бухоро давлат тиббиёт институту, Ўзбекистон

*В статье оцениваются частота и система встречаемости коморбидных заболеваний при ревматоидном артрите (РА). Несмотря на внедрение современных методов лечения, заболеваемость и инвалидизация ревматоидным артритом (РА) среди хронических воспалительных заболеваний суставов увеличивается во многих странах мира. В настоящее время выявление ряда заболеваний у больных РА называется коморбидностью и является актуальным вопросом среди всех ревматологов. Также в данных случаях особое значение имеет не отдельные заболевания, а общая тактика лечения больного РА с множественной патологией.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, коморбидность, мультиморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, качество жизни.

*The article evaluates the frequency and system of occurrence of comorbid diseases in rheumatoid arthritis (RA). Despite the introduction of modern methods of treatment, the incidence and disability of rheumatoid arthritis (RA) among chronic inflammatory diseases of the joints is increasing in many countries of the world. Currently, the identification of a number of diseases in patients with RA is called comorbidity and is a topical issue among all rheumatologists. Also, in these cases, not individual diseases are of particular importance, but the general tactics of treating a patient with RA with multiple pathologies.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, comorbidity, multimorbidity, cardiovascular diseases, quality of life.

Касалликларни ташхислаш ва даволаш усуллари такомиллашгани сари аҳоли ўртача яшаш давомийлиги ўсиб бормоқда, бироқ бунда бир неча касалликларга эга беиорлар сони ҳам ошмоқда. Бир неча касалликларни бўлган беморларни баҳоловчи турли хил нозологик атамалар мавжуд. Инглиз адабиётларида бу “коморбидлик”, “мультиморбидлик”, рус адабиётларида эса – “хамроҳ касалликлар”, “полипатия”, “полиморбидлик” атамалари ишлатилади. Бир неча касаллик билан оғриган беморни ҳар томонлама баҳолаган пайтда уларнинг бир-бирига ўзаро таъсирини инобатга олиниши керак. Бундай ҳолларда алоҳида касалликларни эмас, балки бир неча патологиялари бўлган беморни даволаш мақсадга мувофиқ бўлиб ҳисобланади [1,2].

Аҳоли орасида энг кўп учровчи касалликларидан бири ҳисобланган ревматоидли артрит - умумий популяцияда тахминан 1% частота билан юзага келади, аёллар эркакларникига қараганда 2,5 баробар кўпроқ касалланишади [3,4]. Кўпинча, РА 40 ёшдан 70 ёшгача бўлган даврда бошланади, касаллик ёш ортган сайин ортади [5]. РА ўзига хос хусусияти - бу янги бўғимлар ва бўғимдан ташқари тизимларни жалб қилиш билан патологик жараёни юзага келишига, беморларнинг тез ногиронлигига олиб келадиган қайтмас ўзгаришларнинг шаклланишига олиб келадиган, шунингдек, терапияга сезувчанликнинг пасайиши билан тавсифланган ривожланиб боровчи кечиси билан тавсифланади. [6,7]. Ревматик касалликлар билан оғриган аҳоли сонининг ортиши амалий соғлиқни сақлаш тизими учун

катта қийинчиликлар туғдиради. Кўп факторли келиб чиқиши, мураккаб ва охиригача тўлиқ тушунилмаган патогенези туфайли ревматоидли артрит (РА) тадқиқотчилар диққат марказида қолмоқда [8].

Ҳозирда РА ни даволашда замонавий дори-воситалари синтетик базисли яллиғланишга қарши дори-воситалари (БЯҚД) ва генно-инженерияли биологик дори-воситалари (ГИБД) ишлатилишига қарамай проспектив олиб борилган тадқиқотларга кўра, аҳамиятли ўзгармаган. РА касаллигида коморбид ҳолатларга бўлган қизиқиш РА беморларни мақсадга интилгунга қадар даволаш – Treat to target (T2T) нинг асосий нуқтаси ҳисобланган даволашнинг турини танлаш, унинг самарадорлиги ва хавфсизлиги, ремиссияга етиш имкониятидан келиб чиқиб, йиллар сайин ошиб бормоқда. А.В.Гордеев фикрига кўра, мультиморбидлик ҳолатни баҳоламасдан туриб, умумий организмга, хусусан РА да T2T стратегиясини тўлиқ амалга ошириб бўлмайди [9,10].

**Тадқиқот мақсади.** РА беморларда коморбидлик учраш даражаси ва тизимини ўрганиш ва ҳаёт сифатини баҳолаш.

**Тадқиқот усуллари.** РА ташхиси Америка Ревматология Ассоциацияси (ACR) 1987 йил диагностика мезонлари ва 2010 йил ACR/EULAR таснифи бўйича аниқланган. Оғриқ интенсивлиги 100 мм визуал аналогли шкала (ВАШ) ёрдамида баҳоланди. РА фаоллигини баҳолаш учун замонавий EULAR тавсияларига мувофиқ DAS-28 индексидан фойдаланилган. РА DAS-28 индекси <2,6 гача бўлганда касаллик ремиссия ҳолатида, DAS-28 <3,2 (3,2 <DAS-28 <5,1)

бўлганда ўртача фаолликда ва DAS-28 индекси >5,1 бўлганда касаллик фаоллиги юқори деб баҳоланди. Функционал синф куйидаги мезонларга асосан баҳоланди: I - ўз-ўзига хизмат қилиш, профессионал ва непрофессионал фаолият қобилияти сақланган; II - ўз-ўзига хизмат қилиш, касбий фаолият қобилияти сақланган; чекланган непрофессионал фаолият мавжуд; III - ўз-ўзига хизмат қилиш қобилияти сақланган, непрофессионал ва касбий фаолият имкониятлари чекланган; IV - ўз-ўзига хизмат қилиш, касбий ва нокасбий фаолияти чекланган.

**1-жадвал.**  
**РА беморлар хусусиятлари n=84**

Кўрсаткич	РА
Жинси: - аёл - эркак	69 % (84 тадан 58 тасида) 31 % (84 тадан 26 тасида)
Ёши, йиллар	51,9 ± 1,37 йил
Ўртача касаллик давомийлиги, йиллар	8,2 ± 0,48 йил
Касаллик давомийлиги: - 5 йилгача - 5-10 йил - 10 йилдан юқори	27,3% (84 тадан 23 тасида) 40,4% (84 тадан 34 тасида) 32,1% (84 тадан 27 тасида)
Рентгенография босқичи (Штейн-брокер бўйича): - 1- босқич - 2 - босқич - 3 - босқич - 4 - босқич	11,9% (84 тадан 10 тасида) 39,2% (84 тадан 33 тасида) 30,9% (84 тадан 26 тасида) 17,8% (84 тадан 15 тасида)
DAS – 28 индекси фаоллиги: - 1 - даража - 2 - даража - 3 - даража	22,6 % (84 тадан 19 тасида) 57,2 % (84 тадан 48 тасида) 20,2 % (84 тадан 17 тасида)
Функционал синф: - 1-синф - 2-синф - 3-синф - 4-синф	19,0 % (84 тадан 16 тасида) 38,1 % (84 тадан 32 тасида) 27,3 % (84 тадан 23 тасида) 15,4 % (84 тадан 13 тасида)
Тизимли белгилари: - Тизимли белгилари мавжуд* - Тизимли белгилари мавжуд эмас	28,6% (84 тадан 24 тасида) 71,4% (84 тадан 54 тасида)

**Изоҳ:** \* тизимли белгилар сифатида қайд этилган: ревматоидли туғунлар - 25% (24 тадан 6 таси), тери васкулитлари - 17,1% (24 тадан 4 таси), сенсомотор полинейропатия - 21,2% (24 тадан 5 таси), қуруқ синдром - 25,1% (24 дан 6 тасида).

Барча беморларда ўртача касалликнинг давомийлиги 3 йилдан 31 йилгача аниқланди. Тадқиқотга жалб қилинган беморларнинг ёши 28 ёшдан 63 ёшгача ва ўртача 51,9±1,37 ёшни ташкил этди. Кўпинча РА бўлган беморларда бўғимларнинг носимметрик зарарланиши, шу жумладан эрталабки қаракатлиқ, ҳаракат пайтида ва палпация пайтида оғриқ, зарарланган бўғимларда ҳаракат чекланиши ва шиш билан намоён бўлган бўғим синдроми кузатилди. Қўл ва оёқларнинг майда бўғимлари, билак ва тизза бўғимлари кўп ҳолларда зарарланган. Беморларнинг аксарияти (89,0%) полиартрит аниқланди. Шунингдек, кичик, ўрта, катта бўғимларнинг зарарланиши қайд этилди. Серопозитив РА 71 (84,5%) беморда учради. Патологик жараённинг клиник кенгайтирилган босқичи 31 (36,9%) беморда, клиник кечки босқичи - 18 (21,4%) беморларда қайд этилган. Кўпроқ нисбатда учраган II даражали РА фаоллигининг учраши (DAS – 28 индекси бўйича) 38 (45,2%) беморда ва I фаоллик даражаси эса - 19 (23%) беморда аниқланди. Эрозив артрит 33 (39,2%) беморда кузатилди. III рентген босқичи бўлган беморлар - 26 (30,9%) тани, IV рентген босқичи эса 15 (17,8%) тани ташкил этиб, II функционал синф билан - 32 (38,1%) бемор ва III функционал синф билан 23 (27,3%) беморда аниқланди (1-жадвал).

РА беморларини даволашнинг асосий мақсади касаллик фаоллигининг клиник белгиларини имкон қадар тезроқ пасайтириш ва асосий терапияни танлаш бўлиб ҳисобланди. Ушбу мақсадга ЯҚДВларни индивидуал танлаш, реологик коррекция ва зарарсизлантириш мақсадида инфузион терапия орқали эришилди. Кортикостероидлар билан пулс терапия 15 (14,2%) бемор қабул қилди. Бундан ташқари, бир неча беморлар қунига 5-15 мг дозада преднизолон қабул қилдилар. Барча беморларга базис терапия тавсия этилди. Цитостатик иммуносупрессантлар гуруҳининг дори-дармонларини асосан вицерал шаклдаги ва юқори даражадаги РА фаоллиги билан 72 бемор (85,7%) қабул қилди. Кўпинча метотрексат яхши таъсир ва юқори самарадорликка эга бўлганлиги туфайли ҳафтасига 5-15 мг дозада буюрилди. МТнинг ноҳўя таъсирини камайтириш мақсадида фолий кислотаси ишлатилди. Касалликнинг бутун даврида ЯҚДВни доимий қабул қилишда беморларнинг 88,1% (84 тадан 74 таси) куйидаги дориларнинг бирига муҳтож эди: ацеклофенак – 74 тадан 15 таси, диклофенак – 74 тадан 25 таси, кетопрофен – 74 тадан 9 таси, нимесулид - 74 дан 11 таси, мелоксикам -74 тадан 14 таси. Назорат гуруҳи сифатида Бухоро вилоятида яшовчи, мушак-скелет ва сийдик тизимининг патологиясиз 20 ёшдан 68 ёшгача (ўртача ёши 40,65 ± 12,06 ёш) 20 кишидан иборат кишилар танлаб олинди.

РА ва АС беморларининг функционал ҳолати Стенфорд соғлиқни баҳолаш сўровномаси (HAQ) ёрдамида баҳоланди. Сўровнома беморнинг кундалик фаолиятига тегишли бўлган саккизта саволлардан иборат (кийиниш ва ўзига хизмат қилиш, тик туриш, овқатланиш, юриш, гигиена, эришиш мумкин бўлган диапазон, ушлаш, умумий фаолият). Беморда

муайян ҳаракатларни бажаришда юзага келадиган қийинчиликлар 4 баллик тизимда баҳоланди:

- 0 - қийинчиликсиз бажарилади,
- 1 - озгина қийинчилик билан бажарилади,
- 2 - катта қийинчилик билан бажарилади,
- 3 - бемор учун бундай ҳаракатни амалга ошириш мумкин эмас.

Саккизта савол гуруҳининг ҳар бирида НАQ ни ҳисоблашда, ҳар бир гуруҳнинг максимал баллари тўпланди уларнинг ўртача арифметик қиймати ҳисоблаб чиқилган. Шундай қилиб, НАQ 0 дан 3 гача бўлган қийматларни қабул қилиши мумкин. НАQ индексининг муҳим минимал клиник ўзгаришларини даволашдан олдинги ва кейинги кўрсаткичлари фарқи қуйидагича баҳоланди: НАQ <0,22 балл – самара йўқ,  $0,22 \leq \text{НАQ} \leq 0,36$  – минимал самара,  $0,36 \leq \text{НАQ} < 0,80$  қониқарли самара, НАQ  $\geq 0,80$  балл – яққол самара деб қаралди.

Тадқиқот натижалари ва муҳокамаси. Ҳамроҳ касалликлар 78,6% беморларда аниқланди, улардан 52,4 % ида бир неча касалликлар билан келган коморбид ҳолатлар ташкил қилди.

Коморбид ҳолатлар тизимида етакчи ўринни кардиоваскуляр патология ташкил қилди (82,5 %). Шунингдек, 50,6 % беморларда артериал гипертензия ташкил қилди (1-расм). Кўпчилик беморларда (89%) РА ташхис қўйилгандан кейин ривожланган, 3% РА ташхиси қўйилгунга қадар ривожланиб, 4 % ида бўғим синдроми билан бирга намоён бўлган. Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) 27,6 % ни ташкил қилди, кўп ҳолларда II-III функционал синф зўриқиш стенокардияси аниқланди.

Иккинчи ўринда ошқозон-ичак тизими (ОИТ) патологияси ўрин олди – 78,5 %. Энг кўп ошқозон ва

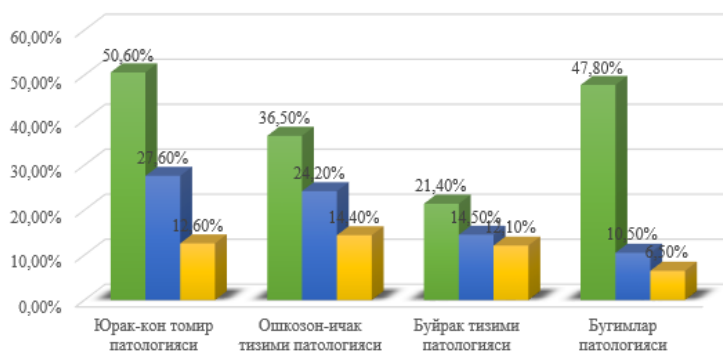
ўн икки бармоқли ичак касалликлари – 36,5% қайд этилди. ОИТ сурункали яллиғланиш касалликлари ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак эрозив ва ярали зарарланиши РА беморларини симптоматик ва базисли даволашда тўсқинлик қилувчи омил бўлиб хисизмат қилади. Шунини таъкидлаш керакки, РА гача 72,4 % ошқозон ва 12 бармоқли ичак яллиғланиш касаллиги бўлган беморлар, узоқ муддат 10мг\сут-кадан юқорироқ дозаларда ГКС қабул қилишган, бу эса доимий равишда протон помпа ингибитори дори воситаларини қабул қилишни тақозо этиб, умумий даволашга кетадиган сарф харажатнинг ошишига олиб келган. Вирусли гепатитнинг борлиги БЯҚД ва ГИБД дориларни тавсия қилишда муаммоларни юзага келтиради. Жигарнинг вирусли касалланиши 5,2 % ҳолларда аниқланди.

Остеоартрит (ОА) РА беморларнинг 47,8% , асосан 40 ёшдан юқори беморларда аниқланди. 70 % беморларда ОА РА бошланғич босқичидан 1-5 йил ўтиб ривожланган ва 65% ҳолларда иккиламчи хусусиятга эга бўлди. 6,5% ҳолларда РА подагрик артрит билан бирга келди.

РА беморларнинг ҳар тўртинчисида (24,8%) эндокрин патология аниқланди: 4,1 % беморларда – қандли диабет, 18,2% беморларда – сурункали аутоиммун тиреодит қайд этилди.

Сийдик айириш аъзолари муаммолари, бунда базис даволаш воситаларини тавсия этишда муаммо туғдирувчи ҳолатни юзага келтириб, 21,4 % беморларда аниқланди.

Нафас тизими касалликлари кам учради: 6 % бронхиал астма, 2 % упка сурункали обструктив касаллиги ташхис қўйилган.



1-расм. РА да коморбид патологияларнинг беморлар ёшига кўра учраши.

Беморлар ёши ва коморбидлик ҳолатига кўра 10 йиллик яшовчанликни баҳоловчи Чарльсон индекси ўртача кўрсаткичлари, иккала гуруҳ беморларда мос келди: 1 гуруҳда индекс 1 (2;3), 2 гуруҳда эса (2;4) ни ташкил қилди ( $p > 0,05$ ).

60 ёшгача беморлар орасидаги 10 йиллик яшовчанлик <20 % (Чарльсон индекси  $\geq 5$ ) 40 ёшгача беморларга нисбатан аҳамиятли юқорилиги аниқлан-

ди. (2,5% ва 13,6% мос равишда;  $p < 0,05$ ), бу эса ёш улўлангани сари коморбид касалликлар ортишини тасдиқлайди. Шунингдек, ушбу индекс қиймати ва беморлар ёши орасидаги корреляция статистик ишончли қийматга эришилди. ( $r = 0,58$  1 гуруҳда ва  $r = 0,79$  2 гуруҳда;  $p < 0,05$ ). Чарльсон индекси ва РА давомийлиги қийматлари орасида боғлиқликлар аниқланмади ( $r = 0,18$  и  $r = 0,21$  мос равишда).

Коморбид патологиялари бўлган ва бўлмаган РА беморларда НАҚ сўровнома барча шкаллари буйича ҳаёт сифати баҳоланди. Ҳаёт сифати коморбид патология аниқланган гуруҳда пастлиги аниқланди. НАҚ сўровномаси кўрсаткичларининг аҳамиятли  $1,23 \pm 0,16$  дан  $1,44 \pm 0,35$  гача ёмонлашиши ( $p < 0,05$ ) кузатилди. РА беморлари ҳаёт сифати яхшилашда даволаш чора тадбирларини комплекс равишда белгилашни тақозо этди. Реабилитация ва даволаш курсидан сўнг ўртача шишган бўғимлар сони (ШБС) асосий гуруҳида 4,2 дан 2,6 ( $p < 0,05$ ) гача, назорат гуруҳида 4,5 дан 2,8 ( $p < 0,05$ ) гача пасайди. Оғриган бўғимлар сони (ОБС) шишган бўғимлар сонига ўхшаб ўзгариши аниқланди. Кузатув гуруҳидаги ОБС палпация ва ҳаракатда 4,8 дан 2,7 ( $p < 0,05$ ) гача пасайди, назорат гуруҳида 4,4 дан 2,9 ( $p < 0,05$ ) гача ўзгариши кузатилди. Бемор суммар умумий аҳволи DAS 28 индекси бўйича  $3,3 \pm 0,7$  дан  $2,3 \pm 0,8$  гача, таққослаш гуруҳида  $3,5 \pm 1,1$  дан  $2,7 \pm 1,0$  ( $p < 0,05$ ) гача пасайди. РА беморларида умумий аҳолининг яхшиланиши кузатув гуруҳида аҳамиятга эга бўлган қиймат ( $p < 0,05$ ) да эрталабки қаракат кўрсаткичларининг 86,15 дан 54,17 мин.гача пасайиши (таққослаш гуруҳида 93,18 дан 59,16 мин.гача) натижасида кузатилган ҳаракат фаоллигининг ортишида намоён бўлди.

**Хулосалар.** Шундай қилиб, РА беморларда коморбид ҳолатлар юқориликча қолмоқда. Коморбид патологиялари тизимида олдингидек, артериал гипертензия, ошқозон-ичак тизими касалликлари, буйрак патологияси ва остеоартрит касалликлари етакчилик қилмоқда. Коморбид патологияларнинг мавжудлиги РА кечиш хусусиятига таъсир қилади, бу эса базис дори воситасини танлашни қийинлаштиради ва табиийки, унинг самарадорлигини пасайтиради. Шунингдек, 60 ёшдан ошган РА беморлар орасида коморбид патологияларнинг учраш даражаси юқорилиги ва бу уларнинг НАҚ сўровнома асосида баҳоланган ҳаёт сифати кўрсаткичларининг ифодаланганлиги беморларни эрта назоратга олиш, коморбид касалликларни ўз вақтида ташхислаб керакли базис даволашни талаб этади.

#### Адабиётлар

1. Верткин АЛ, Румянцев МА, Скотников АС и др. Коморбидность. Вестник семейной медицины. 2011;(3):40–7.
2. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научнопрактическая ревматология. 2014;52(4):362–5.
3. Voers M, Dijkmans B, Gabriel S, et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting

cardiovascular comorbidity. Arthritis Rheum. 2004 Jun;50(6):1734–9. doi: 10.1002/art.20306

4. Ward MM. Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study design? Arthritis Rheum. 2001 Jun;44(6):1467–1469.

5. Мясоедова ЕЕ. Роль традиционных факторов риска, хронического аутоиммунного воспаления и фармакотерапии в развитии кардиоваскулярных нарушений при ревматоидном артрите. Вестник Ивановской медицинской академии. 2013;18(1):57–64.

6. Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(3):283–9

7. Boltayev K.J. Comparative Indicators of Iron Metabolism and Hematopoietic Trace Elements in Healthy Individuals, Depending on Gender and Place of Residence // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2020. – № 10 (11). – P. 848-851.

8. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowsoon CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2005; 52:722–32.

9. Sulaymonova G.T. The influence of deficiency of microelements in children with bronchial hyperreactivity // Vol. 10, Issue 4, April 2020. –P. 846-853.

10. Charlson ME. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987;40(5):373–83.

#### КОМОРБИД ПАТОЛОГИЯЛАР БИЛАН РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТДА ҲАЁТ СИФАТИНИНГ ЎЗГАРИШИ

Наимова Ш.А., Шаджанова Н.С.

*Мақолада ревматоид артрит (РА) касаллигида коморбид ҳолатлар учраш даражаси ва тизими баҳоланган. Даволашнинг замонавий усуллари тадбиқ этилганига қарамай дунёнинг кўпгина давлатларида бўғимларнинг сурункали яллиғланиш касалликлари қаторида ревматоидли артрит (РА) оқибатида касалланиш ва ногиронлик кўрсаткичлари ортиб бормоқда. Ҳозирда РА беморларида бир неча касалликлари аниқланиш ҳоллари коморбодлик деб аталиб, барча ревматологик мутахассислар орасида долзарб муаммо бўлиб ҳисобланади. Шунингдек, бундай ҳолларда алоҳида касалликларни эмас, балки бир неча патологияси аниқланган РА беморни умумий даволаш стратегияси алоҳида аҳамиятга эга бўлиб ҳисобланади.*

**Калит сўзлар:** ревматоидли артрит, коморбидлик, мультиморбидлик, ҳамроҳ касалликлар, юрак-қон томир касалликлари, ҳаёт сифати.





**ЯЛЛИҒЛАНИШ ЦИТОКИНЛАРИНИНГ ОСТЕОАРТРИТ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИГА ТАЪСИРИ**

Рамазанова Н.А.

**ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА**

Рамазанова Н.А.

**INFLUENCE OF INFLAMMATORY CYTOKINES ON THE CLINICAL FEATURES OF OSTEOARTHRITIS**

Ramazanova N.A.

Тошкент тиббиёт академияси

*Остеоартроз (ОА) представляет собой сложное гетерогенное заболевание с несколькими этиологическими факторами поражающее все суставы. При ОА хроническое вялотекущее воспаление приводит к развитию заболевания. Воспаление приводит к деструкции сустава в связи с воздействием цитокинов. В этой статье исследуется влияние системных воспалительных цитокинов на течение ОА.*

**Ключовые слова:** остеоартроз; IL-1; IL-6;

*Osteoarthritis (OA) is a complex, heterogeneous disease with several etiologies that affect all joints. Inflammation is one of the parts of the OA and various pro-inflammatory cytokines are produced from joint cells. Produced pro-inflammatory cytokines are involved in the destruction of joint cartilage and severe pain. This article discusses how systemic anti-inflammatory cytokines affect OA duration and clinical features.*

**Keywords:** osteoarthritis; IL-1; IL-6;

Остеоартрит (ОА) тоғай тўқимасининг дегр-  
дацияси, субхондрал суяк тўқимасининг ре-  
моделланиши, эктопик суяк ҳосил қилувчи, мениск,  
бойлам ва пайларнинг шикастланиши, ҳамда сино-  
виал парданинг яллиғланиши каби бутун организм  
бўғимларини зарарлайдиган касаллик сифатида  
қаралади. ОА клиникаси сурункали оғриқ, бўғим  
функциясининг бузилиши ва ҳаракат чекланиши  
каби белгилар билан намоён бўлади. ОА кўп сонли  
патологик белгилар асосида синовиал-яллиғлани-  
шли фенотип, остеопоротик фенотип, бўғим тоғай-  
ининг дегр-дация фенотиби ва метаболик фенотип  
каби турли фенотипларга бўлинади [1].

Ван Спил ва Кубасова О.ларнинг айтишларича,  
ҳозирда бутун дунё аҳолисининг 240 млндан ор-  
тиғи ОА билан касалланган. Касаллик ўртача 55 ёш-  
дан бошланиб, беморлар 26 йилгача ОАдан азият  
чекишади, ҳамда бу ўртача умр кўриш ёши ортиши  
билан бирга ўсиб боради [2].

ОА анъанавий тарзда бўғимларнинг яллиғла-  
нишсиз дегенератив касаллиги сифатида қаралсада,  
яллиғланиш медиаторлари бўғим хужайраларидан  
ишлаб чиқарилиши ва касалликнинг патогенези-  
да иштирок этиши мумкинлиги илгари сурилади.  
Бироқ, яллиғланиш жараёни кўп йиллардан буён  
ОАнинг патогенетик ривожланишида эътибордан  
четда қолмоқда.

IL-6 миқдори турли яллиғланиш жараёнлари-  
да ва суяк резорбцияларида ҳам ошади. Бироқ, юқо-  
ри дозада IL-6 инфузия қилинганда яллиғланиш  
симптомларини намоён қилмайди, аммо бошқа ял-  
лиғланиш медиаторларининг синтезини камайти-  
ради, ҳамда жигарда ўткир фаза оқсиллари яъни,  
С-реактив оқсил ишлаб чиқарилишини стимулла-  
йди. Бундан ташқари, ОА беморларининг озиши оқи-  
батади, тизимли энгил даражадаги юқори миқдор-

ли С-реактив оқсил ва IL-6 миқдорининг камайиши  
ва бу ОА белгиларининг энгиллашишига ва касал-  
лик ҳуружининг олдини олишига олиб келиши мум-  
кин. Бу биокимёвий ўзгаришлар ОА белгиларини  
камайтириш учун вазн йўқотишнинг механик аф-  
залликларини ифодалайди.

**Мақсад:** яллиғланиш цитокинларининг остео-  
артрит клиник хусусиятларига таъсири

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқот 2019-2021 йил-  
ларда Тошкент тиббиёт академияси ревматология  
ва кардиоревматология бўлимларига ётқизилган  
ОА билан оғриган 80 нафар беморни ўз ичига олди.  
Тадқиқотда 45 ёшдан ошган, тизза ва тос-сон бўғи-  
ми ОА билан оғриган беморлар иштирок этишди.  
Иккиламчи ОА билан оғриган, бошқа ревматик ка-  
салликлардаги бўғим синдроми мавжуд ва руҳий но-  
стабил беморлар ушбу тадқиқотда иштирок этиш-  
мади. Беморлар 2 гуруҳга бўлинди: биринчи гуруҳ  
60 нафар анамнезида травма олмаган, тана масса  
индекси нормадан юқори бўлган, метаболик син-  
дром (II тип қандли диабет, семизлик, гипертония  
касалиги) белгилари яққол ифодаланган ОАли бе-  
морлардан, иккинчи гуруҳ 20 нафар соғлом ишти-  
рокчилардан иборат бўлди.

*Оғриқ интенсивлиги ва функционал бузилишлар-  
ни аниқлаш.* Барча беморлар кундалик фаолияти да-  
вомидаги оғриқ ва функционал бузилишларни баҳо-  
лайдиган WOMAC саволномасида иштирок этишди.  
Охирги 3 кун кундалик фаолият давомидаги оғриқ  
интенсивлиги, қарахтлик ва функционал бузили-  
шлар 10лик визуал аналогли шкала ёрдамида баҳо-  
ланди.

*ОА ва назорат гуруҳида лаборатор кўрсат-  
кичлар миқдорини аниқлаш.* Иккала гуруҳ қатнашчи-  
ларидан олинган веноз қон центрифугаланди ва қон  
зардоби ажратиб олинди. Ўткир фазали синамадан

C-реактив оқсил, қонда эритроцитлар чўкиш тезлиги аниқланди. Зардобдаги IL-1, IL-6 миқдори иммунофермент анализ (ИФА) ёрдамида аниқланди.

**Рентгенологик текширув.** ОАли беморларнинг иккала тизза бўғими олд-орқа проекцияда рентген текшируви ўтказилди ва Келлгрэн-Лауренс бўйича таснифланди.

**Статистик тахлил.** ОА ва назорат гуруҳи ўртасида олинган параметрик ўзгарувчан қатор учун статистик тахлилни ўтказишда t-student статистик тахлилидан фойдаланилди. Нопараметрик натижаларнинг статистик тахлили учун Вилкоксон статистик тестидан фойдаланилди.

**Натижалар.** ОАли беморларнинг 8 нафари эркалар (13%), 52 (87%) нафари аёллардан иборат бўл-

ди. Беморларнинг ўртача ёши  $61 \pm 0,49$  га, назорат гуруҳидаги иштирокчиларнинг ўртача ёши  $59,21 \pm 7,17$  тенг бўлди ва статистик фарқ аниқланмади ( $p=0,804$ ). Асосий гуруҳда ўртача тана масса индекси (ТМИ) $>30$  кг/м<sup>2</sup> га, назорат гуруҳида ТМИ $>27$ кг/м<sup>2</sup> га тенг бўлди. Беморларнинг 76% гонартроздан, 24% коксаартроздан азият чекишган. Беморларнинг барчасида шикастланган бўғим оғриғи ўртача 68,6 ой (медиана-60 ой, мин-12; мах-96 ой) давом этган.

**Функция бузилиши ва оғриқ характери.** ОАли беморларда ўртача WOMAC шкаласида оғриқ  $11,2 \pm 2,35$  га, қарахатлик  $4,20 \pm 2,26$  га, функционал бузилишлар  $42,55 \pm 15,23$  га тенг бўлди.

### 1-жадвал

#### Яллиғланиш цитокинларининг кўрсаткичлари

Катталиклар	ОАли беморлар			Назорат гуруҳи			p
	М	м	n	М	м	n	
IL-1β	33,78	30,59	60	21,08	2,61	20	0,61
IL-6	6,55	2,61	60	4,51	0,96	20	0,465

IL-1β миқдори асосий гуруҳда ошган бўлсада, бу кўтарилган миқдор статистик аҳамиятга эга бўлмади. IL-6 миқдори ҳам назорат гуруҳига солиштирилганда деярли аҳамиятга эга ўзгариш кузатилмади (Жадвал№1, Фиг. №3).

Бизнинг тадқиқотимизда кўтарилган IL-6 миқдори ОАда остеофит ривожланишининг юқори хавфини келтириб чиқариши мумкинлиги аниқланди ( $p<0,05$ ). IL-6 миқдори тизза ОАзининг рентгенологик босқичлари билан боғлаб ўрганилганида, рентгенологик III босқич беморларида IL-6 миқдори энг

юқорилиги, I босқич беморларида эса энг пастлиги аниқланди (Фиг. №2). яна шуни таъкидлаш жоизки, беморларда анаънавий даво фониди IL-6 миқдори узок вақт турғун баландлиги сақланганлиги кузатилди.

Асосий гуруҳимизда рентген босқичларида оғриқ интенсивлиги ВАШ шкаласи бўйича ўрганилганда энг юқори кўрсаткич рентгенологик III босқич беморларида юқорилиги аниқланди ва бу кўрсаткич мос равишда жадвал №2 ва фигура№1 да келтирилган.

### 2-жадвал

#### Рентген босқичларида оғриқ интенсивлигининг ВАШ бўйича кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Рентген босқичлар (M±m)			
	I	II	III	p
Оғриқ интенсивлиги ВАШ бўйича	4,3±0,25	6,20±0,37**	8,65±1,09***	P<0,0001 P<0,001** P<0,041***

**Натижалар муҳокамаси.** ОАли беморларда ва сичқонларда ўтказилган тадқиқотларда IL-1β миқдори баландлиги аниқланган бўлсада, ревматоид артритдагидек жуда юқори даражада ошмаслиги ўз тасдиғини топган. Бир нечта тадқиқотларда, ОА беморларида IL-1β миқдори ошиши ва тизза ОАзининг хавф предиктори бўлиши мумкинлиги таъкидланган. Бундан ташқари IL-1β рецептор антогонистининг плазмадаги миқдори ОАнинг рентгенологик даражаси билан боғлиқлиги аниқланган, ушбу цитокин бўғим яллиғланишига нисбатан эндоген яллиғланишга қарши оқсил сифатида ишлаб чиқарилиши ҳам мумкин. Ҳақиқатда кўпчилик тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, ОА ҳайвон моделида ўрганилганида, IL-1β бўғим тоғайини деградициялайди, суякни резорбциялайди ва касалликнинг ривожланишига олиб келади. Бундан ташқари, IL-1β

ва IL-бнинг паст даражадаги туғма продукцияси қариликда ОА ривожланмаслигига сабаб бўлиши мумкин [5].

ОАнинг дастлабки босқичларида синовиал суюқликдаги яллиғланиш жараёни ва қон зардобдаги юқори миқдордаги IL-1β ОА патогенезида муҳим рўл ўйнашини кўрсатади. Бизнинг тадқиқотимизда ҳам, назорат гуруҳига нисбатан IL-1β миқдорининг ОА беморларида баландлиги тасдиқланди. 1β ва IL-6 каби яллиғланиш медиаторлари бўғим тоғайининг деструкциясига олиб келади ҳамда оғриқ интенсивлиги билан мусбат корреляцияга эга.

**Хулоса.** ОАли беморларда яллиғланиш цитокинлари ҳисобланадиган IL-1β ва IL-бнинг юқори даражадаги миқдори ОАнинг рентгенологик босқичларининг ривожланишига ва оғриқ интенсивлигининг баланд бўлишига сабаб бўлади. IL-6 цитокинидан ОА

ривожланиши учун потенциал янги маркёр ва касалликнинг оқибатини башорат қилишда фойдаланиш мумкин. Бундан ташқари IL-6 нинг ОА кечишидаги ўрнини таъкидлаш мақсадида IL-6 ингибиторларини қўллаш орқали янада яхшироқ тушунишга ёрдам бериши мумкин. Демак, семизлик сурункали равишда паст даражадаги яллиғланиш цитокинларини ишлаб чиқарилишини стимуллайдиган, ҳамда ОА касаллигини ривожланишига туртки бўладиган омил экан.

#### Адабиётлар:

1. Yumei Cao, Su'an Tang, Changhai Ding. Inflammatory phenotype of osteoarthritis and its potential therapy. *Rheumatology and Autoimmunity*, Volume 1, issue 2 doi <https://doi.org/10.1002/rai.1208>
2. Van Spil WE, Kubassova O, Boesen M, Bay-Jensen AC, Mobasheri A. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem Pharmacol.* 2019 Jul;165:41-48. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.037. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30831073.
3. S.C.M. van Dalen, A.B. Blom, A.W. Slöetjes, M.M.A. Helsen, J. Roth, T. Vogl, F.A.J. van de Loo, M.I. Koenders, P.M. van der Kraan, W.B. van den Berg, M.H.J. van den Bosch, P.L.E.M. van Lent,
4. S.C.M. van Dalen, A.B. Blom. Interleukin-1 is not involved

in synovial inflammation and cartilage destruction in collagenase-induced osteoarthritis, *Osteoarthritis and Cartilage*, Volume 25, Issue 3, 2017, Pages 385-396, ISSN 1063-4584, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.09.009>.

5. Goekoop RJ, Kloppenburg M, Kroon HM, Frolich M, Huizinga TW, Westendorp RG, et al. Low innate production of interleukin-1 and interleukin-6 is associated with the absence of osteoarthritis in old age. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:942-7

#### ЯЛЛИҒЛАНИШ ЦИТОКИНЛАРИНИНГ ОСТЕОАРТРИТ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИГА ТАЪСИРИ

Рамазанова Н.А.

*Остеоартрит (ОА) мураккаб, гетероген ва барча бўғимларни шикастлайдиган бир нечта этиологияга эга касалликдир. ОАда сурункали паст даражадаги яллиғланиш касалликнинг ва касаллик симптомларининг ривожланишига олиб келади. Яллиғланиш цитокинлари ОА жараёнининг бир қисми бўлиб, бўғим тоғайининг деструкциясига олиб келади. Ушбу мақолада тизимли яллиғланиш цитокинларининг ОА кечишига таъсири ўрганилади.*

**Калит сўзлар:** остеоартроз; IL-1; IL-6;



**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ФЕНОТИПЫ ОСТЕОАРТРИТА**

Рамазанова Н.А.

**OSTEOARTRIT FENOTIPLARIGA ZAMONAVIY QARASHLAR**

Ramazanova N.A.

**MODERN VIEWS ON THE PHENOTYPES OF OSTEOARTHRITIS**

Ramazanova N.A.

*Tashkent Medical Academy*

*The World Health Organization estimates that by 2050, 130 million people worldwide will have osteoarthritis (OA) and 40 million will be severely disabled, underscoring the significant societal burden this serious disease will pose. OA is one of the most prevalent forms of arthritis, and among them, knee OA is one of them. The patient population with knee osteoarthritis (OAKS) is very heterogeneous. To clearly explain this heterogeneity, it has been suggested that multiple underlying mechanisms leading to clinical manifestations (stiffness and loss of physical function, pain, joint damage, etc.) are responsible for the development and progression of OSA; in other words, the OAF population includes several different subgroups or phenotypes [1,2,3]. To study OA phenotypes is a strategic direction to the development of scientific research on this pathology.*

**Keywords:** osteoarthritis, gonarthrosis, phenotype,

*Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining hisob-kitoblariga ko'ra, 2050 yilga borib, butun dunyo bo'ylab 130 million kishi osteoartritdan (OA) aziyat chekadi va 40 million kishi jiddiy nogiron bo'lib qoladi, bu esa odamzotning ijtimoiy hayotiga sezilarli yuklama bo'lib hisoblanadi. OA artritning eng keng tarqalgan shaklidir va tizza bo'g'ini esa eng ko'p zararlanadigan sohasi xisoblanadi. Tiz bo'g'ini osteoartriti (TBOA) bilan og'riq bemorlarning populyatsiyasi turli xildir. Ushbu turlikni yaxshiroq tushuntirish uchun TBOA paydo bo'lishi va rivojlanishi uchun qulay patogenetik turli klinik ko'rinishga olib keladigan (karaxtlik va jismoniy funktsiyaning yo'qolishi, og'riq, bo'g'imlarning shikastlanishi va boshqalar) ko'plab asosiy mexanizmlar taklif qilindi; boshqacha qilib aytganda, TBOA populyatsiyasi bir qator alohida kichik guruhlarni yoki fenotiplarni o'z ichiga oladi [1-3]. OA fenotiplarini o'rganish ushbu patologiya bo'yicha ilmiy tadqiqotlarni rivojlantirishning strategik yo'nalishi bo'lib hisoblanadi.*

**Kalit so'zlar:** osteoartrit, gonartroz, fenotip,

**О**А может возникнуть из-за широкого спектра факторов (например, посттравматических, генетических, метаболических, биомеханических и т.д.) и множественных механизмов, которые могут способствовать восприятию боли [Castaneda S.]. Аналогичным образом, существует значительная изменчивость прогноза заболевания, при этом некоторые люди испытывают прогрессирование, в то время как другие остаются стабильными в течение нескольких лет [Karsdal M.A., Bartlett S.J., Collins J.E.]. В этом контексте было высказано предположение, что ОА - это синдром, состоящий из нескольких различных фенотипов, а не из одного заболевания.

Систематический обзор литературы, проведенный Dell'Isola и коллегами в 2016 году, указал на существование различных клинических фенотипов в популяции ОКС. Всего было включено 24 исследования. Благодаря качественному синтезу доказательств были выявлены шесть основных групп, предполагающих существование шести фенотипов [9].

Определение фенотипа должно обеспечить лучшее принятие клинических решений в отношении оптимальных стратегий лечения [Karsdal MA, Karsdal MA.]. Кроме того, фенотипы не обязательно являются взаимоисключающими, т.е. ключевые характеристики более чем одного фенотипа могут присутствовать у одного и того же пациента.

**Цель:** Выделить клинические фенотипы остеоартроза коленного сустава

**Материалы и методы исследования**

Клинические исследования больных ОА проведены в отделении ревматологии и РРЦ СКАЛ 1-клиники Ташкентской Медицинской Академии в период за 2019-2021 гг. Нами обследовано 125 больных гонартрозом (ГА), женщин 39 (91%), мужчин 4 (9%) в возрасте 48-70 лет. Больных среднего возраста (45-59 лет) было 20 (46%), пожилого (60-74 года) 23 (54%). У 25 больных ОА сочетался с метаболическим синдромом, у 18 больных ОА без МС.

Было проведено клиническое (расспрос, осмотр, функциональные пробы), лабораторное (общеклинические, биохимические, включающие липидный, углеводный обмен), иммунологическое (IL-1, IL-6, Лептин, Адипонектин) и инструментальное исследования (рентгенография, МРТ, денситометрия).

Измерение выраженности боли и других симптомов ОА, нарушения функции суставов, качества жизни, депрессии проводилось по шкалам WOMAC, русскоязычной версии PHQ-9 (Patient Health Questionnaire - шкала депрессии) и визуально-аналоговой шкале (ВАШ, мм) боли и здоровья.

Диагноз ОАКС ставился на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов ACR (1986г). МС соответственно по рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК).

**Результаты и обсуждения:** У больных чаще всего отмечалось билатеральное поражение суставов 81% и продолжительность заболевания у 78% больных больше 2 лет. «Механический и стартовый»

характер боли наблюдался у 71% больных ОАКС. Наличие утренней скованности продолжительностью до 30мин у 94% и крепитация суставах 88%, тогда как припухлость у 31%, болезненность у 32% и деформация у 35%. Хроническая боль определена 11%, когда интенсивность боли не соответствовала органическим изменениям со стороны сустава и сопровождалась депрессивным симптомом.

**Таблица 1.**

Антропометрические данные больных ОАКС.

Показатели	ОАКС (n-125)	
	Мужчин (11)	Женщин (114)
Возраст	61 (53-70)	57,32 (40-70)
Масса тела (кг)	113 (100-124)	91,8 (58-130)
Рост (см)	174,67 (168-182)	158,38 (145-170)
ОТ,см (Муж-94, Жен- 80)	128 (112-138)	110,47 (76-136)
ОБ,см	95,33 (122-144)	129,97 (96-148)

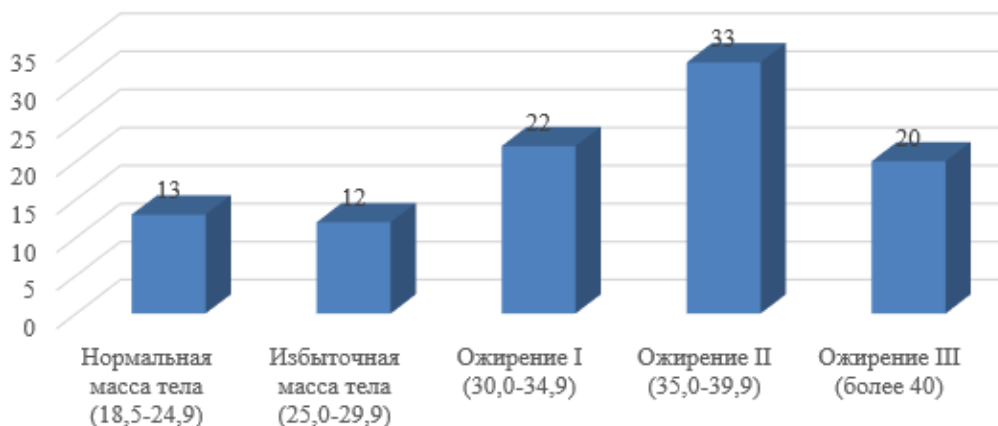
ОТ/ОБ (муж->0,90, жен>0,85)	0,97 (0,92-1,06)	0,87 (0,79-0,93)
ИМТ (кг/м2)	37,2 (33-43,9)	38,27 (24,3-53,4)

Из таблицы-№1 видно, что у больных ОАКС имеется гендерное расположение к женскому полу (91%) и ассоциированность у обеих полов по возрасту. У больных показатели (ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ) одинаковы увеличены и у мужчин, и у женщин. Увеличение соотношения ОТ/ОБ свидетельствует о наличии абдоминально-висцерального ожирения, которое является индикатором риска развития серьёзных заболеваний или показателем состояния здоровья человека.

По показателям антропометрических данных степени ожирения представлены на рисунке 1.

У 4/3 больных ОАКС наблюдалось ожирение, чаще всего II степени (Рис.-№1).

Существует множество доказательств, что компоненты МС участвуют в патогенезе ОА [Yoshimura N.] за счет увеличения синтеза различных медиаторов воспаления, увеличения окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, формируя особый тип воспаления – низкоуровневое, хроническое, связанное с метаболическими расстройствами и получившее название «метавоспаление» (metaflammation) [Calay E.S.].



**Рисунок 1.** Степени ожирения по ИМТ у больных ОАКС

**Клинические показатели состояния больного с ОАКС**

**Таблица 2**

Показатели	ОАКС без МС (n=31)	ОАКС с МС (n=94)	P
Боль по ВАШ (мм)	45 (35-55)	67 (56-78)	0,091
Общее состояние здоровья по ВАШ	43 (30-55)	58 (45-70)	0,286
WOMAC суммарный индекс	767 (600-1005)	970 (755-1450)	0,525
PHQ-9 шкала депрессии	7 (5-12)	12 (8-17)	0,230

Из таблицы следует, что уровень боли по шкале ВАШ у пациентов ОАКС с МС визуально больше, чем у больных ОАКС без МС. Оценка показателей общего состояния здоровья по шкале ВАШ выявила умерен-

ное снижение значений показателей в той и другой группе. Тяжесть симптомов (суммарный показатель WOMAC) у больных ОАКС с МС была выше, и это ас-

соцированно с более высокими значениями уровня депрессии по шкале PHQ-9 (Табл.2).

Анализы дынных исследования липидного спектра и уровня глюкозы у больных ОАКС без МС оставались в пределах нормы, возрастая в группе больных с МС. Критерия МС состоят из 1 основного ожирение и 2 дополнительных (лабораторных) (Табл.3).

В последние годы появились данные о том, что витамин D принимает участие в метаболизме не только костной, но и хрящевой ткани (Насонов Е.Л.,

1998, 1999). Он стимулирует синтез протеогликана хондроцитами, модулирует активность металлопротеиназ, участвующих в разрушении хряща.

У большинства больных уровень кальция и витамина D в крови находился ниже нормы, что говорит о том, что больные ОАКС имеют высокий риск развития остеопороза или остеопении. Это подтверждается и денситометрическим исследованием (Табл.4).

Таблица 3.

Показатели компонентов МС у больных ОАКС

Показатели	ОАКС без МС (n=31)	ОАКС с МС (n=94)	p
Холестерин, ммоль/л	4,8 (3,2-5,8)	5,96 (5,1-6,7)	0,328
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,35 (0,98-1,72)	3,1 (2,2-3,8)	0,021*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,5-1,8)	1,1 (0,8-1,3)	0,018*
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (0,9-1,5)	1,9 (1,4-2,4)	0,150
Коэффициент атерогенности	2,75 (2,4-3,1)	3,18 (3,0-3,36)	0,147
Гликированный Нb	4,95 (3,8-5,9)	7,8 (6,1-9,4)	0,071
Глюкоза до еды	5,06 (3,9-6,2)	8,55 (6,8-10,2)	0,055

Таблица 4

Показатели кальция и витамина D у больных ОАКС

Показатели	ОАКС (n=43)		
	Средний показатель	В норме (%)	Снижено (%)
Кальций (>2,15 ммоль/л)	1,98 (1,6-2,1)	23 (53%)	20 (47%)
Витамин D (>30нг/мл)	20 (8-29)	18 (42%)	25 (58%)

В настоящее время для диагностики ОА применяются биомаркеры (БМ). БМ- это молекулы, которые возникают во время физиологического цикла соединительной ткани и могут быть обнаружены в жидкостях организма. Одной из наиболее важных целей измерения биомаркеров при ОА является распознавание повреждения хряща на ранних стадиях, когда оно еще не обнаружено рентгенологическим даже томографическим методом исследования. Помимо раннего распознавания, БМОА являются мониторингом активности заболевания, определяют тя-

жесть заболевания, прогнозируют и оценивают реакции на лечение [Punzi L.].

У больных ОАКС по сравнению с контрольной группой значительно повышался IL-1, IL-6 и лептин, а уровень адипонектина снижался (Табл. 5).

Мы изучили минеральную плотность костей (МПК) методом денситометрии.

По данным денситометрии у больных ОАКС чаще наблюдалась остеопения (35%) и у 14% остеопороз (Табл. 6).

Таблица 5.

Содержание биомаркеров у больных ОАКС

Биомаркеры	Контрольная группа (n=10)	ОАКС (n=43)	p
IL-1 (пг/мл)	21,079 (15,50-23,48)	34,539 (15,5-117,59)	0,967
IL-6 (пг/мл)	4,51 (3,67-6,78)	6,592 (4,2-17,09)	0,914
Адипонектин (пг/мл)	24,657 (16,61-32,26)	6,435 (3,26-9,9)	0,052***
Лептин (пг/мл)	21,673 (0,77-34,81)	27,387 (12,56-36,26)	0,923
СРБ (мг/л)	1,2 (0-2,2)	12,4 (3,8-23,2)	0,056*

Таблица 6.

Данные денситометрии у больных ОАКС

Показатели	ОАКС(n=43)		
	Средний показатель T-zone	Количество нормы	Снижения МПК
Остеопения	-1,61 (от -0,8 до-2,4)	28 (65%)	15 (35%)
Остеопороз	-2,65 (от -2,5 - -2,7)	37 (86%)	6 (14%)

**Таблица 7.**  
**Рентгенологические стадии больных ОА КС**

Рентгенологическая стадия	ОАКС (n=125)	
	количество	%
I	34	27
II	74	59
III	15	12
IV	2	2

Как видно из таблицы приведенных рентгенологических данных у наших больных, несколько чаще отмечалась II-R стадия ОАКС (Таб.-№7).

На сегодняшний день данный метод является высокоинформативным для визуализации и мониторинга течения заболевания. МРТ предполагает осмотр тканей сустава в многоплоскостных срезах высокого разрешения без воздействия рентгеновского излучения.

**Таблица 8.**  
**Показатели МРТ по стадиям у больных ОАКС**

Стадии	ОАКС (n=43)	
	Кол-во	%
I - (ранний ОА)	9	22
II - (умеренный ОА)	21	48
III - (тяжелый ОА)	12	28
VI - (исход ОА)	1	2

Данные мало отличается от рентгенологических метода, при МРТ также преобладают больные II стадией ОАКС (Таб.-№8).

**Заключение:** на основании полученных данных мы распределили больных ОАКС на 6 клинических фенотипов.

У больных с фенотипом минимального заболевания суставов (28%), была не большая продолжительность болезни (от 24 до 48 месяцев), низкий уровень боли (по ВАШ  $\leq 3/10$ ) умеренные рентгенологические признаки (по KL $\leq$ II), незначительные клинические симптомы и медленное прогрессирование заболевания.

У пациентов с фенотипом хронической боли (20%) наблюдался самый высокий уровень боли, сильная боль сочеталась с умеренными дегенеративными изменениями суставов и самой низкой мышечной силой. Хроническую боль оценивают как невропатическую.

Фенотип биохимических нарушений (25%) наблюдался у активных больных с высоким уровнем мышечной силы, невысоким ИМТ. У них отмечался низкий уровень боли несмотря на выраженные рентгенологические изменения.

У больных с воспалительным фенотипом (34%) имелись симптомы синовита и иммунологические нарушения. У этих пациентов был более высокий уровень боли и более быстрое рентгенографиче-

ское прогрессирование и высокая концентрация адипоцитов (лептин), цитокинов (IL-1, IL-6 и др.). Цитокины связаны с другими маркерами воспаления (СОЭ, СРБ), рецептором некроза опухоли типа I [TNFI] и фактором некроза типа II [TNFII].

Метаболический фенотип (75%) у пациентов связан с ожирением или с его компонентами. Больные сахарным диабетом, ожирением, нарушением липидного и углеводного обменов относились к этому фенотипу.

Фенотип изменения метаболизм костей и хряща (66%) определялся по данным содержания кальция, витамина Д, денситометрии и МРТ.

Комплексный фенотип ОА включал больных с симптомами более одного фенотипа.

Стратегия ведения, лечения и профилактика больных зависит от выявленных фенотипов.

### Литература

1. Andriacchi TP, Favre J, Erhart-Hledik JC, Chu CR. A systems view of risk factors for knee osteoarthritis reveals insights into the pathogenesis of the disease. *Ann Biomed Eng.* NIH Public Access; 2015;43: 376–87. pmid:25224078 [PubMed/NCBI]
2. Driban JB, Sitler MR, Barbe MF, Balasubramanian E. Is osteoarthritis a heterogeneous disease that can be stratified into subsets? *Clin Rheumatol.* . jdriban@temple.edu; 2010;29: 123–131. pmid:19924499 [PubMed/NCBI]
3. D T Felson. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology. *Osteoarthritis Cartilage.* Eng; 2010;18: 601–604. pmid:20175975 [PubMed/NCBI]
4. Karsdal MA, Michaelis M, Ladel C, Siebuhr AS, Bihlet AR, Andersen JR и др. Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: lessons learned from failures and opportunities for the future. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24:2013–21. [PubMed]
5. Leticia A. Deveza, Amanda E. Nelson and Richard F. Loeser. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol.* Sep-Oct 2019. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6936212/]
6. Deveza LA, Melo L, Yamato TP, Mills K, Ravi V, Hunter DJ. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017; 25(12): 1926–41. [PubMed]
7. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Bruyère O и др. : Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas.* 2017;96:54–7.10.1016/j.maturitas.2016.11.013 [PubMed]
8. A. Dell’Isola, R. Allan, S. L. Smith, S. S. P. Marreiros, and M. Steultjens. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. Published online 2016 Oct 12. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5062907/#CR15]
9. A. Dell’Isola, M. Steultjens, Mikko Juhani Lammi. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. Published online 2018y. Jan-12 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5766143/]

### СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ФЕНОТИПЫ ОСТЕОАРТРИТА

Рамазанова Н.А.

Всемирная Организация Здравоохранения оценивает, что к 2050 году 130 миллионов человек по-

---

*страдают от остеоартроза (ОА) во всем мире, а 40 миллионов будут тяжело нетрудоспособными, что подчеркивает значительное общественное бремя, которое будет представлять это серьезное заболевание. За развитие и прогрессирование ОАКС отвечает множество основных механизмов, ведущих*

*к клиническим проявлениям (скованность и потеря физической функции, боль, повреждение суставов и т.д.); другими словами, популяция ОАКС включает в себя ряд отдельных подгрупп или фенотипов [1-3].*

**Ключевые слова:** остеоартроз, гонартроз, фенотип.





**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ**

Рахматова Д.Б., Бадридинова Б.К., Ахмедова Ш.М.

**РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТ ВА ДАВОЛАШНИНГ САМАРАДОРЛИГИ**

Рахматова Д.Б., Бадридинова Б.К., Ахмедова Ш.М.

**RHEUMATOID ARTHRITIS AND TREATMENT EFFECTIVENESS**

Rakhmatova D.B., Badridinova B.K., Sh.M. Ahmedova

*Бухарский государственный медицинский институт*

*Диклофенак натрий ва нимесулиднинг комбинацияси билан эрталабки қаттиқлик давомийлигининг сезиларли пасайиши, оғриқнинг пасайиши, яллиғланган бўғимлар сонининг камайиши кузатилди (нимесулид диклофенак натрийнинг патогенетик таъсирини рағбатлантирди). Диклофенак натрийни ревматоид артритни комплекс даволашга киритиш беморларнинг аҳволини яхшилади. Диклофенак натрий ва нимесулиднинг комбинацияси энг ижобий клиник ва иммунологик таъсир кўрсатди.*

**Калит сўзлар:** ревматоидли артрит, диклофенак натрий, нимесулид, комплекс қўллаш.

*With the combination of diclofenac sodium and nimesulide, we observed a pronounced decrease in the duration of morning stiffness, a decrease in pain, a decrease in the number of inflamed joints (nimesulide stimulated the pathogenic effect of diclofenac sodium). The inclusion of diclofenac sodium in the complex treatment of rheumatoid arthritis improves the condition of patients. The combination of diclofenac sodium and nimesulide gave the most positive clinical and immunological effect.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, sodium diclofenac, nimesulide, complex application.

**Р**евматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [1,2]. Лечение больных ревматоидным артритом. (РА) — очень сложная задача, в основе которой лежит медикаментозная терапия. [1] В настоящее время фармакотерапия больных ревматоидным артритом включает применение ряда препаратов с различным механизмом действия. Некоторые из них являются противовоспалительными препаратами, направленными на подавление различных неспецифических воспалительных факторов. Они прямо или косвенно влияют на основные иммунные звенья патогенеза патологического процесса. [2,3] Суставной синдром представляет собой характерный симптомокомплекс, проявляющийся болями в суставах, их деформацией и деформацией, ограничением движений в суставах, изменениями сухожильно-связочного аппарата суставов окружающих мышц.[4] В основе патогенеза суставного синдрома лежат воспалительные или дегенеративные изменения в суставах и около связочном аппарате, в легких случаях синдром проявляется только артралгиями.[5] В последние годы нестероидные противовоспалительные препараты находят все более широкое применение практически во всех областях клинической медицины. Открытие системы ЦОГ привело к пониманию многих физиологических и патологических процессов, происходящих в организме, в том числе механизмов боли и воспаления. [1,3] ЦОГ представляет собой систему, стимулирующую или ингибирующую синтез многих биологически активных веществ, в том числе простагландинов, воспалительных цитокинов, кининов, последние, как уже

указывалось, играют важную роль в формировании повышенной чувствительности болевых рецепторов. [5]

**Цель исследования.** Изучение сравнительной оценки клинико-иммунологической эффективности диклофенака натрия и нимесулида при ревматоидном артрите.

**Результаты и обсуждение.** Исследование проведено у 47 пациентов с достоверным РА по критериям Американской ревматологической ассоциации. Из них были сформированы две клинически сопоставимые группы. Показаниями к назначению нимесулида считаются ревматоидный артрит высокой и средней степени активности, быстро прогрессирующее течение. Перед включением в исследование всем пациентам было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование. При обследовании исключались больные с выраженной сердечной и дыхательной недостаточностью, с очень высоким артериальным давлением, беременные и кормящие женщины, в том числе больные гемофилией. При общепринятом лечении в первой группе больных (21 больной: 11 женщин, 10 мужчин) назначали диклофенак натрия по 3,0 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней. Вторая группа (26 больных: 14 женщин и 12 мужчин) получала в комплексной терапии комбинацию диклофенака натрия и нимесулида, назначенную по 100 мг в таблетках 2 раза в день, курс лечения 10 дней.

Для оценки терапевтического эффекта использовали следующие критерии:

Выраженность боли и утренней скованности в баллах (от 0 до 3), продолжительность утренней скованности (в минутах), количество воспаленных суставов, суставной индекс Ричи, сила кисти, общая округлость проксимальных межфаланговых суставов голени. Руки. Помимо общеклиническо-

го обследования у больных определяли ревматоидный фактор (РФ), уровень сывороточных иммуноглобулинов, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Функциональную активность Т-лимфоцитов изучали в реакции торможения, миграции лейкоцитов, результаты выражали в миграционном индексе (МИ). Величина МИ менее 80% была связана с

высвобождением фактора, тормозящего миграцию лимфоцитов. Клинико-лабораторные исследования проводились до начала лечения, до выписки больных из стационара. Полученные данные анализировали методом вариационной статистики с расчетом *t* по Стьюденту.

Соотношение больных РА	Умеренный РА				Высшая степень РА			
	I группа		II группа		I группа		II группа	
	число	%	число	%	число	%	число	%
Женщины	6	12,8	6	12,8	5	10,6	8	17,1
Мужчины	6	12,8	7	14,8	4	8,5	5	10,6
Всего	12	25,6	13	27,6	9	19,1	13	27,7

**Динамика клинических показателей у больных РА под влиянием диклофенака натрия и нимесулида:**

Показатели		Диклофенак натрия и нимесулид		Диклофенак натрия		
До	После	<i>p</i>	До	После		<i>p</i>
Суставной индекс (баллы)	2,7±3,2	14,3±3,2	<0,01	28,2±2,1	21,1±2,3	<0,05
Общая оценка боли (баллы)	3,2±0,12	1,4±3,2	<0,001	2,7±0,13	1,6±0,17	<0,001
Выраженность утренней скованности	2,9±0,1	1,3±0,2	<0,001	2,6±0,16	1,7±0,18	<0,001
Длительность утренней скованности	2,8±0,12	1,1±0,3	<0,001	2,2±0,14	1,7±0,16	<0,001
Количество воспаленных суставов	10,2±1,2	6,2±0,9	<0,001	12,2±1,0	9,01±0,86	<0,01
Сила сжатия кисти (мм.рт.ст.)	88,1±11,2	135,3±16,6	<0,05	72,6±10,1	10,8±12,2	<0,05
Окружность суставов	34,2±4,6	318,1±4,6	<0,01	354,5±11,4	342,3±9,6	<0,05

**Результаты и обсуждения.** Под влиянием обоих препаратов отмечалась положительная динамика субъективных показателей заболевания. При сочетании диклофенака натрия и нимесулида мы наблюдали выраженное уменьшение продолжительности утренней скованности, уменьшение болей, уменьшение количества воспаленных суставов (препарат нимесулид стимулировал патогенетическое действие диклофенака натрия). Наиболее ранний эффект наблюдался у больных, получавших диклофенак натрия в комбинации с нимесулидом: из 26 больных положительный эффект был отмечен у 20 больных, это 76,9%. Комбинация этих препаратов оказывала более сильное патогенетическое действие и полностью исчезала более чем у половины к концу курса лечения. Нимесулид максимально блокирует коллагеназу и стромелизин, отменяет апоптоз хондроцитов, блокирует высвобождение пероксинитрита и активных радикалов кислорода, активирует рецепторы ГКС, ингибирует фосфодиэстеразу, снижая продукцию гистамина, активирует синтез тканевого активатора плазминогена, играет важную роль в профилактике тромбоземболические осложнения.

**Вывод.** Включение диклофенака натрия в комплексное лечение ревматоидного артрита улучшает

состояние больных. Сочетание диклофенака натрия с нимесулидом давало наиболее положительный клинико-иммунологический эффект.

**Литература.**

1. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания - проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):169-182. doi:10.15690/vramn.v70i2.1310
2. Рахматова Д.Б. Особенности диагностики и лечения ревматоидного артрита, начавшегося в пожилом возрасте // Проблемы биологии и медицины. - 2012. - Т. 1. - С. 74.
3. Чичасова Н.В. Возможности достижения максимального эффекта при контролируемом лечении ревматоидного артрита в реальной практике. Терапевт. 2015;(7):29-33.
4. Насонов Э.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научная и практическая ревматология. 2017;55(4):409-419. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-409-419
5. Schwartz J., Dallob A., Larson P. et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects // J. clin. pharmacol. - 2008. Vol. 48 (6). - P. 745-754.
6. Kay J, Shoels MM, Dorner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. Ann Rheum Dis. 2018 Feb;77(2):165-174. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. Epub 2017 Sep 2.

---

## **РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ**

Рахматова Д.Б., Бадридинова Б.К., Ахмедова Ш.М.

*При сочетании диклофенака натрия и нимесулида мы наблюдали выраженное уменьшение продолжительности утренней скованности, уменьшение болей, уменьшение количества воспаленных суставов (нимесулид стимулировал патогенетическое*

*действие диклофенака натрия). Включение диклофенака натрия в комплексное лечение ревматоидного артрита улучшает состояние больных. Сочетание диклофенака натрия и нимесулида давало наиболее положительный клинико-иммунологический эффект.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, диклофенак натрия, нимесулид, комплексное применение.



**POLIANGIITLI GRANULEMATOZNI KLINIK KECHISHI VA TASHXISLASH QIYINCHILIKLARI**

Rizamuxamedova M.Z., Berdiyeva D.U., Raximov S.S.

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ**

Ризамухамедова М.З., Бердиева Д.У., Рахимов С.С.

**FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**

Rizamukhamedova M.Z., Berdieva D.U., Rakhimov S.S.

*Toshkent tibbiyot akademiyasi*

*Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (Вегенер) – это заболевание из группы системных васкулитов, для которого характерны некротизирующее гранулематозное воспаление и некротизирующий васкулит мелких сосудов с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких и почек.*

*Обследовано 60 больных (29 мужчин и 31 женщин) в возрасте от 18 до 71 лет с установленным диагнозом ГПА. Средний возраст обследованных больных составлял 41,0±1,9 лет. Диагноз ГПА был установлен в соответствии с номенклатурой, принятой в 2012 году на конференции в Чепел-Хилл (США), а также на основании наличия по крайней мере 2 из 4 критериев Американской коллегии ревматологов (ACR), 1990 г. Для подтверждения диагноза ГПА у 60 больных была выполнена биопсия: слизистой носа или придаточных пазух носа - у 57 больных, образования гортани - у 2 человек, биопсия орбиты - у 2, легких - у 5. Средний срок от начала заболевания до установки диагноза и начала лечения составил 14,6±2,1 месяцев.*

**Ключевые слова:** гранулематоз с полиангиитом, клиника, диагностика, лечение

*Granulomatosis with polyangiitis (GPA)(Wegener's) is a disease from the group of systemic vasculitis, which is characterized by necrotizing granulomatous inflammation and necrotizing vasculitis of small vessels with a predominant lesion of the upper respiratory tract, lungs and kidneys.*

*The study involved 60 patients (29 men and 31 women) aged 18 to 71 years with an established diagnosis of GPA. The average age of the examined patients was 41.0 ± 1.9 years. The diagnosis of GPA was established in accordance with the nomenclature adopted in 2012 at the conference in Chapel Hill (USA), as well as on the basis of the presence of at least 2 of 4 criteria of the American College of Rheumatology (ACR), 1990. To confirm the diagnosis of GPA, a biopsy was performed in 60 patients: nasal mucosa or paranasal sinuses - in 57 patients, laryngeal formation - in 2 patients, orbital biopsy - in 2, lungs - in 5. The average period from the onset of the disease to the diagnosis and initiation of treatment was 14.6 ± 2.1 months.*

**Keywords:** granulomatosis with polyangiitis, clinical features, diagnosis, treatment

**Р**олиангиитли гранулематоз (PAG) - asosan yuqori nafas yo'llari, o'pka va buyraklarning zararlanishi bilan kichik tomirlarning granulomatoz yallig'lanishi va nekrozlovchi vaskulitning rivojlanishi bilan tavsiflangan tizimli vaskulit. So'nggi yillarda PAG bilan og'rigan bemorlar sonining ko'payish tendentsiyasi kuzatilmogda, bu nafaqat immunosupressiv terapiya natijasida uzoq muddatli prognozning yaxshilanishini, balki kasallanishning haqiqiy o'sishini ham aks ettirishi mumkin [1]. Ushbu patologiyaning tarqalishi aholining 100 ming nafariga 0,5-0,85 holatni tashkil qiladi. Kasallik har qanday yoshda paydo bo'lishi mumkin (yosh oralig'i 5 yoshdan 90 yoshgacha), taxminan 15% hollarda u 20 yoshdan oldin boshlanadi. O'rtacha yoshi 25-45 yosh. GPA erkaklar va ayollarga teng darajada ta'sir qiladi, kavkazliklar orasida keng tarqalgan (97%) va kamdan-kam hollarda negroidlarda (2%) uchraydi [1,2]

PAG ni erta tashxislash qiyin klinik vazifa bo'lib, patognomonik simptomlarni aniqlash uchun zamonaviy tadqiqot usullaridan foydalangan holda bemorni to'liq tekshirishni talab qiladi. Rinoskopiya, laringoskopiya, paranasal sinuslar va o'pkaning kompyuter tomografiyasi bilan nafas yo'llarining shikastlanishlarini maqsadli izlash kerak, chunki uzoq vaqt davomida kasallik asimptomatik bo'lishi yoki kam klinik belgilar bilan kechishi mumkin. Bemorlarning atigi 50 foizida kasallikning boshlanishidan boshlab dastlabki 3-6 oy ichida va bemorlarning 7 foizida PAG birinchi alomatlar boshlanganidan keyin 5-16 yil ichida tashxis tasdiqlanadi [3].

PAG ni o'z vaqtida tashxislash zarurati agressiv terapiyani erta boshlash zarurati bilan bog'liq. Terapiyaning asosiy maqsadi to'liq remissiyaga erishish uchun kasallik asosidagi immunopatologik reaksiyalarni bostirishdir. Davolash uchun bosqichga bo'linadi: remissiyani saqlab turish (immunosupressantlar bilan uzoq muddatli terapiya), residivlarni davolash. Klinik ko'rinishlarning xilma-xilligi va prognozning og'irligi tufayli PAG bilan og'rigan bemorlarni davolash va davolash taktikasini tanlash doimo qiyinchiliklarga olib keladi [2].

**Materiallar va uslublar.** Tadqiqotga 1990 yildagi Amerika revmatologiya kolleji mezonlari va 2012 yilda Chapel Xilldagi (AQSh) konferentsiyada qabul qilingan nomenklaturaga muvofiq tashxis qo'yilgan PAG bilan kasallangan 60 nafar bemor ishtirok etdi. Bemorlar Toshkent tibbiyot akademiyasining ko'p tarmoqli klinikasida kuzatildi.

Bemorlarni umumiy ko'rikdan o'tkazish klinikada qabul qilingan reja asosida o'tkazildi. Anamnezni o'rganishda kasallik faolligining mavjudligi, turli organlar va tizimlarning shikastlanishlari mavjudligiga alohida e'tibor berildi. Faolligini baholash uchun BVAS shkalasi (Bermingem vaskulit faolliqi indeksi) ishlatilgan. Kasallikning remissiyasi BVAS shkalasi bo'yicha 1 yoki undan kam ball, PAG kuchayishi - BVAS shkalasi bo'yicha 2 yoki undan ortiq ball mavjudligi hisoblanadi. Barcha bemorlarda organlarning shikastlanishi VDI indeksi yordamida baholandi [6].

Kasallikning kechishini tahlil qilishda lokal (yuqori nafas olish yo'llari, ko'rish va eshitish organlari) va tarqoq (yuqori nafas yo'llarining shikastlanishi, ko'rish va eshitish organining, o'pka va / yoki buyraklar, shuningdek oshqozon-ichak trakti, asab tizimi, terining shikastlanishi bilan birgalikda) variantlariga ajratiladi. PAG Evropa vaskulitlarni o'rganish jamiyati (EUVAS) tasnifiga muvofiq ajratilgan kasallikning erta, tizimli, tarqoq va og'ir variantlarini o'z ichiga oladi [5]. Barcha bemorlar vaskulit va/yoki granulomatoz belgilari bilan baholanishi 1 jadvalda keltirilgan.

1-jadval.

**Vaskulyit va granulomatoz yallig'lanish mezonlari**

Vaskulit mezonlari	Granulomatoz yallig'lanish mezonlari
1. Glomerulonefrit Gematuriya yoki gematuriya proteinuriya bilan birgalikda Gistologik rasm fokal segmentar kamimmun yarim oyli glomerulonefrit	1. Biopsiyada granulomatoz yallig'lanish
2. Ekstrarenal vaskulyit: Teri vaskulitlari Episklerit Mononevrit	2. O'pkada infiltratlar / tugunlar: doimiy (1 oydan ortiq) nekroz, bo'shliqlar shakllanishi bilan va / yoki stenozli endobronxit
	3. LOR a'zolari yoki ko'zlarning shikastlanishi: Burun to'sig'ining teshilishi Destruktiv sinusit Halqum yoki traxeyaning burma osti stenoz Orbital psevdotumor Sinuslar shilliq qavatning polipoid qalinlashishi, mastoidit (kamida 3 oy davom etadi)

ANCA bilvosita immunofluoresens usuli bilan aniqlangan (antitanalar 48 ta bemorda aniqlangan).

Tashxisni tasdiqlash uchun morfologik tekshiruv 57 (95%) bemorda o'tkazildi,

- 23 kishida burun shilliq qavati;
- 2 bemorda orbita to'qimalari;
- 35 kishida burun va burun yondosh bo'shliqlari;
- 5 kishida o'pka to'qimasi;
- 2 bemorda og'iz bo'shlig'i shilliq qavati;
- 2 bemorda xiqildoq shilliq qavati;

Umumiy kuzatuv davri 4 haftadan (minimal) 3 yilgacha (maksimal) bo'lgan.

Bemorlarni tekshirish klinikada qabul qilingan reja-ga muvofiq amalga oshirildi va anamnezni o'rganish va fizik tekshiruvni o'z ichiga oldi. Anamnez bilan tanishishda kasallikning qaytalanishining mavjudligi, ularning soni, bu qaytalanishlarni qo'zg'atuvchi omillariga alohida e'tibor qaratildi. Kasallikning oldingi terapiyasi to'liq o'rganildi va davolanishning butun davri uchun olingan sitostatiklarning umumiy dozasi hisoblab chiqildi. Kasallikning o'zi ham, terapiyaning ham asoratlari mavjudligiga alohida e'tibor qaratildi.

Instrumental tekshiruvga elektrokardiografiya, ko'krak qafasi organlarining rentgenografiyasi va kompyuter tomografiyasi, qorin bo'shlig'i organlarining ultratovush tekshiruvi, rinoskopiya, paranazal sinuslarn-

ing rentgenologik tekshiruvi va kompyuter tomografiyasi, ezofagogastroduodenoskopiya, bosh suyagi, xiqildoq va traheyani kompyuter tomografiyasi kiradi.

PAG residivlari katta va kichikga bo'lingan [4]. Kasallikning katta residivlari bemorning hayotiga yoki ichki a'zolarining faoliyatiga tahdid soladigan va glyukokortikosteroid dozasini ko'paytirishni va siklofosfamidni buyurishni talab qiladigan deb hisoblangan, kichik - PAG faolligining hayot uchun xavfli bo'lmagan o'sishi. Bunda glyukokortikosteroid va/yoki sitostatikning dozasi odatda oshirilgan.

**Statistik tahlil.** Natijalar SPSS for Windows 22.0 dasturi yordamida statistik qayta ishlandi. (SPSS Inc., Chikago, IL, AQSh). Miqdoriy o'zgaruvchilar Student's testi va Mann-Whitney testi yordamida, sifatli o'zgaruvchilar Fisherning aniq usulidan foydalangan holda taqqoslandi. Omon qolish Kaplan-Meier usuli yordamida tahlil qilindi. Farq  $p < 0,05$  da statistik ahamiyatga ega deb hisoblandi.

**Natijalar**

Tadqiqotga PAG tashxisi qo'yilgan 18 yoshdan 71 yoshgacha bo'lgan 60 nafar bemor (29 erkak va 31 ayol) tekshirildi. Tekshiruvdan o'tgan bemorlarning o'rtacha yoshi  $41,0 \pm 1,9$  yoshni tashkil etdi. PAG tashxisini tasdiqlash uchun 60 bemor biopsiya qilindi: burun shilliq qavati yoki paranazal sinuslar - 57 (95%) bemorlar-

da, xiqildoq - 2 (3,3%) bemorda, orbital biopsiya - 2 da (3, 3%), o'pkada - 5 (8,3). Kasallikning boshlanishidan tashxis qo'yish va davolanishni boshlashgacha bo'lgan o'rtacha vaqt 14,6 ± 2,1 oyni tashkil etdi.

60 bemordan 16 tasida PAG ning lokal shakli aniqlandi (yuqori nafas yo'llarining shikastlanishi, eshitish va ko'rish organi). Lokal shakl 18 yoshdan 71 yoshgacha bo'lgan 5 erkak va 11 ayolda tashxis qo'yilgan (o'rtacha yoshi 40,8 yosh).

44 bemorda PAG ning umumlashtirilgan shakli aniqlandi. 18 yoshdan 70 yoshgacha bo'lgan 24 erkak va 20 ayolda (o'rtacha yoshi 41,0 yosh) o'pka va / yoki buyraklarning shikastlanishi bilan birgalikda yuqori nafas yo'llari, ko'rish, eshitish organlarining shikastlanishi aniqlandi. Umumiy PAG bilan kasallangan 44 bemorning 32 tasida (57,9%) kasallikning boshlanishida kasallikning lokal shakli aniqlangan. Ushbu bemorlarda umumiy shaklning rivojlanishi uchun o'rtacha vaqt 11,7 ± 18,4 oyni tashkil etdi.

BVAS shkalasi barcha 60 ta bemorda kasallikning kuchayishi yoki remissiyasi mavjudligini baholash uchun ishlatilgan. O'rtacha BVAS 21,9 ballni tashkil etdi. Minimal qiymat - 7 ball, maksimal - 39 ball.

PAG bo'lgan 60 nafar tekshirilgan bemorlar orasida eng ko'p aniqlangan shikastlanishlar burun va paranasal sinuslar. Tekshiruvdan o'tgan bemorlarning yarmidan ko'prog'ida o'pka 53,3%, 48,3% vaskulit doirasida buyrak shikastlangan. PAG bo'lgan bemorlarda a'zolarining shikastlanishi 2 jadvalda keltirilgan.

Burun va paranasal sinuslarning shikastlanishi 96,6% ni tashkil etdi (n = 58). Eng ko'p uchraydigan holatlar yarali nekrotik rinit (n = 48), paranasal sinuslarning shilliq qavatining qalinlashishi (n = 53), kamroq burun to'sig'ining teshilishi (n = 6) va destruktiv sinusit. (n = 45).

O'pka shikastlanishi 32 (53,3%) bemorlarda aniqlandi. Ko'pincha o'pkaning rentgen yoki kompyuter tomografiyasida infiltratlar (n = 18), tugunlar - 10, kamroq - o'pkada bo'shliqlar (n = 6) aniqlandi. PAG bo'lgan bir bemorga (1,7%) gemorragik alveolit tashxisi qo'yilgan.

PAG bo'lgan bemorlarning 29 (48,3%) buyrak shikastlanishi aniqlandi. Vaskulit doirasida buyrak shikastlanishi bo'lgan HPA bilan og'rikan 29 bemorning 19 tasida (31,67%) glomerulyar filtratsiya tezligi 50% dan ko'proqqa kamaydi (kreatininning o'rtacha qiymati 2,16 ± 1,55

mg / dL, o'rtacha KFT 35, 8 ± 14,9 ml / min / 1,73 m2). Buyrak shikastlangan 29 ta bemorning 18 (30,0%) kishida proteinuriya, 10 (16,7%) bemorda sutkada 0,5 g dan ortiq proteinuriya, 12 (20,0%) bemorda gematuriya aniqlangan. Tekshirilgan bemorlarda buyrak biopsiyasi o'tkazilmagan.

### 2-jadval.

#### PAG bo'lgan bemorlarda a'zolarining shikastlanishi

	N %
Burun va paranasal sinuslarning shikastlanishi	58 (96.6%)
Eshitish organining shikastlanishi	23 (38.3%)
Ko'rish organining shikastlanishi	25 (41.6%)
Xiqildoq shikastlanishi	2 (3.3%)
O'pka shikastlanishi	32 (53.3%)
Buyrak shikastlanishi	29 (48.3%)

Ko'rish organining shikastlanishi: ko'pincha tekshirilgan bemorlarda uveit 18 (30%) va episklerit 14 (23,3%) bemorlarda rivojlangan. Orbitaning granulomatoz zararlanishi - 6 (3,3%). Ular immunosupressiv terapiya bilan to'xtatildi va shuning uchun ular asosiy kasallikning namoyon bo'lishi sifatida qabul qilindi.

Eshitish organining shikastlanishi 17 (28,3%) bemorda bir tomonlama yoki ikki tomonlama eshitish qobiliyatining yo'qolishi va 11 (18,3%) tada surunkali otit aniqlangan.

Bo'g'imlarning shikastlanishi: 35 (58,3%) bemorlarda artralgiya bilan namoyon bo'lgan.

Teri shikastlanishi: HPA bilan og'rikan 5 (8,3%) bemorlarda aniqlangan va qon tomir purpura sifatida namoyon bo'lgan.

Barcha bemorlarda vaskulit va granulomatoz yallig'lanishning klinik ekvivalentlari mavjudligi aniqlandi. 34 (56,7%) bemorda vaskulit belgilari, 45 (75,0%) bemorda granulomatoz yallig'lanish belgilari aniqlangan. (3-jadval).

Organlarning shikastlanish chastotasi, granulomatoz yallig'lanish va vaskulit belgilari rivojlanishi, PAG ning mahalliy yoki umumiy shakli 4 jadvalda keltirilgan.

### 3-jadval.

#### PAG bo'lgan bemorlarda vaskulit va granulomatoz yallig'lanish belgilari rivojlanish chastotasi

1. Vaskulitning belgilari	34 (56.7%)
Glomerulonefrit	28 (46.7%)
Proteinuriya bilan birgalikda gematuriya yoki gematuriya	28 (46.7%)
Ekstrarenal vaskulit	12 (20.0%)
Teri vaskulitlari	5 (8.3%)
Episklerit	3 (5.0%)
Ko'p mononevrit	4 (6.67%)
1.Granulomatoz yallig'lanish belgilari	45 (75.0%)
Biopsiyada granulomatoz yallig'lanish	40 (66.7%)
O'pka infiltrati / tugunlari: doimiy (1 oydan ortiq) parchalanish, bo'shliq shakllanishi va / yoki stenozli endobronxit	35 (58.3%)
LOR organlari yoki ko'zlarning shikastlanishi:	

Burun to'sig'ining teshilishi	30 (50.0%)
Destruktiv sinusit	37 (61.7%)
Xiqildoq yoki traxeyaning burma osti stenozisi	16 (26.7%)
Orbital psevdotumor	15 (25.0%)
Paranasal sinuslar shilliq qavatining polipoid qalinlashuvi (kamida 3 oy davom etadi)	42 (70.0%)
Mastoidit (kamida 3 oy davom etadigan)	9 (15.0%)

4-jadval.

**Kasallikning turli shakllari bo'lgan bemorlarda a'zolarining shikastlanishi, granulomatoz yallig'lanish va vaskulit belgilarining mavjudligi**

	Kasallik shakli	
	Lokal (n = 16)	Tarqoq (n = 44)
VDI	7,27±2,62	13,71±4,68
Ko'rish organining shikastlanishi	12 (75%)	21 (47.7%)
Eshitish organining shikastlanishi	8 (50%)	21 (47.7%)
Burun va paranasal sinuslar shikastlanishi	14 (87.5%)	37 (84%)
Xiqildoq shikastlanishi	1 (6.25%)	1 (6.25%)
O'pka shikastlanishi	0	32 (72.7%)
Buyrak shikastlanishi	0	29 (65.9%)
Vaskulit belgilari	3 (18.7%)	31 (70.4%)
Granulomatoz yallig'lanish belgilari	11 (68.7%)	26 (59%)

**Munozara**

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, PAG klinik ko'rinishlari so'nggi 40 yil ichida sezilarli darajada o'zgarmagan, ammo bemorlarning omon qolish darajasi sezilarli darajada oshgan. Kasallik 40 yoshgacha bo'lgan ayollarda tez-tez rivojlanadi. Bemorlarning 2/3 qismida PAG ning birinchi namoyon bo'lishi yuqori nafas yo'llarining shikastlanishi (burunning oqishi, qobiq va boshqalar) va umumiy simptomlarni (isitma, bezovtalik, bo'g'imlarda og'riq) o'z ichiga oladi. So'nggi yillarda biz PAG ning lokal varianti bo'lgan bemorlar ulushining o'sishini ta'kidladik, bu ehtimol, otorinologlar va oftalmologlar orasida ushbu kasallik haqida xabardorlikning oshishini aks ettiradi. Shuni ta'kidlash kerakki, EUVAS tomonidan taklif qilingan PAG tasnifi kasallikning 5 variantini aniqlashni o'z ichiga oladi - lokal, erta tizimli, tarqoq, og'ir va davolashga chidamli [7]. Biz soddalashtirilgan tasnifdan foydalandik va PAG ning dastlabki tizimli, tarqoq va og'ir shakllarini HPA ning «tarqoq» shakliga birlashtirdik. Ushbu yondashuv tahlilning statistik kuchini oshirdi. PAG bo'lgan bemorlarning yarmidan ko'pida buyraklar va o'pkalarning shikastlanishi kuzatildi. Ko'pgina hollarda buyrak shikastlanishi engil proteinuriya va / yoki mikrogematuriya bilan namoyon bo'ldi. O'pka shikastlanishining asosiy variantlari - chirish bo'shliqlarining shikastlanishi bilan murakkablashgan o'pka infiltrati. O'pkaning shikastlanishi ko'pincha hayot uchun xavfli va o'limning asosiy sabablaridan biri edi.

**Xulosalar**

1. Tadqiqotimizda tarqoq PAG bilan og'irgan bemorlar ustunlik qildi, garchi oxirgi 10 yilda yuqori nafas yo'llari, ko'rish va eshitish organlarining izolyatsiya qilingan shikastlanishi bilan kasallikning lokal varianti ulushi oshdi.  
2. PAG ning lokal varianti ijobiy kechishi bilan tavsiylanadi va uni davolash uchun ko'pincha siklofosamidga

qaraganda kamroq toksik bo'lgan glyukokortikosteroidlar va sitostatiklarning past dozalarini qo'llash etarli.

3. PAG ichki a'zolarining shikastlanishi bo'yicha markaziy o'rinni o'pka 32 (53.3%) va buyraklar 29 (48,3%), asab tizimining zararlanishi (3,3%) esa ancha kam bo'ladi.

4. O'pkaning shikastlanishi erta sodir bo'ladi (umumiy va / yoki mahalliy simptomlar boshlanganidan 2,5 ± 2,3 oy o'tgach), tez parchalanish va alveolyar qon ketish tendentsiyasi bilan infiltratlar sifatida namoyon bo'ladi, lekin asimptomatik bo'lishi ham mumkin.

5. PAG kuchayishi (faolligi) diagnostikasi uchun qon zardobida ANCA darajasining oshishi va infeksiyon asoratlardan PAG kuchayishining differentsial tashxisi uchun prokalsitonin testidan foydalanish mumkin (sezuvchanlik - 57,1%; o'ziga xoslik - 71,4%).

**Adabiyotlar:**

1. Абдурахманова Э.К., Трунина Т.П., Смирнова Е.А. Особенности клинического течения и трудности диагностики гранулематоза с полиангиитом // Наука молодых (Egreditio Juvenium). - 2018. - Т.6, №2. С. 285-297.
2. Афанасьева М.А., Хайрутдинова И.Ю., Лапшина С.А., Сухорукова Е.В., Абдракипов Р.З., Шевнина Я.О., Гараева З.Н., Абдуганиева Д.И. Опыт применения ритуксимаба в терапии гранулематоза с полиангиитом // Инновационные технологии в медицине. Практическая медицина. - 2017. - 8 (109) С. 24-28.
3. Левина Т.М., Романов М.Д., Киреева Е.М. Особенности диагностики и лечения гранулематоза Вегенера. // Медицинские науки. Внутренние болезни. - 2019. - 1(49). С. 15-26.
4. Лопатина И.А., Моисеев С.В., Мезенцева М.В. Цитокиновый профиль у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). Обзор литературы // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2018. - №1(II). С. 113-117.
5. Buraa Kubaisi, Khawla Abu Samra, C. Stephen Foster. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations // Intractable Rare Dis Res. - 2016. - 5(2). P. 61-69.

---

6. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Callo A and al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. - 2016. - 29(2). P. 151-159.

7. Maniu AA, Harabagiu O, Damian L.O. et. at. Mastoiditis and facial paralysis as initial manifestations of temporal bone systemic diseases - the significance of the histopathological examination. // Rom. J. Morphol. Embryol. - 2016. - 57(1). P. 243-248.

#### **POLIANGIITLI GRANULEMATOZNI KLINIK KECHISHI VA TASHXISLASH QIYINCHILIKLARI**

Rizamuxamedova M.Z., Berdiyeva D.U., Raximov S.S.

*Poliangiitli granulomatoz (PAG) (Wegener) - bu tizimli vaskulitlar guruhiga kiruvchi kasallik bo'lib, u yuqori nafas yo'llari, o'pka va buyraklarning ustun shikastlanishi bilan nekrozlovchi granulomatoz yallig'lanish va mayda*

*tomirlarning nekrotik vaskulitlari bilan tavsiflanadi.*

*Tadqiqotga PAG tashxisi qo'yilgan 18 yoshdan 71 yoshgacha bo'lgan 60 nafar bemor (29 erkak va 31 ayol) kiritilgan. Tekshiruvdan o'tgan bemorlarning o'rtacha yoshi  $41,0 \pm 1,9$  yoshni tashkil etdi. PAG diagnostikasi 2012 yilda Chapel Hill konferentsiyasida qabul qilingan nomenklaturaga muvofiq, shuningdek, Amerika revmatologiya kollejining (ACR) 1990 yildagi 4 mezonidan kamida 2 tasi mavjudligi asosida o'rnatildi. PAG tashxisini tasdiqlash uchun 60 ta bemorda biopsiya o'tkazildi: burun shilliq qavati yoki paranasal sinuslar - 57 bemorda, xiqildoq - 2 kishida, orbital biopsiya - 2ta, o'pka - 5 bemorda. Tashxis qo'yguncha bo'lgan davr o'rtacha  $14,6 \pm 2,1$  oyni tashkil etdi.*

**Kalit so'zlar:** poliangiitli granulomatoz, klinik ko'rinish, tashxislash, davolash





## СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ НК/Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ НАЗАЛЬНОГО ТИПА, ПРОТЕКАВШЕЙ ПОД МАСКОЙ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

Ризамухамедова М.З., Бердиева Д.У.

## ПОЛИАНГИИТЛИ ГРАНУЛОМАТОЗ НИҚОБИ ОСТИДА ЮЗАГА КЕЛАДИГАН, НАЗАЛ ТИПИДАГИ ЭКСТРАНОДАЛ НК/Т-ҲУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМАНИНГ ДИФФЕРЕНЦИАЛ ТАШХИСИДАГИ ҚИЙИНЧИЛИКЛАР

Ризамухамедова М.З., Бердиева Д.У.

## DIFFICULTIES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EXTRANODAL NK/T-CELL LYMPHOMA OF THE NASAL TYPE, OCCURRING UNDER THE GUISE OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

MD. Rizamukhamedova M.Z., Berdieva D.U.

Ташкентская медицинская академия

*Полиангиитли грануломатознинг диагностикаси кенг қўламли касалликларни истисно қилишни талаб қилади. Экстранодал НК/Т хужайрали лимфома улардан биридир, Ходжкин бўлмаган лимфоманинг барча ҳолатларининг тахминан 15% ни ташкил қилади ва агрессив кечиши билан тавсифланади. Биз 36 ёшли аёлда полиангиитли грануломатоз ҳолатини текширдик. Клиник кўринишда бурун бўшлиғи, буруннинг ёрдамчи бўшлиқлари ва кўриш органларининг шикастланиши устунлик қилди. АНЦА ижобий бўлди. Бироқ, комбинацияланган пульс терапияси ремиссияга олиб келмади. Кейинчалик касалликнинг кескин кучайиши кузатилди. Гистологик ва иммуногистокимёвий тадқиқотлар асосида беморга чап орбитасининг юқори медиал девори шикастланган анапластик Т-йирик хужайрали CD30-мусбат лимфома таъхиси қўйилди. 3 курсдан сўнг беморнинг аҳволи яхшиланди, жароҳатлар ҳажмининг пасайиши ва беморнинг аҳволи яхшиланди. Ушбу кузатишлар ушбу ҳолатларнинг дифференциал диагностикаси қийинчиликларидан далолат беради.*

**Калит сўзлар:** полиангиитли грануломатоз, экстранодал НК/Т-хужайрали лимфома, иммуногистокимё.

*Diagnosis of granulomatosis with polyangiitis requires the exclusion of a wide range of diseases. Extranodal NK / T cell lymphoma is one of them. The latter accounts for about 15% of all cases of non-Hodgkin's lymphoma and which is characterized by an aggressive course. We investigated a case of granulomatosis with polyangiitis in a 36-year-old woman. The clinical picture was dominated by lesions of the nasal cavity, accessory nasal cavities and organs of vision. ANCA was positive. However, the combined pulse therapy did not lead to remission. Later there was a sharp exacerbation of the disease. On the basis of histological and immune histochemical studies, the patient was diagnosed with anaplastic large T-cell CD30-positive lymphoma with lesions of the superior medial wall of the left orbit. After 3 courses, the patient's condition improved, there was a decrease in the size of the lesions and an improvement in the patient's condition. These observations indicate the difficulties of differential diagnosis of these conditions.*

**Key words:** granulomatosis with polyangiitis, extranodal NK / T-cell lymphoma, immunohistochemistry.

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) относится к системным васкулитам (СВ), ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), — тяжелым полиорганным заболеванием, при которых прогноз во многом определяет скорость диагностики и правильное назначение индукционной терапии. Отличительным признаком ГПА является сочетание патогенетически связанного с АНЦА некротизирующего васкулита преимущественно сосудов мелкого калибра различной локализации и сопутствующего ему гранулематозного воспаления, прежде всего в органах респираторного тракта [1].

Заболеваемость АНЦА-ассоциированными васкулитами в мире зависит от географического региона и составляет 10-20 случаев на 100 млн в год, распространенность - 90-300 случаев на 100 млн [2]. По данным многочисленных клинических исследований, проводимых Европейской группой по изучению васкулитов (EUVAS), 1-, 2- и 5-летняя выживаемость при АНЦА-ассоциированных васкулитах составляет, соответственно, 88, 85 и 78% [3]. ГПА наиболее часто встречается среди жителей Европы

и Северной Америки. На данных континентах заболеваемость ГПА составляет 8-10 случаев на 1 млн в год, наибольшая заболеваемость зарегистрирована в Швеции - 300 на 1 млн жителей [5]. В европейских странах за последние 30 лет отмечен рост заболеваемости ГПА в 4 раза. Прогноз заболевания при запоздалой диагностике и отсутствии адекватного лечения всегда плохой: у 40 % больных развивается хроническая почечная недостаточность, смертность достигает 12 % [6].

Диагностика ГПА требует исключения широкого круга заболеваний, таких как бактериальный синусит, пневмония, туберкулез легких, ревматоидный и реактивный артриты. Следует также исключить такие системные заболевания, как васкулиты Чарга-Стросса, микроскопический полиангиит, синдром Гудпасчера, гранулематозы, включая саркоидоз, лимфогранулематоз [8].

Диагноз ГПА ставится на основании классификационных критериев разработанных сотрудниками Американского колледжа ревматологии в 1990 г., по данным 85 пациентов при сравнении с другими

формами васкулитов. Они основаны на выявлении признаков васкулита при наличии не менее двух из четырех признаков:

Воспаление носа с гнойными или кровянистыми выделениями и развитием в полости рта язв.

Выявление на рентгенограмме легких небольших узелков, фиксированных инфильтратов или полостей деструкции.

Обнаружение в мочевом осадке микрогематурии (>5 эритроцитов в поле зрения) или скоплений эритроцитов.

Биопсионный материал представлен в виде гранулематозного воспаления в сосудистой стенке артерий или артериол, в периваскулярной или в экстравазальной области.

Чувствительность критериев составляет: 88,2 %, специфичность: 92 % [6].

Достаточно трудной задачей является дифференциальная диагностика, в особенности ГПА с Т-клеточной лимфомой (ТКЛ) [8]. Долгое время эти два состояния рассматривались как идиопатическая или летальная гранулема лица, и лишь с развитием методик иммуногистохимии стало возможным их дифференцировать [8,11].

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома (ЭНКТЛ) — это редкое лимфопролиферативное заболевание, сочетающее признаки гранулематоза Вегенера (васкулит и гранулематозное воспаление) и лимфосаркомы (пролиферация атипичных Т-лимфоцитов), характеризующееся преимущественно экстранодальной локализацией, агрессивным течением и низкой эффективностью стандартной химиотерапии [9]. По данным исследования онкологического регистра США Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), уровень заболеваемости НК/Т-клеточными заболеваниями составляет 0,49 на 100 тыс. человек в год с некоторой тенденцией к увеличению [10]. Заболеваемость ЭНКТЛ преобладает в странах Азии, Центральной и Южной Америки. В Европе частота ЭНКТЛ составляет менее 1 % всех лимфом, тогда как в Восточной Азии приближается к 3 %. Наиболее часто ЭНКТЛ встречается в Корее, где составляет 9 % всех лимфом [10]. Мужчины заболевают несколько чаще (65 %), средний возраст заболевших около 45 лет [11].

Этиология ГВ и ЭНКТЛ до сих пор неизвестна, в патогенезе обоих заболеваний предполагается участие вируса Эпштейн-Барр [9].

Клиническая картина ЭНКТЛ разнообразна и зависит от локализации очага поражения. В большинстве случаев диагностируют поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта с преимущественным поражением носовой полости и смежных областей: параназальные синусы, небо, орбита, Вальдейерово кольцо, носоглотка [7, 11]. При назальном типе ЭНКТЛ в клинической картине могут наблюдаться заложенность носа, слизисто-гнойные выделения, носовое кровотечение. Значительно реже, приблизительно в 25 % случаев, встречается экстраназальный тип ЭНКТЛ, характеризующийся другой локализацией очагов поражения: в легких, мягких тканях, коже, нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, центральной

нервной системе, яичках и т. д. [7,10]. В ряде случаев экстраназальной локализации ЭНКТЛ поражение носовой полости может протекать бессимптомно, и лишь гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки носовой полости выявляет ее специфическое поражение [10].

При морфологическом исследовании выявляют лимфоидный инфильтрат с ангиоцентрическим характером роста опухолевых клеток, признаками ангиодеструкции. Иммуногистохимическое исследование позволяет выявить цитотоксический иммунофенотип опухолевых клеток, экспрессирующих гранзим В, перфорин, TIA-1, CD56, CD2 [9].

Основными отличиями ЭНКТЛ от ГПА является локализованность процесса выше голосовых связок с отсутствием системных поражений, васкулитов и деструкция кожи лица, мягкого и твердого неба. Иммунологические исследования характеризуются отсутствием повышенного титра АНЦА, прежде всего к протеиназе-3. При гистологическом исследовании биоптатов выявляются гранулематозные изменения без признаков васкулита [8].

Приводим клинический случай, отражающий трудности дифференциальной диагностики ЭНКТЛ и ГПА.

#### **Клинический случай**

*Женщина, в возрасте 31 год, поступила в отделение ревматологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (ТМА) с жалобами на кровянистые выделения из носа, отёк и опущение левого верхнего века, снижение остроты зрения левого глаза, боли в коленных суставах, слабость, головокружение. Из анамнеза считает себя больной в течении 3-х лет. Начало заболевания ни с чем не связывает. Больная неоднократно обращалась к ЛОР - врачу по поводу затруднения носового дыхания и лечилась с диагнозом двухсторонний гнойный гайморит. Состояние несколько улучшалось. В октябре 2018 года появилась припухлость левого глазного яблока, после чего больная была осмотрена окулистом, установлен диагноз: Ангиопатия сосудов сетчатки и назначена соответствующая терапия. В мае 2019 года по поводу ухудшения состояния была госпитализирована в ЛОР отделение с диагнозом Двухсторонний гнойный гиперпластический гайморит, фронтит, перфорация носовой перегородки. Больной была проведена левосторонняя гайморотомия, фронтотомия и сфеноидотомия. Была обнаружена перфорация перегородки носа и с подозрением на ГПА рекомендована консультация ревматолога. В биопсийном материале обнаружен полип с отеком в строме. После выписки из стационара больная была направлена в Республиканский ревматологический центр с подозрением на ГПА. Для уточнения диагноза больная была госпитализирована в ревматологическое отделение многопрофильной клиники ТМА. Анализ крови на АНЦА констатировал положительный результат. При исследовании сыворотки крови больной был обнаружен вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ). Установлен диагноз: «Системный васкулит.*

Гранулематоз с полиангиитом. Поражение верхних дыхательных путей (пансинусит) и глаз, ANCA позитивный, подострое течение. В клинике больной проведена МРТ головного мозга и получено следующее заключение: в головном мозге структурных изменений не выявлено. В верхнемедиальной стенке левой орбиты псевдотумор? Выраженный левосторонний экзофтальм. Катаральное воспаление придаточных пазух носа. Состояние после операции. Проведенные курсы комбинированной пульс терапии не дали должного результата. Больная была выписана с рекомендацией 30 мг преднизолона в сутки.

В сентябре 2019 года больная повторно осмотрена ЛОР врачом и установлен диагноз: Левосторонний гемисинусит, ретробульбарный абсцесс. После чего проведена гемисинусотомия, гайморо-фронтотомия, сфено-отомия и декомпрессия медиальной стенки левой орбиты. Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата. Заключение гистологического исследования: из-за обширных очагов некроза и малого количества опухолевой ткани, невозможно верифицировать, предварительный диагноз - недифференцированная карцинома. При иммуногистохимическом исследовании получен следующий результат: ретробульбарная ткань (маркеры А): CD45-положительный, СК-отрицательный, CD99-отрицательный, CD3-нет экспрессии, CD20-отрицательный, BCL2-положительный, CD10-отрицательный, BCL6-отрицательный, MUM1-неоднородно положительный, CD30-положительный, Ki67-60%, CD2-положительный, CD5-сниженная экспрессия, CD7-сниженная экспрессия, CD79a-отрицательный, MPO-отрицательный, TdT-отрицательный. Ретробульбарная ткань (маркеры А): СК-положительный в эпителии, CD3-положительный в Т клетках, CD20-положительный в В клетках, Ki67-1-2%, PapCK-положительный в нормальном эпителии, PAS-отрицательный. Заключение: классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант.

На основании гистологического и иммуногистохимического исследования больной установлен диагноз: Анапластическая Т-крупноклеточная CD30-позитивная лимфома с поражением верхнемедиальной стенки левой орбиты, стадия I A. После установки диагноза, пациентка проконсультирована гематологом и госпитализирована в клинику «Гематологии и онкологии», где проведены курсы химиотерапии по протоколу NHL-BFM-90.

После 3-х курсов состояние больной улучшилось, наблюдалось уменьшение размеров очагов поражения и улучшение состояния больной.

Таким образом, схожесть основных симптомов тяжелого системного заболевания и многих распространенных болезней, в частности лимфомы приводит к частым диагностическим ошибкам у данной категории больных.

Детальное обследование пациента, выявление основных патогномичных симптомов имеет решающее значение для ранней диагностики системных васкулитов. Необходим целенаправленный поиск поражения респираторного тракта с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии,

КТ придаточных пазух и легких, поскольку даже при тяжелом процессе заболевание может протекать бессимптомно или сопровождаться скудной клинической симптоматикой [3].

#### Литература:

1. Бекетова Т.В. Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) // Научно-практическая ревматология. – 2014. - 52(1). С. 102-104
2. Виноградова Ю.Е., Зингерман Б.В. Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и НК-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдающихся в ГНЦ в течение 10 лет // Клиническая онкогематология, Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2017. - 4(3) С. 201—212.
3. Зайцева А.С., Шмелев Е.И., Степанян И.Э. и др. Особенности диагностики системных васкулитов в практике врача-пульмонолога // Consilium Medicum. – 2017. - 19(3) . С. 50-54
4. Гордеев И.Г., Машукова Ю.М., Соболева В.Н., Романюкова К.В., Морозова Е.О. Клинический случай классического течения гранулематоза с полиангиитом с поздней диагностикой // Лечебное дело. – 2019. - №1. С. 100-104
5. Королева И.М., Чичкова Н.В., Соколина И.А., Бучнева А.В. Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера): многообразие клинико-рентгенологических проявлений // Consilium Medicum. – 2019. - 21 (11). С. 80–85.
6. Левина Т.М., Романов М.Д., Киреева Е.М. Особенности диагностики и лечения гранулематоза Вегенера // Медицинские науки. Внутренние болезни. - 2019. 1(49). С. 15-26
7. Чернова Н.Г., Нарейко М.В., Синецкая М.Н., Сидорова Ю.В. и др. Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома: обзор литературы, описание клинического случая // Онкогематология. – 2016. - 3(11). С. 9-39
8. Якименко Е.А., Закатова Л.В., Тихончук Н.С., Василец В.В., Антипова Н.Н., Тбилели В.В. Дифференциальная диагностика Т-лимфомы назального типа, протекавшей под маской гранулематоза вегенера (Клиническое наблюдение) // Вестник проблем биологии и медицины. – 2010. - № 1. С. 210-214
9. Dong L. H., Zhang L. J., Wang W. J. et al. Sequential DICE combined with l-asparaginase chemotherapy followed by involved field radiation in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal and extranodal NK/T-cell lymphoma // Leuk Lymphoma. - 2016. - 57(7). P. 1600 – 1606.
10. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Callo A and al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2016. - 29(2). P. 151-159.
11. Harabuchi Y, Takahara M, Kishibe K, Nagato T and Kumai T Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: Basic Science and Clinical Progress // Front. Pediatr. – 2019. - Volum 7. P. 1-12

#### СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ НК/Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ НАЗАЛЬНОГО ТИПА, ПРОТЕКАВШЕЙ ПОД МАСКОЙ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

Ризамухамедова М.З., Бердиева Д.У.

Диагностика гранулематоза с полиангиитом требует исключения широкого спектра заболеваний. Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома - одна из них. Последняя составляет около 15% всех случаев неходжкинской лимфомы и отличается агрессивным течением. Мы исследовали случай гранулематоза с полиангиитом у 36 летней женщины. В кли-

---

нической картине преобладали поражения полости носа, придаточных полостей носа и органов зрения. ANCA был положительный. Однако комбинированная пульс-терапия не привело к ремиссии. Позже произошло резкое обострение болезни. На основании гистологического и иммуногистохимического исследования больной установлен диагноз: Анапластическая Т-крупноклеточная CD30-позитивная лимфома с поражением верхнемедиальной стенки левой орби-

ты. После 3-х курсов состояние больной улучшилось, наблюдалось уменьшение размеров очагов поражения и улучшение состояния больной. Приведенные наблюдения свидетельствуют о трудностях дифференциальной диагностики этих состояний.

**Ключевые слова:** гранулематоз с полиангиомам, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, иммуногистохимия.



## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ РАННЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Ризамухамедова М.З., Ганиева Н.А.

## TIZIMLI SKLERODERMIYALI BEMORLARDA ERTA ATEROSKLEROZNING ZAMONAVIY BIOMARKYORLARINI DIAGNOSTIK JIHLTLARI

Rizamuxamedova M.Z., Ganiyeva N.A.

## DIAGNOSTIC ASPECTS OF MODERN BIOMARKERS OF EARLY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA

Rizamukhamedova M.Z., Ganiyeva N.A.

Ташкентская медицинская академия

*Tizimli sklerodermiya (TSD) — teri va ichki a'zolar tomonidan geterogen klinik belgilar bilan namoyon bo'ladigan tizimli kasallik hisoblanadi. Uning rivojlanishini qo'zg'atuvchi mexanizm bu tomirlarning boshlang'ich zararlanishi bo'lib, bunda yallig'lanish reaksiyalariga hujayradan tashqari matritsada kollagen va boshqa tarkibiy qismlarini to'planishi rivojlanishiga olib keladigan jarayondir. Maqolaning maqsadi sklerodermiyasi bo'lgan bemorlarda yurak va fibrotik biomarkerlarga e'tibor berishdir. Bularga o'sish omillari, sitokinlar va proteazlar, ularning ingibitorlari, shuningdek, TSD bilan kasallangan bemorlarning teri biopsiyalari va zardobi namunalariga moslashtirilgan hujayradan tashqari matritsa oqsillari, ayniqsa kollagenlar kiradi. Invaziv bo'lmagan fizik va laborator tadqiqotlari bo'yicha umumiy ma'lumotlar taklif qilindi, bu yurak-qon tomir kasalliklari va fibrotik faollikni yaxshiroq tushunishga imkon beradi, potentsial terapevtik javobni baholash uchun samarali ishlatilishi mumkin va TSD uchun samarali davolash usullarini tanlashda yordam beradi.*

**Kalit so'zlar:** tizimli skleroz, ateroskleroz, yurak kasalligi, fibroz, endotelial disfunktsiya.

*Systemic scleroderma (SSC) - is a systemic disease with heterogeneous clinical manifestations from the skin and internal organs. It is believed that the triggering mechanism of its development is the initial vascular lesion, which leads to inflammatory reactions and the development of the accumulation of collagen and other components of the extracellular matrix. The purpose of the review is to focus on cardiac and fibrotic biomarkers in patients with scleroderma. These include growth factors, cytokines and proteases, their inhibitors, as well as extracellular matrix proteins, especially collagens, adapted to skin biopsies and serum samples from patients with SSC. Generalized information on non-invasive physical and laboratory studies has been proposed, which allows a better understanding of cardiovascular diseases and fibrotic activity, can be effectively used to assess the potential therapeutic response and help in choosing optical treatment options for SSC.*

**Keywords:** systemic sclerosis, atherosclerosis, heart disease, fibrosis, endothelial dysfunction.

Системная склеродермия (ССД) - хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, относится к группе системных заболеваний соединительной ткани и характеризуется прогрессирующим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и генерализованным поражением сосудов, занимающим ключевые позиции в патогенезе и клинической картины ССД и имеет прогностическое значение [1]. В патогенезе заболевания ведущую роль играют три основных фактора - аутоиммунные нарушения, васкулопатия и фиброз [2]. Основные клинические признаки ССД обусловлены распространенными нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как центральное звено патогенеза синдрома Рейно и других сосудистых нарушений. При ССД объектом иммуновоспалительного поражения является микроциркуляторное русло, приводящее к нарушению сосудистого тонуса, сосудистой архитектоники и кровотока в пораженных органах. На клеточном уровне эндотелиальная дисфункция характеризуется изменением фенотипа эндотелиальных клеток в сторону провоспалительного и про-

констрикторного компонентов их метаболизма. Синдром Рейно (СР), обязательный клинический признак системного склероза (СС), является следствием этого патогенетического механизма. Эндотелиальная гипотеза предполагает снижение продукции медиаторов вазодилатации (простациклин, оксид азота - NO) и повышение синтеза сосудосуживающих средств (эндотелин) в патогенезе СР. Повышение уровня эндотелина у больных ССД отмечается многими исследователями, однако снижение концентрации нитратов (являющихся метаболитами NO) обнаруживается нечасто. Наряду с дефицитом у части больных выявлялись его избыточные концентрации, что сопоставимо с физиологическими эффектами NO - как положительными (вазодилатация), так и отрицательными (повреждение тканей) [3].

ССД различается по степени тяжести и прогрессированию. У большинства пациентов развиваются висцеральные осложнения, которые обычно являются причиной смерти [4]. Первичное поражение сердца, развивающееся как прямое следствие СС, может проявляться изменениями миокарда, перикарда и клапанного аппарата. У больных ССД кардиальная

патология также может быть вторичной при острой склеродермии почек и легочной артериальной гипертензии. Васкулопатия при ССД характеризуется прогрессирующей структурной перестройкой микроциркуляторного русла, что может способствовать развитию разнообразных сердечно-сосудистых изменений. Эндотелиальная дисфункция и гемореологические нарушения, характерные для СС, также считаются факторами риска раннего развития АС. Общие патогенетические механизмы ССД и атеросклероза (АС) предполагают высокую вероятность атеросклеротического поражения сосудов у больных ССД [5]. Г. С. Нгиан и др. предположили, что АС у больных ССД вносит определенный вклад в макро- и микрососудистые повреждения миокарда [10]. У больных ССД отмечается четырехкратное увеличение смертности по сравнению с общей популяцией, при этом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют треть причин смертности [9]. При СС ведущей причиной смерти, не связанной с болезнью сосны, являются ССЗ, на долю которых приходится от 20 до 30% летальных исходов. АС представляет собой сложный патологический процесс, частью которого является воспаление, лежащее в основе всех стадий эволюции атеросклеротических бляшек (АСБ) [11]. При аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), первичный антифосфолипидный синдром, системные васкулиты, одной из основных причин инвалидизации и смертности являются ССЗ, связанные с ускоренным развитием АС. По сравнению с общей популяцией развитие АС при РА и СКВ происходит в более раннем возрасте и часто протекает бессимптомно [6]. Помимо традиционных факторов риска (ТРФ) при системных заболеваниях соединительной ткани важное значение имеют дополнительные факторы риска: хроническое воспаление, длительность и активность аутоиммунного заболевания, иммуносупрессивная терапия. На роль хронического воспаления указывает тот факт, что медиаторы воспаления, такие как С-реактивный белок и белки теплового шока, также участвуют в патогенезе АС [7]. При ревматических заболеваниях хроническое воспаление может ускорить образование АСП как за счет прямого воздействия на стенки артерий, так и опосредованно, влияя на липидный профиль. Наряду с воспалением антитела, вырабатываемые при аутоиммунных заболеваниях, также могут приводить к изменению липидного спектра крови. Развитию преждевременного АС могут способствовать и другие специфические факторы (снижение количества и функции эндотелиальных клеток-предшественников, ускоренный апоптоз эндотелиальных клеток, эпигенетические изменения) [8].

В последние десятилетия наряду с патофизиологическими основами СС в мире изучаются отдельные клинико-лабораторные параметры его активности, однако проблема остается нерешенной, в основном в связи с выраженной гетерогенностью и сложным патогенезом заболевания. Сочетанное ис-

пользование инструментальных методов и полуколичественных шкал (индексов) позволяет более корректно диагностировать стадию заболевания, оценивать эффективность терапевтического вмешательства (но не степень прогрессирования фиброза), прогнозировать скорость развития фиброз и связь с поражением внутренних органов, прежде всего легких и почек. Лабораторные показатели активности воспаления мало информативны, могут быть значительно повышены при подостром течении и менее выражены при остро-прогрессирующем течении ССД с преобладанием фиброза. В связи с этим значительно возрастает роль биомаркеров, которые легко выявляются, чувствительны и воспроизводимы, коррелируют с фиброзной активностью. Определение циркулирующих фрагментов коллагена, его предшественников или продуктов деградации перспективно и хорошо зарекомендовало себя. Эти исследования отражают не только особенности фиброзного процесса в соединительной ткани, но и сложные патогенетические механизмы, позволяющие оценить фиброзную активность и прогнозировать течение заболевания. Таким образом, высокие уровни сывороточных уровней металлопротеиназы, хрящевого олигомерного белка 1 (COMP1), различных цитокинов TNF-семейства и их лигандов (OX40, OX40L), тромбоцитарного фактора 4 (PLF4), лизоцидазы (LOX), VCAF четко коррелируют с диффузным характером поражения. кожи и могут быть предикторами развития некоторых фенотипов заболевания, в частности ДФ-ССД. Напротив, CXCL 10 и 11 связаны с развитием СС. Комплексное и последовательное использование новых сывороточных биомаркеров позволит на ранней стадии СС адекватно оценить активность воспалительных и фиброзных процессов в коже, а также определить фенотип заболевания, прогнозировать скорость поражения сосудов и сердца.

#### Литература:

1. Assassi S., Swindell W.R., Wu M. et al. Dissecting the heterogeneity of skin gene expression patterns in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* – 2015. - Vol. 67, №11. – P. 3016-3026. DOI: 10.1002/art.39289.
2. Ayers N.B., Sun C.M., Chen S.Y. Transforming growth factor-signaling in systemic sclerosis // *J. Biomed. Res.* – 2018. - Vol. 32, №1. – P. 3-12. DOI: 10.7555/JBR.31.20170034.
3. Bosello S., de Santis M., Lama G. et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: Safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. - Vol. 12, №2. – P. 54. DOI: 10.1186/ar2965.
4. Ganiyeva N.A, Rizamukhamedova M.Z., Nabiyeva D.A., Arpova N.A. Clinic - Diagnostic Aspects of Modern Biomarkers of Early Atherosclerosis and Fibrotic activity of Systemic Scleroderma // *Asian Journal of Medical Principles and Clinical Practice.* – 2021. - Vol. 4, №3. – P. 1-13.
5. Costa S., Mondini M., Caneparo V. et al. Detection of anti IFI 16 antibodies by ELISA: Clinical and serological associations in systemic sclerosis // *Rheumatol.* – 2016. - Vol. 50, №4. – P. 674-681. DOI: 10.1093/rheumatology/keq372.
6. Farina G., Lafyatis D., Lemaire R. et al. A four-gene biomarker predicts skin disease in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* – 2010. - Vol. 62. - P. 580-588. DOI: 10.1002/art.27220.

7. Fett N. Scleroderma: Nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis and treatments: Facts and controversies // Clin. Dermatol. – 2013. - Vol. 31, №4. - P. 432-437. DOI: 10.1016/j.clinidmatol.2013.01.010.

8. Gheita T.A., Hussein H. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) in Systemic Sclerosis (SSc): Role in disease severity and subclinical rheumatoid arthritis overlap // Joint Bone Spine. – 2016. - Vol. 79. - P. 51-56. DOI:10.1016/j.jbspin.2011.02.022.

9. Pizzorni C., Sulli A., Smith V., Ruaro B., Trombetta A.C., Cutolo M., Paolino S. Primary Raynaud's phenomenon and nailfold videocapillaroscopy: Age-related changes in capillary morphology // Clin Rheumatol. – 2017. - Vol. 36. - P. 1637-1642.

10. Ruaro B., Nallino M.G., Casabella A., Salton F., Confalonieri P., De Tanti A., Bruni C. Monitoring the microcirculation in the diagnosis and follow-up of systemic sclerosis patients: Focus on pulmonary and peripheral vascular manifestations // Microcirculation. – 2020. DOI: 10.1111/micc.12647.

11. Smith V., Thevissen K., Trombetta A.C., Pizzorni C., Ruaro B., Piette Y., Paolino S., De Keyser F., Sulli A., Melsens K., Cutolo M.N. Capillaroscopy and clinical applications in Systemic Sclerosis // Microcirculation. – 2016. - Vol. 105. P. 119-124.

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ РАННЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ**

Ризамухамедова М.З., Ганиева Н.А.

*Системная склеродермия (ССД) — системное заболевание с гетерогенными клиническими проявлениями со стороны кожи и внутренних органов. Считается, что пусковым механизмом его развития является начальное поражение сосудов, которое приводит к воспалительным реакциям и развитию накопления коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса. Цель обзора сосредоточена на сердечных и фиброзных биомаркерах у пациентов со склеродермией. К ним относятся факторы роста, цитокины и протеазы, их ингибиторы, а также белки внеклеточного матрикса, особенно коллагены, адаптированные к биоптатом кожи и образцам сыворотки больных ССД. Предложена обобщенная информация о неинвазивных физикальных и лабораторных исследованиях, которая позволяет лучше понять сердечно-сосудистые заболевания и фиброзную активность, может быть эффективно использована для оценки потенциального терапевтического ответа и помощи в выборе оптических вариантов лечения ССД.*

**Ключевые слова:** системный склероз, атеросклероз, болезнь сердца, фиброз, эндотелиальная дисфункция.



**СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ**

Ризамухамедова М.З., Зияева Ф.К.

**TIZIMLI QIZIL YUGURIK VA YURAK-QON TOMIR PATOLOGIYASI: ZAMONAVIY TALQINLAR**

Rizamuhamedova M.Z., Ziyayeva F.K.

**SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY: CURRENT VIEWS**

Rizamuhamedova M.Z., Ziyayeva F.K.

*Ташкентская медицинская академия*

*Tizimli qizil yugurik (TQY) juda keng klinik ko'rinishga ega bo'lgan tizimli autoimmun kasallikdir. TQY asoratlari mavjud bemorlarda yuzaga kelgan o'limning asosiy sababi ateroskleroz va uning asoratlari sanaladi. An'anaviy va o'ziga xos xavfomillari mavjud, glyukokortikoidlarqo'llagan bemorlar hamda antifosfolipid antitanachalar aniqlangan bemorlar guruhida ateroskleroz uchrash xavfi ham yuqori bo'ladi. Mavjud dalillar shuni ko'rsatadiki, TQYda uchrovchi an'anaviy yurak qon tomir kasalliklarini uchrash darajasini baholashda malariyaga qarshi dorilarni qo'llashdagi ijobiy ta'sirlar va glyukokortikoidlardan uzoq muddatli foydalanishning salbiy natijalarini hisobga olish zarur bo'ladi.*

**Kalit so'zlar:** tizimli qizil yuguruk, yurak-qon tomir patologiyasi, diagnostika, klinik kechishi

*Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease with an extremely wide range of clinical manifestations. The main cause of late mortality among patients with SLE complications is atherosclerosis and its complications. Traditional risk factors, the presence of specific risk factors - the duration of the course, the use of glucocorticoids (GC), the presence of autoantibodies to double-stranded (native) DNA and the presence of antiphospholipid antibodies, create conditions for accelerating the development of atherosclerosis in this group of patients. The available evidence indicates that traditional CVD risk factors should be corrected, taking into account the positive effect of antimalarial drugs and the unfavorable prognostic effect of long-term GC use.*

**Key words:** systemic lupus erythematosus, cardiovascular pathology, diagnosis, clinical course

**С**истемная красная волчанка (СКВ) является системным аутоиммунным заболеванием с чрезвычайно широким спектром клинических проявлений [1]. В разных странах Европы относительно низкие показатели распространенности СКВ, оцениваемые в пределах от 25 до 39 случаев на 100 тысяч населения, несмотря на это заболевание имеет огромное социальное значение в связи с тяжелым и часто непредсказуемым характером течения, преимущественным поражением лиц молодого возраста, а также высокими цифрами смертности [2]. В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении СКВ, обусловленный успешным внедрением в лечебную практику высоких дозировок глюкокортикоидов (ГК), в том числе пульс-терапии метилпреднизолоном, современных режимов применения цитостатиков, гемодиализа и трансплантации почки.

В XXI веке 15-летняя выживаемость при СКВ увеличилась до 85%, но недостаточный контроль активности болезни, необходимость практически постоянного приема (ГК) и иммуносупрессивных препаратов приводят к накоплению необратимых (accrual) повреждений внутренних органов и, как следствие, снижению качества жизни, инвалидности, социальной дезадаптации, преждевременной летальности [3]. При этом «ранняя» летальность связана с активностью иммунопатологического процесса и инфекционными осложнениями, в то время как «поздняя» летальность – скардиоваскулярными осложнениями, обусловленными атеросклеротическим поражением сосудов [4].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) как причина летальности больных СКВ составляют по данным разных авторов от 4 до 76% [5]. Согласно проведенных исследований распространенность ССЗ у больных СКВ, несмотря на относительно молодой средний возраст больных (30-45 лет) и превалирование женщин среди больных, составляет 6%-10%, а ежегодная заболеваемость – 1,5%. Кардиоваскулярный риск в Питтсбургской когорте больных СКВ был в 5-6 раз выше по сравнению с пациентами, участвовавшими в известном Фрамингемском исследовании. У женщин в возрасте 35-44 лет, страдающих СКВ, частота развития кардиоваскулярных событий (КВС) превышает аналогичный показатель в контрольной группе в 50 раз [6]. В исследовании шведских ревматологов, проследивших 86 взрослых пациентов с СКВ на протяжении 6 лет, было установлено 9-кратное повышение частоты ИМ по сравнению с общей популяцией [7,16]. В основе повышения кардиоваскулярного риска при СКВ, лежит ускоренное развитие атеросклеротического процесса. Многие исследования, изучавшие маркеры преคลินิกического атеросклероза периферических артерий при ревматических заболеваниях, демонстрируют более выраженную распространенность и выраженность таких предикторов будущих сердечно-сосудистых катастроф, как утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, эндотелиальная дисфункция (ЭД), снижение эластичности артериальной стенки, наличие атеросклеротических бляшек (АБ) в периферических артериях и кальцификатов в коронарных артериях [8].



Клинические проявления атеросклероза (стенокардия, ИМ, поражение мозговых и периферических артерий) наблюдаются примерно у 20% пациентов. Средний возраст возникновения ИМ у больных СКВ составляет 49 лет, что на 20 лет меньше, чем в основной популяции. Субклинические формы заболевания регистрируются значительно чаще - у 35-40% пациентов [9]. Классические факторы риска КВЗ при СКВ подобны таковым в основной популяции: дислипидемия, сахарный диабет (СД), курение, избыточный вес, артериальная гипертензия (АГ), возраст, малоподвижный образ жизни, отягощенная наследственность по ССЗ и др. В недавних исследованиях показано значительное увеличение частоты ИМ и инсульта у больных СКВ, поэтому само заболевание и его лечение признаны вероятными факторами риска кардиоваскулярного поражения [10]. В ряде работ ускоренное развитие атеросклероза связывают с активностью и длительностью заболевания, тяжестью повреждения внутренних органов, кумулятивной дозой ГК, наличием нефрита, повышением антител к кардиолипину [17].

Одним из возможных объяснений ускоренного течения атеросклероза и связанных с ним заболеваний у больных СКВ представляется увеличение выраженности и частоты экспрессии известных «классических» факторов кардиоваскулярного риска. В самом деле, учитывая частое вовлечение в патологический процесс почек, сниженную физическую активность, применение ГК и нестероидных противовоспалительных препаратов, а также более раннее наступление менопаузы у больных СКВ вполне резонно ожидать увеличенной экспрессии АГ, нарушения липидного спектра и СД.

В последние десятилетия взгляды на атеросклеротическую болезнь претерпели значительные изменения, сейчас ее патогенез не представляется как простое следствие аккумуляции липидов в стенках артериях, а напротив, рассматривается как сложный процесс, в который вовлечены многие метаболические, микроструктурные, воспалительные и даже иммунные изменения. Первичным звеном в цепи патологических изменений при атеросклеротической болезни в настоящее время считается ЭД, индуцируемая различными факторами риска, такими как курение, АГ, СД, воздействие на сосудистую стенку ЛПНП и ЛПОНП. ЛПВП обычно играют защитную роль при атеросклерозе, осуществляя обратный транспорт холестерина и защищая ЛПНП от окисления. Однако при СКВ так называемые провоспалительные ЛПВП обнаружены у 45% пациентов, их наличие коррелирует с повышенным формированием окисленных ЛПНП, количеством каротидных атеросклеротических бляшек и увеличением толщины КИМ [11]. Помимо традиционных факторов риска ССЗ, ассоциация между СКВ и атеросклерозом может быть обусловлена дополнительными факторами риска - воспалением и аутоиммунными процессами [18]. При СКВ важную роль в повышении риска нежелательных КВС и ускорении атеросклероза также играют антифосфолипидные антитела, которые провоци-

руют развитие Т-клеточно-опосредованного воспаления сосудистой стенки с последующей активацией фактора Хагемана и агрегацией тромбоцитов, приводят к повышению захвата окисленных ЛПНП макрофагами и являются важнейшим фактором нестабильности АБ и тромботических осложнений [12].

В последние годы большое внимание уделяется интерферонам I типа (ИФН I) как важному медиатору патогенеза СКВ. Отмечена способность ИФН I к иницированию повреждения эндотелия и формированию атеромы, наличие которых коррелирует с активностью СКВ. В 2004 г. была описана новая форма запрограммированной смерти клетки - формирование нейтрофильной внеклеточной ловушки (НВЛ) [13]. НВЛ представляют собой внеклеточный хроматин в сочетании с белками нейтрофила и предназначены для того, чтобы «заманить» в ловушку и уничтожить болезнетворные микроорганизмы. У пациентов с СКВ отмечено нарушение образования НВЛ. Нейтрофилы при СКВ обладают способностью усиленно формировать НВЛ, стимулирующие продукцию ИФН I и аутоантител, таких как антикателицидин-LL37 и антирибонуклеопротеин; кроме того, волчаночные нейтрофилы способны выделять НВЛ, оказывающие повреждающее действие на эндотелий *in vitro* [14].

На темпы прогрессирования атеросклеротической болезни у больных СКВ также оказывают влияние и лекарственные препараты. С одной стороны, применение ГК, цитостатиков, микофенолатамофетила и анти-В-лимфоцитарных препаратов позволяет снизить активность системного воспалительного процесса и ослабить его влияние на прогрессирование атеросклеротической болезни, а с другой стороны, ГК, особенно их высокие дозы могут приводить к гиперэкспрессии традиционных факторов риска атеросклероза. С целью ослабления негативного воздействия ГК на сердечно-сосудистую систему важно при достижении их противовоспалительного эффекта стремиться к установлению наименьшей эффективной поддерживающей дозы.

В настоящее время получены данные о благоприятном влиянии аминокислотных производных на риск развития атеросклеротической болезни при СКВ, которые основаны на способности гидроксихлорохина и хлорохина снижать уровень ЛПНП и повышать уровень ЛПВП, снижать прокоагуляционные свойства сыворотки крови больных СКВ и продукцию антифосфолипидных антител [15]. Широко известен положительный эффект метотрексата в профилактике ССЗ у больных РА. Однако имеющиеся данные не позволяют делать заключения относительно протективного эффекта метотрексата на развитие ССЗ при СКВ. Статины могут играть роль в предотвращении ускоренного развития атеросклероза при СКВ. Их применение приводит к снижению содержания протромботических факторов при АФС и уменьшению числа сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СКВ [19]. Они также обладают иммуномодулирующим эффек-

том. Лечение пациентов с СКВ флувастатином в течение 1 мес уменьшало индекс активности SLEDAI, уровень липидов, окислительный стресс и сосудистое воспаление [20].

Таким образом, атеросклероз и его осложнения – главная причина поздней смертности среди пациентов с СКВ. СКВ и ИБС объединяют общие патофизиологические механизмы, связанные с системным хроническим воспалением. В то же время традиционные факторы риска не могут полностью объяснить механизм ускоренного развития атеросклероза при СКВ. Наличие специфических факторов риска, таких как длительность течения, применение ГК, присутствие аутоантител к двуспиральной (нативной) ДНК и АФА, создают условия для ускорения развития атеросклероза в данной группе больных. Дальнейшие исследования должны помочь разработать эффективные шкалы риска развития и конкретные терапевтические программы профилактики и лечения ССЗ у больных СКВ.

#### Литература:

1. Асеева ЕА, Соловьев СК, Попкова ТВ и др. Ведение пациентов системной красной волчанкой в реальной клинической практике. // Научно-практическая ревматология. - 2019; - № 57 (2) - С.191-6
2. Насонов Е.Л., редактор. Системная красная волчанка. // В кн.: Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАРМедиа; - 2017. - С. 113-41.
3. Dorner T, Lipsky PE. Beyond pan-B-cell-directed therapy – new avenues and insights into the pathogenesis of SLE. // Nat Rev Rheumatol. 2016;12:645-57. doi: 10.1038/nrrheum.2016.158
4. Guillot M, Rafat C, Buob D, et al. Eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome – a case report and literature review. // Rheumatology (Oxford). -2018;57(11):2055-7. doi: 10.1093/rheumatology/key228
5. Isenberg DA, Merrill JT. Why, why, why de-lupus (does so badly in clinical trials). // Expert Rev Clin Immunol. 2016;2:95-8. doi: 10.1586/1744666X.2016.1112270
6. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. // Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
7. Lightstone L, Doria A, Wilson H, et al. Can we manage lupus nephritis without chronic corticosteroids administration? Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. // Autoimmun Rev. 2018;17(1):4-10. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.002 Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39 .
8. Little J, Parker B, Lunt M, et al. Glucocorticoid use and factors associated with variability in this use in the systemic lupus international collaborating clinics inception cohort. // Rheumatology. 2018;57:677-87. doi: 10.1093/rheumatology/kex444
9. Pisetsky DS, Bossuyt X, Meroni PL. ANA as an entry criterion for the classification of SLE. // Autoimmun Rev. 2019 Oct 19:102400. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102400
10. Ruiz-Limon P, Barbarroja N, Perez-Sanchez C, et al. Atherosclerosis and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: effects of in vivo statin treatment. // Ann Rheum Dis. 2015;74(7):1450-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204351
11. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. // Nat Rev Rheumatol. 2016;12(12):716-30. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186
12. Chang HD, Tokoyoda K, Hoyer B, et al. Pathogenic memory plasma cells in autoimmunity. // Curr Opin Immunol. 2019;61:86-91. doi: 10.1016/j.coi.2019.09.005

### СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ

Ризамухамедова М.З., Зияева Ф.К.

*Системная красная волчанка (СКВ) является системным аутоиммунным заболеванием с чрезвычайно широким спектром клинических проявлений. Главная причина поздней смертности среди пациентов с СКВ осложнения – атеросклероз и его осложнения. Традиционные факторы риска, наличие специфических факторов риска - длительность течения, применение глюкокортикоидов (ГК), присутствие аутоантител к двуспиральной (нативной) ДНК и наличие антифосфолипидных антител, создают условия для ускорения развития атеросклероза в данной группе больных. Имеющиеся факты указывают на то, что должна проводиться коррекция традиционных факторов риска ССЗ, учитывать позитивное влияние противомаларийных средств и прогностически неблагоприятный эффект длительного применения ГК.*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, кардиоваскулярная патология, диагностика, клиническое течение



## ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И СТЕПЕНЬ ОБСЕМЕНЕННОСТИ ЖЕЛУДКА HELICOBACTER PYLORI У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш.

## REVMATOID ARTRITI BESORLARDA HELIKOBACTER PYLORI INFESTASINING CHASTATASI VA DARAJASI

To'xtayeva N.X., Karimov M.Sh.

## FREQUENCY AND DEGREE OF HELICOBACTER PYLORI INFESTATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Tukhtaeva N.Kh., Karimov M.Sh.

Ташкентская Медицинская Академия

**Tadqiqot maqsadi:** kasallikning klinik xususiyatlaridan kelib chiqqan holda, revmatoid artritli bemorlarda *Helicobacter pylori* bilan oshqozonning uruglanish darajasini o'rganish. **Material va usullar:** Tadqiqotga 18 yoshdan 59 yoshgacha bo'lgan, kasallik faolligi I-II-III darajali 38 nafar bemor jalb qilindi. Umumiy klinik tekshiruvdan tashqari, *Helicobacter pylori* ni aniqlash uchun ureaz testi o'tkazildi. **Natijalar:** Revmatoid artritning faollik darajasi oshgani sayin, *H.Pylori* seropozitiv bemorlarning ulushi ortdi. Ushbu tadqiqot natijalari kasallikning faolligi darajasining oshishi bilan oshqozon shilliq qavatining *H.Pylori* bilan uruglanish darajasining oshishini ko'rsatadi, bu *H.Pylori* infeksiyasining revmatoid artrit kechishiga ta'sirini ko'rsatishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, faollik darajasi, *Helicobacter pylori*, oshqozon shilliq qavati

**Objective:** to study the frequency of occurrence, inoculation and degree of bacteria content of the stomach of *Helicobacter pylori* patients with rheumatoid arthritis, depending on the clinical characteristics of the disease. **Materials and methods:** 38 patients aged 18 to 59 years, with I-II-III degree of disease activity, were examined. In addition to a general clinical examination, immunoenzyme method and *Campylobacter*-like organism test were performed to determine *Helicobacter pylori*. **Results:** As the degree of activity of rheumatoid arthritis increased, the proportion of seropositive *H. pylori* patients increased. The results of this study indicate an increase in the degree of bacteria content of *H. pylori* in the gastric mucosa with an increase in the degree of disease activity, which probably indicates the effect of *H. pylori* infection on the course of rheumatoid arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, degree of activity, *Helicobacter pylori*, mucous coat of stomach

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением суставов и внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов окружающей среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1]. Проблема эффективного лечения воспалительных заболеваний суставов является одной из наиболее актуальных для практического ревматолога.

Желудок здорового человека колонизирован относительно небольшим количеством микроорганизмов. К повреждению желудка с развитием воспалительного, атрофического процессов может приводить множество факторов, в том числе персистенция в организме человека некоторых микроорганизмов, способных нарушать баланс нормомикробиоценоза, поддерживать хроническое воспаление, нарушать трофику тканей и нейроиммунную регуляцию. Согласно иностранным источникам, наиболее распространенными в неизменном желудке являются стрептококки, микрококки, вейлонеллы, актиномицеты, фузобактерии, нейссерии и др. Присутствует в желудке, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) доминирует в микробиоте, составляя до 94% от общей численности [2].

Эпидемиологическими исследованиями было установлено, что *H.Pylori* широко распространен среди населения всех континентов земного шара: до 60% общей популяции инфицировано *H.Pylori* начиная с детского возраста [3]. По литературным данным в 44% случаев *H.Pylori* встречается в составе пристеночной микрофлоры здоровых лиц [4]. Вместе с тем, сегодня не вызывает сомнения его этиологическая роль в развитии как желудочных, так и внежелудочных заболеваний [5].

Целью исследования явилось изучение частоты встречаемости, высеваемости и степени обсемененности желудка *H.pylori* у больных РА в зависимости от клинических характеристик заболевания.

Материалы и методы исследования. Обследовано 38 больных в возрасте от 18 до 59 лет. Среди больных преобладали женщины - 34 (89,5%), мужчин было 4 (10,5%). Соотношение женщины/мужчины – 8,5/1. Длительность постоянного приема НПВП у всех пациентов составляла более 1 года (в среднем- 2,1±0,2 года). Все пациенты выразили свое согласие на участие в настоящем исследовании. Диагноз РА во всех случаях был достоверным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов [6]. У5 (13,2%) - I степень активности ревматоидного процесса, у 27 (71%) - II и у 6 (15,8%) - III степень. Активность ревматоидного артрита оценивалась по показателям DAS28, СОЭ, уров-

ню С-реактивного белка и количеству лейкоцитов. У всех пациентов было медленно прогрессирующее течение. Суставная форма РА диагностирована у 34 (89,5%). Рентгенологически I стадия РА обнаружена у 4 (10,5%), II - у 16 (42,1%), III - у 17 (44,75%) и IV - у 1 (2,65%) пациента.

Критериями включения больных в исследование были достоверный диагноз РА, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии внутренних органов с функциональной недостаточностью. Объем исследования больных включал общий анализ крови и мочи, количественное определение С-реактивного белка, ревматоидного фактора в сыворотке крови, рентгенологические исследования, эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки (использовали аппарат фирмы «Olympus»). О наличии хеликобактерной инфекции судили по результатам уреазного теста. Чувствительность тест-системы ХЕЛИК с индикаторной трубкой составил 95%, а специфичность 97% (Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., 2010).

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики на персональном компьютере с применением стандартных программ корреляционного анализа с вычислением сред-

них арифметических величин (Кулачев А.П., 1999). Достоверность различий средних величин сравниваемых показателей оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования.

Первоначальное обследование пациентов продемонстрировало наличие язвенных дефектов слизистой оболочки желудка – у 27,59% пациентов, язвенных дефектов двенадцатиперстной кишки – у 34,48%, эрозий желудка – у 20,69%, сочетанных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки – у 17,24% пациентов. Таким образом, у всех пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение НПВП и отмечавших при этом наличие симптомов желудочной диспепсии, наблюдалось поражение желудка и/или двенадцатиперстной кишки различной степени выраженности. По результатам применения дыхательного уреазного теста инфицированность *H. Pylori* у больных РА составила 85%.

Оценка частоты встречаемости инфицированности *H. Pylori* у обследованных больных рассматривалась так же в аспекте степени активности воспалительного процесса в суставах, результаты этого анализа представлены на рис. 1.

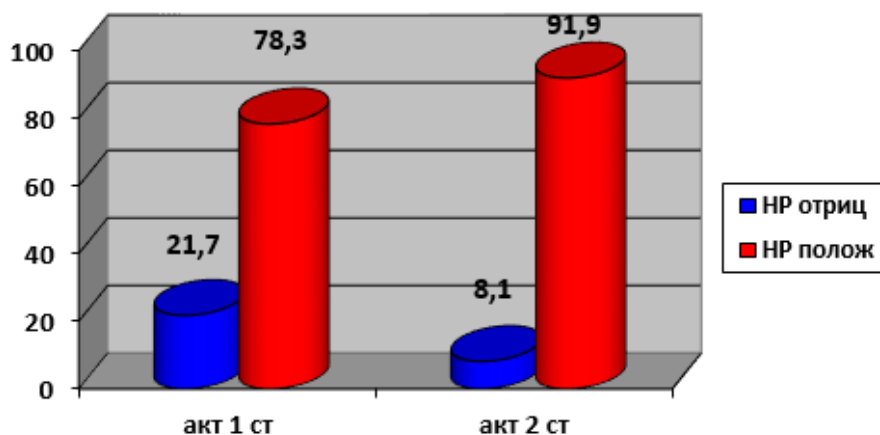


Рис. 1. Частота встречаемости *H. Pylori* у больных РА в зависимости от активности заболевания

Как видно из представленных данных у больных РА с I степенью активности заболевания удельный вес *H. Pylori* положительных пациентов составил – 18 (78,3%), при II степени активности – 34 (91,9%).

Таким образом, у больных РА по мере нарастания степени активности заболевания увеличивался удельный вес сероположительных по *H. Pylori* больных.

Нами проведено изучение степени обсемененности *H. Pylori* у больных РА. Результаты представлены на рисунке 2.

При изучении степени обсемененности *H. Pylori* у больных РА получены следующие результаты: отсутствие обсемененности у 9 больных (15%) больных, слабая степень обсеменения у 15 больных (25%), высокая и умеренная степень обсеменения – у 36 (60%).

Как видно из приведенных данных, у больных РА преобладал удельный вес больных с умеренной и высокой степенью обсемененности *H. Pylori*.

Немаловажным являлось изучение степени обсемененности *H. Pylori* у больных с артритами в зависимости от степени активности заболевания, полученные данные представлены на рис. 3. Анализ степени обсемененности *H. Pylori* в зависимости от активности заболевания показал следующие результаты: у больных РА при I степени активности заболевания высокая степень обсемененности *H. Pylori* встречается у 7 (38,9%) больных, слабая степень также у 7 (38,9%), отсутствие *H. Pylori* у 4 (22,2%) больных. При II степени активности заболевания высокая и умеренная степень обсеменения встречалась у 26 (76,5%) больных, слабая степень у 6 (17,6%), отсутствие *H. Pylori* у 2 (5,9%) больных.



Рис. 2. Степень обсемененности *H. Pylori* у больных РА

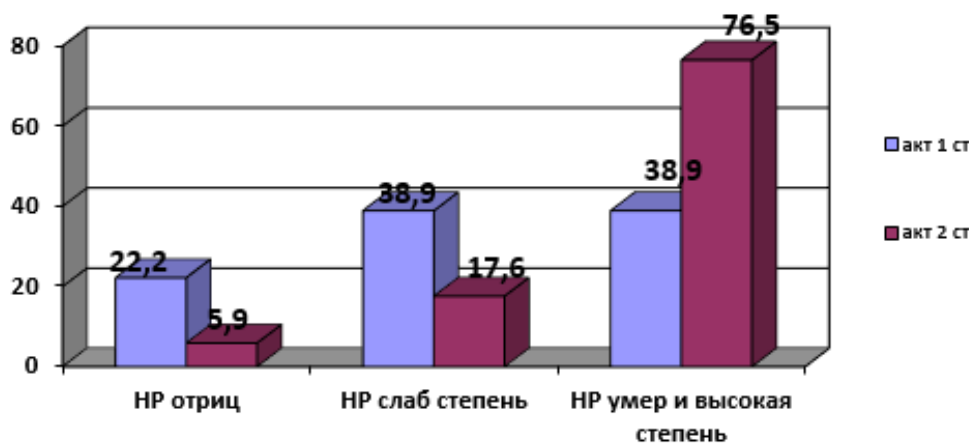


Рис. 3 Степень обсемененности *H. Pylori* у больных РА в зависимости от активности заболевания

Следовательно, результаты настоящего исследования свидетельствуют о нарастании степени обсемененности *H. Pylori* слизистой оболочки желудка при повышении степени активности заболевания, кроме того ежду выраженностью дисбиотических изменений в желудке и степенью обсемененности *H. Pylori* существуют прямая связь, что возможно говорит о влиянии инфекции *H. Pylori* на течение РА.

**Выводы:**

1. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны у пациентов с ревматоидным артритом в большинстве случаев (85%) ассоциированы с инфицированностью *Helicobacter pylori*.

2. Из полученных данных видно, что у больных с РА имеют место отчетливые сдвиги в микроэко-системе желудка. Своевременное проведение дыхательного теста с мочевиной пациентам ревматоидным артритом и наличие симптомов желудочной диспепсии позволяет не только установить наличие и степень контаминации *Helicobacter pylori*, но и назначить патогенетически обоснованную терапию, направленную на его эрадикацию.

3. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о нарастании степени обсемененности *H. Pylori* слизистой оболочки желудка при повышении степени активности заболевания, что возможно говорит о влиянии инфекции *H. Pylori* на течение РА.

**Литература:**

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis.

Lancet 2016;388 (10055):2023-38.

2. Кулакова В.Г., Возная Н.А. Опыт леченияланзапом (лансопразолом) пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. // Сучаснагастроентерологія .- 2002. - №1(7). - С.62-63.

3. Маев И. В., Самсонов А. А., Лежнева Ю. А., Андреев Н. Г., Салова Л. М. инфекция *H. Pylori* как дополнительный фактор риска развития НПВП-индуцированной гастропатии у больных остеоартрозом //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - №5. -С.69-72.

4. Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С. Н. Дисбактериоз мукозной микрофлоры гастродуоденальной зоны при воспалительно-язвенных поражениях, его диагностика и классификация //Тер.архив. -2008. -№2. -С.21-25.

5. Черных Т.М. Особенности течения ревматоидного артрита у лиц трудоспособного возраста //Научно-практическая ревматология. - 2011. - №6. - С. 35-38.

6. Аснер Т.В., Калягин А.Н. Урогенные реактивные артриты: современные аспекты диагностики и лечения // Современная ревматология. -2010. -№4. -С. 11-15.

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И СТЕПЕНЬ ОБСЕМЕНЕННОСТИ ЖЕЛУДКА HELICOBACTER PYLORI У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш.

*Цель исследования:* изучение частоты встречаемости, высеваемости и степени обсемененности желудка *Helicobacter pylori* у больных ревматоид-

---

ным артритом в зависимости клинических характеристик заболевания. **Материал и методы:** Обследовано 38 больных в возрасте от 18 до 59 лет, с I-II-III степенью активности заболевания. Помимо общеклинического обследования проведены иммуноферментный метод и уреазный тест для определения *Helicobacter pylori*. **Результаты:** По мере нарастания степени активности ревматоидного артрита увеличивался удельный вес сероположи-

тельных *H.Pylori* больных. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о нарастании степени обсемененности *H.Pylori* слизистой оболочки желудка при повышении степени активности заболевания, что возможно говорит о влиянии инфекции *H.Pylori* на течение ревматоидного артрита.

**Ключевые слова:** Ревматоидный артрит, степень активности, *Helicobacter pylori*, слизистая оболочка желудка.



## ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Умаров А.Э., Солиева Н.А., Мирахмедова Х.Т.,

## РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТНИ МЕДИКАМЕНТОЗ ДАВОСИ УЧУН ЯНГИЛАНГАН КЎРСАТМАЛАР

Умаров А.Э., Солиева Н.А., Мирахмедова Х.Т.

## UPDATED INSTRUCTIONS FOR MEDICAL TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Umarov A.E., Solieva N.A., Mirakhmedova Kh.T.

Наманганский Областной многопрофильный медицинский центр,  
Ташкентская медицинская академия

РАни даволашда мувафакиятга эришиш учун касалликда эрта базис препаратларини бошлаш ва кўп қиррали ёндашув оркали амалга оширилади. РА куп холларда амбулатор даволаниши мумкин булган касаллик бўлиб, уни даволашда медикаментоз терапия асосий ўрин тутди. РА ни фармакотерапиясида асосий максад- касалликнинг ремиссиясига (ёки паст фаоллигига) эришиш, функционал имкониятларни барқарорлаштириш, ҳаёт сифатини ва иш қобилиятини сақлаб қолиш ва коморбид касалликлар хавфини камайтиришдир. Даволашни асосий стратегияси – “Мақсадга эришгунча даволаш” (“Treat to target”) яъни буюрилган терапияда наф булмаган холларда дориларни ҳамда даволаш режимини уз вақтида алмаштириш билан касалликни мунтазам назорат қилиш. Бу касаллик даволашда асосан Базис яллиғланишга қарши синтетик стандарт воситалар, Базисли ген-инженер биологик воситалар, Глюкокортикостероидлар тавсия қилинади.

Success in the treatment of RA is achieved through the early prescription of basic drugs for the disease and a multidisciplinary approach. RA is a disease that in many cases can be treated on an outpatient basis, and drug therapy plays a key role in its treatment. The main goal of RA pharmacotherapy is to achieve remission (or low activity), stabilize functionality, maintain quality of life and work capacity, reduce the risk of concomitant diseases. The main treatment strategy is “Treat to the goal” Regular monitoring of the disease with timely replacement of drugs and treatment regimens in case of inefficiency. In the treatment of this disease, the main anti-inflammatory synthetic standard agents, the main genetically engineered biological agents, and glucocorticosteroids are mainly recommended.

Ревматоид артрит- этиологияси номаълум иммун яллиғланиш (аутоиммун) ревматик касаллик бўлиб, эрта ногиронликка олиб келади ва беморларнинг умр кўриш муддатини қисқартирадиган сурункали эрозив артрит ва ички органларнинг тизимли зарарланиши билан кечадиган касаллик. Касалликнинг этиологияси мултифакториал бўлиб, унинг юзага келиши генетик ва муҳит омилларнинг ўзаро таъсири билан боғлиқ [2].

Энг юқори касалланиш даражаси меҳнатга лаёқатли 40-55 ёшга тўғри келади. РА касаллик бошланган дастлабки 3-5 йил ичида беморларнинг ярмида доимий меҳнатга лаёқатсизликни келтириб чиқаради. Касаллик бошланганидан 20 йил ўтгач, беморларнинг 60-90% иш қобилиятини йўқотади ва 1/3 қисми бутунлай ногирон бўлиб қолади. Бу эса касалликни эрта даволашни талаб қилади [1,2]. РАни замонавий даволашда мувафакиятга эришиш учун касалликда эрта базис препаратларини бошлаш ва кўп қиррали ёндашув оркали амалга оширилади. РА кўп холларда амбулатор даволаниши мумкин булган касаллик бўлиб, уни даволашда медикаментоз терапия асосий ўрин тутди [2]. РА ни фармакотерапиясида асосий максад- касалликнинг ремиссиясига (ёки паст фаоллигига) эришиш, функционал имкониятларни барқарорлаштириш, ҳаёт сифатини ва иш қобилиятини сақлаб қолиш ва коморбид касалликлар хавфини камайтиришдир. Даволашни асосий стратегияси – “Мақсадга эришгунча даволаш” (“Treat to target”) яъни буюрилган терапияда наф булмаган

холларда дориларни ҳамда даволаш режимини уз вақтида алмаштириш билан касалликни мунтазам назорат қилиш [3]. Беморларни асосан ревматологлар даволаши керак. Даволаш жараёни шифокор ва бемор ўртасидаги яқин ҳамкорликка асосланган бўлиб, имкон қадар эрта, «имконият ойнаси» (window of opportunity) – РА нинг биринчи белгилари ривожланиши билан биринчи 3 ой ичида бошланиши лозим. Даволаш режаси қуйидагиларга кўрсаткичларга асосан олиб бурилади, Яъни касаллик фаоллик даражаси, йўлдош касалликлар мавжудлиги, бўғимларнинг структур жароҳатланишини авж олиш тезлиги ва даволаш хавфсизлиги. Даволаш узоқ муддатли ремиссия ёки касалликнинг паст фаоллигига эришишга қаратилган бўлиб, даволаш самарадорлиги ҳар 1-3 ойда баҳоланиб борилади, агар даво самарасиз бўлса, 6 ойдан кейин даво муолажаларига тузатиш киритилади [4].

РАни даволашда етакчи ўринни эгаллаган дори воситалари қуйидагилар:

Базисли яллиғланишга қарши синтетик воситалар:

Метотрексат (МТ) РА ни даволашда «олтин стандарт» ҳисобланади. МТ биринчи даволаш стратегиясининг бир қисми бўлиши лозим. Бу препарат РА ривожланиш эҳтимоли юқори бўлганда ва дифференциалланмаган артрит билан беморларга тайинланиши лозим. МТ билан даволашни самарадорлиги ва уни қабул қила олишига қараб 10-15 мг/ҳафта миқдорда таблетка шаклида ичишга ёки шу дозада

тери ости формасидан бошлаш, ҳар 4-6 ҳафтада дозани кўтариб 20-25 мг/ҳафта дозагача (ҳафталик 0,3 мг/кг гача) буюриш тавсия этилади. МТ т/о шакли таблетка шакли самараси етарли бўлмаганда ёки кабул кила олмасликда ҳамда РАнинг "юқори фаоллиги" бўлган беморларда (DAS 28≥5,1) тавсия этилади. МТнинг тери ости шакли фармакокинетик параметрлари, сўрилиши ва фойдаланиш қулайлиги жиҳатидан перорал шаклдан устундир. МТ билан даволаш фонида фолий кислотаси (камида 5 мг/ҳафта) тавсия этилади, бу МТни қабул қилишдан 24 соатдан кейин буюрилиши керак. Даволаш бошланишида ҳар 1-3 ойда ва МТнинг барқарор дозасига эришгунга қадар, кейин ҳар 3 ойда АЛТ/АСТ, креатинин ва умумий қон таҳлилини ўтказиш керак. АЛТ/АСТ концентрацияси 3 марта ортган бўлганда МТни даволаш тўхтатилиши ва лаборатория кўрсаткичлар нормалашгандан кейин паст дозада қайта тикланиши керак. Ҳомиладорликни режалаштираётган аёлларда МТдан фойдаланиш мумкин эмас.

МТ билан даволашга қарши кўрсатмалар бўлган ёки кабул кила олмаслик ҳолатлари булган беморларда лефлуномид (биринчи) ва сулфасалазин даволаш стратегиясининг бир қисми сифатида тайинланиши керак. Сулфасалазин дастлабки миқдори кунига 1-2 та таблеткадан бошланиб, аста-секин 2-3 г/кунига кўтарилади. Гидроксихлорохин (ГКХ). МТ билан комбинирланган даволашнинг бир қисми сифатида, асосан РА энгил кечишида тавсия этилади. БЯҚВларни МТ билан биргаликда қўллаш монотерапиядан устун ҳисобланмайди [2.6].

#### Глюкокортикостероидлар (ГКС)

ГКС - яллиғланишга қарши тез таъсирга эга бўлганлиги учун уларни БЯҚВ билан бирга буюриш тавсия этилади. БЯҚВ самарадорлиги даволаш бошидан 4-6 ҳафта ўтганда намоён бўлади. ГКС миқдорини клиник жиҳатдан имкон борича тезроқ камайтириш лозим (тахминан 3 ой ичида). ГКСлари юқори фаолликдаги ҳамда кучли оғрик синдромдаги артритларга бугим ичига юбориш ҳам мумкин. РА билан ГКСларни суткасига 5 мг дан ортиқ миқдорда 3 ойдан кўп вақт давомида қабул қилаётган барча беморларга глюкокортикоидли остеопорознинг олдини олиш мақсадида кальций ва витамин Д дори воситаларини тайинлаш лозим [1,3].

Базисли ген-инженер биологик препаратлар (ГИБП)

Ўсма некроз омили-α ингибиторлари (имуносупрессантлар): инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимуумаб ва цертолизумаб пегол

Бошқа таъсир механизми ГИБП: Ритуксимаб (анти В-ҳужайрали моноклонал антитаналар)

интерлейкин-6 ингибиторлари: Тоцилизумаб (интерлейкин-6 рецепторларигага қарши моноклонал антитаналар)

ГИБП тайинлаш масаласини ҳал қилиш учун бемор эксперт комиссиясига йўланади. Агар синтетик БЯҚВ ёрдамида даволаш мақсадига эришилмаса ва ноҳуш башорат омиллари мавжуд бўлса (касалликнинг юқори фаоллиги, эрозиялар мавжудлиги ва АЦЦП юқори титри) ГИБП қўшилади. ГИБП синтетик БЯҚВ билан биргаликда тайинланиши лозим. БИГБ билан

монотерапия ўтказиш мумкин, интерлейкин-6 ингибиторлари танлов препарати бўлиб, бошқа дори воситаларига нисбатан афзалликларга эга. Агар ГИБП самара бермаса, бошқа ГИБП билан даволаниш имконини кўриб чиқиш керак. ГИБП ларнинг биринчи марта томир ичига инфузия орқали юбориладиган турларини ихтисослаштирилган ревматология шифохоналарида, шприц-ручкали (смартжест) тери остига юбориладиган турларини эса шифокор назорати остида, бемор томонидан қилиниши мумкин. Касаллик ремиссияга эришганда - ГКСни аса секинлик билан дозаси камайтириб борилади ёки тўхтатилгандан сўнг БЯҚВ билан биргаликда қўлланилганда ГИБП миқдорини камайтириш ёки оралиғини узайтириш имкони кўриб чиқилади. Биринчи навбатда ГИПБ кейин БЯҚВ миқдорини камайтириш ёки бекор қилиниши керак. *БИГП миқдорини камайтириш (ёки бекор қилиш)* фонида касалликнинг авж олишида стандарт миқдорда шу дориларни (ёки бошқа ГИБП) қайта тайинлашнинг мумкин.

*Агар бемор доимий ремиссияда бўлса, БЯҚВ миқдорини камайтириш масаласини кўриб чиқилади. БЯҚВни дастлабки ремиссияда бекор қилиш тавсия этилмайди, чунки бу кўпинча касалликнинг кучайишига олиб келади*[5.7].

Ностероид яллиғланишга қарши воситалар (НЯҚВ) қўшимча дори воситалари бўлиб, бўғимлардаги оғриқларни камайтириш учун қўлланилади. Улар бўғимлар деструкцияси авж олишини олдини олишга таъсир қилмайди. Меъда-ичак, юрак-қон томир тизими ва бошқалар томонидан оғир ноҳуш таъсирлар келтириб чиқариши мумкин бўлганлиги сабабли уларни қўллашни чегаралаш лозим [4].

Даволаш самарадорлиги индикаторлари:

Клиник-лаборатор ремиссияга эришиш ва DAS 28 индексини 3.2дан пасайиши [6,9].

#### Адабиётлар:

1. Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) – место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238-50
2. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33
3. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации, АРР 2018 г.
4. Ревматоидный артрит Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстанот «29»сентября 2016года
5. Jasvinder A. Singh, Kenneth G. Saag, S. Louis Bridges-JR., Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis 2015 American College of Rheumatology Care & Research DOI10.1002/acr.22783VC2015.
6. Josef S Smolen, Robert BM Landewé, Johannes WJ Bijlsma, Gerd R Burmester et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs: 2019 update
7. Lisa R. Sammaritano, Bonnie L. Bermas, Eliza E. Chakravarty et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases <https://doi.org/10.1002/art.4119>
8. Российские клинические рекомендации Ревматология Под редакцией академика РАН Е.Л. Насонов, 2019г. Москва.



---

**ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО  
МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ  
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Умаров А.Э., Солиева Н.А., Мирахмедова Х.Т.

*Успех в лечении РА достигается за счет раннего назначения базисных препаратов при заболевании и мультидисциплинарного подхода. РА является заболеванием, которое во многих случаях поддается лечению амбулаторно, и ключевую роль в его лечении играет медикаментозная терапия. Основной целью фармакотерапии РА является достижение ремиссии*

*(или низкой активности), стабилизация функциональных возможностей, сохранение качества жизни и трудоспособности, снижение риска сопутствующих заболеваний. Основная стратегия лечения - «Лечить до цели» Регулярный мониторинг заболевания с своевременной заменой препаратов и схем лечения в случае их неэффективности. При лечении этого заболевания в основном рекомендуются Базисные противовоспалительные синтетические стандартные средства, генно-инженерные биологические средства, глюкокортикостероиды.*



## БЕМОРЛАРДА БЎҒИМ КАСАЛЛИКЛАРИ ВА ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН БИРГА КЕЛИШИДА ПЕНТОКСИФИЛЛИН (ТРЕНТАЛ) ДОРИ ВОСИТАСИНING САМАРАДОРЛИГИНИ АНИҚЛАШ

Хайтимбетов Ж.Ш.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ПЕНТОКСИФИЛЛИНА (ТРЕНТАЛА) У ПАЦИЕНТОВ С СУСТАВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Хайтимбетов Ж.Ш.

### DETERMINATION OF THE EFFECTIVENESS OF PENTOXIFYLLINE (TRENENTAL) IN PATIENTS WITH JOINT DISEASES AND CORONARY HEART DISEASE

Haitimbetov J. Sh.

Тошкент Тиббиёт Академияси

*Данные одно-из многолетних наблюдений, которые ученые проводят на земле, чтобы проверить, сопровождают ли ишемические болезни сердца с заболеваниями суставов, в частности остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА), такие как сердечной коликой (стенокардия), инфарктом миокарда, сердечные аритмии, сердечной недостаточностью.*

*Заболевания суставов диагностируют примерно у 1% населения земного шара. Однако после 60-ти лет количество страдающих этим недугом значительно увеличивается и достигает 80 %» [4].*

**Ключевые слова:** Ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА)

*The data are one-of-a-kind from a multi-year observation that scientists are on the ground to test whether coronary heart disease accompanies joint diseases, particularly osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA), such as heart disease (angina pectoris), myocardial infarction, cardiac arrhythmias, and heart failure.*

*Joint diseases are diagnosed in about 1% of the world's population. However, after the age of 60, the number of people suffering from this disease increases significantly and reaches 80%. [4].*

**Key words:** Ischemic heart disease (IHD), atherosclerosis, myocardial infarction (MI), osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA),

Ер юзида олимлар юрак ишемик касалликларининг бўғим касалликлари билан бирга келишини, хусусан остеоартроз касаллиги билан бирга келишини текшириш мақсадида ўтказилган бир ва кўп йиллик кузатув маълумотлари юрак санчиғи (стенокардия), миокард инфаркти, юрак аритмиялари, юрак етишмовчилиги каби хасталикларни тизза, тирсак, сон-чаноқ бўғимларидаги оғриқлар билан бирга келиши динамикада кўпайиб бораётганини аниқлаб қайд қилмоқда.

Ялли текшириш усуллари ЮИКни қайд қилиш (манзарали шакиллари) ва аниқлаш (яширин, атипик шакиллари)ни юқори даражада бўлишини (89%; 87%) [1,2], шу билан бир қаторда бирга кечадиган остеоартроз касаллиги қайд қилинган ҳолатлардан кам эмаслиги таъкидланмоқда. [1-3]

Мақолада юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва остеоартроз (ОА) клиник ва лаборатория кўрсаткичлари бўйича комплекс даволашда пентоксифиллин (трентал) самарадорлиги кўриб чиқилади.

Юрак ишемик касалликлари ва остеоартроз (ОА) билан касалланган 37 нафар пациент проспектив текширувдан ўтказилди. Сўраб суриштириш юрак касалликларини ва остеоартрозни (ОА) ташхис мезонларини (Алтхман Р томонидан тавсия қилинган 1995) аниқлаш бўйича халқаро сўровномаси асосида олиб борилди. Барча беморлардан тадқиқотда иштирок этиш учун розилик олинди.

Барча беморлар жисмоний юкламадан кейинги текширув (ЭКГ), оғриқли бўғимлар (ОБС) сонини аниқлаш ва шишган бўғимлар сонини (ШБС) ўз ичига олган клиник параметрик кўрсаткичлар мажмуасини амалга оширди; қизил қон хужайраларининг чўкиш даражаси (ЭГТ); жараённинг фаоллик кўрсаткичлари (Роматид омил (DAS28), С-реактив оқсил (СРО), биокимёвий қон таҳлиллари; эхокардиография, бўғимларнинг рентгенологик текшируви; артериал қон босими (АҚБ) ва юрак уриши тезлигини ўлчаш (ЮУС).

37 кузатилувчилардан 8 нафари жисмоний юкламадан кейин хансираш ва юракнинг тез уришидан шикоят қилдилар. 12 нафари эса оилавий(-генетик) анамнезга эга, 17 эркак (қунига 6-24 тагача) сигарета чекишган, 7 нафари вақти-вақти билан спиртли ичимликлар қабул қилган, 16 эркак ва 9 аёл диетик мувозанатни сақламаган 6 ва 13 нафари турли даражадаги семизлик даражасига эга бўлишган.

Трентал (пентоксифиллин, агапуриин) нинг юрак-қон томир тизимига икки йўналишли таъсири мавжуд бўлиб, биринчидан томирлар мушакларига таъсир этиб, уни кенгайтиради, яъни вазодилататор таъсир кўрсатади, юракнинг зарб ҳажмини орттиради, қоннинг биофизиологик хусусиятларини ўзгартириб, марказий гемодинамика фаолиятини яхшилайдди. [2,3]

Тренталнинг миокард функцияси ва тож томирларига таъсирини ўрганиш учун иккала қўлда 3 ма-

ротаба артериал қон босими (АҚБ) ўлчанди, пульс хусусиятлари ўрганилди, тинч ҳолатда ва трентал препаратини 200 мг бериб, ЭКГ текшируви ўтказилди.

Комплекс терапиянинг самарадорлиги ОБС, ШБС, ДАС28, сиз ва лаборатория мезонлари каби кўрсаткичлар бўйича баҳоланди. Клиник ва лаборатория параметрларининг динамикаси дастлабки ва 14 кунлик терапия учун баҳоланди. Натижаларни статистик қайта ишлаш ўртача арифметик (М) ва унинг

хатоси (м), ўртача квадрат оғиш (δ), Стьюдента (t) мезонидан фойдаланиб ишончлилик даражасини ҳисоблаш билан Мисрософт Ексел ХР дастури ёрдамида амалга оширилди.

#### Натижалар.

Тадқиқот РА (n-15) ва ОА (n - 15) беморларини ўз ичига олади. Жадвал 1 клиник ва лаборатория кўрсаткичлари бўйича беморларнинг умумий тавсифини кўрсатади.

Жадвал 1

#### Клиник ва лаборатория кўрсаткичлари бўйича беморларнинг умумий хусусиятлари

Кўрсаткич	РА	ОА
Меёр	15	15
Эркактлар	3 (20%)	4 (26,7%)
Аёллар	12 (80%)	11 (73,3)
Ёши	46,8±15,1	61±11,3
Касаллик давомийлиги (йил)	8,9±5,9	8,0±4,8
	Даволашгача	Даволашдан кейин
ОБС	8,0±2,0	3,4±2,5*
ШБС	5,0±1,9	2,4±1,8*
DAS28	5,8±0,5	3,9±0,8*
СРО	12,7±8,2	3,1±3,8*
РО	26,2±18,3	13,9±10,1*
ВАШ	76,0±15,1	34,6±14,3
ЭЧТ	39,4±7,0	22,3±5,7*
	Даволаш	
БПВП: метотрексат	13	-
левфлуноמיד	2	-
НПВП	7	15
ГКС	8	-
Пентоксифиллин	15	15
Хондроитин сульфат	-	15

**Эслатма:** \* - даволашдан олдин ва кейин статистик жиҳатдан ишончли фарқ, ОБС -оғриқли бўғинлар сони, ШБС - шишган бўғинлар сони, ЭЧТ -қизил қон ҳужайраларининг чўкиш даражаси, АЯҚД-асосий яллиғланишга қарши дорилар, СБЯҚП-стероид бўлмаган яллиғланишга қарши препаратлар, ГКС-глюкокортикостероидлар

1 жадвалидан ра ва ОА да ДАС 28 (5,8±0,5) учун яллиғланиш жараёнининг юқори фаоллиги билан касалликнинг узоқ давом этадиган ўрта ёшли аёллар устунлик қилади.

13 (86,7%) ра беморлари ҳафтасига 15 мг дозасида (метотрексат), 2 (13,3%) – кунига 20 мг дозасида левфлуноמיד, 8 (53,3%) беморларда метипред кунига 4-6 мг дозасида, 7 (46,7%) (ксефокам) 8мг интравенёз, струйно, ОА (100%) бўлган барча беморлар кондропротекторлар (Кондроитин сульфат) ни қабул қилди.кунига бир марта 500 мг 2 дозаси, 8мг дозасида ХЕФОКАМ томир ичига юборилади, комплекс терапия фониди барча беморларга пентоксифиллин 5,0 мл томир ичига, томир ичига 200,0 мл изотоник еритма билан суюлтирилади.

Мураккаб терапия фониди клиник ва лаборатория кўрсаткичларида сезиларли пасайиш кузатилди: ОБС , ШБС, ДАС28, сиз, СРО, ЭЧТ ва РО.

Мунозара.

Пентоксифиллин (трентал) ангиопротектив препаратдир, шунингдек, яллиғланишга қарши, иммуномодулятор, антиспазмодик ва эндотелийпротектив хусусиятларга эга. Яллиғланишга қарши таъсири туфайли ҳужайраларни фаоллаштирилган нейтрофил лейкоцитларнинг зарарли таъсирдан ҳимоя қилади ва цАМФ даражасига [7,8] синергик таъсир қилиш орқали аденосин, простациклин ва простагландинларнинг яллиғланишга қарши таъсирини кучайтиради.

Бизнинг тадқиқотимизда пентоксифиллин беморларда РА ва ОА касалликларининг ЮИК касаллиги билан бирга келишида қўлланилди, чунки антиагрегант дорилар стазни камайтиради, таъсирланган бўғинларда микросиркуляцияни яхшилайтиди ва яхши яллиғланишга қарши таъсирга эга.

#### Хулосалар:

1. Пентоксифиллин РА, ОА ва ЮИК бор беморларни комплекс даволашда иштирок этиши касал-

ликнинг клиник фаолиятини камайтириши мумкин.

2. Яллиғланишга қарши таъсирни ҳисобга олган ҳолда-препарат ЮИК ва бўғим касалликларини комплекс даволашда ишлатилиши мумкин.

#### **Адабиётлар:**

1. Ногаева М.Г. Клинические особенности и оптимизация лечения реактивного артрита: автореф. Дис. ... канд. мед. наук - Семей, 2017. - 38 с.

2. Петрунько И.Л. Заболеваемость, инвалидность вследствие болезней костно-мышечной системы, их медико-социальная значимость и научное обоснование системы реабилитации инвалидов: автореф. Дис. ... д-р. мед. наук - М., 2016. - 46 с.

3. Ногаева М.Г. Суставной синдром в работе врача общей практики: Учебно-методическое пособие. - Алматы: 2018. - 184 с.

4. Бубликов Д.С., Андриенко А.В., Лычев В.Г. Изменения клинико-лабораторных параметров при включении в комплексную терапию ревматоидного артрита пентоксифиллина // Электронный научный журнал. - Современные проблемы науки и образования. - 2017. - №5. <https://science-education.ru/issue>

5. Шиндлер Г. Пентоксифиллин и его клиническое применение // 3-ий Международ.Симп.: Применение трентала в клинических условиях.-М., 2016.-С.62-66.

6. Горбаева Ф.Е. Сосудистый эффект Трентала // 3-ий Международ.Симп.: Применение трентала в клинических условиях.-М., 2015.-С.27-31.

7. Тейс Г.,Лерах Ф, Мюллер Р. Пять лет препарата Трентал:Сообщения о клинико-экспериментальных и терапевтических наблюдения // 3-ий Международ.Симп.: Применение трентала в клинических условиях.-М., 2017.-С.66-67.

8. Бауман Й.С. Клиника фармакологические сравнительные исследование с вазоактивными веществами // 3-ий Международ.Симп.: Применение трентала в клинических условиях.-М., 2017.-С.12-15.

9. Усватова И.Я., Кошкина В.А., Мусин И.И. Сравнитель-

ная оценка гемодинамического и метаболического действия Трентал и папаверина у больных с заболеваниями артерий конечностей // 3-ий Международ.Симп.: Применение трентала в клинических условиях.-М., 1999.-С.24-27.

10. Малиновский Н.Н.,Винницкий Л.И.,Федоров В.И. Перспективы клинического применения Трентала // 3-ий Международ.Симп.: Применение трентала в клинических условиях.-М., 2017.-С.16-21.

## **БЕМОРЛАРДА БЎҒИМ КАСАЛЛИКЛАРИ ВА ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН БИРГА КЕЛИШИДА ПЕНТОКСИФИЛЛИН (ТРЕНТАЛ) ДОРИ ВОСИТАСИНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ АНИҚЛАШ**

Хайтимбетов Ж.Ш.

*Ер юзида олимлар юрак ишемик касалликларининг (ЮИК) бўғим касалликлари билан бирга кечишини, хусусан остеоартроз (ОА), ревматоид артрит (РА) касаллиги билан бирга кечишини текшириш мақсадида ўтказиладиган бир ва кўп йиллик кузатув маълумотлари юрак санчиғи (стенокардия), миокард инфаркти (МИ), юрак аритмиялари, юрак етишмовчилиги каби хасталикларни тизза, тирсақ, сон-чаноқ бўғимларидаги оғриқлар билан бирга кечиши динамикада кўпайиб бораётганини аниқлаб қайд қилмоқда. Бўлим касалликлари дунё аҳолисининг 1 фоизини ташкил этади. Бироқ, 60 йилдан сўнг, ушбу касалликдан азият чекаётган одамлар сони 80% ни сезиларли даражада оширади ва эришади «[4].*

**Калит сўзлар:** (ЮИК) юрак ишемик касаллиги, (МИ) миокард инфаркти, остеоартроз (ОА), ревматоид артрит (РА)



## ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НА ЭТАНЕ РЕАБИЛИТАЦИИ В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ

Хамраев Х.Х., Зиядуллаев Ш.Х.

## SANATORIYADA REABILITATSIYA BOSQICHIDA KOMPLEKS DAVOLASH PAYTIDA ROMATOID ARTRITLI BEMORLARDA KLINIK VA LABORATORIYA PARAMETRLARINING DINAMIKASI

XAMRAEV K. K., ZIYADULLAEV SH.K..

## DYNAMICS OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DURING COMPLEX TREATMENT AT THE STAGE OF REHABILITATION IN A SANATORIUM

Khamraev K.K., Ziyadullaev Sh.K.

Самаркандский государственный медицинский институт

*Kurort davolash revmatoid artritni terapiyasida muhim va zarur qadamdir. Bugungi kunga qadar to'plangan tajriba, shubhasiz, Tsxaltubo, Pyatigorsk, Xmelnik, Lipovka, Belokurixa va boshqalar kurortlarida radon suvlarining tabiiy manbalaridan foydalangan holda RA bilan kasallangan bemorlarni radon vannalari bilan davolash samaradorligini ko'rsatadi. Abu Ali ibn Sino sanatoriysi sharoitida balneofaktorlar ta'sirida reabilitatsiya bosqichida RA bo'lgan 70 nafar bemorda biriktiruvchi to'qima metabolizmining parametrlari o'zgarishlari dinamikasini o'rgandik. Radon terapiyasi ta'siri ostida qondagi gidroksiprolin, sialik kislotalar va GAG larning miqdori kamaydi, bu siydikda umumiy, peptid, erkin gidroksiprolin va GAG kabi biriktiruvchi to'qima parchalanish mahsulotlarining chiqarilishini pasayishiga yordam berdi. Radon vannalarini qo'llash bilan kompleks davolashning biriktiruvchi to'qimalarning metabolizmiga ijobiy ta'siri RA bilan og'rikan bemorlarda steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilarning dozasini kamaytirishga yordam berdi.*

*Health resort is an important and necessary step in the treatment of rheumatoid arthritis. The experience accumulated to date undoubtedly indicates the effectiveness of treating patients with RA with radon baths using natural sources of radon waters in the resorts of Tskhaltubo, Pyatigorsk, Khmelnik, Lipovka, Belokurikha, etc. We have studied the dynamics of changes in clinical and laboratory parameters of connective tissue metabolism in 70 patients with RA at the stage of rehabilitation under the influence of balneofactors in the conditions of the sanatorium Abu Ali ibn Sino. Under the influence of radon therapy, the content of hydroxyproline, sialic acids and GAGs in the blood decreased, which contributed to a decrease in the excretion of connective tissue decay products in the urine, such as total, peptide, free hydroxyproline and GAGs. The favorable effect of complex treatment with the use of radon baths on the metabolism of connective tissue contributed to a decrease in the dose of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with RA.*

Курортное лечение является важным и необходимым этапом в терапии ревматоидного артрита [3]. Цель этого этапа - воздействие на общую реактивность больных с помощью комплекса курортных и физических факторов, а также местного воздействия, направленного на улучшение функции пораженных суставов. Накопленный к настоящему времени опыт с несомненностью свидетельствует об эффективности лечения больных РА радоновыми ваннами с использованием естественных источников радоновых вод на курортах Цхалтубо, Пятигорск, Хмельник, Липовка, Белокуруха и др. [7]. Мы изучали динамику изменений клинико-лабораторных показателей, на показатели метаболизма соединительной ткани у 70 больных РА на этапе реабилитации под влиянием бальнеофакторов в условиях санатория Абу Али ибн Сино. В санаторном комплексе используются следующие формы лечебно-оздоровительных мероприятий: утренняя гигиеническая гимнастика, индивидуальные и групповые занятия ЛФК, дозированная ходьба, прогулки, экскурсии; ближний туризм и спортивно-массовые туры. Дозированная ходьба является обязательной составной частью двигательного режима больных

РА. Терренкур проводился в санаторном парке по четырем маршрутам по равной местности. Протяженность маршрута № 1-500 м, № 2-1000 м, № 3-1500 м, №4-2000 м. Больным, находящимся на щадящем режиме, дозированная ходьба назначается по маршруту №1, при щадяще-тренирующем - по маршрутам № 2 и 3, при тренирующем - по маршруту № 4. Продолжительность ходьбы увеличивается по мере улучшения общего состояния больных и приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы. Лечение больных РА в санатории проводилось комплексно. При этом применяются радоновые ванны в комплексе с традиционной медикаментозной терапией. Основу терапии в санатории составляют лечебные ванны. При этом используются вода скважины №2-Р. Как было отмечено ранее, по химическому составу вода из скважины №2-Р является слаборадоновой. Бальнеотерапия проводится чередующим применением: общих, поясных; поясных, ножных ванн. Ванны назначаются с учетом характера основного заболевания и состояния сердечно-сосудистой системы больного. Температура ванн с радоном составляет 42-43 ОС, продолжительность процедур - 10-15 мин.

Во время санаторного лечения больные РА в комплексе с радонотерапией продолжали принимать длительно базисные препараты. Эти «базисные» лекарства были назначены им до поступления в санатории. Выбор оптимальных доз лекарств производился с учетом активности РА и продолжительности приема препаратов. 10 больных РА продолжали принимать преднизолон в дозе 5-10 мг. В результате: санаторного лечения отмечалось улучшение общего состояния больных. Исчезли припухлость и боли в области суставов, уменьшился

хруст и тугоподвижность при движении. Уже в середине санаторного лечения у большинства больных повышалось настроение, аппетит и нормализовался сон. К концу лечения почти у всех больных увеличилась физическая активность. Перед выпиской из санатория наблюдалась следующая положительная динамика суставного синдрома и лабораторных показателей (табл. 7).

**Таблица 7.**

**Динамика клинических показателей у больных ревматоидным артритом, принимавших санаторное лечение**

Показатели	До лечения	После лечения
Утренняя скованность (мин.)	82,6±7,8	31,3±9,8*
Сила сжатия кистей (мм рт. ст.)	76,4±8,7	12,8±10,2*
Окружность ПМФС (мм)	198,4±3,9	191,5±3,1
Индекс Ричи (в баллах)	13,5*1,2	5,2*1,1***
Число воспаленных суставов	2,6±0,12	0,92±0,4
Тест Ли (в баллах)	9,4±0,9	4,2±0,6**
Манипуляционная способность кистей (в баллах)	ПД±1,9	21,6±2,1**

**Примечание:** \* -  $P<0,05$ ; \*\* -  $P<0,01$ ; \*\*\* -  $P<0,001$  - достоверно по отношению к группе больных до лечения

Как видно из представленной таблицы, у больных РА после санаторного лечения наблюдалось достоверное снижение большинства клинических показателей. Так, продолжительность утренней скованности снизилась в 2,6 раза ( $P<0,05$ ), индекс Ричи в 2,6 раза ( $P<0,001$ ), число воспаленных суставов - в 2,8 раза, но недостоверно, тест Ли в - 2,2 раза ( $P<0,01$ ). Отмечалось достоверное увеличение сила сжатия кистей, который после радонотерапии увеличилась в 1,4 раза ( $P<0,05$ ), окружность ПМФС уменьшилась на 3,6%, но недостоверно. Манипуляционная способность кистей после проведения радонотерапии уве-

личилась на 1,9 раза ( $P<0,01$ ). На фоне санаторной терапии с применением радоновых ванн получены положительные результаты со стороны лабораторных показателей (табл.8). Как видно из таблицы, отмечалось достоверное снижение СОЭ и содержание серомукоида 1,4 и 1.1 раза соответственно ( $P<0,05$ ). Отмечалось положительная динамика гемоглобина на 7,6% ( $P<0,05$ ). Содержание фибриногена после проведения радонотерапии снизилось в 1,5 раза ( $P<0,05$ ), церулоплазмин - в 1,5 раза, ДФА - в ],2 раза, титр РФ — в 1,5 раза.

**Таблица 8.**

**Динамика лабораторных показателей у больных ревматоидным артритом получавших радонотерапию**

Показатели	Здоровые (n=20)	Больные РА (n=70)	
		До лечения	После лечения
Гемоглобин (г/л)	126,8±12,8	110,21±11,2	118,6±10,8
СОЭ (мм/ч)	7,8±0,8	19,22±1,53'	13,11±1,2
Фибриноген (ммоль/л)	1,41±0,3	4,28±0,32'	2,8±0,24'
с в	-	++	+ -
Церулоплазмин (ммоль/л)	0,14±0,05	0,28±0,05	0,19±0,04
ДФА (ед.)	0,18±0,04	0,27±0,07'	0,22±0,05
Серомукоид (юг/ел)	27,3±0,98	34,6±1,4'	30,5±0,91
Титр РФ (1:)	-	160,0±12,2	78,82±6,8'

**Примечание.** 1.\* -  $P<0,05$ ; \*\* -  $P<0,02$ . 2. Достоверность различий по сравнению с данными практически здоровых лиц. 3.Титр РФ сравнивался с данными больных до стационарного лечения

Санаторное лечение больных РА благоприятно повлияло и на течение анемического синдрома. К концу санаторного лечения у больных РА с анемией уменьшались афтозные и трофические измене-

ния полости рта, трофические изменения на ногтях и шелушение кожи. У больных РА на верхушке сердца уже не выслушивался функциональный систолический шум. Клиническое улучшение анемического

синдрома сопровождалось с улучшением лабораторной картины крови. Также под влиянием лечебных факторов санаторий, у больных РА исчезли признаки астенического и астеновегетативного синдрома. Таким образом, после комплексного лечения больных РА в санатории «Абу Али Ибн Сино» включавшего природные факторы с медикаментозными препаратами отмечается улучшение общего состояния больных, показателей суставного синдрома, сниже-

ние активности воспалительного процесса и уменьшение параклинических синдромов.

Нами было установлено, что у больных РА после санаторного лечения в значительной степени улучшаются показатели метаболизма соединительной ткани, содержание оксипролина в сыворотке крови, снизилась и составило 5,21±1,01 мкг/мл, что, соответствовало данным у практически здоровых лиц (табл. 9).

Таблица 9.

**Изменение некоторых биохимических показателей сыворотки крови и мочи у больных ревматоидным артритом на фоне радонотерапии**

Показатели сыворотки	Здоровые (n=20)	Больные РА (n=70)	
		до лечения	после лечения
Оксипролин (мкг/мл)	4,33±0,24	6,74±0,41*	5,21±1,01
Фибронектин (мкг/мл)	362,3±26,3	284,50±14,3*	355,60±19,2
Сиаловые кислоты (ммоль/л)	2,12±0,09	2,42±0,10	2,20±0,10
Гликозамингликаны(мг/л)	3,5±0,33	3,80±0,30*	3,80±0,60
Показатели мочи:			
Оксипролин общий (мкг/сут)	35,25*3,58	41,32±5,04	39,6±4,30
Оксипролин пептидный (мкг/сут)	34,28±3,05	35,7±3,07	37,8±3,07
Оксипролин свободный(мкг/сут)	0,97±0,07	6,15±0,9**	1,8±0,09**
Гликозаминогликаны (мкг/сут)	1,9Ш,21	2,20*0,60	1,98±0,60

Примечание. 1\* - P<0,05; \*\* - P<0,01. 2. Достоверность различий по сравнению с данными практически здоровых лиц.

Как видно из таблицы 9 содержание оксипролина у больных РА снизилось на 29%, сиаловой кислоты снизилось на 10%, ГАГ на 2,9%, уровень фибронектина повышалась на 25% и составила в среднем 355,60±19,2 (P<0,05). Такая концентрация фибронектина, оксипролина, сиаловой кислоты и ГАГ у больных РА оказалось статистически одинаковой с данными у доноров. Итак, у больных РА только при этапном комплексном лечении с применением радоновых ванн стабилизировались показатели метаболизма соединительной ткани. Это привело к нормализации содержания в крови оксипролина, ГАГ, фибронектина и сиаловых кислот. Также под влиянием санаторных лечебных факторов несколько приостанавливался распад структур соединительной ткани и экскреция метаболитов. Действительно, перед выпиской из санатория у больных РА содержание в суточной моче общего (39,6±4,3 мкг/сут), пептид-

ного (37,8±3,07 мкг/сут), свободного (1,8±0,09 мкг/сут), оксипролина (P<0,05) и гликозаминогликанов (2,20±0,60 мг/сут) (P<0,05), соответствовало данным у практически здоровых лиц. Вследствие санаторного лечения также ликвидировался дисбаланс экскреции оксипролиновых фракций (табл.10).

Нами изучена взаимосвязь между биохимическими параметрами крови и мочи характеризующие состояние соединительной ткани.

Оценка степени взаимосвязи осуществлена расчетом коэффициента корреляции методом наименьших квадратов по формуле:

$$r = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{[n \sum x^2 - (\sum x)^2][n \sum y^2 - (\sum y)^2]}}$$

Полученные результаты представлены в табл.10.

Таблица 10.

**Корреляционная матрица некоторых биохимических параметров, характеризующие состояние соединительной ткани**

Параметры		Параметры					
		Кровь				Моча	
		ОП	ФИ	СК	ГАГ	ОП п	ГАГ
Кровь	011	1.000	0.384	0.718	-0.674	0.789	0.4773
	ФИ	0.384	1.000	0.793	-0.205	0.761	0.741
	ск	0.718	0.793	1.000	-0.440	0.980	0.509
	ГАГ	-0.674	-0.205	-0.440	1.000	- 0.430	-0.060
Моча	ОП	0.789	0.761	0.980	-0.430	1.000	0.524
	гаг»1	0.477	6.741	0.509^	-0.060	0.524	1.000

Как видно из этих данных высокая корреляция наблюдается между такими параметрами как ОП(кровь)-СК ( $r=0,718$ ), ОП(кровь)-ГАГ ( $r=-0,674$ ), ОП(кровь)-ОП (свободный, в моче) ( $r=0,789$ ), ФН-СК ( $r=0,793$ ), ФН-ОЩ свободный, в моче) ( $r=-0,761$ ), ФН-ГАГ(в моче) ( $r=-0,747$ ), СК-ОП (в моче) ( $r=-0,980$ ). Эта характеристика характерна для больных с РА и можно использовать для оценки состояния больных и проводимых лечебных мероприятий. Кроме этого, нами изучена корреляция вышеперечисленных параметров с формой ( $r=0,432$ ) и течением РА ( $r=0,658$ ), что можно использовать для оценки глубины нарушения обменных процессов.

Далее изучали динамику клинико-лабораторных показателей в зависимости от клинического течения РА на фоне радонотерапии. В табл.11 представлены данные об изменении биохимических показателей у больных РА; получавших радонотерапию в зависимости от клинической формы РА. Как видно из таблицы, после комплексной терапии ревматоидного артрита с применением радоновых ванн в санатории имени «Абу Али Ибн Сина» наиболее положительные результаты получены у больных суставной формой ревматоидного артрита. Так, оксипролин крови больных суставной формой РА после радонотерапии снизился на 16,5%, в то же

время этот показатель у больных системным проявлением РА снизился на 12,3%. Содержание фибронектина крови у больных суставной формой РА повысился на 19,7% ( $P<0,05$ ), а у больных системной формой ревматоидного артрита повысился всего лишь на 12,1%. Содержания сиаловых кислот в обеих группах снизились не зависимо от формы ревматоидного артрита около 8,1 и 8,2%. ГАГ у больных суставной формой РА снизились на 5,8%, а у больных системной формой РА снизились на 4,6%.

Экскреция метаболитов соединительной ткани у больных суставной формой РА после проведения радонотерапии более достоверно уменьшились по сравнению с системной формой РА. Как видно из таблицы 11 у больных суставной формой РА общий оксипролин в моче уменьшился на 12,1%, пептидный — 0,7%, свободный 34,6% ( $P<0,05$ ). Содержание ГАГ в моче у больных суставной формой РА снизился на 15,4%. В то же время у больных системной формой РА содержание общего оксипролина в моче снизился на 3,6%, пептидного - на 2,1%, свободного - на 11,2%. ГАГ в моче у больных системной формой РА снизились на 12%. Таким образом санаторное лечение РА с применением радоновых ванн наиболее эффективным оказался у больных суставной формой РА.

Таблица 11.

Динамика биохимических показателей у больных РА в зависимости от клинической формы заболевания на фоне радонотерапии

Показатели		Суставная форма РА		Системная форма РА	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Показатели сыворотки					
Оксипролин (мкг/мл)		5,28±0,31	4,53±0,34	6,98±0,39	632,1±0,92
Фибронектин (мкг/мл)		299,15±15,6	358,1±16,2*	278,5±16,3	312,4±19,32
Сиаловые кислоты (ммоль/л)		2,36±0,09	2,18±0,08	2,51±0,11	2,32±0,09
ГАГ (мг/л)		f~p2±0,29	3,61±0,32	4,32±0,31	4,13±0,63
Показатели мочи:					
Окси-пролин	Общий (мг/сут)	41,68±4,91	37,21±4,82	44,18±5,14	42,61±4,29
	Пептидный (мг/сут)	35,76±4,12	35,50±4,91	37,17±3,12	36,4±6,29
	Свободный (мг/сут)	5,92±0,29	1,71±0,26*	7,01±0,87	6,21±0,19
ГАГ (мг/сут)		3,22±0,36	2,08±0,29*	4,12±0,60	3,43±0,40

Примечание: \* -  $P<0,05$  - достоверно по отношению к группе больных до лечения

Изучение динамики биохимических показателей в зависимости от серопринадлежности РА выявило, что после проведения радонотерапии у больных серонегативным РА достоверно увеличилось содержание фибронектина крови 356,5±17,2 ( $P<0,05$ ). Содержание свободного оксипролина мочи и ГАГ после проведенной терапии уменьшились в пределах достоверности. В то же время у больных серопозитивным РА только содержание свободного оксипролина в моче уменьшился достоверно 2,82±0,29 ( $P<0,05$ ). Таким образом, радонотерапия наиболее эффективным оказался у больных серонегативным РА.

Оценка изучаемых биохимических показателей на фоне радонотерапии в зависимости от течения РА показала, что у больных быстро прогрессирующим вариантом РА наблюдались более глубокие на-

рушения со стороны биохимических показателей по сравнению с медленно прогрессирующим вариантом РА (табл.13). После проведения радонотерапии более положительно достоверные результаты были получены у больных медленно прогрессирующим

РА. В обеих группах достоверно снизились содержание оксипролина крови ( $P<0,05$ ) и содержания свободного оксипролина мочи ( $P<0,05$ ). Содержание фибронектина крови у больных медленно прогрессирующим течением увеличился на 31,7% ( $P<0,05$ ), в то время этот показатель у больных быстро прогрессирующим РА увеличился на 24,6% ( $P<0,05$ ). Содержание ГАГ у больных медленно прогрессирующим РА с 3,61±0,41 до 2,20±0,59 ( $P<0,05$ ), в то же время этот показатель у больных быстро прогрессирующим течением снизился не достоверно.



Таблица 12.

**Динамика биохимических показателей у больных РА в зависимости от клинической формы заболевания**

Показатели		Серопозитивный РА		Серонегативный РА	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Показатели сыворотки					
Оксипролин (мкг/мл)		7,14±0,52	5,28±0,93	6,28±0,46	4,98±0,61
Фибронектин (мкг/мл)		252,1±21,6	296,4±13,2	274,4±15,3	356,5±17,2*
Сиаловые кислоты (ммоль/л)		2,61±0,18	2,42±0,16	2,41±0,00	2,19±0,11
ГАГ (мг/л)		4,12±0,73	3,87±0,67	3,90±0,31	3,78±0,56
Показатели мочи:					
Окси-пролин	Общий (мг/сут)	58,33±6,21	43,02±5,13	46,85±5,14	38,6±4,36
	Пептидный (мг/сут)	51,2±7,8	40,2±5,7	40,7±6,40	36,8±3,07
	Свободный (мг/сут)	7,13±0,23	2,82±0,29*	6,15±0,90	1,8±0,09*
	ГАГ (мг/сут)	3,88±0,67	3,56±0,81	3,6±0,46	2,11±0,55*

Примечание: \* -  $P < 0,05$  - достоверно по отношению к группе больных до лечения

У больных системным проявлением РА, серопозитивном варианте заболевания и быстро прогрессирующем течении РА наблюдается более глубокие нарушения биохимических показателей крови и мочи. Проведенная радонотерапия в комплексном

лечении РА оказывал более достоверные положительные результаты у больных суставными формами заболевания, серонегативном варианте и медленно прогрессирующем течении болезни.

Таблица 13.

**Динамика биохимических показателей у больных РА в зависимости от клинического течения заболевания**

Показатели		Быстро прогрессирующий		Медленно прогрессирующий	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Показатели сыворотки					
Оксипролин (мкг/мл)		8.2Ш.45	5,24±0,93*	6,18±0,46	4,58±0,56*
Фибронектин (мкг/мл)		232,1±21,6	289,4±14,2*	270,4±15,3	356,2±14,2*
Сиаловые кислоты (ммоль/л)		2,6(Ы),16	2,41±0,17	2,40±0,11	2,18±0,10
ГАГ (мг/л)		4,14±0,71	3,67±0,77	3,91±0,33	3,76±0,55
Показатели мочи:					
Окси-пролин	Общий (мг/сут)	58,3±6,21	43,42±5,13	46,89±5,14	38,68±4,3
	Пептидный (мг/сут)	51,2±7,8	40,72±5,7	40,7±6,40	36,78±3,07
	Свободный (мг/сут)	7,10±0,23	2,7±0,29*	6,19±0,90	1,9±0,09*
ГАГ (мг/сут)		3,86±0,76	2,93±0,72	3,61±0,41	2,20±0,59*

Примечание: \* -  $P < 0,05$  - достоверно по отношению к группе больных до лечения

Таким образом, у больных РА комплексное лечение на этапах реабилитации больных способствует улучшению клинического состояния больных, характеризующиеся уменьшением клинических симптомов достоверное уменьшение таких показателей, как СОЭ, фибриногена и серомукоида ( $P < 0,05$ ), содержания СРО, церулоплазмينا, ДФА и титра РФ свидетельствует об необходимости и санаторного этапа лечения. Под влиянием радонотерапии уменьшились содержание в крови оксипролина, сиаловых кислот и ГАГ, это способствовало к уменьшению выделение с мочой продуктов распада соединительной ткани таких, как, общего, пептидного, свободного оксипролина и ГАГ. После комплексного лечения больных РА в санатории «Абу Али Ибн Сина», вклю-

чавшего природные факторы с медикаментозными препаратами отмечается улучшение общего состояния больных, показателей суставного синдрома, снижение активности воспалительного процесса и уменьшение параклинических синдромов, что также способствовало уменьшению принимаемой дозы НПВС на 50%, у 2 из 4 больных, получавших преднизолон, препарат отменили, у 2-х больных дозу снизили на 2 раза.

#### Выводы

1. Изучение клинического эффекта бальнеологических факторов санатория имени Абу Али ибн Сина показало целесообразность использования курорта в этапном лечении больных РА с низкой и средней степенью активности.

2. У больных РА после комплексной терапии в санатории, включавшей общие радоновые ванны в сочетании с медикаментозными препаратами, отмечается достоверная положительная динамика клинико- лабораторных показателей.

3. Благоприятное действие комплексного лечения с применением радоновых ванн на метаболизм соединительной ткани способствует уменьшению дозы нестероидных противовоспалительных препаратов у больных РА.

#### Литература

1. Персиянова-Дуброва А.Л., Бадалов Н.Г., Кавуненко Д.В. Методологические особенности проведения научных исследований в области бальнеотерапии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2019. -№ 1. - С.63-68.

2. Саидова М.М., Камилова У.К. Показатели сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом //Терапевтический вестник Узбекистана. -Ташкент, 2019. -№ 1 - С.63-65.

3. Скворцова В.И., Поляев Б.А., Иванова Г.Е., Чекнева Н.С. и др. Основы ранней реабилитации. - М.: Литтерра, 2006. - 104 с.

4. Утемурадов Б. Б., Касимова Г.М., Рахматуллаев Х.У., Шарипова Р.М. Применение метода ударно-волновой терапии в лечении и реабилитации воспалительных процессов при ревматоидном артрите. // Терапевтический вестник Узбекистана. - 2014, №4. - С.190-191.

5. Учебник по восстановительной медицине / Под ред. А.Н. Разумова, И.П. Бобровницкого, А.М. Василенко. - М.: «Восстановительная медицина». 2009. -648 с.

6. Хамрабаева Ф. И., Каюмова Ф.А. К вопросу повышения эффективности лечения больных с ревматоидным артритом // Терапевтический вестник Узбекистана. -2014, №4. - С.191-192.

7. Худойбердиева Х.Т, Джалилова Д.К. и др. Рентгенологическая картина течения ревматоидного артрита под действием физиотерапии // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - 2010, №3. - С.36-38.

#### ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НА ЭТАНЕ РЕАБИЛИТАЦИИ В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ

Хамраев Х.Х., Зиядуллаев Ш.Х.

*Курортное лечение является важным и необходимым этапом в терапии ревматоидного артрита. Накопленный к настоящему времени опыт с несомненностью свидетельствует об эффективности лечения больных РА радоновыми ваннами с использованием естественных источников радоновых вод на курортах Цхалтубо, Пятигорск, Хмельник, Липовка, Белокуриха и др. Нами изучена динамика изменений клинико-лабораторных показателей метаболизма соединительной ткани у 70 больных РА на этапе реабилитации под влиянием бальнеофакторов в условиях санатория Абу Али ибн Сино. Под влиянием радонотерапии уменьшилось содержание в крови оксипролина, сиаловых кислот и ГАГ, это способствовало уменьшению выделения с мочой продуктов распада соединительной ткани таких, как, общего, пептидного, свободного оксипролина и ГАГ. Благоприятное действие комплексного лечения с применением радоновых ванн на метаболизм соединительной ткани способствовало уменьшению дозы нестероидных противовоспалительных препаратов у больных РА.*



**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ**

Шодикулова Г.З., Бабамуродова З.Б., Туркманов М.М.

**TIZIMLI QIZIL VOLCHANKANI DAVOLASH UCHUN DIFFERENTIAL YONDASHUV**

Shodiqulova G.Z., Babamurodova Z.B., Turkmanov M.M.

**DIFFERENTIATED APPROACH TO SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATUS THERAPY**

Shodiqulova G.Z., Babamurodova Z.B., Turkmanov M.M.

Самаркандский Государственный медицинский институт

*Tadqiqotning maqsadi turli genetik jihatdan gen-injener biologik vositalarning (GIBV) xususan, rituksimab (RTM) va belimumab (BLM) bilan tizimli qizil volchankani (TQV) kombinirlangan davolash samaradorligini o'rganish. GIBVni TQV kasallikning yuqori va o'rta darajadagi faolligi bilan tashxis qo'yilgan 54 bemorga buyurildi. GIBVning ta'siri natijasida 3, 6 va 12 oydan keyin barcha bemorlarda kasallikning yuqori faolligi pasayishi aniqlandi. BLM va RTM + BLMni kombinirlangan holda davolash og'riqning pasayishiga, balki o'zgaras organ zararni rivojlantirish xavfini kamaytirgan holda, shuningdek, kasallik faolligining pasayishiga olib keladigan imkoniyatini ta'minladi.*

**Kalit so'zlar:** tizimli qizil volchanka, gen-injener biologik vositalar, rituksimab, belimumab.

*The aim of the study is to study the effects of various genetically engineered biologics (GIBP), including combined treatment with rituximab (RTM) and belimumab (BLM), on the activity of systemic lupus erythematosus (SLE), evaluate their effectiveness and features of the impact on some indicators of humoral immunity. GBP was prescribed to 54 patients with a valid diagnosis of SLE, with a high to moderate degree of disease activity. GBP prescription in all patients resulted in decreased disease activity at 3, 6, and 12 months from the start of therapy. The therapy of BLM and RTM + BLM provided the possibility of treating patients at low and medium doses of oral glucocorticoids, which contributed not only to a decrease in activity, but also to a decrease in the risk of irreversible organ damage.*

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; treatment; rituximab; belimumab; genetically engineered biologics

Повышение эффективности комплексной терапии системных аутоиммунных заболеваний (САЗ), в частности системной красной волчанки (СКВ) остается одной из актуальных проблем клинической ревматологии.

Известно, что для лечения САЗ используется широкий спектр препаратов, обладающих противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью. Однако, несмотря на рациональное применение этих (базисных) препаратов, позволивших существенно улучшить прогноз и отсрочить развитие инвалидности, более чем у половины пациентов с СКВ не удается надежно контролировать прогрессирование заболевания и развитие жизнеугрожающих осложнений [1].

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией аутоантител к различным клеточным компонентам с развитием иммуно-воспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1].

В основе развития заболевания лежат нарушения сложного процесса взаимодействия различных компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, ведущие к патологической активации Т- и В-клеток с последующей гиперпродукцией аутоантител. В последние годы получено много новых данных о роли различных субпопуляций В- и Т-лимфоцитов, цитокинов, дендритных клеток, интерферона (ИФН) 1-го типа и др. в развитии СКВ [2]. Полученные данные способствуют более глубокому пониманию особенностей формирования и течения заболевания, определяют создание новых препаратов. Большое значение для диагностики СКВ, оцен-

ки активности, прогноза, эффективности терапии имеет определение антител (АТ), секретируемых плазматическими клетками (ПК) [3, 4]. В настоящее время они служат основным диагностическим маркером СКВ, их уровень в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания [5].

На уровень АТ влияют различные методы терапии, включая длительное применение высоких и сверхвысоких доз глюкокортикоидов (ГК), цитостатиков, а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таких как ритуксимаб (РТМ) и белимуаб (БЛМ) [5, 7–9].

На настоящий момент разработано два ГИБП, для лечения СКВ: РТМ, представляющий собой моноклональные АТ к CD20, которые вызывают деплецию В-клеток, и БЛМ – моноклональные АТ, предотвращающие взаимодействие BlyS с клеточными рецепторами аутореактивных В-лимфоцитов. Эти препараты доказали свою эффективность у пациентов с тяжелой, рефрактерной к стандартной терапии СКВ [17–19]. БЛМ, воздействуя на BlyS, уменьшает В-клеточную гиперреактивность, тем самым снижая выживаемость аутореактивных клонов В-лимфоцитов и, как следствие, синтез АТ, что приводит к уменьшению активности СКВ [21].

Опираясь на эти результаты, можно предположить, что совместное применение РТМ и БЛМ у пациентов с высокой и средней степенью активности заболевания позволит не только быстро подавить активность, но и, благодаря действию БЛМ, сохранить достигнутый эффект, препятствовать развитию ранних рецидивов СКВ без назначения высоких доз глюкокортикоидов (ГК) [26].

Целью настоящего исследования является изучение влияния РТМ и БЛМ на течение СКВ, оценка их эффективности и особенностей воздействия на некоторые показатели гуморального иммунитета.

#### **Материалы исследования**

В исследование включены 54 пациента с достоверным диагнозом СКВ высокой и средней степени активности заболевания. Причиной назначения ГИБП у 44 пациентов была неэффективность высоких доз ГК, циклофосфана (ЦФ) и других цитотоксинов, а у 10 пациентов с дебютом СКВ – высокая активность заболевания.

У 40 пациентов проводилась терапия РТМ в дозах от 500 до 2000 мг. Во время повторных визитов (через 3, 6, 9 мес) у 15 пациентов было осуществлено плановое введение РТМ в дозе 500–1000 мг. Семи больным назначался БЛМ в дозе 10 мг/кг массы тела ежемесячно. Они имели преимущественно поражения кожи, суставов и слизистых оболочек. Другим 7 больным проводилась комбинированная терапия РТМ и БЛМ. РТМ вводился в дозе 500–1000 мг, а через 3 месяца назначался БЛМ по стандартной схеме 10 мг/кг 1 раз в месяц в течение 8 мес. Все пациенты получали стандартную терапию, включавшую иммуносупрессивные препараты, ГК, а при инициации ГИБП у 49 (90,7%) проводилась ПТ 6-метилпреднизолоном в дозе от 0,25 до 3 г. У пациентов, получавших РТМ, пероральная доза ГК варьировала от 50 до 5 мг/сут в пересчете на преднизолон, 8 из них принимали  $\geq 30$  мг/сут (высокие дозы), и медиана (Ме) [25-й; 75-й перцентили] составляли 32,8 [30; 42,5] мг/сут. В целом по группе у пациентов, получавших РТМ, доза ГК равнялась 15 [10; 20] мг/сут. Больные, получающие терапию БЛМ, ввиду отсутствия активных тяжелых органных поражений, получали средние и низкие дозы ГК. Пациентам, получавшим комбинированную терапию РТМ и БЛМ, назначали средние и низкие дозы ГК от 20 до 5 мг/сут. У некоторых пациентов, ввиду развития поражения жизненно важных органов, применялись цитостатические препараты, включая ЦФ (коротким курсом), микофенолата мофетил (ММФ), а также метотрексат.

На момент включения и каждые 3 месяца в течение года всем больным проводилось стандартное обследование, принятое при ведении пациентов с СКВ: клинический, биохимический анализ крови, анализ мочи и иммунологическое обследование (определение АТ к ДНК, С3-, С4-компонентов комплемента, иммуноглобулины (IgG, IgA, IgM). При необходимости проводились рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиография (ЭхоКГ). Статистическая обработка результатов проводилась с применением программы Statistica 7.0 (StatSoft, США), включая методы непараметрического анализа.

#### **Результаты исследования.**

При оценке динамики иммунологических показателей крови у пациентов, получавших РТМ и РТМ+БЛМ, отмечалось постепенное снижение ти-

тров АТ к дс-ДНК и увеличение концентрации С3, С4 в течение года наблюдения (по динамике концентрации АТ к дс-ДНК, С3, С4 –  $p < 0,05$  для пациентов, получавших РТМ). Однако у пациентов, получавших комбинацию РТМ и БЛМ, увеличение уровней компонентов комплемента происходило медленнее. У этих больных в момент включения в исследование содержание компонентов комплемента было в 2 раза ниже, чем у пациентов, которым проводилось лечение РТМ, и соответствовало: С3 – 0,44 [0,37; 0,48] и 0,69 [0,52; 0,69] г/л, С4 – 0,045 [0,03; 0,75] и 0,09 [0,06; 0,14] г/л.

В группе БЛМ также выявлялось снижение уровня АТ к дс-ДНК за год наблюдения. Динамика носила волнообразный характер с периодами нарастания и снижения как титров АТ к дс-ДНК, так и уровней компонентов комплемента, однако к 12-му месяцу выявлена отчетливая положительная динамика этих показателей. У одной пациентки, получающей БЛМ, сохранялась активность СКВ (SLEDAI-2K – 8–6 баллов) за счет поражения кожи и слизистых оболочек, высокой иммунологической активности в течение 9 месяцев наблюдения. До включения в исследование ей назначался метотрексат (недостаточная эффективность, нарастание уровня аланинминотрансферазы – АЛТ – и аспаратамино-трансферазы – АСТ), азатиоприн (недостаточная эффективность), ММФ (недостаточная эффективность, аллергическая реакция), ПТ ЦФ (недостаточная эффективность, нарастание уровня АЛТ/АСТ), ПТ 6-метил- преднизолоном, доза пероральных ГК длительное время составляла 15 мг/сут (в пересчете на преднизолон), а попытки снижения дозы ГК приводили к обострению СКВ. Проведение комбинированной терапии РТМ+БЛМ у этой пациентки привело к улучшению клинической симптоматики СКВ (уменьшение кожных высыпаний, энантемы слизистой оболочки рта), нормализации содержания АТ к дс-ДНК, нарастанию концентрации С3-, С4-компонентов комплемента, а также снижению дозы пероральных ГК до 7,5 мг/сут к 12-му месяцу наблюдения без развития нового обострения.

Несмотря на достоверное снижение уровней иммуноглобулинов, частота развития инфекций была низкой. У 13 из 54 пациентов (24%) были зафиксированы признаки инфекции (преимущественно герпес, бронхиты, в меньшей степени мочевиная инфекция, у одного пациента – пневмония), 10 из них получали РТМ, двое – БЛМ, один – комбинированную терапию. Только у четырех из этих пациентов выявлялось снижение уровня IgG или IgM. Концентрация IgA во всех группах соответствовала нормальным показателям.

В течение первых 3 мес терапия ГК практически не менялась ни в одной группе. К 6-му месяцу доза пероральных ГК снижена практически на четверть у пациентов из группы РТМ, получавших исходно высокие и средние дозы ГК, а также в группе БЛМ и комбинированной терапии. К 12-му месяцу медиана дозы пероральных ГК во всех трех группах составляла  $\leq 10$  мг. В группе РТМ в связи с обострением СКВ

на сроках 6, 9 и 12 мес потребовалось проведение дополнительной терапии с применением повторных курсов РТМ у 8 человек (20%), ПТ ГК – у 2 (5%), ПТ ЦФ – у 1 (2,5%), присоединение ММФ – у одного; доза пероральных ГК не менялась.

### Обсуждение

В начале XXI в. сформировалось новое направление лечения СКВ – таргетная терапия с применением ГИБП [27, 28]. Основной мишенью этих препаратов при СКВ являются В-лимфоциты [29]. В нескольких открытых клинических исследованиях было показано, что анти-В-клеточная терапия у больных СКВ безопасна и эффективна, в том числе и при люпус-нефрите [30, 31]. Несмотря на то что РТМ пока не зарегистрирован в терапии СКВ, Американская коллегия ревматологов (ACR) и Европейская антиревматическая лига (EULAR) / Европейская почечная ассоциация и Европейская ассоциация диализа и трансплантации (ERA-EDTA), Ассоциация ревматологов России (АРР) и другие национальные ассоциации ревматологов рекомендуют использовать РТМ при отсутствии эффекта стандартной терапии Другой ГИБП – БЛМ, эффективность которого подтверждена в масштабных клинических исследованиях, – официально зарегистрирован для лечения СКВ. Различные по механизму действия, однако имеющие одну конечную цель – В-лимфоциты, РТМ и БЛМ с недавних пор занимают ключевое место в современной терапии СКВ [34]. В нашем исследовании представлен опыт применения РТМ и БЛМ, а также комбинации РТМ+БЛМ, продемонстрированы особенности их влияния на гуморальный иммунитет и течение заболевания, отмечены предполагаемые перспективы терапии ГИБП при СКВ.

Терапия ГИБП у больных СКВ оказалась эффективной, отмечено снижение как клинической, так и иммунологической активности заболевания после 3 мес лечения, а также дальнейшее нарастание клинического эффекта и снижение иммунологической активности в течение последующего периода наблюдения. РТМ и БЛМ различаются между собой по скорости достижения клинического эффекта и влиянию на показатели иммунологической активности. Наши данные подтверждают хорошую эффективность БЛМ у пациентов с поражением суставов, кожи, слизистых оболочек и высокой иммунологической активностью. Терапия БЛМ приводила к постепенному снижению уровня АТ к дс-ДНК и повышению содержания комплемента в сыворотке крови, более выраженному к 12-му месяцу. В то же время положительная динамика клинических проявлений СКВ наблюдалась уже к 3-му месяцу с последующим нарастанием эффекта, что согласуется с нашими более ранними данными [35, 36] и результатами применения БЛМ в реальной клинической практике.

У пациентов, получавших РТМ и комбинированное лечение, наблюдалась более высокая активность СКВ, чем у тех, кому проводилась монотерапия БЛМ. Назначение РТМ приводило к быстрому снижению активности, уровня АТ к дс-ДНК, повы-

шению концентрации С3- и С4-компонентов комплемента. Полученные нами данные согласуются с результатами S. Iwata и соавт. [37], применявших РТМ для лечения 63 пациентов с СКВ, рефрактерных к стандартной терапии. Авторы отметили быстрое и длительное (1 год) снижение активности (SLEDAI и BILAG;  $p < 0,0001$ ), уровня АТ к дс-ДНК (с 35,7 до 9,4 Ед/мл), повышение уровня комплемента (с 39,2 до 46,5 Ед/мл) и уменьшение дозы преднизолона ( $p < 0,0001$ ). Проведенный авторами мультивариантный анализ выявил предикторы развития эффекта РТМ – изначально высокий уровень АТ к дс-ДНК и небольшую давность СКВ. Особый интерес представляют полученные нами данные о применении комбинации РТМ+БЛМ. В доступной нам литературе мы обнаружили две публикации с описанием результатов комбинированной терапии РТМ и БЛМ.

Терапия ГИБП влияет на концентрацию в сыворотке крови иммуноглобулинов. Так, в работе L. Watson и соавт. [20] после одного курса РТМ отмечалось достоверное снижение концентрации IgG, IgM, а после нескольких курсов – и IgA. Длительное применение БЛМ также ассоциируется со снижением концентрации иммуноглобулинов. В нашем наблюдении РТМ также влиял на концентрацию IgG и IgM, однако она в большинстве случаев оставалась в пределах референсных значений. Наибольшее влияние на уровень IgM оказывал БЛМ. Концентрация исследуемых показателей снижалась до нижней границы нормы в группах БЛМ и комбинированной терапии, что отмечалось к 12-му месяцу наблюдения. Тем не менее только у 4 пациентов с низкой концентрацией иммуноглобулинов было зафиксировано наличие инфекций и у одного из них выявлялась пневмония, остальные 9 пациентов с признаками инфекции имели нормальную концентрацию IgG, IgA, IgM в периферической крови.

Таким образом, последовательное применение РТМ и БЛМ у пациентов с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания, с поражением жизненно важных органов позволяет не только достичь быстрого ответа, но и сохранить достигнутый эффект с тенденцией к дальнейшему снижению активности СКВ. Помимо этого, полученные результаты исследования позволяют сделать предположение, что применение комбинированной терапии позволяет снизить частоту обострения и минимизировать риск появления необратимых органических повреждений благодаря ведению больных на низких и средних дозах ГК.

### Литература

1. Arriens C, Wren JD, Munroe ME, et al. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 1;56:i32-i45. doi: 10.1093/rheumatology/kew407
2. Apostolopoulos D, Morand EF. It hasn't gone away: the problem of glucocorticoid use in lupus remains. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 1;56 Suppl 1:i114-i122. doi: 10.1093/rheumatology/kew406
3. Babamuradova Z. B., Shodikulova G. Z. Study of the Effectiveness of the Use of Monoclonal Antibodies in Rheumatological Diseases //Annals of the Romanian Society

for Cell Biology. – 2021. – С. 3802-3805.

4. Babamuradova Z. B., Shavazi N. N. Assessment of the efficacy and safety of biological agents in rheumatoid arthritis //Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research. – 2021. – Т. 9. – №. 6. – С. 26-31.

5. Bakhtiyarova B. Z., Zikriyeva S. G. Content of type I collagen antibodies and their association with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia //European science. – 2020. – №. 2-1 (51). – С. 82-85.

6. Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. Clin Exp Rheumatol. 2018 Feb 27. [Epub ahead of print].

7. Iwata S, Saito K, Hirata S, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. Lupus. 2018; 1:961203317749047. doi: 10.1177/0961203317749047

8. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. Lupus. 2017 Jan 1:961203317739129. doi: 10.1177/0961203317739129

9. Pirone C, Mendoza-Pinto C, van der Windt DA. Predictive and prognostic factors influencing outcomes of rituximab therapy in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2017 Dec;47(3):384-96. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.010. Epub 2017 May 5.

10. Shamliyan TA, Dospinescu P. Additional Improvements in Clinical Response From Adjuvant Biologic Response Modifiers in Adults With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus Despite Immunosuppressive Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Ther. 2017

Jul;39(7):1479-506.e45.doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.359

## **ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ**

Шодидулова Г.З., Бабамурадова З.Б., Туркманов М.М.

*Цель исследования – изучить влияние различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая комбинированное лечение ритуксимабом (РТМ) и белимумабом (БЛМ), на активность системной красной волчанки (СКВ), оценить их эффективность и особенности воздействия на некоторые показатели гуморального иммунитета. ГИБП были назначены 54 пациентам с достоверным диагнозом СКВ, с высокой и средней степенью активности заболевания. Назначение ГИБП у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания через 3, 6 и 12 мес от начала терапии. Терапия БЛМ и РТМ+БЛМ обеспечивала возможность ведения пациентов на низких и средних дозах пероральных глюкокортикоидов, что способствовало не только уменьшению активности, но и снижению риска развития необратимых органных повреждений.*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; лечение; ритуксимаб; белимумаб; генно-инженерные биологические препараты.



## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Шодиккулова Г.З., Таирова З.К., Хасанов О.Г.

## REVMATOID ARTRIT BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA YURAK-QON-TOMIR TIZIMINI BAHOLASH

Shodikulova G.Z., Tairova Z.K., Xasanov O.G.

## ASSESSMENT OF THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Shodikulova G.Z., Tairova Z.K., Khasanov O.G.

Самаркандский государственный медицинский институт

*Tadqiqotning maqsadi RA bilan kasallangan bemorlarda yurak-qon tomir tizimining holatini o'rganish va kardiovaskulyar xavf darajasini baholash edi. Tadqiqot davomida RA bilan kasallangan 80 nafar bemor o'rganildi. RA bilan kasallangan va yurak-qon tomir tizimida o'zgarishlar aniqlangan bemorlarda, yurak-qon tizimi tomonidan kelib chiqadigan asoratlarning rivojlanish xavfi yuqoriligi aniqlandi, bu esa an'anaviy xavf omillarining ko'p ucrashi, yurak va qon tomirlarining subklinik shikastlanishi, hamda gipertoniya kasalligi, yurak ishemik kasalligi va surunkali yurak yetishmovchiligining keng tarqalganligidadir.*

**Kalit so'zlar:** yallig'lanish belgilari, xavf omillari, yurak-qon tomir kasalliklari.

*The aim of the study was to study the state of the cardiovascular system and assess the level of cardiovascular risk in patients with RA. During the study, 80 patients with RA were studied. In patients with RA and identified changes in the cardiovascular system, there was a high and very high risk of developing CVD, associated with a high frequency of traditional risk factors, subclinical damage to the heart and blood vessels, as well as a high prevalence of coronary artery disease, CHF.*

**Key words:** inflammation markers, risk factors, cardiovascular diseases.

**Актуальность:** Иммуновоспалительные ревматические заболевания (РЗ) характеризуются хроническим прогрессирующим течением с поражением многих систем организма, которые ведут к снижению продолжительности жизни, потере социальных и профессиональных навыков, а также инвалидизации в трудоспособном возрасте. Распространенность РЗ населения достигает 2%. Одним из ярких представителей иммуновоспалительных РЗ является ревматоидный артрит (РА) [3]. Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание с неизвестной этиологией, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

Ревматоидный артрит остается одной из самых актуальных патологий в современной медицинской практике: с одной стороны, этому способствует уровень распространенности – до 2 % в общей популяции; с другой – высокая экономическая и социальная значимость процесса, основанная на высоких показателях стойкой потери трудоспособности у пациентов, дороговизной лечения и необходимого лабораторного контроля [2]. Высокая степень распространенности РА подразумевает наличие у таких пациентов сопутствующих патологий и, соответственно, отягощенного коморбидного фона, что имеет огромное влияние на прогноз, тактику лечения и качество жизни больных с ревматоидным артритом [4, 8]. Ранее факторами неблагоприятного исхода и высокой смертности при РА преиму-

щественно считали поражения почек (амилоидоз, гломерулонефрит, «лекарственная почка») и интерстициальную болезнь легких, однако в последнее время на первый план выходят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). По данным крупных исследований кардиоваскулярная летальность составляет от 15 до 50% [6].

Заболеваемость и смертность от ССЗ при РА сравнима с больными сахарным диабетом (СД), которые старше на 10 лет больных РА [9]. ССЗ встречаются гораздо раньше у пациентов с РА и часто регистрируются еще до развития клинической картины заболевания. [10]. Определенную роль в развитии ССЗ у пациентов с РА оказывают традиционные кардиоваскулярные факторы риска (ФР), а также специфические генетические факторы, которые связаны как с РА, так и с ССЗ [5, 7, 9].

**Целью** исследования была оценка состояния сердечно-сосудистой системы и уровня кардиоваскулярного риска у больных РА.

**Материалы и методы исследования:** Было изучено 80 больных РА, госпитализированных в кардиоревматологическое отделение городской больницы № 1 г. Самарканд в 2020-2021 гг. Было обследовано 80 больных ревматоидным артритом (РА) (критерии ACR/EULAR 2010 г.), женщин - 58 (72,5%) и мужчин - 22 (27,55%). Возраст больных составил от 38 до 65 лет, в среднем 55±5,7 лет, длительность заболевания составила от 4 до 13 лет, в среднем 7,3±3,4 года. Учитывали возраст дебюта РА, стаж болезни, характер течения. Критерия включения: возраст 26-65 лет, диагноз РА, согласие пациента на участие в

исследовании. Критерия исключения: онкологические заболевания, острые воспалительные заболевания.

Было проведено исследование, которое включало в себя сбор жалоб и анамнеза для выявления факторов риска ССЗ, антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела - ИМТ), оценку суставного статуса, тяжесть болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), суммарную активность РА оценивали с помощью показателя активности РА – Disease Activity Score (в модификации DAS28). Исследование сердечно-сосудистой системы включало: измерение артериального давления, анализ ЭКГ, эхокардиографии. Стратификацию кардиоваскулярного риска проводили по шкале SCORE/EULAR. При клиническом обследовании выявили наличие у больных следующих факторов риска: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, наличие ранних кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе, артериальная гипертензия (АГ). Оценили клинико-биохимические показатели крови: концентрацию глюкозы крови натощак, уровень общего

холестерина, ОАК, ОАМ, уровни СОЭ и С-реактивного белка (СРБ), РФ в сыворотке крови (ревмапроба), а также уровень АЦЦП в крови.

**Результаты и обсуждение:** Из обследованных 80 больных в 76% случаев выявили АЦЦП, у 71% - серопозитивный РА, у 29% - серонегативный. У 32 (40%) больных была выявлена III степень активности РА, у 44 (55%) - рентгенологически была определена III-IV стадии РА. При клиническом обследовании выявили наличие у больных следующих факторов риска: ожирение (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) наблюдалось у 30 (37,5%) больных ( $p=0,3$ ), курение ( $p=0,08$ ) – у 12 (15%), гиподинамия ( $p=0,2$ ) – у 24 (30%), гиперхолестеринемия ( $p=0,008$ ) – у 36 (45%), отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям ( $p=0,1$ ) – у 28 (35%). Гиперхолестеринемия при РА была ассоциирована с маркерами воспалительного процесса: С-реактивным белком (СРБ), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), ревматоидным фактором (РФ) (таб. 1).

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных РА

Показатель	Больные РА (n=80)
Возраст, лет	55±5,7
Длительность РА, лет	7,3±3,4
Утренняя скованность, мин	70±30,2
Боль по ВАШ, мм	5±2,4
DAS28	4,4±1,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,2±3,6
Курящие, n	12
Постменопауза, n	26
САД/ДАД, мм рт.ст.	122±12/78±6
Общий холестерин, ммоль/л	5,2±1,4
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,7
ЛПНП, ммоль/л	3,0±1,0
Триглицериды	2,2±1,4
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,9
СОЭ, мм/ч	24±5,4
Проводимая терапия	
Базисная терапия:	21 (26,3%)
Метотрексат, n (%)	
другие препараты (сульфосалазин, плаквенил), n (%)	50 (62,5%)
Противовоспалительная терапия:	
Глюкокортикостероиды, n	22 (27,5%)
НПВС	70 (87,5%)

В результате обследования больных у 16 (20%) выявили ишемическую болезнь сердца (ИБС), 8 из них установлены ранее (до дебюта РА), у 8 - ИБС диагностирована впервые. У одного пациента с ИБС в анамнезе имелся перенесенный инфаркт миокарда (ИМ). Артериальную гипертензию выявили у 22 (27,5%) больных в различных стадиях заболева-

ния. Среди них 2 (%) больных перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ФК II-III по NYHA диагностирована у 14 (17,5%) больных из 38, в 8 случаях с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ). У 4 больных причиной ХСН была ИБС, у 10 – ИБС и АГ.



У наших пациентов с РА и изменениями сердечно-сосудистой системы, отмечался высокий риск развития осложнений со стороны ССС, связанный с наличием нескольких традиционных ФР, поражением сердца и сосудов, а также высокой распространенностью ГБ, ИБС, ХСН. Это возможно связано с высокой активностью заболевания, позитивностью по РФ и АЦЦП. Известно, что развитие ССО при РА имеет прямую корреляцию с выраженностью функциональной недостаточности, и высоким уровнем маркеров воспаления – СОЭ, СРБ.

Гипергликемия натощак выявлена у 16 (20%) больных. СД 2-го типа – у 5 пациентов. Анемия различной степени тяжести выявлена у 62 (77,5%) больных. При проведении инструментального обследования выявлены структурные изменения сердца и сосудов. На ЭКГ у пациентов выявлены изменения в виде: метаболические изменения в миокарде желудочков – у 42 (52,5%) больных, гипертрофия левого желудочка – у 31 (38,75%), нарушения ритма сердца – у 20 (25%) больных. ЭхоКГ исследование проведено у 58 больных с РА: Гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда левого желудочка - ИММЛЖ > 47 г/м<sup>2</sup>) выявлена у 12 больных (20,6%); систолическая функция была снижена у 6 (10,3%) пациентов. У больных, не имеющих сердечно-сосудистых осложнений (n=64), по результатам оценки кардиоваскулярного риска с использованием шкалы SCORE/EULAR, уровень риска был низким или умеренным (< 5%) у 46 (72%) больных, у 18 (28%) пациентов он составил ≥ 5%.

#### **Выводы:**

1. Большинство больных с выявленным в крови АЦЦП и позитивных по РФ с высокой степенью активности заболевания имеют наибольший кардиоваскулярный риск. Это связано с увеличением встречаемости традиционных факторов риска и клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. 2. Кроме выявления и контроля активности заболевания, необходимо изменение образа жизни пациентов, а также своевременное выявление и терапия коморбидных состояний. 3. Снижение риска развития ССО у больных РА возможно только в том случае, если лечение будет направлено на достижение двух целей.

#### **Литература:**

1. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Ассоциация ревматологов России. 2018 г. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/173>
2. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013:

общая характеристика и дискуссионные проблемы // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 6 (51). – С. 609–631.

3. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):122-128.

4. Трубникова Н.С., Шилова Л.Н., Александров А.В. Проблемы коморбидного фона у пациентов с ревматоидным артритом Вестник Волгму. Выпуск 2 (70). 2019 12-16 стр.

5. Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 19–25

6. Berendsen MLT, van Maaren MC, Arts EEA et al. Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies and Rheumatoid Factor as Risk Factors for 10-year Cardiovascular Morbidity in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Large Inception Cohort Study. J Rheumatol 2017; 44 (9): 1325–30. DOI: 10.3899/jrheum.160670

7. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. BMC Rheumatol 2018; 2: 10. DOI: 10.1186/s41927-018-0014-y. eCollection 2018

8. Osiri M., Sattayasomboon Y. Prevalence and outpatient medical costs of comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis // Joint Bone Spine. – 2013. – № 6 (80). – P. 608–620.

9. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. Reumatologia 2019; 57 (1): 27–36. DOI: 10.5114/reum.2019.83236

10. Urman A, Taklalsingh N, Sorrento C, McFarlane IM. Inflammation beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. Scied J Cardiol 2018; 2 (3). pii: 1000019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312687/>

## **ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Шодидулова Г.З., Таирова З.К., Хасанов О.Г.

*Целью исследования было изучение состояния сердечно-сосудистой системы и оценка уровня кардиоваскулярного риска у больных РА. В ходе исследования было изучено 80 больных РА. У пациентов с РА и выявленными изменениями сердечно-сосудистой системы, отмечался высокий и очень высокий риск развития ССО, связанный с высокой частотой традиционных ФР, субклиническим поражением сердца и сосудов, а также высокой распространенностью ГБ, ИБС, ХСН.*

**Ключевые слова:** маркеры воспаления, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.



## РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И АТЕРОСКЛЕРОЗ: ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Шодикулова Г.З., Бабамуронова З.Б., Искандарова Ф.И.

## REVMATOID ARTRIT VA ATEROSKLEROZ: BIOLOGIK TERAPIYAGA ERISHISH VA KLINIK TADQIQOTLAR SHARHI

Shodiqulova G.Z., Babamurodova Z.B., Iskandarova F.I.

## RHEUMATOID ARTHRITIS AND ATHEROSCLEROSIS: ACHIEVE BIOLOGICAL THERAPY AND INTERPRETATION OF CLINICAL STUDIES

Shodiqulova G.Z., Babamurodova Z.B., Iskandarova F.I.

Самаркандский Государственный медицинский институт

*Rheumatoid arthritis (RA) noma'lum etiologiyali immun yallig'lanishli kasallik bo'lib, erta nogironlikka va bemorlarning umr ko'rish davomiyligining pasayishiga olib keladi. Yurak qon-tomir kasalliklarining asosiy sababi bo'lgan ateroskleroz xavfi RA kasalligida tez rivojlanadi. Tadqiqotimizning maqsadi – RA da tomirlarning aterosklerozidagi immun yallig'lanishga ta'sir etuvchi gen-injener biologik va bazis vositalarning ta'sirini o'rganish. Tadqiqotda RA bilan yurak ishemik kasalligi bor 43 nafar bemor tekshirildi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, 12 oydan keyin infliximab bilan davolanganda, yallig'lanish tsistokinlar darajasida pasaygan: IL-1-2,8 baravar IL-6 esa, 7,6 marta kamaydi. Shunday qilib, immune yallig'lanishining faolligini tuzatishni ta'minlaydigan terapevtik yondashuv yurak-qon tomir tadbirlarining oldini olish va davolash uchun istiqbolli ekanligi aniqlandi.*

*Rheumatoid arthritis (RA) is an immunological rheumatoid diseases (RD) of unknown etiology, leading to early disabilities and a decrease in the life expectancy of patients. The risk of atherosclerosis, as the main cause of CVD, increases with RA. The purpose of our study is to study the influence of basic therapy and therapy of genetically visa biological drugs on the immunological markers of atherosclerosis of vessels in rheumatoid arthritis. The study included 43 patients with RA and suspicion of ischemic heart disease - IHD. The results of the study showed that after 12 months of therapy, the infliximab set a significant decrease in the level of pro-inflammatory cytokines: the concentration of FN- $\alpha$  decreased by 3.9 times, IL-1 $\beta$  was 2.8 times, IL-6 is 7.6 times. Thus, the therapeutic approach that ensures the correction of the activity of immune inflammation seems promising for the prevention and treatment of cardiovascular events during RA.*

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни пациентов [1]. Являясь воспалительным аутоиммунным заболеванием, РА, наряду с поражением суставов, характеризуется внесуставной системной патологией, высоким бременем сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистых, риск которых при РА выше в 1,5-2 раза, чем в популяции. Несколько исследований предположили, что риск развития атеросклероза, как основной причины ССЗ, увеличивается и при РА [2].

Причина прогрессирования атеросклероза при РА неясна, и увеличение риска развития ССЗ не может быть полностью объяснено традиционными факторами риска, такими как возраст, пол, курение, артериальная гипертензия или сахарный диабет 2 типа (СД2) [3].

Несмотря на успехи в диагностике и терапии заболеваний и положительные тенденции к снижению сердечно-сосудистого риска у больных РА в популяции за последние десятилетия, относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных РА остается по-прежнему высоким,

а сердечно-сосудистая летальность на 48–54% превышает таковую в общей популяции [4].

При РА атеросклероз сосудов нередко остаются недиагностированными до развития фатальных осложнений. Выявленные в исследовании Н. Maradit-Kremers и соавт. высокий риск неуставных ИМ и низкая вероятность симптомов стенокардии у больных РА позволяют предположить, что первым признаком ССЗ при РА может быть внезапная коронарная смерть. Кроме того, ССО при РА чаще приводят к летальному исходу. В исследовании S. Van Doornum и соавт. обнаружено, что 30-дневная смертность была выше у пациентов с аутоиммунными РЗ по сравнению с больными без РЗ. Исследования фракционного резерва кровотока (ФРК) коронарных артерий, являющегося золотым стандартом оценки функциональной степени тяжести их стеноза, выявили более низкие показатели у больных РЗ по сравнению с пациентами без РЗ [5-6].

При хронической активации иммунного ответа наблюдается гиперпродукция провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли -альфа (ФНО-альфа), интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и т. д., которые являются ключевыми медиаторами сосудистых нарушений, поскольку ассоциированы с развитием эффектов, связанных с атеросклерозом сонных артерий (СА) и коронарных артерий (КА). Из традиционных ФР развития ССЗ наиболее часто встречаются

артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, метаболический синдром [7-9].

В настоящее время недостаточно данных о влиянии факторов сердечно-сосудистого риска, проводимой противоревматической терапии и таких показателей иммуновоспалительной активности, как высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), ФНО-альфа, ИЛ-1 и ИЛ-6 на прогрессирование атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных РА, что стало основанием для проведения данной работы.

В связи вышеизложенными, целью нашего исследования является, изучение влияния базисной противоревматической терапии и терапии генноинженерных биологических препаратов (ГИБП) на иммунологические маркеры (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, вчСРБ) атеросклероза сосудов при ревматоидном артрите.

#### Методы исследований

В исследование было включено 43 больных сРА и подозрением на ишемическую болезнь сердца – ИБС. Критерии включения больных РА: мужчины и женщины в возрасте от 35 до 55 лет и длительностью заболевания более 5 лет, с клиническим подозрением на ИБС (наличие болевых ощущений в грудной клетке или одышки при физической нагрузке). Группа контроля включала 20 клинически здоровых лиц в возрасте 42,5±5,3 года.

Средняя продолжительность наблюдения составила 12-18 месяцев. Клинико-лабораторная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1.

**Клиническая характеристика пациентов при включении в исследование в группе РА и в группе сравнения**

Показатель	Больные РА, n=43
Возраст, годы	58 [52; 63]
Мужчины/женщины	10/33
АГ	21
Дислипидемия	22
ОХС, ммоль/л	5,4 [4,4; 6,2]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,7]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4 [2,4; 4,0]
ТГ, ммоль/л	1,37 [0,96; 1,89]
СД	12
Индекс DAS28, баллы	3,8 [2,2; 5,0]
Длительность РА, годы	10 [6; 14]
Позитивность по РФ	21
СОЭ, мм/ч	15 [7,3; 36]
вч-СРБ, мг/дл	0,75 [0,2; 1,7]

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [25%; 75%] и абсолютных и относительных частот – n (%). \* – p<0,05

Общая активность РА и функциональный класс (ФК) определялись согласно классификации РА, принятой на пленуме ассоциации ревматологов

России в 2007 году [10]. Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR.

Всем пациентам с РА проведена оценка таких ФР, как АГ, курение, избыточная масса тела, отягощенная по ССЗ наследственность, сахарный диабет, дислипидемия. Концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) определяли до лечения, через 6 и 12 месяцев стандартными ферментативными методами на биохимическом анализаторе ARCHITECT. Активность РА определяли по индексу DAS28. Определение концентрации вч-СРБ в сыворотке крови выполняли с использованием коммерческого набора вч-СРБ-ИФАБЕСТ нефелометрическим способом.

Содержание в сыворотке крови ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 определяли оценивали у больных РА методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест систем ООО «Протеиновый контур» в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Визуализацию общих сонных артерий выполняли с использованием ультразвукового комплекса Acuson X /10, оснащенного линейным датчиком 7 МГц в В-режиме. Измерение КИМ общей сонной артерии осуществлялось в ее дистальном отделе на 1 см проксимальнее области бифуркации с обеих сторон. Для оценки структурно-функциональных свойств общих сонных артерий (ОСА) определялся индекс жесткости (stiffness index β) по формуле:  $\beta = \log(\text{САД}/\text{ДАД})/(\Delta\text{Д}/\text{Д})$  (усл. ед.), где Д – диаметр общей сонной артерии в диастолу; ΔД – разница диаметров общей сонной артерии в систолу и диастолу; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

Определение иммунологических маркеров сердечно-сосудистого риска у больных РА в сыворотке крови проводилось до лечения и после 12 месяцев терапии базисными противоревматическими препаратами, в том числе и ГИБП (инфликсимаб). Инфликсимаб вводили в/вено капельно по 200 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: 0,2,4,6 недели, затем каждые 8 недель в течении 12 месяцев. 95,6% больных получали инфликсимаб в комбинации с метотрексатом в дозе 11,8±8,2 мг/неделю.

На протяжении всего исследования у части пациентов по показаниям проводилось лечение сердечно-сосудистыми препаратами по стандартным схемам. Терапия статинами была назначена 25 пациентам, которые относились к категории высокого и очень высокого ССР (21 пациенту – вновь, 4 – продолжили прием статинов, начатый до исследования). Статистическая обработка цифровых данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0 for Windows.

#### Результаты исследований.

Проведенное исследование показало, что у больных РА содержание в сыворотке крови ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 превышало уровень данных цитокинов в

группе контроля в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ); соответственно (табл. 2).

Установлена достоверно более высокая концентрация вЧСРБ в сыворотке крови больных РА ( $9,9 \pm 1,7$  мг/л) в сравнении с контролем ( $1,6 \pm 0,6$  мг/л).

В настоящее время, в качестве независимо-го фактора сердечно-сосудистого риска рассматривают субклиническое поражение сонных артерий. В связи с чем было проведено определение струк-

турно-функциональных показателей общей сонной артерии (ОСА) у больных РА (табл. 3), показавшее увеличение диаметра ОСА на  $5,8 \pm 0,6\%$  ( $p > 0,05$ ) в сравнении с контролем ( $6,0 \pm 0,2$  мм). Толщина КИМ составила  $0,91 \pm 0,2$  мм и на  $17,5 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,05$ ) превышала контрольное значение. Индекс жесткости, характеризующий процессы ремоделирования сосудистого русла, у больных РА в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) превосходил контрольный уровень.

**Таблица 2.**  
**Влияние терапии инфликсимабом на уровень иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска у больных РА (n=43) (M±m)**

Показатель	Контроль	Больные РА до лечения	Больные РА через 12 месяцев терапии базисными противоревматическими препаратами и инфликсимабом
	1	2	3
ФНО-α, пкг/мл	32,4±3,6	158,4±9,1*	49,8±5,7*
ИЛ-1β, пкг/мл	35,4±4,1	134,7±12,3*	46,4±6,9*
ИЛ-6, пкг/мл	15,8±3,9	149,5±9,1*	19,6±4,4*
Вч-СРБ, мг/л	1,6±0,6	9,9±1,7*	2,8±0,3*

**Примечание:** \* отмечены достоверные различия средних арифметических ( $p < 0,05$ ), цифры рядом со звездочкой, - по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

**Таблица 3.**  
**Эффективность влияния инфликсимаба на структурно-функциональные показатели общих сонных артерий у больных РА (n=43) (M±m)**

Группы обследованных	Показатели		
	Диаметр ОСА, мм	Комплекс интима-медиа, мм	Индекс жесткости, усл. ед
Контроль (n=20)	6,0±0,2	0,75±0,1	4,8±0,4
Больные РА до лечения (n=43)	6,4±0,2	0,91±0,2*	6,2±0,2*
Больные РА после 12 месяцев терапии (n=43)	6,1±0,1	0,80±0,2*	5,3±0,3*

**Проведение многофакторного корреляционного анализа показало наличие прямых связей между индексом DAS28, отражающим активность системного воспаления при РА, и уровнем провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ6 ( $r=0,59, p < 0,05, r=0,48, p < 0,05, r=0,66, p < 0,05$  соответственно); DAS28 и КИМ ОСА ( $r=0,45, p < 0,05$ ).**

Определены прямые корреляционные связи между уровнем вЧСРБ и ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1β ( $r=0,53, p < 0,05; r=0,68, p < 0,05; r=0,49, p < 0,05$ ; соответственно). ВЧСРБ является одним из основных маркеров воспаления, основными факторами стимулирующими его продукцию наряду с ИЛ-6 могут являться ИЛ-1β, ФНО-α, что подтверждается наличием достоверных корреляционных связей между данными медиаторами.

**Обсуждение.** Обнаружена связь между показателями липидного спектра крови и активности РА. Исходно выявлена отрицательная корреляция уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и положительная корреляция ИА с DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, уровнем СРБ, НАQ (табл. 4). После 6 мес лечения ΔСРБ отрицательно коррелировала с ΔОХС, ΔХС ЛПНП, ΔХС ЛПВП ( $r=-0,3; p < 0,05$ ). Таким образом, более выраженное повышение уровня липидов в динамике наблюдалось при более интенсивном снижении концентрации СРБ. Медиана изменения СРБ составила -18,3 мг/л. При снижении СРБ на 1 мг/л медиана изменения

ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП составила  $+0,014; +0,012; +0,008$  ммоль/л соответственно. Через 6 и 12 мес после начала лечения выявлена положительная корреляция ТГ с DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, СРБ, СОЭ ( $p < 0,01$ ).

У части пациентов на протяжении исследования проводилась терапия статинами, и 25 больных получили их уже в первые 6 мес наблюдения. Исходный уровень ОХС, ХС ЛПНП и ИА у них был выше, чем у тех, кто в дальнейшем не получал гиполипидемической терапии  $p < 0,05$ .

Достоверных различий в исходном уровне показателей активности РА (DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, СОЭ, СРБ) между этими группами не выявлено. Через 6 мес концентрация ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП у пациентов, принимавших статины ( $n=25$ ), достоверно не изменилась. В то же время при отсутствии гиполипидемической терапии ( $n=18$ ) уровень этих липидных параметров достоверно увеличился ( $p < 0,05$ ) и сравнивался со значениями в подгруппе, в которой назначались статины. ИА снизился в обеих подгруппах

( $p < 0,05$ ). С 6-го месяца лечения число пациентов, принимающих статины, увеличилось до 34 человек. Несмотря на это, за период с 6-го по 12-й месяц уро-

вень липидных параметров ни в одной из подгрупп значимо не изменился.

**Таблица 4.**

**Исходная корреляция между липидными параметрами и показателями активности РА**

Липидный параметр	Коэффициент корреляции (r)			
	DAS28-СОЭ	DAS28-СРБ	СРБ, мг/л	HAQ
ОХС, ммоль/л	-0,2*	-0,4**	-0,3**	-0,4*
ХС ЛПНП, ммоль/л	-	-0,4**	-0,3*	-
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,4**	-0,4**	-0,3**	-0,6**
ИА	+0,3*	-	-	+0,6**

**Примечание.** \* -  $p < 0,01$ .

Оценка клинической эффективности терапии инфликсимабом у обследованных больных показала, что ремиссия (DAS28 < 2,6) - была диагностирована у 34 (79,6%) больных ( $p < 0,05$ ); у 10 (20,4%) больных ( $p < 0,05$ ) определена минимальная активность заболевания (DAS28 < 3,2). Проведенный мониторинг лабораторных показателей после 12 месяцев терапии инфликсимабом установил достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов: концентрация ФНО- $\alpha$  уменьшилась в 3,9 раза, ИЛ-1 $\beta$  - в 2,8 раза, ИЛ-6 - в 7,6 раза. Уровень вч СРБ снизился до 2,8 $\pm$ 0,3 мг/л ( $p < 0,05$ ) соответственно.

**Выводы**

При изучении влияния длительной терапии инфликсимабом на структурно-функциональные параметры ОСА выявлено уменьшение признаков ремоделирования, так, диаметр ОСА уменьшился до 6,1 $\pm$ 0,1 мм, КИМ до 0,8 мм и индекс жесткости до 5,3 $\pm$ 0,3 ( $p < 0,05$ ), что потенциально связано со снижением риска кардиоваскулярных осложнений. Анализ полученных данных установил высокую клиническую эффективность терапии инфликсимабом при РА. Кроме того, проведенные исследования показали, что уменьшение активности воспаления на фоне противоревматической терапии сопровождается повышением уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и снижением ИА. Уровень липидов сильнее повышается при более интенсивном снижении концентрации СРБ. При уменьшении активности РА начинает выявляться корреляция между уровнем ОХС, ХС ЛПНП и ТФР ССЗ. Несомненно, что терапевтический подход, обеспечивающий коррекцию активности иммунного воспаления представляется перспективным для профилактики и лечения кардиоваскулярных событий при данной патологии.

**Литература**

- Агабабян И. Р., Искандарова Ф. И., Мухтаров С. Н. Роль маркеров воспаления жировой ткани как основной фактор в развитии артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом //The priorities of the world science: experiments and scientific debate. - 2019. - С. 25-30.
- Бабамурадова З.Б., Шодикулова Г.З. Изучение эффективности применения моноклональных антител при ревматологических заболеваниях //Анналы Румынского общества клеточной биологии. - 2021. - С. 3802-3805.
- Бабамурадова З.Б., Шаввази Н.Н. Оценка эффективности и безопасности биологических препаратов при ревматоид-

ном артрите //Журнал перспективных медицинских и стоматологических исследований. - 2021. - Т. 9. - №. 6. - С. 26-31.

4. Шодикулова Г.З., Мирзаев О.В., Бабамурадова З.Б. Распространенность клинических вариантов недифференцированной дисплазии соединительной ткани в узбекской популяции //Европейские исследования: инновации в науке, образовании и технологиях. - 2020. - С. 90-92

5. Erre GL, Buscetta G, Paliogiannis P, et al. Coronary flow reserve in systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2018 May 7. doi: 10.1007/s00296-018-4039-8

6. Holmqvist M, Ljung L, Askling J. Acute coronary syndrome in new-onset rheumatoid arthritis: a population-based nationwide cohort study of time trends in risks and excess risks. Ann Rheum Dis. 2017 Oct;76(10):1642-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211066

7. Mantel A, Holmqvist M, Jernberg T, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. Eur Heart J. 2015 Dec 21;36(48):3413-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehv461

8. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. Arthritis Rheum. 2015 Jun;67(6):1449-55. doi: 10.1002/art.39098

9. Van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. Rheumatol Int. 2017 Apr;37(4):487-93. doi: 10.1007/s00296-016-3638-5

**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И АТЕРОСКЛЕРОЗ: ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б., Искандарова Ф.И.

*Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, приводящее к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни пациентов. Риск развития атеросклероза, как основной причины сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), увеличивается при РА. Целью нашего исследования является, изучение влияния базисной противоревматической терапии и терапии генноинженерных биологических препаратов на иммунологические маркеры атеросклероза сосудов при ревматоидном артрите. В исследование было включено 43 больных*

---

с РА и подозрением на ишемическую болезнь сердца – ИБС. Результаты исследования показали, что после 12 месяцев терапии инфликсимабом установил достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов: концентрация ФНО- $\alpha$  уменьшилась в 3,9

раза, ИЛ-1 $\beta$  – в 2,8 раза, ИЛ-6 – в 7,6 раза. Таким образом, терапевтический подход, обеспечивающий коррекцию активности иммунного воспаления представляется перспективным для профилактики и лечения кардиоваскулярных событий при РА.



---

## **МУАЛЛИФЛАР УЧУН МАЪЛУМОТ МАҚОЛАЛАР ФАҚАТ ЮҚОРИДА КЎРСАТИЛГАН ҚОИДАЛАРГА ҚАТЪИЙ РИОЯ ҚИЛИНГАН ҲОЛДА ҚАБУЛ ҚИЛИНАДИ!**

### **ҚЎЛЁЗМАНИ ТАЙЁРЛАШ ҚОИДАЛАРИ**

I. Мақола қўлёзмаси ўзбек ёки рус тилида, икки нусхада, дискети, ўзбек ёки рус тилларида эксперт хулосаси, юборилган муассасанинг илова хати ва ўзбек, рус, инглиз тилида реферат (10 ва 15 қатордан ортиқ бўлмаслиги керак).

II. Қўлёзма фақат компютерда «Word.» дастурида ёзилиши керак ва аниқ ҳарфлар билан, ўлчамлари бир томонда 14 ҳажмда (форматA4) ва майдонлар билан бир ярим оралиқда босилган бўлиши керак. Мақола ҳажми ҳар бир бўлим учун белгиланган ҳажмдан ошмаслиги лозим.

### **III. Мақоланинг тузилиши:**

- Кириш қисми;
- Тадқиқот усуллари;
- Тадқиқот натижалари;
- Муҳокамаси;
- Хулосалар;
- Фойдаланилган адабиётлар рўйхатини библиографик қоидаларга мувофиқ тузиш.
- Материалларни аниқ, қисқа ва лўнда, узун кириш сўзсиз ифодалаш зарур, матнда қайтариқлар, жадвал ва расмларнинг такрорланиши мумкин эмас.

### **IV. Ҳар бир мақолада қуйидагилар бўлиши керак:**

1. УДК шифри;
2. Мақоланинг тўлиқ номи;
3. Муаллифларнинг илмий даражаси ва унвони, исми насаби;
4. Иш бажарилган муассасанинг номи;
5. Муаллифнинг почта манзили ва телефон рақами;
6. Илмий иш раҳбарининг чоп этиш учун берган рухсатномаси, мақола матни пастки қисмида эса барча муаллифларнинг имзоси бўлиши шарт.
7. Матнда ажратилиб бериладиган сўзларнинг пастки қисми муаллиф томонидан чизиб кўрсатилиши керак. Махсус ҳарфлар ва рамзлар (масалан, грек алифбосидаги ҳарфлар) ни, шунингдек, расм ва жадвалларга бериладиган ҳаволаларни матнда биринчи бор эслатилгандаёқ ёзув қоғозининг чап ҳошиясига ёзилади.
8. Ўлчов бирликларини Халқаро тизим (СИ), да ифодаланиши керак, зарурат бўлганда, бошқа тизимлардаги СИ ўлчов бирлигидан кейин қавс ичида кўрсатилиши мумкин.
9. Аннотациялар ўзбек, рус, инглиз тилларида бўлиши керак.

V. Фойдаланилган адабиётлар рўйхатини библиографик қоидаларга қатъий риоя этган ҳолда амалга ошириш керак.

VI. Барча иллюстрациялар (чизмалар, диаграммалар, суръатлар) СРТ, BMP, CDR, JPG, TIF форматида сақланган алоҳида файлда бўлиши керак. Ҳар бир расмнинг орқасида «усту», расмнинг тартиб рақами, биринчи муаллифнинг исми ва мақола номи кўрсатилади. Расмлар матнда берилиши тартиби бўйича рақамланиши керак. Расмларга берилган изоҳлар, расмнинг тартиб рақами кўрсатилган ҳолда алоҳида қоғозга босилади.

Микрофотографияларга бериладиган изоҳларга эса окуляр ёки объективни катталаштириш тартиби кўрсатилиши керак.

### **VII. Жадвалларни бериш тартиби.**

Ҳар бир жадвални алоҳида қоғозга, икки интервалда босилиб, унинг номи, зарур ҳолларда қаторнинг тегида изоҳлари берилиши лозим. Жадвалларда фақат тегишли зарур маълумотлар акс этиш ва тадқиқот материаллари статистик жаҳатдан умумлаштирилган бўлиши шарт.

### **VIII. Формулаларни бериш тартиби. Формулаларда қуйидагиларни белгилаш керак:**

- кичик ва катта ҳарфларни (катта ҳарфларни пастки икки чизиқ билан кўрсатилади ва кичик ҳарфларни устидан иккита чизиқча чизиб белгиланади);
- лотин, юнонча ҳарфларни (лотин ҳарфларни қизил рангда, юнон ҳарфларини эса кўк рангда доира ичига олинади);
- қатор усти ва қатор тегидаги ҳарфлар ва рақамларни ажратиш белгиланади.

### **IX. Фойдаланилган адабиётларни бериш тартиби.**

Адабиётлар рўйхати охириги 5 йил ичида нашр этилган бўлиши, сони 10 тадан ортимаслиги керак (тадқиқот мақолалари бундан мустасно). Матнда ҳаволалар адабиётларнинг рўйхатдаги тартиб рақами бўйича қавсда берилди. Мақола матнининг охирида, биринчи муаллиф фамилиясига кўра алифбо тартибида берилди. Агар бир муаллифнинг бир неча асари берилган бўлса, уни хронологик тартибида жойлаштирилади. Мақолалар, китоблар ва журналларнинг нашрлари улар нашр этилган тилда берилди. Қабул қилинган мақоланинг тилига таржима қилинмайди!!!

X. Рўйхатга қуйидагилар кириди: китоблар орқали – муаллиф (лар) нинг исми ва фамилияси, китобнинг тўлиқ номи, нашр жойи ва йили; журналларда, илмий асарлар тўпламларида: муаллифнинг фамилияси ва исми, мақола номи, журнал ёки тўплам номи, журналнинг рақами, саҳифа рақами – тўлиқлигича. Рўйхатга диссертация ва авторефератлар кирмайди.

### **Рўйхатни муаллиф томонидан диққат билан тасдиқлаш керак.**

XI. Бошқа нашрларга юборилган ёки чоп этилган мақолаларни нашриётда қабул қилиниши мумкин эмас.

XII. Қоидаларга кўра тайёрланмаган мақолалар эътиборга олинмайди.

---

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

# Статьи принимаются только оформленные в строгом соответствии с приведенными правилами!

### ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

I. Рукопись статьи представляется в двух экземплярах с электронной версией, на узбекском или русском языках с экспертным заключением, сопроводительным письмом направляющего учреждения и рефератом (не менее 10 и не более 15 строк) на узбекском, русском и английском языках.

II. Рукопись должна быть набрана только на компьютере в программе «Word.» и распечатана четким шрифтом, размером 14 на одной стороне листа (формат А4) через полтора интервала с полями. Объем статьи не должен превышать указанного в каждой конкретной рубрике.

III. Структура статьи:

- вводная часть;
- методы исследований;
- результаты исследований;
- обсуждение;
- выводы;
- список использованной литературы, составленный в соответствии с библиографическими правилами.

Изложение материала должно быть ясное, сжатое, без длинных введений, повторений и дублирования в тексте таблиц и рисунков.

IV. Каждая статья должна содержать:

- 1) шифр УДК;
- 2) полное название статьи; на русском, узбекском и на английском языках
- 3) ученую степень, научное звание, инициалы и фамилии авторов;
- 4) название учреждения, в котором выполнена работа, с указанием инициалов и фамилии научного руководителя;
- 5) почтовый электронный адрес и телефоны автора, с кем следует вести редакционную работу.
- 6) визу руководителя работы или учреждения на право ее опубликования, а в конце статьи – подписи всех авторов.
- 7) слова, которые, по мнению автора должны быть выделены, подчеркиваются им в тексте. Специальные буквенные шрифты и символы (например, буквы греческого алфавита), а также ссылки на рисунки и таблицы выносятся на левое поле при первом их упоминании.

8) Единицы измерения должны быть выражены в единицах Международной системы (СИ), при необходимости в скобках после единицы измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

9) обязательным должны быть аннотации на русском, узбекском и на английском языках

V. Список использованной литературы должен быть оформлен в строгом соответствии с правилами библиографического описания.

VI. Оформление иллюстраций. Все иллюстрации (рисунки, схемы, фотографии) должны быть в отдельном файле, сохраненные в формате CPT, BMP, CDR, JPG, TIF. На обороте каждой иллюстрации указывается «верх», номер рисунка, фамилия первого автора и название статьи. Иллюстрации должны быть пронумерованы согласно порядку их следования в тексте.

Подписи к рисункам печатаются на отдельном листе с указанием номера рисунка. В подписях к микрофотографиям указывается увеличение окуляра и объектива.

VII. Оформление таблиц. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала, должна иметь название и, при необходимости, подстрочные примечания. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы исследования.

VIII. Оформление формул. В формулах необходимо размечать:

- строчные и прописные буквы (прописные обозначаются двумя черточками снизу, а строчные – двумя черточками сверху);
- латинские и греческие буквы (латинские обводятся красным, а греческие – синим цветом);
- подстрочные и надстрочные буквы и цифры.

IX. Оформление литературы. В библиографический список вносится не более 10 работ (за исключением обзорных статей), опубликованных за последние 5 лет. На все работы, включенные в библиографический список, в тексте обязательно приводятся ссылки в квадратных скобках!!! Список литературы составляется в соответствии с ГОСТом «Библиографическое описание документа» и помещается в конце статьи. Библиография составляется строго в алфавитном порядке по фамилии первого автора и в хронологическом, если приводится несколько публикаций одного и того же автора. Названия статей и книг и журналов приводятся на том языке, на котором они были изданы. Перевод на язык представляемой статьи не допускается!!!

X. В списке должны быть приведены: по книгам – фамилия автора (ов) и его инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам, сборникам научных трудов: фамилия автора и его инициалы, название статьи, название журнала или сборника, номер журнала, номер страницы – от и до. В список не включаются диссертации и авторефераты к ним.

Список должен быть тщательно выверен автором.

XI. Направление в редакцию работ уже посланных в другие издания или ранее опубликованных, недопустимо.

XII. Статьи, оформленные не по правилам не рассматриваются.