

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

КАРИМОВ АЗИЗЖОН ХАМРОКУЛОВИЧ

**ПОДАГРА БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЖИГАР ВА БУЙРАК
ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Самарқанд–2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Каримов Азизжон Хамрокулович

Подагра билан оғриган беморларда

жигар ва буйрак функционал

ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари..... 3

Каримов Азизжон Хамрокулович

Особенности функционального

состояния печени и почек у больных

подагрой 28

Karimov Azizjon Khamrokulovich

Functional features of

liver and kidney condition in patients

with gout 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 58

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

КАРИМОВ АЗИЗЖОН ХАМРОКУЛОВИЧ

**ПОДАГРА БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЖИГАР ВА БУЙРАК
ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Самарқанд–2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.3.PhD/Tib3748 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.sammu.uz) ва «ZiyoNET» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Шодикулова Гуландом Зикрияевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Абдуллаев Равшанбек Бабажанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Набиева Дилдора Абдумаликовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт университети хузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2026-йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил:140100,Самарқанд шаҳри, М.Улуғбек кўчаси, 70А-уй, СамДТУ Кўп тармоқли ихтисослашган болалар хирургия маркази, Тел./факс: +99866-233-58-92,+99866-233-79-03; e-mail: shodikulovagulandom@gmail.com).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд ш., Амир Темура кўчаси 18. Тел./факс: +99866-233-30-34.

Диссертация автореферати 2026-йил «_____» _____ куни тарқатилди.

(2026-йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.М. Шамсиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Т. Раббимова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Ж.О. Атакулов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Бугунги кунда подагра муаммосига қизиқиш меҳнатга лаёқатли ёшдаги эркаклар ва аёллар ўртасида юқори тарқалиш ва тез ўсиш тенденциясига боғлиқ. Кўплаб тадқиқотлар натижаларига кўра, «...ер юзида подагра касаллиги билан 1% ўрта ёшдаги эркаклар касалланади...подагра билан хасталаниш даражаси охириги 30 йилда 2 баробар ошганлиги аниқланган»¹. Айти пайтда бирламчи подагра касаллигида буйрак ва жигардаги ўзгаришларни эрта аниқлаш, макбул ва табақалаштирилган даво муолажаларни танлаш, касалликнинг асоратларини ва рецидивларини олдини олиш ревматологияда ечими топилиши зарур бўлган муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда подагра касаллигида ички аъзолардаги ўзгаришларни ва келиб чиққан патологияларни эрта босқичларда ташхислаш, хавф омилларни аниқлаш, касаллик патогенезида генетик мойилликни ўрганишга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада подаграда буйрак ва жигар зарарланишининг учраш частотасини, буйрак ва жигар зарарланишларида метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), метионин-синтаз (MTR) генларининг тарқалишини ўрганиш, ушбу беморларда турли сўровномалар асосида касаллик кечишини ва ҳаёт сифатини баҳолаш, ҳамда макбул ва табақалаштирилган даво муолажаларни буюриш ва унинг самарадорлигини баҳолашга алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими олдида аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизматлар сифатини ошириш ҳамда жаҳон андозаларига мослаштириш, жумладан аҳоли саломатлигини сақлаш, уларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камаййтиришга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ва самарали ташхислаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, подагра касаллигида жигар ва буйрак зарарланишлари учраш частотаси ва хусусиятларини аниқлаш, уларнинг хавф омилларини таҳлил қилиш, хусусиятларини касалликнинг босқичлари билан боғлиқлигини аниқлаш, генетик мойилликни ўрганиш, жигар ва буйраклар функционал ҳолатини баҳолаш орқали медикоментоз ва номедикоментоз даво усулларини такомиллаштириш орқали касаллик асоратлари натижасида юзага келадиган ногиронликни камаййтириш ва ҳаёт сифатини ошириш имконини беради.

¹ Dehlin, M., Jacobsson, L. & Roddy, E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 16, 380–390 (2020).

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг фармони, 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сонли «Янги Ўзбекистонни 2022-2026 йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида»

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги фармонлари, 2021 йил 29 июлдаги ПҚ-5199-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Тадқиқот иши Республикамизда фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Подагра муаммосига қизиқиш меҳнатга лаёқатли ёшдаги эркаклар ва аёллар ўртасида юқори тарқалиш ва тез ўсиш тенденциясига боғлиқ. Ҳозирги вақтда подагра артериал гипертензия, семириш, углевод алмашинувининг бузилиши, дислипидемия билан боғлиқ полиморбид патология сабабчиси эканлиги кўриб чиқилмоқда, бу эса ер юзида энг кўп инсоният ўлимига сабаб булувчи юрак-қон томир тизими касалликларига олиб келади (Grinstein Yu.I., Shabalin V.V., Ruf R.R., et al. 2017). Ҳар куни сийдик кислотасининг эндотелиал дисфункцияни бошлашдаги роли, оксидланиш стресси, яллиғланиш – миокард томирларини қайта қуриш омиллари ва атеросклерознинг асосий кўзгатувчилари ҳақида янги фактлар пайдо бўлмоқда. Клиник нуқтаи назардан, подагра рецидивланувчи ўткир артрит ва тофусларнинг пайдо бўлиши билан тавсифланади. Ушбу касаллик асосан эркакларда кўп учрайди. Аммо оҳирги вақтларда аёллар орасида ҳам тарқалаётганлигини кўришимиз мумкин. Даволаш сифатида подагранинг патогенетик механизмларига таъсир қилувчи дорилар қўлланилади. (Prasad M., Hermann J. et al., 2021). Ёшлар орасида подагра билан касалланишнинг кўпайиши подагра билан боғлиқ экологик омилларнинг юқори тарқалиши билан боғлиқ бўлиб, касалликнинг этиологияси ва патогенези ўртасидаги генетик жиҳатининг кам ўрганилган.

Таъкидланишича, Россияда гиперурикемия аҳолининг 4-12% аниқлансада, лекин 0,1% аҳолига подагра диагнози қўйилади. Евроосиё ва Америкада подагра билан касалланиш одамларнинг 2% ни ташкил қилади, 50-60 ёшдан ошган эркаклар орасида 4-6% подагра билан касалланади. (Дзяк, Г.В. И ва бошқ., 2020). Шу муносабат билан, сўнгги ўн йилликларда гиперурикемия ва подагра хавфи билан боғлиқ генларни излаш олиб борилди, генетик омилларнинг СК синтези ва чиқарилишини тартибга солишга таъсири ўрганилмоқда. Фолат метаболизми бузилишининг асосий сабаблари фолат циклининг асосий ферментлари – метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), метионин-синтаза (MTR) ва метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) нинг генетик нуқсонлари ҳисобланади. MTHFR фолат циклининг асосий ферменти бўлиб, гомоцистеинни

реметириланиши ва метаболизмни тартибга солиди. МТНFR гени биринчи хромосоманинг (1p36.3) ўнг қисқа елкасида жойлашган. МТНFR генининг иккита локуси мавжуддир. Энг кўп ўрганилган цитозин (С) 677-экзонга тегишли бўлган 4-позицияда тимидин (Т) билан алмаштирилади, бу аланиннинг аминокислота қолдигини фолат билан боғланиш жойидаги валин қолдиги билан алмаштиришга олиб келади. Бундай МТНFR полиморфизми С677Т билан белгиланади. МТНFR гени полиморфизмининг иккинчи ўрганилган варианты аденин (А) нуклеотидини ситозин (С) билан 1298 ҳолатида алмаштиришдир (Кушнаренко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведев Т.А.2020).

Мамлакатимизда подагра касаллиги учраши, тарқалиши ва кечиши бошқа хурурларга нисбатан яққол фарқ қилмайди, ҳозирга кунда подагра билан касалланиш 1000 кишига 3 тани ташкил қилади, эркаклар аёлларга қараганда подагра билан тахминан 20 баравар кўпроқ касалланади. Бироқ, сўнгги йилларда аёлларда подагра билан касалланишнинг ўсиши кузатилмоқда ва 50 ёшдан кейин жинслар ўртасидаги фарқ камайиш тенденциясига эгадир (Аляви А.Л. 2020, Набиева Д.А. 2024). Республикамизда подаграда юрак қон томир тизимидаги ўзгаришлар ва метаболик синдром муаммоларига бағишланган бир қатор тадқиқотлар олиб борилган (Каюмов У.К. 2019, Ташкенбаева Э.Н. 2023). Аёлларда подагра ривожланишининг молекуляр-генетик омилларини ўрганишга, касалликни келтириб чиқарувчи хос генларни излашга ҳамда подагра ривожланиш хавфи билан боғлиқлиги ўрганилган (Набиева Д.А. 2024).

Клиник амалиётда подаграда ички аъзолардаги зарарланишларни эрта ташхислашга қаратилган таснифий мезонлар ҳамда даволаш тамойилларининг мавжуд эканлигига қарамасдан, касалликнинг эрта босқичларида диагностика ва мақбул даволаш тамойилларини белгилашда муайян камчиликлар мавжуддир. Шунинг учун юқорида баён этилганларни эътиборга олган ҳолда касалликнинг ривожланиш хавфини камайтириш ва мақбул гипоурикемик терапия тамойилларини танлаш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имкони яратилади.

Тадқиқотнинг диссертатсия бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд Давлат тиббиёт университети илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, № ПЗ 01980006703-сонли «Диагностика, даволаш ва олдини олишнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш» (2021-2024) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади подагра мавжуд беморларда жигар ва буйрақлар функционал ҳолатини баҳолаш асосида унинг олдини олиш ва давога махсус табақалаштирилган ёндашувларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

подагра касаллиги клиник кечишига ва оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда бўғим синдроми хусусиятларни, касалликнинг ривожланишига моил бўлган хавф омилларининг учраш частотасини аниқлаш ва бўғимларнинг функционал ҳолатини баҳолаш, махсус сўровномалар натижаларини таҳлил қилиш;

подагра касаллигида буйрак ва жигар функционал ҳолати баҳолаш, улардаги ўзгаришларни эрта ташхислаш ҳамда касалликнинг босқичлари билан боғлиқлигини аниқлаш;

подагра касаллигида жигар, буйрак структур-функционал бузилишлари мавжуд беморларда фолат циклини бошқарувчи генлар (MTHFR S677T, MTR A2756G) ва урат ташувчиларни кодловчи ген (ABCG2 C421A) учраш частотаси ва уларнинг боғлиқлигини таҳлил қилиш;

подагра касаллигида жигар ва буйраклар функционал ҳолатини баҳолаш орқали уратни камайтирадиган терапия самарадорлиги баҳолаш ва касалликни олдини олиш ҳамда давога махсус табақалаштирилган ёндашувларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси клиник шифохонаси ва Жиззах шаҳар тиббиёт бирлашмаси терапия ва кардиоревматология бўлимларида подагра ташхиси билан даволанган 111 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предметини умумий клиник, лаборатория, биокимёвий тадқиқотлар учун олинган беморларнинг периферик қони ва кон зардоби, эндоскопик манипуляция протоколлари ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, лаборатор, биокимёвий, генетик (фолат циклини бошқарувчи генлар (MTHFR S677T, MTR A2756G), урат ташувчиларни кодловчи ген (ABCG2 C421A)), инструментал ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

подагра билан касалланган жигар патологияси ва сурункали буйрак касаллиги мавжуд бўлган беморларда зарарланган бўғимлар сони ва касалликнинг оғирлик индекси ушбу касалликлари мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан юқорилиги аниқланган;

подагралли буйрак ва жигар томонидан ўзгаришлар мавжуд бўлган беморларда MTR гени A2756G полиморфизмининг учраш частоталарини таққослаш натижасида жараён ривожланишида G мутант аллелнинг ташувчанлиги подагра фонида коморбид патологиянинг ривожланишига мойиллик туғдириши исботланган;

подагра касаллигида ABCG2 генининг C421A полиморфизмини ўрганишда A мутант аллели ташувчилари подагра ривожланишига мойил эканлиги ва ушбу аллел асосан буйрак патологияси бор беморларда сезиларли даражада кўпроқ учраши аниқланган;

подагра касаллигида жигар ва буйрак зарарланиши мавжуд бўлган беморларда даволашнинг клиник-лаборатор ва функционал кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатадиган табақалаштирилган даволаш усулининг юқори самарадорлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қўйидагилардан иборат:

подагра касаллигида буйрак ва жигардаги ўзгаришларни эрта аниқлаш ва даволаш тадбирларни такомиллаштириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган ва амалиётга тадбиқ этилган;

подагра билан касалланган беморлардаги коморбид ҳолатлар белгиларини аниқлаганда бу симптомларни амалий шифокорлар томонидан инобатга олиниши зарурлиги асосланган;

подагра билан касалланган жигар, буйрак структур-функционал бузилишлари мавжуд беморларда фолат циклини бошқарувчи генлар (MTHFR S677T, MTR A27560) ва урат ташувчиларни кодловчи генларни ўрганиш (ABCG2C421A) асосида қўшимча ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган;

подагралли беморларда жигар ва буйраклар функционал ҳолатини эътиборга олган ҳолда уларни олиб бориш ва даволаш учун тавсиялар ва таклифлар ишлаб чиқилаган ва амалиётга татбиқ этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. тадқиқот жараёнида синалган бир-бирини тўлдирадиган клиник, анамнестик, лаборатор, генетик ва статистик усуллар, беморлар сони ва танланган материалнинг етарли миқдордалиги, умумклиник, лаборатор-диагностик тадқиқот усулларига асосланганлиги, халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан илмий изланиш натижаларини таққосланганлиги, олинган натижалар юзасидан ваколатли ташкилотларнинг ҳулосалари олинганлиги тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти подагра билан касалланган беморларда жигар, буйрак структур-функционал ҳолатини баҳолаш орқали патогенетик механизмларини очиқ бериш, молекуляр генетик таҳлилларни MTHFR S677T, MTR A27560, ABCG2 C421A генларининг аллел ва генотипик вариантларини тақсимланиш таҳлил қилиш натижасида эрта ташхислаш ҳамда табақалаштирилган даволашни танлашши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти подагра касаллигида жигар, буйрак структур-функционал ҳолатини баҳолаш орқали индивидуаллаштирилган даволаш усулини танлаш, рецидивлари ва асоратларини олдини олиш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифати сезиларли даражада яхшиланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Подагра билан оғриган беморларда жигар ва буйрак функционал ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрь 29/10 сонли ҳулосасига кўра:

биринчи илмий янгилик: подагра билан касалланган жигар патологияси ва СБК мавжуд бўлган беморларда зарарланган бўғимлар сони ва касалликнинг оғирлик индекси ҳам ушбу касалликлари мавжуд бўлмаган беморларга қараганда юқорилиги аниқланган ва улар бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университети илмий кенгашининг 2025 йил 25 июндаги 11-сонли билан тасдиқланган “Подагра билан касалланган беморларда жигар ва буйраклар ҳолатини баҳолаш алгоритми” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказига 2025 йил 18 сентябрдаги 351-У-сон

буйруғи билан, Жиззах вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказига 2025 йил 17 сентябрдаги 49-сон буйруқ билан клиник амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрь 29/10 сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги. Тадқиқот натижалари асосида подагра билан касалланган беморларда буйрак ва жигар зарарланишини эрта аниқлаш ва оғир кечишини башорат қилиш имкони яратилган. Иқтисодий самарадорлиги: касалликни эрта ташхислаш натижасида бир беморда ремиссия даврини узайтириш орқали камида уч марта шифохонага ётқизилиши ва амбулатор даволашнинг олди олинаган. Ҳар бир беморга шифохонада даволаниш бир кун учун ўртача 180 000 сўм харажат қилинади деб ҳисобласак, битта бемор учун 401499 сўм иқтисод қилинган.

иккинчи илмий янгилик: подагралар буйрак ва жигар томонидан асоратлари бўлган беморларда MTR гени A2756G полиморфизмининг учраш частоталарини таққослаш жараён ривожланишида G мутант аллелнинг ташувчанлиги подагра фонида коморбид патологиянинг ривожланишига мойиллик туғдириши исботланган ва улар бўйича таклифлар Самарканд давлат тиббиёт университети илмий кенгашининг 2025 йил 25 июндаги 11-сон билан тасдиқланган “Подагра билан касалланган беморларда жигар ва буйраклар ҳолатини баҳолаш алгоритми” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Самарканд вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказига 2025 йил 18 сентябрдаги 351-У-сон буйруғи билан, Жиззах вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказига 2025 йил 17 сентябрдаги 49-сон буйруқ билан клиник амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрь 29/10 сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: подагра билан касалланган беморларда буйрак ва жигар зарарланишини эрта аниқлаш орқали касалликнинг оғир кечишини башорат қилиш ва яллиғланиш жараёнини баҳолаш имкони пайдо бўлган. Иқтисодий самарадорлик: кўшимча муолажаларига бўлган эҳтиёжни камайтириш билан ифодаланади ва ва ревматология бўлимида ҳар бир беморнинг бир кунлик даволанишига давлат томонидан сарфланган маблағ 200 749 сўм тежалади.

учинчи илмий янгилик: подагра билан касалланган беморларда ABCG2 генининг C421A полиморфизмини ўрганишда A мутант аллели подагра ривожланишига мойил эканлиги ва ушбу аллел ташувчанлик частотаси фақат буйрак патологияси билан асоратланганларда сезиларли даражада тез-тез учраши аниқланган ва улар бўйича таклифлар Самарканд давлат тиббиёт университети илмий кенгашининг 2025 йил 25 июндаги 11-сон билан тасдиқланган “Подагра билан касалланган беморларда жигар ва буйраклар ҳолатини баҳолаш алгоритми” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Самарканд вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказига 2025 йил 18 сентябрдаги 351-У-сон буйруғи билан, Жиззах вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказига 2025 йил 17 сентябрдаги 49-сон буйруқ билан клиник амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги

хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрь 29/10 сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги. беморларда ABCG2 генининг C421A полиморфизмини ўрганиш буйрак ва жигар томонидан келиб чиқиши мумкин бўлган зарарланишларни ўз вақтида аниқлаш ва касалликнинг эрта босқичларида даволанишни бошлаш орқали асоратлар ва ногиронлик хавфини камайтиради. Иқтисодий самарадорлиги: тавсия этилган текшириш усулни амалиётга жорий этилиши подаграли беморларда коморбид холатларни ривожланишини олдини олади ва қиммат муолажаларга бўлган эҳтиёжни камайтиради ва шу лар ҳисобига давлат томонидан сарфланган маблағлар иқтисод қилинади.

тўртинчи илмий янгилик: подагра касаллигида жигар патологияси ва СБК мавжуд бўлган беморларда даволашнинг клиник-лаборатор ва функционал кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатадиган табақалаштирилган даволаш усулининг юқори самарадорлиги аниқланган ва улар бўйича таклифлар Самарканд давлат тиббиёт университети илмий кенгашининг 2025 йил 25 июндаги 11-сони билан тасдиқланган “Подагра билан касалланган беморларда жигар ва буйраклар ҳолатини баҳолаш алгоритми” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Самарканд вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказига 2025 йил 18 сентябрдаги 351-U-сон буйруғи билан, Жиззах вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказига 2025 йил 17 сентябрдаги 49-сон буйруқ билан клиник амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрь 29/10 сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: подагра касаллигида жигар патологияси ва СБК мавжуд бўлган беморларда терапевтик ёндашувларни оптималлаштириш орқали даволаниш харажатлари камайтирилди, бу қўшимча диагностик муолажалар ва шифокорга такрорий ташрифлар заруратини минималлаштиради. Иқтисодий самарадорлиги: нотўғри тайинланган терапиялар сонини ва қўшимча диагностик муолажаларга бўлган эҳтиёжни камайтиришга асосланган ҳамда касалликнинг прогнозини яхшилашга, ҳаёт сифатини оширишга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация ишининг натижалари 4 та, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўрта асосий боб, хулоса, амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, унинг мақсад ва вазифалари баён этилган, объекти ва предмети тавсифланган, диссертация ишини Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида **“Подагра билан оғриган беморларда жигар ва буйрак функционал ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари”** ҳақида касаллик тарқалиши, ривожланишининг этиологик омиллари ва касаллик шаклланишининг патогенетик механизмлари тўғрисида замонавий ғоялар келтирилган. Ушбу бобда подагра эпидемиологияси, ривожланиш хавф омиллари ва клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари, ҳамда подаграда жигар ва буйракларнинг функционал ҳолати ва коморбид ҳолатларнинг ривожланиши, жигарда: стеатогепатит, майда оғир фиброз ва метаболик синдром билан боғлиқ бўлган ўзгаришлар ёритиб берилган. Бундан ташқари ушбу бобда касалликнинг ривожланишида пурин нуклеотидлари ва урат транспортерлари метаболизмини бошқарувчи генларнинг таъсири ва ривожланишидаги генетик асослар ҳақида ёритиб берилган бўлиб ва подагранинг генетик жиҳатларига қараб гипоурикемик терапиянинг замонавий усуллари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида яъни **“Тадқиқот материаллари ва қўлланилган усулларнинг тавсифи”**да беморларда клиник материалнинг умумий хусусиятлари, лаборатор, иммунологик, молекуляр-генетик ва инструментал тадқиқот усуллари ҳақида маълумот киритилган. Тадқиқотимизда Бирламчи подагра билан касалланган 111 нафар бемор текширувдан ўтказилди ва улар 3 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ (n=34), ички аъзолар шикастланмаган бирламчи подагра ташхиси қўйилган беморлар. 2-гуруҳ (n=39), буйрак зароарланиши билан бирламчи подагралли беморлар. 3-гуруҳ (n=38), жигар ва буйрак шикастланиши билан бирламчи подагралли беморлар.

Беморларнинг ўртача ёши $55,9 \pm 8$ ёшни (29 ёшдан 65 ёшгача) ташкил этди. 43 ёшгача булган беморлар – 23 нафар (20,7%) ни, 44 дан 58 гача – 58 (52,3%), 59 дан 65 ёшгача эса – 30 нафар (27%) ташкил этган. Касаллик бошланишидаги беморларнинг ўртача ёши $44,8 \pm 8$ ёшни ташкил этди. Беморларнинг купчилигида 79 нафар (71,2%) касаллик бошланиши ўртача 35-52 ёшда кузатилган. Касалликнинг мурожаатдаги ўртача давомийлиги 5,2 (1,0;10,0) йилни ташкил этди. Беморлар анамнези сўраб-суриштирилганда касалликка ташхис қўйилгунга қадар артрит белгилари мавжудлиги қайд қилинади. Бирламчи кўрик вақтида 22 нафар беморда

ўткир подагрик артрит қайд этилди, 38 нафар беморда артрит чўзилиб кечганлиги аниқланди (3 ҳафтадан 3 ойгача), 51 нафар беморда эса сурункали артрит белгилари аниқланди (3 ойдан ортиқ давом этган).

Тадқиқотда клиник, инструментал, лаборатор, иммунологик, молекуляр генетик ва статистик усулдан фойдаланилган. Клиник тадқиқотлар шикоятлар тафсилотлари, анамнестик маълумотлар, клиник белгиларни ифодаловчи суровнома, шкалалар ва умумий тиббий кўриклардан иборат бўлди. Молекуляр генетик тадқиқотлар Республика ихтисослаштирилган гематология ва трансфузиология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси, Тошкент) тиббий генетика лабораториясида ўтказилди ва стандарт ПЗРдан фойдаланган. Олинган натижаларни математик таҳлил қилиш «IBM SPSS 27.0» дастурлари ёрдамида амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Подагра касаллигида коморбид зарарланишларнинг ўзига хослиги**» номли учинчи бобида беморларнинг лаборатор, инструментал ва иммунологик текширув натижалари баён этилган. Подагра касаллиги билан касалланган беморларда бўғим синдроми учраш частотаси 1-жадвалда келтирилган. Жадвалда кўрсатилгандек, Беморлар 53 нафарида (47,7%) рецидивланувчи артрит ва 58 (52,3 %) ҳолатда сурункали артрит белгилари аниқланди. Рецидивланувчи артрит билан кечган беморларда ўртача ёш $52,6 \pm 8,8$ ёшни, сурункали артрит билан кечганда $47,2 \pm 8,7$ ёшни ташкил қилди. Бўғим хуружлари ўртача давомийлиги 1-3 ҳафтани ташкил этди.

1-жадвал.

Подагра касаллиги билан касалланган беморларда бўғим синдроми учраш частотаси (n=111)

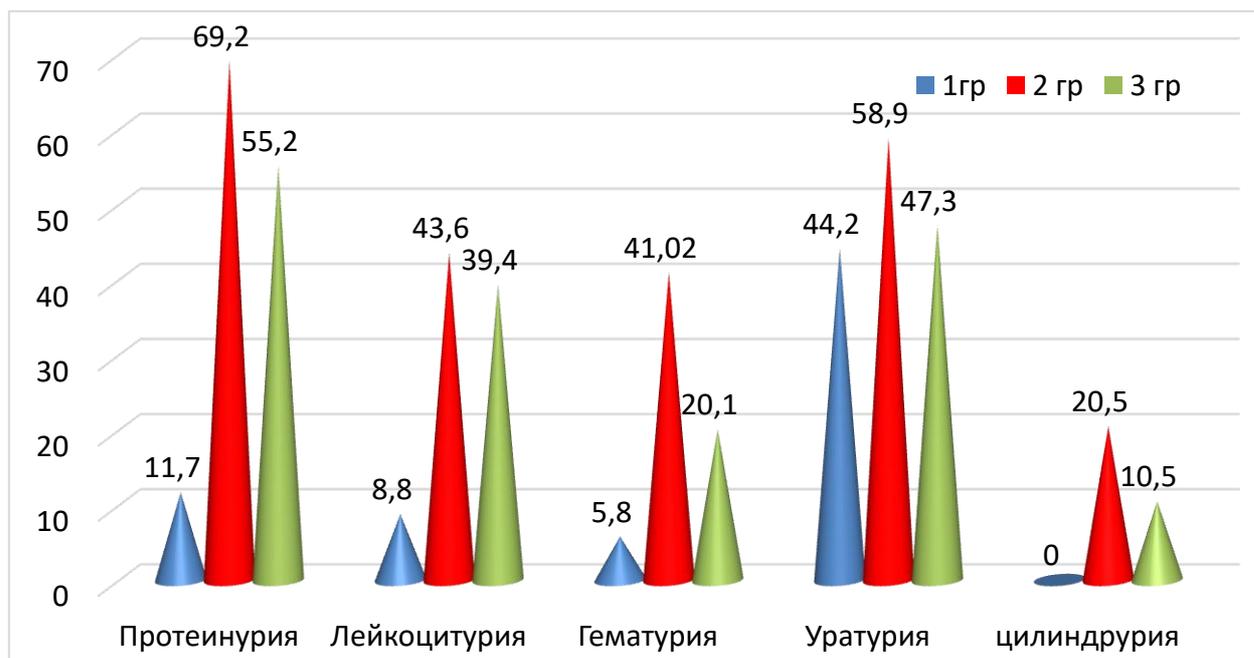
Кўрсаткичлар	Зарарланишлар частотаси	
	N	%
Артрит характери		
-рецидивланувчи	53	47,7
-сурункали	58	52,3
Артрит тури		
-моноартрит	22	19,8
-олигоартрит	44	39,7
-полиартрит	45	40,5
Бўғим хуружи давомийлиги		
5-7 кун	21	18,9
8-21 кун	43	38,7
22-30 кун	32	28,9
1-3 ой	15	13,5
Йил давомида хуружлар сони		
1-2	36	32,4
3-5	58	52,2
6 ва ундан ортиқ	17	15,4
Рентгенологик босқичи		
0	17	15,4
I	37	33,3
II	45	40,5
III	12	10,8

Подагра касаллиги билан касалланган тадқиқот гуруҳлардаги беморларнинг умумий кон таҳлили натижалари

кўрсаткичлар	Тадқиқот гуруҳлари						p
	I гр. (подагра) (n=34)		II гр. (подагра+буйрак зарарланиши) (n=39)		III гр. (подагра+буйрак +жигар) (n=38)		
	M±MД	95% ИИ	M±KД	95% ИИ	M±KД	95% ИИ	
Гемоглобин, г/л	105 ±14	99,93- 109,53	91 ±10	98,53- 106,67	89 ±11	102,26- 108,55	p _{I-II} =0,041 p _{I-III} =0,003
Эритроцитлар, 10 ¹² /л	3,7 ±0,7	3,57- 3,82	3,3 ±0,44	3,49- 3,73	3,1 ±0,65	3,54- 3,83	p _{I-III} =0,005
Ранг курсаткичи	0,83 ±0,05	0,812- 0,848	0,82 ±0,01	0,792- 0,832	0,84 ±0,05	0,812- 0,852	*
Гематокрит, %	37,0 ±4,0	36,07- 38,58	37,0 ±3,0	37,17- 39,59	37,0 ±3,0	37,09- 39,53	*
Лейкоцитлар, 10 ⁹ /л	6,4 ±1,5	6,03- 7,09	6,7 ±1,9	5,45- 7,56	6,9 ±1,9	6,68- 7,42	*
ЭЧТ, мм/с	18 ±24	18,07- 35,41	24 ±21	18,06- 38,97	28 ±19	18,46- 36,35	p _{I-III} =0,081

*Изоҳ: КД - кваттилларао диапазон, ИИ - Ишончли интервал, * - кўрсаткичлардаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятсиз (p>0,05), ЭЧТ - эритроцитларнинг чўкиши тезлиги*

Текширувдаги 111 нафар беморда узоқ вақт давомида текширилган умумий сийдик таҳлилида, тахминан, беморларнинг 54 (48,6) нафарида протеинурия аниқланди, бу ҳолат асосан 2-чи ва 3-чи гуруҳ беморларда кузатилди. Протеинурия кўпчилиги беморларда яққол бўлмаган ўтиб кетувчи типдалиги қайд қилинди (расм.1).



Расм.1 Подагра билан касалланган гуруҳлардаги беморларда умумий сийдик таҳлили

Текширувдаги барча беморларнинг 52 нафарида бир марталик сийдик таркибида оксил миқдори миқдори ошиши қайд қилинди. Кўпчилик беморларда сийдикдаги оксил миқдори 0,033-0,066 ‰ ни ташкил қилди. Фақатгина 8 беморда 0,1322 ‰ ва 2 беморда 0,258 ‰ протеинурия аниқланган. Лейкоцитурия умумий ҳисобда 35 нафар беморда кузатилган бўлса, гематурия 36 та беморда учраган. Яна бир курсаткич уратурия 2-чи гуруҳ беморларнинг 23 (58,9%) нафарида аниқланган.

Подагра билан касалланган тадқиқот гуруҳлардаги беморларда буйрак фаолиятини курсатиб берадиган биокимёвий курсаткичлар таҳлили ўтказилди (4-жадвал). Унда 2-чи гуруҳда креатинин миқдори 1,34 марта ошганлиги ($p_{I-II}=0,005$), ҳамда қолдик азот ва сийдик кислота миқдорида ошишга мойиллик аниқланган.

4-жадвал

Подагра касаллиги билан касалланган тадқиқот гуруҳлардаги беморларнинг қон биохимияси курсаткичлари

Кўрсаткич	Ташхис						p
	I гр. (подагра) (n=34)		II гр. (подагра+буйрак зарарланиши) (n=39)		III гр. (подагра+буйрак+ж игар) (n=38)		
	M±KД	95% ИИ	M±KД	95% ИИ	M±KД	95% ИИ	
Креатинин, мкмоль/л	93,5 ±16,2	80,54- 123,31	125,5 ±11,5	105,33- 134,41	119,6 ±12,6	93,86- 133,81	$p_{I-II}=0,005$
Сийдикчил, моль/л	7,6 ±1,43	6,90- 7,90	9,36 ±1,51	6,85- 10,53	8,51 ±1,08	6,98-9,50	*
Қолдик азот, ммоль/л	19,7 ±2,2	19,41- 20,21	23,4 ±1,6	22,95- 23,55	23,0 ±1,9	22,77- 23,54	$p_{I-II}=0,007$ $p_{I-III}=0,008$
Сийдик кислотаси (қонида) мкмоль/л	405,79 ±55,9	385,6- 718,4	410,58 ±39,2	397,2- 801,6	402,39 ±19,77	408,3- 898,7	*
КФТ (Кокрофт- Голт), мл/мин/1,73 м ²	96,56 ±1,46	90,0- 121,0	70,08 ±1,92	45,0- 89,0	67,68 ±2,33	40,0-88,0	$p_{I-II}=0,025$ $p_{I-III}=0,024$
Сийдик кислотаси (сийдикда) ммоль/сут	6,84 ±0,34	3,9-11,3	4,62 ±0,17	2,5-7,0	3,9 ±0,18	2,3-6,8	$p_{I-II}=0,003$ $p_{I-III}<0,001$ $p_{II-III}=0,045$

Изоҳ: КД - кватиллараро диапазон, ИИ - Ишончли интервал, * - кўрсаткичлардаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятсиз ($n>0,05$), КФТ – коптокчалар филтрацияси тезлиги

Ушбу маълумотлар 2 ва 3-гуруҳ беморларида сийдик кислота (СК) экскрециясининг пасайиши билан тасдиқланди ($4,62\pm0,17$ ммоль/кун ва $3,9\pm0,18$ ммоль/кун), сийдикда (СК) даражасининг нормал қийматларига қарамай, унинг экскрецияси назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан пасайган ($6,84\pm0,34$ ммол/кун; $p_{I-II}=0,003$; $p_{I-III}<0,001$), бунда 3-гуруҳ

беморларида 2-гурухга нисбатан статистик паст ($p_{II-III}=0,045$). Ушбу кўрсаткичлар жигар патологияси билан бирга кечувчи буйраклар функционал қобилияти бузилган беморларда гиперурикемия фонида СК экскрецияси бўйича буйраклар функционал қобилиятининг пастлигидан далолат беради. Тадкикот гурухларида жигар ва буйракнинг ёндош касалликлари фонида подагра билан оғриган беморлар қонида мочевиначининг энг юқори концентрацияси қайд этилган, бу 1-гурух кўрсаткичидан мос равишда 1,19 ва 1,17 баравар юқори булганлиги қайд этилди. Бу ҳолат мочевиначининг концентрацияси ўсишининг асосий омили сифатида буйрак функциясининг пасайишини кўрсатади.

Жигар функцияси кўрсаткичлари таҳлил қилинганда III-гурух беморларида (подагра қўшилиб келган буйрак ва жигар патологияси) умумий билирубин даражасининг I- ва II-гурухларга нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошганлиги аниқланди (барча таққослашлар учун $p<0,05$; $p_{II-III}<0,001$). Шунга ўхшаш динамика билвосита билирубин даражаси учун ҳам кузатилди, унинг концентрацияси III гуруҳда ҳам сезиларли даражада юқори эди ($p_{I-III}<0,001$; $p_{II-III}<0,001$) (5-жадвал).

5-жадвал

Подагра касаллиги билан касалланган тадкикот гуруҳлардаги беморларнинг кон биохимияси курсаткичлари

Кўрсаткич	Ташхис						p
	I гр. (подагра) (n=34)		II гр. (подагра+буйрак зарарланиши) (n=39)		III гр. (подагра+буйрак +жигар) (n=38)		
	M±KД	95% ИИ	M±KД	95% ИИ	M±KД	95% ИИ	
Билирубин умумий, мкмоль/л	20,3 ±1,4	20,02- 20,58	16,4 ±1,5	16,02- 16,62	25,6 ±1,6	25,11- 26,72	$p_{I-II}<0,001$ $p_{I-III}=0,036$ $p_{II-III}<0,001$
Билирубин боғланган, мкмоль/л	6,3 ±3,0	5,79- 7,02	6,6 ±2,4	5,97- 7,02	6,5 ±2,6	5,76- 6,81	*
Билирубин боғланмаган, мкмоль/л	13,7 ±2,7	13,28- 14,52	9,6 ±2,6	9,23- 10,42	18,5 ±2,8	18,02- 19,24	$p_{I-II}<0,001$ $p_{II-III}<0,001$
АЛТ, бр/л*100	0,4 ±0,2	0,310- 0,416	0,4 ±0,4	0,377- 0,486	0,6 ±0,16	0,527- 0,622	$p_{I-III}=0,076$
АСТ, бр /л*100	0,2 ±0,1	0,200- 0,264	0,2 ±0,13	0,276- 0,301	0,3 ±0,12	0,277- 0,359	$p_{I-III}=0,005$

Изоҳ: КД - кваттилараро диапазон, ИИ - Ишончли интервал, * - кўрсаткичлардаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятсиз ($n>0,05$), АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза

Бундан ташқари, 3-гурухдаги беморларда 1-гурухга нисбатан аланинаминотрансфераза (АЛТ) ва аспартатаминотрансфераза (АСТ) нинг юқори даражасига мойиллик кузатилди (мос равишда $p=0,076$ ва $p=0,005$). Ультратовуш текшируви билан тасдиқланган жигар стеатози мавжудлигини

ҳисобга олган ҳолда, олинган биокимёвий силжишлар ушбу гуруҳда стеатогепатит ривожланишининг юқори эҳтимолини кўрсатиши мумкин. Ушбу маълумотлар йиғиндиси кўшма патология (подагра, буйрак ва жигар зарарланиши) бўлган беморларда метаболик бузилишларнинг оғирлиги ва метаболик синдромнинг оғирлигини кўрсатади.

Липид профили (спектри) ва подагра ўзаро боғлиқдир: подаграли беморларда кўпинча липид алмашинуви бузилиши, масалан, гиперлипидемия (холестерин ва бошқа ёғлар даражасининг ошиши) кузатилади, бу эса ушбу касалликда ички аъзоларда асоратлар ривожланиши хавф даражасини оширади ва касаллик кечишини оғирлаштиради. Шу мақсадда биз уз тадқиқотимизда беморлар липид спекторини баҳоладик ва куйидагиларни аниқладик (6-жадвал)

6-жадвал

Подагра касаллиги билан касалланган тадқиқот гуруҳлардаги беморларнинг липид спектори курсаткичлари

Кўрсаткич	Ташхис						p
	I гр. (подагра) (n=34)		II гр. (подагра+буйрак зарарланиши) (n=39)		III гр. (подагра+буйрак +жигар) (n=38)		
	M±KД	95% ИИ	M±KД	95% ИИ	M±KД	95% ИИ	
УХС, ммол/л	5,782 ±1,11	5,328- 6,051	5,639 ±1,41	5,467- 5,912	6,832 ±1,10	6,537- 6,979	$p_{II-III}=0,033$
ЮЗЛП, ммол/л	0,921 ±0,73	0,867- 0,945	0,910 ±0,72	0,871- 0,944	0,791 ±0,47	0,689- 0,885	*
ПЗЛП, ммол/л	4,352 ±1,34	4,129- 4,497	4,471 ±1,23	4,098- 4,623	4,892 ±1,11	4,753- 5,064	$p_{I-III}=0,063$
ТГ, ммол/л	2,58 ±0,93	2,37- 2,71	2,67 ±0,89	2,39- 2,92	2,845 ±1,06	2,603- 3,08	*
Атерогенлик индекси	4,90 ±1,98	4,75- 5,06	5,03 ±0,96	4,87- 5,28	6,91 ±1,72	6,67- 7,18	$p_{I-III}=0,004$

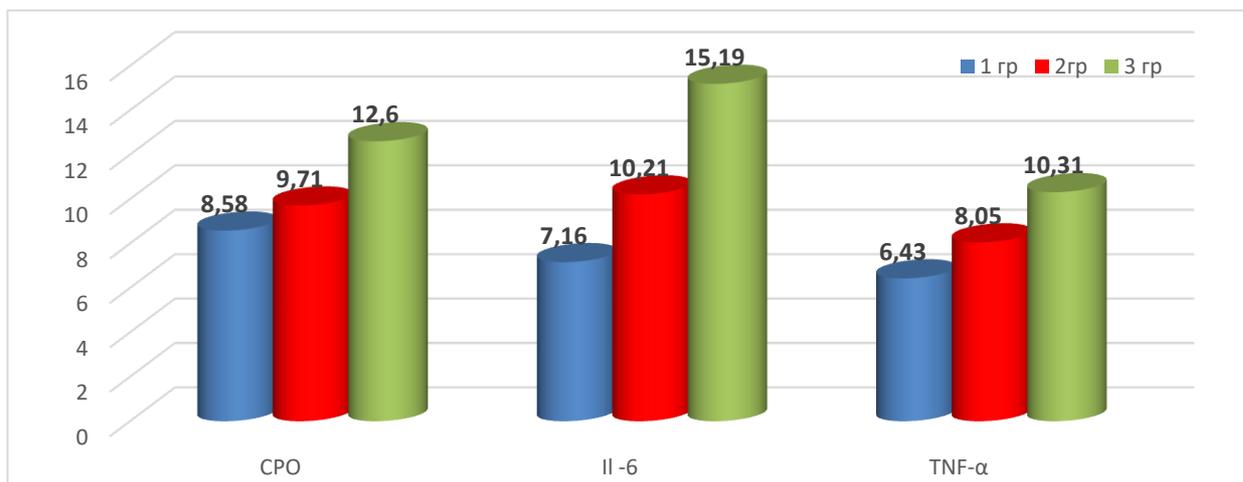
Изоҳ: КД - кваттилараро диапазон, ИИ - Ишончли интервал, * - кўрсаткичлардаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятсиз ($n > 0,05$), УХС – умумий холестерин, ЮЗЛП – юқори зичлик липопротеин, ПЗЛП – паст зичлик липопротеин, ТГ – триглицеридлар

Тадқиқотимизда яллиғланиш курсаткичларини урганиш мақсадида конда СРОни ва иммунологик таҳлиллар учун IL-6, TNF- α олдик.

Яллиғланиш олди цитокинлари даражасининг таҳлили уларнинг концентрациясининг 1-гуруҳдан 3-гуруҳга қараб статистик жиҳатдан сезиларли ижобий ўсиш динамикасини кўрсатди (расм.2). Шундай қилиб, 3-гуруҳда ИЛ-6 даражаси 2- ва 1-гуруҳларга қараганда сезиларли даражада 1,49 баравар ($p_{II-III}=0,027$) ва 2,12 баравар ($p_{I-III}=0,001$) мос равишда юқори эди. Ўсма некрози альфа омили (ЎНО- α) учун ҳам шунга ўхшаш ҳодиса аниқланди. 3-гуруҳдаги беморларда ЎНО- α концентрацияси қийматлари 2 - гуруҳда 28,1% га ($p_{II-III}=0,072$) ва 1-гуруҳда 60,3% га ($p_{I-III}=0,051$) сезиларли даражада ошди. Олинган маълумотлар 3-гуруҳ беморларида яллиғланиш олди каскадининг сезиларли фаоллашувидан далолат беради.

Ушбу маълумотлар подагралли беморларда яллиғланиш омиллари фаоллигининг юқори даражада эканлигини тасдиқлайди. Хулоса қилиб айтганда, ИЛ-6 ва ФНО- α яллиғланиш жараёнининг ошганлигини кўрсатган бўлса-да, тизимидаги яллиғланиш ва яллиғланишга қарши механизмлар ўртасида муайян баланс бузулганлигидан дарак беради.

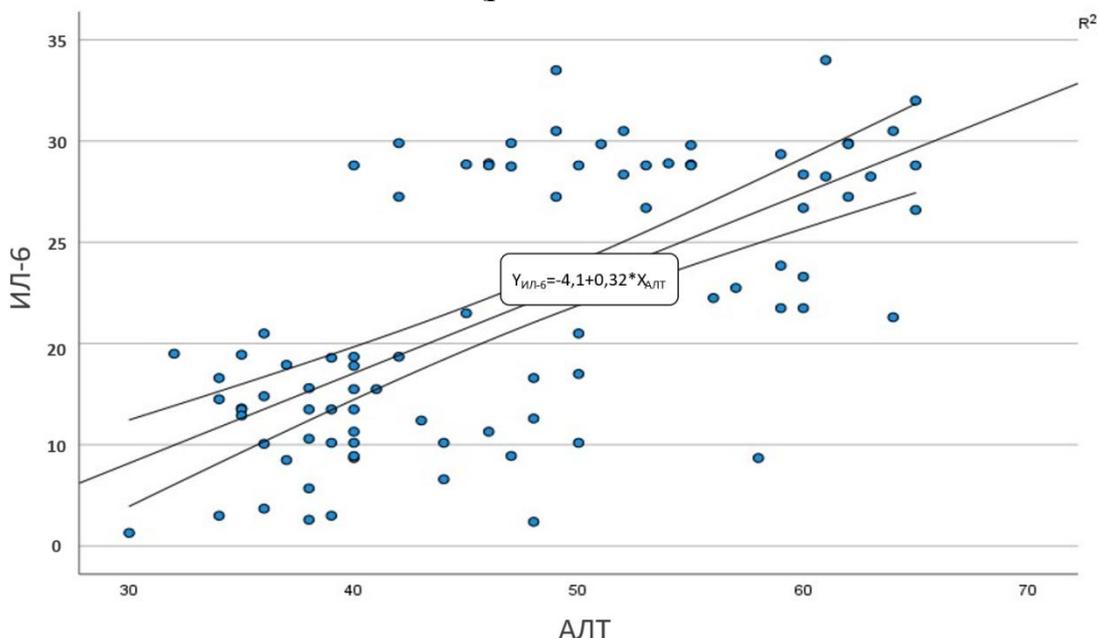
Подагралли беморларда яллиғланиш кўрсаткичларининг (ИЛ-6) қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари қийматларига боғлиқлигини баҳолашда регрессия тенгламалари ҳисоблаб чиқилди.



Расм.2 Подагра билан касалланган гуруҳлардаги беморларда яллиғланиш кўрсаткичлари

$$Y_{\text{ИЛ-6}} = -4,1 + 0,32 * X_{\text{АЛТ}}$$

Олинган боғлиқлик ўртача ($\rho_{\text{АЛТ}} = 0,510$; $p_{\text{АЛТ}} < 0,001$). Регрессион модель ИЛ-6 дисперсиясининг 49,7% ни изоҳлади. Регрессия коэффицентидан келиб чиқиб, қоннинг биокимёвий таҳлили маълумотларига кўра, АЛТ қийматининг 10 Ед/л га ошиши ИЛ-6 нинг 3,2 пг/мл га ошишига олиб келди (расм 3).



Расм. 3 ИЛ-6 нинг қон зардобидаги АЛТ кўрсаткичлари орасида боғлиқлик

3-расмда ИЛ-6 нинг қон зардобдаги АЛТ кўрсаткичи қийматларига боғлиқлигини кўрсатувчи регрессия функциясининг графиги келтирилган.

Бизнинг тадқиқотимизда ультратовуш текшириш усули кўпроқ маълумот берди. У кўпинча подагра билан оғриган беморларнинг 2-чи гурихида 30,7% да ва 3-чи 23,6% уролитиазни аниқлади, бу ерда косача-жом тизимидаги ўзгаришлар 41,02% ва 34,2% да склерозланиш, 28,2% ва 23,6 да кисталар: пиелоктазия, орган паренхимаси ва контурларининг кенгайиши гуруҳларга мос равишда аниқланди. Биринчи гуруҳ беморга текшириш учун УТТ усулида патология аниқланмаган беморлар киритилган эди.

Диссертациянинг **"Буйрак ва жигар функционал бузилишлари билан подаграга генетик мойиллик ассоциацияси"** деб номланган тўртинчи бобида фолат циклини бошқарувчи генлар (MTHFR C677T, MTR A2756G), урат ташувчиларни кодловчи ген (ABCG2 C421A) ва буйрак ва жигар функционал бузилишлари билан подагра ривожланиш хавфи ўртасидаги ассоциациялар таҳлил қилинган.

MTHFR фолат цикли генининг Ala22Val полиморфизмини подагра билан оғриган ва буйрак ва жигар зарарланиши кўринишидаги асоратлари бўлган асосий гуруҳнинг 77 нафар беморларида, шунингдек, назорат гуруҳини ташкил этган 75 нафар соғлом одамларда генотиплаш аллеллар ва генотиплар частоталарининг тақсимланиши кутилган Харди-Вайнберг мувозанати қонунига мос келишини кўрсатди.

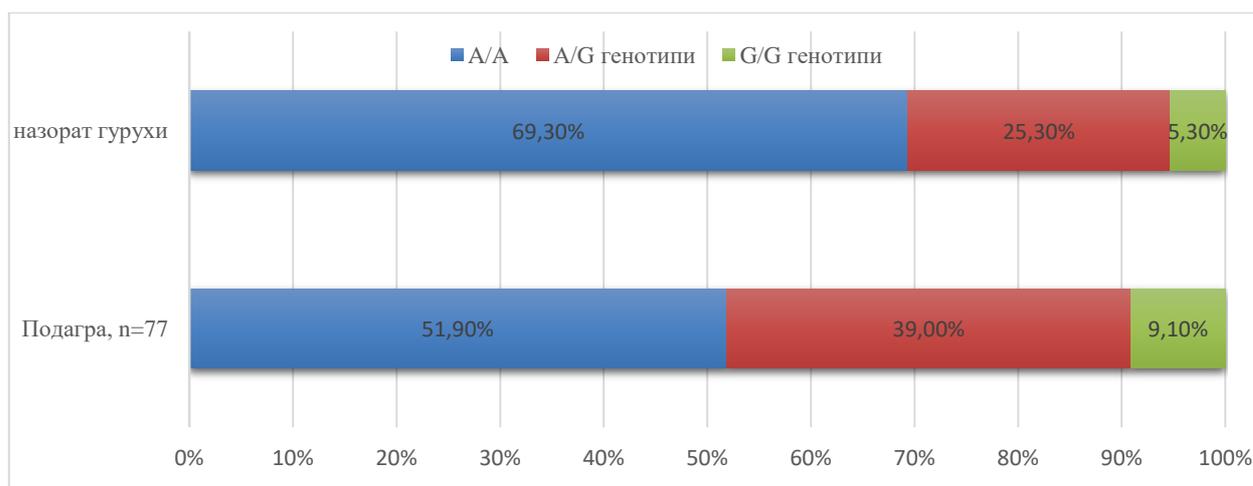
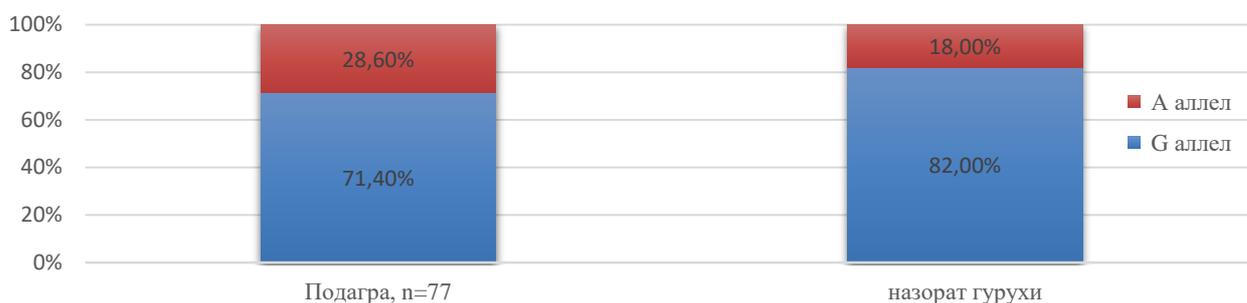
MTHFR фолат цикли гени Ala22Val полиморфизми аллел ва генотипларининг подагра ривожланиши билан ассоциацияси шуни кўрсатдики, подаграли беморларда Val 30,5% минор аллел частотаси назорат гуруҳига нисбатан 23,3% (PP=0,9, 95%СИ=0,58-1,43, OR=0,7, 95%СИ=0,42-1,15), шунингдек, Val/Val даги минор аллел бўйича гомозигот генотип асосий гуруҳдаги беморларда назорат гуруҳига нисбатан 8% (PP=1,6, 95%СИ=0,72-2,11, OR=1,7, 95%СИ=0,6-4,94) 13,0% юқори частотада учрашини кўрсатди. Шуни таъкидлаш керакки, ёввойи ва минор аллеллар, шунингдек, гомозигот ва гетерозигот генотиплар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқ аниқланмади. Худди шундай ҳолат II ва III гуруҳларни ўзаро таққослашда, шунингдек, II ва III гуруҳларни назорат гуруҳи билан таққослашда ҳам кузатилди.

Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, MTHFR генидаги Ala22Val полиморфизмининг беморларимизда подагра ривожланиши билан боғлиқлиги йўқ, бу эса мутант Вал аллелининг катта ёшли аҳолида гиперурекимия ва подагра ривожланишига моил таъсири аниқланган баъзи илмий ишлар маълумотларидан фарқ қилади.

Кейинги босқичда фолатлар метаболизми гени бўлган MTR генида A2756G полиморфизмининг тақсимланиш частотаси аниқланди, бу хужайралар ичида гомотсистеин ва метионин метаболизмида муҳим роль ўйнайди ва шу билан бир қатор метаболик касалликларга мойиллик туғдиради. Ушбу танланмада Ҳайди Вайберг мувозанати кузатилди, бунда

таққослаш гуруҳларида генотипларнинг кузатилган ва кутилган частоталари бўйича фарқлар қайд этилмади.

Соғломларда АА генотипининг частотаси подаграли беморлар гуруҳига (51,9%) нисбатан юқори (69,3%) эканлиги аниқланди ($\chi^2=4,8$, $p=0,05$, $RR=0,7$, $95\%CI=0,41-1,37$, $OR=0,5$ $95\%CI=0,254-0,92$). Шунингдек, назорат гуруҳидаги одамларда А аллелининг частотаси подагра билан оғриган беморларга нисбатан юқори бўлган (асосий гуруҳдаги 71,4% га нисбатан 82,0%, $\chi^2=4,7$, $p=0,05$, $RR=0,9$, $95\%CI=0,56-1,36$, $OR=0,5$, $95\%CI=0,32-0,94$). Ушбу далиллар А ёввойи аллелини подагра касаллигининг олдини олиш учун протектив сифатида тавсифлади (4-расм).



4-расм. MTR генидаги A2756G полиморфизмининг подагра билан касалланган беморлар гуруҳида (I гуруҳ) ва назорат гуруҳида учраш частотаси

Подагра билан оғриган беморларда G минор аллелининг учраш частотаси назорат гуруҳидаги 18,0% га нисбатан 28,6% юқори бўлган ($\chi^2=4,7$, $p=0,05$, $RR=1,1$, $95\%CI=0,61-2,15$, $OR=1,8$, $95\%CI=1,06-3,13$), бу подагра ривожланишида ушбу генотипнинг мойиллик таъсири кўрсаткичидир.

MTR гени A2756G полиморфизмининг подагра ва буйрак патологияси бўлган гуруҳларда (II гуруҳ) ва подагра ва буйрак ва жигар патологияси бўлган гуруҳларда (III гуруҳ) учраш частоталарини таққослаш, шунингдек, II гуруҳни назорат гуруҳи билан таққослаш частоталарда статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатмади. Шу билан бирга, жигар ва буйрак шикастланиши бўлган гуруҳ (III гуруҳ) ва назорат гуруҳи

ўртасидаги частоталар таққосланганда, подагра билан оғриган III гуруҳ беморларида G минор аллелининг частотаси сезиларли даражада устунлик қилди - 32,9% (назоратда 18,0%; $2=6,3$, $p=0,03$, $RR=1,2$, $95\%CI=0,71-2,11$, $OR=2,2$, $95\%CI=1,19-4,18$).

Мутант G/G аллели бўйича гомозиготали генотип ва минор A/G аллели мавжуд бўлган гетерозиготали генотип ҳам буйрак ва жигар зарарланиши бўлган беморлар гуруҳида устунлик қилди (7-жадвал).

7-жадвал

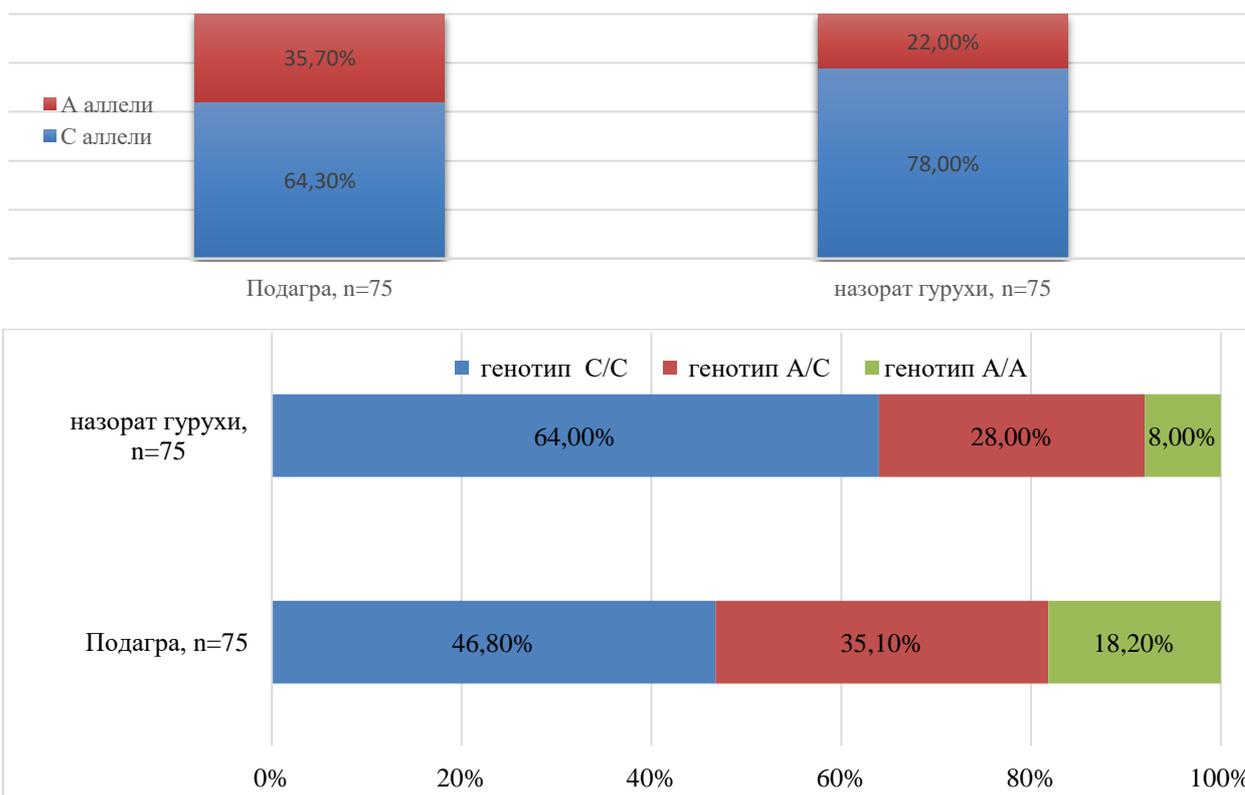
МТР генидаги A2756G полиморфизмининг буйрак ва жигар шикастланиши бўлган подаграли беморлар гуруҳларида (III гуруҳ) ва назорат гуруҳида учраш частотаси

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	III гуруҳ		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
A	51	67,1	123	82,0	6,3	0,03	0,8	0,4 - 1,67	2,2	1,19 - 4,18
G	25	32,9	27	18,0	6,3	0,03	1,2	0,71 - 2,11	2,2	1,19 - 4,18
A/A	18	47,4	52	69,3	5,2	0,03	0,7	0,25 - 1,86	2,5	1,124-5,613
A/G	15	39,5	19	25,3	2,4	0,20	1,6	0,57 - 4,24	1,9	0,84 - 4,4
G/G	5	13,2	4	5,3	2,1	0,20	2,5	0,69 - 8,8	2,7	0,71 - 10,23

III гуруҳдаги беморларда мутант G аллелини ўз ичига олган генотипларнинг умумий учраш частотаси 52,7% ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса намоён бўлиш частотаси 2 баравар паст эди - 30,6% ($2=5,162$, $p=0,02$, $OR=2,512$, $95\%CI=1,124-5,613$). Олинган маълумотлар кичик G аллелининг подагра пайдо бўлишида буйрак ва жигарнинг кўшма шикастланиши кўринишидаги асоратларнинг ривожланиши билан боғлиқлигини кўрсатади.

Подагра билан оғриган беморларда урат ташувчи ABCG2 генидаги C421A полиморфизми частоталарини соғлом одамлар кўрсаткичлари билан таққослаш шуни кўрсатдики, подагра билан оғриган беморлар гуруҳида генотипларнинг кузатилган ва кутилган частоталари ўртасида сезиларли фарқлар мавжуд бўлиб, бу популяция динамикасининг ABCG2 генидаги C421A полиморфизмига таъсирини кўрсатади.

Подагра билан оғриган беморларда ABCG2 генидаги C421A полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини таққослашда мутант A аллелининг частотаси бўйича сезиларли фарқ аниқланди, бу подагра билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан устунлик қилди (назорат гуруҳида 35,7% ва 22,0%; $2=6,9$, $p=0,01$, $RR=1,2$, $95\%CI=0,68-2,17$, $OR=2,0$, $95\%CI=1,19-3,26$). Шунингдек, гомозиготали A/A генотиби ҳам подагра билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан 2 баравар кўп учради (назорат гуруҳида 18,2% ва 8,0%; $2=3,4$, $p=0,10$, $RR=2,3$, $95\%CI=1,17-4,41$, $OR=2,6$, $95\%CI=0,95-6,88$). Ушбу кўрсаткичлар подагра ва ГУ ривожланишида мутант A аллелининг мойиллик ролини боғлаш имконини беради (5-расм). II ва III гуруҳлар ўртасидаги қиёсий тавсиф ABCG2 генида аллеллар ва генотиплар частотасида фарқ йўқлигини кўрсатди.



5-расм. Подagra билан оғриган беморлар гуруҳида (I гуруҳ) ва назорат гуруҳида ABCG2 генидаги C421A полиморфизмининг частотаси

II гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасидаги қиёсий тавсиф шуни кўрсатдики, подagra ривожланишининг A мутант аллелини ташиш билан боғлиқлиги кузатилди (назорат гуруҳида 37,2% ва 22,0%; $\chi^2=6,0$, $p=0,03$, $RR=1,2$, $95\%CI=0,76-2,04$, $OR=2,1$, $95\%CI=1,16-3,8$). Мутант A аллелини ўз ичига олган генотипларнинг умумий частотаси, шу жумладан гетерозигот C/A генотипининг частотаси подagra ва буйрак патологияси бўлган беморларда 56,4% ни, назорат гуруҳида 36,0% ни ташкил этди ($\chi^2=4,361$, $p=0,037$, $OR=2,3$, $95\%CI=1,045-5,065$) (8-жадвал).

8-жадвал

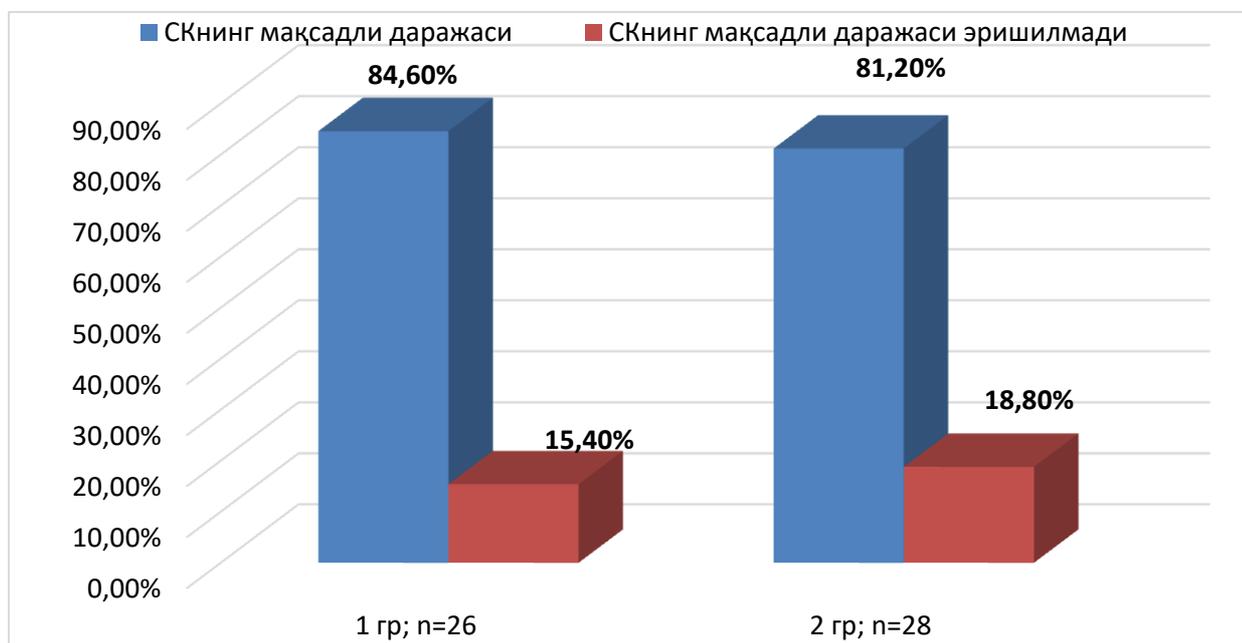
Подagra ва буйрак патологияси билан оғриган беморлар гуруҳида (II гуруҳ) ва назорат гуруҳида ABCG2 генидаги C421A полиморфизмининг частотаси

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	II гуруҳ		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
C	49	62,8	117	78,0	6,0	0,03	0,8	0,4 - 1,61	0,5	0,26 - 0,86
A	29	37,2	33	22,0	6,0	0,03	1,2	0,76 - 2,04	2,1	1,16 - 3,8
C/C	17	43,6	48	64,0	4,4	0,05	0,7	0,25 - 1,86	0,4	0,2 - 0,95
C/A	15	38,5	21	28,0	1,3	0,30	1,4	0,51 - 3,73	1,6	0,71 - 3,63
A/A	7	17,9	6	8,0	2,5	0,20	2,2	0,72 - 6,98	2,5	0,8 - 7,87

Шундай қилиб, ABCG2 генининг С421А полиморфизмининг мутант А аллели подагра ривожланишига моил бўлган, бунда ушбу аллел ва генотипларнинг ташувчанлик частотаси фақат буйрак патологияси билан асоратланган подагралли беморларда сезиларли даражада тез-тез учраган, яъни ген фақат гиперурикемия фониди буйрак асоратларини назарда тутган. Бунда С аллели ва С/С генотипининг подагра ва унинг асоратлари ривожланишининг олдини олишдаги протектив роли қайд этилди.

Гиперурикемия сурункали буйрак касаллигининг ривожланишига ҳисса қўшиши маълум. АСР (Америка Ревматология коллежи) ва EULAR (Эвропа ревматология ассоциациялари альянси) нинг сўнгги кўрсатмалари касалликни даволашнинг янги стратегиясини тақдим этади, гиперурикемия терапиясини мақсадли қон зардобидаги сийдик кислотаси даражасига эришиш ва подагранинг тўлиқ ремиссиясига эришишнинг ягона йўли сифатида биринчи ўринга қўяди. FOCUS тадқиқоти тахминий КФТнинг барқарорлашиши ёки ортиши қон зардобидаги сийдик кислота (СК) даражасига тесқари боғлиқлигини кўрсатди. СК даражасининг 1 мг/дЛ га камайиши тахминий КФТнинг 1 мл/мин га ошишига олиб келди.

Фебуксостатни қабул қилган беморларнинг гуруҳларини мониторинг қилганда, мақсадли сийдик кислотаси даражаси 1-гуруҳдаги 26 беморнинг 22 тасида (84,6%) кузатилганлигини аниқладик. 2-гуруҳда буйрак функцияси бузилган беморларда 28 беморнинг 23 тасида (82,1%) кузатилган, яъни самарадорлик даражаси иккала гуруҳда ҳам бир хил эди (расм 6).



6-расм. Таққослаш гуруҳларида мақсадли СК даражасига эришиш частотаси

Подагра ва буйрак функцияси бузилган беморлар гуруҳида қон креатининининг сезиларли даражада пасайиши кузатилди, бу $119,62 \pm 12,6$ мкмол/Л дан $87,96 \pm 9,3$ мкмол/л гача, бу статистик аҳамиятга эга ($p < 0,04$). 1-гуруҳдаги беморларда креатинин даражаси бироз пасайган, аммо сезиларли фарқ кўрсатмаган. Шундай қилиб, иккала гуруҳда ҳам ижобий таъсир кузатилди.

Таққосланган гуруҳлардаги беморларда қон ва сийдикнинг биокимёвий кўрсаткичлари динамикаси фебуксостатни қўллашдан олдин ва 6 ойдан кейин

Кўрсаткичлар	1 гуруҳ (n=26)		2 гуруҳ (n=28)	
	Даволашгача	Даволашдан кейин	Даволашгача	Даволашдан кейин
Сийдик кислотаси (қонида) мкмоль/л	405,79±55,9	289,91±10,1 p=0,04	402,39±19,77	296,33±9,88 p<0,001
Сийдик кислотаси (сийдикда) ммоль/сут	6,84±0,34	5,51±0,28 p=0,004	3,9±0,18	5,09±0,53 p=0,03
Креатинин, мкмоль/л	93,5±16,2	87,5±10,3	119,62±12,6	87,96±9,3 p=0,04
Сийдикчил, моль/л	7,6±1,43	7,03±0,87	8,51±1,08	7,11±0,67
Қолдиқ азот, ммоль/л	19,7±2,2	18,62±0,96	23,0±1,9	18,12±0,87 p=0,02
КФТ (Кокрофт-Голт), мл/мин/1,73м ²	96,56±1,46	98,13±1,12	67,68±2,33	88,41±1,03 p<0,001

Изох: n - даволашдан олдинги қийматлар билан фарқнинг аҳамияти

Энг муҳим топилма фебуксостатни қўллашдан кейин коптокчалар фильтрация тезлигининг ўзгариши эди (9-жадвал). Буйрак функсияси сақланиб қолган подагра билан оғриган беморларда коптокчалар фильтрация тезлигининг $96,56 \pm 1,46$ мл/мин/1,73 м² дан $98,13 \pm 1,12$ мл/мин/1,73 м² гача кўтарилиш тенденцияси кузатилди. Буйрак функсияси пасайган (КФТ 30-60 мл / мин / 1,73 м²) ва подагра билан оғриган беморларда КФТ даражаси $67,68 \pm 2,33$ мл/мин/1,73 м² дан $88,41 \pm 1,03$ мл/мин/1,73 м² гача сезиларли даражада яхшиланди ва статистик фарқ бор эди (p<0,001).

Қоннинг биохимик таҳлилида умумий билирубин даражаси 6 ойлик фебуксостатни қўллашдан кейин камайди, бу кўрсаткичнинг статистик пасайиши 2-гуруҳда қайд этилган ($25,6 \pm 0,48$ мкмол/л дан $23,2 \pm 0,36$ мкмол/л гача; p<0,01). Боғланган ва эркин билирубин даражаси ҳам пасайган, буйрак функсияси бузилган беморларда эркин билирубин даражасининг статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайиши қайд этилган ($18,52 \pm 0,55$ мкмол/л дан $16,23 \pm 0,48$ мкмол/л гача; p<0,02)/ Аминотрансфераза даражаси иккала гуруҳда ҳам пасайиш тенденциясига эга.

1-гуруҳдаги беморларда дастлаб нормал ўртача АЛТ ($0,44 \pm 0,05$ бр*100) ва АСТ ($0,38 \pm 0,02$ бр*100) даражасида пасайиш кузатилди. Подагра ва буйрак функсияси бузилган беморларда АЛТ нинг патологик даражасида сезиларли пасайиш кузатилди ($0,62 \pm 0,06$ бр * 100 дан $0,57 \pm 0,05$ бр * 100 гача), лекин у ҳеч қачон нормал қийматларга этиб бормади ва статистик фарқлар йўқ эди. Шунингдек, 2-гуруҳдаги беморларда АСТ кўрсаткичларининг яхшиланиши қайд этилди ($0,32 \pm 0,02$ бр * 100 дан $0,30 \pm 0,03$ бр * 100 гача). Шундай қилиб, подаграни комплекс даволашда фебуксостатни қўллаш жигарнинг функционал ҳолатининг ёмонлашишига

олиб келмади; Олинган маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, ҳар иккала гуруҳда ҳам умумий метаболизмнинг яхшиланиши, қон МС нинг нормаллашиши фонида қон босимининг пасайиши ҳисобига ижобий таъсир кузатилган ва липид алмашинуви кўрсаткичларининг ижобий тендентсияси ҳам қайд этилган.

Фебуксостатнинг ҳаракатларидан бири унинг антиоксидант хусусиятлари бўлиб, реактив кислород турларини ишлаб чиқаришни камайтиради. Оксидланиш стресси яллиғланиш жараёнларини ва яллиғланишга қарши ситокинларнинг, шу жумладан интерлейкинларнинг секрециясини қўзғатувчи асосий омил ҳисобланади.

Препарат апоптознинг интенсивлигини пасайтиради, бу яллиғланишни тартибга солишда ҳам муҳим бўлиши мумкин, чунки апоптоз иммунитетга таъсир қилувчи сигнализация молекулаларининг чиқиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Кўшимчаларнинг яллиғланишини камайтириш, оғриқни камайтириш ва подагра хуружлари давомийлигини камайтириш билан бирга сийдик параметрларининг яхшиланиши кузатилди. Скорлаш тизими ёрдамида баҳоланган қўшма оғриқлар иккала гуруҳда статистик аҳамиятга эга бўлган ҳолда камайди. Биринчи гуруҳда $3,28 \pm 0,22$ балл бўлган бошланғич оғриқ кўрсаткичи, фебуксостатни қўллашдан 6 ой ўтгач, оғриқ $1,72 \pm 0,16$ баллгача камайди ($p=0,01$). Шунингдек, асоратланган подагра билан оғриган беморларда бўғимларда оғриқнинг сезиларли даражада пасайиши $3,30 \pm 0,34$ баллдан $1,85 \pm 0,23$ баллгача кузатилди ($p=0,01$).

Шундай қилиб, буйраклар шикастланган беморлар гуруҳида қон оксигени даражаси сезиларли даражада камайди; агар даволашдан олдин микроалбуминурия тахминан $68,12 \pm 2,33$ бўлса, фебуксостатни қўллашдан 6 ой ўтгач, сийдикда альбуминнинг ўртача даражаси $43,4 \pm 1,9$ ни ташкил этди. Бу ҳақиқат жуда муҳим, чунки КФТ билан бирга микроалбуминурия даражаси буйракларнинг функционал ҳолатининг бузилишини тавсифлайди ва сурункали буйрак касаллиги ривожланишининг далилидир.

Сийдикда сийдик кислотаси кристалларининг мавжудлиги (уратурия) таққослаш гуруҳларида сезиларли даражада пасайиш тендентсиясига эга. Биринчи гуруҳда уратурия билан касалланиш $96,1\%$ дан $19,2\%$ гача ($p>0,01$) ва иккинчи гуруҳда 100% дан $10,7\%$ гача ($p>0,01$) камайди.

Шундай қилиб, фебуксостат буйрак фаолияти бузилган беморларда самарали бўлиб, асоратланмаган подагра гуруҳидаги $84,6\%$ беморларга нисбатан $81,2\%$ да қон зардобидидаги сийдик кислотасининг мақсадли даражасига эришилди. Буйраклар функцияси пасайган беморларда $56,5\%$ ҳолатда фебуксостат дозасини суткасига 120 мг гача ошириш талаб этилди, шу фонда КФТ ошиши кузатилди, бу буйраклар функцияси ва фебуксостатнинг нефропротектив салоҳияти барқарорлашганлигидан далолат беради. Нефропротектив таъсир сийдикда оксил миқдорини сезиларли статистик пасайиши билан тасдиқланган, бу буйрак функциясининг яхшиланишини кўрсатади. Жигар касалликлари бўлган

беморларда фебуксостат дозасини коррекция қилиш талаб этилмади, аминотрансфераза даражасида ижобий ўзгаришлар кузатилди. Фебуксостатни қўллаш АҚБ даражасига ижобий таъсир кўрсатади ва шу билан подагралли беморларда юрак-қон томир асоратлари ривожланиш хавфини камайтиради, бу липид алмашинуви кўрсаткичларининг ижобий динамикаси билан намоён бўлади. Бу тизимли яллиғланишнинг камайишига ёрдам берди, иккала гуруҳда ҳам яллиғланишга қарши интерлейкинлар ва СРОнинг сезиларли даражада пасайиши билан бирга кечди. Шунингдек, сийдикда уратурия, лейкоцитурия ва эритроцитурия даражасининг пасайиши фонида сийдик йўлларида яллиғланиш реакциясининг камайиши кузатилди. Подагра билан оғриган беморларда фебуксостатни қўллаш ноўя таъсирларсиз урат даражасини пасайтирадиган узлуксиз терапия олиш имконини берди. Фебуксостат қонда сийдик кислотаси даражасини пасайтирадиган терапия учун самарали танлов препарати ҳисобланади. Уни буйрак ва жигар зарарланишлари мавжуд подагралли беморларда қўллаш айниқса долзарбдир.

ХУЛОСАЛАР

«Подагра билан оғриган беморларда жигар ва буйрак функционал ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари» мавзусидаги диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқот натижасида қуйидаги хулосалар шакиллантирилди:

1. Тадқиқот гуруҳларида эркаклар улиши устунлиги 89,2% аниқланган. Беморларнинг ўртача ёши $55,9 \pm 8$ ёшни (29 ёшдан 65 ёшгача) ташкил этди. Касаллик бошланишидаги беморларнинг ўртача ёши $44,8 \pm 8$ ёш булган. Беморлар 53 нафариди (47,7%) рецидивланувчи артрит ва 58 (52,3 %) ҳолатда сурункали артрит белгилари аниқланди. Беморлар орасида 35,1% да буйрак касалликлари, 26,1 % жигар ва буйракларни биргаликда зарарланиши, ҳамда изоляцияланган жигар зарарланиши 8,1% ҳолатларда учраши аниқланди.

2. Ўтказилган тадқиқотлар таҳлил шуни курсатдики, 61,2 % беморларда буйракларни алоҳида ёки қушма зарарланиши булиб, 16,1% нефролитиаз, 57,3% сийдик кислотали диатез, 17,6 % буйрак кисталари аниқланган. Касалликнинг сурункали турида қайталанувчи шаклига нисбатан макрогематурия (30,7%) кузатилган, яъни 9,7 баробар купрок аниқланган. Худди шундай белдаги оғриқ белгисидан ташқари ҳамма белгилар: дизурия, сийдик тош касаллиги ва артериал гипертензия кўпроқ учраганлиги ҳам аниқланган. Жигар зарарланиши билан кечувчи подагранинг сурункали турида кунгил айниш (60%), иштиахасизлик (75%), ич котиш (55%), корин дам булиши (85%) кабилар учраган ва у қайталанувчи шаклига нисбатан бир неча баробарига юқорилиги аниқланган.

3. Текширувларимиз натижасига кўра мутант Val аллелининг частотаси ва MTHFR генининг Val/Val генотиби подагра билан оғриган беморлар гуруҳида устун бўлишига қарамай, MTHFR генидаги Ala22Val полиморфизмининг бизнинг беморларда подагра ривожланиши билан ҳеч қандай алоқаси йуқлигини кўрсатди. MTR генининг A2756G полиморфизмининг частоталарини таққослаш G мутант аллелининг подагра ривожланишидаги ролини исботлади, буйраклар ва жигар касалликлари бўлган беморларда унинг юқори частотаси қайд этилган; яъни мутант G аллели бор беморлар касаллик ривожланишига мойил бўлади. ABSG2 генининг C421A полиморфизмини ўрганишда мутант аллел A подагра ривожланишига мойил бўлган ва буйрак патологияси билан касалланган беморларда бу аллел ва генотипларни юқори частотаси аниқланди.

4. Подагра билан оғриган беморларда фебуксостатни қўллаш ноўя таъсирларсиз доимий равишда уратни камайтирадиган терапияни олиш имконини берди ва қон зардобидидаги сийдик кислотасининг мақсадли даражасига эришилди, дори дозасини кунига 120 мг гача ошириш фонидида КФТ нинг кўпайиши қайд этилган. Нефропротектив таъсир сийдикда альбуминининг сезиларли статистик камайиши билан тасдиқланган, жигар касаллиги бўлган беморларда аминотрансфераза даражасида ижобий ўзгаришлар кузатилди. Фебуксостатни қўллаш қон босими даражасига ижобий таъсир кўрсатиши, юрак-қон томир асоратлари ривожланиш хавфини ва тизимли яллиғланишни камайтириши асосланган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 ПРИ САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

КАРИМОВ АЗИЗЖОН ХАМРОКУЛОВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ И
ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Самарканд-2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций за № B2023.3.PhD/Tib3748

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета (www.sammu.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Научный руководитель: **Шодиккулова Гуландом Зикрияевна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Абдуллаев Равшанбек Бабажанович**
доктор медицинских наук, профессор
Набиева Дилдора Абдумаликовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___»_____2026г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 при Самаркандском государственном медицинском университете. (Адрес: 140100, г. Самарканд, улица М.Улугбека, дом 70 А, Центр многопрофильной специализированной детской хирургии СамГМУ Тел./факс: (+99866) 233-58-92, +99866-233-79-03; e-mail: shodikulovagulandom@gmail.com).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского университета (зарегистрирована за №_____). Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, дом 18 Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Автореферат диссертации разослан «_____»_____ 2026 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от " _____ " _____ 2026 г.).

А.М. Шамсиев

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Т. Раббимова

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Ж.О. Атакулов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Сегодня интерес к проблеме подагры обусловлен высокой распространенностью и тенденцией быстрого роста среди мужчин и женщин трудоспособного возраста. Согласно результатам многочисленных исследований, "...около 1% мужчин среднего возраста во всем мире страдают подагрой... уровень заболеваемости подагрой за последние 30 лет увеличился в 2 раза¹". В настоящее время раннее выявление нарушений в почках и печени у больных подагрой и назначение лечения с учетом патогенетических аспектов для предотвращения осложнений заболевания, снижение числа рецидивов заболевания является одной из проблем, требующих решения не только у ревматолога, но и в нефрологии и гастроэнтерологии.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на раннюю диагностику коморбидных поражений при подагре, выявление факторов, вызывающих заболевание, определение роли генетической предрасположенности в патогенезе заболевания, совершенствование методов лечения и профилактики. В связи с этим особое значение приобретает изучение распространенности поражений почек и печени при подагре, их факторов риска, уровня мочевой кислоты в крови, частоты встречаемости генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионин-синтазы (MTR) при поражениях почек и печени, определение качества жизни пациентов, а также проведение научных исследований, направленных на внедрение эффективных методов лечения в практику.

Перед системой здравоохранения нашей страны поставлен ряд задач, направленных на повышение качества медицинских услуг, оказываемых населению, и приведение их в соответствие с мировыми стандартами, в том числе на сохранение здоровья людей, раннюю диагностику встречающихся у них заболеваний и снижение их осложнений. В связи с этим определены такие задачи по коренному совершенствованию системы здравоохранения, как "повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажной службы, поддержка здорового образа жизни, профилактика и эффективная диагностика заболеваний..."² Исходя из этих задач, определение частоты и особенностей поражения печени и почек при подагре, анализ их факторов риска, определение взаимосвязи особенностей со стадиями заболевания, изучение генетической предрасположенности, оценка функционального состояния печени и почек позволяет снизить инвалидность и повысить качество жизни в результате осложнений заболевания за счет совершенствования медикаментозных и немедикаментозных методов лечения.

¹ Dehlin, M., Jacobsson, L. & Roddy, E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 16, 380–390 (2020).

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28.01.2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы».

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан No УП-60 от 28 января 2022 года "О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы," No УП-5590 от 7 декабря 2018 года "О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан," Постановлении Президента Республики Узбекистан No ПП-5199 от 29 июля 2021 года "О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения," а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Исследовательская работа направлена на развитие науки и технологий в нашей республике VI. Выполнено в соответствии с приоритетными направлениями "Медицина и фармакология."

Степень изученности проблемы. Интерес к проблеме подагры обусловлен высокой распространенностью и тенденцией быстрого роста среди мужчин и женщин трудоспособного возраста. В настоящее время считается, что подагра является причиной полиморбидной патологии, связанной с артериальной гипертензией, ожирением, нарушением углеводного обмена, дислипидемией, что приводит к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, которые являются наиболее частой причиной смерти людей на Земле (Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р. и др., 2017). Каждый день появляются новые факты о роли мочевой кислоты в иницировании эндотелиальной дисфункции, окислительном стрессе, воспалительно-сосудистых факторах перестройки миокарда и основных возбудителях атеросклероза. Клинически подагра характеризуется возникновением рецидивирующих острых артритов и тофусов. Это заболевание чаще встречается у мужчин. Однако в последнее время мы наблюдаем распространение среди женщин. В качестве лечения применяются препараты, влияющие на патогенетические механизмы подагры. (Prasad M., Hermann J. et al., 2021). Рост заболеваемости подагрой среди молодёжи связан с высокой распространённостью экологических факторов, связанных с подагрой, и генетический аспект между этиологией и патогенезом заболевания мало изучен.

Отмечается, что в России гиперурикемия выявляется у 4-12% населения, но подагра диагностируется у 0,1% населения. В Евразии и Америке заболеваемость подагрой составляет 2% людей, а среди мужчин старше 50-60 лет - 4-6%. (Дзяк, Г.В. и др., 2020). В связи с этим, в последние десятилетия проводится поиск генов, ассоциированных с риском развития гиперурикемии и подагры, изучается влияние генетических факторов на регуляцию синтеза и выведения ХК. Основными причинами нарушения метаболизма фолатов являются генетические дефекты основных ферментов фолатного цикла - метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), метионин-синтазы (МТР) и метионин-синтазы-редуктазы (МТРР). МТНFR является ключевым ферментом фолатного цикла, регулирующим ремитирование гомоцистеина и метаболизм. Ген МТНFR расположен в правом коротком плече первой хромосомы (1p36.3). Ген МТНFR имеет два локуса. Наиболее изученный цитозин (С) замещается тимидином (Т) в позиции 4, относящейся к 677-экзону, что приводит к

замещению аминокислотного остатка аланина валиновым остатком в месте связывания с фолатом. Такой полиморфизм MTHFR обозначается C677T. Вторым изученным вариантом полиморфизма гена MTHFR является замещение нуклеотида аденина (A) цитозином (C) в положении 1298 (Кушнаренко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведев Т.А.2020).

Встречаемость, распространенность и течение подагры в нашей стране существенно не отличаются от других регионов, в настоящее время заболеваемость подагрой составляет 3 случая на 1000 человек, мужчины заболевают подагрой примерно в 20 раз чаще, чем женщины. Однако в последние годы наблюдается рост заболеваемости подагрой у женщин, а после 50 лет разница между полами имеет тенденцию к снижению (Аляви А.Л. 2020, Набиева Д.А. 2024). В нашей республике проведен ряд исследований, посвященных проблемам изменения сердечно-сосудистой системы и метаболического синдрома при подагре (Каюмов У.К. 2019, Ташкенбаева Э.Н. 2023). Изучены молекулярно-генетические факторы развития подагры у женщин, поиск специфических генов, вызывающих заболевание, а также их связь с риском развития подагры (Набиева Д.А. 2024).

Несмотря на то, что в последние годы большое внимание уделяется изучению подагры, мало внимания уделяется клиническим, лабораторным и инструментальным признакам поражения почек и печени, тяжести основного заболевания и сопутствующим заболеваниям. Исходя из вышеизложенного, необходимо совершенствовать принципы профилактики подагры, ранней диагностики и лечения коморбидных состояний и разработать.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета в рамках темы No ПЗ 01980006703 "Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики" (2021-2024 гг.).

Целью исследования разработка специальных дифференцированных подходов к профилактике и лечению подагры у больных на основе оценки функционального состояния печени и почек.

Задачи исследования:

определить особенности суставного синдрома в зависимости от клинического течения и тяжести подагры, частоты встречаемости факторов риска, предрасполагающих к развитию заболевания и оценить функциональное состояние суставов, на основе анализа результатов специальных опросников;

оценить функциональное состояние почек и печени при подагре, осуществить раннюю диагностику изменений в них и определить связь со стадиями заболевания;

проанализировать частоту встречаемости и взаимосвязи генов, регулирующих фолатный цикл (MTHFR S677T, MTR A27560) и гена, кодирующего носительство урат (ABCG2 C421A) у пациентов с структурно-функциональными нарушениями печени и почек при подагре;

оценить эффективность уроснижающей терапии путем оценки функционального состояния печени и почек при подагре и разработать специальные дифференцированные подходы профилактики и лечения заболевания.

Объектом исследования стали 111 пациентов с диагнозом подагра, проходивших лечение в отделениях терапии и кардиоревматологии клинической больницы Джизакского и Самаркандского городских медицинских объединений за 2022-2024 гг.

Предметом исследования были периферическая кровь и сыворотка крови пациентов, взятых для общеклинических, лабораторных, биохимических и генетических исследований.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, лабораторные, биохимические, генетические (гены, регулирующие фолатный цикл (MTHFR S677T, MTR A27560) и ген, кодирующий носительство урат (ABCG2 C421A)), инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, что у больных подагрой с патологией печени и хронической болезнью почек количество пораженных суставов и индекс тяжести заболевания выше, чем у больных без них;

доказано, на основе сравнения частот встречаемости полиморфизма A2756G гена MTR у больных подагрой с изменениями со стороны почек и печени, что носительство мутантного аллеля G предрасполагает к развитию коморбидной патологии на фоне подагры;

установлено, что носители мутантного аллеля A предрасположены к развитию подагры и этот аллель достоверно чаще встречается преимущественно у пациентов с патологией почек, при изучении полиморфизма C421A гена ABCG2 при подагре.

выявлена высокая эффективность стратифицированного метода терапии, положительно влияющего на клинико-лабораторные и функциональные показатели лечения у больных подагрой с патологией печени и почек.

Практический результат исследования заключается в следующем:

разработан и внедрен в практику комплекс мероприятий, направленных на проведение исследований с целью раннего выявления и лечения изменений в почках и печени у пациентов при диагностике подагры;

обоснована целесообразность учета этих клинических симптомов заболевания при выявлении признаков коморбидных состояний у больных подагрой;

разработаны дополнительные диагностические критерии на основе изучения генов, регулирующих фолатный цикл (MTHFR S677T, MTR A27560) и генов, кодирующих носительство урат (ABCG2C421A) у больных подагрой с структурно-функциональными нарушениями печени и почек;

разработаны и внедрены в практику рекомендации и предложения по ведению и лечению больных подагрой с учетом функционального состояния печени и почек.

Достоверность результатов исследования. Теоретические подходы и методы, использованные в исследовании, методологическая правильность

проведенных исследований, подбор достаточного количества пациентов, современность использованных методов, дополняющие друг друга клинико-лабораторные, генетические, инструментальные и статистические методы исследования, специфичность мер, направленных на оценку структурно-функционального состояния печени, почек при подагре и совершенствование метода лечения, сопоставление с международным и отечественным опытом, заключение, полученные результаты подтверждены компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется выявлением патогенетических механизмов путем оценки структурно-функционального состояния печени, почек у больных подагрой, ранней диагностикой и выбором дифференцированного лечения на основе молекулярно-генетического анализа распределения аллельных и генотипических вариантов генов MTHFR S677T, MTR A2756G, ABCG2 C421A.

Практическая значимость результатов исследования объясняется выбором индивидуализированного метода лечения, профилактикой рецидивов и осложнений, а также значительным улучшением качества жизни пациентов путем оценки структурно-функционального состояния печени и почек при подагре.

Внедрение результатов исследования. Научные результаты, полученные по особенностям функционального состояния печени и почек у больных подагрой, внедрены согласно заключению Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 17 ноября 2025 г. № 29/10):

первая научная новизна: установлено, что у больных подагрой с патологией печени и ХБП количество пораженных суставов и индекс тяжести заболевания также выше, чем у больных без этих заболеваний, и предложения по ним включены в содержание методических рекомендаций "Алгоритм оценки состояния печени и почек у больных подагрой," утвержденных Ученым советом Самаркандского государственного медицинского университета № 11 от 25 июня 2025 года. Данное предложение внедрено в клиническую практику Самаркандским областным многопрофильным медицинским центром приказом № 351-У от 18 сентября 2025 года, Джизакским областным многопрофильным медицинским центром приказом № 49 от 17 сентября 2025 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17 ноября 2025 г. № 29/10). Социальная эффективность. На основании результатов исследования создана возможность раннего выявления и прогнозирования тяжелого течения поражения почек и печени у больных подагрой. Экономическая эффективность: в результате ранней диагностики заболевания удалось предотвратить как минимум три госпитализации и амбулаторное лечение за счет продления периода ремиссии у одного пациента. Если считать, что на каждого больного лечение в стационаре в среднем стоит 180 000 сумов в день, то на одного больного сэкономлено 401499 сумов.

вторая научная новизна: сравнение частот встречаемости полиморфизма A2756G гена MTR у пациентов с почечными и печеночными осложнениями подагры доказало, что носительство мутантного аллеля G в развитии процесса

предрасполагает к развитию коморбидной патологии на фоне подагры, и предложения по ним включены в содержание методических рекомендаций "Алгоритм оценки состояния печени и почек у пациентов с подагрой," утвержденных Ученым советом Самаркандского государственного медицинского университета No 11 от 25 июня 2025 года. Данное предложение внедрено в клиническую практику Самаркандским областным многопрофильным медицинским центром приказом No 351-У от 18 сентября 2025 года, Джизакским областным многопрофильным медицинским центром приказом No 49 от 17 сентября 2025 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17 ноября 2025 г. № 29/10). Социальная эффективность: раннее выявление поражения почек и печени у больных подагрой позволило прогнозировать тяжесть течения заболевания и оценивать воспалительный процесс. Экономическая эффективность: выражается в экономии средств, затрачиваемых государством на однодневное лечение каждого пациента в ревматологическом отделении, на 200 749 сумов.

третья научная новизна: при изучении полиморфизма C421A гена ABCG2 у пациентов с подагрой было обнаружено, что мутантный аллель А предрасполагает к развитию подагры, и частота носительства этого аллеля значительно чаще встречается только у пациентов с почечной патологией, и предложения по ним включены в содержание методических рекомендаций "Алгоритм оценки состояния печени и почек у пациентов с подагрой," утвержденных Ученым советом Самаркандского государственного медицинского университета No 11 от 25 июня 2025 года. Данное предложение было внедрено в клиническую практику Самаркандским областным многопрофильным медицинским центром приказом No 351-У от 18 сентября 2025 года и Джизакским областным многопрофильным медицинским центром приказом No 49 от 17 сентября 2025 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17 ноября 2025 г. № 29/10). Изучение полиморфизма C421A гена ABCG2 у пациентов позволяет своевременно выявить возможные поражения почек и печени и снизить риск осложнений и инвалидизации за счет начала лечения на ранних стадиях заболевания. Экономическая эффективность: внедрение предложенного метода исследования предотвращает развитие коморбидных состояний у больных подагрой и снижает потребность в дорогостоящем лечении, что позволяет сэкономить государственные средства.

четвертая научная новизна: выявлена высокая эффективность дифференцированного метода лечения, положительно влияющего на клинико-лабораторные и функциональные показатели у пациентов с патологией печени и ХБП при подагре, и предложения по ним включены в содержание методических рекомендаций "Алгоритм оценки состояния печени и почек у пациентов с подагрой," утвержденных Ученым советом Самаркандского государственного медицинского университета No 11 от 25 июня 2025 года. Данное предложение внедрено в клиническую практику Самаркандским областным многопрофильным медицинским центром приказом No 351-У от 18 сентября 2025 года, Джизакским областным многопрофильным медицинским центром приказом No 49 от 17 сентября 2025 года (Заключение Научно-технического

совета при Министерстве здравоохранения от 17 ноября 2025 г. № 29/10). Социальная эффективность: за счет оптимизации терапевтических подходов у больных подагрой с патологией печени и ХБП сокращены затраты на лечение, что минимизирует необходимость дополнительных диагностических процедур и повторных посещений врача. Экономическая эффективность: основана на снижении количества неправильно назначенных терапий и необходимости дополнительных диагностических процедур, позволяя улучшить прогноз заболевания, повысить качество жизни.

Апробация результатов исследования. Результаты диссертационной работы были обсуждены на 4, в том числе 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 13 научных работ, из них 5 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четыре основных глав, заключения, практических рекомендаций и списка литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, охарактеризованы объект и предмет, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении в практику результатов исследования, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации "**Особенности функционального состояния печени и почек у больных подагрой**" приведены современные представления о распространенности заболевания, этиологических факторах его развития и патогенетических механизмах формирования заболевания. В данной главе освещены эпидемиология подагры, факторы риска развития и особенности клинического течения, а также функциональное состояние печени и почек и развитие коморбидных состояний при подагре, изменения в печени, связанные со стеатогепатитом, фиброзом и метаболическим синдромом. Кроме того, в данной главе освещается влияние генов, регулирующих метаболизм пуриновых нуклеотидов и уратных транспортеров в развитии заболевания и генетические основы его развития, а также представлены данные о современных методах гипоурикемической терапии в зависимости от генетических аспектов подагры.

Во второй главе диссертации, т.е. "**Характеристика материалов исследования и использованных методов**" представлена общая характеристика клинического материала, лабораторных, иммунологических, молекулярно-генетических и инструментальных методов исследования у

больных. В нашем исследовании были обследованы 111 пациентов с первичной подагрой, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=34), пациенты с диагнозом первичная подагра без повреждения внутренних органов. 2-я группа (n=39), больные с первичной подагрой с поражением почек. 3-я группа (n=38), пациенты с первичной подагрой с поражением печени и почек.

Средний возраст пациентов составил $55,9 \pm 8$ лет (от 29 до 65 лет). Пациенты в возрасте до 43 лет составили 23 (20,7%), от 44 до 58 лет - 58 (52,3%), от 59 до 65 лет - 30 (27%). Средний возраст больных в начале заболевания составил $44,8 \pm 8$ лет. У 79 (71,2%) больных начало заболевания наблюдалось в среднем в возрасте 35-52 лет. Средняя продолжительность заболевания при обращении составила 5,2 (1,0;10,0 лет). При опросе анамнеза пациентов отмечается наличие признаков артрита до постановки диагноза заболевания. При первичном осмотре у 22 больных был выявлен острый подагрический артрит, у 38 больных артрит был затяжным (от 3 недель до 3 месяцев), у 51 больного были выявлены признаки хронического артрита (продолжительность более 3 месяцев).

В исследовании использовались клинические, инструментальные, лабораторные, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы. Клинические исследования включали детали жалоб, анамнестические данные, анкету, отражающую клинические признаки, шкалы и общие медицинские осмотры.

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории медицинской генетики Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии и трансфузиологии (Республика Узбекистан, Ташкент) и с помощью стандартной ПЦР исследования. Математический анализ полученных результатов проводился с помощью программ "IBM SPSS 27.0".

В третьей главе диссертации "**Особенности коморбидных поражений при подагре**" изложены результаты лабораторных, инструментальных и иммунологических исследований больных. Частота встречаемости суставного синдрома у больных подагрой представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, у 53 (47,7%) больных выявлены признаки рецидивирующего артрита и у 58 (52,3%) - хронического артрита. Средний возраст пациентов с рецидивирующим артритом составил $52,6 \pm 8,8$ лет, а с хроническим артритом - $47,2 \pm 8,7$ лет. Средняя продолжительность суставных приступов составила 1-3 недели.

В среднем за время заболевания выявлено 9 (5; 13) поражение сустава. У 82 больных в течение заболевания наблюдалось поражение 11 суставов, а у 29 больных отмечалось поражение от 11 до 28 суставов.

Подкожные тофусы выявлены у 33 (29,7%) больных, количество тофусов в среднем составило 6 (от 1 до 14). Рентгенологические внутрикостные тофусы выявлены у 55 (50%) больных (Таблица 1).

Мы провели сравнительный анализ пациентов с подагрой, суставным синдромом с пациентами с АГ, гепатозом, СБ и пациентами без этих заболеваний. При анализе суставного синдрома при подагре выявлен ряд различий у больных с коморбидными состояниями и без них (табл.2). У больных с ЛГ, ХБП в течении заболевания выявлено высокое количество пораженных суставов и индекс тяжести заболевания ($p < 0,05$).

Таблица 1.

Частота встречаемости суставного синдрома у больных подагрой (n=111)

Показатели	Частота заражений	
	Н	%
Характер артрита		
- рецидивирующий	53.	47,7
-хронический	58.	52,3
Тип артрита		
-моноартрит	22.	19,8
-олигоартрит	44.	39,7
-полиартрит	45.	40,5
Продолжительность суставного приступа		
5-7 дней	21.	18,9
8-21 день	43.	38,7
22-30 дней	32.	28,9
1-3 месяца	15.	13,5
Количество приступов в течение года		
1-2	36.	32,4
3-5	58.	52,2
6 и более	17.	15,4
Рентгенологическая стадия		
0	17.	15,4
I	37.	33,3
II.	45.	40,5
III.	12.	10,8

Оценка функционального состояния суставов проводилась по специальным опросникам: функциональный индекс стопы, шкала Американского ортопедического общества стопы и голеностопного сустава (AOFAS), Европейский опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D), а также шкала воздействия подагры (Gout Impact Scale, GIS) использовались показатели.

Таблица 2

Связь индекса тяжести подагры и его компонентов с комарбидными поражениями

Показатели	1 группа (n=34)	2-я группа (n=39)	3-я группа (n=38)
Возраст пациента (лет)	57±12 (51,56-58,49)	55±14 (51,18-58,31)	55±18 (51,56-59,25)
Тофусы %	7 (20,6%)	11 (28,2%)	15 (39,5%)
Число тофусов	3,0 (2,0;5,0)	3,0 (2,0;7,0)	4,0 (1,0;8,0)
Количество пораженных суставов в течение болезни	10,0 (5,0;18,0)	12,0 (8,0;14,0)	11,0 (5,0;15,0)
Количество пораженных суставов при осмотре	4,0 (2,0;9,0)	5,0 (3,0;9,0)	5,0 (3,0;9,0)
Частота артритов в течение года, n	3,0 (1,0;6,0)	3,0 (2,0;5,0)	3,0 (2,0;7,0)
Продолжительность последнего приступа заболевания, в неделю	5,0 (1,0;6,0)	6,0 (2,0;9,0)	6,0 (1,0;9,0)
Весовой индекс баллов	3,31 (2,71; 3,8)	3,3 (2,8;4,1)	3,4 (2,9;4,3)

Общий анализ крови выявил изменения во всех группах, что проявлялось снижением гемоглобина и эритроцитов, тенденцией к увеличению количества лейкоцитов, резким увеличением СОЭ во 2-й и 3-й группах. Следует отметить, что эти изменения чаще встречаются в 3-й группе, что подтверждает развитие серьезных процессов при коморбидных состояниях (табл.3).

Таблица 3

Показатели общего анализа крови больных подагрой в исследуемых группах.

Показатели	Группы исследования						p.
	I гр. (подагра) (n=34)		II гр. (подагра+повреждение почек) (n=39)		III гр. (подагра+почка+печень) (n=38)		
	М ±МКД	95% ДИ	М ±МКД	95% ДИ	М ±МКД	95% ДИ	
Гемоглобин, г/л	105 ±14	99,93- 109,53	91±10	98,53- 106,67	89 ±11	102,26- 108,55	p _{I-II} =0,041 p _{I-III} =0,003
Эритроциты 10 ¹² /л	3,7 ±0,7	3,57- 3,82	3,3 ±0,44	3,49- 3,73	3,1 ±0,65	3,54- 3,83	p _{I-III} =0,005
Цветовой указатель	0,83 ±0,05	0,812- 0,848	0,82 ±0,01	0,792- 0,832	0,84 ±0,05	0,812- 0,852	*
Гематокрит, %	37,0 ±4,0	36,07- 38,58	37,0 ±3,0	37,17- 39,59	37,0 ±3,0	37,09- 39,53	*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,4 ±1,5	6,03- 7,09	6,7±1,9	5,45- 7,56	6,9 ±1,9	6,68- 7,42	*
СОЭ, мм/с	18 ±24	18,07- 35,41	24±21	18,06- 38,97	28 ±19	18,46- 36,35	p _{I-III} =0,082

Примечание: МКД- межквартильный диапазон, ДИ - доверительный интервал, * - различия в показателях статистически незначимы (p>0,05), СОЭ - скорость оседания эритроцитов

В общем анализе мочи, обследованном в течение длительного времени у 111 обследованных пациентов, протеинурия была выявлена примерно у 54 (48,6) пациентов, что в основном наблюдалось у пациентов 2-й и 3-й групп. У большинства больных отмечалась протеинурия не выраженного преходящего типа (рис.1).

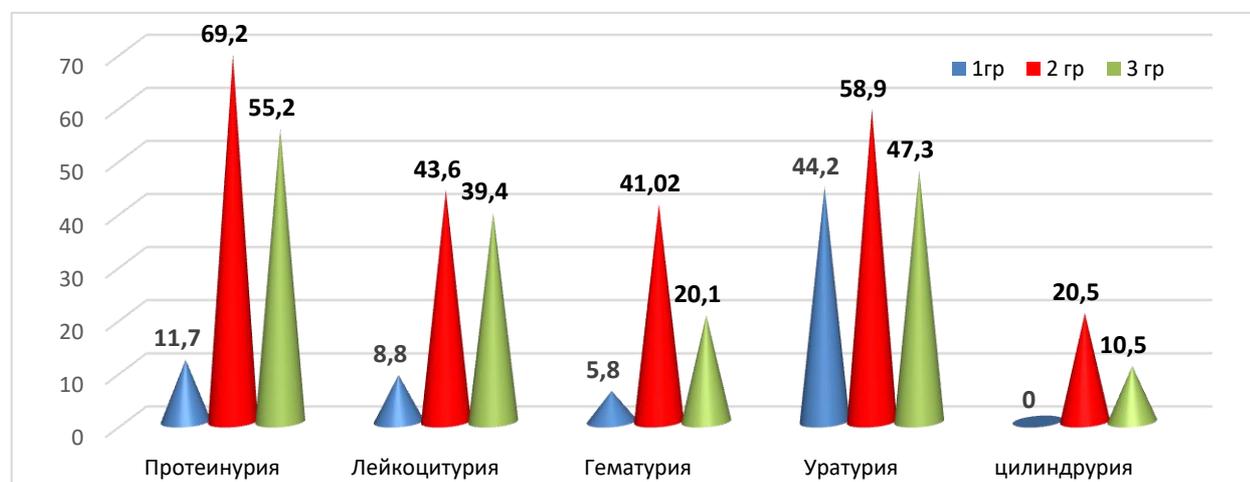


Рис.1 Общий анализ мочи у больных подагрой в группах

У 52 из всех обследованных больных отмечалось повышение содержания белка в составе однократной мочи. У большинства больных содержание белка в моче составляло 0,033-0,066%. Только у 8 пациентов выявлена протеинурия 0,1322‰ и у 2 пациентов 0,258‰. Лейкоцитурия наблюдалась у 35 пациентов, а гематурия - у 36 пациентов. Другой показатель уратурия выявлена у 23 (58,9%) больных 2-й группы.

Проведен анализ биохимических показателей, характеризующих функцию почек у пациентов с подагрой в исследуемых группах (табл.4). Установлено, что во 2-й группе содержание креатинина увеличилось в 1,34 раза ($p_{I-II}=0,005$), а содержание остаточного азота и мочевой кислоты имело тенденцию к увеличению.

Таблица 4

Показатели биохимии крови больных подагрой в исследуемых группах.

Показатель	Группы исследования						p.
	I гр. (подагра) (n=34)		II гр. (подагра+повреждение почек) (n=39)		III гр. (подагра+почка+печень) (n=38)		
	М±МК Д	95% ДИ	М±МК Д	95% ДИ	М±МК Д	95% ДИ	
Креатинин, мкмоль/л	93,5 ±16,2	80,54 - 123,31	125,5 ±11,5	105,33- 134,41	119,6 ±12,6	93,86- 133,81	$p_{I-II}=0,005$
Мочевина, моль/л	7,6 ±1,43	6,90- 7,90	9,36 ±1,51	6,85- 10,53	8,51 ±1,08	6,98- 9,50	*
Остаточный азот, ммоль/л	19,7 ±2,2	19,41- 20,21	23,4 ±1,6	22,95- 23,55	23,0 ±1,9	22,77- 23,54	$p_{I-II}=0,007$ $p_{I-III}=0,008$
Мочевая кислота (в крови) мкмоль/л	405,79 ±55,9	385,6- 718,4	410,58 ±39,2	397,2- 801,6	402,39 ±19,77	408,3- 898,7	*
СКФ (Кокрофт- Голт), мл/мин/1,73м ²	96,56 ±1,46	90,0- 121,0	70,08 ±1,92	45,0- 89,0	67,68 ±2,33	40,0- 88,0	$p_{I-II}=0,025$ $p_{I-III}=0,024$
Мочевая кислота (в моче) ммоль/сут	6,84 ±0,34	3,9- 11,3	4,62 ±0,17	2,5-7,0	3,9 ±0,18	2,3-6,8	$p_{I-II}=0,003$ $p_{I-III}<0,001$ $p_{II-III}=0,045$

Примечание: МКД - межквартильный диапазон, ДИ - доверительный интервал, * - различия в показателях статистически незначимы ($p>0,05$), СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

Данные данные подтверждались снижением экскреции мочевой кислоты (МК) у больных 2 и 3 групп ($4,62\pm0,17$ ммоль/сут и $3,9\pm0,18$ ммоль/сут), несмотря на нормальные значения уровня (МК) в моче, ее экскреция статистически снижалась по сравнению с контрольной группой ($6,84\pm0,34$ ммоль/сут; $p_{I-II}=0,003$; $p_{I-III}<0,001$), при этом у больных 3 группы статистически ниже, чем во 2 группе ($p_{II-III}=0,045$). Эти показатели свидетельствуют о низкой функциональной способности почек по экскреции ЖК на фоне гиперурикемии у больных с нарушением функции почек,

сопровождающейся патологией печени. В исследуемых группах у больных подагрой на фоне сопутствующих заболеваний печени и почек отмечалась самая высокая концентрация мочевины в крови, что в 1,19 и 1,17 раза превышало показатели 1-й группы соответственно. Это указывает на снижение функции почек как на основной фактор повышения концентрации мочевины.

Анализ показателей функции печени выявил статистически значимое повышение уровня общего билирубина у больных III группы (патология почек и печени в сочетании с подагрой) по сравнению с I и II группами ($p < 0,05$ для всех сравнений; $p_{II-III} < 0,001$). Аналогичная динамика наблюдалась и для уровня непрямого билирубина, концентрация которого была достоверно выше в III группе ($p_{I-III} < 0,001$; $p_{II-III} < 0,001$) (табл.5)

Таблица 5

Показатели биохимии крови больных подагрой в исследуемых группах.

Показатель	Группы исследования						p
	I гр. (подагра) (n=34)		II гр. (подагра+повреждение почек) (n=39)		III гр. (подагра+почка+печень) (n=38)		
	М±МКД	95% ДИ	М±МКД	95% ДИ	М±МКД	95% ДИ	
Общий билирубин, мкмоль/л	20,3 ±1,4	20,02-20,58	16,4 ±1,5	16,02-16,62	25,6 ±1,6	25,11-26,72	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{I-III} = 0,036$ $p_{II-III} < 0,001$
Билирубин связанный, мкмоль/л	6,3 ±3,0	5,79-7,02	6,6 ±2,4	5,97-7,02	6,5 ±2,6	5,76-6,81	*
Несвязанный билирубин, мкмоль/л	13,7 ±2,7	13,28-14,52	9,6 ±2,6	9,23-10,42	18,5 ±2,8	18,02-19,24	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$
АЛТ, бр/л*100	0,4 ±0,2	0,310-0,416	0,4 ±0,4	0,377-0,486	0,6 ±0,16	0,527-0,622	$p_{I-III} = 0,076$
АСТ, бр/л*100	0,2 ±0,1	0,200-0,264	0,2 ±0,13	0,276-0,301	0,3 ±0,12	0,277-0,359	$p_{I-III} = 0,005$

Примечание: МКД - межквартильный диапазон, ДИ - доверительный интервал, * - различия в показателях статистически незначимы ($p > 0,05$), АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспаратаминотрансфераза

Кроме того, у пациентов 3-й группы отмечалась тенденция к более высокому уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) по сравнению с 1-й группой ($p = 0,076$ и $p = 0,005$ соответственно). Учитывая наличие стеатоза печени, подтвержденного ультразвуковым исследованием, полученные биохимические сдвиги моподагра указывают на высокую вероятность развития стеатогепатита в данной группе. Данный набор данных свидетельствует о тяжести метаболических нарушений и тяжести метаболического синдрома у больных с сочетанной патологией (подагра, поражение почек и печени).

Липидный профиль (спектр) и подагра взаимосвязаны: у больных подагрой часто наблюдаются нарушения липидного обмена, такие как гиперлипидемия

(повышение уровня холестерина и других жиров), что увеличивает риск развития осложнений во внутренних органах при данном заболевании и усугубляет течение болезни. С этой целью в нашем исследовании мы оценили липидный спектр пациентов и выявили следующее (табл.6)

Таблица 6

Показатели липидного спектра пациентов с подагрой в исследуемых группах

Показатель	Группы исследования						p
	I гр. (подагра) (n=34)		II гр. (подагра+повреждение почек) (n=39)		III гр. (подагра+почка+печень) (n=38)		
	М ±МКД	95% ДИ	М ±МКД	95% ДИ	М ±МКД	95% ДИ	
ОХ, ммоль/л	5,782 ±1,11	5,328- 6,051	5,639 ±1,41	5,467- 5,912	6,832 ±1,10	6,537- 6,979	$p_{II-III}=0,033$
ЛПВП, ммоль/л	0,921 ±0,73	0,867- 0,945	0,910 ±0,72	0,871- 0,944	0,791 ±0,47	0,689- 0,885	*
ЛПОНП, ммоль/л	4,352 ±1,34	4,129- 4,497	4,471 ±1,23	4,098- 4,623	4,892 ±1,11	4,753- 5,064	$p_{I-III}=0,063$
ТГ, ммоль/л	2,58 ±0,93	2,37- 2,71	2,67 ±0,89	2,39- 2,92	2,845 ±1,06	2,603- 3,08	*
Индекс атерогенности	4,90 ±1,98	4,75- 5,06	5,03 ±0,96	4,87- 5,28	6,91 ±1,72	6,67- 7,18	$p_{I-III}=0,004$

Примечание: МКД - межквартильный диапазон, ДИ - доверительный интервал, * - различия в показателях статистически незначимы ($p > 0,05$), ОХС - общий холестерин, ЛПВП - липопротеин высокой плотности, ЛПНП - липопротеин низкой плотности, ТГ - триглицериды

В нашем исследовании для изучения показателей воспаления мы взяли СРБ в крови и IL-6, TNF-α для иммунологических анализов (рис.2).

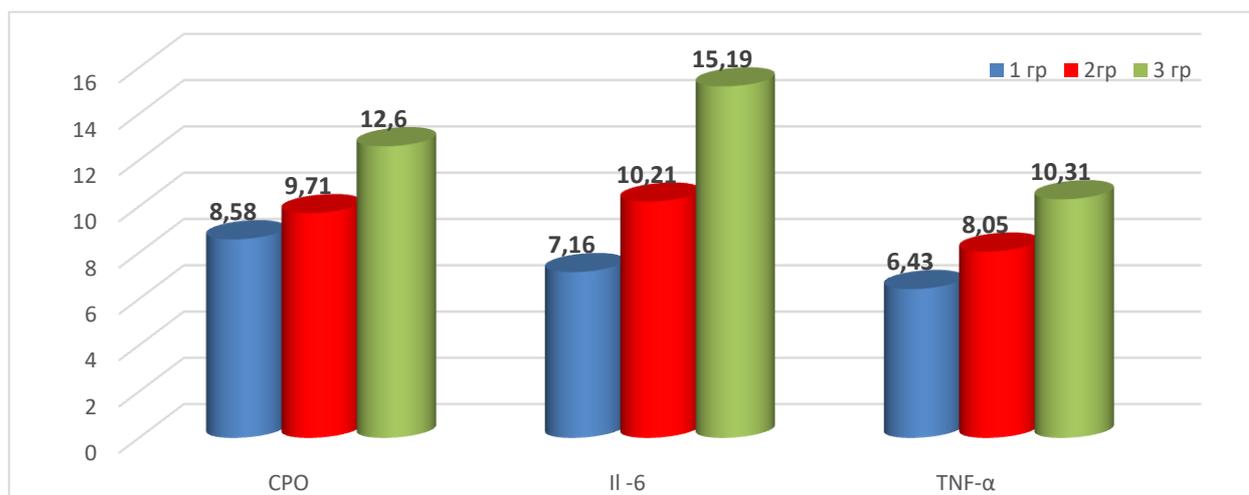


Рисунок 2 Показатели воспаления у больных в группах с подагрой

Анализ уровня провоспалительных цитокинов показал статистически значимую положительную динамику роста их концентрации от 1 группы к 3 группе. Так, в 3 группе уровень IL-6 был достоверно выше, чем во 2 и 1 группах в 1,49 раза ($p_{II-III}=0,027$) и в 2,12 раза ($p_{I-III}=0,001$) соответственно.

Аналогичное явление выявлено и для фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Значения концентрации ФНО- α у больных 3-й группы имели тенденцию увеличиться во 2-й группе на 28,1% ($p_{II-III}=0,072$) и в 1-й группе на 60,3% ($p_{I-III}=0,051$). Полученные данные свидетельствуют о значительной активации провоспалительного каскада у больных 3 группы.

Эти данные подтверждают высокий уровень активности факторов воспаления у пациентов с подогреванием. Таким образом, хотя ИЛ-6 и ФНО- α указывают на повышение воспалительного процесса, это свидетельствует о нарушении определенного баланса между воспалительными и противовоспалительными механизмами в системе.

При оценке зависимости показателей воспаления (ИЛ-6) от значений биохимических показателей крови у больных подагрой были рассчитаны уравнения регрессии. $Y_{IL-6} = -4,1 + 0,32 * X_{ALT}$. Полученная зависимость средняя ($p_{ALT} = 0,510$; $p_{ALT} < 0,001$). Регрессионная модель интерпретировала дисперсию ИЛ-6 на 49,7%. Исходя из коэффициента регрессии, по данным биохимического анализа крови, увеличение значения АЛТ на 10 Ед/л приводило к увеличению ИЛ-6 на 3,2 пг/мл (рис. 3).

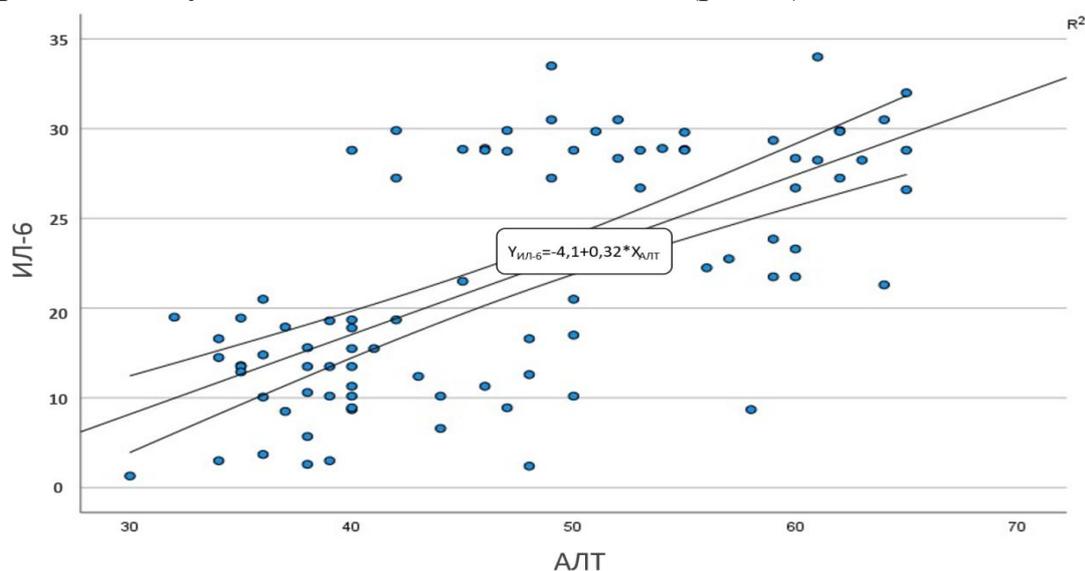


Рисунок 3. Связь ИЛ-6 с показателями сывороточного АЛТ.

На рис. 3 представлен график функции регрессии, показывающий зависимость ИЛ-6 от значений сывороточного уровня АЛТ.

В нашем исследовании метод ультразвукового исследования дал больше информации. Наиболее часто он выявлял уролитиаз во 2-й группе больных подагрой у 30,7% и в 3-й группе у 23,6%, где изменения в чашечно-лоханочной системе склерозирование выявлено у 41,02% и 34,2%, кисты: пиелоектазия, расширение паренхимы и контуров органа - у 28,2% и 23,6%, соответственно группам. В первую группу для обследования были включены пациенты, у которых патология не была выявлена методом УЗИ.

В четвертой главе "**Ассоциация генетической предрасположенности к подагре с функциональными нарушениями почек и печени**" проведен анализ ассоциаций между генами регуляции фолатного цикла (MTHFR C677T, MTR A27560), геном кодирующим уратные транспортеры (ABCG2 C421A) и риском развития подагры с функциональными нарушениями почек и печени.

Генотипирование полиморфизма Ala22Val гена фолатного цикла МТНFR у 77 больных основной группы страдающих подагрой, и имеющих осложнения в виде поражения почек и печени, а также 75 здоровых людей составивших группу контроля, показала, что распределение частот аллелей и генотипов соответствует ожидаемому закону равновесия Харди-Вайнберга.

Ассоциации аллелей и генотипов полиморфизма Ala22Val гена фолатного цикла МТНFR с развитием подагры, показала, что у больных подагрой незначительно преобладала частота минорного аллеля Val 30,5% по сравнению с группой контроля 23,3% ($\chi^2=2,0$, $p=0,20$, $RR=0,9$, $95\%CI=0,58-1,43$, $OR=0,7$, $95\%CI=0,42-1,15$), также и гомозиготный генотип по минорному аллелю в Val/Val показал, большую частоту встречаемости у больных основной группы 13,0% по сравнению с контролем 8% ($\chi^2=1,0$, $p=0,40$, $RR=1,6$, $95\%CI=0,72-2,11$, $OR=1,7$, $95\%CI=0,6-4,94$). Следует отметить, что статистически достоверной разницы между диким и минорным аллелям, а также гомозиготными и гетерозиготными генотипами выявлено не было. Такая же картина наблюдалась при сравнении II и III групп между собой, а также сравнению II и III групп с группой контроля.

Полученные данные показали, отсутствие ассоциации полиморфизма Ala22Val в гене МТНFR с развитием подагры у наших больных, что разошлось с данными некоторых научных работ, где было найдено предрасполагающее влияние мутантного аллеля Val на развитие ГУ и подагры у взрослого населения.

На следующем этапе была определена частота распределения полиморфизма A2756G в гене МTR, данный ген метаболизма фолатов, играет важную роль в метаболизме гомоцистеина и метионина внутри клеток, тем самым предрасполагая к ряду заболеваний метаболической природы. В данной выборке соблюдалось равновесие Хайди Вайберга, при котором не отмечалось различий по наблюдаемым и ожидаемым частотам генотипов в группах сравнения.

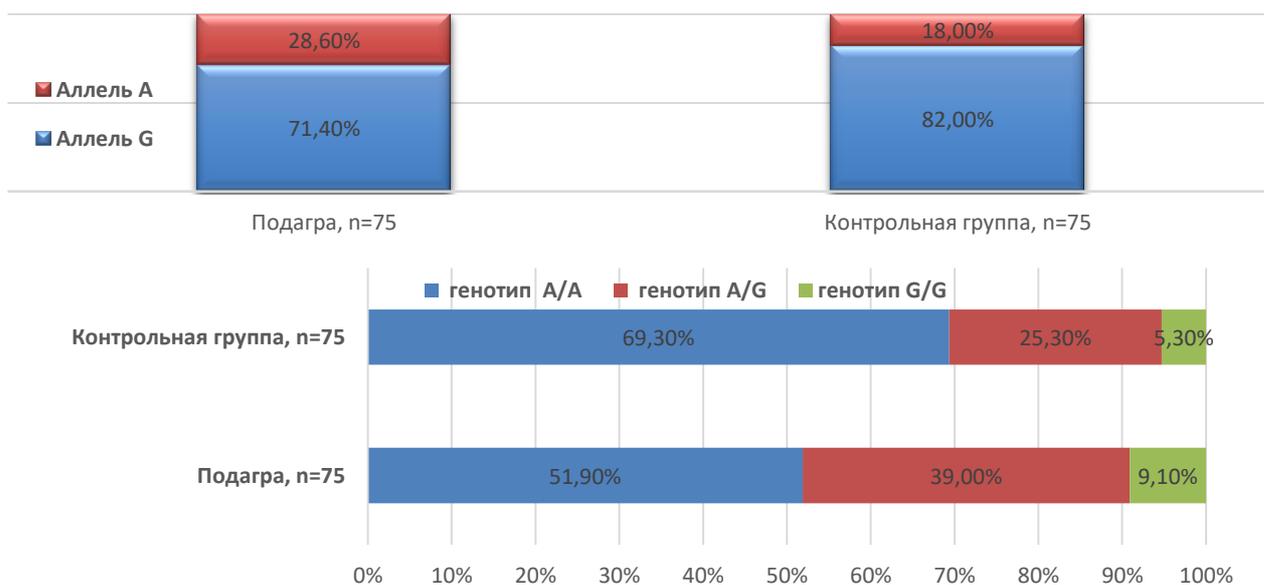


Рисунок 4. Частота полиморфизма A2756G в гене МTR в группах пациентов у больных подагрой (I группа) и группой контроля

Выявлено, что у здоровых частота генотипа AA была более высокой (69,3%) по сравнению с группой больных подагрой (51,9%) ($\chi^2=4,8$, $p=0,05$, $RR=0,7$, $95\%CI=0,41-1,37$, $OR=0,5$ $95\%CI=0,254-0,92$). Также частота аллеля А у людей из группы контроля была большей по сравнению с пациентами, страдающими подагрой (82,0% против 71,4% в основной группе, $\chi^2=4,7$, $p=0,05$, $RR=0,9$, $95\%CI=0,56-1,36$, $OR=0,5$, $95\%CI=0,32-0,94$). Данные факты характеризовали дикий аллель А как протективный к предотвращению заболеваемости подагрой (рис 4).

У больных с подагрой наблюдалась большая частота встречаемости минорного аллеля G - 28,6% против 18,0% в группе контроля ($\chi^2=4,7$, $p=0,05$, $RR=1,1$, $95\%CI=0,61-2,15$, $OR=1,8$, $95\%CI=1,06-3,13$), что является показателем предрасполагающего действия данного генотипа в развитии подагры.

Сравнении частот встречаемости полиморфизма A2756G гена MTR в группах с подагрой и патологией почек (II группа) и с подагрой и патологией почек и печени (III группа), а также сравнение II группы с группой контроля статистически достоверных различий частот не показало.

Тогда как при сравнении частот между группой с поражением печени и почек (III группа) с группой контроля получено достоверное преобладание частоты минорного аллеля G у больных с подагрой III группы- 32,9% (18,0% в контроле; $\chi^2=6,3$, $p=0,03$, $RR=1,2$, $95\%CI=0,71-2,11$, $OR=2,2$, $95\%CI=1,19-4,18$).

Гомозиготный генотип по мутантному аллелю G/G и гетерозиготный генотип с наличием минорного аллеля A/G, также преобладали в группе больных с поражением почек и печени (табл 7).

Таблица 7

Частоте полиморфизма A2756G в гене MTR в группах пациентов у больных подагрой с поражением почек и печени (III группа) и группой контроля

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	III группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
A	51	67,1	123	82,0	6,3	0,03	0,8	0,4 - 1,67	2,2	1,19 - 4,18
G	25	32,9	27	18,0	6,3	0,03	1,2	0,71 - 2,11	2,2	1,19 - 4,18
A/A	18	47,4	52	69,3	5,2	0,03	0,7	0,25 - 1,86	2,5	1,124-5,613
A/G	15	39,5	19	25,3	2,4	0,20	1,6	0,57 - 4,24	1,9	0,84 - 4,4
G/G	5	13,2	4	5,3	2,1	0,20	2,5	0,69 - 8,8	2,7	0,71 - 10,23

Общая частота встречаемости генотипов с содержанием мутантного аллеля G у больных III группы составила 52,7%, тогда как в группе контроля частота проявлений была в 2 раза ниже – 30,6% ($\chi^2=5,162$, $p=0,02$, $OR=2,512$, $95\%CI=1,124-5,613$). Полученные факты позволяют ассоциировать предрасполагающую роль минорного аллеля G в возникновении подагры с развитием осложнений в виде сочетанного поражения почек и печени.

При проведении сравнения частот полиморфизма С421А в гене кодирующего уратные транспортеры АВСG2 у больных подагрой и показателями здоровых людей выявлено, что в группе больных подагрой наблюдаются достоверные различия между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами встречаемости генотипов, что свидетельствуют о влиянии динамики популяции на полиморфизм С421А в гене АВСG2.

При сравнении аллелей и генотипов полиморфизма С421А в гене АВСG2 у больных с подагрой выявлено достоверное различие по частоте мутантного аллеля А, который преобладал у больных подагрой по сравнению с контролем (35,7% и 22,0% в группе контроля; $\chi^2=6,9$, $p=0,01$, $RR=1,2$, $95\%CI=0,68-2,17$, $OR=2,0$, $95\%CI=1,19-3,26$). Также и гомозиготный генотип А/А имел частоту встречаемости в 2 раза большую у больных с подагрой по сравнению с контролем (18,2% и 8,0% в группе контроля; $\chi^2=3,4$, $p=0,10$, $RR=2,3$, $95\%CI=1,17-4,41$, $OR=2,6$, $95\%CI=0,95-6,88$). Данные показатели позволяют ассоциировать предрасполагающую роль мутантного аллеля А в развитии подагры и ГУ (рис.5).

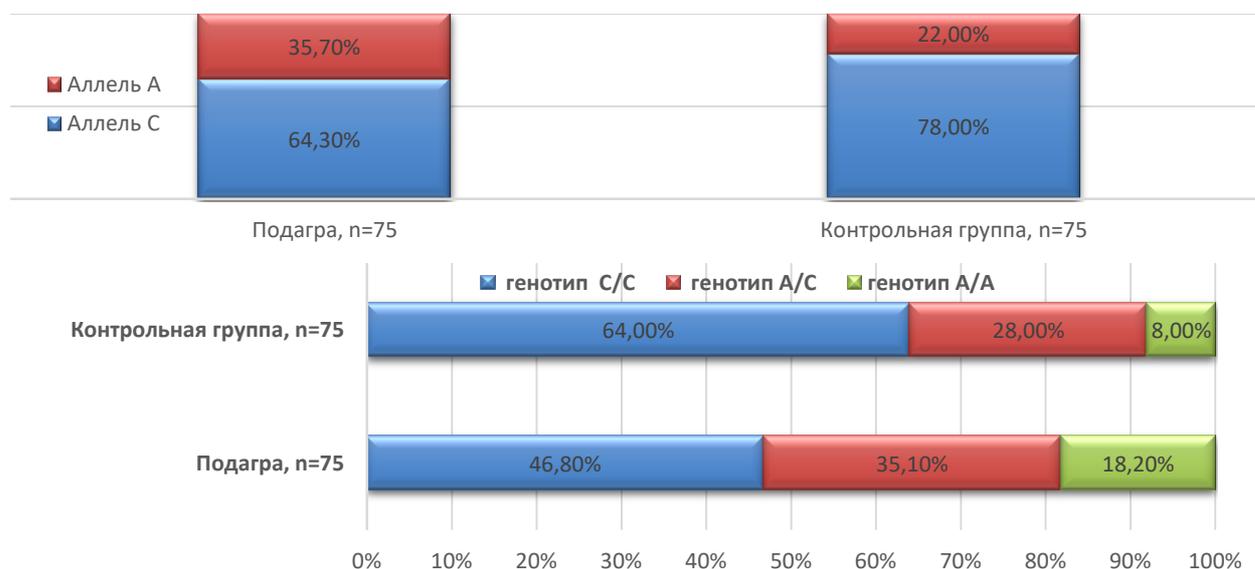


Рисунок 5. Частота полиморфизма С421А в гене АВСG2 в группах пациентов больных подагрой (I группа) и группой контроля

Сравнительная характеристика между II и III группами, продемонстрировала отсутствие разницы в частоте аллелей и генотипов в гене АВСG2.

Сравнительная характеристика между II группой и группой контроля показала, что наблюдалась ассоциация развития подагры с носительством мутантного аллеля А (37,2% и 22,0% в группе контроля; $\chi^2=6,0$, $p=0,03$, $RR=1,2$, $95\%CI=0,76-2,04$, $OR=2,1$, $95\%CI=1,16-3,8$). Общая частота генотипов содержащих мутантный аллель А, в том числе частота гетерозиготного генотипа С/А составила 56,4% у больных с подагрой и патологией почек, против 36,0% в группе контроля ($\chi^2=4,361$, $p=0,037$, $OR=2,3$, $95\%CI=1,045-5,065$) (табл 8).

Таким образом, мутантный аллель А полиморфизма С421А гена АВСG2 являлся предрасполагающим в развитии подагры, при этом частота носительства данного аллеля и генотипов встречалась достоверно часто у

больных с подагрой осложненной только патологией почек, т.е. ген предполагал только осложнения почек на фоне ГУ. При этом отмечена протективная роль аллеля С и генотипа С/С в предотвращении развития подагры и ее осложнений.

Таблица 8

Частота полиморфизма С421А в гене ABCG2 в группах пациентов у больных подагрой и патологией почек (II группа) и группой контроля

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95% CI	OR	95% CI
	II группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
С	49	62,8	117	78,0	6,0	0,03	0,8	0,4 - 1,61	0,5	0,26 - 0,86
А	29	37,2	33	22,0	6,0	0,03	1,2	0,76 - 2,04	2,1	1,16 - 3,8
С/С	17	43,6	48	64,0	4,4	0,05	0,7	0,25 - 1,86	0,4	0,2 - 0,95
С/А	15	38,5	21	28,0	1,3	0,30	1,4	0,51 - 3,73	1,6	0,71 - 3,63
А/А	7	17,9	6	8,0	2,5	0,20	2,2	0,72 - 6,98	2,5	0,8 - 7,87

Известно, что гиперурикемия способствует развитию хронической болезни почек. Последние рекомендации ACR (Американского ревматологического колледжа) и EULAR (Альянса европейских ревматологических ассоциаций) представляют новую стратегию лечения заболевания, ставят на первое место терапию гиперурикемии как единственный путь достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и полной ремиссии подагры. Исследование FOCUS показало, что прогнозируемая стабилизация или повышение СКФ имеет обратную зависимость от уровня МК в сыворотке крови. Снижение уровня МК на 1 мг/дл привело к приблизительно повышению СКФ на 1 мл/мин.

При мониторинге групп пациентов, получавших фебуксостата, мы обнаружили, что целевой уровень мочевой кислоты наблюдался у 22 (84,6%) из 26 пациентов 1-й группы. Тогда как у пациентов с нарушением функции почек во 2-й группе наблюдалось у 23 (82,1%) из 28 пациентов, т.е. уровень эффективности был одинаковым в обеих группах (рис.6).

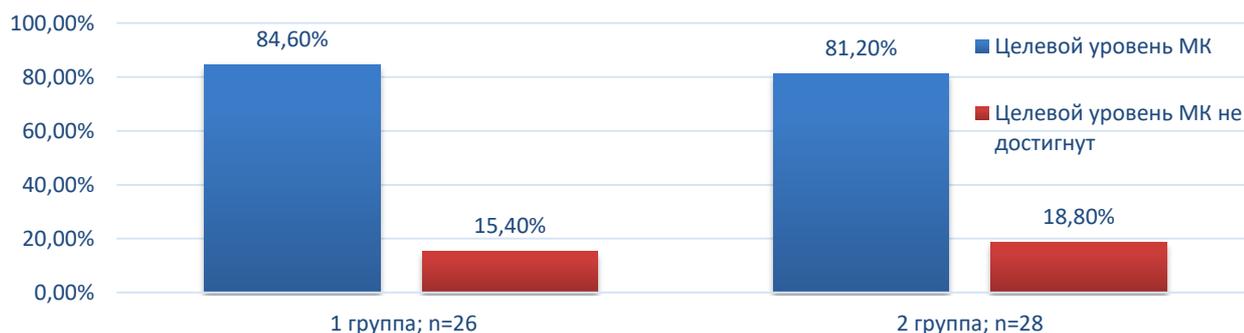


Рисунок 6. Частота достижения целевого уровня МК в группах сравнения

В группе больных подагрой и нарушением функции почек отмечалось достоверное снижение креатинина крови с $119,62 \pm 12,6$ мкмоль/л до $87,96 \pm 9,3$ мкмоль/л, что статистически значимо ($p=0,04$). У пациентов 1-й группы уровень креатинина был несколько снижен, но не показал достоверной разницы. Таким образом, положительный эффект наблюдался в обеих группах (табл 9).

Таблица 9

Динамика биохимических показателей крови и мочи у больных сравниваемых групп до и через 6 месяцев после применения фебуксостата

Показатели	1 группа (n=26.)		2 группа (n=28.)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Мочевая кислота (в крови) мкмоль/л	$405,79 \pm 55,9$	$289,91 \pm 10,1$ $p=0,04.$	$402,39 \pm 19,77$	$296,33 \pm 9,88$ $p<0,001.$
Мочевая кислота (в моче) ммоль/сут	$6,84 \pm 0,34$	$5,51 \pm 0,28$ $p=0,004.$	$3,9 \pm 0,18$	$5,09 \pm 0,53$ $p=0,03.$
Креатинин, мкмоль/л	$93,5 \pm 16,2$	$87,5 \pm 10,3$	$119,62 \pm 12,6$	$87,96 \pm 9,3$ $p=0,04.$
Мочевина, моль/л	$7,6 \pm 1,43$	$7,03 \pm 0,87$	$8,51 \pm 1,08$	$7,11 \pm 0,67$
Остаточный азот, ммоль/л	$19,7 \pm 2,2$	$18,62 \pm 0,96$	$23,0 \pm 1,9$	$18,12 \pm 0,87$ $p=0,02.$
СКФ (Кокрофт-Голт), мл/мин/1,73 м ²	$96,56 \pm 1,46$	$98,13 \pm 1,12$	$67,68 \pm 2,33$	$88,41 \pm 1,03$ $p<0,001.$

Примечание: p - значимость различия со значениями до лечения

Наиболее важным открытием было изменение скорости клубочковой фильтрации после применения фебуксостата. У больных подагрой с сохраненной почечной функцией отмечалась тенденция к повышению скорости клубочковой фильтрации с $96,56 \pm 1,46$ мл/мин/1,73 м² до $98,13 \pm 1,12$ мл/мин/1,73 м². У пациентов со сниженной почечной функцией (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) и подагрой уровень СКФ достоверно улучшился с $67,68 \pm 2,33$ мл/мин/1,73 м² до $88,41 \pm 1,03$ мл/мин/1,73 м² и имелась статистическая разница ($p<0,001$).

Уровень общего билирубина в биохимическом анализе крови снизился после 6 месяцев применения фебуксостата, статистическое снижение данного показателя отмечено во 2 группе (с $25,6 \pm 0,48$ мкмоль/л до $23,2 \pm 0,36$ мкмоль/л; $p<0,01$).

Уровень связанного и свободного билирубина также снизился, у пациентов с нарушением функции почек отмечалось статистически значимое снижение уровня свободного билирубина (с $18,52 \pm 0,55$ мкмоль/л до $16,23 \pm 0,48$ мкмоль/л; $p<0,02$) / уровень аминотрансферазы имел тенденцию к снижению в обеих группах. У пациентов 1-й группы изначально наблюдалось снижение нормальных средних уровней АЛТ ($0,44 \pm 0,05$ ед*100) и АСТ ($0,38 \pm 0,02$ ед*100). У больных подагрой и нарушением функции почек отмечалось достоверное снижение патологического уровня АЛТ (с $0,62 \pm 0,06$ бр * 100 до $0,57 \pm 0,05$ бр * 100), но он никогда не достигал нормальных значений и статистических различий не было. Также

отмечалось улучшение показателей АСТ у больных 2-й группы (с $0,32 \pm 0,02$ br * 100 до $0,30 \pm 0,03$ br * 100). Таким образом, применение фебуксостата в комплексном лечении подагра не приводило к ухудшению функционального состояния печени; Анализ полученных данных показал, что в обеих группах наблюдался положительный эффект за счет улучшения общего обмена веществ, снижения артериального давления на фоне нормализации МС крови, а также отмечалась положительная тенденция показателей липидного обмена.

Одним из действий фебуксостата является его антиоксидантные свойства, которые снижают выработку реактивных форм кислорода. Окислительный стресс является основным фактором, провоцирующим воспалительные процессы и секрецию противовоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкинов.

Препарат снижает интенсивность апоптоза, что также может быть важно при регуляции воспаления, поскольку апоптоз может быть связан с высвобождением сигнальных молекул, влияющих на иммунитет.

Наблюдалось улучшение показателей мочи с уменьшением воспаления придатков, снижением боли и уменьшением продолжительности приступов гортани. Сочетанные боли, оцениваемые с помощью системы скоринг, уменьшились статистически значимо в обеих группах. В первой группе исходный болевой показатель составил $3,28 \pm 0,22$ балла, через 6 месяцев после применения фебуксостата болевой показатель снизился до $1,72 \pm 0,16$ балла ($p=0,01$). Также у пациентов с осложненной подагрой наблюдалось достоверное снижение боли в суставах с $3,30 \pm 0,34$ балла до $1,85 \pm 0,23$ балла ($p=0,01$).

Так, в группе больных с поражением почек уровень белка крови достоверно снизился; если до лечения микроальбуминурия составляла около $68,12 \pm 2,33$, то через 6 месяцев после применения фебуксостата средний уровень альбумина в моче составил $43,4 \pm 1,9$. Этот факт очень важен, так как уровень микроальбуминурии в сочетании с СКФ характеризует нарушение функционального состояния почек и свидетельствует о развитии хронической болезни почек.

Наличие кристаллов мочевой кислоты (уратурия) в моче имеет тенденцию к достоверному снижению в группах сравнения. Заболеваемость уратурией снизилась с 96,1% до 19,2% ($p=0,01$) в первой группе и с 100% до 10,7% ($p=0,01$) во второй группе.

Таким образом, фебуксостат был эффективен у пациентов с нарушением функции почек, достигнув целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у 81,2% пациентов против 84,6% в группе с неосложненной подагрой. У пациентов со сниженной функцией почек в 56,5% случаев потребовалось увеличение дозы фебуксостата до 120 мг в сутки, при этом на этом фоне отмечалось повышение СКФ, что свидетельствует о стабилизации функции почек и нефропротекторном потенциале фебуксостата. Нефропротективный эффект подтвержден значительным статистическим снижением альбумина мочи, что свидетельствует об улучшении функции почек. У больных с

заболеваниями печени коррекция дозы фебуксостата не потребовалась, наблюдались положительные изменения уровня аминотрансферазы. Применение фебуксостата положительно влияет на уровень АД и тем самым снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных подагрой, что сопровождается положительной динамикой показателей липидного обмена, у больных подагрой имеется тенденция к нарушению. Способствовало уменьшению системного воспаления, что сопровождалось значительным снижением про-воспалительных интерлейкинов и СРБ в обеих группах при сложном и неосложненном течении. Также отмечалось снижение воспалительной реакции в мочевыводящих путях на фоне уменьшения уратурии, сопровождающейся снижением уровня лейкоцитов и эритроцитов. Применение фебуксостата у больных подагрой позволило получать непрерывную терапию, снижающую уровень урат без побочных эффектов. Фебуксостат является эффективным препаратом выбора для терапии, снижающей уровень мочевой кислоты в крови. Его применение особенно актуально при подагре, которая осложняет заболевания почек и печени.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований по диссертационной работе на тему «**Особенности функционального состояния печени и почек у больных подагрой**» сформулированы следующие выводы:

1. В исследуемых группах преобладание мужчин составило 89,2%. Средний возраст пациентов составил $55,9 \pm 8$ лет (от 29 до 65 лет). Средний возраст больных в начале заболевания составил $44,8 \pm 8$ лет. У 53 (47,7%) больных выявлены признаки рецидивирующего артрита и у 58 (52,3%) - хронического артрита. Среди пациентов заболевания почек встречались у 35,1%, сочетанное поражение печени и почек - у 26,1%, а изолированное поражение печени - у 8,1%.

2. Анализ проведенных исследований показал, что у 61,2% больных выявлено изолированное или сочетанное поражение почек, у 16,1% - нефролитиаз, у 57,3% - мочекислый диатез, у 17,6% - кисты почек. При хронической форме заболевания наблюдалась макрогематурия (30,7%), то есть в 9,7 раза чаще, чем при рецидивирующей форме. Также было обнаружено, что все симптомы, кроме боли в спине, были более распространены: дизурия, мочекаменная болезнь и артериальная гипертензия. При хронической форме подагры с поражением печени встречались тошнота (60%), потеря аппетита (75%), запор (55%), вздутие живота (85%), и было установлено, что она в несколько раз выше, чем при рецидивирующей форме.

3. Результаты наших исследований показали, что несмотря на преобладание частоты мутантного аллеля Val и генотипа Val/Val гена MTHFR в группе больных подагрой, полиморфизм Ala22Val в гене MTHFR не имел никакой связи с развитием подагры у наших больных. Сравнение частот полиморфизма A2756G гена MTR доказало роль мутантного аллеля G в развитии подагры, отмечена его высокая частота у пациентов с заболеваниями почек и печени; то есть пациенты с мутантным аллелем G более склонны к развитию заболевания. При изучении полиморфизма C421A гена ABSG2 выявлена высокая частота мутантного аллеля A у больных с предрасположенностью к развитию подагры и патологии почек.

4. Применение фебуксостата у больных подагрой позволило без побочных эффектов постоянно получать уратснижающую терапию и достигнут целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, отмечено повышение СКФ на фоне увеличения дозы препарата до 120 мг в сутки. Нефропротективный эффект подтверждался значительным статистическим снижением альбумина в моче, положительные изменения наблюдались в уровне аминотрансферазы у пациентов с заболеваниями печени. Обосновано, что применение фебуксостата положительно влияет на уровень артериального давления, снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и системного воспаления.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING ACADEMIC DEGREES
DSc.04/30.12.2019.Tib/102/01 AT THE SAMARKAND STATE MEDICAL
UNIVERSITY**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

KARIMOV AZIZJON KHAMROKULOVICH

**FUNCTIONAL FEATURES OF LIVER AND KIDNEY CONDITION IN
PATIENTS WITH GOUT**

14.00.05 – Internal diseases

**DISSERTATION ABSTRACT
OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) IN MEDICAL SCIENCES**

Samarkand – 2026

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with № B2023.3.PhD/Tib3748.

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University.

The dissertation abstract is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Academic Council (www.sammu.uz) and on the information and educational portal "ZiyoNET" (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Gulandom Zikriyaevna Shodikulova**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Abdullaev Ravshanbek Babajanovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor
Nabieva Dildora Abdumalikovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Bukhara State medical Institute**

The defense of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2026, at ____ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 at Samarkand State Medical University (Address: 70A M.Ulugbek str, 140100, Samarkand. Multidisciplinary Specialised Centre of Pediatric Surgery of Samarkand State Medical University. Tel./fax: +99866-233-58-92, +99866-233-79-03; e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru).

The dissertation is available in the Information Resource Centre of Samarkand State Medical University (registered under No. ____). Address: 18 Amir Temur str, 140100, Samarkand. Tel./fax: +99866-233-30-34.

The abstract of the dissertation was distributed on “ ____ ” _____ 2026.
(register of distribution protocol No. ____ on “ ____ ” _____ 2026).

A.M. Shamsiev

Chairman of the Scientific Council for awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.T. Rabbimova

Scientific Secretary of the Scientific Council for awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

J.O. Atakulov

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the doctoral thesis)

The aim of the study is to improve alternative treatment methods by assessing the functional state of the liver and kidneys in patients with gout.

The object of the study was 111 patients with gout who were treated in the departments of therapy and cardioreumatology of the clinical hospital of the Samarkand City Medical Association of the Jizzakh City Medical Association in 2021-2024.

The scientific novelty of the research is as follows:

it was found that in patients with gout with liver pathology and CKD, the number of affected joints and the disease severity index are higher than in patients without these diseases;

as a result of comparing the frequency of occurrence of the A2756G polymorphism of the MTR gene in patients with kidney and liver complications of gout, it was proven that the carriage of the mutant allele G in the development of the process predisposes to the development of comorbid pathology against the background of gout;

when studying the C421A polymorphism of the ABCG2 gene in patients with gout, it was found that the mutant allele A is predisposed to the development of gout, and the frequency of carriage of this allele is significantly higher in patients complicated only by kidney pathology;

the high effectiveness of the differentiated treatment method has been revealed, which positively affects the clinical, laboratory, and functional indicators of treatment in patients with chronic kidney disease and liver pathology in gout.

Implementation of research results. Implementation of research results. According to the scientific results obtained on the features of the functional state of the liver and kidneys in patients with gout, according to the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated September 09, 2025 No. 6/98:

the first scientific novelty: it was found that the number of affected joints and the severity index of the disease in patients with gout with liver pathology and CKD are higher than in patients without these diseases, and the proposals for them are included in the content of the methodological recommendation "Algorithm for assessing the state of the liver and kidneys in patients with gout," approved by the Academic Council of the Samarkand State Medical University No. 11 dated June 25, 2025. This proposal was introduced into clinical practice by order No. 351-U of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center dated September 18, 2025, and by order No. 49 of the Jizzakh Regional Multidisciplinary Medical Center dated September 17, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 6/98 dated September 09, 2025). Social effectiveness. Based on the research results, early detection and prediction of severe course of kidney and liver damage in patients with gout has been established. Economic efficiency: as a result of early diagnosis of the disease, at least three hospitalizations and outpatient treatment were prevented by extending the remission period in one patient. If we assume that treatment in the hospital

costs an average of 180,000 soums per day for each patient, then 401,499 soums were saved per patient.

second scientific novelty: comparison of the frequency of occurrence of the A2756G polymorphism of the MTR gene in patients with kidney and liver complications of gout has been proven that the carriage of the mutant allele G in the development of the process predisposes to the development of comorbid pathology against the background of gout, and proposals on them are included in the content of the methodological recommendation "Algorithm for assessing the state of the liver and kidneys in patients with gout," approved by the Scientific Council of the Samarkand State Medical University No. 11 dated June 25, 2025. This proposal was introduced into clinical practice by order No. 351-U of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center dated September 18, 2025, and by order No. 49 of the Jizzakh Regional Multidisciplinary Medical Center dated September 17, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 6/98 dated September 09, 2025). Social effectiveness: early detection of kidney and liver damage in patients with gout made it possible to predict the severity of the disease and assess the inflammatory process. Economic efficiency: is expressed in the reduction of costs for additional studies and the need for other expensive diagnostic procedures, and the state spends 200 749 soums on the daily treatment of each patient in the rheumatology department.

the third scientific novelty: when studying the C421A polymorphism of the ABCG2 gene in patients with gout, it was found that the mutant allele A is prone to the development of gout, and the frequency of carriage of this allele is significantly more common only in patients complicated by kidney pathology, and proposals for them are included in the content of the methodological recommendation "Algorithm for assessing the state of the liver and kidneys in patients with gout," approved by the Academic Council of the Samarkand State Medical University No. 11 dated June 25, 2025. This proposal was introduced into clinical practice by order No. 351-U of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center dated September 18, 2025, and by order No. 49 of the Jizzakh Regional Multidisciplinary Medical Center dated September 17, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 6/98 dated September 09, 2025). The study of the C421A polymorphism of the ABCG2 gene in patients reduces the risk of complications and disability by timely detection of possible kidney and liver damage and initiation of treatment in the early stages of the disease. Economic efficiency: the introduction of the proposed examination method into practice prevents the development of comorbid conditions in gout patients and reduces the need for expensive treatments, as a result of which state funds are saved.

fourth scientific novelty: the high effectiveness of the differentiated treatment method, which positively affects the clinical, laboratory, and functional indicators of treatment in patients with liver pathology and CKD in gout, has been determined, and proposals for them are included in the content of the methodological recommendation "Algorithm for assessing the state of the liver and

kidneys in patients with gout," approved by the Academic Council of the Samarkand State Medical University No. 11 dated June 25, 2025. This proposal is a multidisciplinary one in the Samarkand regional Multidisciplinary Medical Center dated September 18, 2025, and by order No. 49 of the Jizzakh Regional Multidisciplinary Medical Center dated September 17, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 6/98 dated September 09, 2025). Social effectiveness: reduced treatment costs by optimizing therapeutic approaches in patients with liver pathology and CKD in gout, which minimizes the need for additional diagnostic procedures and repeated visits to the doctor. Economic efficiency: based on reducing the number of incorrectly prescribed therapies and the need for additional diagnostic procedures, contributes to improving the prognosis of the disease and improving the quality of life.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four main chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Шодикулова Г.З., Каримов А.Х., Пулатов У.С. Подагра билан касалланган беморларнинг буйрак ҳолатини баҳолаш // Проблемы биологии и медицины– 2025, №4 (163), - С.244-249.
2. Шодикулова Г.З., Каримов А.Х. - Самарқанд вилоятида подагра кечишининг клиник хусусиятлари // Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси—2025. -№4(18) -С. 465-470.
3. Shodikulova Gulandom Zikriyayevna, Karimov Aziz, Ulugbek Pulatov Clinical and genetic characteristics of patients with gout and kidney and liver damage // American Journal of Medicine and Medical Sciences -2025. -№15(10). - С. 3372-3376.
4. Shodikulova G.Z., Polatov U.S., Karimov A.Kh. Features of the Clinical and Laboratory Course of Gout // International Journal of Integrative and Modern Medicine, 3(9),2025. 114–120.
5. Shodikulova G.Z., Po‘latov U.S., Karimov A.X. Podagra rivojlanishining xavf omillari va klinik xususiyatlari // Journal of cardiorespiratory research -2025. - №2/2. - С. 95-102.

II бўлим (II часть; Part II)

6. Shodikulova G.Z., Po‘latov U.S., Karimov A.X. Podagra va simptomsiz giperurikemiya bilan og‘rigan bemorlarda arterial gipertenziya // Journal of cardiorespiratory research -2023. - №1. - С. 29-34.
7. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С., Каримов А.Х. Клинические и лабораторные особенности течения подагры при сопутствующей патологии печени и почек // O‘zbekiston terapiya axborotnomasi -2025. - №3. - С. 102.
8. Пулатов У.С., Каримов А.Х. Особенности течения подагры при сопутствующей патологии печени и почек // O‘zbekiston terapiya axborotnomasi -2025. - №3. - С. 97.
9. Pulatov U.S., Karimov A.Kh. Characteristics of patients with gout complicated by kidney and liver damage // Academic Research in modern science International scientific-online conference.- 2025.-Т. 4, Выпуск 55, - С. 95-98.
10. Пулатов У.С., Каримов А.Х. Подаграли беморларда буйрак ва жигар зарарланишининг клиник-генетик хусусиятлари // Ilm-fan va innovatsiya ilmiy-amaliy konferensiyasi. 3(34), 2025.-104–105.
11. Pulatov U.S., Karimov A.Kh. The association between clinical and genetic markers with renal and hepatobiliary disorders in gout patients // Международная конференция академических наук 2025.- Т. 4, Выпуск 11, - С. 127-129.
12. Шодикулова Г.З., Каримов А.Х. Подагра билан касалланган беморларда жигар ва буйраклар ҳолатини баҳолаш алгоритми // Услубий тавсиянома – Самарқанд. 2025.-34-бет.
13. Shodikulova G.Z., Karimov A.X. Podagraning klinik-laborator kechishi baholash va prognoz qilish dasturi // Guyoxнома // 2025.-№DGU 54553.

Автореферат (Биология ва тиббиёт муаммолари) журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус, инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA” 140100.

г. Самарканд, ул. Мирзо Улугбек, 3.

Подписано в печать 26.12.2025 Формат 60x84^{1/16}.

Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 3,49

Тираж: 60 экз. Заказ № 390/2025

Тел/фах: +998 94 822-22-87. e-mail: sarvarmexrojbaraka@gmail.com

