

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА
МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ
ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

Қўлёзма ҳуқуқида

УДК: 616.61: 616.72 - 002.78 - 08

Миклиев Зуфар Абдумўминович

**ДАВОЛАШ ДИНАМИКАСИДА ТОФУСЛИ ПОДАГРА БИЛАН
ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАР БУЙРАКЛАРИНИНГ ФУНКЦИОНАЛ
ҲОЛАТИ**

5A510103 – Ички касалликлар

Магистр

академик даражасини олиш учун ёзилган
диссертация

Илмий раҳбар:

доцент. Д.А.Набиева

Тошкент 2014

Мундарижа

	Бет
Кириш. Муаммонинг долзарблиги.....	3
Тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари	7
I Боб. Адабиётлар таҳлили.....	9
1.1. Подагрик артритнинг ривожланишидаги патогенетик омиллар...	9
1.2. Подаграда буйраклар зарарланишининг ўзига хослиги.....	22
1.3. Подаграда терапевтик ёндошувни стратегик асослари.....	26
II Боб. Тадқиқот манбалари ва усуллари.....	30
2.1. Манбалар тавсифи	30
2.2. Текшириш усуллари	31
III Боб. Шахсий тадқиқот натижалари.....	33
3.1. Беморлар клиник тавсифи.....	33
3.2. Подагра билан оғриган беморларда нефролитиаз.....	33
3.3. Подагра билан касалланган беморларда сурункали буйрак етишмовчилиги.....	36
3.4. Подагра билан касалланган беморларда коптокчалар филтрацияси тезлиги.....	45
3.5. Подагра билан оғриган беморлар қон зардобиди креатинин миқдори.....	54
3.6. Подагра билан оғриган беморлар қон зардобиди мочевина миқдори миқдори.....	59
4. Сийдик кислота буйрак бошқарлиши кўрсаткичларини қўлланилиши ёки подагра билан касалланган беморларни даволашда қўлланадиган препаратларни таъсир механизмини ўрганиш.....	67

IV БОБ. Олинган натижалар таҳлили.....	70
Хулосалар.....	77
Амалий тавсиялар.....	78
Адабиётлар рўйхати.....	79

КИРИШ

Муаммонинг долзарблиги

Подагра – сурункали касаллик бўлиб, қонда сийдик кислотасининг ва тўқималарда сийдик кислотасининг натрий тузи кристалларининг (уратларни) йиғилиши билан характерланиб, гиперурикемия билан кечади, бу ташқи ва/ёки генетик факторлар асосида юзага келади [3]. Подагра чуқур ўтмишдан бери маълум бўлган касалликларга мансуб: Миср мумияларидан бирининг оёқ панжаси бош бармоғи соҳасида натрий урат кристаллари аниқланган. (19) Подагрик артритни биринчи классик таърифи (“трактат о подагре и водянке”, 1683 йил) инглиз клиницисти Th. Sydenham га тегишли. 1883 йил A.Garrod подагра билан касалланган бемор қонига ипни ботириш ёрдамида қонда сийдик кислота (СК) миқдорини ошиши –гиперурикемияни кашф этди. 1889 йили урат кристаллари беморда ўткир подагрик артрит вақтида бўғим суюқлигидан топилди. A.Gatman (1950 йил) “эссенциал гиперурикемия”га асосланиб касалликни пурин метаболизмни туғма бузилиши деб характерланади. 1961 йилга келиб Massarby ва Hollander урат кристалларини ўткир подагрик артрит ривожланишидаги ахамиятини охиригача аниқланади.

Эпидемиологик маълумотлар касаллик тарқалишини ҳақиқий ортиб борётганлиги ҳақида далолат беради, бунда подагра ташхиси ўртача касалликнинг 8-йилида қўйилади. Ҳозирги вақтда ғарб давлатларининг 1% дан камроқ эркак аҳолиси ўрта ёш эркакларда бўғим яллиғланишининг энг кўп сабабларидан бири ҳисобланган подагра билан оғрийди деб ҳисобланади. Бу маълумотлар хуружлараро даврларнинг бўлганлиги ва беморларнинг бу даврларда шифокорларга мурожаат қилмасликлари сабабли камайтирилган деб ҳисобланади.

Подагранинг кечишида бир нечта даврлар юзага келади: ўткир артрит, хуружлараро давр, сурункали тофусли подагра [11,12]. Касалликнинг ривожланишини асосида бошқарилиб бўлмайдиган гиперурикемия, оғир тофусли шаклни ҳосил бўлиши: натрий моноурат

кристалларини оз миқдорда аниқланишидан, то сурункали тофусли артритни ҳосил бўлиши ҳисобланади.

Организмда моноуратнатрий кристалларини подагра касаллигини эрта босқичларида шаклланиши касалликка тофусли касаллик сифатида қаралади [13]. Кристалларни бундай ҳолда юзага келиши турли орган ва тўқималарда жойлашади [1,16,17,18]. Касалликнинг ҳамма белгилари организмда яллиғланиш жараёнлари кечганда жавоб реакцияси сифатида кўпгина орган ва тўқималарда натрий моноурат кристаллари йиғилиб, назологик бирлик сифатида қаралади [19]. Кўпинча касалликривожланишини эрта босқичларида магнитли-резонанс томография усули қўлланилганда умуртқа поғонасида, бўғимларнинг бойлам аппаратида [17,23] микротофуслар аниқланишига ёрдам берди [20,21,22]. Бунга боғлиқ ҳолда, касалликнинг оғирлик даражасини ва қўлланилган терапиянинг самарадорлигини баҳолаш мумкинлиги талаб қилинади [24].

Бундан ташқари бирламчи ривожланиш фонида ўткир подагрик артритлар кўп учрамоқда. Охирги вақтларда, подагрик артритнинг тофусли шаклини оғриқлар ҳуружини камайтириш ва урикозурик таъсир этувчи дори воситалари камлиги туфайли подаграни даволаш муаммо бўлиб келмоқда. Бунинг натижасида беморлар ҳам яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган дори воситаларини кўп миқдорда ичишмоқда, оғриқ қолади лекин, қон таркибида сийдик кислотаси миқдори камайиши сустлашади. Бунинг натижасида беморларда буйрак жоми ва каналчаларида уратлар аста - секин тўпланиб бориб йирик тошларни ҳосил қилиши, бу эса ўткир буйрак етишмовчилигига олиб бориши, оёқ бўғимларида тўпланиб ногиронликка олиб бориши мумкин.

Россия статистикаси бўйича ҳар 100.000 аҳолига учраш эҳтимоли 1.7-2.2 тани ташкил қилиб, учраш частотаси 40 – 45 ёшдан юқориларда бўлиб, унинг ривожланиш чўққиси ҳаётнинг учинчи декадасида пасайиши аниқланган. Турмуш даражаси юқори бўлган мамлакатларда подагрининг

кенг тарқалишига сабаб, аҳолини пуринга бой озиқий моддаларни ва алкоголь ичимликларини кўп миқдорда истеъмол қилишидир.

Подаграда буйраклар зарарланиши аввалдан маълум лекин, текшириш усулларининг тўлақонли эмаслиги билан асосланган. “Подагрик буйрак” ва бошқа нефропатиялар ўртасида қиёсий ташхис қийинликлари, шунингдек подагра патогенези ҳақидаги маълумотларининг йўқлиги бу касалликда буйраклардаги патологик жараён характерини аниқ ифодалашга имкон туғдирмаган.

Анъанавий подагра билан оғриган беморларни “подагрик нефропатия” деб аталувчи буйрак асоратлари ривожланувчи айниқса буйракларда тош ҳосил бўлишига мойиллиги бор хавф гуруҳларга киритилади. “Подагрик нефропатия” – прогностик подагранинг оғир кўриниши бўлиб – подагра билан оғриган барча беморларнинг 1/3-2/3 қисмларда рўйхатга олинади, текшириш дастурига буйралар пункцион биопсияси киритилганда эса у 100% ташкил қилади.

Бироқ қатор муаллифлар нефролитиаз ва подагрик буйракни подаграда буйраклар зарарланишининг асосий сабаблари деб қарамайдилар. Замонавий қарашларга мувофиқ подагра билан оғриган беморларнинг буйраклар функционал ҳолатининг бузилиши асосан артериал гипертензия, гиперлипидемик, қандли диабет 2 тип ва беморларнинг ёши каби кардиоваскуляр хавф омиллари бўлганлиги билан асосланади. Баъзи изланувчилар буйрак патологиясини ЯҚНВ узоқ вақт қабул қилиниши айниқса подагра билан оғриган кекса беморларда иккиламчи ривожланади деб ҳисоблайдилар.

Замонавий диагностика ва клиник фармакологик имкониятлари шифокор учун занжирли реакциялар билан бузилишлар комплексини ўзаро боғлиқлиги кўринишидаги патологик ҳолатни глобал қабул қилишни осонлик билан етказиб берди. Гиперурекемия ва подагра муаммоси бу тенденцияни классик модели бўлиб, фақат бўғим синдроми чегарасидан чиқди. Хозирги даврда мавжуд бўлган подагра ҳақидаги тасаввур ўзида СК

алмашинуви бузилишининг барча турли клиник кўринишларини бўғимларда ва буйрак тўқимасига тўғридан-тўғри таъсиридан то липид ва углевод алмашинувидаги дефектлар орқали билвосита таъсиригача ўз ичига олади. Подагрининг семизлик, артериал гипертензия, қандли диабет II тип каби ҳолатлар билан боғлиқлиги ҳозирги вақтда “метаболик синдром” атамаси билан умумлаштирилади. Метаболик синдром юқорида санаб ўтилган ҳолатлар билан бирга дислипидемия, эрта атеросклероз, юрак ишемик касаллиги, гемостаз бузилишлари, микроальбуминурия каби ҳолатларни ўз ичига олади.

Биринчи бўлиб сийдик кислотасини юрак қон томир касалликлари билан боғлиқлиги ҳақидаги назария “ Британия тиббиёт журналида” 1886 йили муҳокама қилинган. Ҳозирги вақтда кўпгина изланишлар натижаларига кўра гиперурекемия кардиоваскуляр асоратларини бевосита хавф омили кўринишида кўриб чиқилиши мумкин, у тўғридан тўғри бошқа метаболик хавф омиллари билан боғлиқ ва метаболик синдромни ахамиятга эга бўлган таркибий қисми бўлиб намоён бўлади. Gutmann текширишлари 20 йиллик давр мобайнида подагра оқибатларини ўрганган бўлиб подагра билан касалланганлани чорак қисмидан кўп булмаган гломеруллонефрит, поликистоз ва нефросклероз сабабли сурункали буйрак етишмовчилигидан вафот этди .

Асосий ўлим сабаби эса бу юрак қон томир тизими касалликларидандир. Қизикарли томони шундаки 60-йиллирда Америка страховой компаниялар подаграни ўлим хавфи юқори касалликлар қаторига киритишган. Кейинчалик эса подагра билан оғриган беморлар ёшига етиб ва популяциядан фарқи бўлмаган сабаблардан вафот этганлиги кўрсатиб берилган. Асосий савол юрак қон томир касалликларига олиб келувчи хавф омиллари фақатгина оддий ортиб боришидан олиб боришдан иборат эмас. Асосий қизиқиш бу омилларни подагрининг кечишига таъсирини ва аксинча аҳамиятини кўрсатиб беради.

Аввал сийдик кислотаси алмашинуви дефектларини реализация қилиниши бўйича икки патогенетик вариант кўриб чиқилар эди. Булардан биринчиси гиперурекемияга олиб келувчи, турли этапдаги пурин биосинтезининг бузилиши кейинчалик эса подагрик артрит ва висцерал ўзгаришларга олиб келиши.

Иккинчи гипотеза гиперурекемияни уратли нефропатия ривожланиши билан ва сийдик кислота экскреция бўлиши оқибатида подагрик артритни ривожланиши ва висцерал зарарланишлар чуқурлашишини вужудга келтирувчи бирламчи буйрақларни зарарловчи таъсирини тавсия этган

Гиперурекемияни метаболик синдроми бошқа компонентлари билан ассоциацияси амалиётда тез тез учрайди ва кўп сонли ўзгаришлар билан тасдиқланади.

Инсулин резистент ва гиперинсулинемияли беморларда сийдик кислота миқдорини ошиши буйрақ проксимал каналчаларида инсулинли сийдик кислота клиренсини секинлаштириш хусусияти билан боғлиқ. Бу механизм синдром компонентлари билан бирга ривожланувчи подагра ва гиперурекемия ривожланиши мумкин бўлган бир ифодаси сифатида тушунтирилади

Тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари

Текшириш мақсади: Подагра билан оғриган беморларда буйрақлар функцияси бузилишларини аниқлаш ва уларни тофусли подагра ва унга ёндош бўлган ҳолатларни ривожланишидаги хиссасини баҳолаш.

Текшириш вазифалари

1. Тофусли подагра билан оғриган беморларда буйрақлар зарарланишини характерини ўрганиш.
2. Подагралли беморларда буйрақлар функционал ҳолатини ва уни гиперурекемияга таъсирини баҳолаш.
3. Тофусли подагра билан оғриган беморларда буйрақ урикозурик фаолиятини ўрганиш.

4. Антигиперуремик таъсир механизмини аниқлаш учун сийдик кислотани буйрак бошқарувчи кўрсаткичларини қўллаш имкониятларини ўрганиш.

Г БОБ

АДАБИЁТЛАР ТАХЛИЛИ.

1.1. Подагрик артритнинг ривожланишидаги патогенетик омиллар

Хозирги даврда турли туман метоболик ўзгаришлар орасида подагра алоҳида ўрин тутди. Бу эса популяцияни кенг тарқалган пурин алмашинуви бузилишини тарқалишигина бўлиб қолмасдан, бу бузилишларни бошқа модда алмашинуви ўзгаришлари билан асосланади, масалан, кенг муҳокама қилинувчи метаболик синдром белгилари маълумки гиперинсулинизм, глюкозага толерантлиги бузилишини ривожланиши атероген гиперлипидемия (40,41,42). Шунинг учун подаграни “бўғим-тоғусли” моносимптом касаллик деб қарашнинг иложи йўқ.

Турли хил клиник кўринишида кўпинча бўғимлар зарарланиши узок вақт ҳеч қандай белгиларсиз давом этиши, моноурат натрийнинг тўпланиши билан тўғридан тўғри боғлиқ бўлмаган белгиларни – эрта атеросклероз, семизлик, инсулинга боғлиқ бўлмаган қандли диабет, ёғли жигар, артериал гипертония ва ниҳоят, атопик кўринишлар: вазомотор ринит, турлича ифодаланган бронхоспазм, мигренсимон синдром каби белгилар аниқланади. Ҳаддан ташқари калорияни кўп истеъмол қилиш ахамиятидан ташқари гиперурекемияни оғирлаштиришда гиповентиляцион синдромни уратлар ҳосил бўлишини ошишига олиб келувчи гипоксия билан бирга семизлик ахамиятга эга.

Афсуски, подагра билан касалланиш Ер юзида ортиб бормоқда, ўз навбатида семизлик, артериал гипертензия, алкоголь, метоболик синдром билан бир вақтнинг ўзида кечмоқда. Ревматологлар, умумий амалиёт шифокорлари, ва бошқа тиббиёт мутахассислари, кўпинча травматологлар, ортопедлар ва бошқа ўз ишида подагра билан касалланганларни учратиш, биринчи ўринда ташхисни тўғри қўйиш ва биринчи ўткир артрит хуружини бартараф этишдан иборат.

Подагра “қари” касаллик ҳисобланади ва маълумки, чуқур ўзгаришларга олиб боради. Подагра организмда юзага келгандан сўнг мустақил сифатда патологик жараён фақатгина таянч-харакат тизимида юзага келмайди, балки тизимли касаллик сифатида ҳаёт учун муҳим бўлган аъзоларни, айниқса иккала буйрақларни зарарлайди. Подагранинг тарқалиши турли ҳудудларда турлича бўлиб, ўша муҳитда яшовчи аҳолининг еб-ичиш, овқатланиш тарзига боғлиқ бўлиб, 0,1% ни ташкил этади. АҚШ ларида бу кўрсаткич тахминан 0,84% ни ташкил этади. Подагра билан асосан эркаклар касалланиб, (эркак ва аёллар нисбати 9:1ни ташкил этади). Эркакларда сийдик кислотаси миқдори меъёридан бир оз ортиқроқ даражада кузатилади.

Подагра патогенези 3 асосий фазалардан иборат:

1. Гиперурикемия ва организмда уратларни тўпланиши
2. Уратларни тўқималарда тўпланиши
3. Ўтқир подагрик яллиғланиш

Қон зардобидида сийдик кислотасининг миқдори >7 мг/дл (0,42 ммоль/л) эркакларда ва аёлларда >6 мг/дл (0,36 ммоль/л)ни ташкил этса гиперурикемия деб аталади. Организмда сийдик кислота пурин алмашинувининг (катоболизми) охириги маҳсулоти бўлиб, уриказа ферменти натижасида сийдик кислота эриган метоболит ҳолатига келади.

Сийдик кислотасининг бу кўрсаткичлардан юқори аниқланиши гиперурикемия ва подаграни юзага келишида юқори хавф омили бўлиб ҳисобланади. Қон зардобидида сийдик кислотасининг турғун ортиши тўқималарда эркин натрий урат кўринишида, сийдик йўлларида сийдик кислотаси кўринишида ёпишади.

Уратларни 30°C да эрувчанлиги фақат 4мг/длни ташкил этиб, игнасимон натрий моноурат кристалларини тўпланиши асосий ўринда қон томирсиз тўқималарда (тоғай) ва нисбий суст қон томирларга эга бўлган соҳалар (пай, бойлам), дистал периферик бўғимларда, кулоқ супрасини ташкил этади. Касалликни оғир кечиши жараёнида кристаллар проксимал

жойлашган йирик бўғимлар, бундан ташқари ички аъзолар паренхима қисмларида йиғила бошлайди [39]. Йирик ўлчамдаги тофусларни кристал агрегатлар деб аталиб, рентген тасвирида бошланғич пайтлар кўрилганда бўғимларда «пробойниклар» кўринишида, кейинчалик тери ости тугунчалари кўзга кўринарли ва пальпатор аниқлаб кўрилади.

Сийдикда рН муҳити нордон бўлган шароитда сийдик кислота енгил қолдиқ ҳолатда чиқа бошлайди, кичик пластинкасимон кристаллар ҳосил бўлади, улар кўшилиб кичик конкрементлар ва тошларни ҳосил қилади. Бу эса сийдик йўлларида обструкцияга олиб келади. Турғун гиперурикемия кўпинча (90% ҳолатларда) узок вақт дори қабул қилувчиларда, бундан ташқари коптокчалар филтрацияси тезлиги камайган беморларда буйрак орқали уратларни экскрециясини чиқиши камайиши кузатилади. Пурин синтезини ортишига ва гиперурикемияга баъзида бирламчи аномалия, баъзида эса лимфома, лейкоз ва гемолитик камқонлик каби гемолитик касалликлар, хужайрани пролиферацияси ва ўлимига олиб боровчи(масалан, псориаз) касаллиги киради. Бир қанча ҳолатларда гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза етишмовчилиги (ГГФТ) ёки фосфорибозил-пирофосфат-синтетаза фаоллигини ортиши натижасида уратларни кўпайиши кузатилади. Гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза етишмовчилиги буйракда тошлар ҳосил бўлишига, нефропатияга ва яққол эрта подаграга, унинг бутунлай бўлмаслиги неврологик аномалияларга (хорететоз, қисқарувчанлик, ақлий ривожланишни ортда қолишига ва Леша-Найхана синдромига олиб келади [40]. Қизил вино, пива, гўшт, балиқ, дуккакли ўсимликлар, какао, шоколад, ўткир кофе ва чой шу каби озиқ-овқатлар организмга кўп кириши натижасида сийдик кислота миқдори ортиб кетади. Этил спирти жигарда нуклеотидлар парчаланишига олиб келади ва бошқа органик кислоталар каби сийдик кислота ҳосил бўлишини оширади, буйрак каналчаларида уратларни секрециясини блоклайди. Бунда ацидозни ҳамма кўринишида гиперурикемия билан боғлиқлик кўриниб туради. Бундай ҳолатларга дори

воситалри ҳам сийдик кислотанинг ортишига олиб келади: уларнинг каторига никотин кислота, тиазидли қовузлок диуретиклари, этамбутол, салицилатлар киради.

Gutman A.B., 1973; Wyngaarden J.B., 1974; Kelley W.N., 1977; Seegmiller J.E., 1980 йиллар изланишларига қараб подаграни бирламчи ва иккиламчи турларини ажратишган.

Подагранинг аутосом-доминант тури наслий ҳисобланиб, пурин алмашинувини туғма бузилиши билан боғлиқлиги ўз асарларида қайт этилган. Кўпинча буларга: фосфорибозил-пирофосфат-синтетаза фаоллигини ортиши, гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза етишмовчилиги киради. Бирламчи подагранинг биргина бу варианты камдан-кам учрайди.

Ферментлар системасининг бу нуқсони, сийдик кислота ҳосил бўлишини ортиб бориши Х-хромосомада рецессив белги сифатда наслдан наслга ўтади. Шунинг учун касаллик деярли ҳар доим эркакларда кузатилади, 25% ҳолатларда подагра билан касалланганларнинг қариндошларида гиперурикемия кузатилади [33, 34].

Иккиламчи подагра бошқа касалликлар натижасида, бир қанча дори воситалари ва кўпгина бошқа сабаблар натижасида келиб чиқади.

Бундан ташқари, амалий соғлом инсонларда симптомсиз кечувчи гиперурикемия кузатилиб, кейинчалик турли клиник синдромлар билан юзага чиқади

Сурункали подагранинг патогенези текширилганда, тофусларни ҳосил бўлиши, уратли нефропатия ва нефролитиаз кузатилади.

Подагранинг тофусли шакли тўқималарда кристалларни кўпайишига жавоб реакцияси сифатида кузатилади. Тофус биринчи ўткир яллиғланишга жавоб сифатида ва яллиғланиш кузатилмаганда ҳосил бўлиши мумкин [36].

Пурин модда алмашинувининг бузилиши, сийдик кислотаси миқдорининг қонда кўпайиши ва уратларни бўғимларга ва / ёки бўғим

атрофидаги тўқималарга қатламланиши билан кузатиладиган сурункали хасталик бўлиб, қайталанувчи ўткир артрит ва подагра тугунларини (тофус-ларни) ҳосил бўлиши билан ифодаланади. Подагра (юнонча *podos* – оёқ, *agga* – тутилган, яъни оёқ қопқонда) қадимдан маълум, лекин адабиётда Т. Сиденгам уни биринчи марта ва тўлиқ изоҳлаган.

Подагра кўп тарқалган касаллик бўлиб, эпидемиологик маълумотларга кўра Европа ва АҚШ да катта ёшдаги ахолининг 2% касалланади.

Бу касаллик асосан эркакларда 40-50 ёшлар атрофида учрайди. Охириги 20 йил маълумотларига кўра подагра билан касалланиш фақатгина эркаклар орасида эмас, балки ҳар хил ёшдаги аёллар орасида ҳам учрамоқда. Гиперурикемияни келтирувчи хавф омили ҳолатларига гипертензия, гиперглицеродемия, стресс ситуациялар, дегидратация ва бошқалар киради. Касалликнинг асосий сабаби сийдик кислотасининг ҳосил қилишда иштирок этувчи ферментларнинг (глюкоза 6-фосфатаза, гипоксантинфосфор базил трансфераза ва бошқалар) туғма ёки ортирилган етишмовчилиги натижасида унинг кучайишига ва доимий гиперурикемияга олиб келишидир.

В.Г. Барскова ва В.А. Насонова ўзларининг “Подагранинг замонавий дефиницияси” номли мақолаларида шундай таърифларни келтиришади: айнан натрий моноурат кристалларининг тўқималарда йиғилиши яллиғланиш жараёнини келтириб чиқаради. Натрий моноурат кристалларининг шаклланиши ташхисни янада аниқроқ қўйишга асос бўлиб ҳисобланади. Бу кристаллар, гиперурикемия ва айнан, депозит кўринишидаги ҳосилалар тофус деб номланади. Шуниси маълумки, микродепозитлар кўпгина орган ва тўқималарда, сурункали кечишида эса макротофуслар кўринишида юзага келади. Қуйидагиларга асосланиб, биз подаграни қуйидагича таърифлаймиз: Гиперурикемия – физик – химик тушунча бўлиб, одам организмида суюқ структурага эга бўлган жойларда уратни эритма ҳолатда учраши ҳисобланади. Қон зардобидида сийдик

кислотасини аниқлашни усулини биринчи бўлиб ўз вақтида Folinva Denis 1913 йил аниқлашган. Гиперурикемия фақатгина подаграни эмас, балки метоболик бузилишларни ҳам асосий симптомларидан ҳисобланади. Экспертларни фикрига қараганда “подагрик” гиперурикемияни бошқа генезли гиперурикемияга нисбати 1: 3 ни ташкил этар экан. Доимий гиперурикемия 2 жараённи қамраб олади: уратларни ортиқча миқдорда синтези ва 90 % ҳолларда гиперурикемия – уратларни экскрециясини камайтиради. Замонавий кўрсаткичларга қараганда, бу ҳолат гиперпродукция ва гипоекскреция, амалий жиҳатдан етарли эмас. Унинг қийинчилигини тўхтатиш лаборатор кўрсаткичлар етарли эмаслиги ҳисобланади.

M.N. Alderman фикрига кўра сийдик кислотаси тромбоцитлар агрегацияси ва адгезиясида иштирок этиб, юрак ишемик касаллигида коронар тромбоз хавф омили бўлиб ҳисобланади [34].

Текширувларга қараганда 1999 йилда эндотелий хужайраларида ксантиноксид эркин радикал оксид бўлиб ҳисобланиб, бунда сийдик кислотаси ва ксантоксидаза қон томирларда яққол атеросклеротик ўзгаришларда, соғлом одамларга нисбатан юқори кўрсаткичларга эга бўлади. Бундан шу келиб чиқадики, гиперурикемия ксантиноксидаза механизми орқали атеросклероз ривожланиши келиб чиқади [44].

Бизга маълумки, подаграда артериал гипертензия, юрак ишемик касаллиги, қандли диабет каби касалликларни тарқалганлиги, юрак-қон томир касалликларни қўшимча касаллик сифатида учраши аҳоли ўртасида кенг тарқалган [42,43,44]. Бу касалликларни қўшилиб келиши ва охирида метоболик синдром кузатилади.

Подаграда кўпинча артериал гипертензия қўшилиб келади, бунинг патогенезини асосида буйрак шикастланиши ва бошқа метоболик ўзгаришлар ётади.

Сийдик кислотанинг кристаллари буйракни интерстициал қисмини ва бошқа тузилмаларини шикастлаб, макрофагал реакцияни чақиради.

Маълумки, подаграда ва гиперурикемияда сийдик орқали альбуминларни экскрецияси-чиқарилиши натижасида нефросклероз кузатилади. Гиперурикемияда бундай ҳолатда, артериал гипертензия ривожланиб боради ва ўз навбатида буйрак гемодинамикаси бузилиши кузатилади [44,45].

Артериал гипертензияни беморларда подагра/гиперурикемияда кузатилиши, сурункали гиперинсулинемия ёки инсулинга боғлиқликни чақиради. Инсулинни буйракка тўғридан тўғри таъсири натижасида натрий ва сувни ушланиб қолишига олиб келади. Қон томир деворининг чуқур мушак хужайралари пролиферацияси тезлашади, артериолаларда ўзгаришлар бўлади, симпатик нерв системасини активацияси ва томирлар қаршилиги ортади. [44]. Подаграда гиперурикемия натижасида артериал гипертензия буйрак шикастланиши ҳисобига, метоболик синдром кўриниши инсулинорезистентлик ва гиперинсулинемия таъсири натижасида келиб чиқади. Бу метоболик синдромда артериал гипертензияни ривожланиб бориши гиперурикемияда бир омил сифатида қарашни билдиради.

Сийдик кислотани миқдорини ортиб бориши қонда эркин радикалларни ортишига олиб келади. Артериал қон томирлар деворида липидларни оксидланиши атеросклеротик бляшкаларни ривожланишида асосий ролни ўйнайди. [46,47].

Абдоминал семизлик подаграда кўпинча инсулинорезистентликни клиник белгиларини юзага келтиради.[48]. Қонда инсулинни сурункали равишда ортиб бориши метоболик синдромни ривожланишини асосий фактори сифатида қаралади. [49,50,51].

Ортиқча тана вазнини билан сийдик кислота миқдори боғлиқлиги, липидлар алмашинувининг, асосан триглицеридлар кўрсаткичи фақатгина подагра билан касалланган беморларда эмас, балки артериал гипертония, қандли диабет, юрак ишемик касаллиги билан ҳам боғлиқ. [52].

Бундай ҳолатларда, гиперурикемия ва подаградаги метаболик синдром концепцияларини кейинчалик ривожланишини ва кузатилишини диагностикаси ва даволашни яхшилаб кўриб чиқишни талаб этади.

Абдоминал семизлик, подаграда кўпинча клиник жиҳатдан инсулинга боғ-лиқликни юзага келтиради [47].

Инсулинни сурункали равишда қонда кўпайиши метаболик синромни ривожланишида асосий омил бўлиб ҳисобланади [48,49].

Сийдик кислотаси миқдорининг ортиқча тана вазни билан боғлиқлик жойи, липид алмашинувини кўрсаткичи, асосан триглицеридлар, фақатгина подагра касаллигида эмас, балки артериал гипертония, қандли диабетда, юрак ишемик касаллигида муҳим аҳамиятга эга [51].

Гиперурикемиянинг патогенизи асосида қуйидаги механизмлар ётади:

- сийдик кислотаси ҳосил бўлишини ортиши (эндоген пуриинларни ҳосил бўлишини ортиши ёки экзоген пуриинларни, яъни овқат маҳсулотлари билан пуриинларни организмга кўп миқдорда кириши). Бундай вазиятларда маҳсулотнинг кўпайиши – гиперурикемия ҳисобланади.
- Сийдик кислотаси ажралишинг етишмовчилиги (буйраклар орқали уратлар ажралишинг бузилиши). Буни гипоекскреция дейилади.
- Иккала механизмнинг биргаликда қўшилиб келиши (гиперурикемиянинг аралаш типни).

Кўпгина бирламчи подагра билан зарарланган беморларда (90%), сийдик кислотасининг гипоекскрецияси аниқланади.

Подагра – гиперурекемия (организмнинг хужайрадан ташқари суюқлигида сийдик кислотаси миқдорини ошиши), тўқималарда урат кристалларини йиғилиши билан таърифланади. Подагра биргина ва бир неча клиник белгилар билан характерланади:

- подагрик артрит ;
- тофуслар (натрий уратларини бўғимларда, суякларда, тоғай
- ва юмшоқ тўқималарда йиғилиши);

- подагрик нефропатия;
- урат тошларини ҳосил бўлиши билан нефролитиаз;

Сийдик кислота қон зардобда ёш ва жинсга боғлиқ бўлади. Уни концентратсияси катта ёшдаги эркекларда ошади, аёлларда эса менопауза даврида.

Кўп муаллифларнинг фикрича подагра гўшт ва унинг махсулотларининг, спиртли ичимликларни ва дуккакли ўсимликларнинг донларини кунда истемол қилувчиларда учрайди. Гиперурикемияни келтирувчи хавф омили ҳолатларига гипертензия, гиперглицеродемия, стресс ситуациялар, дегидратация ва бошқалар киради.

Касалликнинг асосий сабаби сийдик кислотасининг ҳосил қилишда иштирок этувчи ферментларнинг (глюкоза 6-фосфатаза, гипоксантин фосфор базил трансфераза ва бошқалар) туғма ёки ортирилган етишмовчилиги натижасида унинг кучайишига ва доимий гиперурикемияга олиб келишидир.

Иккиламчи подагра - пуринларни кўп миқдорда парчаланиши натижасида гиперурикемия пайдо бўлишига олиб келади. Иккиламчи гиперурикемия - буйрак етишмовчилигида, юрак етишмовчилигида, баъзи бир қон касалликларида- эссенциал сарамас (полицитемия) сурункали миеломия, гемолитик кам қонлик касалликларида, В12 етишмовчилиги → модда алмашинув, эндокрин касалликларида, дорилар (салицилатлар, диуретиклар, цитостатик препаратлар, кортикостероидлар) натижасида пайдо бўлади.

Подаграда уратлар йиғилишини механизми тўлиқ ўрганилмаган. Бўғимдаги суюликнинг ортиб бориши, уратлар концентрациясини ортишига, уларни кристалланишига олиб келади.

Сийдик кислотаси кристалланишига, зардобдаги рН муҳиб бош аҳамиятга эга. Сийдик кислотаси тузларининг тўлиқ эриши рН= 12.0-13.0, муҳитида кузатилади. Уратларни эрувчанлиги атрофдаги ҳароратга

боғлиқ бўлиб, периферик бўғимларни совуқ қотиши уратларни кристалланишига ва микрофофуслар ҳосил бўлишига олиб келади.

Сийдик кислотаси тузларини тўқималарда йиғилиш жараёнида подагратинг клиник белгилари намоён бўлади. Улардан энг кўп учрайдиган белгиларидан, ўткир подагратик артрит. Мочевая кислотани кристалланиши бўғим бўшлиғидаги яллиғланишга олиб келади. Синовиал мембрана хужайралари яллиғланиши натижасида ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-б ва ИЛ-8 цитокинларни секрецияси фаоллашади. Айнан шу цитокинлар бўғим бўшлиғида нейтрофилларни кўпайишига олиб келади. Тўпланган кристаллар, протеинлар билан қопланган (IgG), хужайра юзасига Fc рецепторлар билан таъсирлаш натижасида фаголизосом ҳосил бўлиши билан фагоцитоз бўлади. Фаголизосомал энзималар кристал юзаларидаги IgG ни йўқотади. Водородли бирикма мембранани лизисга учратади. Натижада протеолитик фермент лизосом эркинлашади, яллиғланиш медиаторлари лейкотриенлар, простогландинлар, кислород радикаллари секрецияланиши юзага келади.

Урат кристаллари комплимент активатори ҳисобланади, улар Хагемен факторини ва аскад кининларини активлайди.

Бундай ҳолатларда, калликреин ва кинин системаси активланишидан қон томирлар деворида қаршилигини оширади, комплемент системаси активлашади, лейкоцитлар хемотоксиси урат кристалларига ошади, яллиғланиш жараёнини ушлаб туради. Яллиғланиш ўчоғида рН муҳити пасаяди, бу уратларни кўпроқ кристалланишига олиб боради.

Ўткир подагратик артритнинг келиб чиқиши асосида синовиал суюқлигидаги урат кристалларининг чўкмага тушиши ва унинг нейтрофил оқ қон таначалари томонидан фагоцитозга учрашидан пайдо бўлади. Сўнгра фагоцитоз қилган нейтрофиллар парчаланиши натижасида кўп миқдорда лизасом ферментлар ажралиб чиқади. Ажралиб чиққан лизасома ферментлар бўғим синовиал пардасини ва бўғим атрофидаги тўқималардаги кучли яллиғланишини артритга олиб келади. Тўсатдан

бошланувчи ўткир артрит хуружи давосиз 1-10 кунгача давом этиши мумкин. Бунда бўғим устида қаттиқ оғриқ сезилади, харорат кўтарилади, эт увишади, уйқусизлик ва кўнгил айнаши сезилади, қонда лейкоцитоз кузатилади. Подагратинг ўткир хуружи тўсатдан, кўпинча кечаси ёки эрта тонгда оёқнинг бош бармоғи бўғимида шиш, терисининг аниқ қизариши кузатилади. Оғриқ хуружи алкоголь истеъмолидан сўнг, остеоартроз хуружи бошланса, хирургик муолажалар, травмалар, парҳез бузилиш пайтларида узоқ давом этиши мумкин. Кўп беморларда 5-10 кундан сўнг бутунлай яллиғланиш йўқолади. Даволаниш давом этмаса бошқа бўғимларда яллиғланиш жараёни кузатилиши мумкин.

Ўткир подагра артритни биринчи хуружидан артритгача бўлган давр 2-3 ойдан тортиб то 10 йилгача давом этиши мумкин. Сурункали подагратинг дастлабки вақтларида битта бўғим, сўнгра бошқа бўғимларининг шикастланиши кўшилади. Шикастланган бўғимларнинг ҳаракати чекланади. Баъзи ҳолларда суякнинг лизиси натижасида бўғимнинг дағал деформацияси кўрилади.

Хуружлараро подагра ва рецидивланувчи подагрик артрит. Даволанмаганда одатда биринчи йил давомида 62%, иккинчи йил 78% беморларда такрорий хуруж юзага келади. Симптомсиз давр қисқарганда, хуружлар илгарига нисбатан оғирроқ кечади, бошқа бўғимлар зарарланиши юзага келади, баъзида полиартикуляр миграция юзага келади. Периартикуляр тўқималарнинг яллиғланиши (боғлам, бўғим ҳалтачаси) тўқимада якка, оғриқсиз тофуслар юзага келади.

Тофуслар биринчи хуруждан сўнг ўртача 6 йил давомида, баъзан эртароқ 2-3 йил давомида пайдо бўлади. Унинг ўлчамлари тўноғич бошидан то катта бўлмаган олмадек бўлиши мумкин.

Тофуслар беморнинг қулоқ супрасида, кўпинча тирсак, тизза, товон, бармоқ бўғимлари атрофларида жойлашган бўлади. Баъзан периферик тофуслар ёрилиб, ундан қуйуқ оқ масса ажралиб чиқади. У тиш пастасига ўхшаш бўлади. Подаграда буйракнинг патологиясида кўп учрайди ва

касаллик кечишига таъсир кўрсатади ҳамда узоқ вақт актив метаболик даволашга тўсқинлик қилади [52].

Подаграда буйрак шикастланиши (нефропатия) –йиғма тушунча бўлиб, шу касалликда учрайдиган буйрак патологиясини ўз ичига олади: уларга буйрак парехимасида тофусларнинг пайдо бўлиши, урат тошларининг ҳосил бўлиши, интерстициал нефрит, буйрак гломерулаларининг склерози ва буйрак томирлари склерози натижасида келиб чиқувчи нефросклероз касалликлари киради.

Подаграда 50% беморларда буйрак каналчаларида тофуслар 10-25% беморларнинг сийдик йўлларида урат тошлари учрайди. Подагра кўпинча бошқа бўғим касалликлари билан қўшилган ҳолда учрайди. Ревматоид артрит билан 6%, Бехтерев касаллиги билан 4,4%, ДОА билан 26% бирга учрайди. Лаборатория текширувларидан асосий гиперурикемия ёки уратларни сийдик билан ажралишининг камайишини аниқлаш катта аҳамиятга эга.

Охирги пайтларда подагра билан хасталаниш Ер юзиде кўпайиб бормоқда. R. Terkeltaub усулларига кўра подагра касаллигини кўпайиш сабаби ва АҚШда охирги 20 йил ичида беморларни касаллиги рефрактер тарзда кечган беморлар сонини кўпайишини бир мунча изоҳлаб берди.

1. Ҳаёт давомийлигини ошириш(гиперурикемични давом этиши)
2. Пархезни ўзгартириш.
3. Семизлик ва метаболик синдромни тарқалишини ўсиши.
4. Артериал гипертензия частотасини ўсиши.
5. Диуретиклар ва аспириинни кичик дозада тез-тез кўп истеъмол қилиш.
6. Буйрак касалликларини охирги босқичлари билан касалланган беморларни сонини кўпайиши.
7. Сурункали юрак етишмовчилиги ва коронар касалликларни учрашини ортиши.

8. Ички аъзолар трансплантациясини сонини ва циклоспоринлар қабул қилинишини ортиши.

Бу ерда патогенетик жиҳатидан метоболик бузилишлар-гиперурикемия ва натрий моноурат кристалларини шаклланиши, микрокристал яллиғланиш асоси бўлиб ҳисобланади[53].

Подагра нафақат юрак – қон томир, бўғимларга таъсир этибгина қолмай, балки жигарга ҳам ўз таъсирини кўрсатади. Бу ҳақда “Подаграда жигарнинг функционал ва клиник-морфологик ўзгаришлари” деб номланган авторефератлардаги қуйидагича маълумотлар келтирилган: жигар подагранинг патологик жараёнида нисбатан кам эътиборга олинган. Биргина қийинчилик томони жигар интакт ҳисобланиб, алкоголь, липид алмашинувини бузилиши каби жараёнларда таъсирланади.

Касалликнинг дастлабки вақтларида бўғимларининг рентгенографиясида ўзгариш кузатилмайди. Бўғимларнинг уратлардан сурункали шикастланиши натижасида рентгенограммада суяк тоғай структурасининг бузилиши белгилари яъни тоғайнинг емирилиши натижасида бўғим тирқишининг торайиши, суяк тўқимасининг эпифизда думалоқ аниқ чегараланган етишмовчиликлар (прабойниклар), суякнинг субхондрал қисмида тофусларнинг пайдо бўлишида келиб чиқади. Суякдаги тофусларни бўғим бўшлиғига ёрилиб чиқишидан, бўғим юзаларида чақалар пайдо бўлади. Бир вақтнинг ўзида бўғим атрофидаги тўқималарнинг яллиғланиши натижасида зичлашганлиги кўрилади. Иккиламчи остеоартроз қўшилган юқоридаги белгиларга ҳар хил даражада ривожланган чекка остеофитози бўлади.

Рецидивланувчи артрит кўпинча бўғим атрофи тўқималари, тоғай, пайлар, кулоқ супраларида уратларнинг тўпланиб, тофус деб номланади ва ўз ичидан оқиш, пастасимон масса чиқади. Ўткир яллиғланиш фақатгина фалангасида эмас, балки оёқ қафтида, тиззада, камдан-кам ҳолатларда билак-қафт ва елка бўғимларида юзага келади. Бунда тофуслар юзага

келиши ва рентгенологик жиҳатдан эрозив ўзгаришлар юзага келса шубҳасиз подагра ташхиси қўйилади[54].

1.2. Подаграда буйраклар зарарланишининг ўзига хослиги

Буйраклар зарарланиши – подагранинг энг кўп учрайдиган висцерал кўриниши – пурин алмашинувининг бузилишининг эрта босқичларида, баъзида подагрик артрит хуружлари ва бошқа шу каби белгиларидан олдин пайдо бўлади. Бу буйракларни биринчилардан бўлиб сийдик кислотанинг меъёридан ортиқ синтезининг компенсация жараёнига қўшилиши яъни ахамятли равишда баъзан икки баробар ва ундан кўп нормал буйракларни уратлар экскрециясини ошириши, бу эса буйракларда тузларни кристаллизациясининг юқори хавфини шакиллантириб, аъзони шикастлантиришига олиб келиши билан тушунтирилади. Шу билан бирга гиперурикозурия – сийдик кислота экскрециясининг ошиши буйраклар интерстицияси, каналчаларни шикастловчи таъсир кўрсатувчи омил сифатида таҳлил қилинади (18, 38, 45).

Подаграда буйракларни шикасланиши артрит билан биргаликда кечиши ва унинг биргаликдаги клиник белгилари бир томондан, буйракларни сийдик кислотани чиқаришини функционал ҳолати, кечишини оғирлиги ва бунда касалликни кечиш ҳолати иккинчи томондан муҳим ҳисобланади.[59,60].

Буйраклар шикасланишини 3 хил ҳар хил турлари мавжуд бўлиб, уларга сийдик кислотасининг метоболизми бузилиши натижасида: уролитиаз, ўткир ва сурункали нефропатия киради. Ўткир уратли нефропатия сийдик кислотасининг кўп ишлаб чиқарилиши ва гиперэкскрецияси билан боғлиқ бўлиб, лимфо- и миелопролиферативли касалликларда нур ва химиотерапийадан кейин юзага келади[61,19]. Бирламчи подагра билан касалланган беморларда нефролитиаз бошқа аҳолига нисбатан 1000 баробар кўп [19]. Уролитиаз подагра билан касалланмаган беморларга нисбатан подаграда 20% ҳолатларда юзага келади ва 40% ҳолатларда подагранинг бўғимдаги ўзгаришлари билан

аниқланади. Подаграда уратли тошларни ҳосил бўлишини сабаби гиперурикемия бўлиб, бунда сийдикни нисбий зичлиги ва сийдик кислотанинг экскретор фракцияси камаяди [62].

В. D. Rose фикрига кўра, сурункали подагрик нефропатия – сурункали буйрак етишмовчили варианты ҳисобланиб, буйраклар мия қисмида моноурат натрий кристалларини йиғилиши билан кечади. [63].

Н.А. Мухин ҳаммуаллифлар. Фикрига кўра, подаграда буйрак зарарланишини бирор бир белгиси кузатилса гломерулонефрит ривожланиб, протеинурия рецидивланувчи гематурия ва сурункали буйрак етишмовчилигини ривожланиши, клиник латент кечади. [64,25].

О. В. Синяченко, катта ва узоқ изланишлар, клиник материаллар асосида нефропатиянинг 4 турини ажратади: протеинурияли, уролитиазли, гипертензив ва латент [2,15,54].

Кўпгина олимларнинг фикрига кўра, айнан уратли нефропатия сурункали буйрак етишмовчилигини ривожланишига олиб келиб, подаграли беморларни 17-41% и ўлим сабабчиси ҳисобланар экан [34,36,50]. In vitro никеч аниқланиши урат кристалларини буйрак хужайраларига нисбатан тўғридан-тўғри цитотоксик таъсир этади [40]. Уратли нефропатияни юзага келиши қуйидаги носпецифик белгилар билан юзага келади: микроальбуминурия (20-40% беморларда), сийдик нисбий зичлигини, коптокчалар фильтрациясини тезлиги камайиши, АГ ва СБЕ 30% беморларда [11,19,21,34].

Гиперурикемияда сийдик кислота кристалларини буйрак интерстициал мия қисмида тўпланиши ҳисобига буйракни сурункали шикастланишини ривожланиши ва бошқа механизмлар муҳим аҳамиятга эга.

Ҳаммасини ҳисобга олган ҳолатда қонда сийдик кислотани миқдорини ортиши натижасида артериал гипертензия юзага келади. Так, в результате Артериал қон босимини кўтарилиши натижасида қон томир микроциркуляцияси ҳолати бузилади, бу эса тўқималарни тизимли

ишемиясига, хужайраларни шикастланишига, АТФни аденин ва ксантинга парчаланиши ва ксантинооксидаза ишлаб чиқарилиши ортишига олиб келади. Ксантинооксидаза ферменти ишлаб чиқарилишини ортиши, сийдик кислота ортиқча ҳосил бўлишига ва прооксидантлар – ионизирланган кислород шаклланишига олиб келади. Подагра ва гиперурикемияга олиб келувчи бошқа механизмлардан, бу эссециал АГ бўлиб, у буйраклардаги қон айланишини камайтиради (артериолалар спазми ҳисобига), уратлар реабсорбциясини камайтиради (S1–S2 сегменларда). [15,17].

Статистик маълумотларга кўра гиперурикемия артериал гипертензияси бўлган даволанмаган беморларни 25% ида, антигипертензив воситалар қабул қилувчиларни 50% ида ва хавфли гипертониси бор беморларни 75% ида кузатилади [29,38,47].

Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолатда шуни хулоса қилиб айтиш мумкинки, АГ мураккаб метоболик ўзгаришларга, гиперурикемия ва подаграни сабабчиси бўлишга олиб боради. Агар АГни юзага келишини турли хил механизмларига диққат билан ўрганилса, подаграда буйракни шикастланишини камайиши ва касалликни бир мунча енгилроқ кечишига олиб келади [48]. Турли хил текширувлар исботига кўра, подагра ва АГни биргаликда қўшилиб келиши бирламчилиликдан қатъий назар, турли хил сабаблар билан ўлим хавфини оширади. [60,63].

Артериал қон босимини ошиши кўпгина беморларда касалликнинг бошланишида юзага келиб, 50% беморларда артериал гипертензия гиперурикозурия ва гиперурикемияга ўтиш билан юзага келади.

Бизнинг диёримизда поляризацион микроскопия кенг тарқалганлиги билан, жуда кам ишлатилади. Подагра ташхисини қўйиш, қачонки беморда касаллик аломатлари унинг юз ифодасидагина акс этгандан сўнг, 6-8 йил фўйилади. Ташхисни аниқ қўйиш учун: Европа ревматологлари ва АҚШ да поляризацион микроскоп ишлатилиб, қулай ҳисобланади. Бу текширув шифокор томонидан мустақил ўтказилиб, бўғим пункциясидан сўнг синовиал суюқлик текширилиб, визуал аналогли шкала (ВАШ)да

ўтказилади. Шахсий ва адабиёт маълумотларига кўра, клиник критерийларни фарқлаш ҳар доим ҳам тўғри бўлавермайди, айниқса биринчи бор пайдо бўлган бўғим синдромини инобатга олиш диагностик хато ҳам бўлиши мумкин.

Шуни айтиб ўтиш керакки, лабаратор усуллар, сийдик кислотаси миқдорини аниқлаш, рентгенологик текширувларда бўғимлардаги ўзгаришлар подагрининг мустақил критерийларига кирмайди. Гиперурикемия организмни кўпгина ҳолатларга етаклаши мумкин ва кўпгина беморларда симптомсиз кечиби, ҳеч қачон подаграга олиб бормаслиги мумкин. Бу текширувда шу нарса аниқландики, қон зардобдаги сийдик кислотаси миқдори ўткир подагрик артрит ҳуружи пайтида кам миқдорда аниқланди, бу ҳуруж пайтида сийдик кислотасининг буйрак орқали кўп миқдорда ажралиши билан боғлиқ. Шунинг учун фаол артрит пайтида бундай текширув усули самарасиз ҳисобланади [25,35].

Лабаратор ва инструментал кўрсаткичларнинг аҳамияти шундан иборатки:

1. Умумий қон тахлили ҳуруж кузатилмаган пайтда ўзгаришсиз бўлади, ҳуруж пайтида – нейтрофил лейкоцитоз чап томонга силжиши, ЭЧТ ошиши билан кузатиладию
2. Биохимик қон тахлилида ҳуруж пайтида серомукоидлар, фибринлар, гаптоглобинлар, сиал кислоталари, альфа ва гамма глобулинлар, сийдик кислотаси (нормада – 0.12-0.24ммоль/л) миқдорининг ортиши кузатилади.

Подагра кўпинча , артериал гипертония, семизлик, гиперлипидемиа, жигар ёғли дистрофияси, атеросклероз, бош миёда қон айланишини бузилиши, алкоголь истеъмоли билан қўшилиб келади. Подагрининг кечиши турли темпдаги касалликнинг ривожланишига боғлиқ. Нисбий яхши сифатли кечиши, камдан-кам ҳуружлар,гиперурикемия ва урикозурияларни юқори чиқмаслиги, таянч-ҳаракат тизимини узоқ вақт

функционал етишмовчилигини сақланиб туриши мумкин. Бошқа ҳолатларда, карама-қаршиси, касалликнинг бошланғич пайтларида ўткир артрит ҳуружини тез-тез қайталаниши кучли оғриқлар билан ёки бир нечта бўғимларни шикастланишини бир неча ҳафта, ойларга чўзилиши кузатилади (подагрик статус).

Подагрик нефропатиянинг қуйдаги турлари фарқланади: буйраклар каналчаларининг ўткир сийдик нордон блокадаси, сийдик нордон нефролитиаз, сурункали уратли тубулоинтерстициал нефрит, шу билан бир қаторда буйраклар концентрацион фаолиятини эрта бузилиши, анамнезида “уратли кризлар” бўлганлиги, тез-тез макрогематурия эпизодлари билан сурункали латент гломерулонефрит каби клиник кечувчи пурин алмашинуви бузилиши билан боғлиқ бўлган иммун гломерулонефритни ажратиш тавсия этилади. (68,38).

Морфологик текширувларда каналчалар базал мембранасида антигенга антитаналарнинг юқори титри билан боғлиқ комплементнинг ўтириши билан мезангиопротрофатив нефрит аниқланади.

Буйрак зарарланиши билан кечувчи подагра билан оғриган беморларнинг тўғри–тўғри қариндошлари текширувдан ўтказилиши касаллик ривожланиши хавф гуруҳини шакллантиришга имкон беради. Буйраклар уратли зарарланишининг эрта босқичларини аниқловчи ёндошувлар ишлаб чиқилган: оилавий анамнез, қонда, сийдикда сийдик кислотаси кўрсаткичларини аниқлаш, микроальбуминурия, n-ацетив-b-d-глюкозаминидаза каналчалар ферментини фаоллигини аниқлаш.

1.3. Подаграда терапевтик ёндошувни стратегик асослари

Подагра –организмда сийдик кислотанинг йиғилиб, кўпгина аъзоларда кристаллизацияланиб тўпланиб бориши ва подагрик артрит келиб чиқиши билан кузатилиши билан кечади. Висцерал кризлар, асоси кристаллизация жараёни, клиник белгилари кўп бўлади, лекин кам кузатилади. Касалликни эрта босқичларида гиперурикемия ривожланишига қадар буйрак кризлари ва гиперурикозурия фонидаги артритларни кузатиш, лаборатор

диагностикаси умумий амалиётга ҳали кириб келмаганлиги катта амалий аҳамиятга эга.

Подагра касаллигини диагностикаси энгил эмас ва даволаш бир мунча қийинчилик туғдиради, шунинг учун бу касаллик билан касалланган аҳоли биринчи ўринда терапевтлар назарига ва бошқа соҳа муттаҳассислари, айниқса жарроҳлар назарига тушади. Кўпинча беморлар Ревматолог кўригига касалликни қайталанган босқичида, сурункали кечиши, тофусли шаклларида мурожат этишади. Бу касалликни тофусли шаклларига ўтишини камайтириш мақсадида эрта ташхис қўйиш ва тўғри даволашни йўлга қўйиш лозим.

Яқинда бўлиб ўтган Европа антиревматик лигасида подагра диагностикаси ва давоси ҳақида суҳбат бўлиб ўтган [34].

Экспертлар фикрига қараганда НЯҚВ ўткир подагрик артритни асосий терапияси ҳисобланади. Бунга биринчи ўринда подагра касаллари киритилади, метоболик бузилишлар, спиртли ичимликларни кўп миқдорда истеъмол қилиш кенг тарқалган омилларидан ҳисобланади [35].

Европада умумий амалиёт шифокорлари, ревматологлар ва беморлар, подагра, ревматоид артрит(РА) билан ва бошқа ревматик касалликлар билан касалланган беморлар орасида ўтказилган муҳокамаларда, НЯҚВ умумий амалиёт шифокорлари томонидан 82% ва ревматологлар томонидан 78% тавсия қилиниши аниқланган. Артрит билан оғриган 78% беморлар НЯҚВ қабул қилишади, фақат 16% беморлар (физик машғулоталр, парҳез, физиотерапия) билан машғул бўлиши аниқланган, кўпинча НЯҚВни кўп тавсия этишга (66% РА, 54% ОА ва 52% бошқа ревматик касаллар) сабаб бўлади. Беморлар фикрига қараганда, НЯҚВ ревматик касалликли беморларда самарали ҳисобланади, 97% шифокорлар фикрига қараганда артритли беморларда НЯҚВ жуда муҳим аҳамиятга эга.

Организмда сийдик кислотани кўпайиб, йиғилиб бориши фақатгина подаграни сурункали тофусли шаклини эмас, балки подагрик кризларга ва

унинг хавфли кечига олиб келади. Бундан шу маълум бўладики, подаграни ўз вақтида аниқлай олмаслик ва ҳозирги вақтда гиперурикемияни назорати, базис даво сифатидаги аллопуринол билан ноадекват даволаш касалликни кечишини оғирлаштиради.

Натрий бикорбонатни вена ичига юборишдан мақсад оғир подагрик артритнинг эрта босқичларида сийдик кислотанинг эрувчанлигини ошириш мақсадида, даволовчи муҳим усул ҳисобланади, лекин кристаллизацияланиш жараёнини тезлашиши оғир ҳолатларга олиб келади.

Подаграни ҳар бир даврида адекват ва мақсадга йўналтирилган терапия талаб қилинади. Интермиттирловчи подагра худди ўткир (подагрик артрит), хуружларародаврда бундан ташқари сурункали подагрик артрит тофусли шаклларда самарали дори воситалари ва номедикаментоз воситалар билан даволовчи самарали усуллар бор. Подагра ташхиси қўйилгандан сўнг даволаш оғриқ хуружларини тезда тўхтатиш ва организмга пуринлар киришини камайтиришга қаратилиши керак.

Кўпгина беморлар ножўя (ошқозон-ичак таъсираланиши) таъсиралар натижасида даволанишни тўхтатишга мажбур бўладилар. Бу яллиғланишга қарши ностероид воситалар натижаси (индометацин 75-100 мг, кейин 50 мг 3 маҳал кунига) бўлиши мумкин. Подагрик артритни рецидивлигини профилактикаси мақсадиди колхицин катта бўлмаган миқдорда (1-2 мг кунига), тофусли шаклида ва нефролитиазда аллопуринол билан тўлиқ даволаш курси (100-200 мг/сут 30 кун 3 -5 марта йилига) ўтказилади.

Сурункали подагрик артритли беморларни аллопуринол билан даволаш самарали ҳисобланиб, ксантинооксидаза ферментини ингибирлайди. Аллопуринолни беморларга тавсия этганда, уларга препаратни оғриқ хуружини қолдириш мақсадиди эмас, балки организмда сийдик кислота миқдорини камайтириш мақсадида берилишини тушинтириш лозим.

Аллопуринолни тавсия этишга кўрсатма, подаграни қайта хуружи

сыйдик кислотани миқдорини доимий кўтарилиши фонида келса, (0,47 – 0,50 ммоль/л дан юқори), тофуслар, турғун гиперурикемия фонида буйрак тоши касаллиги ҳуружи қайталаса. Аллопуринол билан даволашда қонда сийдик кислотанинг миқдори доимий назоратда бўлиб туриши керак. Аллопуринолни буюрганда шундай миқдорда бўлиш керакки, қонда сийдик кислота 0,36 ммоль/л (6 мг%) дан кам, ҳужайрадан ташқари суюқликда ва тўқимада уратларнинг эрувчанлиги натижасида урикемия 0,42 ммоль/л (7мг%) дан кам кузатилиши мумкин [58,61]. Тофусларнинг сўрилиши 6-12 ойдан кейин аллопуринолни тўхтовсиз қабул қилиш натижасида кузатилади. Аллопуринолни ножўя таъсирлари ошқозон-ичакни таъсирлантириши, териға тошма тошиши, цитопению, аллопецию, гепатит кузатилиши мумкин.

Сурункали подагрик артритли беморларда комплекс даволашва реабилитация, даволовчи гимнастикаҳуружлар кузатилмаганда, ҳаракат фаоллиги сақланган пайтларда берилиши лозим. Профилактика мақсадида, ҳаддан зиёд зўриқиш ва совуқ қотишдан эҳтиёт бўлиш, ортиқча тана вазнини камайтириш ва парҳезга риоя қилиш лозим. Подагра нисбатан яхши кечади, қачонки касалликни ўз вақтида аниқлаш ва рационал терапияда.

Нефролитиазни консерватив давоси буйракдан тошларни кичик инвазив усулда олиб ташлашга қарамасдан муаммо бўлиб қолмоқда.

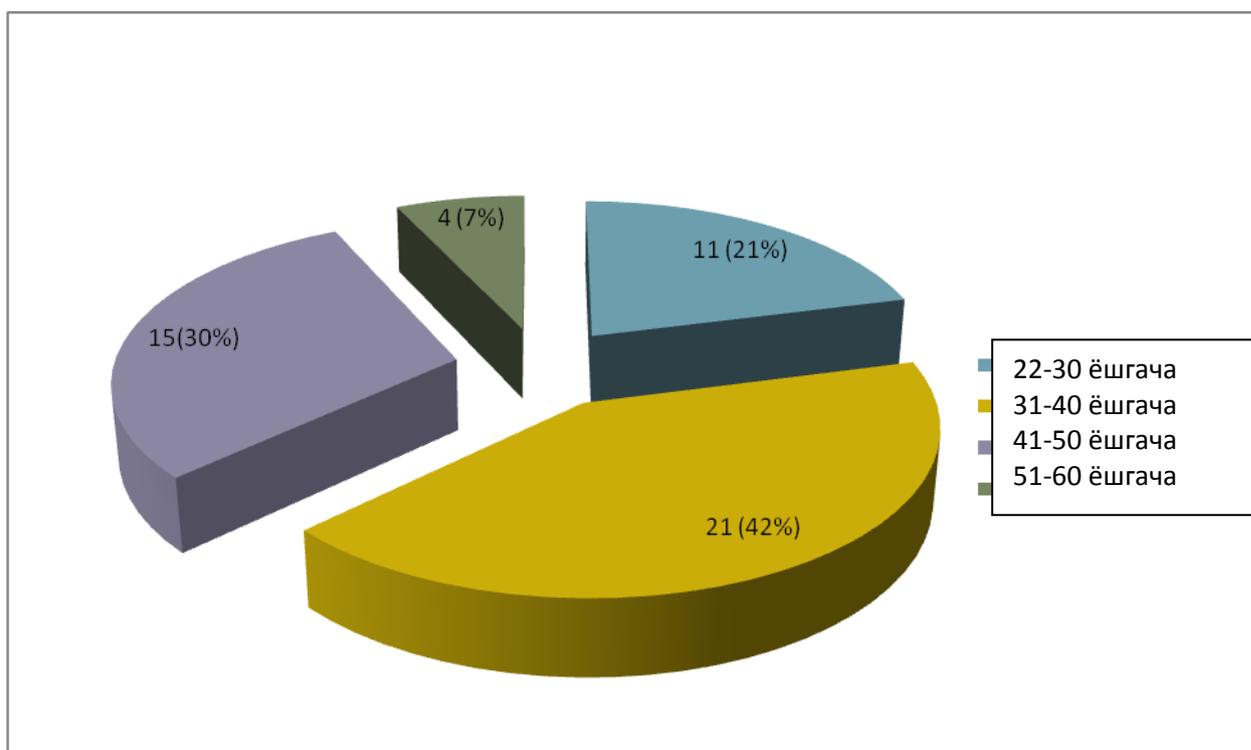
Уратли ва урат-оксалатли сийдик тошларини эритиш учун цитратли аралашма қабул қилинади, у сийдикни ишқорийлаштиради ва тошларни эритиб сўрилтиради. Бу урикозурик дори воситалари таъсирида юзага келади.

II- БОБ. ТАДҚИҚОТ МАНБАЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ

2.1. Манбалар тавсифи

Тадқиқот Тошкент тиббиёт академияси (ТТА), даволаш факультетининг факультет ва госпитал терапия, тиббий профилактика факультети ички касалликлар кафедраси базаси, Республика Ревматология маркази, ТТА I клиникаси ихтисослаштирилган амбулатор даво курси (ИАДК), ревматология ва кардиоревматология бўлимларида 2011-2013 йиллар давомида олиб борилди. Текширишларимизда подагра касаллиги билан даволанган 54 нафар бемор кузатилди. Подагра ташхиси S.L.Wallace, 1977 томонидан тавсия этилган ташхис мезонлари асосида қўйилди. Кузатувдаги беморларнинг ёши 30 ёшдан 69 ёшгача бўлиб, уларнинг ўртача ёши $50.9 \pm 11,4$ ёшни ташкил қилди (расм 1).

Расм 1 – Беморларнинг ёши бўйича тақсимланиши



Беморларнинг аксарият қисми айти меҳнатга лаёқат ёшидаги беморлар бўлиб, уларнинг барчасини эркаклар ташкил қилди.

Касаллик бошланишида (дебют) беморларнинг ёши ўртача 45.4 ёшни ташкил қилган. Касаллик дебюти 22 ёшдан то 30 ёшгача тўғри келганлар 11 та бемор (20,3%), 31 ёшдан то 40 ёшгача 21 бемор (38,9%), 41 ёшдан то 50 ёшгача 15 бемор (27,7%), 51 ёшдан то 60 ёшгача оралиғида 7 бемор (12,9%) ни ташкил қилди.

II.2.2.Лаборатор инструментал текшириш усуллари

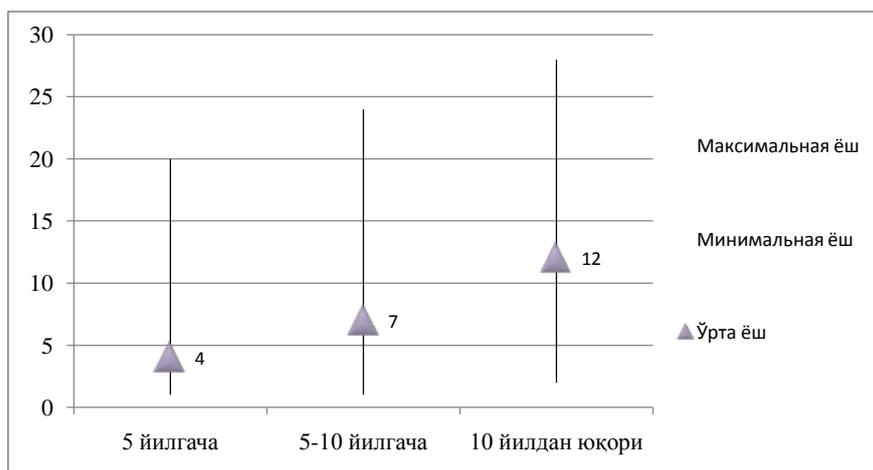
Қоннинг клиник ва биохимик анализлари ГТА клиник ва биохимик лабораторияларида унифицирланган усуллар билан ўтказилди. ЭЧТ Панченко усули бўйича аниқланди. Сийдик кислотасининг қондаги ва сийдикдаги миқдори этилтолуидин билан фотометрик ферментатив усул билан аниқланди. Қон зардобидаги ва сийдикдаги креатинин миқдори фотометрик усулда кинетик тест ёрдамида ўтказилди. Қон зардоби ва сийдикдаги мочевина миқдори ферментатив кинетик усулда аниқланди. Эндоген креатинин клиренси ёки коптокчалар филтрацияси тезлиги (КФТ) қуйидаги формула орқали ҳисобланди: $КФТ(мл/мин/1.73м^2)=дақиқали\ диурез\ (мл/мин)\times\ сийдик\ креатинини\ (ммоль/л)\times\ 1000/қон\ зардобидаги\ креатинин\ миқдори\ (ммоль/л)$. Буйраклар функционал тестлари подагра билан оғриган 31 беморда ўтказилди ва қуйидаги кўрсаткичларни ҳисоблашларни ўз ичига олди: сийдик кислота клиренси

Олинган маълумотлар персонал компьютерда ехел пакетида ишлаб чиқилган дастурлар бўйича статистик функциялар ўртача арифметик (\bar{x}), ўртача квадратик силжиш (s) стандарт хатоликлар (T) нисбий катталиқ (частота %) Стъюдент мезони (t) ҳақиқий хатолик сони (P) ҳисобланди. Ўртача катталиқлар фарқи ҳақиқийлик даражаси $p < 0.05$ бўйича ҳисобланди. Бунда клиник ва лаборатор текширувлар кўрсаткичларни статистик таҳлил қилиш бўйича мавжуд бўлган кўрсаткичларга амал қилинди.

III-БОБ. ШАХСИЙ ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ

3.1. Беморлар клиник тавсифи.

Текширишларимизда 54 нафар подагра билан даволанган беморлар кузатилди. Кузатувдаги беморларнинг ёши 35 ёшдан 69 ёшгача бўлиб ўртача 50.9 ± 11.4 ёшни ташкил қилди. Кузатувимиздаги беморларда касаллик давомийлигини ўрганиб чиққанимизда мурожаат қилиши бўйича ўртача 17.2 ± 3.9 ни ташкил қилди. Кўпинча беморларда касаллик асосан оёқлардаги бўғимларидан бошланганлиги аниқланди: 37 та (68,5%) беморда – бош бармоқ фаланга бўғимида, 7 та (12,9%) – болдир товон бўғими, 4 (7,4%) – тизза бўғими, 4 (7,4%) - оёқ панжа майда бўғимларидан бошланган. Қўл бармоқларидан яъни билак панжа, қўл кафт майда бўғимларидан 2 та (3,8%) беморларда касаллик бошланган. Кузатувимиздаги беморларнинг 15 (27.8%) подагрик артеритнинг ўткир варианты, чўзилган – 8 та (14.8%) ва сурункали кечиши 31 та (57.4%) беморларда кузатилди. Мурожат даврида 20 та (37.1%) бемор хуружлараро даврида, 34 та (62.9%) бемор артритнинг хуруж даврига тўғри келди. Мурожаат даврида зарарланган бўғимлар сони ўртача 3 тани ташкил этиб, 1 тадан то 21 та бўғимгача зарарланганлар учради. Бунда ўткир артрит кўрсаткичи 2 ни, чўзилувчан ва сурункалида 3 ва 4 ни ташкил қилди. Бутун касаллик давомида зарарланган бўғимлар сони ўртача 8 тани ташкил қилиб, подагранинг давомийлигига боғлиқ ҳолда ўзгариб турди ва турли касаллик давомийлик гуруҳларида статистик ҳақиқий фарқи бўлди. Бунда агар 5 йилгача подагра давомийлиги гуруҳида бу кўрсаткич 4 ни ташкил қилса, касаллик давомийлиги 5-10 йилда ($n=13$) ва 10-15 йилда ($n=12$) 7 ва 12 ни ташкил қилди. Бу $p < 0.001$ ҳар бир гуруҳда мос равишда (расм 2).



Расм 2 – Подагра турли давомийлиги билан беморларда бутун касаллик мобайнида зарарланган бўғимлар сони.

Артрит частотаси охириги йилда 4 тани ташкил қилди. Йилига 1 тадан 9 гача кузатилди. Тери ости тофуслари подагра касалланганларнинг 24 тасида (44.4 %) учради. Суяк ичи тофуслари яъни “пробойник” симптоми подагрик беморларнинг 28 тасида (51.8 %) кузатилди. Шундай қилиб, текширувларга олинган беморлар орасида сурункали кечиш билан ва касаллик давомийлиги 5 йилдан ортиқ беморлар кўпроқ учради.

3.2. Подагра билан оғриган беморларда нефролитиаз.

Гиперурекимия билан урат тошларининг ҳосил бўлиши орасидаги боғлиқлик изланувчилар томонидан турлича баҳоланди. Қатор муаллифлар (Рак Сус 1990 й.) маълумотларига кўра подагра билан касалланган беморларда уролитиаз частотаси 20 % ни ташкил қилади. Фессель Н. ва бошқалар (1979 й.) ўзларининг ишларида уролитиаз ривожланиш омилини унчалик катта эмас, 5 йиллик кузатувларда 391 беморнинг фақатгина 23 тасида учраган деб кўрсатадилар. Бизнинг кузатувимизда бўлган беморларда уролитиаз 68.5% (n=37) ни ташкил қилди. Бунда клиник белгилар анамнезда буйрак хуружи каби клиник белгилар бўлган беморлар 5.5 % (n=3) ни ташкил қилди. Нефролитиазни

беморларнинг ўртача ёши 54.6 ± 10.6 ни ташкил қилди ва касаллик давомийлиги 9.7 йилни ташкил қилди.

Нефролитиаз бўлган ва бўлмаган беморларда хусусан подаграни характерловчи клиник белгилар бўйича қатор фарқлар кузатилди.

Жадвал 1. Нефролитиаз бўлган ва бўлмаган беморларда хусусан подаграни характерловчи клиник белгилар бўйича фарқлар.

Кўрсаткичлар	Нефролитиаз		P
	Бор (n=37)	Йўқ (n=17)	
Ёши, йили	$54,6 \pm 10,6$	$47,1 \pm 10,7$	<0,001
Зарарланган бўғимлар умумий сони, n	8	5	<0,001
Кўрув вақтида зарарланган бўғимлар сони, n	2	1	<0,001
Сўнги хуруж давомийлиги, hafta.	4	3	0.00]
Артрит частотаси йил давомида, n	4	4	<0,05
Тери ости тофуси, %	43,4	20,4	<0,001
«Пробойник» симптоми, %	55	38	0,12
Сийдик кислота, мкмоль/л	508	486	0,6
Подагра оғирлик индекси, балл	$3,6 \pm 1,0$	$2,9 \pm 0,9$	<0,001

Шундай қилиб нефролитиаз билан оғриган беморлар ёши жиҳатдан каттароқ зарарланган бўғимлар сони кўпроқ охириги хуружлари давомийлироқ артрит частотаси тофуслар сони ва хусусан подагра оғирлик индекси кучлироқ бўлган. Подагра билан оғриган беморларнинг

нефролитиаз бўлганда “пробойник” симптоми аниқланиш частотаси юқорирак бўлди.

Жадвал №2. да нефролитиази бор ва йўқ бўлган подагра билан оғриган беморларда аниқланган асосий клиник лаборатор кўрсаткичларнинг келтирилган.

Жадвалда келтирилган маълумотларга кўра нефролитиазли подагра билан оғриган беморларда қон зардободаги креатинин ва мочевина миқдори кўплиги ва КФТ (СКФ) кўрсаткичлари пастлиги кўриниб турибди. Бундан ташқари СРО миқдори бу гуруҳ беморларда нефролитиази йўқ беморларга нисбатан ишончли равишда баландроқ бўлди.

Жадвал №8. подагра билан оғриган беморларда нефролитиазни лаборатор кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлиги.

Кўрсаткичлар	Нефролитиаз		P
	Бор (n= 37)	Йўқ (n= 17)	
Гемоглобин, г/л	115	120	<0,001
Эритроцит, 10 ¹² /л	4,7	4,9	<0,05
Креатинин, μмоль/л	97	88	<0,001
Мочевина, ммоль/л	5,0	4,2	<0,001
Хс-ЛВП, мг/дл	35,1	34,4	0,5
Хс-ЛНП, мг/дл	151,9	154,7	0,7
Хс-ЛОНП, мг/дл	34,0	37,2	0,3
СРБ-вч, мг/дл	14,5	10,3	<0,05
КФТ, мл/мин/1.73м ²	86	99	<0,05

Нефролитиаз билан кечувчи подагра билан оғриган беморларда нефролитиазсиз кечган беморларга нисбатан гемоглобин ва эритроцитлар миқдори кам бўлган. Шу сабабли 3-жадвалда кўрсатилган гуруҳларда анемия учраш даражаси келтирилган. Жадвалда келтирилган кўрсаткичлардан шу нарса келиб чиқадики, анемия нефролитиаз билан ва у бўлмаган беморларда тенг учраган.

Жадвал № 3. Нефролитиаз бўлган ва бўлмаган подагра билан оғриган беморларда анемия учраш даражаси.

Кўрсаткичлар	Нефролитиаз		ТКФ, Р
	Бор (n=37)	Йўқ (n=17)	
Гемоглобин <120 г/л, n (%)	23(12,4)	4(5,2)	0,1
Эритроцитлар <3,9/10 ¹² /л , n (%)	15(8,15)	4 (5,3)	0,6

3.3 Подагра билан касалланган беморларда сурункали буйрак етишмовчилиги.

СБЕ ташхиси С.И Рябов ва Б. Бондаренко таснифига асосан қўйилди. Унга кўра СБЕ кузатувга олинган подаграли беморларнинг 1/3 қисмида (n=13) учради. Булардан 76.9 % (n=10) беморларда СБЕ биринчи даражаси, 23,1 % (n=3) II даражаси кузатилди. СБЕ бор ёки бўлмаган беморларнинг ёши хақиқий фарқланди ($55,8 \pm 10,4$ ва $49,0 \pm 10,8$ ёш). Подагра давомийлиги эса мос бўлди (6,6 ва 6,1 йил). СБЕ билан беморларнинг ёши биринчи даражаси (n=10) ва иккинчи даражасида (n=3) яқин бўлди. (56.6 ± 10.0 ва 55.3 ± 11.7 ёш мос равишда). Подагра давомийлиги эса фарқи бўлди (6,0 ва 10,2 йил).

СБЕ билан кечувчи подаграли беморлар катта ёшлилиги зарарланган бўғимларининг кўплиги ва подагра оғирлик индекси кўрсаткичининг юқорилиги билан фарқланди. (расм №3)





Кузатувларимизнинг босқичларидан бири бўлиб, СБЕ бўлган ёки бўлмаган подагралли беморларда артрит оғирлик даражасини баҳолаш ва тофусни шаклини учраш даражасини аниқлашдан иборат. Жадвал № 4 да бу кўрсаткичлар ахамияти келтирилган.

Жадвал 4. Сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган ва бўлмаган беморларда подагра оғирлик даражаси ва унинг компонентлари.

Кўрсаткичлар	Сурункали буйрак етишмовчилик		P
	Бор (n=13)	Йўқ (n=41)	
Ёши, йилларда	55,8±10,4	49,0±10,8	<0,001
Зарарланган бўғимлар умумий сони, n	9	6	<0,001
Кўрув вақтида зарарланган бўғимлар сони, n	4	2	<0,001
Сўнги хуруж давомийлиги, хафта.	4	3	0,4
Артрит частотаси йил давомида, n	4	4	0,4
Тери ости тофуси, %	52	51	0,9
«Пробойник» симптоми, %	57	39	0,07
Сийдик кислотаси, мкмоль/л	499	494	0,3
Подагра оғирлиги индекси, балл	3,6±1,1	3,1±0,9	<0,001

Жадвал 4 дан кўриниб турибдики СБЕ ли подагра билан оғриган беморларнинг ёши катталиги зарарланган бўғимлар сонини кўплиги ва подагра оғирлик индекси кўрсаткичини юқорилиги фарқланди. Тофуслар СБЕ бўлган ва бўлмаган беморлар бир хил учради, лекин биринчи гуруҳда суяклар ичи тофуслари кўпроқ учраши кузатилди.

Жадвал 5 да СБЕ турли босқичларида подагрининг клиник белгилари кўрсатилган. Жадвалдаги келтирилган маълумотлардан шу нарса кўриниб турибдики, СБЕ иккинчи даражаси бўлган подагра билан оғриган беморларда зарарланган бўғимлар сони кўплиги ва охириги хуружларининг узоқ давом этиши қон зардобиди сийдик кислотасини кўплиги кузатилган.

Жадвал №5. Сурункали буйрак етишмовчилги I ва II даражаларида беморларда подагра оғирлик индекси ва унинг компонентлари.

Кўрсаткичлар	Сурункали буйрак етишмовчилик		P
	I даража (n=10)	II даража (n= 3)	
Ёши, йилларда	56,0±10,0	55,3±11,7	0,9
Зарарланган бўғимлар умумий сони, n	8	12	<0,01
Кўрув вақтида зарарланган бўғимлар сони, n	4	5	0,3
Сўнги хуруж давомийлиги, хафта.	3	10	<0,01
Артрит частотаси йил давомида, n	4	4	0,6
Тери ости тофуси, %	58	24	0,3
«Пробойник» симптоми, %	55	23	0,2
Сийдик кислота, мкмоль/л	486	528	0,03
Подагра оғирлиги индекси, балл	3,4±1,05	4,3±1,1	<0,001

СБЕ бўлган ва бўлмаган беморлардаги лаборатор кўрсаткичлар тавсифи Жадвал 6 да келтирилган кўрсаткичлардан шу келиб чиқадики подагра билан оғриган беморларнинг липид алмашинуви кўрсаткичлари СБЕ бўлган ва бўлмаган беморларда бир хил бўлган. СБЕ билан оғриган беморларда СРО юқорироқ бўлиши кузатилди.

Жадвал 6. Подагра билан оғриган беморларда СБЕ билан баъзи лаборатор кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлиги.

Кўрсаткичлар	СБЕ		P
	Бор (n=13)	Йўқ (n= 41)	
Гемоглобин, г/л	139	147	<0,001
Эритроцит, 10 ¹² /л	4,5±0,6	4,8±0,5	<0,001
ЭЧТ, мм/соат	15	12	<0,05
ТГ, мг/дл	164,0	172,0	0,8
Хс-ЛВП, мг/дл	33,7	36,0	0,4
Хс-ЛНП, мг/дл	156,8	148,	0,4
Хс-ЛОНП, мг/дл	37,6	34,4	0,3

СБЕ билан беморларда ҳам нефролитиазли беморлар каби қондаги гемоглобин ва эритроцитлар миқдорида фарқ кузатилди. Жадвал 7 да СБЕ бўлган ва бўлмаган беморлар орасида анемияли беморла сони келтирилган

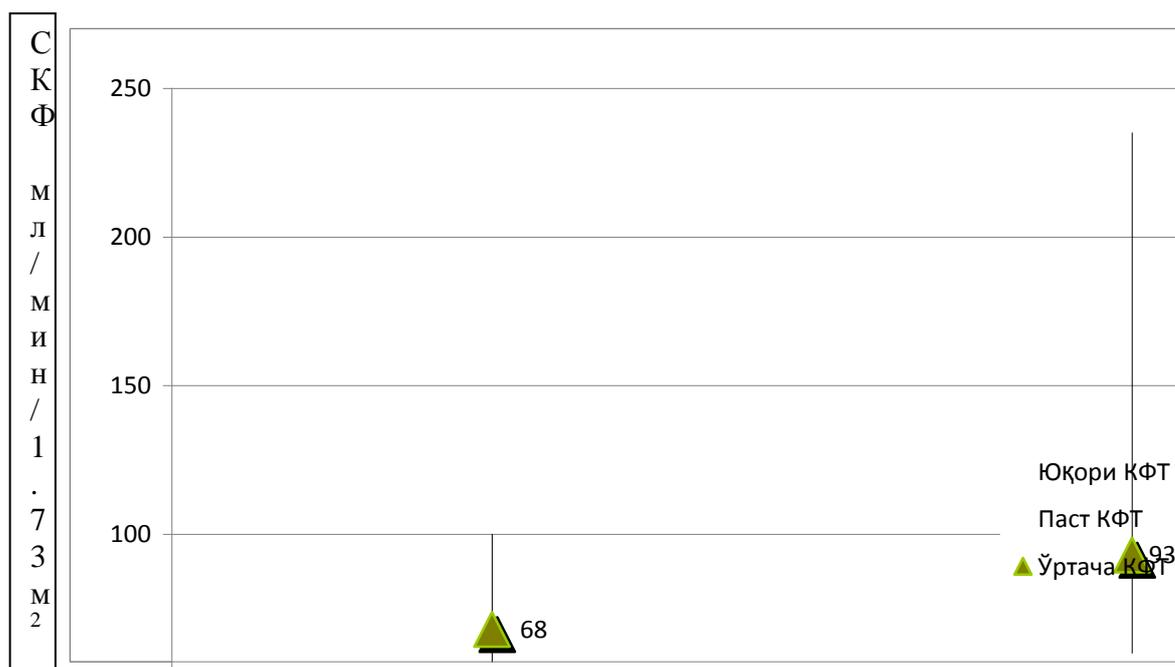
Жадвал 7. СБЕ бўлган ва бўлмаган беморларда анемия учраш даражаси.

Кўрсаткичлар	Сурункали буйрак етишмовчилик		P
	Бор (n=13)	Йўқ (n= 51)	
Гемоглобин<120 г/л, n (%)	19(14,5)	8(6)	<0,05
Эритроцитлар <3,9/10 ¹² /л , n (%)	13(10)	6 (4,6)	0,1

Жадвалдаги маълумотлардан кўриниб турибдики, СБЕ билан кечувчи подаграли беморларда анемиянинг учраш даражаси 2 баробар кўпайган.

Маълумки, КФТ даражаси зардобдаги креатинин ва мочевина кўрсаткичлари буйраклар азот чиқариш фаолиятини бузилиши даражасини акс эттиради. Шу сабабли биз томондан шу кўрсаткичларнинг ўзгариши СБЕ бўлган ва бўлмагандаги беморларда боғлиқлиги ўрганилди. СБЕ бўлган ва бўлмаган подаграли беморларда КФТ кўрсаткичлари расм 5 да кўрсатилган.

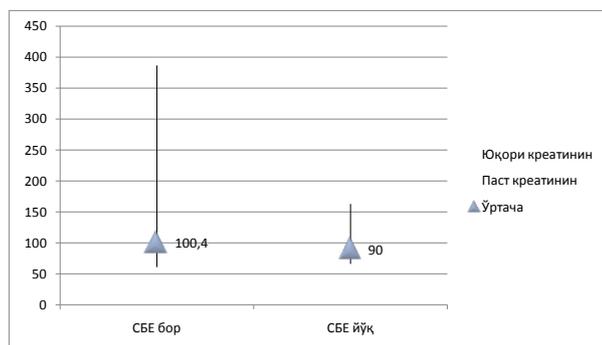
Расм 5. СБЕ бўлган ва бўлмаган подаграли беморларда коптокчалар филтрацияси тезлиги.



КФТ СБЕ бўлганларда 68 мл/мин/1.73м² бўлса СБЕ бўлмаганларда 93мл/мин/1.73м² ни ташкил қилди.

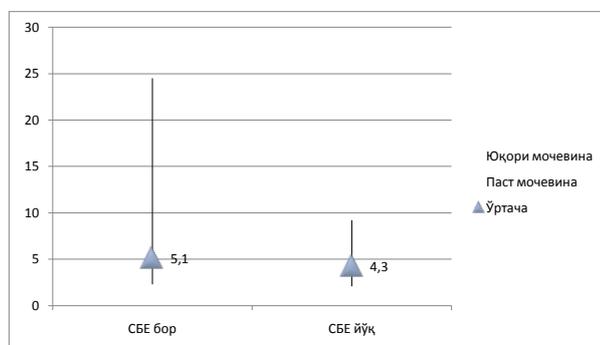
Подаграли беморларнинг СБЕ бўлган ва бўлмагандаги қон зардобдаги креатинин миқдорини кўрсаткичлари расм 6 да кўрсатилган.

Расм 6. СБЕ бўлган ва бўлмаган подаграли беморлар қон зардобда креатинин миқдори.



СБЕ да зардобда креатинин миқдори ўртача 100.4 ммоль/л ни ташкил қилган бўлса, (61-387 ммоль/л). Буйраклар нормал фаолиятида 90 мкмоль/л (66-163 мкмоль/литр) ни ташкил қилди.($p < 0.001$). Подаграли СБЕ бўлган ва бўлмаган беморларда қон зардобда мочевина миқдорининг кўрсаткичлари расм 7 да келтирилган. Подаграли СБЕ кузатилган ва кузатилмаган беморларда зардобдаги мочевина концентрацияси 5.1 (2.3-24.5) ва 4.3 (2.1-9.2) ммоль/литр мос равишда ташкил қилди. ($p < 0.0001$)

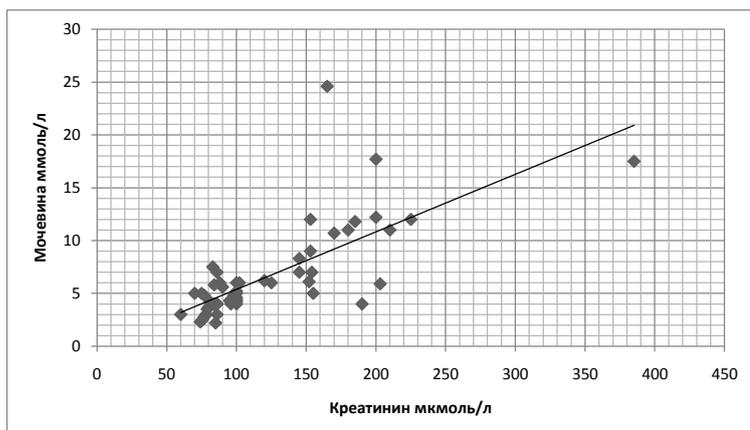
расм 7. Сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган ва бўлмаган подаграли беморларда қон зардобда мочевина миқдори.



Шу маълумки, бу кўрсаткичлар даражасидаги фарқлар СБЕ I ва II даражалари орасида ҳам аниқланди. Шунда КФТ миқдори охириларда мос равишда 78 ва 41 мл/мин/173 м² ташкил қилган ($p < 0.001$). Зардобдаги креатинин – 99.3 ва 111.3 ммоль/литр ($p < 0.001$) зардобдаги мочевина – 4.8 ва 6.5 ммоль/л ($p < 0.001$). мос равишда ташкил қилди.

КФТ кўрсаткичлари зардобдаги мочевина креатинин миқдори ўзаро боғлиқ бўлди. Шунда энг кучли корреляция СБЕ бўлган подаграли беморларда зардобдаги креатинин ва мочевина орасида кузатилди. ($p < 0.001$) (расм 8)

Расм 8. Подагра ва СБЕ бўлган беморлар зардобда креатинин ва мочевина миқдори корреляцияси.



КФТ даражасини креатинин миқдори билан ($p < 0.0001$) ва зардобдаги мочевина билан ($p < 0.0001$) корреляцияси СБЕ бўлган беморларда кузатилди.

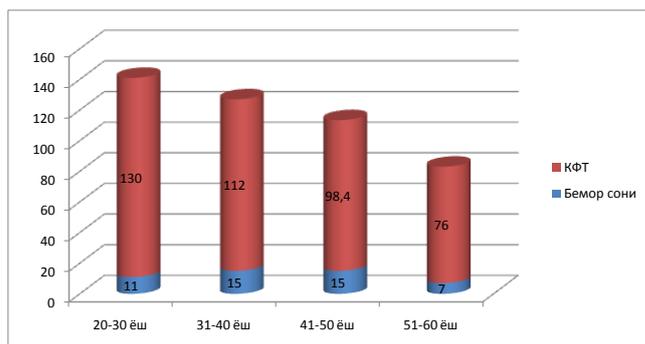
3.4. Подагра билан касалланган беморларда коптокчалар филтрацияси тезлиги

КФТ буйрақлар функционал ҳолатини муҳим кўрсаткичларидан бўлиб ҳисобланади. Шу сабабли, биз бу кўрсаткични чуқурроқ ўргандик.

3.4.1. Коптокчалар филтрацияси тезлиги даражасини беморлар ёшига боғлиқлиги.

КФТ кўрсаткичлари кузатувга олинган беморларнинг барчасида ўрганилди ва умумий ўртача $90,5 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ ни ташкил қилди (26дан $185 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ гача). КФТ даражасини ёшга нисбатан тафовутларини ҳисобга олиб беморлар 4та ёш гуруҳларига бўлиндилар. Биринчи гуруҳ - 20-30 ёш, иккинчи гуруҳ - 31- 40 ёш, учинчи – 41 – 50 ёш, тўртинчи – 51 – 60 ёш. КФТ даражасини турли ёш гуруҳларида силжиши 9 расмда кўрсатилган.

Расм 9. Подагра билан касалланган беморларнинг турли ёш гурухларида коптокчалар филтрацияси тезлиги даражаси.



Расмда кўрсатилгандек, ёши ортган сари КФТ кўрсаткичлари ишонарли камайганлиги кузатилади, тўртинчи гурухда бошқа гурухларга нисбатан пастроқ бўлди. Шунда биринчи гурухда (n=11) КФТ 130га, 2 гурухда (n=15) – 112, 3 гурухда (n=15) - 98, 4 гурухда (n=7) - 76-мл/мин/1,73м²га тенг бўлди.

Гурухлар ўртасида КФТ даражаси фарқи солиштирилганда барчаси орасида фарқ ($p < 0,001$) энг кўпи биринчи ва тўртинчи гурух орасида ($p < 0,05$), иккинчи ва тўртинчи гурухлар орасида ($p < 0,001$), учинчи ва тўртинчи ($p < 0,04$) гурухларда аниқланди.

3.4.2. Подагра давомийлигининг коптокчалар филтрацияси тезлиги даражасига таъсири.

Подагра давомийлиги ва беморнинг ёши каби тушунчаларни ажратиш мураккабдир, чунки ёши катталашган сари касаллик давомийлиги ортиб боради ва аксинча. Шунга қарамай, касаллик давомийлигини КФТ кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш учун беморлар 3 гурухга бўлиндилар. Биринчи гурух подагра давомийлиги 5 йилгача, иккинчи гурух - 5-15 йил,

учинчи гурух -15 йилдан ортиқ. КФТ даражаси хақидаги маълумотлар 8 жадвалда келтирилган.

8 жадвал. Подагра давомийлиги турлича бўлган беморларда коптокчалар филтрацияси тезлиги даражаси.

Кўрсаткичлар	Беморлар гурухи			P
	I (5 йилгача)	II (5-15 йилгача)	III (15 йилдан юқори)	
Ёши, йилда	48,8±12,6	50,6±9,04	58,1±8,9*	<0,001
КФТ мл/мин/1.73 м ²	96	91	86	0,08

Илова *p<0,0001, **p<0,05

8 жадвалдаги маълумотлардан кўришиб турибдики, буйракларнинг азот ажратувчи фаолияти ёши катта бўлган ва касаллик давомийлиги ортган сари камаяди, аммо биринчи ва иккинчи гурух беморлар орасида хақиқийлик даражасига етиб бормаяпти. Шундай қилиб, икки кўрсаткич подагра давомийлиги ва беморларнинг ёши КФТ даражасининг камайишига аниқ имкон туғдиради.

3.4.3. Коптокчалар филтрацияси тезлиги даражаси ва подагрик артрит тавсифи.

КФТ кўрсаткичлари билан подагранинг ахамиятли кўринишлари орасидаги боғлиқликларни анализи 9 жадвалда ўз аксини топган.

Жадвал 9. Коптокчалар филтрацияси тезлиги даражасининг подагра оғирлик индекси ва унинг компонентлари билан ўзаро боғлиқлиги.

Кўрсаткичлар	R	P
Ёши, йилда	-0.32	<0.0001
Умумий зарарланган бўғимлар сони, n	-0.25	<0,0001
Кўрик вақтида зарарланган бўғимлар сони, n	-0,27	<0.0001
Сўнги хуруж давомийлиги, хафта	-0,13	<0,05
Артрит частотаси, йил, n	-0.01	0,8
Тери ости тофус сони, n	-0,27	<0.01
Сийдик кислота, мкмоль/л	-0,07	0,2
Подагра оғирлик индекси, балл	-0,25	<0,0001

Қанчалик подагра билан оғриган беморлар ёши катта бўлса КФТ шунча паст бўлиши биз томондан таъкидлаб ўтилган эди. 9 жадвал маълумотларига кўра энг кучли боғлиқлик зарарланган бўғимлар сони ва тери ости тофусларга таалукли бўлган. Қолган кўрсаткичлар билан КФТ ўрта ёки суст корреляция қилган.

Буйрақлар функциясининг бузилишини подагра кечишига таъсирини намойиш этиш учун биз бир хил ёшдаги, лекин КФТ даражаси турлича

бўлган подагра билан оғриган икки бемор клиник мисолида келтирмоқчимиз.

Бир хил ёшдаги КФТ даражаси бўйича аниқланувчи буйраклар фаолияти меъёрида ва бузилган икки бемор солиштириб кўрилганда, подагра клиник кўринишларининг оғирлик даражасида тафовутлар аниқланди. (10 жадвал)

Жадвал 10. Коптокчалар фильтрацияси тезлиги даражаси турлича бўлган икки бемор клиник мисоли.

Кўрсаткичлар	М. Исмли бемор 43 ёш	С. Исмли бемор 43 ёш
КФТ, мл/мин/1,73м ³	45	124
Касаллик давомийлиги, йилда	5.9	5,2
Зарарланган бўғимлар умумий сони, n	6	3
Кўрув вақтида зарарланган бўғимлар сони, n	2	0
Сўнги хуруж давомийлиги, ҳафта.	30	8
Сўнги йилда хуружлар частотаси йил, n.	2	1
Тери ости тофуси, n	0	0
Сийдик кислота, мкмоль/л	750	480
Нефролитиаз	Ха	Ха
«Пробойник» симптоми,	Ха	Йўқ
Подагра оғирлик индекси, балл	3.5	2,2

Бироқ, бу беморларда касаллик давомийлиги бир хиллигига қарамадан, бутун касаллик давомида ва мурожаат даврида зарарланган бўғимлар сони М.исмли беморда кўпроқ бўлган. Беморлар охириги хуружнинг давомийлиги бўйича ҳам фарқ қилган С. исмли беморда 8

хафта, М.исмли беморда 30 хафта давом этган. Подагра оғирлик даражаси, шунингдек, қонда сийдик кислота миқдори М.беморда юқори бўлди. Тери ости тофуслар М.беморда ҳам, С.беморда ҳам аниқланмади. Иккала беморда нефролитиаз аниқланган, М.беморда “пробойник” симптоми кўринишида суяк ичи тофуси кузатилиб, бу албатта, буйраклар фаолияти бузилишини подагрининг оғир кечишининг акс эттиради.

Биз кузатувларимизда КФТ даражаларини подагрининг турли кечиши бўлган беморларда тахлил қилиб чиқдик. Бу шуни кўрсатдики, касаллик сурункали кечганда ($n=31$) рецидивланувчи кечишига ($n=8$) нисбатан КФТ даражаси пастроқ бўлиши кузатилди ва мос равишда 86 ва 96 мл/мин/1,73м²га тенг бўлди. ($p<0,05$)

КФТ кўрсаткичлари подагра билан оғриган беморлар орасида артрит вариантыга боғлиқ равишда ҳам фарқланиб турди. Бу 17расмда келтирилган. Шунда, ўткир артрит 27,8%да учраб, буларда КФТ даражаси 94 мл/мин/1,73м²га тенг бўлди. Артритнинг чўзилувчан тури 14,8% да аниқланди, КФТ кўрсаткичи 83 мл/мин/1,73м²ни ташкил қилди. 57,4% учраган сурункали артритли беморларда КФТ кўрсаткичи 83 мл/мин/1,73м²га тенг бўлди. КФТ кўрсаткичлари орасидаги фарқ тўлалигича барча гуруҳлар орасида ($p<0,05$) бўлганлиги каби ўткир билан сурункали ва чузилувчан билан сурункали артрит кечиш вариантлари орасида ($p<0,01$) ҳам ҳақиқийлиги кузатилди.

Шундай қилиб, КФТ даражаси подагра билан оғриган беморлар қатор кўрсаткичлари билан, чунончи ёши билан, артрит варианты, шунингдек подагра оғирлик индекси билан боғлиқдир.

3.4.4. Коптокчалар фильтрацияси тезлиги даражаси ва подагра билан оғриган беморлар лаборатор кўрсаткичлари.

КФТ даражасининг подагра билан оғриган беморлар асосий лаборатор кўрсаткичлар корреляцияси 11 жадвалда кўрсатилган. Жадвалдан кўриниб турибдики, КФТ даражаси қондаги гемоглобин ва эритроцитлар миқдори билан тўғридан тўғри ва СРО билан тескари корреляция қилади.

11 жадвал. Коптокчалар филтрациясининг тезлиги даражасининг подагра билан оғриган беморлар асосий лаборатор кўрсаткичлар орасида корреляцион боғлиқлиги.

Кўрсаткичлар	К.р
Гемоглобин, г/л	R=0,2, p<0,001
Эритроцит, 10 ⁹ /л	R=0,24,p<0,001
ЭЧТ, мм/соат	R—0,15, p<0,05
ТГ, мг/дл	R=-0,01,p=0,8
Хс-ЛВЛ, мг/дл	R=0,02, p=0,8
Хс-ЛНП. мг/дл	R=-0,09, p=0,2
Хс-ЛОНГ1, мг/дл	R--0,1,p=0,2
СРБ-вч, мг/дд	R--0.16, p<0,05

3.4.5. Коптокчалар филтрациясининг тезлиги даражаси ва подагра билан оғриган беморлардаги ёндош касалликлар.

Артериал гипертония 36 беморда кузатилди, уларнинг ёши артериал гипертонияси йўқ беморларнинг ёшидан фарқ қилиб, 54±10,4ёш 43,6±10,7 ёшга қарши мос равишда ташкил қилди. (p<0,0001)

Подагра билан оғриган беморлар орасида артериал гипертонияси бор ва йўқларини солиштирганда КФТ даражаси уларда бир биридан фарқ қилиб 89 га қарши 101 мл/мин/1,73м²ни ташкил қилди. (p<0,05). Артериал гипертензияни кризли кечиши билан бўлган беморларда КФТ даражаси

паст бўлиб, 80 мл/мин/1,73м²ни ташкил қилиб, кризсиз кечган беморларда 96 мл/мин/1,73м²га тенг бўлди. ($p < 0,01$).

Артериал гипертензия давомийлиги КФТ даражаси билан корреляция қилмади. ($H=0,06$, $p=0,4$) 101 мл/мин/1,73м²ни ташкил қилди. ($p < 0,05$). Юрак ишемик касаллиги бўлган ($n=18$) ва бўлмаган ($n=38$) подагра билан оғриган беморларда КФТ 79 ва 98 мл/мин/1,73м²ни ташкил қилди. ($p < 0,0001$).

Подагра билан оғриган беморлар орасида сурункали юрак етишмовчилиги билан бўлганларда ($n=4$) шундай сурункали юрак етишмовчилиги бўлмаганлардан ($n=50$) фарқли равишда КФТ даражаси паст кўрсаткичлар 68 мл/мин/1,73м²га тенг бўлиб, олдинги гуруҳда бу кўрсаткич 95мл/мин/1,73м²ни ташкил қилди. ($p < 0,01$).

2 тур қандли диабетда буйраклар зарарланиши муҳим муаммолардан бири ҳисобланади, айниқса подагра билан оғриганларда бу муаммо янада ахамиятлидир. Шунга боғлиқ равишда бизнинг кузатувларимизда 2 тур қандли диабетда КФТ даражаси ўрганиб чиқилди. Подагра билан оғриган беморларда 2 тур қандли диабет учраган ва учрамаганларидаги КФТ даражалари ўзаро қиёслаб бўладиган бўлиб, тегишли равишда 90 ва 94мл/мин/1,73м²ни ташкил қилди. ($p=0,6$)

Худди шундай КФТ ва қондаги қанд миқдори билан корреляцион боғлиқликлар аниқланмади. ($K=0,02$, $p=0,2$).

Шундай қилиб, подагра билан оғриган беморларда 2 тур қандли диабет кўшилиб келганда КФТ диабетсиз беморлардагидан фарқ қилмади.

Биз томондан КФТ даражаси ва подагра билан оғриган беморларда метаболик синдром орасида боғлиқлик аниқланмади, чунки солиштирилувчи гуруҳларда сон кўрсаткичлари бир бирига яқин бўлди ва тегишли равишда 94 90 мл/мин/1,73м²ни ташкил қилди. ($p=0,9$)

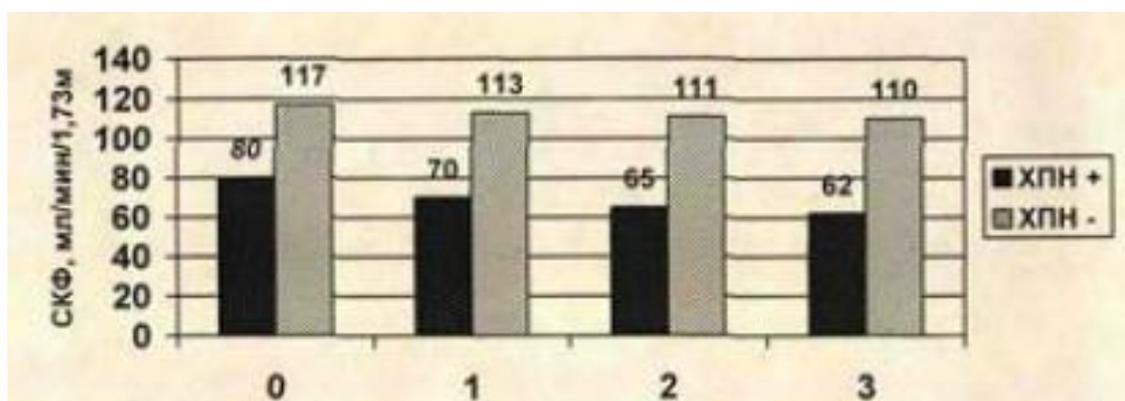
КФТ даражасини метаболик синдром ҳар бир мезони билан корреляциясини ўрганиб чиқганимизда, КФТ даражаси систолик артериал босим кўрсаткичларига боғлиқлиги аниқланди ($K=0,13$, $p=0,2$), лекин на

висцерал семизлик, на канд, триглицеридлар ва юкори зичликдаги липопроteidлар миқдори билан ассоциацияланмади.

Подаграда кардиоваскуляр касалликлар томирларда, шу билан бирга буйрак қон томирларида атеросклеротик зарарланишни ривожланиши билан боғлиқ. КФТ даражаси кардиоваскуляр хавф омили даражалари билан корреляция қилди, шу билан КФТ даражаси паст бўлган беморларда кардиоваскуляр омил кўрсаткичлари юкори бўлди, бу ўз навбатида уни буйрак фаолиятини ёмонлашиш индикатори сифатида кўриб чиқилишига имкон беради. ($K < 0,1$, $p < 0,01$).

Биз подагра билан оғриган беморларда КФТ даражасини атеросклероз билан боғлиқ артериал гипертония, юрак ишемик касаллиги, сурункали юрак етишмовчилиги каби подаграга ёндош касалликлар сони билан боғлиқлигини солиштириб кўрдик.

18расм. КФТ даражасини атеросклероз билан боғлиқ бўлган подаграга ёндош касалликлар сони билан боғлиқлиги.



Расмдан кўриниб турибдики, подаграни атеросклероз билан боғлиқ артериал гипертония, юрак ишемик касаллиги, сурункали юрак етишмовчилиги каби касалликлар билан қўшилиб келганда КФТ даражасини камайишига олиб келади, айниқса сурункали буйрак етишмовчилигида бу яққол ифодаланади.

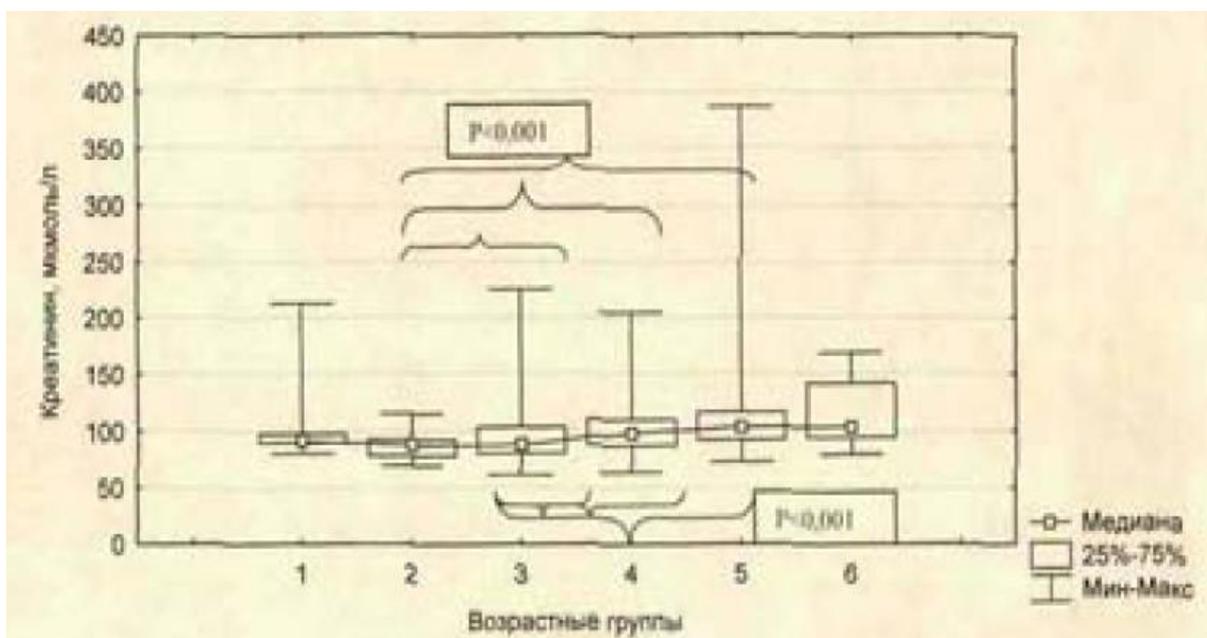
3.5. Подагра билан оғриган беморлар қон зардобида креатинин миқдори.

Подагра билан оғриган беморлар қон зардобида креатинин миқдори КФТ даражаси билан тўғридан тўғри ўзаро боғлиқ бўлиб, уларни мажмуаси буйрақлар фаолиятини акс эттиради, хусусан подагра билан оғриган беморларда.

3.5.1. Подагра билан оғриган беморлар қон зардобида креатинин миқдорига ёшнинг таъсири.

Креатинин миқдори кузатувга олинган беморларнинг барчасида аниқланди ва ўртача 94 мкмоль/л ни ташкил қилди (61 дан 387 мкмоль/л гача). КФТ даражаси каби биз қон зардобидаги креатинин миқдорини турли ёш гуруҳларида ўрганиб чиқиб, ҳақиқий фарқларни аниқладик (Н тест, $p < 0,0001$), бу 11 расмда келтирилди.

Расм 11. Подагра билан оғриган беморлар қон зардобидаги креатинин миқдорини турли ёш гуруҳларидаги силжишлари.

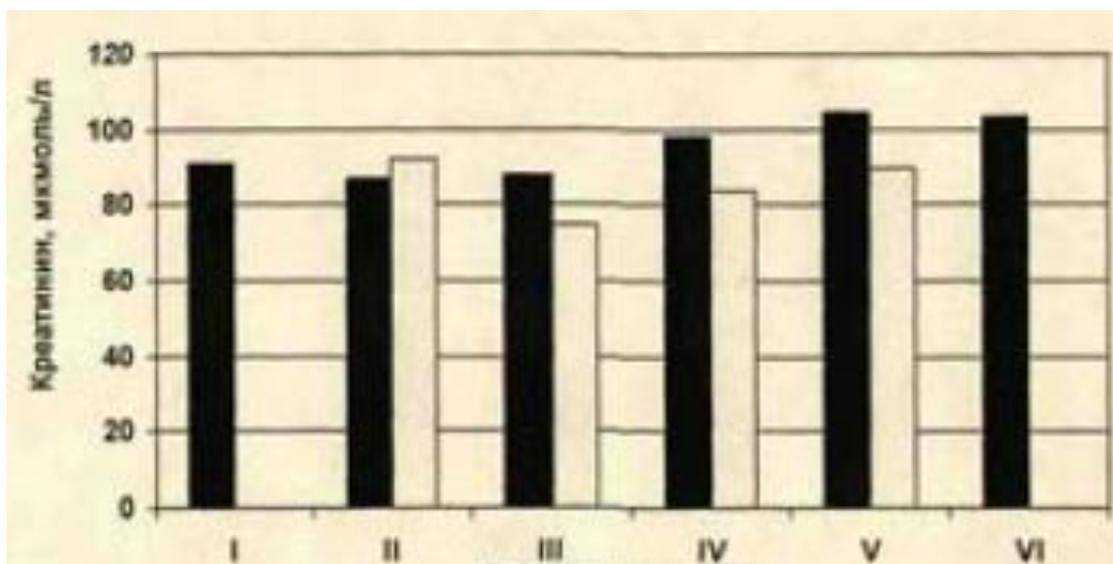


Ёши - 20-30 ёшни ташкил этган биринчи гуруҳ беморлар ($n=11$) орасида креатинин миқдори меъёрий кўрсаткичлардан ошмаган 91 мкмоль/л ни ташкил қилган, фақатгина биргина беморда креатинин миқдори юқорилиги (213 мкмоль/л) кузатилди, бу ҳолат сурункали буйрақ етишмовчилиги

билан боғлиқ бўлди. Иккинчи гуруҳда (31- 40 ёш) (n=15) креатинин миқдори 87мкмоль/л ни ташкил қилиб, учинчи гуруҳ (41 – 50 ёш) (n=15) (87мкмоль/л) билан таққосланди, тўртинчи гуруҳда (51 – 60 ёш) (n=7) креатинин миқдори 97,7 мкмоль/л ни ташкил қилди.

Подагра билан оғриган турли ёш гуруҳларидаги беморларнинг қон зардобдаги креатинин миқдорини текшириш натижалари 12 расмда келтирилган.

Расм 12. Подагра билан касалланган беморларда қон зардобдаги креатинин миқдорини ёшга боғлиқлиги.



Расмда келтирилган маълумотлардан шу нарса келиб чиқадики, кўрсаткичлар ҳеч қайси ёш гуруҳларида ишонarli даражада ўзгармаган.

3.5.2. Подагра давомийлигини қон зардобдаги креатинин миқдорига таъсири.

Подагра билан оғриган беморларда касаллик давомийлигига боғлиқлиги ўрганилди. Бу текширувлар натижалари 25 жадвалда келтирилган. Бу жадвалдаги маълумотлар қон зардобдаги креатинин миқдорини беморлар ёши ва касаллик давомийлиги ортиши билан ишонarli ошишини кўрсатиб турибди. Бу факт креатинин миқдорини СБЕ ривожланишини акс эттирувчи маркер сифатида динамикада текшириб туриш зарурлигини таъкидлайди.

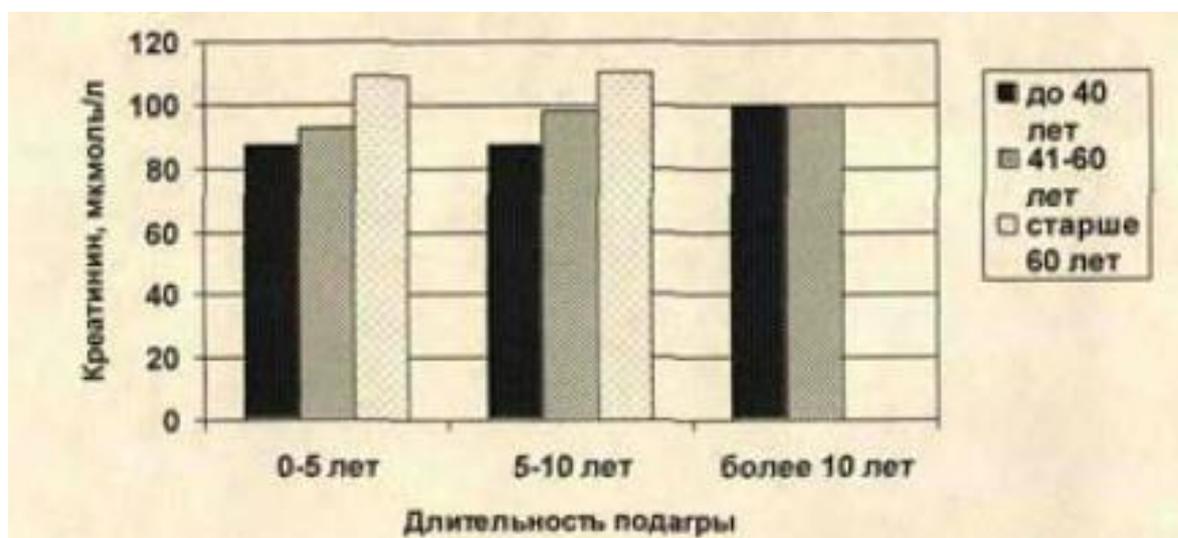
12 жадвал. Подагра давомийлиги турлича бўлган беморларда қондаги креатинин миқдори.

Кўрсаткичлар	Касаллик давомийлиги бўйича беморлар гурухи			P
	I (5 йилгача)	II (5-10 йилгача)	III (10 йилдан юқори)	
Ёши, йил	48,8±12,6	50,6±9,0	58,1±8,9*	<0,001
Зардобда креатинин, мкмоль/л	91	94	100**	<0,01

Илова. *- p<0,001, **p<0,05

Подагра дебютидаги беморларнинг ёшени ва касаллик давомийлигини қон зардобдаги креатинин миқдorigа таъсирини баҳолаш 13 расмда келтирилган.

Расм 13.



Подагра давомийлиги ва бошланишидаги беморлар ёшига креатинин миқдорини кўрсаткичларини таъсирини баҳолашдан қуйидагилар келиб чиқди: 40 ёшгача касалланганлар турли касаллик давомийлиги билан, яъни 5 йилгача, 5-15 йил, 15 йилдан ортиқ бўлган беморларда креатинин

миқдори фарқланиб, 87, 87 ва 100 мкмоль/л ни ташкил қилди. (Н тест, $p < 0,01$). 41 ёшдан 50 ёшгача бўлган беморларда 5 йилгача, 5-15 йил, 15 йилдан ортиқ бўлган беморларда креатинин миқдори фарқланиб, 92,5, 98 ва 100 мкмоль/л ни мос равишда ташкил қилди. (Н тест, $p < 0,05$). 3 ёш гуруҳида 50 ёшдан ошганларда касаллик давомийлиги билан, яъни 5 йилгача, 5-15 йил, 15 йилдан ортиқ бўлганларда креатинин миқдори бўйича ҳақиқий фарқлар кузатилмади, бу кўрсаткич тегишли равишда 109 ва 110 мкмоль/л ни ташкил қилди.

Шундай қилиб, касаллик давомийлиги ортган сари қондаги креатинин миқдори ортиши кузатилди.

3.5.3. Қон зардобдаги креатинин миқдори ва подагрик артрит тавсифи.

Қон зардобдаги креатинин миқдори билан подагратинг қатор кўринишлари орасидаги боғлиқликларни анализи 13 жадвалда ўз аксини топган. Жадвалда келтирилган маълумотларига кўра қон зардобдаги креатинин миқдори тўғридан тўғри подагра билан касаллангалар ёши, зарарланган бўғимлар сони, охириги хуружнинг давомийлиги, сийдик кислота миқдори ва хусусан подагра оғирлик индекси билан корреляция қилган.

Жадвал 13. Қон зардобдаги креатинин миқдорининг подагра оғирлик индекси ва унинг компонентлари билан ўзаро боғлиқлиги.

Кўрсаткичлар	R	P
Ёши, йилда	0,34	<0,0001
Умумий шикастланган бўғимлар сони, n	0,16	< 0,01
Кўрик вақтида шикастланган бўғимлар сони n	0,17	<0,05
Сўнги хуруж давомийлиги, ҳафта	0,07	<0,05
Сўнги йилда хуружлар частотаси, n	-0,006	0,9
Тери ости тофуслар сони, n	0,17	0,07
Сийдик кислота $\mu\text{мол/л}$	0,12	<0,05
Подагра оғирлик индекси, балл	0,19	<0,001

Биз касалликни сурункали ва рецидивланувчи кечишларида қон зардобидаги креатинин миқдорини солиштириб кўрдик. Бу гуруҳлар ўртасида креатинин миқдори буйича фарқлар кузатилмади. (96,5 ва 93,6 мкмоль/л $p=0,9$)

Қон зардобидаги креатинин миқдори подагрик артритнинг турли кечиш вариантларида кечувчи беморларда фарқланмади.

Шундай қилиб, подагра билан оғриган беморларда қон зардобидаги креатинин миқдори ёши, артритнинг сурункали кечиши, касаллик узок давомийлиги ва бўғим синдроми оғирлиги билан асоцирланади.

3.5.4. Қон зардобидаги креатинин миқдори ва подагра билан оғриган беморлар лаборатор кўрсаткичлари.

Подагра билан оғриган беморларнинг қон зардобидаги креатинин миқдорини бошқа лаборатор кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлигини акс эттирувчи натижалар 14 жадвалда кўрсатилган.

14 жадвал. Қон зардобидаги креатинин миқдорини подагра билан оғриган беморлар асосий лаборатор кўрсаткичлари билан корреляцияси.

Показатель	R, p
Гемоглобин, г/л	R=-0,12, p<0,05
Лейкоциты, 10 /л	R=0,14, p<0,05
СОЭ, мм/ч	R=0,18, p<0,01
ТГ, мг/дл	R=-0,06, p=0,4
Хс-ЛВП, мг/дл	R=-0,08, p=0,2
Хс-ЛНП, мг/дл	R=0,06, p=0,3
Хс-ЛОНП, мг/дл	R=-0,02, p=0,8
СРБ-вч, мг/дл	R=0,09, p=0,2

Шундай қилиб, қон зардобидаги креатинин миқдори подагра билан оғриган беморлар қонидаги гемоглобин ва эритроцитлар миқдори билан

тескари корреляция қилади ва липидлар ва СРО кўрсаткичлари билан асоцирланмайди.

3.5.5. Қон зардобидаги креатинин миқдори ва подагра билан оғриган беморлардаги ёндош касалликлар.

Подагра билан оғриган беморлар орасида артериал гипертонияси бор ва йўқларини солиштирганда қон зардобидаги креатинин миқдори уларда бир биридан фарқ қилиб 89га қарши 101 мл/мин/1,73м²ни ташкил қилди. ($p < 0,05$). Артериал гипертензияни кризли кечиши билан бўлган беморларда КФТ даражаси паст бўлиб, 80 мл/мин/1,73м²ни ташкил қилиб, кризсиз кечган беморларда 96 мл/мин/1,73м²га тенг бўлди. ($p < 0,01$).

Артериал гипертензия давомийлиги КФТ даражаси билан корреляция қилмади. ($H=0,06$, $p=0,4$) 101 мл/мин/1,73м²ни ташкил қилди. ($p < 0,05$). Юрак ишемик касаллиги бўлган ($n=18$) ва бўлмаган ($n=38$) подагра билан оғриган беморларда КФТ 79 ва 98 мл/мин/1,73м²ни ташкил қилди. ($p < 0,0001$).

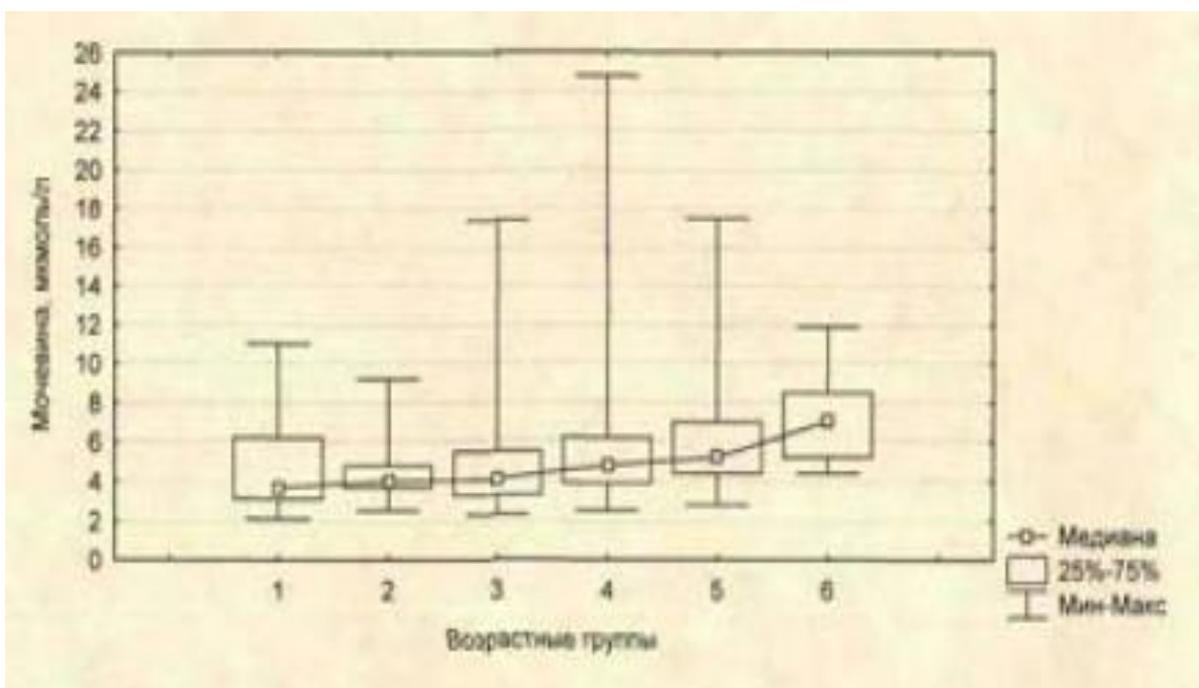
3.6. Подагра билан оғриган беморлар қон зардобида мочевина миқдори миқдори.

Подагра билан оғриган беморлар қон зардобида мочевина миқдорини аниқланиши креатинин миқдорини аниқлашга нисбатан буйракларп ишини бузилишини камроқ акс эттиради, бироқ биз томондан бу кўрсаткич ҳам ўрганиб чиқилди.

3.6.1. Подагра билан оғриган беморлар қон зардобида мочевина миқдорига ёшнинг таъсири.

Мочевина миқдори кузатувга олинган беморларнинг барчасида аниқланди ва ўртача 4,75ммоль/лни ташкил қилди (2,1дан 24,8 ммоль/л гача). Қон зардобидаги мочевина миқдорини турли ёш гурухларида фарқларни 14 расмда келтирилди.

Расм 14. Подагра билан оғриган беморлар қон зардобадаги мочевина миқдорини турли ёш гуруҳларидаги силжишлари.



Шундай қилиб, биринчи гуруҳда (n=11) (20-30 ёш) мочевина миқдори 3,7, иккинчи гуруҳда (n=15) (31- 40 ёш) – 4, учинчи гуруҳда (41 – 50 ёш) (n=15) – 5,2, тўртинчи гуруҳда 51 – 60 ёш (n=7) – 7,05 ммоль/л га тенг бўлди.

Барча гуруҳларни ўзаро солиштирганимизда ҳаммаси орасида ўзаро фарқлар аниқланди, биринчи ва тўртинчи орасида ($p < 0,05$) иккинчи ва тўртинчи гуруҳ орасида ($p < 0,05$), учинчи ва тўртинчи ($p < 0,04$) Қон зардобадаги мочевина миқдори турли ёшдаги беморлар орасида фарқларга эга бўлмади.

Шундай қилиб, биз томондан ўтказилган солиштира анализ шуни кўрсатдики, КФТ даражасига ва қондаги креатинн миқдорига қараганда қон зардобадаги мочевина миқдори подагра билан оғриган беморларда ёши билан кам асоциирланди.

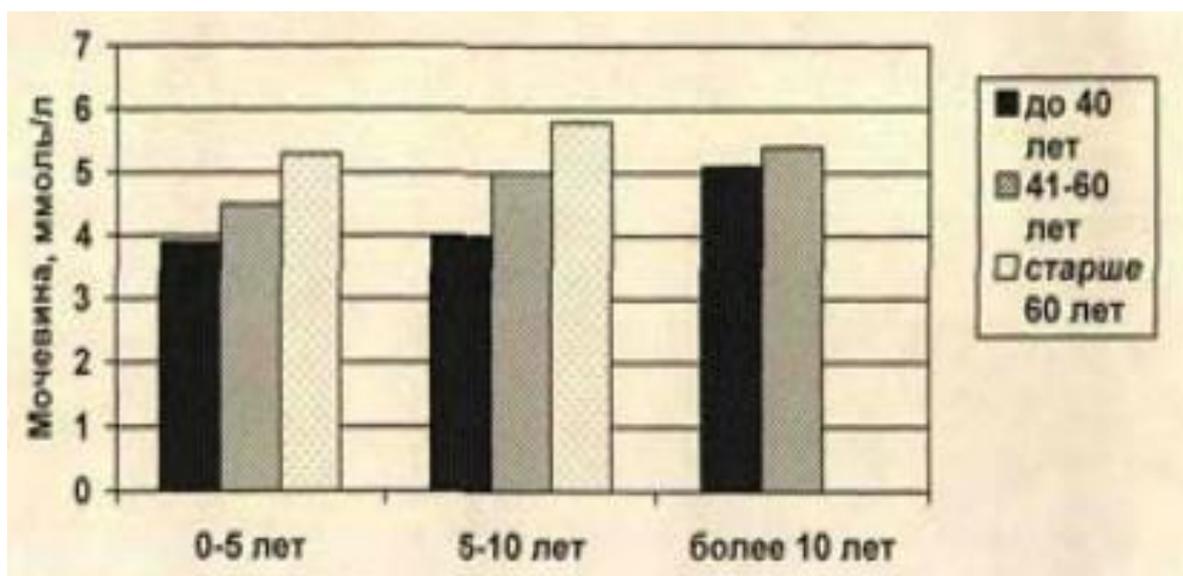
3.6.2. Подагра давомийлигини қон зардобдаги мочевино миқдориға таъсири.

Подагра билан оғриган беморларда қондаги мочевино миқдори касаллик давомийлигиға боғлиқлиги 15 жадвалда келтирилган.

Кўрсаткичлар	Касаллик давомийлиги бўйича беморлар гурухи			P
	I (5 йилгача)	II (5-10 йилгача)	III (10 йилдан юқори)	
Ёши, йил	48,8±12,6	50,6±9,0	58,1±8,9*	<0,001
Зардобда мочевино, ммоль/л	4,4	4,6	5,3**	<0,01
Илова. *- p<0,001, **p<0,01				

Шундай қилиб, қон зардобдаги мочевино миқдорини беморлар ёши ва касаллик давомийлиги ортиши билан ишонарли ошиши юзага келади. Бизнинг кузатувимизда подагра давомийлиги ва бошланишидаги беморлар ёшиға мочевино миқдорини кўрсаткичларини таъсири анализ ўтказилиб, унинг натижалари 15 расмда келтирилган. Бунда 40 ёшгача касалланганлар турли касаллик давомийлиги билан, яъни 5 йилгача 3,9, 5-15 йил- 3,95, 15 йилдан ортиқ бўлган беморларда 5,1 ммоль/л мочевино миқдори аниқланди. (Н тест, p<0,01, 1чи ва 3чигурухлар орасида, 2чи ва 3чи гурухлар орасида p<0,01). 41 ёшдан 50 ёшгача бўлган беморларда 5 йилгача 4,5ммоль/л, 5-15 йил 5,0 ммоль/л, 15 йилдан ортиқ бўлган беморларда 5,4 ммоль/л мочевино миқдори аниқланди, (Н тест, p<0,05). 3 ёш гурухида 50 ёшдан ошганларда барча касаллик давомийлиги гурухларида мочевино миқдори бўйича ҳақиқий фарқлар кузатилмади.

15 расм. Подагра давомийлиги турлича бўлган беморларда қондаги мочевина миқдори.



3.6.3. Қон зардобидаги мочевина миқдори ва подагрик артрит тавсифи.

Қон зардобидаги мочевина миқдори билан подагрининг қатор кўринишлари орасидаги боғлиқликларни анализи 16 жадвалда ўз аксини топган. Жадвалда келтирилган маълумотларига кўра қон зардобидаги мочевина миқдори тўғридан тўғри подагра билан касалланганлар сийдик кислота миқдоридан ташқари барча кўрсатилган кўрсаткичлар билан корреляция қилган. Энг тўғри корреляция беморлар ёши, зарарланган бўғимлар сони ва подагра оғирлик даражаси билан кузатилган.

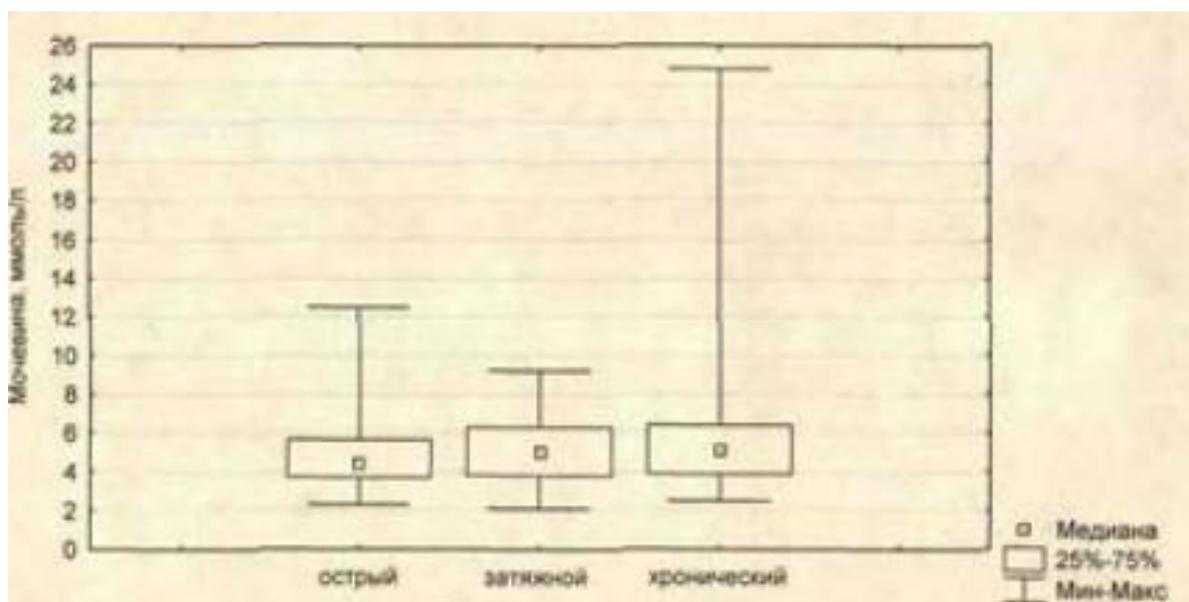
Жадвал 16 . Қон зардобидаги мочевина миқдорининг подагра оғирлик индекси ва унинг компонентлари билан ўзаро боғлиқлиги.

Кўрсаткичлар	R	P
Ёши, йилда	0,35	<0,0001
Умумий шикастланган бўғимлар сони, n	0,33	<0,0001
Кўрик вақтида шикастланган бўғимлар сони n	0,33	<0,0001
Сўнги хуруж давомийлиги, ҳафта	0,13	<0,05
Сўнги йилда хуружлар частотаси, n	0,11	<0,05

Тери ости тофуслар сони, n	0,27	<0,01
Сийдик кислота $\mu\text{мол/л}$	0,01	0,8
Подагра оғирлик индекси, балл	0,28	<0,0001

КФТ ва креатинин миқдорини солиштиргани каби қон зардобдаги мочевина миқдорини касалликни кечиш вариантлари - сурункали ва рецидивланувчи кечишларида солиштириб кўрдик. (16 расм) 16 расмда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, касалликни сурункали кечишида рецидивланувчи кечишига нисбатан ишончли равишда юқори бўлган. Тегишли равишда 5,1 ва 4,6 ммоль/л ни ташкил қилган. ($p < 0,05$).

17 расмда қон зардобдаги мочевина миқдори подагрик артритнинг турли кечиш вариантларига боғлиқлиги.



Подагрик артритнинг ўткир, чузилувчан ва сурункали кечишларида мочевина миқдори 4,4, 5,05 ва 5,1 ммоль/л ни ташкил қилди. Мочевина миқдори буйича фарқ умуман гуруҳлар орасида бўлгани каби ($p < 0,01$), артритнинг ўткир ва сурункали кечишларида ҳам бўлди ($p < 0,01$).

Шундай қилиб, подагра билан оғирган беморларда қон зардобдаги мочевина миқдори ёши, касаллик кечиши ва давомийлиги, артрит

вариантлари ва касалликнинг бўғим синдроми оғирлиги билан асоцирланади.

3.6.4. Қон зардобидаги мочевина миқдори ва подагра билан оғриган беморлар лаборатор кўрсаткичлари.

Подагра билан оғриган беморларнинг қон зардобидаги мочевина миқдорини бошқа лаборатор кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлиғни акс эттирувчи натижалар 17 жадвалда кўрсатилган.

17 жадвал. Қон зардобидаги мочевина миқдорини подагра билан оғриган беморлар асосий лаборатор кўрсаткичлари билан корреляцияси.

Показатель	R, p
Гемоглобин, г/л	R=-0,14, p<0,05
Лейкоциты, 10 ¹² /л	R=0,21, p<0,001
СОЭ, мм/ч	R=0,27, p<0,0001
ТГ, мг/дл	R=-0,20, p<0,01
Хс-ЛВП, мг/дл	R=-0,03, p=0,7
Хс-ЛНП, мг/дл	R=0,12, p=0,08
Хс-ЛОНП, мг/дл	R=-0,12, p=0,1
СРБ-вч, мг/дл	R=0,13, p=0,07

Жадвалда келтирилган маълумотларга кўра қондаги мочевина миқдори КФТ ва креатини миқдори каби қонидаги гемоглобин миқдори билан корреляция қилди, яъни қанчалик унинг миқдори кўп бўлса, гемоглобин миқдори шунча паст бўлади. Бундан ташқари қондаги лейкоцитлар ва ва ЭЧТ тўғридан тўғри мочевина миқдори билан корреляция қилади. Липид спектри кўрсаткичлари орасида фақатгина триглицеридлар мочевина миқдори билан тесқари корреляция қилади.

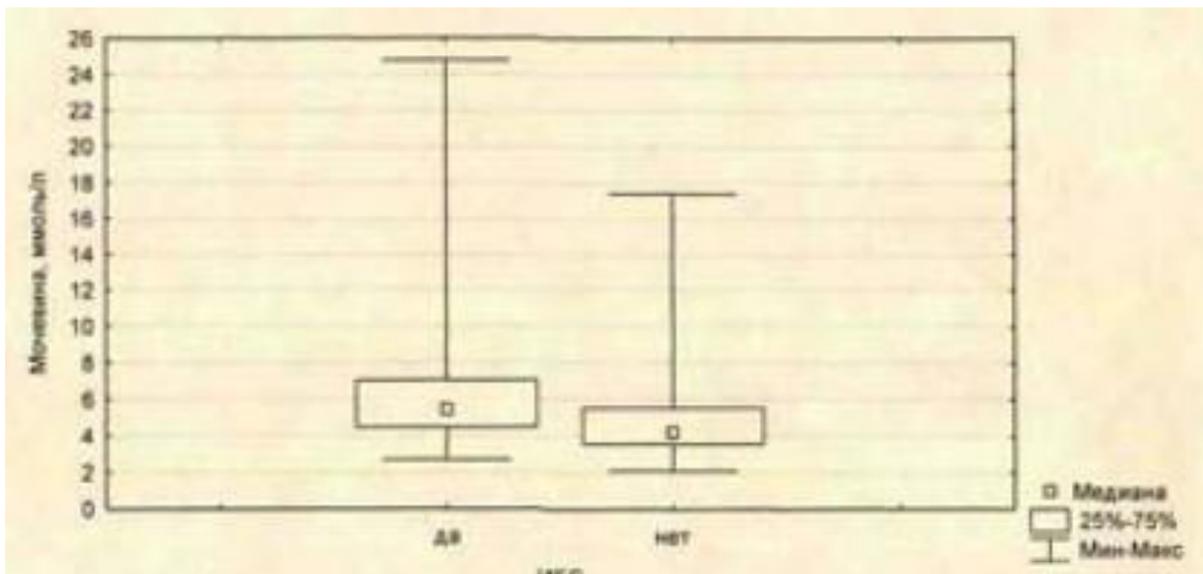
3.6.5. Қон зардобидаги мочевина миқдори ва подагра билан оғриган беморлардаги ёндош касалликлар.

Подагра билан оғриган беморлар орасида артериал гипертонияси бор ва йўқларини солиштирганда қон зардобидаги мочевина миқдори

артериал гипертонияси бор беморларда йўқларга нисбатан юқори бўлиб, тегишли равишда 4,8 ва 43 ммоль/л ни ташкил қилди. ($p < 0,5$). Мочевина миқдори систолик артериал босим максимал даражалари билан корреляция аниқланди ($p < 0,001$).

Подагра билан оғриган беморларда юрак ишемик касаллиги бўлган ва бўлмаган орасида мочевина миқдори 18 расмда келтирилган.

Расм 18.



Подагра билан оғриган беморларда юрак ишемик касаллиги бўлган ($n=18$) беморларда мочевина миқдори 5,5 ва юрак ишемик касаллиги бўлмаган ($n=38$) беморларда мочевина миқдори 4,2 ммоль/л ни ташкил қилди.

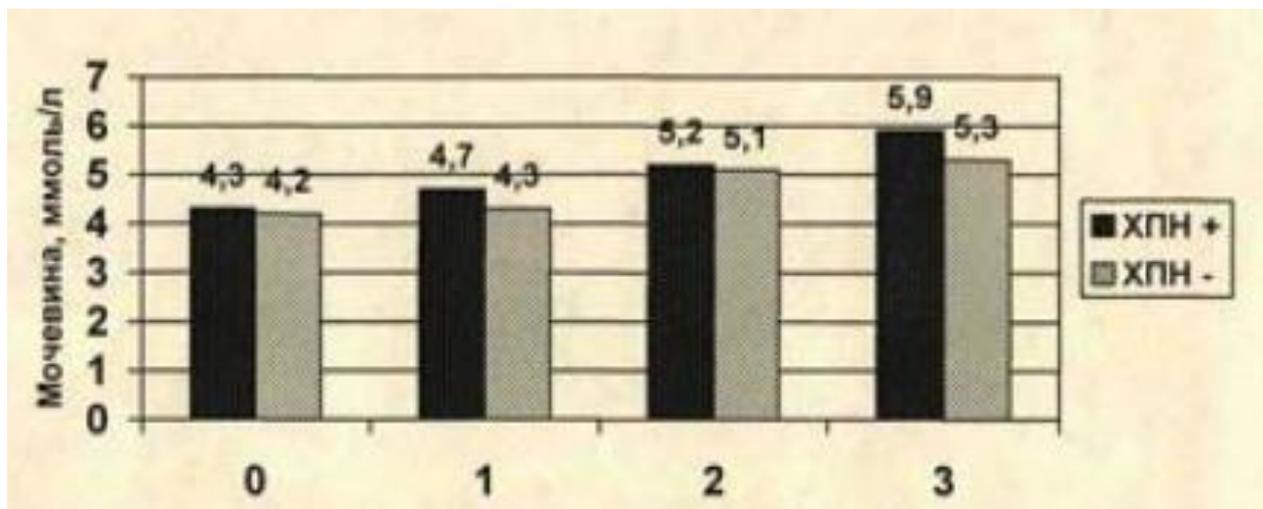
Подагра билан оғриган беморлар орасида сурункали юрак етишмовчилиги билан бўлганларда ($n=4$) шундай сурункали юрак етишмовчилиги бўлмаганлардан ($n=50$) фарқли равишда мочевина миқдори 6,2 ва 4,7 ммоль/л ни ташкил қилди. ($p < 0,01$).

Подагра билан оғриган беморларда 2 тур қандли диабет учраган ва учрамаганларидаги мочевина миқдори фарқланмади ва тегишли равишда 4,7 ва 4,8 ммоль/л ни ташкил қилди. ($p=0,3$)

Подагра билан оғриган беморларда мочевина миқдорини атеросклероз билан боғлиқ артериал гипертония, юрак ишемик касаллиги,

сурункали юрак етишмовчилиги каби подаграга ёндош касалликлар сони билан боғлиқлиги 19 расмда келтирилган.

19 расм. Мочевина миқдрини атеросклероз билан боғлиқ бўлган подаграга ёндош касалликлар сони билан боғлиқлиги.



Шундай қилиб, подаграни атеросклероз билан боғлиқ касалликлар билан қўшилиб келганда, айниқса сурункали буйрак етишмовчилиги билан бирга бўлса мочевина миқдорини ишончли ошишига олиб келади.

Шундай қилиб, биз томондан подаграда буйраклар зарарланишининг турли белгиларини ахамиятини аниқлаш мақсадида кўп омилли анализ ўтказилди.

КФТ, қон зардобидаги креатинин ва мочевина миқдорлари буйраклар функционал ҳолатини ахборотли кўрсаткичлари сифатида анализ қилинди. Шу нарса маълум бўлдики, КФТ, креатинин ва мочевина миқдорлари подагра билан оғриган беморлар ёши, касаллик давомийлиги, зарарланган бўғимлар сони, тофусларнинг борлиги, яъни подагра оғирлик даражаси индексига кирувчи компонентларбилан ассоцирланади.

КФТ кўрсаткичлари, шунингдек қон зардобидаги мочевина ва креатинин миқдори гемоглобин миқдори билан ўзаро боғлиқлиги аниқланди, буни подагра билан оғриган беморлар буйраклар патологияси билан боғлаш мумкин. КФТ, мочевина ва креатинин миқдори АГва ЮИК

бўлганда ўзгарган. СЮЕ мочевина ва КФТ миқдорига таъсир кўрсатган. Хеч бир кўрсаткич подаграни 2 тур қандли диабет билан ва метаболик синдром билан қўшилиб келишида ўзгармади.

4. Сийдик кислота буйрак бошқарлиши кўрсаткичларини қўлланилиши ёки подагра билан касалланган беморларни даволашда қўлланадиган препаратларни таъсир механизмини ўрганиш.

Хаммага маълумки аллопуринол сийдик кислота ишлаб чиқарилишини сусайтириб, унинг қондаги миқдорини камайтиради. Метформин ҳам шунингдек урекимия даражасини камайишига олиб келади, бироқ букўринишнинг механизми тўлалигича ўрганилмаган.

Биз беморларни икки гуруҳга ажратдик: биринчи гуруҳ подагра билан оғриган 15 бемор аллопуринол қабул қилган, иккинчи гуруҳ беморлар эса 15 кишидан иборат подагра билан оғриган беморлар бўлиб, улар метформин қабул қилганлар.

Хар бир дори воситаси учун истисно бўлган индивидуал мезонлар инобатга олинган. Метформин ва аллопуринол учун умумий бўлган истиснолар бу жигар (АЛТ ва АСТ кўрсаткичлари 50 ед/л ошмаган бўлиши) ва буйрак касалликлари, юқумли касалликлар, сурункали юрак тишмовчили, шунингдек беморларнинг ёши 70дан ошганлар. Метформинни текшириш учун истисно бўлувчи қўшимча мезон бўлиб алкогольга қарамлик хисобланган. Аллопуринол сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган беморларга тавсия этилмаган, метформин эса коптокчалар фильтрацияси тезлиги 70мл/мин/1,73м² бўлган беморларга тавсия этилмаган.

Текширувга олинган беморлар сийдик кислота, қанд ва инсулин миқдорига таъсир қилиш хусусиятига эга бўлган хеч қандай препаратларни аввал қабул қилмаган. Олдиндан антигипертензив даво олиб турган беморлар шу давони ўзгартиришларсиз давом этганлар.

Барча беморларга дори воситасини қабул қилишдан олдин ва даво ўтказилиши давомида клиник ва турли лаборатор инструментал текширишлар ўтказилиб турилди.

Текширилди: антропометрик кўрсаткичлар (буйи, тана вазни, тана массаси индекси, бел ва сон хажми), артериал қон босими, сийдик кислота миқдори, қанд миқдори, инсулин, липидлар, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевино.

Метформин билан даволаш дори дозаси бошланғич 500мгдан бошланиб, кейинчалик хар икки хафтада 500мгдан ошириб бориб 1500мг/сут дзасига етказилгунча кўтарилган. Аллопуринол бошланғич дозаси 50 100 мг суткасига тавсия этилган, кейинчалик қондаги сийдик кислота миқдори назоратида ошириб борилган. Уч хафтадан кейин дори воситасини доимий қабул қилишга ўтилган ва узлуксиз нормоурекемияга олиб борилган.

18 жадвалда подагра билан оғриган иккала гурух беморларда подагра оғирлик индекси ва унинг компонентларининг ахамияти келтирилган.

18 жадвал Гурухлар бўйича даво бошланишидан олдин подагра оғирлик индексига кирувчи кўрсаткичларни ахамияти.

Кўрсаткичлар	I группа n=15	II группа n=15	p
Ёши, йилда	51,0	45,9	0,06
Умумий шикастланган бўғимлар сони, n	8	6	0,6
Кўрик вақтида шикастланган бўғимлар сони n	3	2	0,7
Сўнги хуруж давомийлиги, хафта	15	9	0.1
Сўнги йилда хуружлар частотаси, n	3	3	ол

Тери ости тофуслар сони, n	2	3	0.4
Сийдик кислота $\mu\text{мол/л}$	570	483	0,04
Подагра оғирлик индекси, балл	2,	2,9	0.4

44 жадвалдаги келтирилган кўрсаткичларидан кўриниб турибдики, иккала гуруҳ беморлар орасидаги фарқ фақат қондаги сийдик кислота миқдори билан фарқ қилди.

Шундай қилиб, шу нарса кўриндики, инсулинрезистентликни камайтириш учун қаратилган метформинни тавсия қилиниши қондаги сийдик кислота миқдорини ахамиятли камайишига олиб келди. Шундай бўлсада, сийдик кислота экскрецияси ошиши кузатилмаган.

Шундай экан, метформин ва аллопуринол сийдик кислота даражасига унинг гиперпродукциясини камайтириш йўли билан бир йўналишда таъсир қилишини тахмин қилиш мумкин.

ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ТАҲЛИЛИ

Подаграда буйраклар зарарланишига таалуқли саволлар адабиётларда кенг ёритилган. Шу билан бирга, бу муаммонинг кўпгина қирралари ечилмасдан қолган. Бу биринчи навбатда, буйраклар зарарланишининг ривожланишида хусусан подагра кўринишлари ва подаграга ёндош касалликларни хиссасига таалуқлидир. Шунинг учун, буйраклар азот ажратувчи фаолиятини характерловчи кўрсаткичларга юқорида кўрсатилган омилларни таъсирини ўрганиш шубҳасиз қизиқиш касб этади. Бундан ташқари, подагра билан оғриган беморларнинг кўпгина қисмида сийдик кислотасини экскрецияси камаяди ва замонавий адабиётларда уни буйрак ичи алмашинувни характерловчи механизмлар хақида маълумотлар жуда кам бўлганлиги сабабли сийдик кислота экскреция кўрсаткичларини ва уларни подагра клиник белгилари билан ўзаро боғлиқлигини ва турли даво фонидида унинг динамикасини баҳолаш мақсадга мувофиқ.

Подагра бу натрий моноурат кристалларини тўпланиши касаллиги. Уратлар депозити буйраклар мия қисмида, баъзан пўстлоқ қисмида жойлашиб, подагрик буйрак учун махсус бўлган белги хисобланади. Шу сабабли бизнинг ишимизда биринчи навбатда уролитиаз тофусли подагранинг бир кўриниши сифатида кўриб чиқилди.

Бугунги кунгача гиперурекемия ва урат тошларининг хосил бўлиши орасидаги боғлиқлик изланувчилар томонидан турлича баҳоланган. Бир қанча ишлар буйича уролитиаз подагра билан оғриганларни 20%да учрайди. Ўзининг ишида уролитиазни ривожланиш хавфи катта эмаслиги кўрсатилади. 5 йиллик кузатувлар мобайнида 391 бемордан фақатгина 23тасида учраган. Бизнинг ишимизда уратли литиаз 68.5% беморларда кузатилди. Уролитиазни суткалик урикозурия даражаси билан боғлиқлиги хақида маълумотлар қарама қаршидир.

Подагранинг ёш аспектига катта эътибор берилади. Маълумки, бу касалликни учраш чўққиси хаётнинг бешинчи декадастга тўғри келади. Бизнинг кузатувларимизда подагрик нефропатиянинг бир кўриниши хисобланган уролитиаз билан ёш орасидаги боғлиқлик ўз тсботини топди. Шунда подагра билан оғриган беморларда уролитиазни кўшилиб келиши сийдик тош касаллиги билан касалланмаган ёши катта беморлар бўлган.

Уролитиазли беморларда касаллик давомидаги ва кўрик вақтидаги зарарланган бўғимлар сони, охирги хуруж давомийлиги, охирги йилдаги хуружлар сони, тери ости тофуслар сони ва хусусан подагра оғирлик даражаси индекси каби кўрсаткичлар ишончли равишда юқори бўлган. Бунда солиштирилган гурухларда қон зардобидеги сийдик кислота миқдори кўрсаткичлари орасидаги фарқ ишончли бўлмади. Биз кўриб чиққан адабиётларда бу савол кўриб чиқилган ишлар кузатилмади. Уролитиазни полага оғирлик индекси компонентлари билан боғлиқлигини хисобга олиб бизга уролитиаз шаклланишига турли омиллар, шу жумладан подагрик жараён оғирлигини акс эттирувчи турли омиллар таъсир қилади.

Уролитиази бўлган подагра билан оғриган беморларда қондаги мочевина ва креатинин миқдори юқорироқ. КФТ эса сийдик тош касаллиги билан оғриган беморларга нисбатан пастроқ бўлди. Бундан ташқари, кўриб чиқиладиган гурухлардаги беморларда уролитиазда СРО миқдори ошганлиги кузатилиб, бу ўз навбатида подагра билан оғриган беморлар да яллиғланиш маркерларини ўзаро боғлиқлигидан далолат беради.

Сурункали буйрак етишмовчилиги буйракларнинг турли ривожланиб борувчи касалликларида нефронларнинг доимий ўлими оқибатида ривожланувчи симптомакомплекс. Э.Г.Пихлак фикрига кўра сурункали буйрак етишмовчилиги подагра билан оғриган беморларни ўлмига олиб келувчи сабаб хисобланади.

Подагрик нефропатия деб номлаш хозирги даврда музокараларга сабаб бўлмоқда, чунки кўп текширувларда подагра билан оғриган

беморларни буйраклар морфолгик ўзгаришлари асосан ёшига, подагра давомийлиги ва артериал гипертония, гиперлипидемиява қандли диабет каби васкуляр хавфларни боғлиқдир.

Klippel J. ва Dieppe P. фикрича, подагра фақатгина 0,5 1% ҳолларда сурункали буйрак етишмовчилиги ривожланиш сабаби бўлиши мумкин, чунки подагра касалланганлар буйраклар буйраклар биопсиясида жуда кам ҳолларда каналчалар ичи ва интерстециал сийдик кислота ва унинг тузлари тўпланмалари кўриниши ва умуман бўлмаслиги мумкин. Биринчи навбатда бундай беморларда бошқа касалликлар билан боғлиқ бўлган томирлар ёки тубулоинтерстенал зарарланишлар юзага келади. Бизнинг ишмимизда сурункали буйрак етишмовчилиги 24% беморда учраб, шулардан 76.9 % 1 даража ва 2 даражаси 23.1 % беморларни ташкил қилди. Бизнинг маълумотлар Синяченко О.В. томонидан олинган натижаларга яъни сурункали буйрак етишмовчилиги беморларнинг 43%да учраб, улардан 1 даражали СБЕ 53,9%ни, иккинчи даражаси 288,1%га мос келади.

Подагранинг кечиш давомийлиги бир хил бўлмаганларда СБЕ бор беморларнинг ёши бизнинг текширувимизда СБЕ бўлмаганларга нисбатан юқорироқ бўлди. СБЕ билан беморларни босқичлари бўйича тақсимланганда ёши бўйича мос келади, подагра давомийлиги бўйича эса 2 даражали СБЕ беморларда юқори бўлди. Бу фактни буйраклар функциясини ёшга ва касаллик давомийлигига нисбатан камайиши, шу билан подагра ва СБЕли беморларда ёндош касалликлар бўлиши билан боғлаш мумкин. Подагра билан оғриган беморларда артериал гипертония муаммоси ва уни буйраклар функционал ҳолатига таъсири охирги даврда алоҳида эътибор қаратади. Подагра, СБЕ, артериал гипертония бир бири билан ўзаро боғлиқ, лекин ўзаро боғлиқлиги деталлари тўлиқлигича аниқланган эмас. Шунда Kang D.H. ва бошқалар экспериментал маълумотларига кўра гиперурекимия ўз ўзини каламушларда артериал қон босимининг ошиши, протеинурия ва буйрак дисфункцияси

ривожланишига олиб келади, буйраклар зарарланиши бўлган ҳолатларда бу кўрсаткичларни чуқурлаштиради.

АҚШ олимлари бошқа ишларида кўрсатишича каламушларда гиперурекемия артериал босим кўтарилиши билан боғлиқ бўлмаган ренин, анготензин альдестерон тизими фаоллашуви йўли билан буйрак томирлари зарарланишига олиб келади. Бизнинг ишмизда СБЕ билан беморларда артериал гипертония 83% ҳолатларда, 1 даражали СБЕ 86% ҳолларда ва 2 даражали СБЕда 94%да аниқланди. Бу маълумотларни ҳисобга олиб юқорида келтирилган эксперт натижалари подагра билан оғриган кўпчилик беморларда артериал гипертониянинг бўлишибуйраклар функциясини мочевина, креатинин ва КФТ кўрсаткичлари билан баҳоланувчижиддий ёмонлашишига олиб келиши мумкин. Подагра билан оғриган беморларда буйраклар функциясини кардиоваскуляр хавф омиллари таъсирини кўриб чиқилганда буйраклар сурункали касалликларни ривожлангани сари кардиоваскуляр касалликлар частотаси ортишини айтиб ўтиш керак.

Маълумки КФТ ёшга нисбатан ўзгаради ва нормада 20 - 29 ёшли эркекларда 90 - 174 мл/мин ташкил қилади. 30-39 ёшда 88 - 168 мл/мин ни ташкил қилади. 40 ёшдан кейин КФТ кўрсаткичи камайиб боради ва ҳар бир йил учун 1% ёки ўн йиллик учун 6,5 мл/мин га камайиб туради. 80 – 89 ёшли соғлом кишиларда КФТ 39 – 105 мл/мин ташкил қилади.

Аввал айтиб ўтганимиздек, подаграда тез тез кузатиладиган буйраклар зарарланиши ёш ва касаллик давомийлиги билан ассоцирланади. Бизнинг ишимизда КФТ ёшга нисбатан тесқари корреляция бўлди ва ёш беморларда қариларга нисбатан ишончли юқори бўлди, буни қисман буйраклар функционал ҳолатини табиий қаришини таъсири билан боғлаш мумкин. Шунингдек биз подагра давомийлиги узайгани сари КФТ кўрасткичини ишочли равишда пасайишига гувоҳ бўлдик. Яна бир нарса эътиборга молик, яъни подагра дебютидаги беморлар ёшининг касаллик турли давомийлигига таъсири. Шунда 40

ёшгача ва 60 ёшдан кейин касалланган беморларда КФТ кўрсаткичи подагра турли давомийлигида (5 йилгача, 5 йилдан 15 йилгача ва 15 йилдан ортиқ) ишончли равишда фарқ қилди. Бу бизнинг натижалар буйрақлар функциясини подагра давомийлиги ва ёши бошқа муаллифлар маълумотлари билан мос келади. Berger ва Yu бир неча йиллик беморлар кузатувлари асосида подагра билан оғриган ёш беморларда ёндош касалликлари бўлмаганда КФТ кўрсаткичи ўзгармаслиги ва 50 ёшдан ошгандаги бошланган подагра билан оғриган беморларда касаллик давомида КФТ кўрсаткичи жадал камайди деган хулосага келганлар. Сура В.В. ва хаммуаллифлар 60 ёшдан ошган эркакларда подагра билан оғриган беморларнинг буйрак азот ажратуви функциясини бузилишларини 64% аниқланишига асосланиб подагрик нефропатия ёш аспектига урғу берадилар.

КФТ кўрсаткичларини муҳокамасига қайтадиган бўлсак, бу кўрсаткични подагра оғирлик индекси ва унинг компонентлари билан ўзаро алоқасини айтиб ўтиш лозим. КФТ кўрсаткичлари зарарланган бўғимлар сони, охириги хуруж давомийлиги, тери ости тофуслар сони билан тескари корреляцияси кузатилди. Бизнинг нуқтаи назаримизда бу муҳим фактлар фақатгина бир нечта ишларда ўзини аксини топди. Бунда Sibion T. хаммуаллифлари билан КФТ ва подагрик хуружлар орасидаги ва тофуслар бўлгандаги КФТ пасайишини таъкидлаб ўтди. Бизнинг ишимизда КФТнинг энг паст даражаси подагрининг сурункали кечишида ва подагрик артритнинг сурункали вариантыдаги беморларда кузатилди. Лаборатор кўрсаткичлар орасида КФТ гемоглобин ва эритроцитлар миқдори билан корреляция қилинди, бу ўз навбатида КФТ ва гемоглобин даражасини тўғридан тўғри корреляциясини кўрматиб берган АҚШ муаллифлар гуруҳи маълумотларига мос келади.

Зардоб креатинини миқдори буйрақлар депурацион функциясини тўлиқ акс эттиради, чунки креатинин доимий тез хосил бўлиш тезлигида фақатгина буйрақлар орқали чиқарилади. Мочевинадан фарқли равишда

креатинин қондаги концентрацияси пархез ва жисмоний зўриқишларга боғлиқ эмас. Мочевинанинг миқдорибуйрақлар функцияси сақланганда ҳам овқат билан кўп оқсил истеъмол қилинганда оқсилларнинг кучли катаболизми хисобига ортиши мумкин ва аксинча буйрақлар функциясининг пасайиши ортиб боришига қарамай маълум вақт мобайнида ўзгармасдан қолиши мумкин.

Биз томондан КФТ ва қондаги креатинин миқдори орасидаг ўзаро боғлиқлик кўриб чиқилди, бунда қондаги мочевина ва креатинин миқдори ёши катта гуруҳларда ва касаллик давомийлиги узок бўлган гуруҳларда ишочли равишда баландлиги кузатилди. Биз томонимиздан ўтказилган корреляцион анализ шуни кўрсатдики, креатинин миқдори подагрик жараён характерига, шу жумладан зарарланган бўғимлар сони охириги хуружнинг давомийлиги, қонда сийдик кислота миқдори ва подагра оғирлик индексига туғридан туғри боғлиқ бўлган. Қондаги мочевина миқдори худди кўрсаткичларга боғлиқ бўлган фақатгина қондаги сийдик кислота миқдоридан ташқари.

Креатинин ва мочевина миқдори қондаги гемоглобин ва эритроцитлар миқдори билан ассоцирланди, яъни қонда охиригиларни миқдори кам бўлганда улар юқори бўлган.

Шундай қилиб, подагра билан оғриган беморлар буйрақлар функциогаал холатини акс эттирувчи муҳим кўрсаткичлар нефролитиаз билан ассоцирланибгина қолмасдан подагрик жараённи бевосита оғирлик даражасини акс эттирувчи омиллар комплексига асосланади. Артериал гиперттония, 2 тур қандли диабет, сурункали юрак етишмовчилги, юрак ишемик касаллиги каби кардиоваскуляар касалликларнинг бўлиши буйрақлар функционал холатини сусайтиради, айниқса бу холат сурункали буйрақ етшмовчилиги билан келса. Бу маълумотлар бошқа муаллифлар нуқтаи назарини тасдиқлайди қондаги сийдик кислотасининг миқдорини ошишигина мустақил нефротоксик бўла олмайди, чунки унинг миқдорининг назорати гиперурекемияси бор беморларда КФТ даражасига

таъсир қилмайди. Бизнинг ишимизда дори воситалрининг, яъни подаграни даволашда қўлланиладиган яхши маълум бўлган ксантинооксидаза ингибитори бўлган аллопуринол ва инсулинсенистираза метформин таъсир механизмини ўрганиш учун сийдик кислота буйрак регуляцияси кўрсаткичларини динамикаси кўриб чиқилди. Шу маълум бўлдики, инсулинорезистентликни камайтиришга қаратилган метформин тавсия этилиши сийдик кислота миқдорини пасайишига олиб келади. Бироқ сийдик кислотасининг камайиш механизми унинг экскрецияси ошмаслиги билан кечиши ўрганилмаган. Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра метформиннинг сийдик кислота буйрак регуляциясига таъсири унинг филтрловчи хажмини ва экскреция фракциялари кўрсаткичларини камайиши натижасида амалга ошади. Қатор олимларнинг фикрича, метформин сийдик кислота ишлаб чиқарилишига бевосита таъсир этиб пурин биосинтезига гексоз монофосфат шунт фаоллигини ошириш орқали кўшилиб ўз навбатида инсулинрезистентликка ва гиперинсулинемия билан боғланади. Метформин эркин ёғ кислоталарини ишлаб чиқаришини 10-30% камайтиради, бу ўз навбатида антигиперурекимик самарага асос бўлади.

Шундай қилиб, метформин худди аллопуринол каби подагра билан касалланган беморлар қонида сийдик кислота миқдорини унинг ишлаб чиқишини камайтириш хисобига пасайтиради.

Хулоса.

1. Подагра билан оғриган беморларда нефролитиаз (69%) ва сурункали буйрак етишмовчмлиги (30%) клиник ахамиятга эга.
2. Беморлар ёши касаллик давомийлиги, подагранинг сурункали кечиши, подагрик артритнинг сурункали варианты, ҳамда подагранинг оғирлик индекси (шикастланган бўғимлар сони, тофуслар ва охирги хуружнинг давомийлиги) буйракларнинг азот ажратиш функциясининг холати орасида боғлиқлик аниқланди.
3. Подагралли беморларда ёндош касалликларнинг мавжудлиги, яъни артериал гипертензия, юрак ишемик касаллиги, сурункали юрак етишмовчилиги ва қандли диабет 2 тип, яна алохида такидлаб ўтиш лозимки атеросклероз билан патогенетик боғланган бир неча касаллик қўшилиб келганда ҳам ишончли равишда буйракларнинг азот ажратиш функциясини пасайтиради.
4. Дори воситаларнинг антигиперурекемик таъсир этиш механизмини аниқлашда буйраклар функциясини кўрсаткичларидан фойдаланиш мумкин.

Амалий тавсиялар

1. Подаграли беморларда буйраклар функционал ҳолатига баҳо беришда комплекс текширувлар билан бирга азот ажратувчи функцияси ҳам текширилиши лозим.
2. Буйраклар азот ажратувчи функциясини комплекс текшириш усуллардан фойдаланиш подагра билан оғриган беморларда метаболик ва кардиоваскуляр бузилишларни аниқлашда ахборот бериши мумкин.
3. Подаграни даволашда қўлланиладиган антигиперурекемик дорилар механизмини яхшироқ ўрганишда – буйраклар функциясини белгиловчи кўрсаткичлардан фойдаланиш лозим.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Балкаров И.М. Острый подагрический артрит // Врач. - 1999. - № 5. - С. 37-38. !67
2. Балкаров И.М. Распознавание уратного тубулоинтерстициального нефрита с использованием диагностической анкеты // Тер Архив. - 1999. - № 6. - С. 57-60.
3. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л., Якунина И.А., Зилов А.В., Ильиных Е.В. // Тер Архив. - 2004. - № 5. - С. 51 -55.
4. Барскова В.Г., Насонова В.А., Якунина И.А., Ильиных Е.В., Кудаева Ф.М. О тяжести течения женской подагры //Тер Архив. - 2005. - № 5. -С . 58-62.
5. Гиперурикемического варианта латентного гломерулонефрита // Тер Архив. - Бугаева Н.В., Балкаров И.М., Колодин В.А. Уратная нефропатия у больных артериальной гипертонией / / Тер Архив. - 1994. - № 6. - С. 30-32.
6. Ермоленко В.М. Хроническая почечная недостаточность / / Нефрология / Под редю Тареевой И.Е. - М.: Медицина, 1995. - Гл. 39. - С. 596-598.
7. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. Реафарм, Москва, 2003, 7-16.
8. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота - маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? // РМЖ. - 2002.-№ 10.-С. 10.
9. Кутырина И.М. Методы исследования нефрологических больных. 175 Нефрология под ред. Тареевой И.Е. - М, Медицина, 1995; глава 5.2, С. 88-101.
10. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Артериальная гипертония в клинической практике врача: современная стратегия диагностики и лечения // Качество жизни. - Медицина, 2005. - № 3(10). - С. 10-16.

11. Микуликова Д., Ондрашик М., Бошманский К. и др. Диагностическое значение ферментов при гиперурикемии и подагре // Ревматология. - 1998. - № 2. - С.50-51.
12. Мухин Н.А., Балкаров Н.М., Максимов Н.А. Клинические проявления - С. 35-39.
13. Мухин Н.А., Серов В.В., Максимов Н.А. и др. Некоторые особенности Клин Мед. - 1986- - № 8. - С- 104-107.
14. Мухин НА. , Балкаров И.М., Бритов А.Н. и др. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертония - клиническое и популяционное значение // Тер Архив. - 1997. - № 6. - С. 5-10.
15. Мухин НА. , Балкаров И.М., Шоничев Д.Г. и др. Формирование артериальной гипертонии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек / / Тер Архив. - 1999.- №6. -С. 23-27.
16. Нарушений пуринового обмена в практике интерниста //Тер Архив.- 1994. -№ 1.
17. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных / / Научно-практическая Ревматология. - 2004. - № 1. - С. 5-7.
18. П. Бунчук Н.В. Фармакотерапия подагры // РМЖ. - 2000. - № 8. - Р. 392-395.
19. Пихлак Э.Г. Подагра.-М. : Медицина, 1970.-124с.
20. Применение метформина (сиофор) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (предварительные данные 6-месячного наблюдения) / В.Г. Барскова. М.С. Елисеев, Е.Л. Насонов, А.В. Волков, Т.Н. Цапина, А.В. Зилев. И.А. Якунина, Е.В. Ильиных, Ф.М. Кудаева// Тер Архив. -2005 . - № 12.-С. 44-49.

21. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. - Москва.: Медиа Сфера, 2003. - 312 с.
22. Рябов С. И. Болезни почек.— М.: Медицина, 1982.—250 с.
23. Синяченко О.В. Подагрическая нефропатия (Диагностика, вопросы патогенеза, лечение): Автореф. дне д-ра мед. наук. - Киев, 1990. - 33с.
24. Синяченко О.В., Василенко Н.В., Дикштейн Е.А. Подагрическая нефропатия // 1985.-№ 6. -С. 43-36.
25. Сура В.В., Борисов И.А., Клименко Е.В., и др. Возрастные аспекты подагрической нефропатии // Тер Архив. - 1991. -С.41-42. 159
26. Тареев Е.М. Анемия брайтиков. - М.: Изд-во факультет. Клиники 1 МГУ; 1929.
27. Тареев Е.М. Основы нефрологии.- М.: Медицина, 1972. -Т . 2. - С. 699-702.
28. Тареева И.Е., Андросова СО. Влияние ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов на почки // Тер Архив. - 1999. - №6 . -С . 17-22.
29. Тиц Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов: Пер. с англ. - М.: Медицина, 1986. - 479 с.
30. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению / / Consilium medicum. - 2002. - № 41 (106). -С. 523-527.
31. Якунина И.А. Индекс тяжести подагры. Автореф. дис канд мед. наук. - Москва, 2006. - 24с.
32. Якунина И.А., Барскова В.Г., Насонова В.А. Годичная оценка эффективности аллопуринола // Научно-практическая Ревматология. - 2003. - № 452. - С. 116.

33. Albery KG, Zimmet PZ. For the WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation // *Diabet Med.* - 1998. - Vol. 15. - P. 539-553.
34. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S., Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients // *Hypertension.* - 1999.-Vol . 34.-P . 144-150.
35. Anderson S., Meyer T.W., Rennke H.G., Brenner B.M. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass // *J Clin Invest.* - 1985.-Vol . 8.-P . 238-242.
36. Barlow K. A., Berlin L.J. Renal disease in primary gout *IIQ J Med.* - 1968.-Vol . 37. -P. 79-96.
37. Beck L.H. Requiem for gouty nephropathy // *Kidney Int.* - 1986. - Vol. 30. - P. 280-287.
38. Berger L., Yu T. Renal function in gout IV. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies // *Am J Med.* - 1975. - Vol. 59. - P. 605-13.
39. Bleyer A.J., Trachtman H., Sandhu J., Gorry M.C., Hart T.C. Renal manifestations of a mutation in the uromodulin (Tamm Horsfall protein) gene // *Am J Kidney Dis.* - 2003.- Vol. 42.-P. E20-6. 158
40. Bo S., Cavallo-Perin P., Gentile L. et al. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes // *Eur J Clin Invest.* - 2001. - Vol. 31. - P. 318-321.
41. Braden G.L., O'Shea M., Mulhem J. et al. COX-2 inhibitor acute renal failure: association with hyperkalemia & type IV renal tubular acidosis // *J Am Soc Nephrol.* - 2000-Vol. L1.-P.I26A.
42. Brand F.N., McGee D.L., Kannel W.B. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease. The Framingham Study // *Am J Epidemiol.* -1985. -Vol . 121. P. 11-18. 163

43. Brooks P., Hochberg for ILAR and OMERACT- Outcome measures and classification criteria for the rheumatic diseases. A compilation of data from OMERACT (outcome Measures for Arthritis Clinical Trials), ILAR (International League of Associations for Rheumatology), regional leagues and other groups // Rheumatology. - 2001.-Vol . 40. -P . 896-906
44. Bush T.M., Shlotzhauer T.L., Imai K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Proposed guidelines for monitoring toxicity // West J Med. - 1991. - Vol. 155(1). - P. 39-42.
45. Cannon P.J., Stason W.B., Demartini F.E. et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension //N Engl J Med. - 1966. - Vol. 275. - P. 457-464.
46. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The Seventh Report of the Joint National Comminee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report //JAMA. -2003. - Vol. 5(21), 289 (19). - P. 2560-2571.
47. Chou P., Lin K.C., Lin H.Y., Tsai S.T. Gender differences in the relationships of serum uric acid with fasting serum insulin and plasma glucose in patients without diabetes // J Rheumatol. - 2001. Vol. 28(3). - P. 571 -6.
48. Ciabattoni G.. Cinotti G.A., Pierucci A. et al. Effects of sulindac and ibuprofen in patients with chronic glomerular disease // N Engl J Med. - 1984. - Vol. 310. - P. 279-283. 168
49. Clive DM, Stoff JS: Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs // N Engl J Med. - 1984. - Vol. 310(9). - P. 563-572.
50. Coleman D.L. Obesity genes: beneficial effects in heterozygous mice // Science. - 1979.-Vol . 203.-P. 663-665.

51. Cook E., Wallin J.D., Thakur V.D. et al. Comparative effects of nabumetone, sulindac, and ibuprofen on renal function // J Rheumatol. - 1997. - Vol. 24. - P. 1137-1144.
52. Cordain L., Eades M.R., Eades M.D. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X // Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. - 2003. - Vol. 136(1).-P. 95-112.
53. Crofford L.J. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions // J Rheumatol.- 1997. - Vol. 24(49).-P. 15-19. 169
54. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death. The Framingham Heart Study // Ann Intern Med. - 1999.-Vol . 131.-P. 7-13.
55. D'Agostino R.B.Sr., Grundy S., Sullivan L.M., Wilson, P. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation //JAMA. - 2001. - Vol. 286. - P. 180
56. De Souza A.W., Fernandes V., Ferrari A.J. Gout in female // J Rheumatol. - 2005. -Vol.32(11).-P.2186-8 .
57. DeFronzo R.A. The effect of insulin on renal sodium metabolism // Diabetologia. - 1981.-Vol.21.-P. 165-171. 166
58. Deicher R., Horn W.H. Anaemia as a risk factor for the progression of chronic kidney disease // Curr Opin Nephrol Hypertens. - 2003. - Vol. 12(2). - P. 139-43.
59. Dengel D.R., Goldberg A.P., Mayuga R.S., Kairis G.M., Weir M.R. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury // Hypertension. - 1996.-Vol.28.-P. 127-132.
60. Diamond H.S., Paolino J.S. Evidence for a postsecretory reabsorptive site for uric acid in man // J Clin Invest. - 1973.-Vol . 52.-P. 1491-1499.

61. Elseviers M.M., De Broe M.E. Analgesic abuse in the elderly. Renal sequelae and management // *Drugs Aging*. - 1998. - Vol. 12(5). - P. 391-400.
62. Emmerson B. Hyperlipidemia in hyperuricemia and gout // *Ann Rheum Dis*. - 1998.-Vol . 57. -P . 509-510.
63. Emmerson BT. , Coss M., Osborne J.M., Axelsen R.A. Reaction of MDCK. cells to crystals of monosodium urate monohydrate and uric acid // *KI*. - 1990. -Vol. 37. - P. 36-43.
64. Enomoto A., Kimura H., Chairoungdua A., Shigeta Y., Jutabha P., Cha S.H., et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels // *Nature*. - 2002. - Vol. 417. - P. 447-52.
65. Epstein M., Sowers J.R. Diabetes mellitus and hypertension // *Hypertension*. - 1992. - Vol . 19.-P- 403-418.
66. Eriksson L.O., Sturfelt G., Thysell H. et al. Effects of sulindac and naproxen on prostaglandin excretion in patients with impaired renal function and rheumatic arthritis // *Am J Med*. - 1990. - Vol. 89. - P. 313-321.
67. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. - 2001. - Vol. 285(19). -P. 2486-2497.
68. Facchini F., Ida Chen Y.D., Hollenbeck C.B., Reaven G.M. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration // *JAMA*. - 1991. - Vol. 266. - P. 3008-3011.
69. Fahlen M. Nephropathy, Uric acid, www.emedicine.com/med/topic1610.htm. ed. 26/07/2003.
70. Fam A.G. Gout in the elderly. Clinical presentation and treatment // *Drugs Aging*. - 1998. - Vol. 13(3). - P. 229-243.

71. Fam A.G. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome // J Rheumatol. - 2002. - Vol. 29(7). - P. 1350-1355. 157
72. Fam A.G. Pathogenesis of hyperuricemia in patients with primary gout // Primary Care Canada. - 1997. - Vol. 8. - P. 9-10.
73. Ferns G.A.A., Lanham J., Dieppe P., Galston D.J. A DNA polymorphism of an apoprotein gene associates with the hypertriglyceridemia of primary gout // Hum Genet. - 1988.-Vol . 78.-P. 55-59.
74. Fessel W.J., Siegelau A.B., Johnson E.S. Correlates and consequences of asymptomatic hyperuricaemia // Arch Intern Med. - 1973. - Vol. 132. - P. 44-54.
75. Fessel W.J. Renal outcomes of gout and hyperuricemia // Am J Med. - 1979. - Vol. 67.-P. 74-82.
76. Fitzpatrick F.A., Soberman R. Regulated formation of eicosanoids// J Clin Invest. -2001.-Vol. 107.-P. 1347-1351.
77. Fraga A., Mintz G., Mora J. Failure of allopurinol in the reversal of gouty nephropathy // Scand J Rheumatol 4 (suppl 8). - 1975. - P. 28-08.
78. Francis M.L. Gout // www.emedicine.com/med/topic924.htm, ed. 08/01/2002.
79. Friedl H.P., Till G.O., Trentz O. et al. Role of oxygen radicals in tourniquet related ischemia reperfusion injury of human patients // Klin Wochenschr. - 1991. - Vol. 69. - 1109-1112.
80. Funk C. Prostaglandins and leukotriens: advances in eicosanoid biology // Science. - 2001. - Vol. 294. - P. 1871-1875.
81. Gadafean F., Barreto G., Epstein M. Acute renal failure induced by COX-2 specific inhibitors // J Am Soc Nephrol. - 2001. - Vol. 12. - P. 779A.
82. Garcia P.J., Mateos A.F., Munoz S.A. Renal handling of uric acid in normal subjects by means of the pyrazinamide and probenecid tests // Nephron. - 1983. - Vol. 35. - P. 183-186.

83. Gibson T., Highton J., Potter C. et al. Renal impairment and gout // *Ann Rheum Dis.*-1980. -Vol . 39.-? . 417-423,
84. Gibson T., Highton J., Simmonds H.A., Potter C.F. Hypertension, renal function and gout // *Postgrad Med J.* - 1979. - Vol. 55(3). - P. 21 -5.
85. Gonick H.C.. Rubini M.E., Gleason I.O. et al. The renal lesion in gout // *Ann Intern Med.* - 1965. - Vol. 62. - P. 667-674.
86. Gonzalez-Sicilia L, Garcia-Estan J., Martinez-Blazquez A. et al. Renal metabolism of uric acid in type J insulin-dependent diabetic patients: relation to metabolic compensation // *Horm Metab Res.* - 1997. - Vol. 29(10). - P. 520-3. 164
87. Gout / Klippel J., Dieppe P. / In *Textbook of Rheumatology*. 2nd ed. 1997. - 2.9.6-2.9.7.
88. Gout and Uric Acid Metabolism / Talbott J.H., Yu T-F. // New York, Stratton Intercontinental Medical Book Corp., 1976.
89. Graham M.G. Acute renal failure related to high dose celecoxib // *Ann Intern Med.* -2001.-Vol . 135.-P. 69-70.
90. Granberry M.C., Fonseca V.A. Insulin resistance syndrome: options for treatment // *Med J.* - 1999. - Vol. 92(1). - P. 2-15.
91. Greenbaum D. Ross H.J.. Steinberg V.L. Renal biopsy in gout // *Br J Med.* - 1961. - Vol. 1.-P . 1502-1504.
92. Gudzent F. Gicht and Rheumatismus // Springer Verlag. - Berlin. - 1928.
93. Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout - 1971 // *J Bone Joint Surg.* - 1972. - Vol. 54A. - P. 357-372.
94. Gutman A.B.. Yu T.F. Renal function in gout: with a commentary on the renal regulation of urate excretion, and the role of kidney in the pathogenesis of gout // *Am J Med.* - 1957. - Vol. 23. - P. 600-22.
95. Hall A.P., Barry P.E., Dawber T.R., et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study // *Am J Med.* - 1967. - Vol. 42. - P. 27.

96. Harris S., Siegel L.B., Alloway J.A. Gout and hyperuricemia // *Am Fam Physician*. -1999.-Vol . 15.-P. 925-934.
97. Hediger M.A., Johnson R.J., Miyazaki H., Endou H. Molecular Physiology of Urate Transport // *Physiology*. -2005. - Vol.20.-P. 125-133.
98. Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M.C. et al. NSAID associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics // *Arch Intern Med*. - 1999. - Vol. 158. - P. 1108-1112.
99. Himsworth H.P., Kerr R.B. Insulin - sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus // *Clin Sci*. - 1939. - Vol. 4. - P. 119-152.
100. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of Estrogen Plus World Health Organization: Report of a WHO Consultation definition. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. Geneva 1999.
101. Hunsilker L.G., Adler S., Cagguila A. et al. Predictors of the progression of renal disease in the modification of diet in renal disease study // *Kidney Int*. - 1997. - Vol. 51. - 1908-1919.
102. Hyperuricemia and gout / Pallela T.D., Fox I.H // In: Scriver CR, Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., editors. *The metabolic basis of inherited disease*. 7th ed. - Vol.2. New York: McGraw-Hill; 1995.-P. 1655-77.
103. Ichida K.. . Hosoyamada M., Hisatome I., Enomoto A., Hikita M., Endou H., et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan - influence of URAT1 gene on urinary urate excretion // *J Am Soc Nephrol*. - 2004. - Vol. 15. - P. 164-73.
104. Internftional Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // *J Hypertens*. - 1999. - Vol. 17. - P. 151-183.

105. Iribarren C, Sharp D.S., Curb J.D., Yano K. High uric acid: a metabolic marker of coronary heart disease among alcohol abstainers? // J Clin Epidemiol. - 1996. - Vol. 49.- P. 673-678.
106. Iwatani M., Wasada T., Katsumori K. Troglitazone decreases serum uric acid concentrations in type II diabetic patients and non-diabetic // Diabetologia.- 2000.- Vol. 43.-P. 814-815.
107. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drug affect blood pressure? A meta-analysis// Ann Intern Med. - 1994. -Vol . 121. -P . 289-300.
108. Johnson R.J.. Kang D-H., Feig D. et al. Is there a pathogenic role for Uric Acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? // Hypertension. - 2003. - Vol. 41. - 1183-1190.
109. Kang D.H., Anderson S., Kim Y.S. et al. Impaired angiogenesis in aging kidney: vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 in renal disease // Am J Kidney Int. - 2001. - Vol. 37(3). - P. 601 -611 .
110. Kang D-H.. Nakagawa T., Feng L., Watanabe S. et al. A role for uric acid in the progression of renal disease // J Am Soc Nephrol. - 2002. - Vol. 13. - P. 2888-2897.
111. Kerkalainen P., Sarlund H., Laasko M. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance // Metabolism. - 2000. -Vol . 49. -P . 1247-1254.
112. Kimberly R.P., Gill J.R., Bowden R.F. et al. Elevated urinary prostaglandins and the effects of aspirin on renal function in lupus erythematosus // Ann Intern Med. - 1978.-Vol.89.-P.336-341.
113. Kjellstrand CM. , Campbell D.C. et al. Hyperuricemic acute renal failure // Arch Intern Med. - 1974- - Vol. 133. - P. 349.
114. Klive D.M., Stoff J.S. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs // N Engl J Med. - 1984. - Vol. 310(9). - P. 563-572.

115. Klmenberg J.R., Gonick H.C., Dornfield L. Renal function abnormalities in patients with asymptomatic hyperuricaemia // *Arthritis Rheum.* - 1975. - Vol. 18. - P. 725-30.
116. Komhoff M., Grone H-J., Klein T. et al. Localization of cyclooxygenase-1 and-2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 1997. - Vol. 272(41). - P. F460-468.
117. Komhoff M., Jeck N.D.M., Seyberth H.W. et al. Cyclooxygenase-2 expression is associated with the renal macula densa of patients with Bartter-Hke syndrome // *Kidney Int.* - 2000.- Vol. 58. - P. 2410-2424.
118. Kramer J.H., Esther L., Gontck C.H. Organic acid excretion patterns in gout // *Ann Rheum Dis.* - 1972. - Vol. 31 -P . 137-144. 217. Takahashi S., Yamamoto T., Tsutsumi M, Moriwaki Y., Yamakita J., Higashino K. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men // *etabolism.* - 1997. - Vol. 46. - P. 1162-1165.
119. Lai S.W., Tan C.K., Ng K.C. Epidemiology of hyperglycemia in elderly persons // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* - 2000. - Vol. 55(5). - P. 257-259.
120. Landsberg L. insulin resistance, energy balance and sympathetic nervous system activity // *Clin Exp Hypertens A.* - 1990. - Vol. 12. - P. 817-830.
121. Levey A., Beto J.A., Coronado B.E. et al. Controlling epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need? Where do we go from here? // *Am J Kidney Dis.* - 1998. - Vol. 32. - P. 853-906.
122. Leyva F., Anker S., Swan J.W. et al. Serum Uric Acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure // *Eur Heart J,* - 1997. - Vol. 8. - P. 858-865.

123. Manicardi V., Camellini L., Bellodi G., Coscelli C, Ferrannini E. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1986. - Vol. 80. - P. 443-453.
124. Matsuura F., Yamashita S., Nakamura T., et al. Effects of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity // *Metabolism.*-1998.-Vol. 47.-P. 929-933.
125. Mayne J.G. Pathological study of the renal lesions found in 27 patients with gout // *Ann Rheum Dis.* - 1965. - Vol. 15.-P. 61-62.
126. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism // *Hypertension.* - 2001. - Vol. 38(5). -P. 1101-1006.
127. Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism // *Am J Physiol Renal Physiol.* -2002. -Vol . 6. - P. F991-997.
128. McClellan W., Aronoff S.L., Bolton W.K. et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease // *Curr Med Res Opin.* - 2004. - Vol. 20(9). - P. 1501-10.
129. McGill N.W. Gout and other crystal-associated arthropathies // *Ballieres Clin Rheumatol.* - 2000. - Vol. 14. - P. 445-460.
130. Messerli F.H., Frohlich E.D., Dreslinski G.R. et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement // *Arch Intern Med.* - 1980. - Vol. 93.-P . 817-821. 162
131. Miranda-Carus E., Mateos F.A., Herrero E., Ramos T., Puig J.G. Purine metabolism in patients with gout: The role of lead // *Nephron.* - 1997. - Vol. 75. - P. 317-335.
132. Modan M., Halkin H., Almog S., Lusky A.L. et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance // *J Clin Invest.* - 1985. - Vol. 75. -P . 809-817.

133. Mohanram A., Zhang Z., Shahinfar S. et al. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *Kidney Int.* - 2004. - Vol. 66. - P. 1131-1138.
134. Morham S.G. , Langenback R., Loftin CD, Prostaglandin synthase-2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse // *Cell.* - 1995. - Vol. 83. - P. 473-482.
135. Moriwaki Y., Yamamoto T., Takahashi S., Tsutsumi Z., Higashino K. Apolipoprotein E phenotypes in patients with gout: relation with hypertriglyceridaemia // *Ann Rheum Dis.* - 1995. - Vol. 54. - P. 351-354.
136. Muscelli E., Natali A., Bianchi S. et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension // *Am J Hypertens.* - 1996. - Vol. 9. - P. 746-752.
137. Myers A.R. *Medicine*, Chapter 10 IIA. Gout. - 1997. - P. 527 - 532.
138. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D-H. et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat // *Am J Nephrol.* - 2003. - Vol. 23. - P. 2-7. 161
139. Nantel F., Meadows E., Denis D. et al. Immunolocalization of cyclooxygenase 2 in the macula densa of human elderly // *FEBS Lett.* - 1999. - Vol. 457. - P. 475-477.
140. Nath K.A., Chmielewski D.H., Hostetter T.H. Regulatory role of prostanoids in glomerular microcirculation of remnant nephrons // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 1987. -Vol . 252. -P. 829-837.
141. Neel V. Diabetes mellitus: a 'thrifty' genotype rendered detrimental by progress? // *Am J Hum Genet.* - 1962. - Vol. 14. - P. 352-362. 165
142. Nিকেleit V., Mihatsch M.J. Uric acid nephropathy and end-stage renal disease - review of a non-disease // *Nephrol Dial Transplant.* - 1997. - Vol. 12. - P. 1832-1838.
143. Nishioka K., Iwatani M. Hyperuricemia and atherosclerosis // *Nippon Rinsho.* - 1993. - Vol. 51. - P- 2177-2181.

144. Niwa T., Maeda K., Shibata M. Urinary prostaglandins and tromboxane in patients with chronic glomerulonephritis//Nephron.- 1987.- Vol . 46.-P. 281-287.
145. Padova J., Patchefsky A., Onesti G. et al. The effect of glucose loads on renal uric acid excretion in diabetic patients//Metabolism.- 1964.-Vol . 13.-P. 507-512.
146. Pak CYC. Uric acid nephrolithiasis / In: Resnick ML, Pak CYC, editors. Urolithiasis: a medical and surgical reference // Philadelphia: WB Saunders; 1990. - P. 105-12.
147. Pascual E., Perdiguero M. Gout, diuretics and the kidney // Ann Rheum Dis. -2006. - Vol 65(8). - P. 981-982.
148. Perazella M.A. , Eras J. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? // Am J Kidney Dis. - 2000. - Vol. 35. - P. 937-940.
149. Perazella M.A., Buller G.K. NSAID nephrotoxicity revisited: parenteral ketorolac induced acute renal failure //South Med J. - 1993. - Vol. 86. - P. 1421-1424.
150. Perazella M.A., Tray K. Selective COX-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Am J Med. - 2001. - Vol. 111.-P. 64-67.
151. Perez-Ruiz F., Caiabozo M., Herrero-Beites A.M. et al. Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts//Nephron. - 2000. - Vol. 86(3). - P. 287-291.
152. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Herrero A., Ruiz-Lucea E., Alonso-Ruiz A. Analysis of the methods for classifying gout according to renal excretion of uric acid // Rev Esp Reumatol. - 1998. -Vol . 25.-P. 335-9.
153. Pfister A.K., Crisalli R.J., Carter W.H. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal function//Ann Intern Med. -2001 . -Vol . 134.-P. 1077.

154. Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure // Arch Intern Med. - 1993. - Vol. 153. - P. 477-484.
155. Puig J.C., Ruilope L.M. Uric Acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension // J Hypertens. - 1999. - Vol. 17. - P. 869-872.
156. Puig J.G., Mateos F.A., Jimenez M.L., Gutierrez P.C. Renal handling of uric acid in gout: impaired tubular transport of urate not dependent on serum urate levels // Metabolism. - 1986. - Vol. 35. - P. 1147-53.
157. Puig J.G., Mateos F.A., Jimenez M.L., Ramos T.H. Renal excretion of hypoxanthine and xanthine in primary gout // Am J Med. - 1988. - Vol. 85. - P. 533-7.
158. Purines and pyrimidines / Peters J.P., Van Slyke D.D. // Quantitative Clinical Chemistry Interpretations, vol 1, 2nd ed. / Baltimore.: Williams & Wilkins, 1946. - P. 953.
159. Quinones-Galvan A., Ferrannini E. Renal effects of insulin in man // J Nephrol. - 1997.-Vol . 10(4).-P. 188-191.
160. Rafey M.A., Lipkowitz M.S., Leal-Pinto E., Abramson R.G. Uric acid transport // Curr Opin Nephrol Hypertens. - 2003. - Vol. 12. - P. 511-6.
161. Reaven G.M. Insulin resistance: chicken that has come to roost // Ann NY Acad Sci. -1999.-Vol . 892.-P. 45-57.
162. Renal pathology / Mihatsch M.J., Brunner F.P., Gloor F.G // in Tisher C.C., Brenner B.M., editor. Philadelphia, 1994. - P. 905-937.
163. Rich M. Uric acid: is it a risk factor for cardiovascular disease? // Am J Cardiol. - 2000.-Vol . 85.-P. 1018-1021.
164. Richards J., Weinman E.J. Uric acid and renal disease // J Nephrol. - 1996. Vol. 9 (4). -P. 160-166.

165. Rocha J.L., Fernandez A.J. Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitor rofecoxib // *Lancet*. - 2001. - Vol. 357. - P. 1946-1947.
166. Rose B.D. *Pathophysiology of Renal Disease*, 2d ed, McGraw-Hill, NY. - 1987. - P. 418-425.
167. Rose B.D., Becker M.A. Uric Acid Nephrolithiasis // *UpToDate*. - 2003. -12.1.
168. Rosenfeld J.B. Effect of long-term allopurinol administration on serial GFR in normotensive and hypertensive hyperuricemic subjects // *Adv Exp Med Biol*. - 1974. - 41B.-P. 581.
169. Ross G.A, Seegmiller J.E. Hyperuricemia and gout: classification, complications and management // *N Engl J Med*. - 1979. - Vol. 300. P. 1459-68.
170. Rowe J.W., Young J.B., Minaker K.L. et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man // *Diabetes*. - 1981. - Vol. 30. - P.219-225.
171. Ruggenti P., Schieppatti A., Remuzzi G. Progression, regression, remission of renal diseases // *Lancet*. - 2001. - Vol. 357. - P. 1601-1608.
172. Ruilope L.M., Garsia-Puig J. Hyperuricemia and renal function // *Curr Hypertens Rep*. -2001 . - Vol. 3. - P. 197-202
173. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats // *Am J Physiol Renal Physiol*. - 2002. - Vol. 283(5). - P. F1 105-1110.
174. Scheinman S.J. *Atlas of Kidney Diseases*, ed. Schrier RW / Philadelphia Current Med. - 2001. - Chapter 11. - P. 11-9.
175. Schlondorf D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Kidney Int*. - 1993. - Vol. 44. - P. 643-653.
176. Seegmiller J.E. The study of human intermediary purine metabolism and its regulation // *Proc. Roy.Soc.Med*. - 1966. - Vol. 59. - P. 292.

177. Segasothy M., Chin G.L., Sia K.K., Zulfiqar A.N., Samad S.A. Chronic nephrotoxicity of antiinflammatory drugs used in the treatment of arthritis // *Br J Rheumatol.*- 1995.-Vol . 34, -P. 162-165.
178. Seidell J. Obesity in Europe // *Obes Res.* - 1995. - Vol. 9(3,2). - P. 89-93
179. Shulman N.B., Ford C.E., Hall W.D., et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group//*Hypertension.* - 1989. -Vol . 13(5 suppl). - P. 180-193.
180. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure // *Eur J Heart Fail.* - 2002. - Vol. 4. - P. 681-686.
181. Simkin P.A., Hoover P.L., Paxson C.S., Wilson W.F. Uric acid excretion: quantitative assessment from spot, midmoming serum and urine samples // *Ann Intern Med.* - 1979. - Vol. 91. - P. 44-7.
182. Smith W.L., Dewitt D.L. Biochemistry and prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drags//*Sem Nephrol.*- 1995.-Vol. 15(3). -P. 179-194.
183. Smith W.L., Lagenbach R. Why there are two cyclooxygenase isozymes // *J Clin Invest.*-2001.-Vol. 107.-P. 1491-1495.
184. Sokoloff L. The pathology of gout // *Metabolism.* - 1957. - Vol. 6. - P. 230-243.
185. Spenser H.W., Yarger W.E., Robinson R.R. Alterations of renal function during dietary-induced hyperuricemia in the rat//*Kidney Int.* - 1976,-Vol . 9.-P . 489-500.
186. Stafford C, Bestoso J.T. Ceiecoxib-induced acute renal failure // *J Am Soc Nephrol.*-2000.-Vol. 11L-P. 134A. 170

187. Stavric B, Johnson W.J., Grice H.C. Uric acid nephropathy: an experimental model // Proc Soc Exp Biol Med. - 1969. - Vol. 130 - P. 512-516.
188. Steinberg H.O., Brechtel G., Johnson A. et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilatation is nitric oxide dependent // J Clin Invest. - 1994. - Vol. 94. - P. 1172-1179.
189. Stern J, Hirsch J, Blair S et al. Weighing the options: criteria for evaluating weight-management programs. The Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity // Obes Res. - 1995. - Vol. 3(6). -P . 591-604.
190. Takahashi S., Yamamoto T., Moriwaki Y., Tsutsumi Z., Higashino K. Impaired lipoprotein metabolism in patients with primary gout — influence of alcohol intake and body weight / / Br J Rheumatol. - 1994. - Vol. 33. - P. 731-734.
191. Takahashi S., Yamamoto T., Tsutsumi M., Moriwaki Y., Hada T. Increased visceral fat accumulation in patients with primary gout / / Ad Exp Med Bio!. - 2000. - Vol. 486.-P. 131-134.
192. Talbott J.H., Terplan K.L. The kidney in gout // Medicine. - 1960. - Vol. 39. - P. 405-67.
193. Talbott J.H., Yu T-F. Gout and Uric Acid metabolism, Chapter VII: Pathophysiology of the kidney //GeorgThieme Publ Stuttgart.- 1976.-P. 93-105.
194. Tamg D.C., Lin H.Y., Shyong M.L., Wang J.S., Yang W.C., Huang T.P. Renal function in gout patients//Am J Nephrol. - 1995.-Vol . 15.-P. 31-37.
195. Tamg D.C., Lin H.Y., Shyong M.L., Wang J.S., Yang W.C., Huang T.P. Renal function in gout patients //Am J Nephrol.- 1995.- Vol. 15.-P. 31-37.

196. Tamg D.C., Lin H.Y., Shyong M.L., Wang J.S., Yang W.C., Huang T.P. Renal function in gout patients // *Am J Nephrol.* - 1995. - Vol. 15. - P. 31 -37.
197. Ter Maaten J.C., Voorburg A., Heine R.J., Ter Wee P.M., Donker A.J., Gans R.O. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects // *Clin Sci Lond.* - 1997. - Vol. 92. - P. 51-58.
198. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 3143. 172
199. Thomas L. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 1-st ed. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998. - P. 208-214
200. Tsunoda S., Kamide K., Minami J., Kawano Y. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: Effects of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent // *Am J Hypertens.*- 2002.- Vol. 15,- P. 697-701.
201. Tykarsky A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion // *Nephron.* - 1991. - Vol. 59. -P . 364-8.
202. Unsworth J., Sturman S., Lunec J. et al. Renal impairment associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Ann Rheum Dis.* - 1987. - Vol. 46. - P. 233-236.
203. Vaziri N.D., Freel R.K., Hatch M. Effect of chronic experimental renal insufficiency on urate metabolism // *Am Soc Nephrol.*- 1995.-Vol . 6. - P. 1313-7.
204. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G.P. et al. The relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension / The Piuma Study // *Hypertension.* - 2000. - Vol. 36. - P. 1072-1078.

205. Vuorinen-Markkola H., Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1994. -Vol . 78(1). -P . 25-29,
206. Waisman J., Bluestone R., Kleinenberg J.R. A preliminary report of nephropathy in hyperuricemic rats // *Lab Invest.* - 1974- - Vol. 30. - P. 716-722.
207. Waisman J., Mwasi L.M., Bluestone R., Kleinenberg J.R. Acute hyperuricemic nephropathy in rats // *Am J Pathol.* - 1975. - Vol. 81. - P. 367-378.
208. Wallace SL. Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu T-F. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout // *Arthritis Rheum.* -1977.-Vol . 20.-P. 895-900. 171
209. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Whincup P.H. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events // *Heart.* - 1997.-Vol . 78. - P. 147-153.
210. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J. Effects of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed // *Br J Clin Pharmacol.* - 2000. - Vol . 49.-P . 511.
211. Wasada T. Troglitazone decreases serum uric acid concentrations in type II diabetic patients and non-diabetic // *Diabetologia*,- 2000.- Vol. 43.- P. 814-820.
212. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications // *Am J Med.* - 1999. - Vol. 106(5B). - P. 13S-24S.
213. World Health Organization (WHO). Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, 3-5 June, 1997).-Geneva: WHO.
214. Wortmann R.L., Fox I.H. Limited value of uric acid to creatinine ratios in estimating uric acid excretion // *Ann Intern Med.* - 1980. - Vol. 93. - P. 822-5.

215. Wyngaarden J.B., Kelley W.N., eds. Gout and Hyperuricemia. - London: Grune & Stratton, 1976.-P.-233-252.
216. Yamamoto T., Moriwaki Y., Takahashi S., Tsutsumi Z., Yamakita J., Higashino K. Is the plasma uridine level a marker of the overproduction of uric acid? // Metabolism. - 1997.-Vol.46.-P.801-4.
217. Yerkey M.W., Kerais S.J., Franklin B.A., Sandberg K.R., McCullough P.A. Renal dysfunction and acceleration of coronary disease // Heart. - 2004. - Vol. 90. - P. 961-966. 173
218. Yu T., Berger L., Dorph D.J., Smith H. Renal function in gout V. Factors influencing the renal hemodynamics // Am J Med. - 1979. - Vol. 67. - P. 766-771. 160
219. Yu T-F., Gutman A.B. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors // Ann Intern Med. - 1967. - Vol. 67. - P. 1133.
220. Yu T., Berger L. Impaired renal function in gout // Am J Med. - 1982. - Vol. 72. - P. 95-100.
221. Yu T., Berger L. Renal disease in primary gout: a study of 253 gout patients with proteinuria // Semin Arthritis Rheum. - 1975. - Vol. 4. - P. 293-305.
222. Zipser R.D., Hoefs J.C., Speckart P.F. et al. Prostaglandins: modulators of renal function and pressor resistance in chronic liver disease // J Clin Endocrinol Metab. - 1999.-Vol . 48. -P . 895-900.