

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**НАБИЕВА ДИЛДОРА АБДУМАЛИКОВНА**

**ПОДАГРАДА ЖИГАР ФУНКЦИЯСИ БУЗИЛИШИНING  
ПАТОГЕНЕТИК РОЛИНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА ТАШХИСИ ВА  
ДАВОЛАШНИING ЯНГИ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА  
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2018**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

**Content of the Doctoral (DSc) Dissertation Abstract**

**Набиева Дилдора Абдумаликовна**

Подаграда жигар функцияси бузилишининг патогенетик  
ролини ҳисобга олган ҳолда ташхиси ва даволашнинг янги  
технологияларини ишлаб чиқиш..... 3

**Набиева Дилдора Абдумаликовна**

Разработка новых технологий диагностики и лечения  
подагры с учетом патогенетической роли нарушений  
функций печени ..... 27

**Nabieva Dildora Abdumalikovna**

Development of new technologies of diagnosis  
and treatment of gout, taking into account the  
pathogenetic role of disorders of liver functions ..... 51

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 55

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**НАБИЕВА ДИЛДОРА АБДУМАЛИКОВНА**

**ПОДАГРАДА ЖИГАР ФУНКЦИЯСИ БУЗИЛИШИНING  
ПАТОГЕНЕТИК РОЛИНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА ТАШХИСИ ВА  
ДАВОЛАШНИING ЯНГИ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА  
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2018**

**Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib44 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифаси ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «Ziynet» ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:** **Ризамухамедова Машкура Закировна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Хамраев Аброр Асрорович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Қаюмов Улугбек Каримович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** **Россия дипломдан кейинги таълим академияси**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc. 27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 йил соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2. Тел/Факс: (+99871) 150-78-25. E-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2. Тел/Факс: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2018 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2018 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестер баённомаси).

**А.Г. Гадаев**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Б. Х. Шагазатова**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий  
котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**А. Л. Аляви**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт  
фанлари доктори, профессор, академик

## КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Сийдик кислотаси (СК) тўпланиши касаллиги – подагра эркакларда энг кўп тарқалган бўғимларнинг яллиғланиш касаллиги бўлиб, бу касаллик билан катта ёшдаги эркакларнинг 2–4% и касалланади<sup>1</sup>. Подагра нафақат ревматологиянинг долзарб муаммоларидан бири, балки умумтиббий муammo ҳам ҳисобланади. Ушбу далил подагра билан касалланиш даражасининг ўсиб бораётганлиги билан боғлиқ. Бунда меҳнат қобилиятининг йўқотилиши нафақат таянч-ҳаракат аппарати зарарланиши, балки касалликда висцерал зарарланиш, жумладан, улар орасида етакчи ўринлардан бирида турадиган жигар зарарланиши билан боғлиқ. Жигар пуриннинг керагидан ортиқ ишлаб чиқарилишида иштирок этадиган метаболик аъзо сифатида метаболик мувозанатнинг тикланишини талаб этади, чунки подаграда жигарнинг ёғли гепатоз (ЁГ) кўринишида зарарланиши қонуниятга асосланган ҳодиса ҳисобланади ва бу подагранинг нафақат патогенезида, балки унинг авж олишида муҳим омил эканлигини кўрсатади.

Подагранинг сурункали авж олиб бориши шифокорлар олдида уни имкон борича эртароқ ташхислаш вазифасини кўяди. Бироқ ушбу патологияни эрта босқичларида аниқлаш талайгина қийинчиликлар туғдиради. Ҳозирги кунгача подаграни аниқлаш учун аниқ лаборатор тест топилмаган. Фақат кўпгина клиник ва лаборатор белгиларнинг кўшилиб келиши ушбу касалликни ташхислашда ёрдам бериши мумкин. Шу сабабли подаграни таянч-ҳаракат аппарати дегенератив касалликлари орасидан ажратиб олишга имкон берадиган текшириш усулларини излаш ҳозирги вақтда ҳам долзарб вазифа ҳисобланади. Дунё бўйича подаграни эрта ташхислаш усулларини ўрганиш, касаллик хавф омилларини аниқлаш, самарали даволаш усуллари ва профилактикаси бўйича чора-тадбирларни ишлаб чиқишга қаратилган қатор илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Олиб борилган кўп марказли тадқиқотлар гиперурикемияни аниқлашнинг анъанавий усулларида бир-бирига ўхшаш бўлмаган натижалар олинганлигини кўрсатади ва бу касалликни ташхислашда янги биомаркерли молекулаларни аниқлашни тақозо этади.

Бугунги кунда республикамызда касалланиш кўрсаткичларини пасайтириш ва аҳолининг ҳаёт давомийлигини узайтириш мақсадида 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стратегиясига<sup>2</sup> биноан турли соматик касалликларни даволаш, профилактика ҳамда ташхислашнинг замонавий технологияларини қўллаш йўли билан касаллик туфайли келиб чиқадиган ногиронликнинг олдини олиш ҳамда сифатли тиббий хизмат кўрсатиб,

<sup>1</sup> Ватулин Н.Т., Смирнова А.С., Гриценко Ю.П. Диагностика, лечение и профилактика подагры: международные клинические рекомендации 2014 г. Современная ревматология. 2015, № 9 (3). С. 70-72.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон Фармони. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида.

аҳолининг турли қатламларида ҳаёт сифатини оширишни такомиллаштириш лозим.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиш устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.** Подагра патогенези асосий аспектларини, ташхислаш ва даволашнинг асосий масалаларини ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ҳамда олий таълим муассасалари, жумладан: University of Oxford (Centre for Evidence-Based Medicine), Hoboken University Medical Center (Нью-Джерси), University of California, New York University, Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health (Boston), University of California at San Diego (АҚШ); Changzhou Second People's Hospital, Nanjing Medical University, Wenzhou Medical University, Clinical Medical Research Institute, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Хитой); The University of Western Australia (Австралия), Koc University School of Medicine, (Istanbul, Туркия); Department of Medicine, Dongguk University, Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine (Корея); Graduate Institute of Clinical Medical Sciences, Chang Gung University (Тайван); Medical Imaging Research Center, Shiraz University of Medical Sciences (Эрон), University of Vienna (Австрия), В.А.Насонова номидаги ревматология илмий-текшириш институти (Россия), Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилган.

Подагранинг жигар зарарланиши билан бирга кечиши, уни ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришни тадқиқ қилиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: подагра ва гепатобилиар тизим патологияси ўртасида ўзаро боғлиқлик қайд этилган (Clinical Medical Research Institute, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Хитой); СК даражасининг жигар сурункали касалликлари билан боғлиқлиги исботланган (Graduate Institute of Clinical Medical Sciences, Chang Gung University (Тайван); подагралари ва

---

<sup>3</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий тадқиқотлар шарҳи [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov), [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com), <http://rheumatology.stanford.edu>, [www.sciencedomain.org](http://www.sciencedomain.org), <http://www.oxfordjournals.org>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>, <https://onlinelibrary.wiley.com>, <https://jkms.org/>, <https://www.hindawi.com>, <https://www.sciencedirect.com/>, [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru) ва бошқа манбалар асосида амалга оширилади.

псевдоподаграли беморларда жигар ноакоголь ёғ касаллигида зарарловчи омилларнинг фаркли аспекти аниқланган (Harvard School of Public Health, АҚШ); подаграли ва псевдоподаграли беморларда жигар ноакоголь ёғ касаллиги ривожланишининг иммунологик механизмлари ёритилган (University of California at San Diego, АҚШ; В.А.Насонова номидаги ревматология илмий-текшириш институти, Россия), шунингдек, подаграли беморлар ҳаёт сифатини баҳолаш бўйича илмий ишлар олиб борилган (University of Vienna, Австрия).

Подаграни жигар функцияси бузилишининг патогенетик ролини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш ва даволаш самарадолигига эришиш мақсадида қатор, жумладан, қуйидаги илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: подаграли беморларда метаболик синдромнинг учраш даражаси таҳлилини амалга ошириш ва подагранинг тоғусли шакли ривожланишида ёғли гепатоз омилларини асослаш; мазкур касалликда липид, оксил, энергия алмашинуви хусусиятларини аниқлаш; протеом профилини ҳисобга олган ҳолда диагностик ва прогностик мезонларни ишлаб чиқиш; подаграни даволашнинг замонавий усулларини такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Мазкур касаллик муаммоларига бағишланган илмий изланишлар муаммога тизимли ёндашув билан характерланади (Ватулин Н.Т., Смирнова А.С., Гриценко Ю.П., 2014; Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., et al., 2015). Шу далил анча аҳамиятга молик, яъни инфламмасомалар ва уларнинг натрий моноурати ёрдамида фаоллашуви кашф этилишига асосланиб, подагра ва патогенетик звенолари ўхшаш бўлган псевдоподагра билан хасталанган беморлар учун долзарб бўлган даволашнинг таргет усулларини олиб бориш мумкин бўлиб қолди (Martinon F., 2010; Martin W.J., Shaw O., Liu X., et al., 2011). Шунингдек, подагрик артрит ва метаболик синдром билан хасталанган беморларнинг асосан қон плазмасида оралиқ метаболизмнинг токсик бирикмалари тўпланиши билан боғлиқ эндоген интоксикация синдроми мавжудлиги аниқланди. Подагрик артрит билан хасталанган беморларда эндотоксемия ва метаболик синдромни (МС) аниқлаш касалликнинг клиник манзараси ҳақида тўлиқроқ тасаввурга эга бўлиш учун муҳим бўлибгина қолмай, балки подаграли беморларни патогенетик асосланган, рационал даволашнинг асосий йўналишларини танлашда устувор аҳамиятга эга (Bass M., Merriman R., 2010; Hwang I.C., Suh S.Y., Suh A.R., et al., 2011).

Подаграни ташхислаш ва даволашда хавф омилларини, гепатобилиар патологияни фармакологик бартараф этиш, потенциал гепатопротектив самарадор фармакологик препаратларни қўллаш тавсия этилади (Arrondee E., 2002; Костюченко А.Л. ва бошқ., 2000; Matsuda K. et al., 2001; Nitta M. et al., 2002; Bosh T., 2003; Malchesky P.S. et al., 2001; 2004).

Подагра ва жигар патологияси ўзаро боғлиқлиги муаммолари замонавий илмий адабиётларда ёритилган бўлса ҳам, подагранинг жигар функцияси бузилишини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш ва даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш муаммолари алоҳида илмий-тадқиқот мавзуси

сифатида ўрганилмаган. Юқорида кўрсатиб ўтилганлар мазкур диссертация тадқиқот ишининг илмий методологик асоси бўлиб хизмат қилди.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Ички касалликлар диагностикаси ва даволаш самарадорлигини янги йўллари излаш. Профилактикасининг рационал усуллари» (01.070070 рақами билан Давлат рўйхатига олинган) йўналиши доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** подагра ривожланиши ва авж олишида жигар функцияси, патогенезининг алоҳида бўғинлари, олиб борилаётган даво самарадорлигини ҳамда касалликнинг клиник-функционал хусусиятлари, уларнинг метаболик синдром ва жигар патологияси билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

подаграли беморларда ҳаёт сифатини сўровнома маълумотлари асосида популяцион назорат стандартлаштирилган кўрсаткичлари билан солиштириб баҳолаш ва касаллик кечиши билан ўзаро боғлиқликни аниқлаш;

подагра оғирлик даражасини белгилашда клиник, лаборатор ва функционал белгиларнинг аҳамиятини аниқлаш;

подаграли беморларда МС ифодаланганлик даражасини касалликнинг шакли билан боғлиқлигини аниқлаган ҳолда баҳолаш. Беморларнинг мазкур категориясида липид ва оксил алмашинуви ҳолатини ўрганиш;

замонавий диагностик ёндашувлар (юқори самарали суяқлик воситасидаги хроматография, масс-спектрометрия) ёрдамида подагрик жараён оғирлиги ва беморларнинг қони ҳамда сийдигида сийдик кислотаси даражасига таъсир кўрсатувчи омилларни аниқлаш;

подаграда жигарнинг энергия ҳосил қилувчи ва детоксикацион функциясини ўрганиш. Подаграли беморларда жигар эндотоксик функцияси бузилишининг МС билан боғлиқлигини аниқлаш;

подаграли беморларда плазмаферез (ПФ) ва анъанавий давонинг қоннинг асосий метаболик кўрсаткичларига ижобий таъсирини қиёсий баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Тошкент тиббиёт академияси 1-клиникаси негизидаги Республика ревматология марказида стационар даволанган ва амбулатория кузатувида бўлган 30 ёшдан 70 ёшгача бўлган 154 нафар подаграли бемор танлаб олинган. Назорат гуруҳини ёши ва жинси бўйича мос келувчи 30 нафар соғлом кўнгиллилар ташкил қилган.

**Тадқиқотнинг предмети** клиник-биокимёвий, цитокин ва протеом профили асосий кўрсаткичларини миқдорий аниқлаш учун вена қони ва зардоб, сийдик массаси ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертацияда клиник-функционал, биокимёвий, иммунофермент, масс-спектрометрик, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.



**Тадқиқотининг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

подаграли беморларда жигар патологияси мавжуд бўлганда гиперурикемия кучайиши ва шунга мувофиқ касалликнинг оғир кечиши исботланган;

подагрик артрит ва жигар патологияси билан хасталанган беморларнинг асосан қон плазмасида оралик метаболизм токсик бирикмалари тўпланиши билан боғлиқ бўлган эндоген интоксикация синдроми борлиги аниқланган;

жигар патологияси билан биргаликда келган подагрининг клиник хусусиятлари, қон зардоби биомаркер оқсиллари (калгранулин А S100A8 – миелоид-ассоцирланган оқсил-8 (MRP-8); калгранулин В S100A9 – миелоид-ассоцирланган оқсил-14 (MRP-14)) каби янги лаборатор ташхис мезонлари аниқланган ҳамда юқори технологик усуллар – масс-спектрометрия, юқори самарали суюқлик воситасидаги хроматографияни қўллаш йўли билан подагрининг, шу жумладан, унинг тоғусли шаклининг ривожланишида жигарнинг роли аниқланган;

подагра патогенези ҳақида иммун тизим ва биокимёвий жараёнларнинг ўзаро таъсирини ҳисобга олган ҳолда янада аниқроқ тасаввур яратилган; мазкур касалликни прогнозлаш, мониторинглаш ва даволашнинг янги самарали усуллари ишлаб чиқилган;

подаграли беморларни жигарнинг патогенетик ролини ҳисобга олган ҳолда комплекс даволашда гепатопротекторларни қўллашнинг мақсадга мувофиқлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

клиник, лаборатор, масс-спектрометрик ва инструментал текшириш усуллари натижасида подагрининг кечиши ва ривожланишида жигарнинг роли борлиги асосланган;

подагра кечишининг касаллик шакли билан боғлиқ клиник-лаборатор хусусиятлари аниқланган;

подаграли беморларда касалликнинг ижтимоий аҳамиятини белгилайдиган инсон ҳаётининг турли жабҳаларига таъсири тўғрисида тасаввурга эга бўлиш билан бирга ХСни, олиб борилаётган давонинг самарадорлигини баҳолаш имконияти яратилган;

подаграда жигардаги патологик ўзгаришларни бартараф қилишда гепатопротекторларнинг самарадорлиги исботланган;

дори воситалари билан даволаш самарадорлигини ошириш учун плазмоферезни қўллаш йўли билан эндотоксемия маҳсулотлари даражасини камайтиришга қаратилган чора-тадбирларни ўтказиш тавсия этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқотда замонавий, апробациядан ўтган, бир-бирини тўлдирадиган лаборатор-инструментал ва статистик усулларнинг қўлланилгани, подагра билан хасталанган беморлар сонининг етарлилиги, олинган натижаларнинг назарий ва амалий жиҳатдан адекватлиги, хулоса ва олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти подагра касаллигининг клиник

хусусиятлари ва патогенетик механизмлари илмий ўрганилгани билан изоҳланади. Тадқиқотда аниқланган подагранинг клиник шакли билан уйғунлашган протеом маркерлар касаллик оғирлиги ва асоратларини прогношлаш имконини беради.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, подаграли беморларда жигар зарарланишидан гувоҳлик берадиган ва беморларни комплекс даволашда гепатопротекторларни қўллашни талаб этадиган эндотоксемиянинг юқори учраш даражаси аниқланди. Подагра ривожланиш механизмларига самарали таъсир кўрсатиш учун гипоурикемик, детоксикацион ва яллиғланишга қарши таъсир кўрсатадиган эфферент усуллар қўлланилган фармакотерапийадан фойдаланиш зарур.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Подаграда жигар зарарланиши патогенетик ролини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш ва даволашнинг янги технологияларини ишлаб чиқишга бағишланган илмий тадқиқот натижалари асосида:

«Гипоурикемическая терапия при подагре» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 30 апрелдаги 8н-р/98-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома подагранинг комплекс давосига гипоурикемик ва детоксикацияловчи хусусиятларига эга эфферент даволаш усулларини қўллаш билан бирга гепатопротекторларни қўшган ҳолда комплекс ва патогенетик асосланган даволаш имконини берган;

«Превентивная диагностика и лечение подагры» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 30 апрелдаги 8н-р/99-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома жигар функцияси бузилишининг патогенетик ролини ҳисобга олиб подаграни ташхислаш имконини берган ва касаллик шакли билан боғлиқ ҳолда дифференцирланган давони танлашга хизмат қилган.

Тадқиқот давомида олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалий фаолиятига, хусусан, Тошкент тиббиёт академиясининг 1-клиникаси, Республика ревматология маркази, Ибн Сино номидаги 1-шаҳар клиник шифохонаси, Республика ихтисослашган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий марказига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 майдаги 8н-д/84-сон маълумотномаси). Тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши касалликни ташхислашни такомиллаштириш, даволашга индивидуал ёндашиш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва нохуш оқибатларнинг олдини олишга имкон беради.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилди.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 49 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларни чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14

мақола, жумладан, 11 таси республика ва 3 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулоса, амалиётга тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 196 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги, амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларни амалиётга жорий этиш, нашр қилинган ишлар ҳамда диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Подаграни ўрганишнинг ҳозирги кундаги ҳолати. Муаммолар ва истиқболлари**» деб номланган биринчи бобида келтирилган охириги йилларда чоп этилган адабиётлар шарҳида подаграни ташхислаш ва даволашга замонавий ёндашувлар таҳлил қилинган, мазкур касалликдаги метаболик синдром ривожланишида жигарнинг патогенетик роли ёритилган. Подаграни экстракорпорал усулларидан фойдаланиб даволашнинг стратегик асосларига бағишланган адабиётлар маълумотлари келтирилган.

Диссертациянинг «**Подагралли беморларни текшириш материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари келтирилган. Улар объект, предмет ва текшириш усуллари, ҳамда қўлланилган статистик усулларни ўз ичига олган.

Ишнинг мақсади ва вазифаларига мувофиқ таснифий мезонларга [Wallace S.L., 1977] асосан подагра ташхиси қўйилган 154 нафар бемор 2012 йилдан 2016 йилгача Тошкент тиббиёт академияси 1-клиникаси негизидаги Республика ревматология марказида стационар даво олганлар ва амбулатория кузатувида бўлганлар. Барча беморлар – эркаклар. Беморларнинг ўртача ёши  $56,6 \pm 5,4$ ; касалликнинг ўртача давомийлиги  $8,8 \pm 7,8$  йилни (анамнез маълумотлари бўйича) ташкил қилди.

Барча беморлар касаллик шаклига кўра 2 гуруҳга ажратилди:

I гуруҳ – тофуссиз подагралли беморлар ( $n=69$  киши, 44,8%);

II гуруҳ – тофусли подагралли беморлар ( $n=85$  киши, 55,2%).

Назорат гуруҳини 30 нафар соғлом эркаклар ташкил қилди (ўртача ёши  $40 \pm 7$  ёш). Бундан ташқари ҳаёт сифатини (ХС) солиштириш учун популяция гуруҳ текширувдан ўтказилди. Бу гуруҳ респондентларида (90 киши) ёш билан боғлиқ функционал бузилишлар ёки бўғим патологиясининг алоҳида симптомлари бўлиши мумкин.

Даволаш хусусиятларига кўра беморлар куйидаги 2 гуруҳга ажратилди: I гуруҳ – традицион даво қабул қилган беморлар (34 нафар тофуссиз подагралли бемор ва 48 нафар тофусли подагралли беморлар); II гуруҳ –

традицион давони плазмаферез билан биргаликда қабул қилган беморлар (37 нафар тоғусли подаграли беморлар).

Тадқиқотга киритиш мезонлари: аниқ подагра ташхиси, тадқиқотда иштирок этиш учун беморнинг ёзма розилиги.

Истисно қилиш мезонлари: қандли диабет, ҳар қандай локализациядаги ўсмалар; жигарнинг вирусли, аутоиммун, алкоголь билан зарарланиши; жигарнинг ўчоқли зарарланиши (паразитар, метастатик); ошқозон-ичак тракти инфекциялари ва инвазиялари.

Барча респондентлар ёшига кўра 4 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – 30–39 ёш ( $n=2$ ); 2-гуруҳ – 40–49 ёш ( $n=30$ ); 3-гуруҳ – 50–59 ёш ( $n=66$ ); 4-гуруҳ – 60 ва ундан катта ( $n=56$ ).

Барча беморларнинг шикоятлари, касаллик ва ҳаёт анамнези, физикал маълумотлари баҳоланди. Барча беморларда  $m/h^2$  формула орқали тана вазни индекси (ТВИ) баҳоланди, бунда  $m$  – тана вазни,  $h$  – бўй узунлиги. Умумий қабул қилинган усуллар бўйича гемограмма, жигарнинг зардоб маркерлари кўрсаткичлари [аланин- (АЛТ) ва аспартат-(АСТ) аминотрансферазалар, ишқорий фосфатаза (ИФ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, умумий билирубин ва фракциялари даражаси, оксил ва фракциялари, иммуноглобулинлар (Ig) А, М ва G], холестерин (ХС), юқори зичликка эга липопротеидлар (ЮЗЛП), зичлиги паст липопротеидлар (ЗЛП), зичлиги жуда паст липопротеидлар (ЗЖЛП), триглицеридлар (ТГ), глюкоза, сийдик кислотаси, С-реактив оксил (СРО) аниқланди. Қон зардоби ва сийдикда протеинограмма ПААГда 2D-электрофорез ва хромато-масс-спектрометрик таҳлил усуллари ёрдамида аниқланди.

Қон зардобда сийдик кислотаси концентрацияси ферментатив колориметрик уриказали тестни қўллаган ҳолда «HUMAN» (Германия) фирмасининг тест тизими ёрдамида аниқланди.

Азот оксиди (NO) эндоген продукцияси  $NO_2+NO_3$  (мкмоль/л) ионлари турғун метаболитларининг йиғиндиси маълумотлари бўйича спектрофотометрик усул билан аниқланди.

СРО «Master Plus» (Италия) анализаторида иммунотурбодиметрик усул билан аниқланди.

ЎНО- $\alpha$  (Ўсма некрози омили- $\alpha$ ) даражаси CYTELISA HUMAN TNF- $\alpha$  Cytimmune (USA) тўпламидан фойдаланиб иммунофермент таҳлили ёрдамида стандарт усул билан аниқланди.

Жигарнинг энергия ҳосил қилиш фаоллиги АТФ, АДФ, АМФни «LKB» (Швеция) газ-суюқлик хроматографида хроматографик усул билан, кейинчалик СФ «BECKMAN»да спектрофотометриялаш усули билан аниқлаб баҳоланди.

Беморларда психологик текширув клиник ва психометрик текширувлар маълумотларига кўра олиб борилди. Текширув қуйидаги усулларни камраб олди: «Ҳаёт тарзи индекси», ХС SF-36 шкаласи бўйича текшириш.

Инструментал ташхислаш жигарни ва ўт йўлларини «АЛОКА-SSD 630" аппарати ёрдамида ультратовуш текширишни ўз ичига олади. Жигар тўқимасида фиброз структур белгиларини аниқлаш учун «Фиброскан»

(Echosens, Франция) аппаратида ультратовушли эластометрия амалга оширилди.

Подагра клиник кечишини ва оғирлик даражасини аниқлаш учун қуйидаги мезонлар танланди:

яллиғланишнинг визуал белгиларини мавжуд яллиғланган бўғимлар сони. Бўғимлар яллиғланишининг характерли белгиси – пастдан тепага, яъни оёқ панжасининг I панжа-фаланга, болдир-товон, тизза, қўл ва қўл панжалари бўғимларининг классик зарарланиши;

текшириш протоколига мувофиқ кўзга кўринадиган тофуслар ва уларнинг жойлашуви;

оғриқ синдроми ифодаланганлик даражасини 100 мм ли визуал аналогли шкала (ВАШ) бўйича даволаш динамикасида баҳолаш;

клиник кузатувлар ва лаборатор текширувлар натижаларини *статистик таҳлил* қилиш учун персонал компьютер MS Excel электрон жадваллари ва Statistica for Windows v.6,0 статистик дастури (Боровиков В.П., Боровиков И.П., 1997) ҳамда InStat, Биостат (Гланц С., 1999) дастуридан фойдаланилди. Оксил-биомаркерлар суюқлик воситали хроматография тандем масс-спектрометрия (LC/MS) билан вазн/заряд муносабатларига мос келувчи ҳар бир оксилнинг молекуляр массасига кўра ( $\pm 1\%$ ) потенциал оксилларни идентификациялаш учун TagIdent (ExPASy®) дастурида иерархик тарзда гуруҳланди. Иерархик кластеризация ва статистик таҳлил Epi Info™ 6.0 версияси дастурий таъминотидан фойдаланиб олиб борилди.

Диссертациянинг «**Подаграли беморларда ҳаёт сифатини баҳолаш**» деб номланган учинчи бобида подаграли беморлар ҲС касалликнинг шакли билан боғлиқ ҳолда ўрганиш натижалари батафсил баён қилинган. Подаграда ҲС ўртача кўрсаткичлари популяция назоратдан паст бўлган ( $p < 0,05$ ). Яъни, жисмоний фаолият кўрсатиш, ижровий жисмоний фаолият кўрсатиш шкалалари бўйича, оғриқ интенсивлиги ва саломатликнинг умумий ҳолати бўйича ҲС популяциядагига караганда 6–16 баллга кам бўлди. Бу шундан гувоҳлик берадики, подагра беморлар жисмоний фаоллигини, жисмоний юкломани кўтара олиш ва кундалик хатти-ҳаракатларни бажариш қобилиятини жиддий равишда чеклайди, уларнинг чидамлилиқ қобилиятини пасайтиради. Яшовчанликнинг ўртача стандартлаштирилган ( $46,86 \pm 3,8$ ,  $p < 0,05$ ) ва ижтимоий фаолият кўрсатиш кўрсаткичлари ( $43,31 \pm 3,21$ ,  $p > 0,05$ ) ҳам популяциядагига нисбатан паст бўлган ва ҳаёт фаолиятининг чекланганлиги ҳамда ижтимоий муносабатлар даражаси чекланганлигидан гувоҳлик беради.

Подаграли беморларнинг тофусли ва тофуссиз гуруҳларида солиштирма таҳлил олиб борилганда тофусли беморларда янада кучлироқ ифодаланган ўзгаришлар қайд этилган. Яъни тофусли беморларда жисмоний фаолият кўрсатиш кўрсаткичи тофуссиз беморлардаги аналогик кўрсаткичдан 2% кам бўлган. Саломатликнинг умумий ҳолати ҳам  $47,64 \pm 2,41$  га нисбатан  $36,12 \pm 2,21$  ни ташкил қилиб, 31% га паст бўлган ( $P < 0,05$ ).

**«Подаграли беморларда метаболик силжишлар тавсифи ва протеом профили таҳлили»** деб номланган тўртинчи бобида МС беморларнинг ёши ва касалликнинг шакли билан боғлиқ ҳолда таҳлил қилинган, текширилаётган беморларда цитокин, липид ва протеом профили ўрганилган.

Подаграли беморларда МС учраш даражаси таҳлил қилинганда МС 30–39 ёшли беморларнинг 50% ида учраши қайд этилди. 40–49 ёшлилар гуруҳида МС 21 беморда (70%), 50–59 ёшлилар гуруҳида 45 беморда (68%) ва >60 ёшлилар гуруҳида 41 нафар беморда аниқланди (73%). 154 нафар беморни қамраб олган мазкур тадқиқотда МС подаграли беморларнинг ўртача 70,1% ида (n =108) аниқланди.

Коагулограмманинг асосий кўрсаткичлари ўрганилди. Подаграли беморларнинг иккала гуруҳида гемокоагуляциянинг баъзи кўрсаткичлари текширилганда ўртача ифодаланган гиперфибриногенемия ва протромбин индекс ошиши тенденцияси аниқланди. Тромбопластин вақти (ЧТПВ) кучлироқ ўзгаришга учради, яъни назорат гуруҳи кўрсаткичи  $25,33 \pm 0,51$  сек. ни ташкил қилган ҳолда тофуссиз подаграли беморлар қонида  $29,25 \pm 0,43$  сек гача, тофусли подаграда эса  $39,85 \pm 1,39$  сек гача ошганлиги қайд этилди ( $P < 0,05$ ).

Периферик қонда тромбоцитлар сонининг  $150 \times 10^9$ /л (80,8%) дан кам бўлиши, тромбопоэтин ва АЧТВ 35 пг/мл (сек) дан баланд бўлиши подагра шакллари фарқлашда юқори аниқликка эга бўлди.

Ва асосий метаболик кўрсаткич – СК ҳақида. Барча подаграли беморларда клиник кечиши билан боғлиқ бўлмаган ҳолда СК даражаси юқори бўлган. Тадқиқотдан олинган натижалар гиперурикемия кўрсаткичларининг тофусли подаграли беморларда назорат гуруҳидагига нисбатан ишонарли фарқ қилишини (2 баробардан ортиқ юқори бўлган) кўрсатди.

МСни тавсифлаш учун биз подаграли беморлар қонида макроэргик фосфатларни касаллик клиник кечишининг оғирлиги билан боғлиқ ҳолда аниқладик. Яъни тофусли подаграли беморларда АТФ даражаси назорат гуруҳига нисбатан 42% га, тофуссиз беморларда 26,7% га паст бўлди. Бунда тофусли беморларда (2-гуруҳ) АТФ даражаси 1-гуруҳга нисбатан 43,8% га паст бўлди.

Подаграли беморларнинг 1- ва 2-гуруҳларида эритроцитларда АДФ даражаси ҳам мос равишда 21,6% ва 26,7% га паст бўлди.

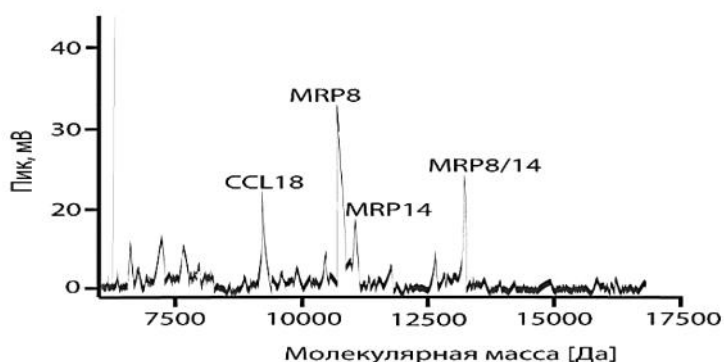
Подаграли беморларнинг эритроцитларида АМФ, аксинча, соғлом одамларга нисбатан юқори бўлди. Яъни 1- ва 2-гуруҳларда АМФ даражаси назорат гуруҳи кўрсаткичларидан юқори бўлиб, мос равишда 19,3% ва 51,2% ни ташкил қилди.

2-гуруҳ беморларида АМФ миқдори 1-гуруҳ беморлари кўрсаткичларидан 1,3 баробар юқори бўлди. АТФ/АДФ нисбати назорат гуруҳи билан солиштирилганда тофуссиз беморларда 5% ва 2-гуруҳ беморларида 43,3% га паст бўлди.  $\text{АДФ} \times \text{АМФ} / \text{АТФ}$  коэффициенти назорат

кўрсаткичидан 21,3% 1-гурух беморларида ва 2,6 баробар 2-гурух беморларида баланд бўлди.

Шундай қилиб, аниқланган силжишлар подаграда МС ривожланишига фон бўлиб хизмат қилади. Биз олиб борган МС мезонларини аниқлашда устунликлар эволюциясининг таҳлили илгариги тавсиялар асосан углевод ва ёғ алмашинуви бузилишининг умумий симтомларига таянганлигига гувоҳлик беради. Уларни ўтказиш соғлиқни сақлаш амалиётида ҳаммабоп ҳисобланади. Бироқ муаммо шундаки, МС клиник белгилари пайдо бўлганда тиббиётнинг профилактика имкониятлари анчагина чекланиб бўлган бўлади. Буларнинг барчаси метаболик силжишларнинг подагра билан юқори ассоциативликни кўрсатади.

Протеом тадқиқи баённомасини мувофиқлаштириш мақсадида IL-8 титри энг юқори бўлган 10 нафар текширилувчида (>50 пг/мл) ва энг паст бўлган 10 нафар текширилувчида (<10 пг/мл) оқсиллар субпопуляциясининг масс-спектрометрик таҳлилини ўтказишга қарор қилинди. Масс-спектрометрия натижаларига кўра оқсиллар экспрессияси профиллари IL-8 паст бўлган 10 нафар (<10 пг/мл) ва юқори бўлган (>50 пг/мл) 10 нафар бемор ўртасида дифференциал экспрессияланган потенциал оқсилларнинг аниқ фарқлаб бўлинган субпопуляцияларидан иборат.



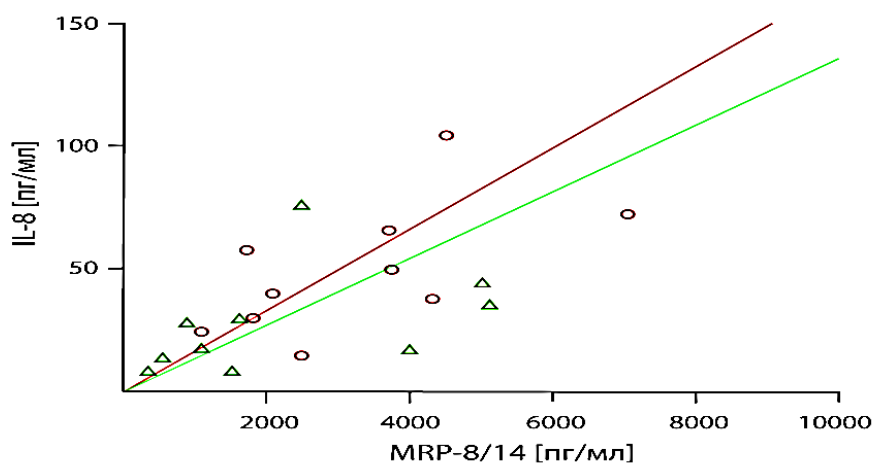
**1-расм. Масс-спектрометрик оқсиллар чўққиларининг TagIdent тизими бўйича номзод маркерлари текислангандан кейин MRP8, MRP14 ва MRP8/14 оқсилларига мос келиши**

Оқсил молекулаларининг TagIdent базаси билан автоматлаштирилган солиштириш натижаларига кўра яллиғланиш ҳужайралари адгезияси ва миграцияси ҳамда иммун жавоб ривожланишида иштирок этадиган ҳужайраларга жавобгар 486 потенциал биомаркер оқсиллари орасида энг кўп экспрессия ягона гетеродимер ҳосил қилувчи (24,0 кДа) ҳамда калпротектин сифатида маълум бўлган калгранулин А S100A8 – миелоид-ассоциирланган оқсил-8 (MRP-8) (10,8 кДа) ва калгранулин В S100A9 – миелоид-ассоциирланган оқсил-14 (MRP-14) (13,2 кДа)да қайд этилди (1-расм).

Гетеродимер MRP8/MRP14 оқсилдан ташқари, IL-8 нинг ошиши ҳам 12692-12698 диапазолидаги оқсиллар – катепсин В, хромогранин А (CMGA), фибронектин тип 3 (FNDC5), калликреин-пептидаза 8 (KLK8), амилоид А4 (SAA4), ўсишни трансформацияловчи омил β (TGFβ)нинг хромотографик чўққилари билан корреляцион боғлиқ бўлди, бироқ уларнинг экспрессия



катталиги юқорида кўрсатилган MRP8/MRP14 гетеродимеридан минимум 22 баробар паст бўлди. Оксил гетеродимер комплекси MRP8/MRP14 айланиб юрувчи IL-8 титри билан аниқ ижобий боғлиқликни кўрсатди ( $p=0,009$ ) (2-расм).



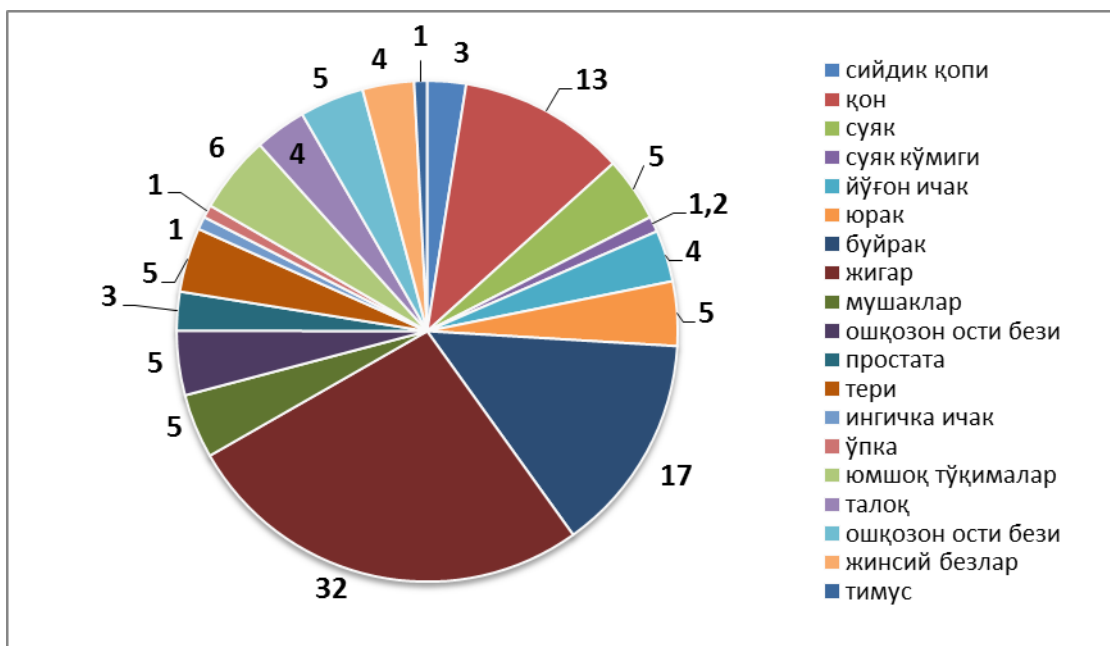
**2-расм. Тофусли подаграли беморларда (доиралар) ва симптомсиз гиперурикемияли текширилувчиларда (учбурчаклар) MRP8/14 даражасининг ошиши IL-8 титри билан корреляцион боғлиқ**

Бунда подагра билан хасталаниш давомийлиги ва тофуслар мавжудлиги IL-8 нинг MRP8/MRP14 га нисбати билан ижобий корреляцион боғлиқ бўлди ( $p=0,041$ ). Иккала текширилаётган гуруҳларда ҳам сийдик кислотаси даражаси MRP8/MRP14 ёки IL-8 юқори титри билан кучсиз корреляцион боғлиқликни кўрсатди ( $p=0,084$ ), бу қон зардобида сийдик кислотаси даражаси турлича бўлганда подагранинг турли даражада ифодаланган клиник белгилари ва коморбид патология билан ўзаро мос келади.

MRP8/14 атерогенлик индекси (УХС-ЮЗЛП)/(ЮЗЛП) билан ижобий корреляцион боғлиқликка эга. Подаграли беморлар қон зардобида прояллийланиш цитокинлари гуруҳлари ва айланиб юрувчи протеомни таҳлил қилиш йўли билан олиб борилган тадқиқотлар подагрик артритли беморларда таргет биомаркерлари мавжудлигини кўрсатди.

**Подаграли беморлар сийдигида протеомни текшириш.** Назорат гуруҳи аъзоларида ( $n=20$ ) барча сийдик намуналарининг хромато-масс-спектрометрик таҳлили натижасида 224 турли оксиллар идентификация қилинди (UniProtKB номенклатураси бўйича). Модомики, оксиллар турли тўқималарда экспрессияланиб, тўқималардан қонга, кейин эса сийдикка кўшилар экан, оксилларнинг ушбу йиғиндисини тўқималарга мансублигини аниқлаш лозим эди. TiGER маълумотлар базасидан мазкур базада сақланаётган инсон турли тўқималари учун генларнинг тўқимага специфик экспрессияси ҳақидаги ахборотлар асосида аниқланган оксиллар ва тўқималар ўртасида мутаносиблик тўғрисидаги маълумотлар олинди. Маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, ҳозирги вақтда идентификацияланган оксилларнинг умумий сонидан 124 таси учун тўқималарга мансублик маълум (3-расм).





**3-расм. TiGER маълумотлар базаси бўйича оқсилларнинг тўқималарга мансублиги**

Маълум бўлдики, сийдикда мавжуд бўлган оқсиллар деярли барча тўқималарни тақдим этади. Уларнинг энг кўп қисми жигарда (32), буйракда (17), қон ҳужайралари орқали (13), энг кам қисми – 1 тадан оқсил ўпкада, ингичка ичакда ва тимусда экспрессияланади.

Подаграда барча намуналарнинг масс-спектрометрик таҳлили натижасида сийдикда 195 турли хил оқсиллар идентификацияланди (UniProtKB номенклатураси бўйича).

Шундай қилиб, ажратиш тизими функциялари билан ассоциатив боғлиқликни намойиш этувчи оқсиллар идентификацияланди. Мазкур протеинлар, шунингдек, патологик таъсирга сезувчанликни намойиш этадилар ва бу подаграли беморлардан олинган намуналарда уларнинг учраши корреляцияси билан тасдиқланади.

Диссертациянинг «Подаграда иммун статус ҳолати» деб номланган бешинчи бобида подаграли барча беморларда иммун статус бузилиши натижалари келтирилган: фагоцитар ҳужайралар функционал фаоллиги пасайганлиги, CD3<sup>+</sup> ва CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитлар ҳамда IgG даражаси камайганлиги аниқланди. CD8<sup>+</sup> миқдори стабил бўлган ҳолда лимфоцитларнинг, шунингдек, CD3, CD4, лимфоид ҳужайралар субпопуляциялари абсолют миқдори камайишини иммунитет Т-тизимининг функционал миқдорий етишмовчилиги сифатида баҳолаш мумкин деб ҳисоблаймиз. Иммунрегулятор индекс (ИРИ) даражаси таҳлили гиперурикемияли беморлар гуруҳида ИРИ қийматининг ошиши тенденциясини кўрсатди. Яъни назорат гуруҳида ИРИ қиймати 1,60±0,13 ни ташкил қилган бўлса, тофуссиз подаграда 2,0±0,11 га етди, подагранинг тофусли шаклида эса 2,1±0,1 ни ташкил қилди (1-жадвал).

Подагра шароитида CD16<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> рецепторларини ташувчи ҳужайраларнинг сезиларли ошиши содир бўлади. Яъни агар тофуссиз

шаклида CD16<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> кўрсаткичлари назорат кўрсаткичларидан мос равишда 1,8 ва 3,6 баробар баланд бўлган бўлса, тофусли шаклида 2,03 ва 4,9 баробар баланд бўлган.

Чамаси подагарали беморлар қонида Т-хужайравий популяция дефицити уларнинг натурал киллер хужайралари ҳисобига кучли парчаланиши ёки уларнинг апоптик ҳалок бўлиши билан боғлиқ. Бунда плазмада А, G ва М иммуноглобулинлар миқдори сезиларли ошган.

Маълум бўлишича, иммун яллиғланиш жавоби ривожланишида прояллиғланиш цитокинларига катта аҳамият берилади. Симптомсиз гиперурикемияли текширилганларга нисбатан беморларда подагрининг хуружлараро даврида ИЛ-8, ИЛ-10 прояллиғланиш цитокинларининг сезиларли ошиши содир бўлади.

Маълумки, гиперурикемия шароитида ЎНО-α ва ИЛ-6 каби цитокинлар ишлаб чиқарилиши кучаяди. Мазкур тадқиқотда бу подагралар гуруҳида ЎНО-α 3,34±2,84пг/мл ни ташкил қилди.

### 1-жадвал

#### Текширилаётган гуруҳларда иммунфермент таҳлили маълумотларига кўра цитокинлар профили

Кўрсаткич, пг/мл	Тофусли подагралар беморлар (n = 85)	Симптомсиз гиперурикемияли беморлар (n = 14)	P
ИЛ-1β	2,92 ± 0,81	2,21 ± 0,45	0,0154
TNF-α	4,34 ± 2,84	1,92 ± 1,10	0,0972
ИЛ-2	4,73 ± 1,77	3,45 ± 0,89	0,0861
ИЛ-4	1,38 ± 0,53	1,36 ± 0,40	0,0028
ИЛ-6	4,92 ± 2,26	3,75 ± 0,53	0,0142
ИЛ-8	38,08 ± 9,82	17,18 ± 5,61	0,0002
ИЛ-10	11,21 ± 2,18	6,45 ± 0,61	0,0078
ИЛ-20	7,50 ± 4,61	4,37 ± 0,75	0,0870
ИЛ-23	45,5 ± 4,01	99,8 ± 7,64	0,0024

Подагралар беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 2,26 баробар юқори бўлган прояллиғланиш цитокини – ЎНО-α фаоллигини пасайтиришга йўналтирилган N0x метаболитларининг MS ли беморлар гуруҳида керагидан ортиқ ишлаб чиқарилиши биз томонимиздан ҳимоя механизми деб қаралади.

Шунингдек, айланиб юрувчи ИЛ-8 ва яллиғланишнинг ўткир фазада кўрсаткичлари – СРО ва эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ) ўртасида ижобий коррелятив боғлиқлик бўлмаганлиги аниқланган (p=0,012).

ИЛ-2, TNF-α, ИЛ-6, ИЛ-20 титрлари бўйича натижалар кенг доира ичида ўзгариб турди ва белгиланган ишончли интервалдан юқори бўлди, чамаси,

иммунологик текширув объектлари кам танланганлиги ва кўрсаткичларнинг прогностик жиҳатдан аҳамиятли тенденцияси йўқлиги билан боғлиқ.

Корреляцион таҳлил олиб борилганда зарарланган бўғимлар сони ва қон зардобидида TNF- $\alpha$  даражаси ўртасида тўғри корреляцион боғлиқлик (корреляция коэффиценти 0,42,  $p < 0,05$ ), шунингдек ВАШ ёрдамида баҳоланадиган оғриқ синдромининг интенсивлиги билан IL-10, IL-20 ва IL-23 ўртасида ҳам тўғри корреляцион боғлиқлик (корреляция коэффиценти 0,33 дан 0,48 гача,  $p < 0,05$ ) аниқланди.

**«Подагра ривожланишида жигарнинг патогенетик роли»** деб номланган олтинчи бобда жигар ва билиар тракт зарарланишининг клиник белгилари келтирилган бўлиб, бундай зарарланиш 1-гуруҳ беморларининг (подагранинг тофуссиз шакли) 40% ида, 2-гуруҳнинг 85% ида аниқланди. Абдоминал оғриқ ва билиар дисфункция симптомлари текширилганларнинг 30% ида аниқланди. Подаграда билиар дисфункция учун ёғли ва қовурилган овқат истеъмоли билан боғлиқ оғиз тахир бўлиши, ўнг қовурға остида қайталанувчи оғриқлар, кўнгил айнаши, метеоризм, диарея хос бўлган.

Мазкур тадқиқотда, авваламбор, подаграли беморларда қоннинг жигар зарарланишини акс эттирадиган баъзи кўрсаткичлари ўрганилди.

Тофуссиз подаграда қонда умумий липидлар (УЛ) ошиш тенденциясига эга, холестерин (ХС), айниқса триглицеридлар назорат гуруҳига нисбатан 20% ва 37,7% га ошади. Тофусли подагранинг 24% ҳолларида қонда ХС даражаси меъёрида бўлганда липопротеидлар нисбатининг ЗПЛП ва ЗЖПЛП ошиши фойдасига ўзгарганлиги кузатилди. УЛ даражасида статистик аҳамиятга эга ўзгаришлар аниқланмади. Патологик жараён фаоллиги ошиб бориши билан (тофуслар пайдо бўлиши) мазкур тенденция авж олиб боради ва ХС, УЛ ва триглицеридлар (ТГ) ошиши мос равишда 40,0%, 28,1% ва 73,6% ни ташкил қилди.

Подаграли беморларда гипертриглицеридемиянинг ёш билан боғлиқ диморфизми текширув вақтида ТГ нинг қон зардобидидаги даражаси билан тескари корреляцион боғлиқлик орқали тасдиқланди ( $r = -0,20$ ,  $p = 0,0083$ ).

Тофусли подаграли беморларда аниқланган гиперхолестеринемия тофуссиз беморлар кўрсаткичларига нисбатан янада кўпроқ ифодаланган дислипидемия ва атероген триглицеридемия билан ассоциацияланди, бу эса ўз навбатида метаболик силжишларнинг чуқурлигини кўрсатади.

Қон липид спектри таҳлилида гиперурикемияли гуруҳда атероген липидлар даражаси ошиши тенденцияси аниқланди. Тофусли подаграли беморларда аниқланган гиперхолестеринемия тофуссиз беморлар кўрсаткичларига нисбатан янада кўпроқ ифодаланган дислипидемия ва атероген триглицеридемия билан ассоциацияланди ( $p = 0,008$ ). Биз томонимиздан СК ва УХС ( $r = 0,346594$ ,  $p = 0,000021$ ), ТГ ( $r = 0,367424$ ,  $p = 0,000006$ ), ХС ЗПЛП ( $r = 0,231299$ ,  $p = 0,005445$ ), ҳисоблаш коэффиценти-ИА ( $r = 0,204404$ ,  $p = 0,001433$ ) билан ўртача кучли тўғри корреляцион боғлиқликлар аниқланди.

## Подагралли беморлар қон зардобиди липид профили кўрсаткичлари

	Кўрсаткич	Назорат гуруҳи	Подагралли беморлар	
			тофуссиз	тофуслар билан
1.	ХС (ммоль/л)	4,94 ± 0,02	5,90 ± 0,16*	6,92 ± 0,16*, **
2.	ЗПЛП (мг/дл)	2,90 ± 0,019	3,89 ± 0,18*	5,02 ± 0,16*, **
3.	ЗЮЛП (мг/дл)	1,55 ± 0,05	1,34 ± 0,04*	1,06 ± 0,02*, **
4.	ЗЖПЛП (мг/дл)	0,48 ± 0,01	0,66 ± 0,02*	0,84 ± 0,02*, **
5.	ТГ (ммоль/л)	1,06 ± 0,003	1,46 ± 0,003*	1,84 ± 0,05*, **
6.	УЛ (г/л)	3,59±0,25	4,05±0,34	4,60±0,16*
7.	ФЛ (ммоль/л)	7,60±0,50	7,11±0,41	5,12±0,15*, **
8.	ХЛ/ФЛ	0,32±0,01	0,42±0,03*	0,86±0,05*, **
9.	Атерогенлик коэффициентлари	2,18 ± 0,020	3,39 ± 0,024*	5,52 ± 0,29*, **

Изоҳ: Фарқлар ишончли ( $p < 0,05$ ): \* – назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан; \*\* – тофусли ва тофуссиз беморлар кўрсаткичлари ўртасида ( $p < 0,05$ ).

Айни вақтда текширилаётган беморларнинг қонида умумий фосфолипидлар (УФЛ) ҳам ўзгаришга учради. Бунда патологик жараён фаоллиги ошиб бориши билан биологик мембраналари қурилиши учун муҳим бўлган мазкур субстратнинг камайиши кузатилади. Яъни подагралнинг тофуссиз шаклида УФЛ миқдори атиги 6,5% ( $P > 0,05$ ), 2-гуруҳда эса 32,6% га камаяди (2-жадвал).

Жигар организмда детоксикацион функциянинг амалга оширилишига жавобгар. Шу сабабдан бизнинг навбатдаги вазифамиз подагралли беморларда эндотоксемия даражасини аниқлаш бўлди. Қонда модда алмашинуви маҳсулотлари, пластик субстратлар, биологик фаол моддалар, хужайралар парчаланиши маҳсулотлари, оксилларнинг аномал шаклларининг тўпланиши шубҳасиз организм интоксикациясига олиб келади.

Организмда гаптоглобин (Нр)нинг роли гемоглобин ташувчилик билан тугамайди. Яъни Snellmann ва Sylven Нр деструкция жараёнини камайтиришини аниқлаганлар. Нр бириктирувчи тўқиманинг репарация жараёнларидагина эмас, балки парчаланиш маҳсулотларини дезинтоксикациялантиришда ҳам иштирок этади. Нр миқдорининг камайиши детоксикация жараёнларининг кучсизланганлигидан гувоҳлик беради.

Тофуссиз подаграда Нр миқдори 82,2% ни ташкил қилиб, назорат кўрсаткичидан 17,8% га камайди (3-жадвал). 2-гуруҳ беморларида бу кўрсаткич 29% ни ташкил қилди (назорат кўрсаткичидан 71% кам).

3-жадвалдан кўриниб турибдики, подагралли беморларнинг 1-гуруҳида ЎМП, ВН, СММ ва олигопептидлар концентрацияси назорат гуруҳи кўрсаткичларидан мос равишда 5,0, 2,33 ва 1,33 баробар, 2-гуруҳда эса –

8,54, 4,0 ва 3,5 баробар юкори бўлди. Бундан келиб чиқадики, жигар зарарланиши шароитида патологик жараён фаоллиги билан тўғри боғлиқликда бўлган эндотоксемиянинг аниқ белгилари кузатилди.

### 3-жадвал

#### Подаграли беморлар қонида эндотоксемия кўрсаткичлари

Текширилган гуруҳлар		Гаптоглобин г/л	ЎМП мг/мл	ВН и СММ (тб)	Олигопептидлар (тб)
Подагра	Тофуссиз	3,15±0,21*	2,05±0,16*	38,4±3,3*	1,67±0,14*
	Тофуслар билан	2,35±0,21*	3,20±0,21*	54,24±4,22	1,46±0,19*
Назорат		3,83±0,22	0,44±0,02	11,6±0,4	0,68±0,05

Изоҳ: \* – назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан фарқлар ишончилиги (P<0,05).

Гепатопатиялар клиник жиҳатдан симптомсиз кечди ва мақсадга йўналтирилган текширувлар давомида аниқланди. Аниқланган биокимёвий силжишлар билан параллел тарзда жигарда инструментал текшириш усуллари ёрдамида аниқланадиган функционал ва структуравий ўзгаришлар қайд этилди.

Ультратовушли эластометрия усули билан текширилганда асосий гуруҳдаги 23% беморларда жигар фибрози белгиларининг турли даражалари аниқланди, шу билан бирга қиёсий гуруҳ беморларида 11% ҳолатда кузатилди.

УТТ маълумотлари таҳлили кўрсатишича, текширилган контингентнинг фақат 12% ида жигарда патологик ўзгаришлар аниқланмади ва бу фақат 5% беморларда ўзгаришлар аниқланган қиёсий гуруҳдаги аналогик текширувлардан ишонарли фарқ қилди (P<0,001).

Ўт қопида тошлар подаграли беморларнинг 50% ида аниқланди (қиёсий гуруҳда 7% ида ( P<0,001).

Шундай қилиб, подаграда жигар функциясининг зарарланиши эндотоксемия ва липид алмашинуви кўрсаткичларининг ўзгариши билан намоён бўлиб, бу инструментал текширув усуллариининг натижаларида ўз исботини топган.

Диссертациянинг «**Подаграли комплекс даволашда гепатопротекторлар ва эфферент усуллар қўлланилишининг самарадорлиги**» деб номланган еттинчи бобида сурункали подаграли беморларни даволашда гепатопротекторлар ва ПФ билан даволаш самарадорлигини баҳолаш натижалари келтирилган. Мазкур тадқиқотда сурункали подаграли 30 нафар беморда «Л'эсфаль» гепатопротекторининг жигар ҳолатига таъсири ўрганилган. Препарат билан даволаш фониди ЁГ клиник белгиларида ижобий динамика кузатилди: беморларнинг 93,4% ида диспептик синдром, 76,5% ида астеновегетатив синдром белгилари, 83,4% ида гепатомегалия, шунингдек, ўнг қовурға остиди оғриқ камайди.

ЁГ аниқланган подагралли беморларнинг биокимёвий кўрсаткичлари таҳлил қилинганда куйида келтирилган ўзгаришлар аниқланди. Текширилган барча беморларда даводан олдин АЛТ 3,7 баробар ( $p < 0,001$ ) ва АСТ 4, 8 баробар ошганлиги аниқланди ( $p < 0,001$ ), бу ҳолат беморларда ўртача даражадаги фаолликка эга цитоллиз синдроми борлигидан дарак беради. Умумий билирубиннинг 2 баробар ошганлиги бошиданок 17 (56,7%) беморда қайд этилди ва  $34,42 \pm 2,11$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) ни ташкил этди. Холестаз фаоллиги ферментлари – ишқорий фосфатаза (ИФ) ва гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) ферментларининг фаоллиги 2 ҳамда 1,4 баробар ошиқ бўлди ва  $3,1 \pm 0,25$  ммоль/с.л ( $p < 0,001$ ) ва  $6,1 \pm 1,2$  ммоль/с.л ( $p < 0,001$ ) га мос келди.

Шундай қилиб, текширилган подагралли беморларда ўртача ифодаланган холестатик ва яллиғланиш синдромлари қайд этилди.

4-жадвалдан кўриниб турибдики, «Л'эсфаль» препарати қўлланилиши натижасида ферментлар (АЛТ, АСТ), ИФ фаоллиги, умумий билирубин, умумий ХС ва тимол синамасининг ишонарли камайганлиги қайд этилди, бу эса препаратнинг кучли гепатопротектив таъсирга эга эканлигини кўрсатади.

#### 4-жадвал

#### Ёғли гепатоз белгилари аниқланган подагралли беморларда жигар биокимёвий кўрсаткичлари динамикаси

Кўрсаткич	Соғломлар	Даводан олдин	Даводан кейин
АЛТ, ммоль/с.л	$0,47 \pm 0,04$	$1,74 \pm 0,06^*$	$0,49 \pm 0,02^{**}$
АСТ, ммоль/с.л	$0,38 \pm 0,06$	$1,84 \pm 0,08^*$	$0,42 \pm 0,01^{**}$
ИФ, ммоль/с.л	$1,51 \pm 0,20$	$3,1 \pm 0,25^*$	$1,7 \pm 0,24^{**}$
Умумий билирубин, мкмоль/л	$16,95 \pm 1,2$	$34,42 \pm 2,11^*$	$20,16 \pm 2,09^{**}$
Альбумин, г/л	$56,7 \pm 3,8$	$47,5 \pm 5,1^*$	$55,2 \pm 6,64^*$
γ-глобулин, г/л	$13,79 \pm 0,93$	$22,3 \pm 2,8^*$	$14,4 \pm 2,1^*$
Умумий холестерин, ммоль/л	$5,12 \pm 0,09$	$7,5 \pm 0,14^*$	$6,3 \pm 0,18$
Тимол синамаси, тб.	$2,0 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,5^*$	$2,8 \pm 0,2^{**}$

\* – Даводан олдин соғломлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишонарли фарқ;

\*\* – текширилаётган гуруҳнинг даводан олдин ва кейинги кўрсаткичлари ўртасидаги ишонарли фарқ.

Комплекс давода гепатопротекторлардан фойдаланиш подагралли беморлар қонида СК даражасининг 2-3 баробар камайишига имкон берди, бу эса шундай ҳолатларда гепатопротекторларни қўллаш мақсадга мувофиқ эканлигини кўрсатади.

Клиник тадқиқот жараёнида ПФ курси олиб борилиши давомида қон плазмасида СК концентрацияси ўзгаришини ўрганилди, шунингдек, ПФнинг жигар функцияси ҳамда оғриқ синдроми динамикасига таъсири ҳам баҳоланди.

I гуруҳ беморларига (подагранинг тофусли шакли) патогенетик даво фониди кунора ПФ (ҳаммаси бўлиб 3 та муолажа) ўтказилди. II гуруҳ беморлари идентик препаратларни ПФ муолажасини олмасдан қабул қилдилар. Иккала гуруҳ беморлари ҳолатининг клиник-лаборатор баҳоланиши умумий даво курсининг якунида – стационар даводан 1, 3, 6 ой ўтиб олиб борилди.

Подагранинг тофусли шаклида зарарланган бўғимларнинг метрик кўрсаткичларидан ташкил топган бўғим индекси даволаш динамикасида ПФ гуруҳида 36,4% га, подагралли беморларнинг назорат гуруҳида 16,2% га камайди, яллиғланган бўғимлар сони II гуруҳда 5,45 га, анъанавий даво олган I гуруҳда даво бошлангандагига нисбатан 1,5 га камайди.

Подаградаги кардинал синдром – оғриқ синдромини оладиган бўлсак, 2-гуруҳда (базис даво+ПФ) оғриқ 60,8% га, 1-гуруҳда 24% га камайди; СРО II гуруҳда 18,5% га, I гуруҳда 10,4% га камайди. ЭЧТ кўрсаткичлари 2-гуруҳда ПФдан кейин 60,7% га, I гуруҳда 37,6% га камайди; реинфузион ПФ кутилганидек, I гуруҳда ҳам, II гуруҳда ҳам плазмадаги оксиллар даражасига деярли таъсир кўрсатмади.

СК даражаси иккала гуруҳда ҳам камайди. Таъкидлаш лозимки, 2-гуруҳ кўрсаткичлари базис даво олган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан барқарор бўлди.

Олинган натижалар даволовчи ПФнинг тофусли подагра билан оғриган беморларда гиперурикемияни бартараф этишда ишонарли самарадорлигини таъкилайди.

Яққолроқ ифодаланган ўзгаришлар эндотоксикоз кўрсаткичларида қайд этилди. Яъни Нр иккинчи гуруҳда дастлабки ( $2,35 \pm 0,21$  г/л) кўрсаткичга нисбатан  $3,24 \pm 0,24$  г/л ни ташкил қилган ҳолда 37,8% га ошди. Қиёсий гуруҳда – 5,2% га ошди. ЎМП концентрациясининг  $3,20 \pm 0,21$  мг/мл дан  $1,75 \pm 0,11$  мг/мл гача камайганлиги аниқланди. Бунда ПФ курси ўтказилгандан кейин қонда ЎМП миқдорининг сезиларли камайиши 80% беморда аниқланди, фақат 20% беморда жуда оз камайди.

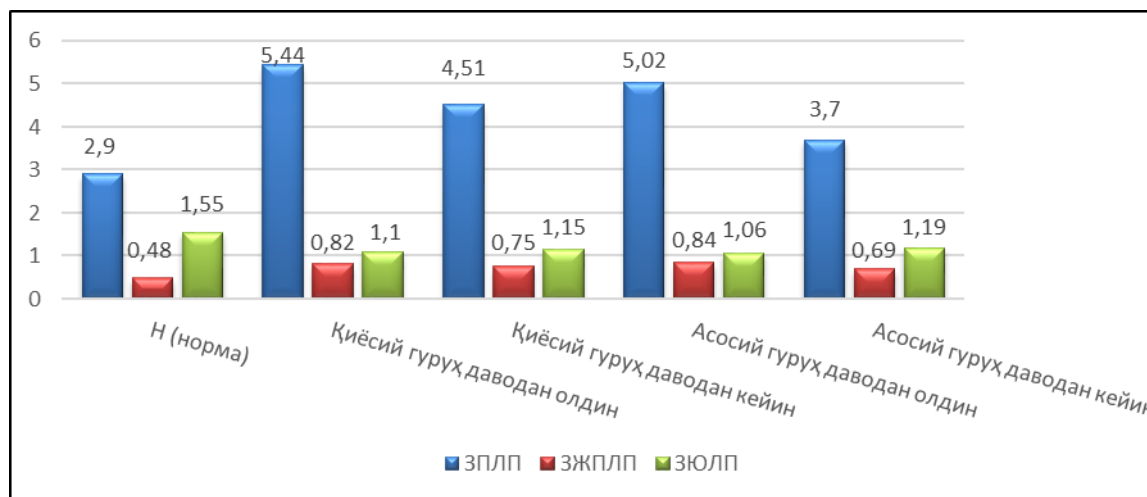
ПФ курсидан кейин ЎМП даражаси камайиши подаграда мазкур эфферент даво усулининг антиэндотоксик таъсирининг тасдиғи бўлиб хизмат қилади. ВН ва СММ ҳамда олигопептидларга нисбатан аналогик тенденция қайд этилди. Бироқ шуни таъкидлаш лозимки, текширилаётган кўрсаткичларнинг тўлиқ нормализацияси кузатилмади.

1 ойдан сўнг АЛТ ва АСТ ферментлари фаоллиги мос равишда 2 ҳамда 1,3 баробар пасайди. Кейинги кузатувлар давомида бу кўрсаткичлар дастлабкиларига нисбатан пастлигича қолди. Альбумин, умумий оксил, фибриноген, АЧТВ, тимол синамаси кўрсаткичларида ҳам аналогик тенденция кузатилди.

ПФ курси ўтказилгандан сўнг 6 ой ўтиб подагралли беморларда қонда билирубин даражасининг ўртача  $23,80 \pm 1,74$  мкмоль/л дан  $17,9 \pm 1,6$  мкмоль/л гача, яъни 24,8% га камайиши, шунингдек, холестаза бир қатор сезгир биокимёвий маркерларининг камайиши ҳам қайд этилди. Яъни ИФ қиймати ўртача  $565,2 \pm 14,5$  U\L дан  $328,8 \pm 15,2$  U\L гача камайди, бунда ишонарли

ижобий динамика текширилган беморларнинг 68% ида кузатилди.  $\gamma$ -ГТП микдорида ҳам ўртача  $59,9 \pm 1,5$  U\L дан  $30,8 \pm 1,4$  U\L гача камайиш тенденцияси қайд этилди.

ПФ қўлланилган тофусли подаграли беморларнинг қонида липид спектрини даволаш динамикасидаги липопротеинларнинг нормаллашиши бўйича таҳлил унчалик катта бўлмаган натижани кўрсатди (4-расм).



**4-расм. Тофусли подаграда даволаш ёндашувларининг 6 ойдан кейинги қиёсий самарадорлиги**

4-расмда кўриниб турганидек, реинфузион даволовчи ПФ қўлланилган комплекс давонинг қиёсий таҳлили анъанавий давога нисбатан самаралироқ эканлигини кўрсатди.

ЗПЛП даражаси 26,0% га, ЗЖПЛП 17,9% га камайди. Анъанавий даво олган қиёсий гуруҳда бу кўрсаткичлар 17% ва 8,5% ни ташкил қилди. Зичлиги юқори бўлган ЛП (ЗЮЛП) микдори асосий гуруҳда 12,3% га, қиёсий гуруҳда эса 4,5% га ошди. ХС-ЗПЛП концентрацияси ўзгарувчанлиги УХС ўзгарувчанлиги билан синхрон кечди. ХС-ЗЖПЛП ва ХС-ЗПЛП концентрациялари ўзгарувчанлиги унчалик катта бўлмади.

ПФнинг липид алмашинувининг бошқа кўрсаткичларига таъсири таҳлил қилинганда турли даражада ифодаланган ўхшаш самарадорлик қайд этилди.

Даволашдан кутилган натижа организмда ХС даражасининг камайишидан иборат. ХС даражаси иккала гуруҳда: асосий гуруҳда 19,1% га, қиёсий гуруҳда 10,5% га, ТГ мос равишда 29,4% ва 16% га камайди. Бироқ УЛ ва ФЛ иккала гуруҳда ҳам оз микдорда ўзгарди ( $P > 0,05$ ).

СКни камайтириш бўйича самарадорлик анъанавий даво олган айни категориядаги беморлардагига нисбатан 12,9% ва ундан ортиқ бўлган.

Подагра учун дисметаболик генезли касаллик сифатида энергия ҳосил қилувчи функцияни меъёрига келтириш муҳим аҳамиятга эга. ПФдан фойдаланиб олиб борилган даво жигарнинг энергия ҳосил қилувчи функциясига самарали таъсир кўрсатади. Яъни АТФ микдори даводан олдинги кўрсаткичга нисбатан 32,9% га, анъанавий патогенетик давода эса 11,2% га, АДФ мос равишда 15,3% ва 5,9% га ошди. АМФ даражаси



комплекс даво олган беморлар гуруҳида 22,6% га, патогенетик даво олган беморлар гуруҳида 12,2% га камайди.

ПФни ўз ичига олган комплекс даво беморларнинг саломатлиги билан боғлиқ ҳаёт сифатини сезиларли яхшилаш имконини берди. Тофуссиз подаграли беморларда ХС сўровномасига (SF-36) биноан базис даво ўтказилгандан кейин 1 ойдан сўнг саломатликнинг умумий ҳолати – (General Health) каби кўрсаткичи  $44,41 \pm 2,03$  дан  $69,8 \pm 4,1$  гача ишонарли ошди. 3 ойдан кейин мазкур кўрсаткич  $73,3 \pm 6,87$ , 6 ойдан кейин эса  $70,6 \pm 6,24$  ни ташкил қилди. Подагранинг тофуссиз шакли билан хасталанган базис даво олган беморларда мазкур кўрсаткич 1 ойдан кейин  $39,10 \pm 2,65$  дан  $65,5 \pm 4,3$  гача (яъни 65,4%), 3 ойдан кейин мазкур кўрсаткич  $60,6 \pm 6,8$ , 6 ойдан кейин эса  $64,10 \pm 6,9$  ни ташкил қилди. Комплекс даво олган беморлар гуруҳида эса бу кўрсаткич 1 ойдан кейин 90% бўлди, 3 ойдан кейин шу даражада ўзгаришсиз қолди, 6 ойдан кейин эса  $70,2 \pm 6,5$  ни ташкил қилди.

Давонинг умумий давомийлиги даволаш давомида ПФ қўлланилиши билангина эмас, қачон ўтказилганлиги билан ҳам боғлиқ. ПФ эрта қўлланилганда (хуружнинг дастлабки кунларида) даволашнинг умумий давомийлиги ўртача  $5,6 \pm 1,6$  суткани ташкил қилган ва анъанавий даво гуруҳидагидан ( $14,4 \pm 2,9$  сутка) ҳамда ПФ кеч қўлланилган беморлардагидан ( $14,3 \pm 2,5$  сутка) ишонарли кам бўлган.

ПФ қўлланилганда ижобий самарадорликка эришилмаган ҳолатлар бўлмади. ПФ қўлланилганда касалликнинг лаборатор фаоллигини тавсифловчи кўрсаткичлар: ЭЧТ, лейкоцитлар, гранулоцитлар, тромбоцитлар сони, фибриноген концентрацияси, умумий оксил ва фракциялари кучлироқ ифодаланди ва тез яхшиланиши кузатилди. Бунда ишонарли ва қийматга эга фаркланиш фақат тромбоцитлар ва ЭЧТ даражаси ўзгаришида кузатилди.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари таҳлили подаграни комплекс даволашда ПФ усулининг юқори клиник самарадорлиги ҳақида хулоса қилиш имконини беради. СЭИ, жумладан, жигар ичи холестази белгилари бўлганда унинг ижобий таъсири аниқланди. ПФ даво курси ўтказилгандан кейин подаграли беморлар ХСнинг бир неча ой давомида сақланиб турган сезиларли яхшиланганлиги кузатилди. ПФ иқтисодий тежамлилиги, соддалиги, жиҳозлар ва йиғмаси билан таъминланиши осонлиги мазкур усулнинг муҳим афзалликларидан ҳисобланади. Юқорида кўрсатиб ўтилганлар ПФ усулини подагранинг комплекс давосига кенг жорий қилиш зарурлигига гувоҳлик беради.

## ХУЛОСА

«Подаграда жигар функцияси бузилишининг патогенетик ролини ҳисобга олган ҳолда диагностика ва даволашнинг янги технологияларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Подагра беморлар ҳаёт сифатига, меҳнат қобилиятига ва кундалик фаолиятига салбий таъсир кўрсатади. ХСни баҳолаш узоқ вақт давом этувчи,

сурункали касалликларни даволашда муҳим бўлиб, беморларнинг жисмоний, рухий ва ижтимоий фаолияти ҳақида батафсил ахборотга эга бўлиш имконини беради. Подаграда ХСни даволашнинг стационар босқичида, айниқса, ифодаланган иммунологик силжишлар бор беморларда тез аслига қайтмайдиган дастлабки паст кўрсаткичлари қайд этилди.

2. Подагралар беморлар ахволининг оғирлигини анамнезда ва кўрик вақтида зарарланган бўғимларнинг умумий сони, охириги кўзиш даврининг давомийлиги каби белгилар акс эттиради. Тофуслар касалликнинг кечки белгиси ҳисобланади ва зарарланган бўғимлар сони кўплиги билан ассоциацияланади.

3. Метаболик синдром ва у билан боғлиқ модда алмашинуви бузилишларига ҳаммаси жам бўлиб кучли ифодаланган гиперурикемия ҳамда подагра ҳисобига касалликнинг оғирлик даражасини белгилайдиган тез-тез учраб турадиган подагра билан кўшилиб келадиган коморбид патология деб қараш керак.

4. Бирламчи подагралар беморлар қон зардобидида бир қатор цитокинлар – IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL2, IL6, IL8, IL10, IL-20 ва IL23 нинг анчагина ошганлиги аниқланди. Цитокин профилининг максимал силжиши тофусли подагра билан хасталанган беморларда қайд этилди.

5. 486 потенциал биомаркер оқсиллари орасида энг кўп экспрессия калгранулин А S100A8 – миелоид-ассоциирланган оқсил-8 (MRP-8) (10,8 кДа)да ва калгранулин В S100A9 – миелоид-ассоциирланган оқсил-14 (MRP-14), катепсин В, хромогранин А (CMGA), 3 типдаги фибронектин (FNDC5), калликреин-пептидаза 8 (KLK8), амилоид А4 (SAA4), трансформацияловчи ўсиш омили  $\beta$  (TGF $\beta$ ) да қайд этилди.

6. Беморларни олиб бориш стратегияси пурин, липид, оқсил ва энергетик алмашинуви скрининги ва коррекцияси, жигар патологиясининг олди олинишини қамраб олиши зарур. Подагра бўйича текширувлар нафақат анъанавий усуллар: қон зардобидида СКни аниқлаш, унинг сутка давомида ажралишини аниқлаш, балки юқори самарали суюқлик воситасидаги хроматография, масс-спектрометрия ва гаптоглобин, ўрта молекуляр пептид ҳамда эндотоксемия кўрсаткичи ҳисобланган олигопептидларни аниқлашни ўз ичига олмоғи керак.

7. Сурункали тофусли подагралар беморларни комплекс даволашнинг эфферент усулларни қўллаш билан бирга олиб борилиши яққол ифодаланган гипоурикемик, гиполлипидимик ва яллиғланишга қарши таъсир этади, турғун ремиссияга эришиш ва беморлар ҳаёт сифатини ошириш имконини берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06. 2017.Tib30.02  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**  

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**НАБИЕВА ДИЛДОРА АБДУМАЛИКОВНА**

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ПОДАГРЫ С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ РОЛИ НАРУШЕНИЙ  
ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**Ташкент – 2018**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.1.DSc/Tib44.**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета [www.tma.uz](http://www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Научные руководители:** **Ризамухамедова Машкура Закировна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Хамраев Абрар Асрарович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Каюмов Улугбек Каримович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Российская академия последипломого образования**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc27.06.2017.Tib30.02 при Ташкентской медицинской академии (по адресу: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25. E-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована под № \_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г.  
(реестр протокола рассылки \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г.)

**А. Г. Гадаев**  
председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Б. Х. Шагазатова**  
ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**А. Л. Аляви**  
председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик АН РУз

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Болезнь депонирования кристаллов мочевой кислоты (МК) – подагра – самое распространенное воспалительное заболевание суставов у мужчин: им страдает 2–4% взрослого мужского населения<sup>1</sup>. Подагра является не только одной из актуальных проблем ревматологии, но и общемедицинской проблемой с учетом высокой степени инвалидизации больных. Этот факт обусловлен увеличением роста заболеваемости подагрой. Потеря трудоспособности при этом обусловлена не только поражением опорно-двигательного аппарата, но и висцеральными проявлениями болезни, среди которых поражение печени занимает одно из ведущих мест. Как метаболический орган, участвующий в выработке пуринов в избыточном виде, печень указывает на необходимость восстановления метаболической гармонии, поскольку при подагре поражение печени в виде жирового гепатоза является закономерным явлением, что указывает на ее патогенетическое значение не только в развитии подагры, но и в прогрессировании этой болезни.

Хроническое прогрессирующее течение подагры ставит перед врачами задачу возможно более ранней его диагностики. Однако распознавание данной патологии на ранней стадии представляет значительные трудности. До настоящего времени не найдено строго специфичного для подагры лабораторного теста. Только сочетание многих клинических и лабораторных признаков может помочь в диагностике этого заболевания. Поэтому и сейчас продолжается поиск методов, позволяющих дифференцировать подагру среди множества воспалительных и дегенеративных болезней опорно-двигательного аппарата. В мире проводится много научных исследований по изучению ранних методов диагностики подагры, выявлению факторов риска заболевания, разработке эффективных способов лечения и мероприятий по профилактике заболевания. Проведенные в различных регионах многоцентровые исследования показали, что традиционные методы определения гиперурикемии дают неоднозначные результаты, что обусловило необходимость выявления новых биомаркерных молекул в диагностике заболевания.

На сегодняшний день для снижения показателей заболеваемости и повышения продолжительности жизни населения нашей республики согласно Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы необходимо совершенствование специализированной медицинской помощи при лечении различных соматических заболеваний и предотвращение вызываемой заболеванием инвалидности путем широкого применения современных технологий профилактики, диагностики и лечения, повышение качества жизни

---

<sup>1</sup> Ватутин Н. Т., Смирнова А. С., Гриценко Ю. П. Диагностика, лечение и профилактика подагры: международные клинические рекомендации 2014 г. // Современная ревматология, 2015, № 9 (3). С. 70–72.

различных слоев населения, предоставлением качественных медицинских услуг<sup>2</sup>.

Настоящая диссертационная работа в определенной степени служит решению задач, определенных Постановлением Президента Республики Узбекистан от 28 ноября 2011 года за № ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» и от 20 июня 2017 года за № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также в других соответствующих данной сфере нормативно-правовых документах.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий в Республике Узбекистан по разделу V. «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.** Научные исследования по изучению аспектов патогенеза, основных вопросов диагностики и лечения подагры осуществляются в ряде ведущих мировых научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе в University of Oxford (Centre for Evidence-Based Medicine), Hoboken University Medical Center (Нью-Джерси), University of California, New York University, Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health (Boston), University of California at San Diego (США); Changzhou Second People's Hospital, Nanjing Medical University, Wenzhou Medical University, Clinical Medical Research Institute, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Китай); The University of Western Australia (Австралия), Koc University School of Medicine, (Istanbul, Турция); Department of Medicine, Dongguk University, Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine (Корея); Graduate Institute of Clinical Medical Sciences, Chang Gung University (Тайвань); Medical Imaging Research Center, Shiraz University of Medical Sciences (Иран), University of Vienna (Австрия), Научно-исследовательском институте ревматологии имени В.А. Насоновой (Россия), Ташкентской медицинской академии (Узбекистан).

В исследованиях, проведенных в мире по изучению течения и оптимизации методов диагностики и лечения подагры с учетом нарушений функций печени, получен ряд научных результатов, в том числе установлена взаимосвязь между подагрой и патологией гепатобилиарной системы (Clinical Medical Research Institute, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Китай), доказана зависимость МК от хронических заболеваний печени (Graduate Institute of Clinical Medical Sciences, Chang Gung University, Тайвань), установлены аспекты различия повреждающих

<sup>2</sup> Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы.

<sup>3</sup> Обзор зарубежных исследований по теме диссертации осуществляется на основе:

[www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov), [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com), <http://rheumatology.stanford.edu/>, [www.sciencedomain.org](http://www.sciencedomain.org), <http://www.oxfordjournals.org>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>, <https://onlinelibrary.wiley.com>, <https://jkms.org/>, <https://www.hindawi.com>, <https://www.sciencedirect.com/>, [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru) и других источников.

факторов при неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой и псевдоподагрой (Harvard School of Public Health, США), описаны иммунологические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой и псевдоподагрой (University of California at San Diego, США), Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Россия), а также проведена оценка качества жизни (КЖ) у больных подагрой (University of Vienna, Австрия).

Для достижения эффективности диагностики и лечения подагры с учетом патогенетической роли нарушений функции печени был получен ряд научных результатов, в частности проведен анализ степени встречаемости метаболического синдрома у больных подагрой и дано обоснование значимых факторов жирового гепатоза при развитии тофусной формы подагры; выявлены особенности липидного, белкового, энергетического обменов при данном заболевании; разработаны диагностические и прогностические критерии с учетом протеомного профиля; усовершенствованы современные способы терапии подагры.

**Степень изученности проблемы.** Научные изыскания, посвященные исследованию проблем по настоящему заболеванию, характеризовались системным подходом к данному вопросу (Ватутин Н. Т., Смирнова А. С., Гриценко Ю. П., 2014; Kuo C. F., Grainge M. J., Zhang W., et al., 2015). Немаловажен тот факт, что, основываясь на открытии инфламмасом и их активации моноуратом натрия, стали доступны новые таргетные методики лечения, актуальные как для пациентов, страдающих подагрой, так и в силу сходности звеньев патогенеза для больных псевдоподагрой (Martinon F., 2010; Martin W. J., Shaw O., Liu X., et al., 2011). Кроме того установлено наличие синдрома эндогенной интоксикации, связанного преимущественно с накоплением в плазме крови токсических соединений промежуточного метаболизма у пациентов с подагрическим артритом и метаболическим синдромом (МС). Выявление эндотоксемии и метаболического синдрома у больных подагрическим артритом необходимо для наиболее полного представления о клинической картине заболевания, а в качестве приоритетного – для выделения основных направлений патогенетически обоснованной, рациональной терапии больных подагрой (Bass M., Merriman R., 2010; Hwang I. C., Suh S. Y., Suh A. R., et al., 2011).

Исходя из этого, в диагностике и лечении подагры рекомендовано устранение факторов риска, фармакологическая коррекция гепатобилиарной патологии, применение фармакологических препаратов с потенциальным гепатопротективным эффектом (Arromdee E., 2002; Костюченко А. Л. и др., 2000; Matsuda K., et al., 2001; Nitta M., et al., 2002; Bosh T., 2003; Malchesky P. S., et al., 2001; 2004).

По указанному выше можно утверждать, что хотя в современной научной литературе освещены вопросы взаимосвязи подагры и патологии печени, а также диагностика и лечение заболевания, проблема разработки новых методов диагностики и лечения подагры с учетом нарушений функций печени не рассмотрена в качестве отдельной темы научного исследования.

Все перечисленное и послужило научной методологической основой для настоящего диссертационного исследования.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование проводилось в рамках научных исследований Ташкентской медицинской академии по теме «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики и лечения внутренних болезней. Рациональные пути профилактики» (номер гос. регистрации 01.070070).

**Целью исследования** является комплексное изучение функций печени в развитии и прогрессировании подагры, уточнение отдельных звеньев патогенеза, контроль эффективности проводимой терапии путем изучения клинико-функциональных особенностей и взаимосвязи подагры, метаболического синдрома и патологии печени.

**Задачи исследования:**

оценить качество жизни больных подагрой на основании данных опросника в сравнении со стандартизованными показателями популяционного контроля и выявить взаимосвязи с течением заболевания;

выявить значимость клинических, лабораторных и функциональных признаков для определения тяжести подагры;

оценить выраженность МС у больных подагрой в зависимости от её формы. Изучить состояние липидного и белкового обменов у данной категории больных;

с помощью современных диагностических подходов (высокоэффективной жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии) определить факторы, влияющие на тяжесть подагрического процесса и уровень МК в крови и моче больных;

изучить энергообразующую и детоксикационную функции печени при подагре. Уточнить характер взаимосвязи нарушения эндотоксической функции печени больных подагрой с МС;

провести сравнительную оценку корригирующего влияния плазмафереза (ПФ) и традиционной терапии на основные метаболические показатели крови у больных подагрой.

**Объектом исследования** стали 154 больных подагрой в возрасте от 30 до 77 лет, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в Республиканском ревматологическом центре на базе I клиники Ташкентской медицинской академии. Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев сопоставимого возраста и пола.

**Предмет исследования:** венозная кровь и сыворотка для количественного определения основных показателей клинико-биохимического, цитокинового и протеомного профиля.

**Методы исследования.** В диссертационной работе использовались клинико-функциональные, биохимические, иммуноферментные, масс-спектрометрические, инструментальные и статистические методы.



**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

получены доказательства усугубления гиперурикемии и соответственно увеличение тяжести течения болезни при наличии патологии печени у больных подагрой;

установлено наличие синдрома эндогенной интоксикации, связанного преимущественно с накоплением в плазме крови токсических соединений промежуточного метаболизма у пациентов подагрическим артритом и патологией печени;

уточнены клинические особенности, выявлен ряд новых лабораторных диагностических критериев подагры, таких как биомаркерные белки сыворотки крови (калгранулин А S100A8 – миелоид-ассоциированный белок-8 (MRP-8) и калгранулин В S100A9 – миелоид-ассоциированный белок-14 (MRP-14)), а также путем применения высокотехнологических методов – масс-спектрометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии – определена роль печени в развитии подагры в целом, в том числе при ее тофусной прогностически неблагоприятной форме;

получено новое, более целостное представление о патогенезе подагры с учетом механизмов нарушения взаимодействия иммунной системы и биохимических процессов и разработаны более эффективные методы прогнозирования, мониторинга и лечения этого заболевания;

обоснована целесообразность применения гепатопротекторов и эфферентных методов в комплексном лечении больных подагрой с учетом патогенетической роли печени.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

результаты комплексных клинических, лабораторных, масс-спектрометрических и инструментальных методов исследований обосновывают роль печени в течении и прогрессировании подагры;

выявлены клинико-лабораторные особенности течения подагры в зависимости от формы заболевания;

обоснована оценка КЖ больных подагрой, что определяет социальную значимость заболевания, позволяет получить представление о его влиянии на различные сферы жизни человека и необходимость учета при оценке эффективности проводимой терапии;

доказана эффективность гепатопротекторов для коррекции патологических изменений печени при подагре;

для повышения эффективности лекарственной терапии рекомендовано проведение мероприятий по снижению содержания продуктов эндотоксемии путем применения лечебного ПФ.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена использованными в исследовании современными, апробированными, взаимодополняющими клиническими, лабораторно инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, заключение и полученные результаты подтверждены полномочными структурами.

### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов работы заключается в изучении патогенетических механизмов и особенностей клинического течения подагры. Выявленные протеомные маркеры, ассоциированные с клинической формой подагры, позволят прогнозировать тяжесть и осложнения заболевания.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что установлена высокая частота эндотоксемии, что свидетельствует о поражении печени у больных подагрой и требует применения гепатопротекторов в комплексном лечении больных. Для эффективного воздействия на патогенетические механизмы развития подагры необходимо использовать фармакотерапию с применением эфферентных методов, оказывающих гипоурикемическое, детоксикационное и противовоспалительное действие.

**Внедрение результатов исследования.** По результатам научного исследования, посвященного разработке новых технологий диагностики и лечения подагры с учетом патогенетической роли нарушений функций печени:

утверждены методические рекомендации на тему «Гипоурикемическая терапия при подагре» (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/98 от 30 апреля 2018 года), предполагающие комплексные и патогенетически обоснованные методы лечения с применением эфферентных методов терапии, обладающих гипоурикемическим и детоксикационным действиями, и включением в комплекс терапии подагры гепатопротекторов;

утверждены методические рекомендации на тему «Превентивная диагностика и лечение подагры» (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/99 от 30 апреля 2018 года). Данные методические рекомендации служат диагностике подагры с учетом патогенетической роли нарушений функций печени с последующим выбором дифференцированной терапии в зависимости от формы заболевания;

полученные научные результаты исследования внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в I клинику Ташкентской медицинской академии, Республиканский ревматологический центр, 1-ю городскую клиническую больницу им. Ибн Сины и в Республиканский специализированный научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации (заключение Министерства здравоохранения №8н-д/84 от 15 мая 2018 года). Внедрение результатов исследования в клиническую практику способствует совершенствованию диагностики, индивидуальному подходу к терапии подагры, повышению КЖ больных и предупреждению неблагоприятных исходов заболевания.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования доложены и обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и 6 республиканских.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 49 научных работ, в том числе 14 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 3 статьи – в зарубежных и 11 – в республиканских научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 196 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и востребованность темы, сформулированы цели и задачи, отражены объекты и предмет исследований, указано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным научным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние изучения подагры. Проблемы и перспективы»** представлен обзор последних литературных источников, который раскрывает современные подходы к диагностике и лечению подагры, освещает вопросы патогенетической роли печени в развитии МС при данном заболевании. Приведены данные литературы по стратегическим основам терапевтических подходов при подагре с использованием экстракорпоральных методов лечения.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования больных подагрой»** описаны объект, предмет и методы исследования, а также примененные статистические методы.

В исследование были включены 154 человека, больных подагрой, диагностированной на основании классификационных критериев (Wallace S. L., 1977), которые находились на стационарном лечении и амбулаторном наблюдении в Республиканском ревматологическом центре на базе I клиники Ташкентской медицинской академии с 2012 по 2016 гг. Все больные – мужского пола в возрасте от 30 до 77 лет. Средний возраст больных  $56,6 \pm 5,4$  лет. Средняя продолжительность заболевания (по данным анамнеза) –  $8,8 \pm 7,8$  лет.

По форме заболевания все больные подагрой были распределены на две группы: I – больные подагрой без тофусов ( $n=69$  человек, 44,8%); II – больные с тофусной формой подагры ( $n=85$  человек, 55,2%).

Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин (средний возраст  $40 \pm 7$  лет). Кроме того, для сравнения КЖ обследована популяционная группа, респонденты которой могли иметь функциональные нарушения или отдельные симптомы суставной патологии, связанные с возрастными изменениями (90 человек).

По характеру лечения больные распределились на следующие две группы: I – больные, получавшие традиционную терапию (34 больных без тофусов и 48 больных с тофусной формой подагры); II – больные,

получавшие традиционную терапию в комплексе с ПФ (37 больных с тофусной формой подагры).

Все респонденты были разделены в зависимости от возраста на четыре группы: 1) 30–39 лет (n=2); 2) 40–49 (n=30); 3) 50–59 (n=66); 4) 60 лет и старше (n=56).

Оценивали жалобы, анамнез заболевания и жизни, физикальные данные. У всех мужчин оценивали индекс массы тела (ИМТ), рассчитанный по формуле  $m/h^2$ , где  $m$  – масса тела,  $h$  – рост. По общепринятым методикам определяли показатели гемограммы, сывороточные маркеры печени [активность аланин- (АЛТ) и аспартат- (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, уровни общего билирубина и его фракций, общего белка и его фракций, иммуноглобулинов (Ig) А, М и G], уровней холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов (ТГ), глюкозы, МК, С-реактивного белка (СРБ), протеинограмму сыворотки крови и мочи – методом 2D-электрофореза в ПААГ, хромато-масс-спектрометрического анализа.

Концентрацию МК в сыворотке крови определяли с помощью стандартной тестовой системы фирмы «Human» (Германия) с использованием ферментативного колориметрического теста с уриказой.

Эндогенную продукцию оксида азота (NO) определяли по суммарным данным стойких метаболитов ионов  $NO_2+NO_3$  (мкмоль/л) спектрофотометрическим методом.

Определение уровня СРБ проводили иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «Master Plus» (Италия).

Уровень ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Cytelisa Human TNF- $\alpha$  Cytimmune (USA) по стандартной методике.

Энергообразующая активность печени оценивалась определением АТФ, АДФ, АМФ хроматографическим методом на газо-жидкостном хроматографе «LKB» (Швеция) с последующим спектрофотометрированием на СФ «Beckman»

Психологическое обследование проводили у больных по данным клинического и психометрического обследования. Тестирование включало методики «Индекс жизненного стиля», исследование КЖ по шкале SF-36.

Инструментальная диагностика включала ультразвуковое исследование печени и билиарного тракта на аппарате «Aloka-SSD 630". Для выявления структурных признаков фиброза ткани печени выполнялась ультразвуковая эластометрия печени на аппарате «Фиброскан» (Echosens, Франция).

Для определения и оценки тяжести клинического течения подагры были выбраны следующие критерии: число воспалённых суставов, имеющих визуальные признаки воспалительных изменений. Характерный признак вовлечения суставов – снизу вверх, то есть классическое поражение I плюснефалангового сустава стоп, голеностопных, коленных суставов, суставов кистей и рук; согласно протоколу обследования, у всех больных определяли количество видимых тофусов, их локализацию; анализ

выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по 100-миллиметровой шкале в динамике лечения.

**Статистическую обработку результатов** клинических наблюдений и лабораторных исследований проводили на персональном компьютере с использованием электронных таблиц MS Excel и пакетов прикладных программ Statistica for Windows v.6,0 (Боровиков В. П., Боровиков И. П., 1997), InStat, Биостат (Гланц С., 1999). Белки-биомаркеры по результатам жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC/MS) были иерархически сгруппированы в программе TagIdent (ExPASy®) для идентификации потенциальных белков, соответствующих отношениям вес/заряд, по молекулярным массам ( $\pm 1\%$ ) каждого белка. Иерархическая кластеризация и статистический анализ выполнялись с использованием программного обеспечения EpiInfo™ версии 6.0.

В третьей главе диссертации **«Оценка качества жизни больных подагрой»** подробно описаны результаты изучения КЖ больных подагрой в зависимости от формы заболевания. Средние показатели КЖ при подагре уступали ( $p < 0,05$ ) популяционному контролю. Так, по шкалам физического функционирования, ролевого физического функционирования, интенсивности боли и общего состояния здоровья показатели КЖ были на 6–16 баллов ниже, чем в популяции. Это свидетельствовало о том, что подагра существенно ограничивает физическую активность больных, способность переносить физические нагрузки и выполнять повседневные действия, снижает у пациентов сопротивляемость к болезни. Средние стандартизованные показатели жизнеспособности ( $46,86 \pm 3,8$ ,  $p < 0,05$ ) и социального функционирования ( $43,31 \pm 3,21$ ,  $p > 0,05$ ) также были ниже популяционных и свидетельствовали об ограничении жизненной активности и уровня социальных контактов.

При проведении сравнительного анализа в группах больных подагрой при наличии тофусов и без них выявлено, что больные с тофусами имеют более выраженные изменения. Так, показатель физического функционирования у больных с тофусами на 12% ниже, интенсивность боли была выше на 56%, общее состояние здоровья также ниже на 31% аналогичных показателей в группе без тофусов.

В четвертой главе **«Характеристика метаболических сдвигов и анализ протеомного профиля у больных подагрой»** проведен анализ МС в зависимости от возраста больных и формы заболевания, изучен цитокиновый, липидный и протеомный профиль исследуемых больных.

При анализе зависимости частоты встречаемости МС у больных подагрой выявлено, что он встречается у 50% больных в возрасте 30–39 лет. В возрастной группе 40–49 лет он выявлен у 21 больного (70%), в группе 50–59 лет – у 45 больных (68%) и в группе >60 лет – у 41 больного (73%).

В среднем в нашем исследовании, включавшем 154 больных подагрой, МС диагностирован у 70,1% ( $n = 108$ ) пациентов с подагрой.

Были изучены основные показатели коагулограммы. При исследовании некоторых показателей гемостаза у больных подагрой обеих групп



была обнаружена умеренная гиперфибриногенемия и тенденция к повышению протромбинового индекса. Более выраженное изменение претерпело частичное тромбопластиновое время (ЧТПВ), которое повышалось в крови больных подагрой без тофусов до  $29,25 \pm 0,43$  сек., при контрольном значении  $25,33 \pm 0,51$  сек., при тофусной подагре – до  $39,85 \pm 1,39$  сек. ( $P < 0,05$ ).

Содержание тромбоцитов периферической крови менее  $150 \times 10^9/\text{л}$  (80,8%), тромбопоэтина и АЧТВ выше 35 пг/мл (сек.) обладало высокой точностью в разграничении формы подагры.

И о главном метаболическом показателе – МК. Выявлено, что у всех больных подагрой независимо от клинического течения уровень МК был повышен. Полученные нами результаты указывают на достоверную разницу в показателях гиперурикемии у больных с тофусной формой подагры (повышение более чем в 2 раза) по сравнению с контролем.

Для характеристики МС мы определяли содержание макроэргических фосфатов в крови больных подагрой в зависимости от тяжести клинического течения заболевания. Так, у больных с тофусами содержание АТФ было снижено на 42%, а у больных без тофусов – на 26,7% по сравнению с контрольной группой. При этом у больных с тофусами (группа 2) содержание АТФ было ниже на 43,8% по сравнению с 1-й группой.

Уровень АДФ в эритроцитах крови больных подагрой 1- и 2-й групп также был снижен соответственно на 21,6% и 26,7%.

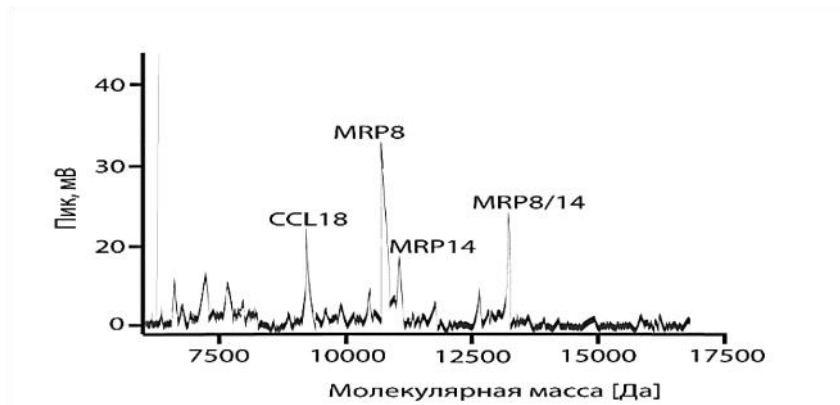
Содержание АМФ в эритроцитах крови у больных подагрой, напротив, было увеличено по сравнению со здоровыми лицами. Так, уровень АМФ у больных 1- и 2-й групп превышал показатель контрольной группы соответственно на 19,3% и 51,2%.

Содержание АМФ у больных 2-й группы в 1,3 раза превышало таковой показатель у больных 1-й группы. Отношение АТФ/АДФ было снижено на 5% у больных без тофусов и на 43,3% у больных 2-й группы по сравнению с группой контроля. Коэффициент  $\text{АДФ} \times \text{АМФ} / \text{АТФ}$  превышал контрольный показатель на 21,3% у больных 1-й группы и в 2,6 раза у больных 2-й группы.

Таким образом, выявленные сдвиги служат фоном для развития МС при подагре. Результаты проведенного нами анализа эволюции приоритетов в определении критериев МС свидетельствуют о том, что прежние рекомендации опирались в основном на общие симптомы нарушения углеводного и жирового обмена. Они наиболее доступны в практическом здравоохранении. Однако проблема состоит в том, что к моменту появления клинических признаков МС профилактические возможности медицины уже значительно ограничены. Всё это указывает на высокую ассоциативность метаболических сдвигов с подагрой.

Для оптимизации протокола протеомного исследования было решено провести масс-спектрометрический анализ субпопуляций белков у 10 обследуемых с наибольшим ( $>50$  пг/мл) и 10 обследуемых с наименьшим ( $<10$  пг/мл) титром IL-8. Профили экспрессии белков по результатам масс-спектрометрии содержат четко различимые разделенные субпопуляции

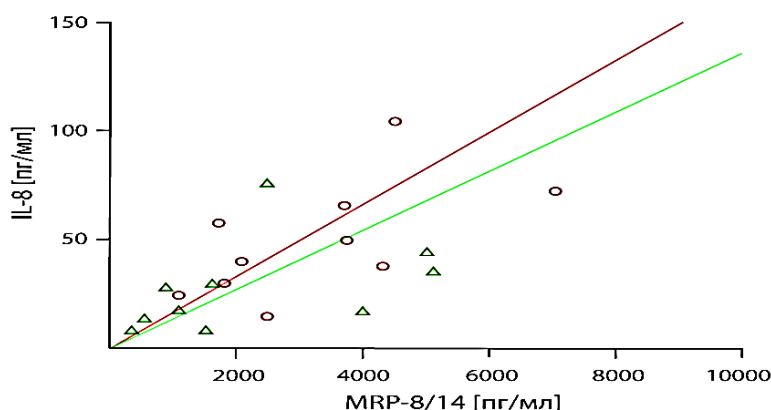
потенциальных белков, дифференциально экспрессированные между 10 пациентами с низким (<10 пг/мл) и 10 с высоким (>50 пг/мл) уровнем экспрессии IL-8.



**Рис. 1. Соответствие масс-спектрометрических пиков белкам MRP8, MRP14 и MRP8/14 после профилирования кандидатных маркеров по системе TagIdent**

Среди 486 потенциальных биомаркерных белков, ответственных за адгезию и миграцию клеток воспаления и участвующих в развитии иммунного ответа, по результатам автоматизированного сличения белковых молекул с базой TagIdent наибольшая экспрессия отмечалась у калгранулина А S100A8 – миелоид-ассоциированного белка-8 (MRP-8) (10,8 кДа) и калгранулина В S100A9 – миелоид-ассоциированного белка-14 (MRP-14) (13,2 кДа), образующих единый гетеродимер (24,0 кДа), также известный как калпротектин (рис. 1).

Помимо гетеродимерного белка MRP8/MRP14, повышение IL-8 также коррелировало с хроматографическими пиками белков в диапазоне 12692–12698 Да — катепсин В, хромогранин А (CMGA), фибронектин тип 3 (FNDC5), калликреин-пептидаза 8 (KLK8), амилоид А4 (SAA4), трансформирующий фактор роста β (TGFβ), однако величина их экспрессии была минимум в 22 раза ниже указанного выше гетеродимера MRP8/MRP14. Белковый гетеродимерный комплекс MRP8/MRP14 показал четкую положительную связь с титром циркулирующего IL-8 ( $p = 0,009$ ) (рис. 2).



**Рис. 2. Повышение уровня MRP8/14 коррелирует с титром IL-8 у больных тофусной подагрой (кружочки) и у обследуемых с бессимптомной гиперурикемией (треугольники)**

При этом длительность заболевания подагрой и наличие тофусов положительно коррелировали с соотношением IL-8 к MRP8/MRP14 ( $p=0,041$ ). В обеих исследуемых группах уровень МК показал слабую корреляционную связь с высоким титром MRP8/MRP14 или IL-8 ( $p=0,084$ ), что соотносится с различной выраженностью клинических проявлений подагры и коморбидной патологии при переменном уровне МК в сыворотке крови.

MRP8/14 имеет положительную корреляцию с повышенным индексом атерогенности (ОХС-ЛПВП)/(ЛПВП). Проведенные исследования путем анализа группы провоспалительных цитокинов и циркулирующего протеома в сыворотке крови показали наличие таргетных биомаркеров у больных подагрическим артритом.

**Исследование протеома мочи больных подагрой.** В результате хромато-масс-спектрометрического анализа всех образцов мочи у лиц контрольной группы ( $n=20$ ) было идентифицировано 224 различных белка (по номенклатуре UniProtKB). Так как белки экспрессируются в различных тканях, из которых они попадают в кровь и затем в мочу, необходимо было определить тканевую принадлежность этого набора белков. Из базы данных TiGER были извлечены данные о соответствии между регистрируемыми белками и тканями на основании содержащейся в данной базе информации о тканеспецифической экспрессии генов для различных тканей человека. Анализ данных показал, что из общего числа идентифицированных белков в настоящее время тканевая принадлежность известна для 124 (рис. 3).

Оказалось, что белки, присутствующие в моче, представляют почти все ткани. Наибольшая их часть экспрессируется в печени (32), почках (17), клетками крови (13), наименьшая (по 1 белку) – в легких, тонкой кишке и тимусе.

При подагре в моче больных в результате масс-спектрометрического анализа всех образцов было идентифицировано 195 различных белков (по номенклатуре UniProtKB).

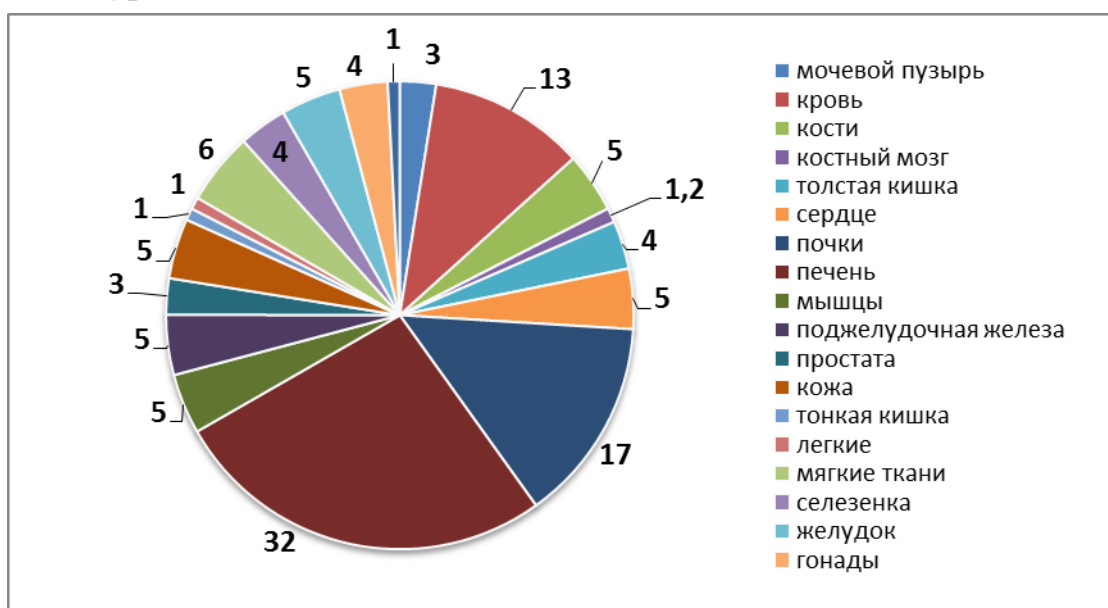


Рис. 3. Тканевая представленность белков по базе данных TiGER



Таким образом, были идентифицированы белки, которые демонстрируют ассоциативную связь с функциями выделительной системы. Эти протеины также показывают чувствительность к патологическому воздействию, что подтверждается корреляцией встречаемости этих белков в образцах, собранных у больных подагрой.

В пятой главе «Состояние иммунного статуса при подагре» приведены результаты нарушений иммунного статуса, которые наблюдались у всех больных подагрой: снижалась функциональная активность фагоцитарных клеток, уменьшался уровень CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и IgG. Мы считаем, что снижение абсолютного содержания лимфоцитов, а также CD3, CD4, субпопуляций лимфоидных клеток при стабильном содержании CD8<sup>+</sup> может быть расценено как признаки функциональной количественной недостаточности Т-системы иммунитета. Анализ уровня иммунорегуляторного индекса (ИРИ) выявил тенденцию к повышению его значений в группе с гиперурикемией. Так, значение ИРИ в контрольной группе составило 1,60±0,13, при бестофусной подагре он достигал 2,0±0,11, при тофусной форме подагры составил 2,1±0,1.

В условиях подагры происходит заметный прирост клеток, несущих рецептор CD16<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup>. Так, если при бестофусной форме показатели CD16<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> превышают контрольные значения соответственно в 1,8 и 3,6 раза, то при тофусной форме – в 2,03 и 4,9 раза.

Видимо, дефицит Т-клеточной популяции в крови больных подагрой обусловлен их усиленным разрушением за счет натуральных киллерных клеток или за счет их апоптической гибели. При этом количество иммуноглобулинов А, G и М в плазме крови существенно повышалось.

**Таблица 1**

**Цитокиновый профиль исследуемых групп по данным иммуноферментного анализа**

Показатель, пг/мл	Больные тофусной подагрой (n=85)	Пациенты с бессимптомной гиперурикемией (n=14)	Р
IL-1β	2,92 ± 0,81	2,21 ± 0,45	0,0154
TNF-α	4,34 ± 2,84	1,92 ± 1,10	0,0972
IL-2	4,73 ± 1,77	3,45 ± 0,89	0,0861
IL-4	1,38 ± 0,53	1,36 ± 0,40	0,0028
IL-6	4,92 ± 2,26	3,75 ± 0,53	0,0142
IL-8	38,08 ± 9,82	17,18 ± 5,61	0,0002
IL-10	11,21 ± 2,18	6,45 ± 0,61	0,0078
IL-20	7,50 ± 4,61	4,37 ± 0,75	0,0870
IL-23	45.5± 4,01	99,8± 7,64	0,0024

Известно, что в формировании иммуновоспалительного ответа большое значение отводится провоспалительным цитокинам (табл. 1). В сравнении с обследуемыми с бессимптомной гиперурикемией у пациентов в межприступный период подагры существенно увеличивается продукция ключевых провоспалительных цитокинов IL-8, IL-10.

Известно, что в условиях гиперурикемии усиливается выработка цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. В нашем исследовании уровень ФНО- $\alpha$  в группе с подагрой составил  $3,34 \pm 2,84$  пг/мл.

Избыточная продукция метаболитов NOx в группе больных МС рассматривается нами как защитный механизм, направленный на подавление активности провоспалительного цитокина – ФНО- $\alpha$ , уровень которого у больных подагрой в 2,26 раза превышал значения группы контроля.

Также отсутствовала положительная коррелятивная связь между повышенным уровнем циркулирующего IL-8 и острофазных показателей воспаления – СРБ и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) ( $p=0,012$ ). Результаты по титрам IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-20 варьировали в широких пределах и превышали установленный доверительный интервал, по-видимому, вследствие малой выборки объектов иммунологического исследования и отсутствия прогностически значимой тенденции показателей.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между количеством пораженных суставов и уровнем TNF- $\alpha$  в сыворотке крови (коэффициент корреляции 0,42,  $p<0,05$ ), а также взаимосвязь интенсивности болевого синдрома, оцениваемого с помощью ВАШ с содержанием IL-10, IL-20 и IL-23 (коэффициенты корреляции от 0,33 до 0,48,  $p<0,05$ ).

В шестой главе **«Патогенетическая роль печени в развитии подагры»** приведены клинические признаки поражения печени и билиарного тракта, которые выявлены у 40% обследованных из 1-й группы (бестофусная форма подагры), у 85% из 2-й группы. Симптомы абдоминальной боли и билиарной дисфункции отмечались у 30% обследованных. Для билиарной дисфункции при подагре были характерны горечь во рту, рецидивирующие боли в подреберьях, тошнота, метеоризм, диарея, связанные с употреблением жирной и жареной пищи.

Нами прежде всего были изучены некоторые биохимические показатели крови, отражающие функциональное состояние печени у больных подагрой.

При подагре без тофусов содержание в крови общих липидов (ОЛ) имеет тенденцию к повышению, содержание холестерина (ХС) и особенно ТГ повышается на 20% и на 37,7% по сравнению с таковыми контрольной группы. В 24 % случаев с тофусной формой подагры при нормальном уровне холестерина крови наблюдались изменения соотношения липопротеидов в пользу преобладания ЛПНП и ЛПОНП. Уровень ОЛ не претерпевает статистически значимых изменений. По мере повышения активности патологического процесса (появление тофусов) данная тенденция прогрессирует и прирост содержания ХС, ОЛ и ТГ составляет соответственно 40,0%, 28,1% и 73,6%.

Возрастной диморфизм гипертриглицеридемии у больных подагрой подтверждался обратной корреляционной связью сывороточного уровня ТГ с возрастом на момент обследования ( $r=-0,20$ ,  $p=0,0083$ ) (табл. 2).

Обнаруженная гиперхолестеринемия у больных с тофусной формой подагры в сравнении с показателями больных без тофусов ассоциировалась с более выраженной дислипидемией и атерогенной триглицеридемией, что в свою очередь указывало на глубину метаболических сдвигов.

Анализ состояния липидного спектра крови выявил тенденцию к повышению уровня атерогенных липидов в группе с гиперурикемией. Обнаруженная гиперхолестеринемия у больных с тофусной формой подагры в сравнении с показателями больных без подагрического артрита ассоциировалась с более выраженной дислипидемией и атерогенной триглицеридемией ( $p=0,008$ ). Нами были выявлены прямые корреляционные связи средней силы между МК и ОХС ( $r=0,346594$ ,  $p=0,000021$ ), ТГ ( $r=0,367424$ ,  $p=0,000006$ ), ХС ЛПНП ( $r=0,231299$ ,  $p=0,005445$ ).

В то же время содержание в крови обследуемых больных общих фосфолипидов (ОФЛ) также претерпевает сдвиги. При этом по мере повышения активности патологического процесса наблюдается снижение содержания этого важного для построения биологических мембран субстрата. Так, содержание ОФЛ при бестофусной форме подагры снижается лишь на 6,5% ( $P>0,05$ ), во 2-й группе – на 32,6%.

**Таблица 2**

**Показатели липидного профиля в сыворотке крови у больных подагрой**

№	Показатель	Контрольная группа	Больные подагрой	
			без тофусов	с тофусами
1	ХС, ммоль/л	4,94 ± 0,02	5,90 ± 0,16*	6,92 ± 0,16*, **
2	ЛПНП, мг/дл	2,90 ± 0,019	3,89 ± 0,18*	5,02 ± 0,16*, **
3	ЛПВП, мг/дл	1,55 ± 0,05	1,34 ± 0,04*	1,06 ± 0,02*, **
4	ЛПОНП, мг/дл	0,48 ± 0,01	0,66 ± 0,02*	0,84 ± 0,02*, **
5	ТГ, ммоль/л	1,06 ± 0,003	1,46 ± 0,003*	1,84 ± 0,05*, **
6	ОЛ, г/л	3,59±0,25	4,05±0,34	4,60±0,16*
7	ФЛ, ммоль/л	7,60±0,50	7,11±0,41	5,12±0,15*, **
8	ХЛ/ФЛ	0,32±0,01	0,42±0,03*	0,86±0,05*, **
9	Коэффициент атерогенности	2,18 ± 0,020	3,39 ± 0,024*	5,52 ± 0,29*, **

Примечание: различия достоверны ( $p < 0,05$ ), \* – по сравнению с показателями контрольной группы; \*\* – между показателями больных без тофусов и с тофусами( $p < 0,05$ ).

Печень ответственна за осуществление детоксикационной функции. В связи с этим очередной нашей задачей стало определение уровня эндотоксемии у больных подагрой. Накопление в крови продуктов обмена веществ, пластических субстратов, биологически активных веществ, продуктов распада клеток, аномальных форм белков, несомненно, приводит к интоксикации организма.

Роль гаптоглобина (Hr) в организме не исчерпывается функцией переносчика гемоглобина. Так, Snellmann и Sylven обнаружили, что Hr уменьшает процесс деструкции, участвует не только в процессах репарации соединительной ткани, но и в дезинтоксикации продуктов распада. Снижение его содержания свидетельствует об ослаблении процессов детоксикации.

**Таблица 3**

**Показатели эндотоксемии в крови больных подагрой**

Исследуемая группа		Гаптоглобин, г/л	СМП, мг/мл	ВН и СММ, ед.	Олигопептиды, ед.
Подагра	Без тофусов	3,15±0,21*	2,05±0,16*	38,4±3,3*	1,67±0,14*
	С тофусами	2,35±0,21*	3,20±0,21*	54,24±4,22	1,46±0,19*
Контроль		3,83±0,22	0,44±0,02	11,6±0,4	0,68±0,05

Примечание. \* – Достоверность различий ( $P < 0,05$ ) с соответствующим показателем к контролю.

Содержание Hr при подагре без тофусов снижается на 17,8%, составляя 82,2% от контрольного значения (табл. 3). Во 2-й группе больных этот показатель составляет 29% (71% от контрольного значения).

Как видно из табл. 3, другие показатели эндотоксемии, такие как концентрация СМП, ВН и СММ и олигопептидов, у больных 1-й группы превышает значение контроля соответственно в 5,0 раз, 2,33 раза и 1,33 раза, во 2-й группе – соответственно в 8,54 раза, 4,0 раза и 3,5 раза. Следовательно, в условиях повреждения печени наблюдаются явные признаки эндотоксемии, степень которой находится в прямой зависимости от активности патологического процесса.

Гепатопатии клинически протекали бессимптомно и выявлялись в ходе целенаправленного исследования. Параллельно выявленным биохимическим сдвигам с помощью инструментальных методов исследования констатированы функциональные и структурные изменения печени.

У 23% больных основной группы методом ультразвуковой эластометрии выявлены различной степени признаки фиброза печени, в то же время в группе сравнения фиброз диагностирован в 11% случаев.

Анализ данных УЗИ показал, что только у 12% обследованного контингента не было обнаружено патологических изменений печени, что достоверно отличается ( $P < 0,001$ ) от аналогичного обследования в группе сравнения, где изменения выявлены лишь у 5%.

Камни желчного пузыря обнаружены у 50% больных подагрой (в группе сравнения у 7% ( $P < 0,001$ )).

Таким образом, поражение функций печени при подагре проявляется изменениями показателей эндотоксемии и липидного профиля, что находит подтверждение в результатах инструментальных методов исследований.

В седьмой главе диссертации «Эффективность применения гепатопротекторов и эфферентных методов в комплексном лечении подагры» представлены результаты оценки эффективности применения гепатопротекторов и лечения ПФ у больных хронической подагрой. В настоящем исследовании изучено влияние гепатопротектора «Л'эсфаль» на состояние печени у 30 больных хронической подагрой. На фоне лечения препаратом обнаружена положительная динамика клинических признаков жирового гепатоза (ЖГ): диспептический синдром уменьшился у 93,4% больных, астеновегетативный синдром – у 76,5%, гепатомегалия – у 83,4% больных, а также отмечалось уменьшение болей в правом подреберье.

Анализ динамики биохимических показателей печени у больных подагрой с ЖГ выявил следующие изменения. У всех обследованных до лечения отмечалось повышение показателей АЛТ в 3,7 раза ( $p < 0,001$ ) и АСТ в 4,8 раза ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало об имеющемся у пациентов синдроме цитолиза умеренной степени активности. Повышение уровня общего билирубина в 2 раза изначально определялось у 17 (56,7%) пациентов и соответствовало  $34,42 \pm 2,11$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Активность ферментов холестаза – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) была повышена в 2 и 1,4 раза и соответствовала  $3,1 \pm 0,25$  ммоль/ч.л ( $p < 0,001$ ) и  $6,1 \pm 1,2$  ммоль/ч.л ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у обследуемых больных подагрой отмечалось наличие умеренно выраженного холестатического и воспалительного синдромов.

**Таблица 4**

**Динамика биохимических показателей печени у больных подагрой с признаками жирового гепатоза**

Показатель	Здоровые	До лечения	После лечения
АЛТ, ммоль/ч.л	$0,47 \pm 0,04$	$1,74 \pm 0,06^*$	$0,49 \pm 0,02^{**}$
АСТ, ммоль/ч.л	$0,38 \pm 0,06$	$1,84 \pm 0,08^*$	$0,42 \pm 0,01^{**}$
ЩФ, ммоль/ч.л	$1,51 \pm 0,20$	$3,1 \pm 0,25^*$	$1,7 \pm 0,24^{**}$
Общий билирубин, мкмоль/л	$16,95 \pm 1,2$	$34,42 \pm 2,11^*$	$20,16 \pm 2,09^{**}$
Альбумин, г/л	$56,7 \pm 3,8$	$47,5 \pm 5,1^*$	$55,2 \pm 6,64^*$
$\gamma$ -Глобулин, г/л	$13,79 \pm 0,93$	$22,3 \pm 2,8^*$	$14,4 \pm 2,1^*$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,12 \pm 0,09$	$7,5 \pm 0,14^*$	$6,3 \pm 0,18$
Тимоловая проба, ед.	$2,0 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,5^*$	$2,8 \pm 0,2^{**}$

Примечание: \* – достоверная разница между показателями группы здоровых пациентов и до лечения; \*\* достоверная разница между показателями исследуемой группы до и после лечения.

Как видно из табл. 4, в результате применения препарата «Л'эсфаль» отмечалось достоверное снижение активности ферментов (АЛТ, АСТ), ЩФ, общего билирубина, общего ХС и тимоловой пробы, что подтверждает выраженное гепатопротективное действие препарата.

Гепатопротекторы у больных подагрой способствовали уменьшению уровня МК в крови в 2-3 раза, что указывает на целесообразность их применения в комплексной терапии при данном заболевании.

В процессе клинического исследования нами было изучено изменение концентрации МК в плазме крови в ходе курса ПФ, а также оценено влияние ПФ на показатели, характеризующие функцию печени и динамику болевого синдрома.

Больным 1-й группы (тофусная форма подагры) на фоне патогенетической терапии проводили ПФ через день – всего 3 процедуры. Больные 2-й группы получали только идентичные препараты, но без ПФ. Клинико-лабораторная оценка состояния больных обеих групп проводилась в конце курса общей терапии – через 1, 3, 6 месяцев от начала стационарного лечения.

Суставной индекс, состоящий из метрических показателей пораженных суставов при тофусной форме подагры, в динамике лечения уменьшился в группе ПФ на 36,4%, а в контрольной группе больных подагрой на 16,2%; число воспаленных суставов во 2-й группе стало в среднем на 5,45 меньше, в 1-й группе, получавшей традиционную терапию, – на 1,5 сустава меньше чем в начале терапии.

Что касается кардинального синдрома при подагре – болевого, то во 2-й группе (базисная терапия+ПФ) боль уменьшилась на 60,8%, в 1-й группе – на 24%; показатели СРБ – во 2-й снизились на 18,5%, в 1-й группе – на 10,4%. Показатели СОЭ – во 2-й группе после ПФ уменьшились на 60,7%, в 1-й группе – на 37,6%; ПФ практически не влиял на уровни белка в плазме и в 1 и во 2-й группе, что и ожидалось в процессе проведения процедуры ПФ у больных подагрой.

Уровень МК снижался в обеих группах больных. Следует отметить, что во 2-й группе результаты более стабильные, чем в группе, получавшей базисную терапию.

Полученные результаты подчеркивают достоверную эффективность лечебного ПФ в устранении гиперурикемии в группе больных тофусной формой подагры.

Более выраженные изменения отмечены в показателях эндотоксикоза. Так, уровень Нр повышался во второй группе больных на 37,8%, составляя  $3,24 \pm 0,24$  г/л против исходного значения  $2,35 \pm 0,21$  г/л, в группе сравнения – на 5,2%. Установлено снижение концентрации СМП с  $3,20 \pm 0,21$  мг/мл до  $1,75 \pm 0,11$  мг/мл. Причем значительное уменьшение содержания в крови СМП после курса ПФ имелось у 80% больных и лишь у 20% их величина снижалась незначительно.

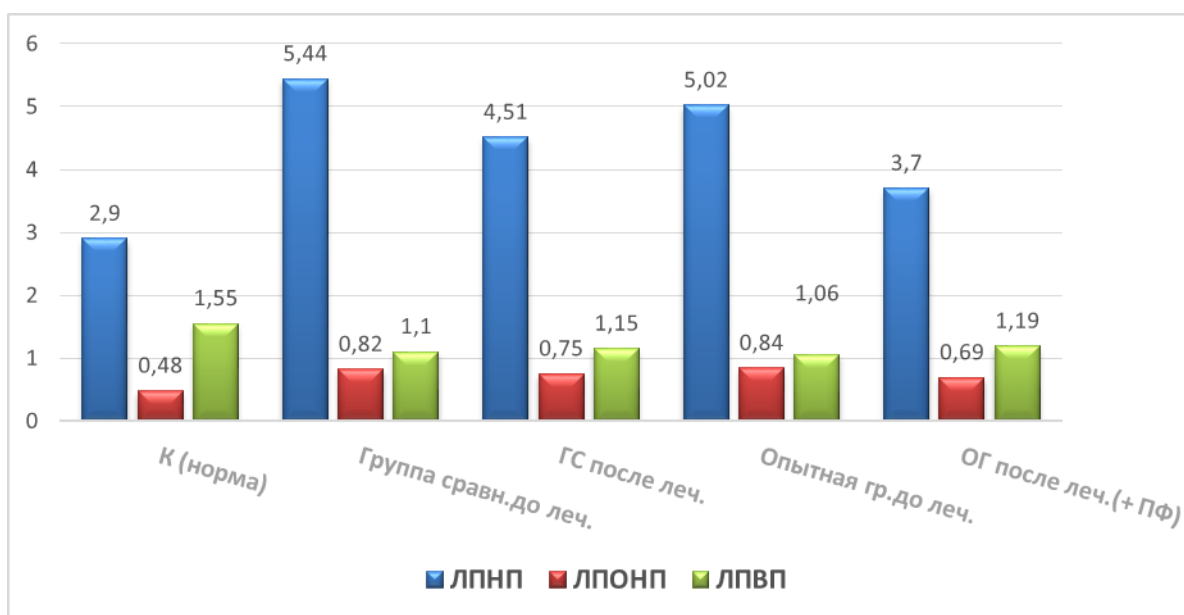
Снижение уровня СМП после курса ПФ служит подтверждением антиэндотоксического действия данного метода эфферентной терапии при подагре. Аналогичная тенденция отмечена и в отношении ВН и СММ и олигопептидов. Однако следует отметить, что полной нормализации исследуемых показателей мы не отмечали.

Активность ферментов АЛТ и АСТ через 1 месяц снижалась соответственно в 2 раза и 1,3 раза. В ходе дальнейшего наблюдения они оставались ниже исходного значения. Аналогичную тенденцию наблюдали в содержании альбумина, ОБ, фибриногена, АЧТВ, тимоловой пробы.

После проведения курса ПФ, через 6 месяцев, у больных подагрой происходило достоверное снижение в крови уровня билирубина в среднем с  $23,80 \pm 1,74$  мкмоль/л до  $17,9 \pm 1,6$  мкмоль/л, т.е. на 24,8%, а также ряда чувствительных биохимических маркеров холестаза. Так, величина ЩФ уменьшилась в среднем с  $565,2 \pm 14,5$  U\L до  $328,8 \pm 15,2$  U\L, причем достоверная положительная динамика имелась у 68% обследованных пациентов. Содержание  $\gamma$ -ГТП в среднем также имело тенденцию к снижению с  $59,9 \pm 1,5$  U\L до  $30,8 \pm 1,4$  U\L.

Анализ липидного спектра крови в динамике лечения у больных тофусной подагрой показал небольшую результативность по нормализации липопротеинов в группе больных, где был применен ПФ (рис. 4).

Как видно из рис. 4, сравнительный анализ эффективности комплексной терапии с применением реинфузионного лечебного ПФ продемонстрировал его большую эффективность по сравнению с традиционной терапией.



**Рис. 4. Сравнительная эффективность лечебных подходов при тофусной подагре через 6 месяцев**

Уровень ЛПНП снизился на 26,0%, ЛПОНП – на 17,9%. В группе сравнения, получавшей традиционную терапию, данные показатели составили 17% и 8,5%. Содержание ЛПВП увеличилось в основной группе на 12,3%, в группе сравнения на 4,5%. Колебания концентрации ХС-ЛПНП происходили синхронно с колебаниями ОХС. Колебания концентрации ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПВП были выражены незначительно.

При анализе влияния ПФ на другие показатели липидного обмена получен идентичный эффект различной степени выраженности.

Ожидаемым эффектом лечения является снижение уровня ХС в организме. Уровень ХС снижался в обеих группах: в основной группе на 19,1%, в группе сравнения – на 10,5%, ТГ – соответственно на 29,4% и 16%. Однако уровень ОЛ и ФЛ в обеих группах изменялся незначительно ( $P > 0,05$ ).

Что касается эффективности по удалению МК, то этот показатель был на 12,9% выше, чем при традиционной терапии той же категории больных.

Для подагры, как болезни дисметаболического генеза, большое значение имеет и нормализация энергообразующей функции. Терапия с использованием ПФ эффективно влияет на энергообразующую функцию печени. Так, содержание АТФ повышается относительно показателя до лечения на 32,9%, при традиционной патогенетической терапии – на 11,2%, АДФ – соответственно на 15,3% и на 5,9%. Уровень АМФ снижается на 22,6% в группе больных, получавшей комплексную терапию, и на 12,2% в группе лиц, получавшей патогенетическую терапию.

Комплексное лечение, включающее ПФ, позволило существенно повысить связанное со здоровьем КЖ пациентов. У больных бестофусной формой подагры, согласно опроснику качества жизни (SF-36), после проведения базисной терапии такой показатель, как общее состояние здоровья (General Health), через 1 месяц терапии достоверно увеличился с  $44,41 \pm 2,03$  до  $69,8 \pm 4,1$ . Через 3 месяца данный показатель составил  $73,3 \pm 6,87$ , через 6 месяцев  $70,6 \pm 6,24$ . У пациентов с тофусной формой подагры данный показатель в группе, получавшей базисную терапию, через 1 месяц повысился с  $39,10 \pm 2,65$  до  $65,5 \pm 4,3$  (т.е. повысился на 65,4%), через 3 месяца он составил  $60,6 \pm 6,8$ , через 6 месяцев  $64,10 \pm 6,9$ . В группе, получавшей комплексную терапию, через 1 месяц он повысился на 90%, через 3 месяца оставался на том же уровне, через 6 месяцев составил  $70,2 \pm 6,5$ .

Общая длительность лечения зависела от того, при какой давности заболевания применялся ПФ. При раннем его применении (первые дни после начала обострения) общая длительность лечения составляла в среднем  $5,6 \pm 1,6$  суток и была достоверно меньше, чем в группе с традиционной терапией ( $14,4 \pm 2,9$  сут.) и в группе с поздним применением ПФ ( $14,3 \pm 2,5$  сут.).

Ситуации, когда положительный эффект достигнут не был, при использовании ПФ отсутствовали. При применении ПФ более выражено и быстро снижались показатели, характеризующие лабораторную активность заболевания: СОЭ, содержание лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, концентрация фибриногена, общего белка, белковых фракций. При этом достоверные и значимые различия наблюдались лишь в изменении уровня тромбоцитов и СОЭ.

Следовательно, анализ результатов исследования позволяет сделать вывод о высокой клинической эффективности метода ПФ в комплексной терапии подагры. Обнаружено его положительное действие при наличии проявлений СЭИ, включая явления внутрипеченочного холестаза. Наблюдается значительное улучшение КЖ больных подагрой после курса



ПФ, сохраняющееся на протяжении нескольких месяцев обследования. При оценке эффективности ПФ у больных подагрой следует руководствоваться как динамикой клинических симптомов, так и показателями эндотоксикоза, СОЭ, СРБ, МК и липидного профиля, показателями КЖ пациентов. Существенным достоинством метода является его экономичность, простота, доступность оборудования и комплектующих. Все сказанное выше свидетельствует в пользу широкого внедрения ПФ в комплексную терапию подагры.

## ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Разработка новых технологий диагностики и лечения подагры с учетом патогенетической роли нарушений функций печени» сделаны следующие выводы.

1. Подагра отрицательно сказывается на КЖ, работоспособности и повседневной активности пациентов. Оценка КЖ позволяет получить подробную информацию о физическом, психологическом и социальном функционировании пациента, что особенно важно при лечении длительно текущих, хронических заболеваний. При подагре отмечены исходно низкие показатели КЖ, не поддающиеся быстрой нормализации на стационарном этапе лечения, особенно у больных с выраженными иммунологическими сдвигами.

2. Тяжесть состояния больного подагрой отражают такие признаки как общее количество пораженных суставов в анамнезе и в момент осмотра, длительность последнего обострения. Тофусы являются поздними признаками болезни и ассоциируются с большим количеством пораженных суставов.

3. Метаболический синдром и связанные с ним обменные нарушения у пациентов следует рассматривать как частую коморбидную патологию, сопутствующую подагре, что в совокупности определяет тяжесть болезни за счет большей выраженности гиперурикемии и подагры.

4. У больных первичной подагрой выявлено существенное увеличение в сыворотке крови ряда цитокинов – IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL2, IL6, IL8, IL10, IL-20 и IL23. Максимальные сдвиги цитокинового профиля зарегистрированы у больных подагрой с тофусами.

5. Анализ протеомного профиля у больных подагрой показал, что среди 486 потенциальных биомаркерных белков сыворотки крови наибольшая экспрессия отмечалась у калгранулина А S100A8 – миелоид-ассоциированного белка-8 (MRP-8) (10,8 кДа) и калгранулина В S100A9 – миелоид-ассоциированного белка-14 (MRP-14), катепсина В, хромогранина А (CMGA), фибронектина типа 3 (FNDC5), калликреин-пептидазы 8 (KLK8), амилоида А4 (SAA4), трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ).

6. Стратегия ведения пациента должна включать скрининг и коррекцию пуринового, липидного, белкового и энергетического обменов для

предотвращения развития патологии печени. Обследование по поводу подагры должно включать не только традиционные методы (определение уровня МК в сыворотке крови, суточного выделения МК), но и высокоэффективную жидкостную хроматографию, масс-спектрометрию и определение гаптоглобина, СМП и олигопептидов, являющихся показателями эндотоксемии.

7. Включение в комплексную терапию больных хронической подагрой с тофусами эфферентных методов лечения оказывает выраженное гипоурикемическое, гиполипидемическое и противовоспалительное действие, что способствует достижению стойкой ремиссии заболевания и повышению качества жизни пациентов.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL BY AWARDING  
SCIENTIFIC DEGREES DSc.27.06. 2017.Med. 30.02 AT  
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**NABIEVA DILDORA ABDUMALIKOVNA**

**THE DEVELOPMENT OF NEW TECHNOLOGIES OF DIAGNOSTICS  
AND TREATMENT OF GOUT TAKING INTO ACCOUNT THE  
PATHOGENETIC ROLE OF DISORDERS OF THE LIVER**

**14.00.05-Internal diseases**

**ABSTRACT OF THE DOCTORAL DISSERTATION (DSc)  
BY MEDICAL SCIENCES**

**Tashkent – 2018**

**The subject of the doctoral dissertation (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan by № B2017.1.DSc/Tib44.**

Doctoral dissertation has been performed at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English) on the web page of the Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and on the information - educational portal «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific adviser:** **Rizamukhamedova Mashkhura Zakirovna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Official opponent:** **Khamraev Abrar Asrorovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Aliakhunova Mavjuda Usupakhunovna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Kayumov Ulugbek Karimovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Leading organization:** **Russian Academy of postgraduate education**

Defense of the dissertation will take place on «\_\_»\_\_\_\_\_ 2018, at\_\_\_\_\_ at the meeting of Scientific Council DSc27.06.2017.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobi street 2. Phone / Fax: (+99871) 150-78-25. E-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru))

Doctoral dissertation can be found in the Information resource center of the Tashkent medical Academy (registered № \_\_\_\_\_). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street 2. Tel / Fax: (+99871) 150-78-14).

Abstract of doctoral thesis was sent out «\_\_»\_\_\_\_\_ 2018  
(Distribution protocol on\_\_ of «\_\_»\_\_\_\_\_ 2018 y.)

**A.G. Gadaev**  
Chairman of the scientific council by award of scientific degrees, honored scientists of RUz, doctor of medical sciences, professor

**B.Kh. Shagzatova**  
Scientific Secretary of the scientific council by award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**A.L. Alavi**  
Chairman of the scientific seminar at the scientific council by award of academic degrees, doctor of medical sciences, professor, academician of the Science Academy of RUz

## **INTRODUCTION (annotation of the doctoral (DSc) dissertation)**

**The urgency and relevance of the dissertation topic.** Gout is the most common inflammatory disease of joints in men: it affects 2-4% of adult male population. Gout is not only one of the topical problems of rheumatology, but also a general medical problem, taking into account the high degree of disability of patients. A number of scientific researchers are being carried out in the world aimed at studying early methods of gout diagnosis, identifying risk factors for the disease, developing effective methods of treatment and measures for disease prevention.

**The purpose of the research work.** Comprehensive study of liver function in the development and progression of gout, clarification of individual links of pathogenesis, objectification of control of the effectiveness of the therapy conducted by studying the clinical and functional features and the relationship of gout, metabolic syndrome and liver pathology.

### **The tasks of research work.**

- To assess the quality of life of patients with gout by the questionnaire data in comparison with the standardized indicators of control population and to identify the relationship with the course of the disease.

- To determine the significance of clinical, laboratory and functional signs for determining the severity of gout.

- To evaluate the severity of MS in patients with gout depending on its form. To study the state of lipid and protein metabolism in this category of patients.

- To determine the affecting factors to the severity of the gout process and level of UA in the blood and urine of patients by the modern diagnostic approaches (high-performance liquid chromatography, mass spectrometry).

- To study the energy-forming and detoxification functions of the liver in gout. To clarify the nature of the relationship of endotoxic liver function disorders in gouty patients with MS.

- To carry out a comparative assessment of the corrective effect of plasmapheresis (PF) and traditional therapy by the main metabolic parameters of blood in patients with gout.

**The object of the research work.** 154 patients with gout at the age of 30 to 77 years who were on inpatient and outpatient treatment at the Republican rheumatological center on the basis of the 1<sup>st</sup> clinic of the Tashkent Medical Academy. The control group consisted of 30 practically healthy volunteers of comparable age and sex.

### **The scientific novelty of the research work is as follows:**

Prove satisfy evidence of the aggravation of hyperuricemia and correspondingly, increase of severity of the course of the disease in the presence of liver pathology in patients with gout.

Presence of the syndrome of endogenous intoxication, associated mainly with the accumulation of toxic compounds of intermediate metabolism in the blood plasma, in patients with gouty arthritis and liver pathology was established.

In order to clinical features refined, a number of new laboratory diagnostic criteria such as protein biomarkers of plasma (calgranulin A S100A8 – myeloid association protein – (MAP-8) and calgranulin B S100A9 – myeloid association protein – 14 (MAP-14) for gout in combination with liver pathology have been identified. Using the high-tech methods - mass spectrometry, high-performance liquid chromatography is determined the role of the liver in the development of gout in general and including its tophus prognostically in unfavorable form.

A comprehensive study of the mechanisms of the interaction of the immune system and biochemical processes taking place at the cellular level, which gives a new, more holistic view of the pathogenesis of gout and allows the development of more effective methods for the prediction, monitoring and treatment of this disease.

The expediency of using hepatoprotectors and efferent methods in the complex treatment of gout patients is substantiated, taking into account the pathogenetic role of the liver.

**Realization of the research results.** On the basis of the research obtained in study of the development of new technologies of diagnosis and treatment of gout, taking into account the pathogenetic role of disorders of liver functions:

**Confirmed** methodical recommendations «Hypouracomic Therapy of Gout» (Conclusion №. 8n-p/98 Ministry of Health of April 30, 2018). These methodological recommendations serve as an early diagnosis of gout and the correct choice of treatment depending on the form of the disease. The expediency of using hepatoprotectors and efferent methods in the complex treatment of gout patients substantiated, taking into account the pathogenic role of the liver.

**Confirmed** methodical recommendations "Preventive Diagnosis and Treatment of Gout" (Conclusion №. 8n-p/99 Ministry of Health of April 30, 2018). In fact, methodical recommendations include diagnostic features of gout with the pathological role of liver distribution in progression and correct treatment according to the liver pathology

The obtained scientific results of the research are implemented in practical healthcare activities, in particular, in the 1<sup>st</sup> clinic of the Tashkent Medical Academy, the Republican Rheumatological Center, 1<sup>st</sup> city clinical hospital named by Ibn Sina and the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Therapy and Medical Rehabilitation (Ministry of Health Decision №.8n-d/84 dated 15 May, 2018). Introduction of the results of the research into clinical practice contributes to the improvement of diagnosis, individual approach to gout therapy, improving the quality of life of patients and preventing adverse outcomes of the disease.

**Approbation of research results.** The results of this research were reported and discussed on 4 international and 6 republican scientific and practical conferences.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of introduction, seven chapters, conclusion, conclusions and practical recommendations and list of references. The volume of the dissertation is 196 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Матчанов С.Х., Нематова Н.А., Пулатова Ш.Б. Ступенчатая терапия ревмоксикамом (мелоксикамом) при остром подагрическом артрите // Журнал теоретической и клинической медицины.-2009.- №2.- С. 44-47.

2. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Ганиева Н.А. Применение левокарнитина (Алмибы) у больных тофусной подагрой // Терапевтический вестник Узбекистана.- 2013.-№ 2.-С. 66.

3. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Клинико функциональные особенности течения тофусной подагре // Журнал теоретической и клинической медицины.- 2016.- №2.-С. 23-27.

4. Набиева Д.А. Клинико диагностические особенности поражения печени при тофусной подагре // Вестник Ташкентской Медицинской Академии, спец выпуск.- 2016.-С. 93-94.

5. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Исакова Э.И. Диагностические и терапевтические аспекты поражения при подагре // Вестник Ташкентской Медицинской Академии.- спец выпуск.-2016.- С. 104-105.

6. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Тошпулатова М.М., Уткурова К.А. Взаимосвязи подагры и патологии печени // Ўзбекистон Терапия Ахборотномаси, Илмий-амалий журнал.- 2017.- №4.- С. 76-80.

7. Набиева Д.А., Тошпулатова М.М. Predictors of development of metabolic disorders in patients with tophaceous gout and asymptomatic hyperuricemia // Бюлетень Ассоциации врачей, илмий-амалий тиббиёт журналы, Узбекистана.- 2017.- №4.- С. 76-83.

8. Ризамухамедова М.З. Набиева Д.А., Махаматхаджаева Х.Б. Подходы к фармакотерапии у больных подагрой // Фармацевтический вестник Узбекистана.-2017.- №4.- С. 40-43.

9. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Стеатогепатоз у больных подагрой и пути его коррекции // Назарий ва клиник тиббиёт.- 2017.- №4.- С. 51-54.

10. Арипов А.Н., Набиева Д.А. Определение протеомных маркеров иммунологического профиля и их связь с метаболическими параметрами у больных подагрой // Клиническая лабораторная диагностика.- 2017.- № 62(8).- С. 485-489.

11. Набиева Д.А., Мухамедова Н.Х. Параллелизм множественных повреждений при неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой и псевдоподагрой // Ўзбекистон тиббиёт журналы.-2017.- №6.- С. 83-87.

12. Nabiyeva D.A. Quality of life of gouty patients // European journal of researchs.- №5(5).-2017.- P. 24.

13. Nabiyeva D.A. Dyslipidaemia and Cytokine Profile in patients wioth

Gout: the role of IL-6, IL-18 and hyperuricemia in the development of metabolic disorders // Journal of Advances in Medicine and Medical research.- 2017.- № (23.12.) .- 1-10.

14. Набиева Д.А. Ризамухамедова М.З., Ганиева Н.А. Изучение эффективности плазмафереза у больных тофусной подагрой // Терапевтический вестник Узбекистана.- № 4.-2015.- С.93-96.

### **II бўлим (II часть; II part)**

15. Набиева Д.А. Современные подходы к диагностике тофусной подагрой // «Ахолининг касаллиги кўрсаткичларига таъсир қилувчи хатарли омиллар ва уларни олдини олишда долзарб масалалар» илмий амалий конференция.- 2014, 15 ноябрь.- С. 68-72.

16. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Курбанова Ш.Р. Плазмаферез в комплексной терапии подагры // «Проблемы современной ревматологии» материалы конференции.- 22-23 апреля 2015.- С. 105-108.

17. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Курбанова Ш.Р. К метаболическим сдвигам у больных подагрой // «Проблемы современной ревматологии» материалы конференции.- 22-23 апреля 2015.- С. 84-87.

18. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М. Характеристика метаболических сдвигов у больных подагрой // «Лечебное дело» Москва, Россия.- 2016.- №1.- С.52-55.

19. Набиева Д.А. Патология гепатобилиарной системы и подагра // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. Вопросы организации и информатизации здравоохранения Минск.- 2016.- С. 240-243.

20. Неъматова Н.А., Набиева Д.А., Сагатова Д.Р. Терапия долаком (кеторолака трометамин) при остром подагрическом артрите // Врач-аспирант. Журнал научно-практический.- Выпуск 2(39) .- С. 91-95.

21. Набиева Д.А. Взаимосвязи гиперурикемии и гиперлипидемии у мужчин первичной подагрой // Научный журнал молодая наука «Juvenis scientia» Санкт Петербург.- 2016.-№ 1.-С. 27-29.

22. Набиева Д.А. Патология гепатобилиарной системы и подагра // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов, Республика Беларусь.- 26-27 мая 2016 Минск.-С.240-243.

23. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Подагра билан оғриган беморларда пархез таомларини қўллаш // Соғлом пархез овқатланишинг долзарб муаммолари. Илмий мақолалар тўплами, Тошкент.-2017.- С. 138-141.

24. Набиева Д.А., Неъматова Н.А., Ризамухамедова М.З., Пулатова Ш.Б. Дисметаболический сдвиги у больных подагрой // 5-съезд Ревматологов России.-2009 .-С.79.

25. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Сагатова Д.Р. Подагрик артрит хуружида долак (кеторолакнинг) самарадорлиги // «Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях внутренних органов». Научно-практическая конференция. Ташкент.- 2009.- С.106.



26. Ризамухамедова М.З, Набиева Д.А., Джураева Э.Р., Сагатова Д.Р., Неъматова Н.А. «Мизадж» подагры с точки зрения Ибн Сино // Великое наследие Ибн Сино и Современная Медицина (тезисы научно-практической конференции) С. 110.

27. Арипов А.Н., Набиева Д.А. Биомаркеры и алгоритм лабораторной диагностики ревматических заболеваний // «Метаболический синдром: патогенез, диагностика и лечение» тезисы Республиканской научно-практической конференции.- 2011.- С.184.

28. Набиева Д.А. Лабораторная диагностика острофазового ответа при артритах // Метаболический синдром: патогенез, диагностика и лечение» тезисы Республиканской научно-практической конференции.- 2011.- С.184.

29. Набиева Д.А., Неъматова Н.А., Джураева Э.Р., Матчанов С.Х., Зияева Ф.К. Факторы риска кардиоваскулярной патологии при подагре // VII Всероссийская конференция ревматологов в реальной клинической практике (сборник материалов конференции) Владимир. -2012.- С.35.

30. Набиева Д.А., Миклиева З.М., Мирхамидов М.В., Дадаханов Н.Э. Скорость клубочковой фильтрации у больных тофусной подагрой и нефролитиазом.// Терапевтический вестник Узбекистана.- 2013.- №4.-С.197.

31. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Курбанова Ш.Р., Миклиев З.А., Ганиева Н.А.

Подаграли беморларни Ибн Сино буйича ташхислаш ва даволаш тамойилларининг диагностик ва терапевтик ахамияти // Ибн Сино таълимоти фан тараккиётида 7 Халқаро Ибн Сино уқишлари, Бухоро.- 2013.- С.83.

32. Набиева Д.А. Подагра и метаболический синдром // «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решение» научно-практической конференция.-2013.-С.76-77.

33. Набиева Д.А. Изменения аминокислотного спектра плазмы у больных подагрой // Терапевтический вестник Узбекистана.-2014, № 4.- С. 170.

34. Набиева Д.А., Сагатова Д.Р., Курбанова Ш.Р., Матчонов С.Х. Подагра касаллигида метаболик синдромни турли компонентларини ўзаро боғлиқлиги // Терапевтический вестник Узбекистана.-2014.-№ 4.- С. 170.

35. Набиева Д.А., Сагатова Д.Р., Курбанова Ш.Р., Матчонов С.Х. Эффективность применения тутукона у больных подагрической нефропатией // Терапевтический вестник Узбекистана.- 2014.- № 4.-С. 165.

36. Набиева Д.А., Курбонова Ш.Р. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с подагрой // Терапевтический вестник Узбекистана.- 2015.- № 3.- С.123.

37. Набиева Д.А. Взаимосвязь клинических проявлений метаболического синдрома при подагре // Терапевтический вестник Узбекистана № 3.-2015.-С.123.

38. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Курбонова Ш.Р. Клиническая характеристика подагры и ее влияние на трудоспособность и производительность труда //«Ўзбекистон республикаси ишловчи ахалисининг саломатлигини сақлаш» III илмий амалий анжумани.-2015.-

C.113-114.

39. Набиева Д.А., Бойсунов У. Гастропатии вызванные НПВП у ревматологических больных // Ўзбекистон ревматологларининг 1 съезди.-2016.-С.173.

40. Набиева Д.А. Оценка эффективности урсодезоксихолиевой кислоты у больных с гепатозом печени при подагре // Материалы I съезда ревматологов Узбекистана «Ревматологическая служба вчера, сегодня, завтра» Ташкент.-2016.-С.244.

41. Nabiyeva D.A. Hyperuricemia and markers of inflammation in gout // Материалы I съезда ревматологов Узбекистана «Ревматологическая служба вчера, сегодня, завтра» Ташкент.-2016.- С.245.

42. Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М. Связь коморбидных заболеваний с показателями качества жизни у больных подагрой // V Всероссийский межрегиональный конгресс «Балтийский медицинский форум» 14-15 июня .-2016. Санкт-Петербург.- С. 67-68.

43. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Метоболический синдром в зависимости от характера поражения печени при подагрическом артрите // Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» Сборник тезисов.-2016.- С. 154.

44. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Клинические формы и особенности суставного синдрома при подагре, по данным Республиканского ревматологического центра (РРЦ) Республики Узбекистан // Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» Сборник тезисов.-2016, сентябрь.- С. 196.

45. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Метаболический синдром в зависимости от характера поражения печени при подагрическом артрите // Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» Сборник тезисов.- 2016, сентябрь.- С. 196.

46. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Качество жизни больных подагрой // Тезисы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов»- 25-26 ноября Терапевтический вестник Узбекистана.- № 4.-2016.- С.97-98.

47. Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М. Патология печени у больных подагрой // Тезисы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» 24-25 ноября Терапевтический вестник Узбекистана.- 2017.-№ 3.- С.136-137.

48. Набиева Д.А., Сагатова Д.Р. Коморбидность подагры и патологии печени // Конгресс с международным участием. Дни ревматологии в Санкт Петербурге.- 2017 8-10 октября.-С.171.

49. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Таргетные биомаркеры при метаболических сдвигах у больных подагрой и бессимптомной гиперурикемией // Конгресс с международным участием Дни ревматологии в Санкт Петербурге.-2017 8-10 октября.-С.209.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журналі тахририятида тахрирдан  
ўтказилди (24.05.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 25.05.2018 йил.  
Бичими 60x45 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурлада рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табоғи 4,25. Адади: 100. Буюртма: № 192.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,  
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.