

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI**

---

**TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**

**JALILOV SHUHRAT HOMIDOVICH  
MUMINOV DAVRON KADIROVICH**

**«GLOMERULONEFRIT BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA  
IMMUNOSUPRESSIV TERAPIYA NEGIZIDA YUZAGA KELADIGAN  
YURAK MORFOFUNKSIONAL O‘ZGARISHLARINI BAHOLASH VA  
UNI DAVOLASH USULLARINI TAKOMILLASHTIRISH»**

**Uslubiy tavsiyanoma**

**Toshkent – 2026 yil**

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI**

**TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**

**«TASDIQLAYMAN»**

**Toshkent davlat tibbiyot universiteti  
Muvofiqlashtiruvchi eksport kengash  
raisi, t.f.d., professor**

\_\_\_\_\_ **X.S. Axmedov**  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ **2026 y.**

**«GLOMERULONEFRIT BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA  
IMMUNOSUPRESSIV TERAPIYA NEGIZIDA YUZAGA KELADIGAN  
YURAK MORFOFUNKSIONAL O‘ZGARISHLARINI BAHOLASH VA  
UNI DAVOLASH USULLARINI TAKOMILLASHTIRISH»**

*Uslubiy tavsiyanoma*

**Toshkent – 2026 yil**

# TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI

«Glomerulonefrit bilan ogʻrigan bemorlarda immunosuppressiv terapiya negizida yuzaga keladigan yurak morfofunktsional oʻzgarishlarini baholash va uni davolash usullarini takomillashtirish» // Jalilov Sh.H., Muminov D.K. - 2026 y, 31 bet.

## Taqrizchilar:

1. **Abdullayev Sh.S.** – t.f.d., RINvaBTIATM ilmiy boʻlim mudiri.
2. **Raimkulova N.R.** – t.f.d., dotsent, Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Ichki kasalliklar, nefrologiya va gemodializ kafedrasasi professori.

## ANNOTATSIYA

Mazkur uslubiy tavsiyanomada glomerulonefrit bilan ogʻrigan 102 nafar bemorlarni patogenetik davolashda oʻtkaziladigan immunosuppressiv terapiya negizida yuzaga keladigan nojoʻya taʼsirlar, xususan kardiotsik asoratlari hamda uning oqibatida yuzaga keladigan yurakning morfofunktsional oʻzgarishlari, shuningdek, yurak disfunktsiyasi manzarasi aks ettirilgan. Shu bilan bir qatorda immunodepressiv vositalarning miokardga boʻladigan salbiy taʼsirlarini oldini olish masalalari boʻyicha olib borilgan izlanishlar natijalari tahlil qilingan. Oʻtkazilgan tadqiqot natijalari asosida xulosalar keltirilgan va unga tegishli tavsiyalar shakllantirilgan.

Uslubiy tavsiyanoma 14.00.05 – ichki kasalliklar ixtisosligi shifri boʻyicha bajarilgan ilmiy – tadqiqot ishi asosida tuzilgan boʻlib u nefrolog va terapevt shifokorlari, nefrologiya va ichki kasalliklar mutaxassisligi boʻyicha magistr hamda klinik ordinatorlar uchun moʻljallangan.

«To assess the morphofunctional cardiac changes that develop as a result of immunosuppressive therapy in patients with glomerulonephritis and to improve the methods of its treatment» // Djalilov Sh.Kh., Muminov D.K. - 2026, 31 pages.

## Reviewers:

**Abdullayev Sh.S.** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation.

**Raimkulova N.R.** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Internal Medicine, Nephrology and Hemodialysis, Tashkent State Medical University.

## ANNOTATION

This methodological recommendation presents the side effects arising from pathogenetic treatment of 102 patients with glomerulonephritis based on immunosuppressive therapy, in particular cardiotoxic complications and morphofunctional changes in the heart resulting from it, as well as manifestations of cardiac dysfunction. Alongside this, the results of studies on preventing the negative effects of immunosuppressive agents on the myocardium are analyzed. Based on the conducted study, conclusions are drawn and corresponding recommendations are formulated.

The methodological recommendation is based on the scientific research work carried out under the code of 14.00.05 - internal diseases and is intended for nephrologists and therapists, masters in nephrology and internal diseases, and clinical residents.

## MUNDARIJA

Kirish.....	6
Immunosupressiv terapiya, glomerulonefrit bilan og‘rigan bemorlarni davolashdagi o‘rni hamda uning negizida yuzaga keladigan oqibat va asoratlarga zamonaviy qarashlar.....	7
Glomerulonefrit bilan og‘rigan bemorlarda immunosupressiv terapiya negizida yurak-qon tomir tizimidagi o‘zgarishlarni baholash va koreksiyalash.....	16
Iqtisodiy samaradorlikni baholash.....	27
Amaliy tavsiyalar.....	28
Foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati.....	29

## SHARTLI QISQARTMA VA BELGILAR RO‘YXATI

AG – arterial gipertenziya

DCHQODQ - diastolada chap qorincha orqa devori qalinligi

DQADQ – diastolada qorinchalararo devorning qalinligi

GKS - glyukokortikosteroidlar

GN – glomerulonefrit

ZH – zarbiy hajmi

IST – immunosupressiv terapiya

KFT – koftokchalar filtratsiyasi tezligi

mmol/l – millimol/litr

MRT – magnit rezonansli tomografiya

MSKT – multispiral kompyuter tomografiya

SBY – surunkali buyrak yetishmovchiligi

SBK – surunkali buyrak kasalligi

UTT – ultratovush tekshiruvi

CHQQOF – chap qorincha qon otish fraksiyasi

CHQMM – chap qorincha miokardi massasi

CHQMMI – chap qorincha miokard massasi indeksi

CHQSDO‘ – chap qorinchaning so‘nggi diastolik o‘lchami

CHQSDH – chap qorinchaning so‘nggi diastolik hajmi

CHQSSO‘ – chap qorinchaning so‘nggi sistolik o‘lchami

CHQSSH – chap qorinchaning so‘nggi sistolik hajmi

EKG – elektrokardiografiya

EMGPS – etilmetilgidrosipiridin suksinat

ExoKG – exokardiografiya

YuQT – yurak qon-tomir

## KIRISH

Glomerulonefrit bemorlarini davolashda sezilarli samarasini ko'rsatayotgan, ayniqsa, oxirgi o'n yilliklarda davolash bo'yicha katta yutuqlarga erishilishiga sababchi bo'lgan usul bu IST muolajasidir. Masalan, 499 nafar lyupus-nefrit bilan og'riqan bemorlarda o'tkazilgan 50 yillik tadqiqotlarda buyrakni 10 yillik yashab qolishi 1970-1985 yillarda 87 % dan 2002-2016 yillarda 99 % gacha oshgani kuzatildi [5, 6]. 1985 yildan 2009 yilgacha aniqlangan 554 nafar vaskulit bemorlarida nefropatiya natijasida yuzaga kelgan buyrak etishmovchiligi tufayli sodir bo'lgan o'lim darajasini o'rgandi [7]. Umumiy 5 yillik yashovchanlik 1985-1989 yillarda 72% bo'lib, u 2005-2009 yillarda 83% gacha oshdi. GN larda buyraklarning yashovchanligini yaxshilanishi nafaqat GKS, balki immunosupressiv dori vositalarini qo'llashni o'z ichiga olgan zamonaviy patogenetik terapiya sxemalarining klinik amaliyotga joriy etilishi muhim ahamiyatga ega ekanligini qator mualliflar o'z ilmiy ishlanmalarida keng e'tirof etishmoqda [1, 2, 4]. Biroq sohada IST ni keng qo'llanilishi uning oqibat va asoratlarini nazardan chetda qoldirib bo'lmasligini, unda sodir bo'lishi mumkin bo'lgan toksik, biologik va boshqa bir qator noxush hodisalarni oldindan prognozlash, oldini olish uchun hattoki davo chora-tadbirlarini undanda oldin boshlashni taqozo etmoqda. Bu masala faqatgina terapevtik nefrologiyaning emas, balki onkologiya sohasining ham yechimini kutayotgan yirik muammolaridandir [3, 8]. Ulardan biri bu immunodepressiv preparatlarni kardiotoxik ta'siri va YuQT tizimida yuzaga keladigan kardiovaskulyar hodisalardir. Bu o'rinda biz ularni har qanday nojo'ya ta'sirlarini davolashda GKS tavsiya etishimiz mumkin. Biroq, GKS ning o'zi samarali immun yallig'lanish jarayonlarini kamaytiruvchi asosiy davo preparati bo'lishiga qaramay, uning ham YuQT tizimiga bir qator salbiy ta'sirlari, jumladan, arterial gipertenziya, giperlipidemiya va miokardni bevosita zararlashi kabi nojo'ya oqibatlari mavjud. Bu o'rinda kardiovaskulyar asoratlar GNlarning

davolash samaradorligini pasaytiradi. Masalan, Yevropa Nefrologiya Assosiatitsiyasi ma'lumotlariga ko'ra, surunkali glomerulonefrit bilan og'riqan bemorlarning taxminan 40% ida gipertenziya kuzatilib, u esa ularning 60% ida yurak yetishmovchiligi rivojlanishiga olib keladi (11). Shu nuqtai nazarda, buyrak kasalliklari, xususan glomerulonefritlarda IST negizida paydo bo'ladigan kardiotoksik ta'sirlar va kardiovaskulyar asoratlarni tashxislash, davolash va oldini olish bo'yicha tadqiqotlarni olib borib klinik tibbiyotda bu borada yangi terapevtik strategiyalarni tadqiq etishga ishora bermoqda.

## **IMMUNOSUPPRESSIV TERAPIYA, GLOMERULONEFRIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARNI DAVOLASHDAGI O'RNI HAMDA UNING NEGIZIDA YUZAGA KELADIGAN OQIBAT VA ASORATLARGA ZAMONAVIY QARASHLAR**

Buyrak kasalliklari orasida GN lar immun yallig'lanishlarning keng tarqalgan nozologik shakli bo'lib, ushbu kasallik XXI asrga kelib tom ma'noda ijtimoiy ahamiyat kasb eta boshladi. Glomerulonefritga chalingan bemorlarning o'rtacha 15-20 %ida 10 yil ichida, 40 % ida esa 20 yil ichida terminal bosqichdagi surunkali buyrak etishmovchiligi rivojlanayotgani bugungi kunda klinik tibbiyotdagi nefrolog-shifokorlar uchun yangilik emas [24]. GN asosan o'tkir respirator virusli infeksiyalar, faringit, tonsillit va teridagi yiringli o'zgarishlar kabi infeksiyalar negizida o'tkir glomerulonefrit shaklida 3-7 yoshli bolalarda va 20-40 yoshlilarda rivojlanadi. Mazkur kasallikning irqiy va etnik xos xususiyatlari mavjud bo'lmasada, ammo, gigiena qoidalariga etarlicha amal qilinmaydigan ijtimoiy populyasiyalarda u bilan kasallanish yuqori ekanligi e'tirof etilgan. Butun jaxon sog'liqni saqlash registri ma'lumotlariga muvofiq, surunkali GN bilan murojaat qilish odatda aholi orasida har 10 ming kishiga 13-50 nafarni tashkil etib, qo'proq o'g'il bolalarda rivojlanayotgani e'tirof etilmoqda. O'tkir GN esa asosan yuqorida keltirilganidek bolalarda yuzaga kelib, kattalarda (20-40 yoshlilar) ancha kam, ya'ni har 1000 surunkali GN holatida 1-2 nafarida uchrashi kuzatiladi [7, 31].

Bu o'rinda muammoning jiddiyligi shundaki, mazkur kasallik tufayli o'lim nafaqat GNning terminal bosqichdagi SBY asoratidan, balki hali buyrak yetishmovchiligi rivojlanib ulgurmay, yoxud SBK shakllanmay turib ham yuzaga kelishi mumkin. GN avj olganida o'lim insult, yurak yetishmovchiliklari, o'tkir kardiovaskulyar hodisalar (hattoki miokard infarkti), nefrotik kriz, o'tkir buyrak shikastlanishi, gipovolemik shok, venoz trombozlar kabi og'ir asoratlari tufayli sodir bo'lmoqda [7, 8]. Shuningdek, GN larni patogenetik davolashdagi to'rt komponentli terapiyaning tarkibiga mansub preparatlarning nojo'ya ta'sirlari va asoratlari mazkur muammoni o'ta jiddiy va zalvorli qismidir. Antiagregantlar va antikoagulyantlarni gemorragik asoratlari bemorga katta xavf solishi masalaning bir tomoni bo'lsa, tibbiyotning global sohasiga aylangan IST hamda uning oqibat va asoratlari keng ko'lamni tashkil etadi.

O'tgan asrning 50-yillaridan keyin maydonga kelgan IST nafaqat glomerulonefrit, balki autoimmun yallig'lanish kasalliklarini davolashda sezilarli samarasini ko'rsatdi. Ayniqsa, oxirgi o'n yilliklarda mazkur kasalliklarni davolashda katta yutuqlarga erishildi. Masalan 499 nafar tizimli qizil bo'richa lyopus-nefrit bilan og'rikan bemorda o'tkazilgan 50 yillik tadqiqotlarda buyrakni 10 yillik yashab qolishi 1970-1985 yillarda 87 % dan 2002-2016 yillarda 99 % gacha oshgani kuzatildi [19, 28].

1985 yildan 2009 yilgacha aniqlangan 554 nafar vaskulit bemorlarida nefropatiya natijasida yuzaga kelgan SBY tufayli sodir bo'lgan o'lim darajasini o'rganilganda [32] umumiy 5 yillik yashovchanlik 1985-1989 yillarda 72% bo'lib, 2005-2009 yillarda esa 83% gacha oshgan. Glomerulonefritlarda buyraklarning yashovchanligini yaxshilanishi nafaqat GKS, balki immunosupressiv dori vositalarini qo'llashni o'z ichiga olgan zamonaviy patogenetik terapiya sxemalarining klinik amaliyotga joriy etilishi muhim ahamiyatga ega ekanligini qator mualliflar o'z ilmiy ishlanmalarida keng e'tirof etishmoqda [2, 3, 8]. Biroq sohada IST ni keng qo'llanilishi uning oqibat va asoratlarini nazardan chetda qoldirib bo'lmasligini, unda sodir bo'lishi mumkin bo'lgan toksik, biologik va boshqa bir qator noxush hodisalarni oldindan prognozlash, oldini olish uchun



hattoki davo chora-tadbirlarini undanda oldin boshlashni taqozo etmoqda. Bu masala faqatgina terapevtik nefrologiyaning emas, balki onkologiya sohasining ham yechimini kutayotgan yirik muammolaridandir [6].

IST ning nojo'ya ta'sirlari teri, jigar, o'pka, YuQT tizimi, oshqozon-ichak yo'llari, ichki sekretsiya bezlari kabi istalgan a'zo va to'qimalarda o'zini namoyon qilishi mumkin. Biroq peshob yo'llari, suyak-bo'g'im va mushak hamda gematopoyetik tizimlarning asoratlari kamroq kuzatiladi. Shuningdek, preparatning toksikligini atipik shakllari ham mavjud bo'lib, ular barcha asoratlarning 1% dan kamrog'ini tashkil qiladi [34]. Quyida immunodepressiv preparatlarning bir qator nojo'ya ta'sirlarini ko'rib chiqamiz:

**Ko'ruv apparatiga bo'lgan toksik ta'siri.** Preparat ta'sirida ko'z va uning o'tkazuvchan yo'llarining shikastlanishlari kam uchrovchi fenomen (1 % dan kam) hisoblanib, bu asorat asosan keksa yoshli ayollarda kuzatiladi [23]. Bunda asosan uveit, irit va kon'yunktivit, shox parda eroziyalari, subkon'yuktival qon quyilishlar, shox parda perforatsiyasi, miasteniya, gipotonik makulopatiya, sistoid makulyar shish, to'r pardaning ko'chishi, xorioidit, ko'ruv nervi nevriti, miozitlar va melanoma-assotsirlangan retinopatiya kabi ko'z patologiyalari tashxislanadi [23, 34]. Ushbu oftalmologik o'zgarishlar bilateral xarakterga ega bo'lib, simptomsiz ravishda sekin astalik bilan boshlanib mutloq ko'rmay qolish darajasigacha yetishi mumkin. Chet davlatlardagi ma'lumotlarga ko'ra, ko'pincha monoklonal antitana (PD-L1 ingibitorlari, anti-CTLA-4 terapiya) preparatlari ushbu o'zgarishlarga olib kelib, mualliflar T. Fang et al. nivolumabni qo'llash vaqtida 113 bemordan 68 nafarida ko'z miasteniyasi, uveit va boshqa yallig'lanish jarayonlari kuzatilganligini e'tirof etishgan [18]. Shuningdek, pembrolizumab va ipilimumab preparatlarini qo'llash negizida ko'z shikastlanishlarini 15-20% holatlarda qayd etishgan. Shuning uchun bemorlarda IST negizida ko'ruvning buzilishi, "ko'z oldi qorong'ulashishi", "ko'z oldida sharpa uchib o'tishi", qizarish va boshqa shu kabi shikoyatlar yuzaga kelganida albatta oftalmolog maslahati shart bo'ladi [34].

IST bilan bog‘liq bo‘lgan YuQT asoratlari orasida miokardit, Takotsubo kardiomiopatiyasi, o‘tkir koronar sindrom va perikardit kabi patologiyalar nisbatan ko‘proq uchrab turadi [12]. Ushbu hodisalar orasida, ya’ni ISTning YuQT tizimi o‘zgarishlarining 70 % i miokard shikastlanishiga to‘g‘ri keladi [12]. Bristol-Myers Squibb dori vositalarini xavfsizligi kompaniyasi ma’lumotlar bazasiga ko‘ra nivolumab, ipilimumab yoki ularning kombinatsiyasini qabul qilgan 20 594 nafar (0,09%) bemorlarning 18 nafarida miokardit aniqlangan [4]. S. Mahmood va boshqa hammualliflar bu yerda 35 nafar bemorda (1,14%) immun assotsirlangan miokardit mavjudligini aniqlashgan [26]. Jahon sog‘liqni saqlash tashkilotining dori vositalarini nojo‘ya ta’sirlari Vigi Base – ma’lumotlar bazasiga ko‘ra, J.J. Moslehi va boshqa mualliflar aniqlangan 101 ta IST assotsirlangan miokarditning 57% nivolumab, 27% nivolumab bilan birga ipilimumab [29] qo‘llash tufayli kelib chiqqanligini e’tirof etishgan. Shu bilan birga, D.B. Johnson va boshqalar nivolumab bilan monoterapiyaga qaraganda kombinatsiyalashgan terapiyalarda asoratlarning ko‘proq uchrashini qayd etdilar [4].

Yurak shikastlanishi odatda IST boshlanganidan keyin dastlabki 30 kun ichida rivojlanadi [12, 26, 27]. Bir qator mualliflar simptomlarning kechroq boshlanishini aytib, bu o‘rinda shuni ta’kidlash joizki, IST boshlagan bemorda mavjud YuQT tizimi kasalliklari miokardit xavfini oshirmaydi [27]. Klinik jihatdan ushbu kasallik bemorda nafas qisilishi, ko‘krak qafasidagi og‘riqlar sifatida namoyon bo‘lib, ba’zan chap qorinchaning disfunktsiyasi va gemodinamik beqarorlik keltirib chiqarilishi tufayli bemorga intensiv terapiyani taqozo etishi mumkin. Bu o‘rinda bemorlarning 46 %ida mazkur asorat o‘lim bilan yakunlanadi [27].

Bu o‘rinda miokardit qondagi troponin, kreatinkinaza, NT-proBNP miqdori, shuningdek chap qorincha qon otish fraksiyasini pasayganligi hamda EKGda ritm va o‘tkazuvchanlikning buzilishlari asosida tashxislanadi. Albatta tashxisga aniqlik kiritish uchun ko‘rsatmaga ko‘ra qo‘shimcha ravishda yurak MRT si va miokard biopsiyasini o‘tkazish tavsiya etiladi. Bu yerda shuni ta’kidlash joizki, IST negizida bemorda kardiotsiklikning simptomlari minimal darajada yuzaga kelsa

ham darhol muolaja to'xtatilishi shart [27, 37]. Shu bilan birga, bemorga glyukokortikosteroidlarning yuqori dozalari buyuriladi (metilprednizolon 2 mg/kg/kun peroral yoki parenteral). Paydo bo'lgan kardiotsik ta'sirning og'irlik darajasidan kelib chiqqan holda metilprednizoloni 1000 mg/kungacha oshirish mumkin. Asorat to'liq bartaraf etilganidan keyin IST ni qayta boshlash har bir bemorga individual holatidan kelib chiqib uning zarurligi, ahvoli va preparatning muqobilini bor-yo'qligi kabi mezonlar asosida belgilanadi. Shu nuqtai nazarda odatda mazkur bemorlarning 40 % ida IST keyinchalik qayta qo'llanilmaydi. Amerika onkologlar jamiyati ham kardiotsiklikning 2- va undan ortiq darajalarida IST ni qayta boshlashni tavsiya etmaydi [4].

IST negizida yuzaga keladigan kardiogen asoratlarda orasida 7-14% hollarda perikardit, perikardda suyuqlik va yurak tamponadasi tashxisi aniqlanib [33], unda o'lim darajasi 21-58% ni tashkil etadi [22]. Perikard shikastlanishi davolash boshlanganidan 1,5-11 oy o'tgach, alohida perikardit yoki immun assotsirlangan miokarditning oqibati sifatida namoyon bo'lishi mumkin [14, 35].

Tarqalishi bo'yicha uchinchi turadigan IST ning kardiotsik asorati bu Takotsubo kardiomiopatiyasi bo'lib, u stress-indutsirlangan kardiomiopatiya ham deb yuritiladi. M. Escudier va hammualliflarning retrospektiv tahlillariga ko'ra, bu kardiomiopatiya barcha IST negizidagi YuQT o'zgarishlarini 14% ini tashkil qilib, kasallik davoning nisbatan kechki davrlarida, 4-8 oylarida yuzaga chiqadi [17, 27]. Odatda ko'pincha Takotsubo kardiomiopatiyasi o'tkir koronar sindrom sifatida talqin qilinadi [17]. Biroq bu o'rinda shuni yodda tutish lozimki, exokardiografiyadagi patognomonik belgilar: chap qorincha devorlarini harakatini buzilishlari, ya'ni akineziya yoki giperkineziyasi topilib koronarografiyada koronar qon tomirlar o'tkazuvchanligini buzilmagani ko'rilganidan so'ng bu tashxisga yakuniy xulosa beriladi.

Ushbu patologik jarayonni davolash uchun GKS terapiya o'tkaziladi. Yurak tamponadasiga xavf bo'lganida esa perikardiosentez amalga oshiriladi [15, 27]. IST ni davom ettirish masalasiga individual yondoshilib, bir qator mualliflar

bunday holatlarda kichik miqdordagi prednizalon negizida patogenetik davoni davom ettirilishini lozim topishmoqda [35].

So'nggi paytlarda klinik amaliyotda IST negizida o'tkir koronar sindrom yuzaga kelishi ko'p uchramoqda [14, 25, 27]. J. Cautela va boshqa hammualliflarni Fransiya farmatsevtik nazorati komitetining baza ma'lumotlariga ko'ra IST qabul qilgan bemorlar orasida yuzaga kelgan miokard infarkti 10 (0,27%) holatidan to'rttasida koronar arteriyalari trombozi aniqlangan [14]. Mazkur 4 holatning barchasi nivolumab infuziyasi negizida yuzaga kelgan. Umuman olganda immunodepressantlar ta'sirida YuQT tizimi kasalliklarini ko'p uchrashi, jumladan yurak mushaklarini ishemik nekrozi, miokard infarkti kabilarni onkologlar ham e'tirof etishmoqda [4].

IST negizida yurak ishemiyasining paydo bo'lish mexanizmi hanzugacha to'liq tushunarli emas. Ko'pgina mualliflar bu holatni aterosklerotik pilikchada yallig'lanishni avj olishi hisobiga uning qonashi va tromb paydo bo'lishi bilan bog'liq teoriyani qo'llab-quvvatlashadi [25, 27]. Biroq boshqa retrospektiv tadqiqotlarda F. Gelsomino va hammualliflar nivolumab bilan davolangan bemorlarda aterosklerozni regressiyasi kuzatilganini e'tirof etishadi [20]. Ikkinchi ehtimoliy mexanizm, koronar arteriyalarda immun indutsirlangan vaskulitlarni rivojlanishidir [14, 25].

Bu jarayonni tashxisotida bemorlarning qon zardobida kardiospetsifik markerlarning oshishi, EKG o'zgarishlari va ExoKG ma'lumotlar muhim ahamiyatga ega [25]. Shuningdek, koronagrafiya ham o'z qiymatini saqlab qoladi. Bu o'rinda shuni yodda tutish lozimki, IST negizida yuzaga kelgan yurak ishemiyasi keyingi davolash kursida ham yana qayta paydo bo'lish ehtimoli yuqori bo'ladi [13].

Yuqori samaradorlikka ega immunosupressiv preparatlardan biri hisoblangan, a'zolar transplantatsiyasi bilan bir qatorda glomerulonefritlarni davolashda keng qo'llaniladigan kalsinevrin ingibitorlari sirasiga mansub takrolimus preparati organizmda kam konsentratsiyalarda ham toksik xususiyatlarini namoyon etadi. Shuning uchun uning anoreksiya no'jo'ya ta'siri va

a'zolar zaharlanishi tez-tez uchraydi. Takrolimusning asosiy nojo'ya ta'sirlari sanalganda nefrotoksiklik, neyrotoksiklik, diabetik sindrom, oshqozon-ichak tizimi shikastlanishlari, arterial gipertenziyalarni e'tirof etishdan avval birinchi o'rinlarda kardiotsikligi e'tirof etiladi [1, 11]. Biroq baribir ushbu nojo'ya ta'sirlar odatda dozaga bog'liq bo'ladi. Afsuski, bu preparat bo'yicha o'tkazilgan ko'plab tadqiqotlarda uning ta'sir mexanizmlari, jumladan takrolimus metabolitlari [36] bilan bog'liq toksiklik, apoptoz hujayralar o'limining tezlashishi [5] va yallig'lanishning kuchayishi [4] haqidagi ko'plab qarashlar mavjudligiga qaramay, takrolimusning toksikligining haqiqiy mexanizmi hanuzgacha mavhum bo'lib qolmoqda.

Metabolomika - bu global murakkablik va metabolitlardagi muhim o'zgarishlarni ochib beradigan kuchli tahliliy strategiya bo'lib [38], ushbu usul biologik tizimlarda metabolik profilning umumiy parametrlarini olishga imkon beradi va metabolik tadqiqotlar uchun maqbuldir. Bu bo'yicha olib borilgan global tadqiqotlarda gaz xromatografiya-mass spektrometriya ko'magida metabolomik tadqiqotlarda patofiziologik sharoitlarda metabolizmdagi o'zgarishlarni ko'rsatadigan ko'plab metabolitlar aniqlangan [4]. Shuning uchun takrolimusning toksik xususiyatlarini o'rganish muhimdir. Uning toksik ta'siri qon zardobi, siydik, yurak, o'pka va buyraklar kabi maqsadli to'qimalarda metabolik o'zgarishlarni tahlil qilish orqali o'rganiladi [10]. Biroq bir nechta biologik tizimlarda takrolimusning toksikligini tizimli baholash lozimligi zaruriyati tug' ilmoqda. Bu uning toksikligining patogenezi va mexanizmini aniqlash uchun muhimdir. Bu bo'yicha olimlar Se D. va boshqalar tomonidan (2022) eksperimental tadqiqotlar o'tkazilib, uning natijalari ham takrolimusning kardiotsik ta'sirini asoslamoqda [9].

Takrolimusning kardiotsik ta'siri tufayli bemorlarda IST dan keyin bir qator ritm buzilishlari va kardiomiopatiyalar yuzaga kelayotganligi haqida e'tiroflar mavjud. Koronar arterit, AG, buyrak vazokonstruksiyasi va azot oksidi ishlab chiqarishning kamayishi preparat toksikligining potensial mexanizmlari bo'lsa-da, bu ta'sirning haqiqiy mexanizmi noaniqligicha qolmoqda. Biroq bunda

zardobda atseton konsentratsiyasini sezilarli darajada oshishi takrolimusning toksik ta'sirini ko'rsatishi aytib o'tilgan. Sog'lom yurak ritmini saqlash uchun zarur bo'lgan ATF ishlab chiqarish uchun yurak mushaklari ko'p miqdorda energiya va doimiy ravishda glyukoza, lipidlar hamda aminokislotalarni talab qiladi. Atseton kabi keton tanachalarini organizmda sezilarli darajada ko'tarilishi trikarbon kislota sikli o'zgarishini va glyukoza oksidlanishidan yog' kislotalarining  $\beta$ -oksidlanishiga o'tish energiya almashinuvining buzilishlarini ko'rsatadi [9].

IST negizida yirik, o'rta va mayda kalibrli qon tomirlarda vaskulitlar rivojlanish xavfi mavjud bo'ladi [34]. A. Daxini va hammualliflar immun-indutsirlangan vaskulitlar rivojlangan 20 dan ortiq klinik holatlarni e'tirof etishgan. Odatda yirik kalibrli tomirlardagi (gigant hujayraviy arteriit, izolyatsiyalangan aortit) yallig'lanishlar dominantlik qilib, shuningdek nerv tizimi vaskulitlari (markaziy nerv tizimini birlamchi angiiti, periferik nerv tizimini izolyatsiyalangan vaskuliti) uchraydi. IST ning tomirlarga toksik ta'siri bo'lishining deyarli yarmiga anti-CTLA-4 monoklonal antitana preparatlari sabab bo'ladi. Tomir asoratlari o'rtacha davrda IST boshlanganidan 3 oylar o'tib boshlanib, bu asoratdan bugungi kunga qadar o'lim holati qayd etilmagan [16, 21].

Biz barcha immunodepressiv preparatlarni har qanday nojo'ya ta'sirlarini davolashda GKS tavsiya etishimiz mumkin. Shu o'rinda IST sxemasi tarkibida gormonning bo'lishi nafaqat davolaydi, balki ma'lum darajada sitostatiklarning nojo'ya ta'sirlarini kamayishini ham ta'minlaydi. Biroq GKS ning o'zi samarali immun yallig'lanish jarayonlarini kamaytiruvchi asosiy davo preparati bo'lishiga qaramay, uning ham YuQT tizimiga bir qator salbiy ta'sirilari, jumladan, arterial gipertenziya, giperlipidemiya va miokardni bevosita zararlashi kabi nojo'ya oqibatlari mavjud. Bu o'rinda kardiovaskulyar asoratlar glomerulonefritlarning davolash samaradorligini pasaytiradi. Masalan Yevropa Nefrologiya Assotsiatsiyasi ma'lumotlariga ko'ra, surunkali glomerulonefrit bilan og'riqan bemorlarning taxminan 40% ida gipertenziya kuzatilib, u esa ularning 60% ida yurak yetishmovchiligi rivojlanishiga olib keladi. Shu sababli immunosuppressiv

davo maqsadida keng foydalaniladigan GKS ta'siridagi giperglikemiya, lipid almashinuvining buzilishi va yurakka salbiy ta'sirlarini kamaytirish bo'yicha zamonaviy yondashuvlarni ishlab chiqish lozim bo'ladi.

Shunday qilib, tizimli autoimmun yallig'lanish kasalliklari qatorida glomerulonefritlarni ham davolashda keng qo'llanilib kelinayotgan immunodepressantlar ushbu patologiyalarni davolash samaradorligini oshirishda chinakam revolyutsiya qildi. Ma'lumki, ushbu kasalliklarda immun faollikni pasaytirishdan asosiy maqsad nefritni avj olishi tempini sekinlashtirishdir. Bu muolajani o'tkazilishiga asosiy ko'rsatma bo'lib, glomerulonefrit faolligi va avj olish xavf darajasini yuqoriligi hisoblanadi [7]. Holbuki mazkur preparatlarning xilma xil guruhlari nafaqat biz yuqorida e'tirof etgan kasalliklar, balki onkologik, infeksiyon-allergik va toksik-allergik (miokardit, perikardit va boshqalar) kasalliklarini davolashda ham keng ko'lamda tadbiiq etildi. Biroq yangi asrga kelib ushbu immunodepressiv dori vositalarining bir qator tizimli nojo'ya ta'sirlari, oqibat va asoratlarni yuzaga kelishi soha mutaxassislari (nefrolog, revmatolog, kardiolog, onkolog va boshqalar) oldiga yangi muammolarni ko'ndalang qo'ydi. Bu masalalarga ham terapevtik va ham klinik farmakologik yondashuvlar muammoning yechimiga bir qadar yaqinlashtirgandek bo'ldi. Ayni damda immunodepressantlarning nojo'ya ta'sirlarini o'z vaqtida tashxislash va davolash, shuningdek oldini olish bo'yicha mazkur preparatlarni qo'llaydigan barcha mutaxassisliklarda keng ko'lamli ishlar boshlanib bo'lgan. Lekin buyrak kasalliklari, xususan glomerulonefritlarda immunodepressantlar qo'llanilmaganida ham yurak qon-tomir hodisalarining ko'p uchrashi hamda unga bog'liq bo'lgan o'lim sonining yuqoriligi IST negizida paydo bo'ladigan kardiotoksik ta'sirlar va kardiovaskulyar asoratlarni tashxislash, davolash va oldini olish bo'yicha tadqiqotlarni olib borib klinik tibbiyotda bu borada yangi terapevtik strategiyalarni tadqiq etishga ishora bermoqda.

## **GLOMERULONEFRIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA IMMUNOSUPPRESSIV TERAPIYA NEGIZIDA YURAK-QON TOMIR TIZIMIDAGI O'ZGARISHLARNI BAHOLASH VA KORREKSIYALASH**

### **Tadqiqot maqsadi**

Glomerulonefrit bilan og'rigan bemorlarda immunosuppressiv terapiya negizida kardioresnal sindrom ko'rsatkichlarining o'zgarishlarini tahlil qilish, yurak disfunktsiyasini baholash va ularni muvofiqlashtirish.

### **Tadqiqot materiali va uslublari**

Tadqiqot uchun Respublika ixtisoslashtirilgan nefrologiya va buyrak transplantatsiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi autoimmun kasalliklar va buyrak yallig'lanish kasalliklari bo'limlarida statsionar davolib IST qabul qilayotgan va keyinchalik mazkur muassasada dispanser nazoratida bo'lgan, turli shakldagi surunkali glomerulonefrit bemorlarining 102 nafari tanlab olinadi. Ular tasodifiy ikki guruhga ajratildi. 1-guruh (n-55) faqat an'anaviy davo, ya'ni surunkali glomerulonefritni davolash standartlariga muvofiq terapiya bilan kifoyalanishgan. 2-guruhga (n-47) esa an'anaviy davoga qo'shimcha EMGPS preparati statsionar davolanish davrida inyeksion tarzda 250-500 mg/sutka va ambulator nazorati davrida 125-250 mg/sutka dozada Per os) olti oyga tavsiya etildi. Barcha bemorlarda tadqiqot boshida va olti oydan keyin ExoKG tekshiruvi o'tkazildi. ExoKG tekshiruvi "Mindray" ultratovush uskunasi 3,5 Mgsli datchikda an'anaviy "Simson" texnikasidan foydalanilib amalga oshirildi. Bunda CHQSDH, CHQSSH, CHQSDO', CHQSSO', DQADQ, CHQMM, CHQMMI, ZH va CHQQOF qiymatlari aniqlandi.  $ZH = CHQSDH - CHQSSH$  formulasi;  $CHQQOF = (ZH:CHQSDH) \times 100\%$  formulasi;  $CHQMM = 0,8 \times [1,04 \times [(CHQSDO' + DCHQODQ + DQADQ)^3 - CHQSDO'^3] + 0,6]$  R. Devereux formulasi ko'magida; CHQMMI (g/m<sup>2</sup>) esa CHQMM tana yuzasiga qiymatiga nisbatan hisoblandi [9]. Olingan natijalar statistik tahlil qilindi.

### **Natijalar va ularni muhokamasi**

Olti oy mobaynida o'tkazilgan IST va qo'shimcha davo negizida tadqiqot guruhlaridagi kardioresnal sindrom gradientlari quyidagi natijalarni ko'rsatdi. Unga



muvofig, ChQSDH 1-guruhda davolanish boshida  $129,1 \pm 2,4$  ml.ni tashkil etib, u nazorat guruhiga nisbatan 7,3 % ga ishonchli ( $p < 0,05$ ) oshgani, tadqiqot so'ngida esa  $140,1 \pm 3,64$  ml.ga, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 16,5 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) oshgani kuzatildi. Natijalar o'zaro taqqoslanganida tadqiqot boshiga nisbatan ChQSDH ni tadqiqot so'ngida 8,5 % ga ishonchli ( $p < 0,05$ ) oshib ketgani ma'lum bo'ldi. Ushbu ko'rsatkich IST mobaynida qo'shimcha EMGPS preparatini qabul qilgan 2-guruhda esa davolanish boshida  $128,9 \pm 2,94$  ml, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 7,1 % ga ishonchli ( $p < 0,05$ ) oshgani aniqlanib, tadqiqot so'ngida  $134,1 \pm 4,2$  ml.ga, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 11,4 % ga ishonchli ( $p < 0,05$ ) oshgani kuzatildi. Natijalar o'zaro taqqoslanib statistik tahlil qilinganida tadqiqot boshiga nisbatan ChQSDH ni tadqiqot so'ngida 4,03 % ga ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) o'zgarigani isbotlandi (1-jadval).

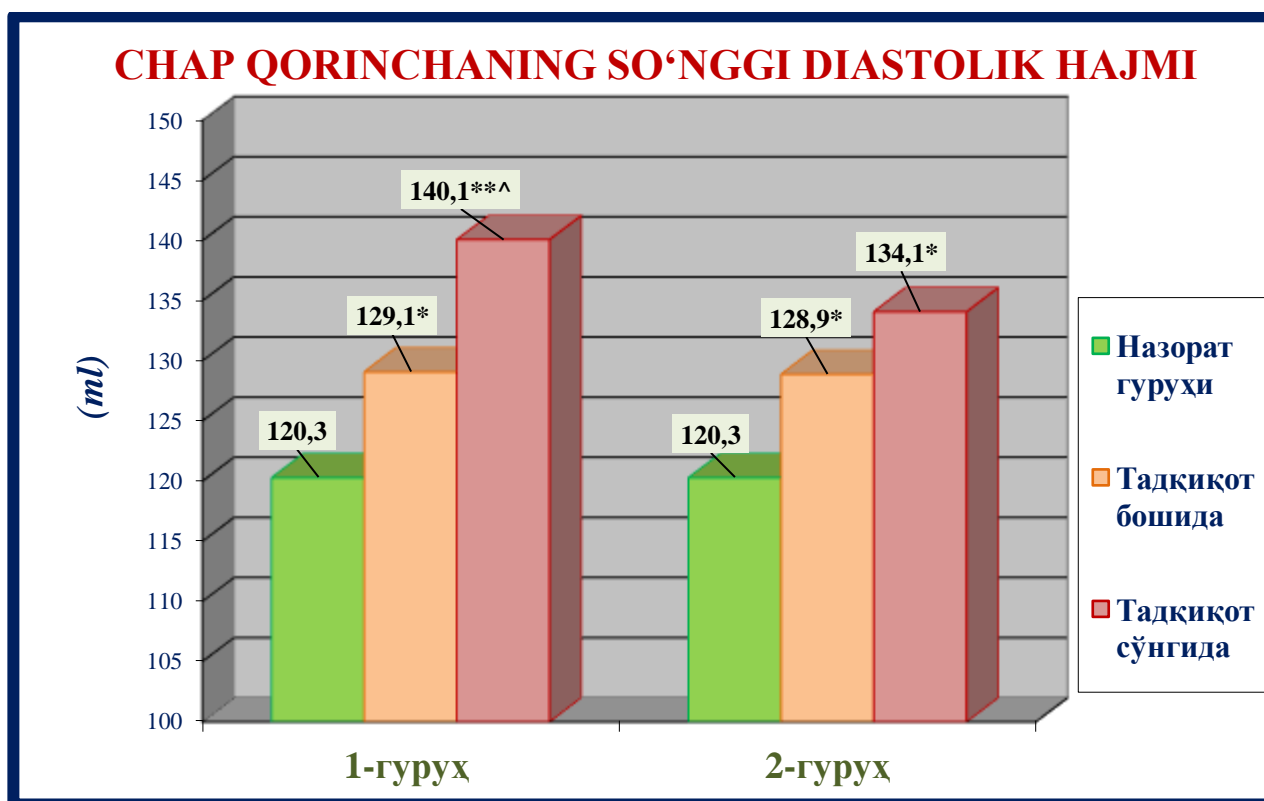
### 1- jadval

#### Glomerulonefrit bemorlarida immunosuppressiv terapiya negizida yurak remodellanishi va yurak disfunksiyasi o'zgarishlarining dinamikasi

Ko'rsatkichlar	Nazorat guruhi (n-20)	1-guruh (n-55)		2-guruh+ EMGPS (n-47)	
		Tadqiqot boshida	Tadqiqot so'ngida	Tadqiqot boshida	Tadqiqot so'ngida
CHQSDH	$120,3 \pm 3,1$	$129,1 \pm 2,4^*$	$140,1 \pm 3,64^* \wedge$	$128,9 \pm 2,94^*$	$134,1 \pm 4,2^*$
CHQSSH	$42,9 \pm 1,1$	$47,8 \pm 1,69^{**}$	$59,1 \pm 2,27^{**} \wedge \wedge$	$47,6 \pm 1,15^*$	$51,6 \pm 2,9^{**}$
CHQSDO'	$45,7 \pm 1,2$	$51,8 \pm 2,65^{**}$	$61,0 \pm 2,6^{***} \wedge$	$52,1 \pm 2,64^{**}$	$56,8 \pm 0,69^{**}$
CHQSSO'	$31,5 \pm 0,7$	$37,1 \pm 1,51^{**}$	$41,6 \pm 1,48^{**} \wedge$	$36,9 \pm 1,5^{**}$	$39,2 \pm 1,53^{**}$
DQADQ	$9,5 \pm 0,6$	$11,4 \pm 0,3^{**}$	$12,5 \pm 0,3^{***} \wedge$	$11,5 \pm 0,33^{**}$	$11,9 \pm 0,26^{**}$
CHQMM	$178,6 \pm 9,1$	$219,3 \pm 9,3^{**}$	$243,2 \pm 6,9^{**} \wedge$	$217,6 \pm 9,2^{**}$	$221,8 \pm 9,06^* \wedge$
CHQMMI	$109,1 \pm 4,2$	$129,2 \pm 5,73^* \wedge$	$146,7 \pm 6,03^* \wedge \wedge$	$128,9 \pm 5,67^* \wedge$	$131,8 \pm 5,97^* \wedge$
ZH	$77,6 \pm 1,8$	$82,9 \pm 1,84^*$	$80,7 \pm 1,6$	$82,4 \pm 1,5^*$	$81,8 \pm 0,98^*$
CHQQOF	$65,4 \pm 1,37$	$63,9 \pm 1,38$	$57,8 \pm 1,85^{**} \wedge$	$64,1 \pm 0,84$	$62,2 \pm 0,76^*$

Izoh: \* - farqlar nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan ahamiyatli (\*-  $p < 0,05$ , \*\*-  $p < 0,01$ , \*\*\*-  $p < 0,001$ ); ^ - farqlar tadqiqot boshidagi ko'rsatkichlariga nisbatan ahamiyatli (^ -  $p < 0,05$ , ^^ -  $p < 0,01$ , ^^ -  $p < 0,001$ ).

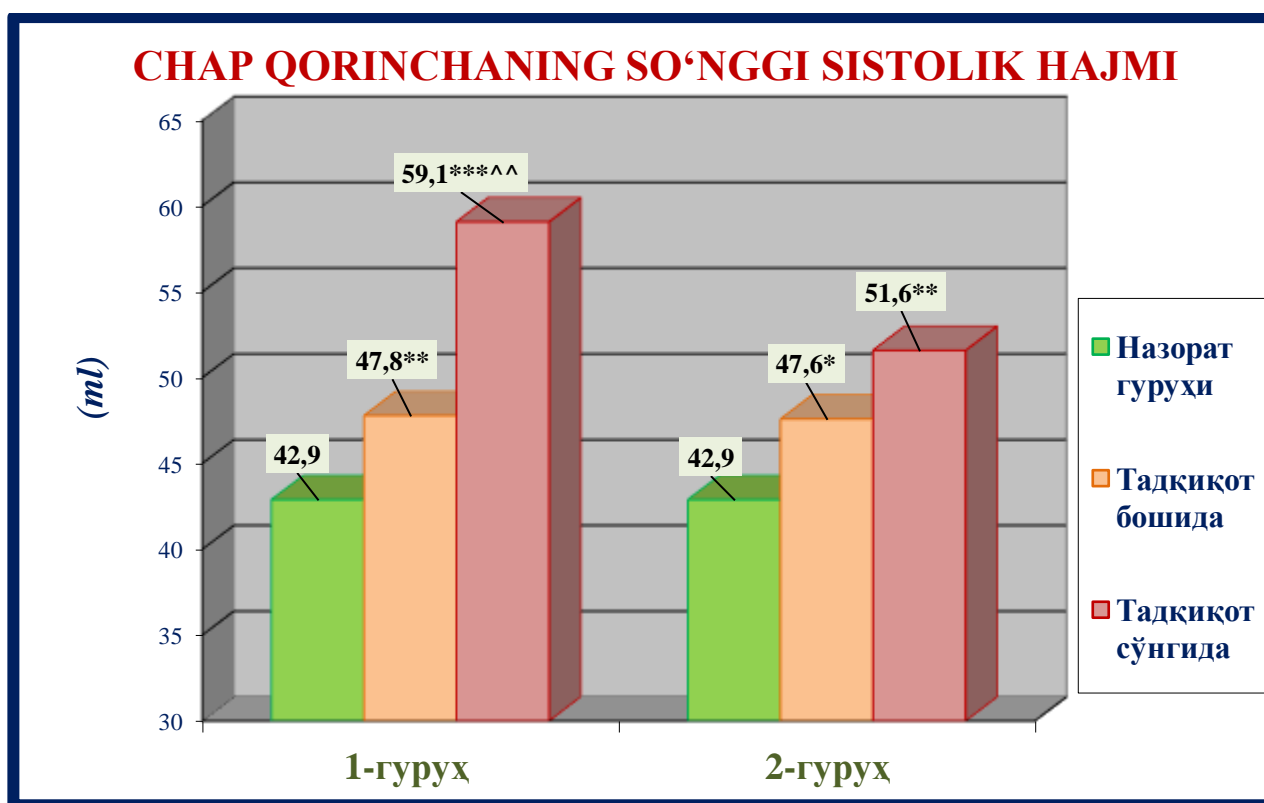
ChQSSH 1-guruhda davolanish boshida  $47,8 \pm 1,69$  ml bo'lib, u nazorat guruhiga nisbatan 16,1 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) hamda tadqiqot so'ngida  $59,1 \pm 2,27$  ml.ga, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 37,7 % ga ishonchli ( $p < 0,001$ ) oshgani aniqlandi. Natijalar o'zaro taqqoslanganida tadqiqot boshiga nisbatan ChQSSH ni tadqiqot so'ngida 18,7 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) oshib ketgani ko'rildi. ChQSSH 2-guruhda davolanish boshida  $47,5 \pm 1,15$  ml, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 11,0 % ga ishonchli ( $p < 0,05$ ) oshgani aniqlanib, tadqiqot so'ngida u  $51,6 \pm 2,9$  ml.ga, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 24,9 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) oshgani kuzatildi. Natijalar o'zaro taqqoslanib statistik tahlil qilinganida tadqiqot boshiga nisbatan ChQSSH ni tadqiqot so'ngida 8,4 % ga ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) o'zgarganligi namoyon bo'ldi (1-jadval).



**1-rasm. Chap qorincha so'nggi diastolik hajmini davolash negizida o'zgarishi**

Yurak remodellanishi gradientlarining hajmiy ko'rsatkichlarini turli davolash sxemalari negizida o'zgarishlari manzarasiga nazar solsak, ChQSDH

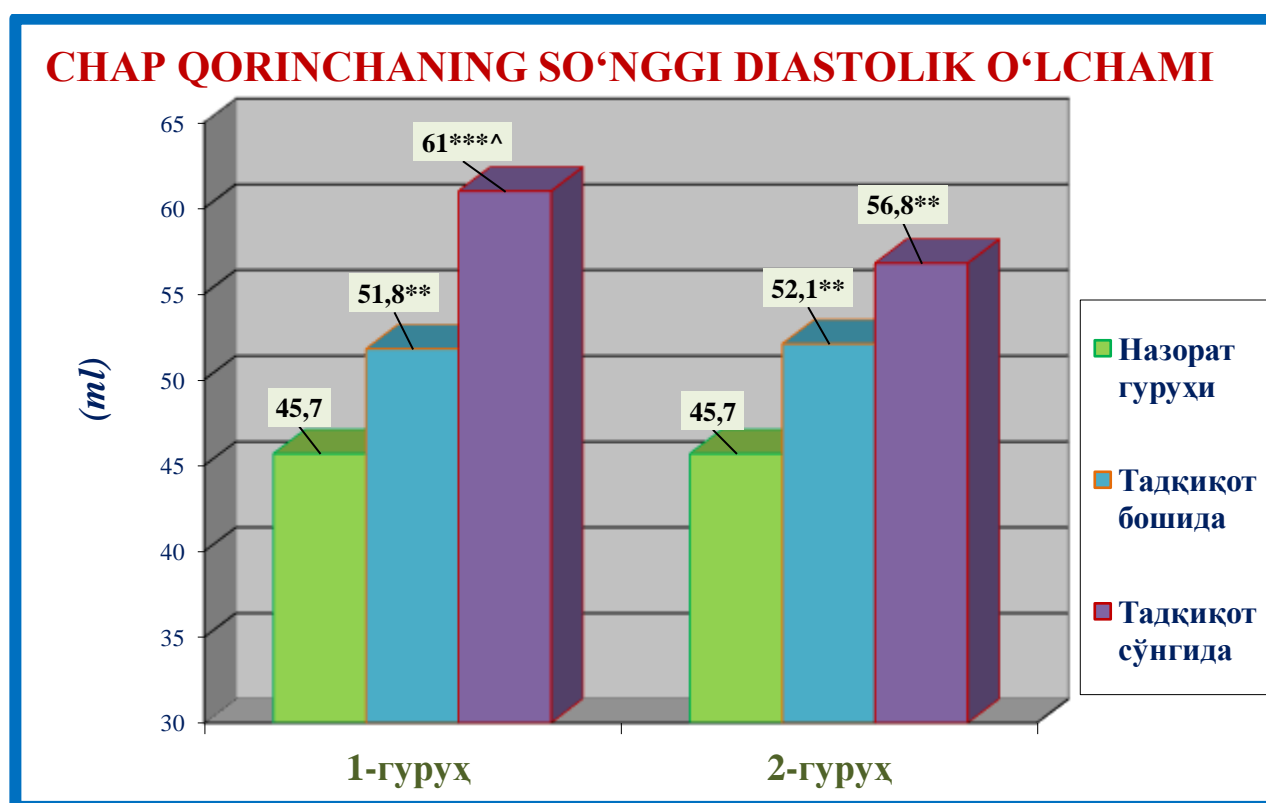
hamda ChQSSH qiymatlarini 1-guruhda sog‘lom shaxslarga nisbatan ishonchli ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) oshib borayotgani va tadqiqot so‘ngida ushbu ko‘rsatkichlarni davolash boshiga nisbatan ham ishonchli ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ) oshayotgani bu yurak hajmini ortib borayotganini, ya'ni remodellanish jarayonini salbiy tomonga siljib borayotganligini bildiradi. Qo‘shimcha EMGPS preparatini qabul qilib kelayotganlarda esa ushbu qiymatlari garchi sog‘lom shaxslarga nisbatan ishonchli ( $p < 0,05$ ) oshgani kuzatilsada, biroq mazkur gradientlarni tadqiqot so‘ngida davolash boshiga nisbatan ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) o‘zgaraganligi bu yurak remodellanish jarayonini 1-guruhga nisbatan sustroq rivojlanayotganidan dalolat beradi (1-2-rasmlar).



**2-rasm. Chap qorincha so‘nggi sistolik hajmini davolash negizida o‘zgarishi**

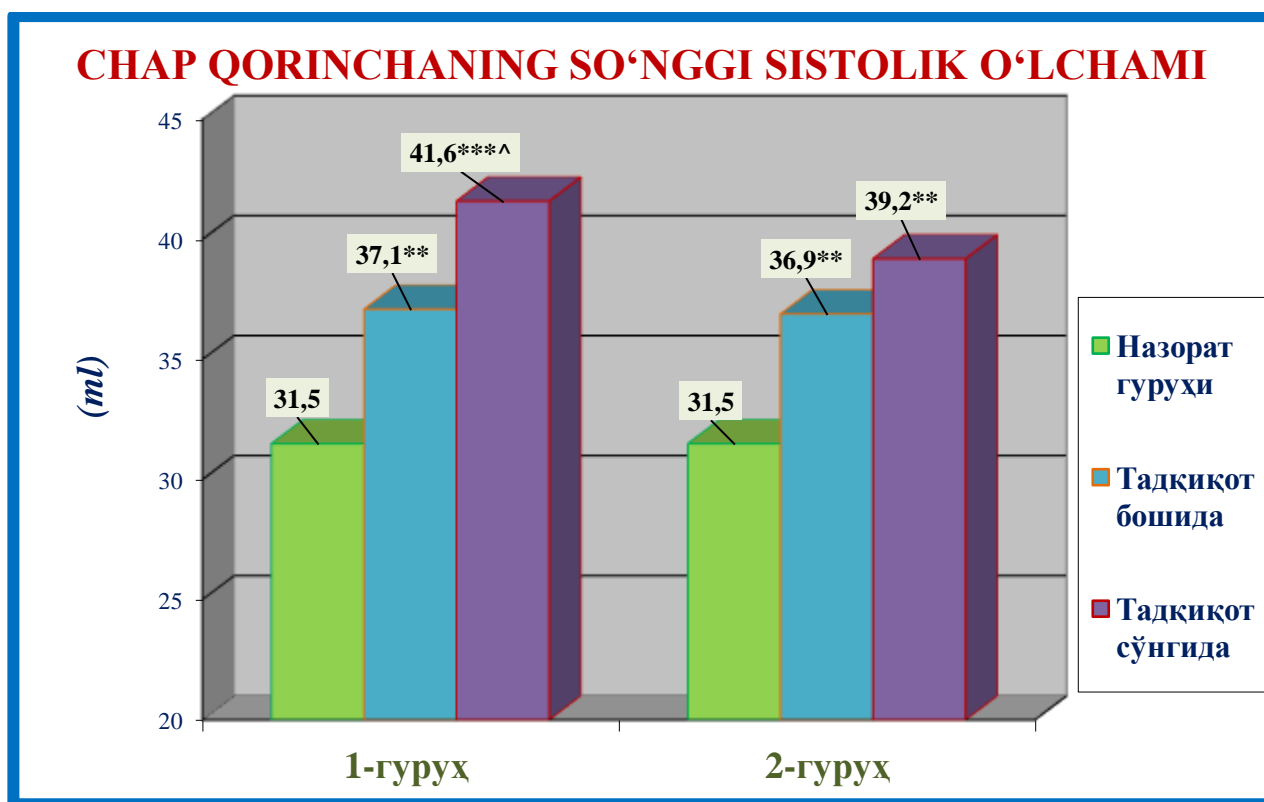
CHQSDO‘ 1-guruhda davolanish boshida  $51,8 \pm 2,65$  mm bo‘lib, u nazorat guruhiga nisbatan 13,4 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ), tadqiqot so‘ngida  $61,0 \pm 2,6$  mm, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 33,5 % ga ishonchli ( $p < 0,001$ ) oshdi. Natijalar

o‘zaro taqqoslanganida tadqiqot boshiga nisbatan u tadqiqot so‘ngida 17,8 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) oshib ketdi. CHQSDO‘ 2-guruhda davolanish boshida  $52,1 \pm 2,64$  mm, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 14,0 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) oshib, tadqiqot so‘ngida u  $56,8 \pm 1,69$  mm, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 28,7 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) oshgani kuzatildi. Natijalar o‘zaro taqqoslanib statistik tahlil qilinganida tadqiqot boshiga nisbatan CHQSDO‘ ni tadqiqot so‘ngida 9,02 % ga ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) o‘zgarganligi isbotlandi. 1-guruhda CHQSSO‘ tadqiqot boshida  $37,1 \pm 1,51$  mm bo‘lib, u nazorat guruhiga nisbatan 17,7 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ), shuningdek tadqiqot so‘ngida  $41,6 \pm 1,48$  mm, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 32,1 % ga ishonchli ( $p < 0,001$ ) oshgani kuzatilib, qiymatlar o‘zaro taqqoslanganida tadqiqot boshiga nisbatan mazkur ko‘rsatkichni tadqiqot so‘ngida 12,1 % ga ishonchli ( $p < 0,05$ ) oshdi. CHQSSO‘ 2-guruhda davolanish boshida  $36,9 \pm 1,5$  mm, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 17,1 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) oshib, tadqiqot so‘ngida u  $39,2 \pm 1,53$  mm, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 24,4 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) oshdi. CHQSSO‘ natijalari o‘zaro taqqoslanib statistik tahlil qilinganida tadqiqot boshiga nisbatan qiymatlarni tadqiqot so‘ngida 6,2 % ga ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) o‘zgarganligi o‘z tasdig‘ini topdi (1-jadval).



### 3-rasm. Chap qorincha so‘nggi diastolik o‘lchamini davolash negizida o‘zgarishi

Yurak remodellanishining yana bir ishonchli hajmiy ko‘rsatkichlaridan bo‘lgan ChQSDO‘ va ChQSSO‘ qiymatlarini 1-guruhda sog‘lom shaxslarga nisbatan ishonchli ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) oshib ketgani kuzatilgan bo‘lsa, tadqiqot so‘ngida ushbu ko‘rsatkichlarni davolash boshiga nisbatan ham ishonchli ( $p < 0,05$ ) oshgani, ya‘ni yurak remodellanish jarayoni dinamikada salbiy tomonga siljib borayotganligini ko‘rsatadi. Davolanishga qo‘shimcha EMGPS preparatini qabul qilib kelayotgan 2-guruhda esa ChQSDO‘ va ChQSSO‘ qiymatlari garchi sog‘lom shaxslarga nisbatan ishonchli ( $p < 0,05$ ) oshgani kuzatilsada, biroq mazkur gradientlarni tadqiqot so‘ngida davolash boshiga nisbatan ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) o‘zgarganligi bu yurak remodellanish jarayonini 1-guruhga nisbatan sustroq rivojlanib, kardiorenal sindromni sezilarli avj olmayotganini bildiradi (3-4-rasm).



### 4-rasm. Chap qorincha so‘nggi sistolik o‘lchamini davolash negizida o‘zgarishi

Shunday qilib, yurak remodellanishining hajmiy gradientlari sanalgan chap qorinchaning soʻnggi sistolik va diastolik hajmi hamda oʻlchamlari glomerulonefrit bemorlarida davolash sxemalariga bogʻliq boʻlmagan ravishda kasallikning patogenetik (vazokonstriksiya, arterial gipertenziya, giperkoagulyatsiya, venoz dimlanish, endotelial disfunksiya va boshqalar) zanjirlariga bogʻliq holda avj olib boradi [10]. Biroq IST negizida bemorlarga qoʻshimcha EMGPS preparatini qoʻllanilishi mazkur patologik jarayonlarni avj olishini sekinlashishiga olib keladi.

Yurak remodellanishining miqdoriy koʻrsatkichlaridan biri boʻlgan DQADQ 1-guruhda tadqiqot boshida  $11,4 \pm 0,3$  mm boʻlib, u nazorat guruhiga nisbatan 20 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ), shuningdek tadqiqot soʻngida  $12,5 \pm 0,3$  mm, yaʼni nazorat guruhiga nisbatan 31,6 % ga ishonchli ( $p < 0,001$ ) qalinlashdi. Natijalar oʻzaro taqqoslanganida tadqiqot boshiga nisbatan mazkur koʻrsatkichni tadqiqot soʻngida 9,6 % ga ishonchli ( $p < 0,05$ ) qalinlashgani kuzatildi. DQADQ 2-guruhda davolanish boshida  $11,5 \pm 0,33$  mm, yaʼni nazorat guruhiga nisbatan 21,1 % ga va tadqiqot soʻngida u  $11,9 \pm 0,26$  mm, yaʼni nazorat guruhiga nisbatan 25,3 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) qalinlashib, natijalar oʻzaro taqqoslanib statistik tahlil qilinganida tadqiqot boshiga nisbatan DQADQ oʻlchamini tadqiqot soʻngida 3,5 % ga ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) oʻzgarganligi namoyon boʻldi (1-jadval).

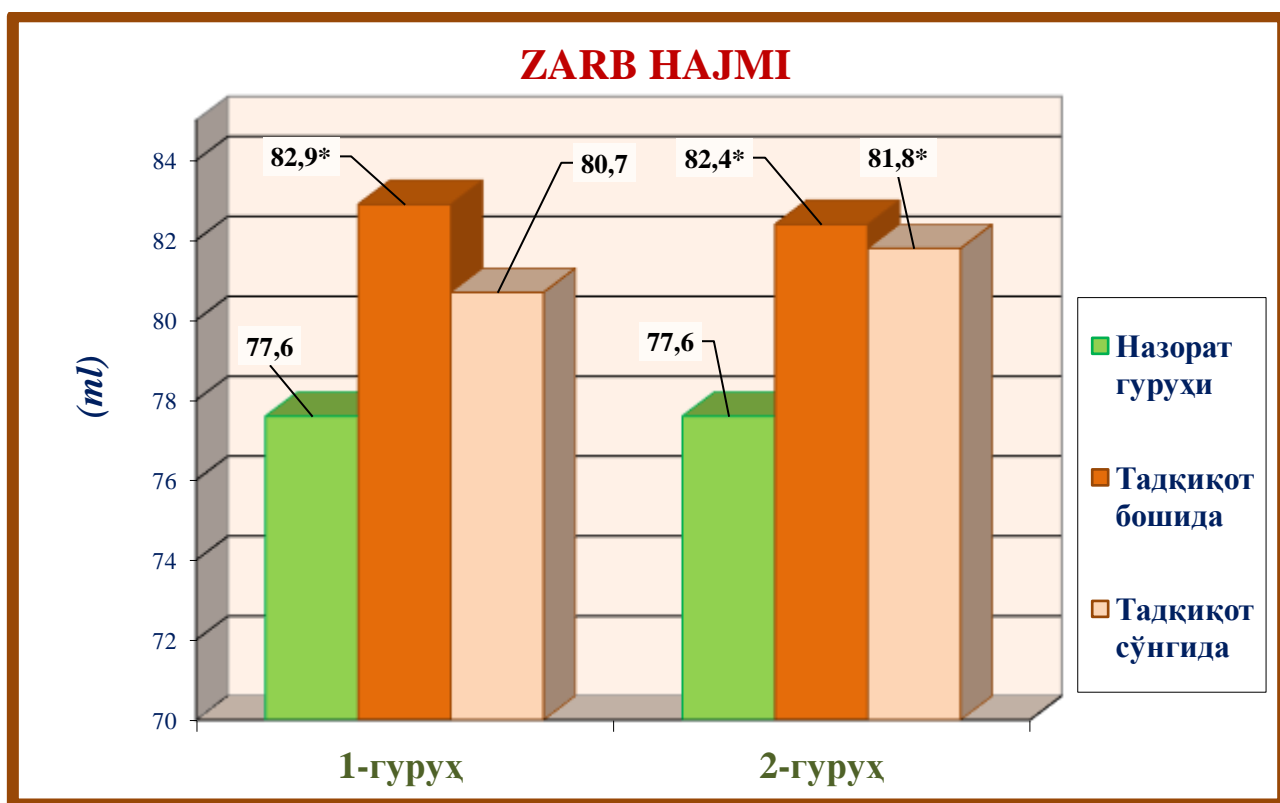
ChQMM 1-guruhda tadqiqot boshida  $219,3 \pm 9,3$  grammni tashkil etib, u nazorat guruhiga nisbatan 22,7 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ), shuningdek tadqiqot soʻngida  $243,2 \pm 6,9$  gramm, yaʼni nazorat guruhiga nisbatan 36,2 % ga ishonchli ( $p < 0,001$ ) oshdi. Natijalar oʻzaro taqqoslanganida tadqiqot boshiga nisbatan ChQMM tadqiqot soʻngida 10,9 % ga ishonchli ( $p < 0,05$ ) koʻpaygani aniqlandi. ChQMM 2-guruhda davolanish boshida  $217,6 \pm 9,2$  gramm, yaʼni nazorat guruhiga nisbatan 21,8 % ga va tadqiqot soʻngida u  $221,8 \pm 9,06$  gramm, yaʼni nazorat guruhiga nisbatan 24,1 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) oshib, natijalar oʻzaro taqqoslanganida tadqiqot boshiga nisbatan tadqiqot soʻngida chap qorincha vaznini 1,9 % ga ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) oʻzgarganligi statistik tahlillarda oʻz tasdigʻini topdi (1-jadval).

ChQMMI 1-guruhda tadqiqot boshida  $129,2 \pm 5,73$  g/m<sup>2</sup> ni tashkil etib, u nazorat guruhiga nisbatan 18,4 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) hamda tadqiqot soʻngida  $146,7 \pm 6,03$  g/m<sup>2</sup>, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 34,5 % ga ishonchli ( $p < 0,001$ ) oshgan boʻlsa, natijalar oʻzaro taqqoslanganida tadqiqot boshiga nisbatan ChQMMI tadqiqot soʻngida 13,5 % ga ishonchli ( $p < 0,05$ ) oshgani kuzatildi. ChQMMI 2-guruhda davolanish boshida  $128,9 \pm 5,67$  g/m<sup>2</sup>, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 18,1 % ga va tadqiqot soʻngida u  $131,8 \pm 5,97$  g/m<sup>2</sup>, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 20,8 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) oshib, natijalar oʻzaro taqqoslanganida tadqiqot boshiga nisbatan tadqiqot soʻngida mazkur indeksni 2,3 % ga ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) oʻzgarganligi statistik taxlillarda oʻz ifodasini topdi (1-jadval).

Yurak faoliyatini namoyon etuvchi gradientlardan boʻlgan ZH 1-guruhda davolanish boshida  $82,9 \pm 1,84$  ml boʻlib, u nazorat guruhiga nisbatan 6,8 % ga ishonchli ( $p < 0,05$ ) va tadqiqot soʻngida  $80,7 \pm 1,6$  ml, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 3,9 % ga ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) oʻzgardi. Natijalar oʻzaro taqqoslanganida tadqiqot boshiga nisbatan ZH ni tadqiqot soʻngida 2,7 % ga ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) oʻzgargani aniqlandi. ZH 2-guruhda davolanish boshida  $82,4 \pm 1,5$  ml, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 6,2 % ga hamda tadqiqot soʻngida  $81,8 \pm 0,98$  ml, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 5,4 % ga ishonchli ( $p < 0,05$ ) oshgani kuzatildi. Natijalar oʻzaro taqqoslanib statistik tahlil qilinganida tadqiqot boshiga nisbatan ZH ni tadqiqot soʻngida 0,8 % ga ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) oʻzgarganligi namoyon boʻldi (1-jadval).

Yurak faoliyatini belgilovchi eng asosiy koʻrsatkichi boʻlgan ChQQOF 1-guruhda davolanish boshida  $63,9 \pm 1,38$  % aniqlanib, u nazorat guruhiga nisbatan 2,3 % ga ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) oʻzgargani hamda tadqiqot soʻngida  $57,8 \pm 1,85$  %, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 13,1 % ga ishonchli ( $p < 0,01$ ) pasayib ketgani kuzatildi. Natijalar oʻzaro taqqoslanganida tadqiqot boshiga nisbatan ChQQOF ni tadqiqot soʻngida 10,6 % ga ishonchli ( $p < 0,05$ ) pasayib ketgani kuzatildi. Mazkur koʻrsatkich 2-guruhda davolanish boshida  $64,1 \pm 0,84$  %, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 2,02 % ga ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) oʻzgargan boʻlsa, tadqiqot soʻngida esa u  $62,2 \pm 0,76$  %, ya'ni nazorat guruhiga nisbatan 5,14 % ga ishonchli ( $p < 0,05$ ) pasaygani aniqlandi. Natijalar oʻzaro taqqoslanib statistik tahlil qilinganida

tadqiqot boshiga nisbatan ChQQOF ni tadqiqot so'ngida 3,05 % ga pasayib qiymatlarni ishonchsiz ( $p>0,05$ ) o'zgarganligi o'z isbotini topdi (1-jadval).

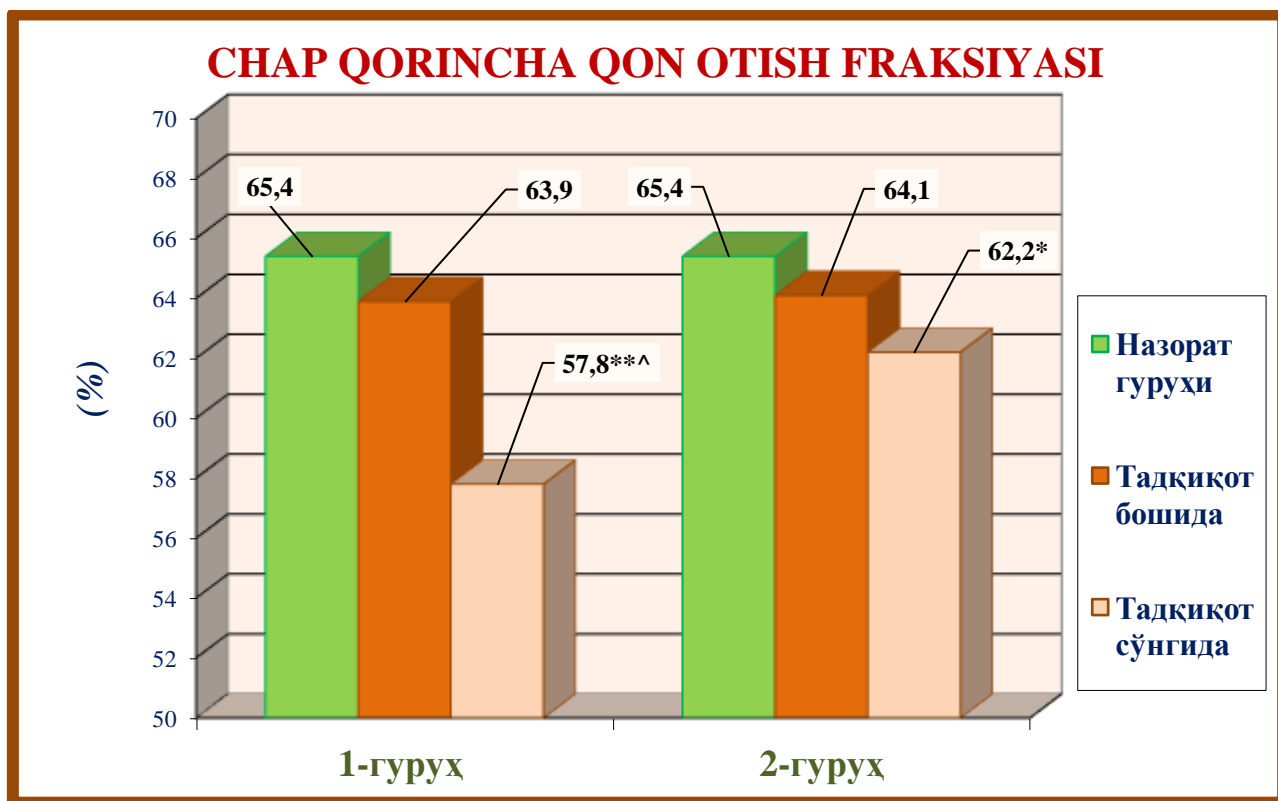


**5-rasm. Chap qorincha zarb hajmini davolash negizida o'zgarishlari manzarasi**

Yurak disfunksiyasini belgilovchi gradientlar natijalari asosida shakllangan diagrammaga nazar solsak, garchi ZH nazorat guruhidagi sog'lom shaxslarga nisbatan ishonchli ( $p<0,05$ ) o'zgargan bo'lsada, turli davolash sxemalari negizida tadqiqot guruhlarida birdek qiymatlarni ishonchsiz ( $p>0,05$ ) o'zgarganligini ko'rsatdi. Biroq 1-guruhda tadqiqot so'ngidagi qiymatni nazorat guruhiga nisbatan ishonchsiz ( $p>0,05$ ) o'zgarishini o'zi jarayonni nomutanosibligini ko'rsatadi (5-rasm). Ammo ChQQOF ko'rsatkichi muayyan tadqiqot guruhlarida o'ziga xos manzarani namoyon etdi. Unga muvofiq, 1-guruhda tadqiqot boshida qiymatlar nazorat guruhiga nisbatan ishonchsiz natijani tashkil etgan bo'lsa, tadqiqot so'ngida chap qorincha fraksiyasini sog'lom shaxslarga nisbatan ham, tadqiqot boshiga nisbatan ham pasayib qiymatlar ishonchli ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ) o'zgarayotgani bu yurak faoliyatini pasayib borayotganidan dalolat beradi. Olti oy mobaynida IST negizida qo'shimcha EMGPS preparatini qabul qilib yurgan bemorlarda esa chap



qorincha fraksiyasini nazorat guruhiga nisbatan ( $p < 0,05$ ) ishonchli pasaygan bo'lsada, lekin qiymatni tadqiqot boshiga nisbatan ishonchsiz ( $p > 0,05$ ) o'zgarganligi esa mazkur tadqiqot guruhida yurak disfunksiyasining avj olishi sekinlashganligini bildiradi (6-rasm).



**6-rasm. Chap qorincha qon otish fraksiyasini davolash negizida o'zgarishlari manzarasi**

### **Xulosa**

Shunday qilib, olib borgan olti oylik tadqiqotlar asnosida shu ma'lum bo'ldiki, nafaqat glomerulonefritning patofiziologik mezonlari (vazokonstriksiya, arterial gipertenziya, giperkoagulyatsiya, venoz dimlanish, endotelial disfunksiya va boshqalar) [10], balki IST negizida immunodepressiv vositalarning toksik va boshqa nojo'ya ta'sirlari tufayli miokardning morfofunktsional holatida bir qator salbiy o'zgarishlar sodir bo'ladi. Ushbu o'zgarishlar bemorlarda hali buyrak yetishmovchiligi simptomlari paydo bo'lmay turib, kardiorenal sindromni rivojlanishi va yurak disfunksiyasini avj olishiga sababchi bo'ladi. Bu o'rinda IST qabul qilayotgan glomerulonefrit bilan og'riqan bemorlarga qo'shimcha EMGPS

preparatini tavsiya etish bilan mazkur patologik jarayonlarni sekinlashtirishga, jumladan kardiorenal sindromni rivojlanishi va yurak disfunksiyasini avj olishini oldini olishga muvaffaq bo‘lamiz. Bu esa o‘z navbatida autoimmun buyrak kasalliklarida yetarlicha sodir bo‘ladigan kardiovaskulyar hodisalarni yuz berish ehtimolini kamaytirishga ko‘mak bo‘ladi.

## IQTISODIY SAMARADORLIKNI BAHOLASH

Tadqiqotlarimizda glomerulonefrit bilan ogʻrigan bemorlarda immunosuppressiv terapiya negizida yuzaga keladigan yurakning morfofunktsional oʻzgarishlari va yurak disfunksiyasini ExoKG tekshiruvida aniqlash, shuningdek uni etilmetilgidrosipiridin suksinat preparati tavsiya etilishi bilan davolash tadbiri etildi. Bu bilan organizmda kasallikni oʻz vaqtida tashxislab, kardiovaskulyar hodisalarni oldini olib ularda IST samaradorligini oshirishga erishiladi. Oqibatda GN bemorlarini tezroq kasallikning remissiya davriga oʻtib, tuzalishi ta'minlandi. Erishilgan natijalar yurtimizda gemodializga muxtojlar, aholi orasida nogironlik hamda oʻlim sonini kamayishini ta'minlanishi bilan ijtimoiy – tibbiy va iqtisodiy ahamiyatga egadir. Tanlangan usul davo samaradorlikni oshirishi tufayli bemorlarni shifoxonada yotib davolanish oʻrin kunlari kamayib, mehnatga layoqatsizlik muddatini qisqarishini hisoblash orqali davolash usuli samarasi aniqlandi:

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

Bunda D1 – davolash usuli tadbiri etilgunga qadar bemorning ushbu xastalik boʻyicha mehnatga layoqatsizlik kunlari oʻrtacha soni;

D2 – davolash usuli tadbiri etilgandan soʻng bemorning ushbu xastalik boʻyicha mehnatga layoqatsizlik kunlari oʻrtacha soni;

G – bir ishchining kunlik daromadi, soʻm/ kun;

E – mehnatga layoqatsizlik boʻyicha beriladigan moyana, soʻm / kun;

N – tadbiri etilayotgan yangilik masshtabi (ushbu davolash usuli tadbiri etilishi kutilayotgan yoki tadbiri etilgan bemorlar soni);

0,15 –samaradorlikning me'yoriy koeffitsiyenti;

K - ushbu usulni amaliyotga tadbiri etilishida koʻtilayotgan mablagʻ sarfi.

$$E_{vr} = (15-5,7) \times (26800+21440) \times 20 - 0,15 \times 175\,000 = 4\,456\,350 \text{ soʻm}$$

Olingan natijalarga koʻra, glomerulonefrit bilan ogʻrigan bemorlarda ushbu usulning qoʻllanilishi iqtisodiy samara berishi aniqlandi.

## **AMALIY TAVSIYALAR**

1. Surunkali glomerulonefrit bemorlarida immunosupressiv terapiya negizida immunodepressiv vositalarning toksik va boshqa nojo'ya ta'sirlari tufayli miokarda morfofunkSIONAL o'zgarishlar yuzaga keladi va bu o'zgarishlarni tashxislash uchun ExoKG qilish tavsiya etiladi.
2. Surunkali glomerulonefrit bemorlarida immunosupressiv terapiya negizida yuzaga keladigan kardiorenal sindrom hamda yurak disfunksiyasini oldini olish va davolash uchun etilmetilgidroksipiridin suksinat preparatini qo'llash lozim bo'ladi.
3. Surunkali glomerulonefrit bemorlarida immunosupressiv terapiya negizida yuzaga keladigan yurak morfofunkSIONAL o'zgarishlarini ExoKG o'tkazib tashxislash hamda davolashda etilmetilgidroksipiridin suksinat preparatini qo'llash bilan kardiorenal sindromni rivojlanishi va yurak disfunksiyasini avj olishini oldini olishga muvaffaq bo'linadi.

## FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Аллегри Л. и др. Мониторинг терапевтической дозы такролимуса при стабильной трансплантации почки и определение генотипа CYP3A5. *Трансплантация*. 2019;51(9):2917–20. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.04.090>.
2. Бобкова И.Н. и др. Волчаночный нефрит в XXI веке. *Терапевтический архив* 2022;94(6):713–7.
3. Буланов Н.М. и др. Современные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов с поражением почек с позиций медицины, основанной на доказательствах. *Клин фармакол тер* 2020;29(4):72-84.
4. Дегтярёва Е.А. и др. Редкие иммуноопосредованные нежелательные явления: обзор литературы. // *ФАРМАТЕКА* 2020 № 7. С. 8-14. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.7.8-14>
5. Ким Х.С. и др. Защитный эффект Фебуксостата при хронической нефротоксичности, вызванной такролимусом, у крыс. *Нефрон*. 2017;135(1):61–71. <https://doi.org/10.1159/000449289>.
6. Козьявин Н.А. и др. Сердечно-сосудистые осложнения современной лекарственной противоопухолевой терапии: химиотерапии, таргетной и иммунотерапии. // Учебное пособие – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 82 с. ISBN 978-5-6048250-2-0.
7. Кузнецова О.Ю. и др. Общая врачебная практика. Т. 1 : национальное руководство / под ред. О. Ю. Кузнецовой, О. М. Лесняк, Е. В. Фроловой. - 2-е изд. , перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 1024 с.
8. Моисеев С.В. и др. Нефротический синдром: причины и дифференциальный диагноз (часть 1). *Клин фармакол тер* 2023;32(4):5-15.
9. Се Д.Д. и др. Влияние токсичности, вызванной такролимусом, на метаболическое профилирование в тканях-мишенях у мышей. *BMC Pharmacol Toxicol* 23, 87 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00626-x>
10. Чжан Ф. и др. Диагностическое значение уровней триптофана и симметричного диметиларгинина в плазме крови для выявления острого повреждения почек у пациентов с трансплантированной почкой, получающих такролимус, с помощью целенаправленного метаболомического анализа. *Sci Rep*. 2018;8(1):14688. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32958-2>.
11. Шреста Б.М. Два десятилетия применения такролимуса при трансплантации почек: фундаментальные исследования и клинические данные. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(1):1–9. <https://doi.org/10.6002/ect.2016.0157>.
12. Agrawal N. et al. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Oncol*. 2019;12:260–76. Doi: 10.1159/000498985.
13. Cautela J. et al. Acute coronary syndrome with immune checkpoint inhibitors: a proof-of-concept case and pharmacovigilance analysis of a life-

- threatening adverse event. *Can J Cardiol* 2020;36(4):476–81. Doi: 10.1016/j.cjca.2019.11.035.
14. Chen D.Y. et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immuno-oncology. *J Formos Med Assoc.* 2019;pii:S0929-6646(19)30408-5. Doi: 10.1016/j.jfma.2019.07.025.
  15. Curigliano G. et al. Management of Cardiac Disease in Cancer Patients Throughout Oncological Treatment: ESMO Consensus Recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171–90. Doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
  16. Daxini A. et al. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors –a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2018;37:2579–84. Doi: 10.1007/s10067-018-4177-0.
  17. Ederhy S. et al. Takotsubo-like syndrome in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(18):1187–90. Doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.036.
  18. Fang T. et al. Ocular adverse events with immune checkpoint inhibitors. *J Curr Ophthalmol.* 2019;31(3):319–22. Doi: 10.1016/j.joco.2019.05.002.
  19. François H. et al. Renal involvement in primary Sjogren syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2016 Feb;12(2):82-93.
  20. Gelsomino F. et al. Programmed death-1 inhibition and atherosclerosis: can nivolumab vanish complicated atheromatous plaques? *Ann. Oncol.* 2018;29(1):284–86. Doi: 10.1093/annonc/mdx718.
  21. Jamal S. et al. Immune-related Adverse Events Associated with Cancer Immunotherapy: A Review for the Practicing Rheumatologist. *J Rheumatol.* 2020;47:166–75. Doi:10.3899/jrheum.190084.
  22. Khan A. et al. Impact of pericardial effusion for patients receiving immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol.* 2019;37:e14121-e14121. Doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.e14121.
  23. Kim J.M. et al. Ophthalmic Immune-Related Adverse Events of Immunotherapy: A Single-Site Case Series. *Ophthalmology.* 2019;126(7):1058–62. Doi: 10.1016/j.ophtha.2019.01.031.
  24. Luo M-N. et al. (2023), Efficacy and safety of sequential immunosuppressive treatment for severe IgA nephropathy: A retrospective study. // *Front. Pharmacol.*14:1093442. doi: 10.3389/fphar.2023.1093442 <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1093442>
  25. Lyon A.R. et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):e447–e458. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
  26. Mahmood S.S. et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755–64. Doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
  27. Michel L. et al. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. *IJC Heart & Vasculature.* 2019;25:100420. Doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100420.
  28. Moroni G. et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1318–25.

29. Moslehi J.J. et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2019; 391(10124):933. Doi: 10.1016/s0140-6736(18)30533-6.
30. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020 – December 16, 2019. Accessed at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf) on February 25, 2020.
31. Ponticelli C. Primary membranous nephropathy: an endless story. *J Nephrol* 2023;36(2):563-74.
32. Rhee R.L. et al. Trends in longterm outcomes among patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with renal disease. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(7):1711-20.
33. Saade A. et al. Pericardial effusion under nivolumab: case-reports and review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7:266. Doi: 10.1186/s40425-019-0760-4.
34. Schoenfeld S.R. et al. Diagnosis and Management of Rare Immune-Related Adverse Events. *Oncologist*. 2020;25(1):6–14. Doi: 10.1634/theoncologist.2019-0083.
35. Shaheen S. et al. Conservative management of nivolumab-induced pericardial effusion: a case report and review of literature. *Exp Hematol Oncol* 2018;7:11. Doi: 10.1186/s40164-018-0104-y.
36. Tron C. et al. Фармакогенетика мембранных переносчиков такролимуса при трансплантации солидных органов. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(5):593–613. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0717-7>.
37. Upadhrasta S. et al. Managing cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Chronic Dis Transl Med*. 2019;5(1):6–14. Doi: 10.1016/j.cdtm.2019.02.004.
38. Yang C.Y. et al. Реакция жемчужных устриц (*Pinctada fucata martensii*) на различные уровни углеводов и белков в рационе, выявленная с помощью метаболомики на основе газовой хроматографии с времяпролетной масс-спектрометрией. *Sci Total Environ*. 2019;650(2):2614–23. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.023>.