

**OZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA ORTA MAXSUS TALIM
VAZIRLIGI**

OZBEKISTON RESPUBLIKASI SOGLIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

SAMARQAND DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI

Qo'lyozma huquqida

UDK: 616.517-07-092: 616.72-002.77-07

QAHHOROVA SHOHISTA TO'RAQULOVNA

**«Revmatoid artritda buyrak shikastlanishining o'ziga
xos xususiyatlari»**

Mutaxassisligi : 5A 510103 — Ichki kasalliklar

Magistr akademik darajasini olish uchun yozilgan

Dissertatsiya

Ilmiy rahbar:

t.f.n., dotsent, Bekenova G.T.

Ilmiy maslahatchi:

t.f.d., professor, Shodikulova G. Z.

Samarqand-2023

MUNDARIJA

Kirish.....	3
I bob. Revmatoid artrit kasalligining umumiy tavsifi.....	9

1.1. Revmatoid artrit kasalligi va uning ilmiy-nazariy asoslari	9
1.2. Revmatoid artritda buyrak shikastlanishining asosiy turlarini uchrashi	18
I bob boyicha xulosa	23
II bob. Amaliy tadqiqot va uning usullari	24
2.1. Revmatoid artrit bemorlar bilan otkazilgan amaliy tadqiqot.....	24
2.2. Tadqiqot usullari.....	34
III bob. Xususiy tadqiqot natijalari.....	39
3.1. Kasallikning klinik-laborator korsatkichlari va buyrak holati	41
3.2. Revmatoid artritli bemorlarda buyrak shikastlanishining kasallikning faolligi va davomiyligiga bogliqligi.....	46
3.3. Revmatoid artritda buyraklarning klinikagacha bo'lgan shikastlanish belgilari	53
III bob Olingan natijalar muhokamasi va xotima	63
Adabiyotlar ro'yxati	67

Qisqartmalar royxati

ANSA	–	Antineyetrofil sitoplazmatik antitanalar
ARA	–	Amerika revmatologlari assotsiatsiyasi
ATSSP	–	Siklik sitrullinlangan peptidga antitanalar
BA	–	Buyrak amiloidozi
BFY	–	Bogim funksional etishmovchiligi
GKS	–	Glyukokortikosteroid
GN	–	Glomerulonefrit
JSST	–	Jahon sogliqni saqlash tashkiloti
KFT	–	Koptokchalar filtratsiyasi tezligi
MN	–	Membranoz nefrit
MRT	–	Magnit rezonans tomografiya
MT	–	Metotreksat
NYQV	–	Nosteroid yalliglanishga qarshi vositalar
RA	–	Revmatoid artrit
RO	–	Revmatoid omil
SBK	–	Surunkali buyrak kasalligi
CRO	–	S-reaktiv oqsil

SS	–	Siydik sindromi
STIN	–	Surunkali tubulointerstitsial nefrit
UTT	–	Ultratovush tekshiruvi
SMV	–	Sitomegalovirus
SOG	–	Siklooksigenaza
ECHT	–	Eritrotsitlar chokish tezligi
ONO-α	–	Oasma nekroz omili- α

KIRISH

Dissertatsiya mavzusining asoslanishi va uning dolzarbligi.

Revmatoid artrit (RA) — nomalum etiologiyali autoimmun revmatik kasallik bolib, surunkali eroziv artrit va ichki organlarning tizimli shikastlanishi bilan kechadigan kasallik hisoblanadi [19]. RA bilan kasallanishning tarqalishi umumiy aholining taxminan 0,7% ni tashkil qiladi. Har yili aholining taxminan 0,02 %i RA bilan kasallanadi [10].

RA dunyoning barcha mamlakatlarida va barcha iqlimiy-geografik zonalarda 0,5 - 1,3% (0,3 - 1,2%) chastotasi bilan keng tarqalgan. Chet ellik tadqiqotchilar korsatganidek, RA bilan aholining 0,24% dan 1% gacha qismi kasallanadi. [46]. JSST (Jahon sogliqni saqlash tashkiloti) malumotlariga kora, dunyoda 20 milliondan ortiq odam RA kasalligidan aziyat chekmoqda [65].

Turli mualliflar malumotlariga kora RA da buyrak shikastlanishi 35-73 % bemorlarda uchraydi [24; 26; 29]. Bir necha besh yil ichida, bemorlarning taxminan yarmi mehnat qobiliyatini yoqotadi, bunda 70% hollarda esa buyraklar asoratlanadi. RA bilan kasallangan har tortinchi bemorning olimi sababi uremiyadir [24]. Buyrak kasalliklarining turli xil klinik va morfologik formalariga, har xil korinishda kechishiga turli xil faktorlar sabab boladi. Uzoq vaqt immun yalliglanish amiloidoz

rivojlanishiga olib keladi, RA ning immunkompleksli xarakterda kechishi esa glomerulonefrit (GN) va vaskulitlar rivojlanishiga zamin yaratadi. Buyraklarning yatrogen shikastlanishi bu alohida turadigan jarayon bolib, bu glomerulyar yoki interstitsial shikastlanishlar korinishida bolishi mumkin.

Hozirgi vaqtda buyraklarning dorilar tasirida shikastlanishi keng tarqalgan, lekin revmatoid nefropatiyani keltirib chiqarishdagi qoshgan hissasi noaniq, chunki RA ni davolash vaqt otishi bilan ozgarib turadi [18, 52, 62, 72, 81]. Masalan, avval penitsilamin, butsilamin va oltin tuzlari qollanilishi oqibatida membranoz GN asorat sifatida tez tez uchragan, hozir amaliyotda qollanilmaydi.

Dorilardan kelib chiqadigan nefropatiyani kelib chiqishida NYQV larni tasirini organish katta qiziqish uygotadi, chunki yaqin kelajakda bu dori vositalarni qollashni rad etish dargumon. Songgi tadqiqotlarda korsatilgandek, tanlab tasir qiladigan siklooksigenaza-2 ingibitorlaridan qollanganda ham NYQV keltirib chiqargan buyrak shikastlanishi masalasi dolzarbligicha qolganligini korishimiz mumkin. Siklooksigenaza-2 (SOG-2) fermenti nefronning turli qismlarida doimiy sintezlanadi, uning metabolitlari esa glomerulyar va kanalchalar apparatining funksiyalarini bajarishda muhim rol oynaydi [17, 65]. SOG-2 ingibitorlarini birinchi marta qollaganda otkir tubulointerstitsial nefrit va otkir buyrak yetishmovchiligi rivojlanishi mumkinligi allaqachon aniqlangan. [27]. Buyrak shikastlanishining alohida yana bir turi bolib, u RA kasalligi bilan bogliq hisoblanib, subklinik ozgarishlar bilan kechadi [18, 94]. Shunga kora M. Boers revmatoid nefropatiya tushunchasini fanga kiritdi [46]. Muallif bu yerda nospetsifik subklinik shikastlanish borligini va kanalchalar apparatiga hamda glomerulyar qismga tasir qilishini aniqlaydi. Surunkali buyrak kasalligi tashxisini qoyishda subklinik ozgarishlar xarakterli mezonlardan biridir [13]. Oxirgi 10 yillikda olib borilgan ishlarda, koptokchalar filtrasiyasining qanday darajada bolsa ham pasayishi yurak qon tomir asoratlarini kelib chiqish xavfini oshirishini aniqladilar [40, 78, 34], bu esa RA bilan kasallangan bemorlar olimining asosiy sababi hisoblanadi [14,88,16]. Etibor berilsa, RA kasalligida yurak qon tomir patologiyasi umumiy aholidan 10 yil oldin rivojlanadi, ateroskleroz rivojlanishida RA kasalligida surunkali tizimli yalliglanish asosiy rol oynaydi va shu bilan birga surunkali buyrak etishmovchiligi ham oz tasirini otkazadi.

Shunday qilib, RA li bemorlarda kop faktorli buyrak funksiyasining buzilishi, bemorlarning hayot sifatiga va davomiyligiga tasir qilib, subklinik buyrak shikastlanishini organish dolzarb masala ekanligini korsatib beradi.

Muammoni organilganlik darajasi

Zamonaviy tushunchalar nuqtai nazaridan, korgina tadqiqotchilarning takidlashicha, RA bilan ogrigan bemorlarda SBK rivojlanishi va uning namoyon bolishining jiddiyligi asosiy kasallikning davomiyligi va faolliigi, yoshi, arterial gipertenziya (AG) mavjudligi, lipid almashinuvining buzilishi va giperglikemiya bilan belgilanadi [19,22,26].

Siydikning doimiy ishqoriy reaksiyasi, solishtirma ogirlikning pasayishi, mikrogematuriya va abakterial leykotsituriyaning paydo bolishi (har bir korish maydoniga 5-6 dan ortiq) RAda surunkali buyrak shikastlanishidan darak beradi. Korish sohasida 3-5 dan ortiq eritrotsitlar siydikda mavjudligi deyarli har doim buyraklar patologiyasi borligini korsatadi. Bogim sindromi fonida RA bilan ogrigan bemorlarda buyrak etishmovchiligining rivojlanishi bilan anemiya oziga xos klinik korinishlari bilan namoyon boladi: terining oqimtirligi, ehtimol ikterik rang bolishi ham mumkin, nafas qisilishi, yurak urishi, bosh ogrigi, ogir umumiy zaiflik belgilari kuzatilishi mumkin.

RAda buyraklar, birinchi navbatda, asosiy kasallik (buyrakning biriktiruvchi toqima stromasining antigenik agressiyasi) tufayli ham, buyrakning ozi bilan birga keladigan patologiya tufayli ham tasirlanishi mumkin, bu NYQV larning buyraklarga nojoya tasirini keltirib chiqarish uchun qoshimcha shart-sharoitlarni yaratadi [3]. SBK xavf omillari sifatida NYQVlarga kelsak, shuni takidlash kerakki, ibuprofen, nabumeton, naproksen, diklofenakni uzoq muddatli va nazoratsiz qollash proteinuriya bilan kechadigan membranoz nefropatiya xavfining oshishiga olib keladi [24,16]. Qondagi preparatning konsentrasiyasi, qoida tariqasida, preparatning qabul qilingan dozasiga mutanosibdir. Ushbu guruhning aksariyat vakillari plazma oqsillari bilan boglanishning yuqori darajasi bilan ajralib turadi. Bu dorilar asosan buyraklar orqali chiqariladi [12].

Xususan, RA bilan ogrigan bemorlarda qondagi C-reaktiv oqsil (CRO) darajasining oshishi glomerulyar qon tomir endoteliyasining disfunksiyasini keltirib chiqaradi va yalliglanishga qarshi sitokinlarning sintezini qozgatadi. RA bilan

kasallangan odamlarda yalliglanish belgilari darajasining oshishi va KFT pasayishining prognostik ahamiyati bir nechta tadqiqotlarda qayd etilgan [28,32]. Ilgari chop etilgan ishlar shuni korsatdiki, sitokin ingibitorlari bilan davolangan RA bemorlarida buyrak funksiyasi uzoq vaqt davomida barqaror bolib qoldi [27]. Boshqa malumotlarga kora, RA va buyrak amiloidozida osimta nekrozi omili alfa ingibitorlari bilan davolash proteinuriyaning pasayishiga olib keldi [24,25]. RA bilan ogrigan bemorlarda CRO miqdorining ozgarishi patologik jarayonning ogirligiga mutanosibdir va kasallikning dinamikasini yaxshi aks ettiradi. Takidlanishicha, RA ning kuchayishi davrida bemorlarning 77 foizida qonda CRO aniqlanadi va uning miqdoriy tebranishlari revmatoid jarayonning dinamikasini aks ettiradi, ammo revmatoid jarayon susayganda, CRO qondan tezda yoqoladi [16].

Malumki, erkaklarda RA kamroq tarqalgan, kasallikning boshlanishida klinik korinishida farqlar mavjud. Adabiyotlarga kora, RA bilan ogrigan erkaklar ayollarga qaraganda SBK rivojlanishiga koproq moyildirlar [34]. Korinishidan, bu erkaklar orasida xavf omillarining (chekish, giperxolesterinemiya, semizlik, arterial gipertenziya) koproq tarqalishi bilan izohlanadi. Hozirgi vaqtda buyraklardagi glomerulo- va tubuointerstitsial ozgarishlar rivojlanishining yetakchi patogenetik mexanizmi surunkali yalliglanishdir.

Tadqiqot maqsadi: Revmatoid artrit bilan kasallangan bemorlarda buyrak shikastlanishi klinik kechishini organish orqali erta tashxislashni optimallashtirish va dorilarni nojoya tasirini baholash.

Tekshiruv vazifalari

1. Revmatoid artrit bilan kasallangan bemorlarda buyrak shikastlanishi klinik kechishining oziga xosligini organish;
2. Revmatoid artritda buyrak shikastlanishini erta diagnostikasini optimallashtirish;
3. Revmatoid artritda buyrak shikastlanishini surunkali yalliglanishning faolligiga bogliqligini aniqlash;
4. Revmatoid artritdagi buyrak shikastlanishini asosiy kasallikning davolash natijasidagi dorilarning nefrotoksik tasiriga bogliqligini organish.

Tadqiqot obyekti. Qoyilgan vazifani bajarish uchun Revmatoid artriti bor 110 nafar bemor tekshirildi. Bemorlar Toshkent Tibbiyot Akademiyasi kop tarmoqli klinikasi artrologik ixtisoslashtirilgan ambulator davo kursi (IADK), Kardiologiya va Revmatologiya bolimlarida va Samarqand shahar tibbiyot birlashmasi Kardiorevmatologiya va Terapiya bolimlarida 2020-yildan 2022 yilgacha bolgan davrda davolangan bemorlardan iborat

Tadqiqot predmeti. Bioximik tekshirish predmeti sifatida venoz qon, qon zardobi va siydik olinadi.

Tadqiqot usullari. Tadqiqot usullari standartlar asosida otkaziladi, umumklinik malumotlar yigiladi (shikoyatlari aniqlanadi, anamnez yigiladi. Ichki azo va sistemalar holati, bogimlar holati baholanadi). Kompleks tekshiruv tarkibiga umumiy qon tahlili, kreatinin, mochevina miqdori, umumiy oqsil, albumin, kaliy miqdori aniqlanadi, revmosinamaga qon tekshirish (C-reaktiv oqsil, revmatoid omil, ASSP) va boshqalar kiritiladi.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

- birinchi marta RA bilan ogrigan odamlarda buyraklar shikastlanishining oziga xosligiga baho beriladi;
- RA da buyrak shikastlanishiga olib keluvchi asosiy faktorlar aniqlanadi;
- RA bilan kasallangan bemorlarda buyrak shikastlanishini erta va oz vaqtida aniqlash boyicha mezon shakllantiriladi;
- buyrak shikastlanishining turiga, buyrak etishmovchiligiga va buyrak shikastlanishining klinik darajasiga qarab bemorlarni davolash uchun taktika ishlab chiqiladi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati

Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati RA da buyrak shikastlanishining oziga xosligini aniqlash, buyrak shikastlanishini turli xil klinik shakllarini baholash, buyrak shikastlanish belgilarini erta aniqlash va erta tashxislash imkoniyatini oshirish va shikastlangan buyraklarni oz vaqtida samarali davolash choralari korish imkonini beradi.

Olingan natijalarning amaliy ahamiyati shundan iboratki, RA da buyrak shikastlanishining erta tashxisi va prognozi, oz vaqtida samarali davolash usullari kasallikning rivojlanishini oldini oladi, yuzaga kelishi mumkin bolgan asoratlarni kamaytiradi va hayot sifatini yaxshilaydi.

Magistrlik dissertasiyasining tuzilishi va hajmi.

Dissertatsiya kirish, 3 bob, xulosa va foydalanilgan adabiyotlar royxatidan iborat. Dissertatsiya hajmi 74 bet.

Ish tuzilmasining tavsifi. Dissertatsiya 74 mashina varaqlarida bayon etilgan bolib, kirish, 3 ta bob, xulosa, amaliy tavsiyalar va adabiyotlar royxatidan iborat. Dissertatsiya 9 ta jadval va 11 ta rasmdan tashkil topgan.

I bob. Revmatoid artrit kasalligining umumiy tavsifi

1.1. Revmatoid artrit kasalligi va uning ilmiy-nazariy asoslari

Revmatoid artrit - biriktiruvchi toqimaning surunkali autoimmun tizimli yalliglanish kasalligi bolib, asosan bogimlarni eroziv-destruktiv progressirlanib boruvchi poliartirit tipida zararlaydi. Kasallik dunyoning 0,5-1% aholisida uchraydi. Butun dunyo boylab revmatoid artrit (RA) bilan taxminan 58 million aholi kasaldir.

Etiologiyasi. RA ni sabablari noaniqdir. Hozirgi vaqtda quyidagi kasallikni keltirib chiqarishi mumkin bolgan etiologik faktorlar muhokama qilinmoqda.

1. Genetik omil. RA bilan ogrigan bemarlarda immunologik reaktivlikning buzilishiga nasliy moyillik aniqlangan. RA rivojlanishi HLADR1, DR4, DRW4, DW14 gistamutanosiblikning tizimli antigenlari bilan teskari korrelyasiyasi tasdiqlangan. Organizmning immun javobini kodlovchi bu antigenlarning mavjudligi har xil infeksiyon agentlarga qarshi hujayraviy va gumoral immun javobning turini ozgartiradi va RA rivojlanishini keltirib chiqaradi. RA rivojlanishida oilaviy genetik moyillikni kasallikning bemorlarning qarindoshlarida uchrash chastotasi, ayniqsa monozigot egizaklarda tasdiqlaydi.

2. Infeksiyon agentlar. RAning etiologik omiliga davogar qiluvchi bir nechta infeksiyon omil aniqlangan. Bu Epshteyn-Barr virusi, retroviruslar shuningdek, odam I tip E-limfotrop virusi, qizilcha virusi, herpes virusi, I 19 parvovirusi, SMV, mikoplazma va boshqalar. Olimlar Epshteyn-Barr virusiga kop etibor qaratmoqdalar. Bu virusning RA kelib chiqishidagi ornini isbotlovchi quyidagi dallillar mavjud:

- 80% bemorlarda Epsteyn-Barr virusiga qarshi antitanalarning yuqori titri aniqlangan.
- RA bemorlarning B-limfotsitlarida soglomlarning B-limfotsitlariga qaraganda Epsteyn-Barr virusi bilan kop miqdorda infitsirlanganligi, virus RO sintezini indutsirlaydi.
- Virus komponentlari va HLA DW4, DW14, DR molekulalari β -zanjiri sohalari bilan antigen oxshashlik aniqlanagan.

Songgi vaqtlarda RA rivojlanishida mikobakteriyalarning orni muhokama qilinmoqda. Mikobakteriyalar stressor oqsillar ishlab chiqaradi, bu oqsillar tajriba hayvonlarida artrit chaqirishga qodirdir. RA li bemorlarda mikobakteriyalarning stressor oqsillariga nisbatan antitana titri yuqori boladi. Aniqroq qilib aytganda, stressor oqsillarning ishlab chiqarilishi har xil infeksiyon agentlarning yalliglanish jarayonlariga qarshi nospesifik reaksiya (“otkirfaza javob”) hisoblanadi.

RA xavf omillari: ayol jinsiga mansublik, 45 yosh va undan kattalar, nasliy moyillik, yuqorida qayd etilgan HLA antigenlarining mavjudligi, hamroh kasalliklar (burun-halqum infeksiyalari, suyak-bogim tizimining tugma nuqsonlari).

Patogenezi

RA patogenezi asosida genetik determinarlangan autoimmun jarayonlar yotadi, bu jarayonlarning kelib chiqishiga limfotsitlarning T-supressor funksiyasi defitsiti moyillik qiladi. Noaniq etiologik omil immun javob reaksiyasi rivojlanishini chaqiradi. Bogimning jarohatlanishi sinovial pardaning yalliglanishi (sinovit) bilan boshlanadi, keyinchalik bu jarayon togay va suyakni jarohatlovchi proliferativ ozgarishlarga (pannus) rivojlanishiga olib keladi. Yalliglanish jarayonining klinik korinishi va intensivligi immun javob genlariga bogliq. Sinovial parda CD4+ T-limfotsitlar (xelperlar) bilan, plazmatik hujayralar, makrofaglar bilan infiltrlanadi. Makrofaglar va CD 4+ T-limfotsitlar (xelperlar)ning ozaro tasiri immun javobni boshlab yuboradi. Makrofaglar II-sinf HLA-tizimi- DR molekulalari bilan birgalikda gipotetik omilni E-limfotsit-xelperlarga tanishtiradi, bu esa ularni faollashtiradi. Faollashgan E-limfotsit-xelperlar D-limfotsitlar proliferasiyasini, ularning plazmatik hujayralarga differensiyalanishini stimullaydi. Sinoviyaning plazmatik hujayralari ozgargan tajovuzkor IgG ni ishlab chiqaradi. Bu esa oz navbatida immun tizim tomonidan yot antigen sifatida qabul qilinadi va sinoviyaning, limfa tugunlarining, taloqning plazmatik hujayralari unga qarshi antitana — revmatoid omil (RO) ishlab chiqarishni boshlaydi. RA bemorlarning 70-80% ida topiladigan IgM sinfiga mansub RO katta ahamiyatga ega. Shuningdek, RO ning boshqa turlari - IgG va IgA ga mansub turlari mavjudligi tasdiqlangan. RA bilan ogrigan bemorlarning qonida klassik IgM RO aniqlanishi RAning seropozitiv varianti haqida dalolat beradi.

RO soglom odamlarda ham (1:64 gacha titrda), tizimli qizil boricha, surunkali faol gepatit, Shegren sindromi, gemablastozlarda, osma kasalliklarida ham topilishi mumkin.

Bazi xollarda RA li bemorlarda boshqa turdagi autoantitanalar (DNKga qarshi, hujayra yadrolariga, qon shaklli elementlariga qarshi va b.) ham topiladi. RA li HLA DR bor bemorlarda kollagen II turiga qarshi mahalliy antitanalar sintezi aniqlangan, bu xolda sinovial suyuqlikda kollagen degradatsiyasi mahsulotlari miqdori kop topiladi.

Kollagenga qarshi antitanalarning lokal sintezi togay degradatsiyasi mahsulotlariga qarshi qaratilganligi inkor etilmaydi.

Agregirlangan (tajovuzkor) IgG va RO ning ozaro tasiri immun komplekslar hosil bolishiga olib keladi, ular esa oz navbatida sinovial parda neytrofillari va makrofaglari tomonidan fagotsitlanadi. Fagotsitoz jarayoni neytrofillar jarohatlanishi bilan kechadi va bunda lizosomal fermentlarning, yalliglanish mediatorlarining (gistamin, serotonin, kininlar, prostoglandinlar, leykotriyenlar va b.) ajralishi kuzatiladi, bu esa oz navbatida sinovial parda va togay toqimasida yalliglanish, destruktiv va proliferativ ozgarishlar rivojlanishini chaqiradi.

Immun komplekslari hosil bolishi tromb agregasiyasini keltirib chiqaradi, mikrotromblar hosil qiladi, mikrotsirkulyasiyada ozgarishlar tugdiradi. Bogim toqimalarining immun komplekslar bilan jarohatlanishi bundan keyin boladigan autoantitanalar hosil bolishiga, yalliglanish jarayonining surunkali kechishiga olib keladi. Biriktiruvchi toqimaning va boshqa organ va tizimlarning jarohatlanishi (RAning tizimli korinishi) immunkompleksli vaskulit rivojlanishi bilan bogliq.

RA patogenezida sitokinlar juda muhim orin tutadi. Sitokinlar — bu past molekullari oqsil tarkibli hujayraviy regulyatorlar bolib, ular gemopoetik, limfoid va mezenximal hujayralarning osishi va differentsiallashuvini, immun rekasiyalarni va yalliglanishni boshlovchi mediatorlardir. Ular asosan immun tizim hujayralari, suyak komigi hujayralari, fibroblastlar, trombositlar, monotsitlar, makrofaglar tomonidan ishlab chiqariladi. Sitokinlarga kolonistimullovchi faktorlar, interleykinlar, interferonlar, osish faktori kiradi. RA kasalligida sinovial suyuqlikda va bogim toqimalarida quyidagi sitokinlar kop miqdorda boladi: interleykinlar, osma nekrozi omili (ONO- α), granulotsitar-makrofagal kolonistimullovchi faktor, interleykin-6. Bu sitokinlar sinovial pardani qoplovchi hujayralar tomonidan, shuningdek uning tagida joylashgan makrofaglar va fibroblastlar tomonidan ishlab chiqariladi (Wenibeatt, Gravallesse, 1997), va ular yalliglanish jarayonini quyidagi keltirilgan mexanizmlar tasirida ancha rivojlantirish xususiyatiga egadir:

- yalliglanishni chaqiruvchi prostaglandinlar sintezini kuchaytirish orqali
- sinovial parda hujayralariga bir necha sinf adgeziv molekulalarining chiqarilishi orqali (selektin, integrinlar, tomir hujayralari adgeziyasi molekulalari, 1 va 2 hujayralararo adgeziya molekulalari), bu esa sinovial pardaga limfotsitlarni, monotsitlarni, makrofaglarni jalb qiladi, tortadi
- RA da togay va suyakning emirilishida jarohatlanishida ishtirok etuvchi fermentlarning (kollagenazalar, stomelizinalar, jeltinazalar) induksiyasi orqali autoimmun jarayonning rivojlanishiga olib keluvchi bosh gistomutanosiblik komplekslarning II sinf molekulalarining har xil hujayralarning membranalariga giperekspressiyasi.
- Granulotsitar-makrofagal koloniestimullovchi faktorning tasirida neytrofillarning degranulyasiyasi buning oqibatida yoglarning perexsli oksidlanishi kelib chiqadi.
- Bogim boshligiga leykotsitlar otishining kuchayishi, bu esa yalliglanish ochogiga leykotsitlar kirishiga, energiya bilan taminlanishiga olib keladi.

Bundan tashqari, IL 1- β va ONO- α IL-6 sintezini jadallashtiradi, IL-6 esa gepatotsitlarga tasir etib otkir faza oqsillar (C-RO, fibrinogen va b.)ning koplav ishlab chiqarilishiga olib keladi, bogim oldi osteoporozi rivojlanishida ishtirok etadi, V-limfotsitlarning plazmatik hujayralarga aylanishiga va RO sinteziga olib keladi.

RA patogenezida endotelial hujayralar ham juda muhim orin tutadi. Ular koplav vazifalarni bajaradi: qon ivish jarayonini, trombotsitlar agregasiyasini va tomirlar tonusini boshqaradi, sitokinlarni sintezlaydi (IL-1, 6, 8, trombotsitar osish faktori va b.), immun yalliglanish jarayonlarini boshqaradi, otkir va surunkali yalliglanishning hamma fazalarida ishtirok etadi.

Autoimmun yalliglanish jarayoni natijasida pannus rivojlanadi. Pannus, bu — granulyasion toqima, yalliglangan sinovial pardadan rivojlanadi, u faol proliferatsiyalanuvchi fibroblastlardan, limfotsitlardan, makrofaglardan tashkil topadi va tomirlarga boy boladi. Pannus jadal osib boradi, sinovial toqimadan togayga kirib boradi va togayni fermentlar tasirida va pannus ichida ishlab chiqariladigan sitokinlar tasirida buzadi, jarohatlaydi. Bora-bora togay yoqolib boradi va uning orniga granulyasion (biriktiruvchi) toqima bilan almashinadi va

ankiloz rivojlanadi. Bogim atrofi toqimalarining bogim kapsulasining, boylamlarning, paylarning surunkali yalliglanishi bogim deformatsiyasiga, yarim chiqishlarga, kontrakturalarga olib keladi. Hozirgi vaqtda RA ning erta bosqichlarida autoimmun jarayonlar yetakchi orinni egallaydi, kechki bosqichlarda esa noimmun mexanizmlar (yani, pannusning jadal osishi, bogim togayiga kirib, uni buzishi, yemirishi) muhim ahamiyat kasb etadi, degan qarashlar bor.

Tasnifi. Revmatoid artriting ishchi tasnifi va nomenklaturasi (BHOP, 1991)

Klinik-anatomik shakllari

I. RA: poliartrit, oligoartrit, monoartrit.

II. RA tizimli jarohatlanish bilan: retikuloendotelial tizim, seroz qavatlar, opka, yurak, tomirlar, koz, buyrak, asab tizimi jarohatlanishi, ichki azolar amiloidozi, Felti psevdoseptik sindromi.

III. RA ning osteoartroz, biriktiruvchi toqima diffuz kasalliklari, revmatizm bilan qoshilib kelishi.

IV. Yuvenil RA.

Immunologik tasnifi:

- Seropozitiv
- Seronegativ

Kasallik kechishi:

- Sekin avj oluvchi
- Tez avj oluvchi
- Sezilarsiz avj oluvchi
- **Faollik darajasi- 0, I, II, III**
- **Rentgen korinishi boyicha I - IV bosqichi**
- **Bogim funksional yetishmovchiligi (BFE) - 0, I, II, III**

Tayanch-harakat apparatining funksional yetishmovchiligi

0 - yoq

I - professional mehnatga layoqati cheklangan

II - professional mehnatga layoqati yoqolgan.

III - oziga xizmat qilish layoqati yoqolgan

Klinik belgilari

RAning klinik belgilari kasallik tipik kechishida oziga xos boladi. Kopchilik xollarda (70%) kasallik klinik belgilari sekin-asta rivojlanadi, bir necha oy, hatto yillar davomida kasallik belgilari qoshilib, kopayib boradi. RA kam xollarda otkir osti (15-20% bemorlarda), otkir (10-15%) boshlanadi. Oxirgi xolatda bemor kasallik boshlangan aniq kunni ham aytib bera oladi va bir necha hafta ichida (odatda, 1 oy ichida) yuqori faollikdagi klinik va laborator poliartikulyar jarayon rivojlanadi.

Bogim sindromi 30 daqiqadan ortiq davom etadigan ertalabki karaxtlik bilan, bogimlarda doimiy spontan ogriq bilan, ogriq har qanday harakatda kuchayadi, ayniqsa, tunning ikkinchi yarmida va ertalab kuchli boladigan ogriq bilan xarakterlanadi. 70% bemorlarda simmetrik poliartit rivojlanadi (5tadan kop bogimlar jalb etiladi), kasallik boshlanishida koproq II-III kaft barmoq, proksimal barmoqlararo, bilak-panja, oyoq kaft-barmoq bogimlari jarohatlanadi. 25% bemorlarda uzoq vaqt RA oligoartrit korinishida (odatda yirik yoki orta bogimlar) va juda kam xolda — monoartrit korinishida kechishi mumkin. Tashxisiy muhim klinik xususiyat — yalliglangan bogimlar ustidagi teri rangi ozgarmaydi, kopincha qol barmoqlarining bukuvchi yoki yozuvchi tenosinovitlari rivojlanadi va vaqt otishi bilan “revmatoid kaft” deb ataluvchi barmoqlarning amiotrofiyasi va tipik deformasiyalari shakllanadi. RAda har xil bogimlarning zararlanish chastotasi quyidagicha: qol kaft-barmoq — 90-95%, bilak-panja — 80-90%, proksimal qol barmoqlararo bogimi — 65-90%, oyoq kaft-barmoq bogimi — 50-90%, tizza — 60-80%, boldir-tovon bogimi — 50-80%, yelka — 50-60%, tirsak, tos-son va umurtqa pogonasi boyin qismi (ayniqsa, S I-II) — 40-50%, chakka-pastki jag bogimi — 20-30%. RAda klinik va rentgenologik jihatdan distal barmoqlararo bogim, dumgaza-yonbosh bitishmasi va umurtqa pogonasining kokrak-bel qismi hech qachon zararlanmaydi, shuning uchun ularni “RAda istisno bogimlar”, deb atashadi. “Oqqush boyni” va “tugmacha choki” shaklidagi barmoqlar deformasiyasida distal barmoqlararo bogimlarning jalb etilishi yuqoridagi tarifni inkor etmaydi, chunki

bunda ozgarishlar bogim yuzasining destruksiyasi bilan bogliq emas, balki bu kontrakturalar yumshoq toqima — paydagi ozgarishar hisobiga kelib chiqadi.

RAning bogimdan tashqari belgilari ichida eng kop uchraydigani revmatoid tugunchalar (25% bemorlarda), mahalliy yoki tarqalgan limfadenopatiya (25-30% bemorlarda) va amiotrofiya/miozitlar. Limfatik tugunlarning tarqoq kattalashuvida RAning alohida klinik shakllarini — Felti sindromi va Still sindromini inkor etish kerak. Splenomegaliya ikkala sindromda ham kuzatiladi, shunday ekan umumiy qon tahlilidagi ozgarishlar hal qiluvchi tashxisiy ahamiyatga ega boladi — leykopeniya Felti sindromida va leykotsitoz ($>10\text{ming/mm}^3$ granulotsitlar miqdori $>80\%$ bolganida) Still sindromida xos boladi. Shuningdek Still sindromi uchun bir haftadan kop davom etuvchi $>39^{\circ}\text{S}$ isitma va turgun bolmagan eritematoz yoki polimorf teri toshmalari xos.

TASHXIS MEZONLARI (ARA. 1987 y)

1. Oxirgi 6 hafta davomida 1 soat davom etuvchi ertalabki karaxtlik
2. Oxirgi 6 hafta davomida 3 yoki undan ortiq bogimlarda shish
3. Oxirgi 6 hafta va undan kop vaqt davomida kaft-barmoq va proksimal falangalararo bogimlarda shish
4. Bogimlar jarohatlanishining simmetrikligi
5. Bogimlarda tipik rentgenologik ozgarishlar (eroziyalar, bogim oldi osteoporoz)
6. Teri osti revmatoid tugunchalari
7. Qon zardobida revmatoid omil aniqlanishi

Opka va plevranning jarohatlanishi quruq yoki ekssudativ plevrit, diffuz interstitsial fibroz yoki fibrozlovchi alveolit, pnevmonit, obliterlovchi bronxiolit korinishida namoyon boladi.

RA da yurakning zararlanishi perikardit, miokardit, endokardit, koronar arteriit, granulematoz aortit korinishida kechadi.

Perikardit kopincha adgeziv, jarayonning yuqori faolligida esa — eksudativ bolishi mumkin, bunda suyuqlik steril boladi, glyukoza miqdori kam, γ -globulinlar va RO miqdori koplighi bilan farqlanadi.

Miokardit hansirash, yurak sohasida monoton ogriqlar, taxikardiya, har xil ritm buzilishlari, yurak tonlari bogiqligi, yurak choqqisida sistolik shovqin, qon aylanishi etishmovchiligi belgilari, EKGda nospetsifik ozgarishlar bilan xarakterlanadi.

Endokardit yurak illatlari shakllanishiga olib kelishi mumkin. Kopincha mitral illat etishmovchiligi, kam xolda — aorta illati etishmovchiligi va juda kam — aorta ogzi stenozini rivojlanishi mumkin.

Kardit ortacha 20% RAlI bemorlarda tashxislanadi.

Aortit aortaning diffuz kengayishi va qattiqlashishi, aortada sistolik shovqin bilan xarakterlanadi.

Koronar arteriit stenokardiya bilan EKGda gi ishemik ozgarishlar bilan namoyon boladi, miokard infarkti rivojlanishi mumkin.

Buyraklarning glomerulonefrit yoki amiloidoz korinishida zararlanishi RAning eng ogir visseral korinishidir. Revmatoid glomerulonefrit odatda, jarayon yuqori faolligida rivojlanadi va kopincha izolirlangan siydik sindromi bilan xarakterlanadi.

Buyraklar amiloidozi odatda, RA uzoq kechganida (7-10 yildan ortiq) va jarayonning yuqori faolligida rivojlanadi. Asosiy belgilari: turgun proteinuriya (1-3 g/l), silindruriya, shishlar, arterial gipertenziya, sekinlik bilan buyraklarning konsentratsion va azot ajratuvchi funksiyasining buzilishi.

Asab tizimi zararlanishi quyidagi klinik korinishlarda uchraydi:

- periferik ishemik neyropatiya
- polinevrit
- kompression neyropatiya
- vegetativ asab tizimi funksional buzilishi

- ensefalopatiya

Kozlarning jarohatlanishi kam uchraydi va sklerit (kuchli ogriqlar, giperemiya, sklera ineksiyasi), episklerit (ortacha ogriqlar, koz oldingi qismi segmentar giperemiyasi) korinishida namoyon boladi.

Laborator ozgarishlar:

- Umumiy qon tahlilida: normoxrom anemiya, leykotsitoz, ECHT oshishi.

- Bioximik ozgarishlar nospesifik boladi va yalliglanish jarayonining faollik darajasini belgilash uchun ishlatiladi. Disproteinemiya aniqlanadi. S-reaktiv oqsil 77% bemorlarda kasallik faol davrida oshadi.

- Qon immunologik tekshiruvi:

- RO aniqlanishi
- T-limfotsitlar miqdorining kamayishi
- Krioglobulinlar miqdorining ortishi
- 30-50% bemorlar qonida AIK aniqlanadi.
- LE hujayralar 3-14% bemorlarda aniqlanadi.

1.2. Revmatoid artritda buyrak shikastlanishining asosiy turlarini uchrashi

RAda buyraklarda topilgan ozgarishlar bu kasallikning bir ajralmas qismidir va bunday bemorlar umumiy prognozga sezilarli tasir korsatishi mumkin. Turli mualliflarning fikriga kora, RAda buyrak shikastlanishi bemorlarning 35-73% da uchraydi [24,26,29]. Besh yil ichida, taxminan ularning yarmi mehnat qobiliyatini yoqotadi, 70% buyrakda asoratlar rivojlanadi. Uremiyadan olim buyrak patologiyasi RAda 10 dan 34% gacha uchraydi va RA bilan kasallangan har tortinchi bemorning olimi sababidir [24]. RAda buyrak patologiyasining zamonaviy tasnifi quyidagicha [19,27]:

1. RA ning asoratlari:

1.1) Glomerulonefrit (GN);

1.2) AA-amiloidoz;

- 1.3) buyrak vaskulitlari;
- 1.4) revmatoid nefropatiya.
2. RA da buyrakning dori vositasida shikastlanishi:
 - 2.1) NYQV lar;
 - 2.2) oltin va D-penitsilamin preparatlari;
 - 2.3) siklosporin A.
3. Buyrakning shikastlanishi bilan birga keladigan kasalliklar:
 - 3.1) arterial gipertenziya;
 - 3.2) qandli diabet;
 - 3.3) Shegren sindromi.

Glomerulonefrit

Membranoz nefropatiya (MN) klinik jihatdan nefrotik sindrom yoki izolyatsiya qilingan proteinuriya tarzda namoyon boladi. Aksariyat mualliflar bunga RA da MN ni malum bir dorilar guruhi sababli kelib chiqadigan yatrogen deb hisoblaydi. H. J. Helin va hammualliflariga kora, RA bemorlarning 17,3% (110 dan 19) MN bor edi, bu esa oltin preparatlari va penitsilaminni qabul qilish bilan sezilarli darajada bogliq [94]. A. Yoshida va boshqalar bemorlarning 31 foizida (158 tadan 49 tasida) MN ni aniqladilar, ulardan 40 tasi oltin tuzlari va D-penitsilamin [21] bilan davolashni olgan edi. Ushbu dorilar guruhlarini qollashni kamaytirish natijasida, MN ni royxatga olish chastotani pasaydi. M. Boers va boshqalar, 132 ta nekroskopiya natijalarini organib chiqdilar, 8% da MN topishgan [47]. Shunday qilib, tez-tez uchraydigan MN ning rivojlanishi oltin tuzlari, penitsilamin, butilamin qabul qilish bilan bogliqligi ko'plab tadqiqotlarda aniqlandi.

Buyrak shikastlanishining rivojlanishi ushbu dorilar bilan davolaganda 637 bemorning 77 tasida (12%) sodir bolgan [21]. Mualliflar MN rivojlanishida aniq dozaga bogliqlik yoki yoqligiga etibor berishdi va "oltin nefropatiyasi" ning namoyon bolishi birinchi inyeksiyadan keyin ham va dori preparatlarining uzoq muddat foydalanishdan keyin ham yuzaga keladi degan xulosaga kelishdi. MN ning

rivojlanishi NYQV larni buyurish natijasida ham rivojlanadi, bunda odatda otkir buyrak etishmovchiligi ham qoshilib kelishi mumkin.

RA dagi **mezangioproliferativ glomerulonefrit**, turli xar xil manbalarga kora, noaniq chastota bilan sodir boladi va 27 dan 60% gacha orasida ozgarib turadi. B. I. Shulutko va hammualliflari RA bilan ogrigan 104 bemorlarni tekshirish natijasida 38 bemorda (36%) mezangioproliferativ GN aniqladilar [29]. A. Ikardi va hammualliflari esa 60-65% chastotada aniqladilar [85]. Shunga oxshash malumotlar L. A. Sokolova va hammualliflari ishida keltirilgan bolib, ular 40 ta bemordan 16 tasida (40%) mezangioproliferativ GN aniqladilar [23]. M. Z. Kanevskaya va hammualliflarining fikriga kora, RA bilan kasallangan 98 ta bemordan 35 tasida GN aniqlandi, ulardan 27 nafarida (27,5%) mezangioproliferativ variant aniqlandi [5].

Umuman olganda, bemorlarning biopsiya natijalariga kora, hozirgi paytda mezangioproliferativ GN nefrotik sindromsiz bemorlar orasida birinchi orinlardan birini egallaydi.

Ekstrakapillyar GN GN ning eng ogir shakli hisoblanadi, retrospektiv tadqiqotlar kamdan-kam hollarda qayd etiladi. Biroq, RA da ekstrakapillyar GN rivojlanishi uzoq vaqtdan beri malum. Lekin K. A. Kuznetskiy va hammualliflar 1986-yilda RA natijasida kelib chiqqan uch xil holatni aniqlashdilar, bular proteinuriya, siydikdagi ozgarishlar va buyrak funksiyasining tez pasayishi belgilari boldi. N. Yorioka va uning hammualliflari ekstrakapillyar GNning ikkita holatini tasvirlab berdi. Ikkalasida ham mieloperoksidaza ijobiy bolgan edi [13]. D. Xirohama va hammualliflar 33 yoshli ayolda yarimoysimon mieloperoksidaza-ANSA-musbat GN rivojlanishi holatining tavsiflarini taqdim etishdilar. Bu ayol RA ni davolash uchun infliksimab bilan davolangan. Dori bekor qilinganidan keyin buyrak funksiyasini toliq tiklashga erishildi [97]. K. Kaneko va boshqalar davolangan RA bilan kasallangan ikki bemor haqida hisobot chop etdi, bu bemorlar etanersept bilan davolangan, ularda ANSA keltirib chiqargan GN rivojlangan. Preparat qabul qilishni bekor qilishda buyrakning ijobiy dinamikasi qaytarilgani aniqlandi [86].

Minimal ozgarishlar bilan namoyon boladigan surunkali GN

RA li bemorlarda siydik sindromi bilan birga juda kam uchraydigan GN ning formasi hisoblanadi. Biroq, u morfologik tadqiqotlarda muntazam ravishda tilga

olinadi. M.Z. Kanevskaya va hammualliflarning fikriga kora, 98 tadan RA bilan ogrikan bemorlarning oltitasida buyrak toqimalarida minimal ozgarishlarni aniqlashdi [5]. A. Yoshida va boshqalar ushbu patologiyani bemorlarning 6 foizida (31 tadan 2 tasi) aniqladilar. Ikkala holatda ham nefropatiya otkir interstitsial nefrit bilan bogliq edi, otkir buyrak etishmovchiligi, nefrotik sindrom va NYQV larni qabul qilish bilan bogliq edi [27, 14].

Shuni takidlash kerakki, NYQV larni qabul qilishda MN rivojlanishi minimal ozgarishlar bilan yuzaga keladi. Biroq, barcha tadqiqotlarda immunoflyuoressent tahlili va elektron mikroskopiya qollanilmagan, yoruglik-optik darajadagi MNning dastlabki bosqich glomerulyar ozgarishlari minimaldan farq qilmaydi, keyin bu morfologik shaklning haqiqiy chastotasi yuqorida tavsiflanganidan ham kamroq bolishi mumkin va qoshimcha organishni talab qiladi.

Membranoproliferativ GN - RA li bemorlar orasida juda kam uchragan forma hisoblanadi. M. Z. Kanevskaya va hammualliflarning malumotlariga kora RA bilan kasallangan 98 ta bemorlar ichida membranoproliferativ GN faqat uchta bemorda aniqlangan [5]. Boshqa kichik tadqiqotlar malumotlariga kora, membranoproliferativ GN buyrak etishmovchiligi bolgan bemorlarda ham, RA ning siydik sindromi bilan kechgan hollarda ham uchramaganligini qayd etishdi [23,94].

Fokal segmentar glomerulosklerozning rivojlanishi RA kasallik fonida juda kam uchraydi. Adabiyotda bunday kombinatsiyaning faqat sakkizta holatda tasvirlangan [10].

Revmatoid artritda buyrak shikastlanishining boshqa turlari

Buyraklarning granulematoz shikastlanishi. RAda buyraklarning granulematoz zararlanishi haqida zid tadqiqotlar bor, bunda bir qator mualliflar malumotlari teri osti tugunlari morfologiyasi bilan oxshash buyraklarning granulomatoz zararlanishini korsatsalar, yana boshqalari bu malumotlarni inkor etadilar [29].

Buyrak tomirlarining vaskulitlari. RAda tizimli vaskulit tez-tez uchraydi, bunda boshqa belgilar qatorida buyrak tomirlariga tasir qiladi. RAda vaskulit, bir qator mualliflarning fikriga kora, kamdan-kam uchraydi. M. Boers va boshqalar 132 ta nekroskopiyaning organib, 14% da tizimli vaskulit belgilari aniqlagan. Tekshirilganlarning 8% da buyrak toqimalari patologik jarayonda ishtirok etgan

[47]. M. I. Kalyujina va hammualliflar biopsiya qilingan 20 ta RA bilan ogrikan bemorlarning 24 foizida (25 tadan 6 tasi) qon tomirlarining shikastlanish belgilarini aniqladilar [4].

Buyraklar amiloidozi (BA). Buyraklar amiloidozining shakllanishi RA uchun xos va uning asoratlarning eng xarakterli shakli hisoblanadi [11,25,29]. B. I. Shulutko va hammualliflarning maumotiga kora, BAning paydo bolish chastotasi 60% ni tashkil qiladi, RA li bemorlarda amiloidoz sabab kelib chiqqan buyrak etishmovchiligidan olim darajasi 20 % ni tashkil qiladi. Shuningdek, amiloidozning namoyon bolishi RA belgilaridan ustun turadi. RA bemorlarning 12,8 foizida autopsiya paytida buyrak amiloidozi aniqlanadi [29]. L. A. Sokolova va hammualliflarning sozlariga kora, nefrobiopsiya qilinganlarning yarmida (40 dan 20 tasi) morfologik jihatdan AA-amiloidoz aniqlangan (immunogistokimyoviy tadqiqotlar) [23]. A. Yoshida va hammualliflar nefrotik sindromning 19% da buyrak amiloidozi aniqladilar (31 tadan 6 tasi) [14].

G. Ramirez va hammualliflari aniqlashicha, 76 ta RA li bemorlarni autopsiya materialida buyrak amiloidozi 7% da qayd etilgan [69]. Xuddi shunday raqamlar M. Boers va hammualliflar tomonidan taqdim etilgan — 132 ta RA bolgan bemordan 11%da tasdiqlangan [47]. Hayotning natijalariga kora buyrak toqimasini tekshirish (nefrobiopsiya uchun korsatmalar - buyrak funksiyasining keskin pasayishi, shuningdek, NS) RA bilan bemorlarning 19% da amiloidoz tasdiqlangan (158 tadan 30 tasi) [85]. H. J. Helin va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotda, amiloidoz bemorlarning 30 foizida (110 tadan 33 tasida) sodir bolgan [94]. RAda buyrak shikastlanishida bir nechta nozologik shakllarning kombinatsiyasi juda keng tarqalgan. M. Z. Kanevskaya va boshqalarning sozlariga kora, RAda buyrak patologiyasi bolgan 268 ta bemordan 197 tasida (73%) birgalikda jarohati aniqlangan. Eng tipik kombinatsiya amiloidoz va GN kombinatsiyasi - 14,2 % (197 tadan 28 tasi) da aniqlangan [5]. Bir qator mualliflar bitta bemorda uch yoki undan ortiq glomerulopatiyalarning kombinatsiyasini tasvirlaydi. M. Honma va boshqalar noodatiy holatni, yani 50 yoshli uzoq vaqt davomida RA bilan ogrikan ayolda IgA nefropatiya, amiloidoz va MNning bir vaqtda rivojlanishini keltirdilar. [98].

Buyrakning tubulointerstitsial zararlanishi.

Tubulointerstitsial nefrit. RAdagi tubulointerstitsial nefrit uning yaqqol yatrogenik xususiyatiga bogliq xarakter hisoblanadi. Bu jarayonni oz vaqtida

tashxislab olish va rivojlanishini sekinlashtirish juda muhim ogohlantirishdir. Kasallikning tuzilishida, nefrobiopsiyaga kora, interstitsial patologiya kichik joyni egallaydi. M. Z. Kanevskaya buyrak toqimalarining biopsiyasi natijalariga kora 98 ta RA bilan ogrikan bemorlardan faqat yettita holatida interstitsial nefrit tashxis qoyilgan (uchtasida papillyar nekroz aniqlangan) [5]. Shunday qilib, B. I. Shulutkoga kora, surunkali tubulointerstitsial nefrit (STIN) rivojlanganidan kamroq tashxis qilinadi [29]. R. S. Nanra, RA bilan kasallangan har beshinchi bemor surunkali interstitsial nefrit ekanligini takidladi, uning rivojlanishini bir necha yil davomida aspirinni qollash bilan boglaydi [47]. Kasalliklarni ozgartiruvchi bazis patogenetik davo masalan oltin tuzlari, D-penitsilamin, siklosporin kabi dori vositalarining nefrotoksikligi shubhasizdir [94,93,83]. Lekin tubulointerstitsial patologiya rivojlanishida asosiy hissa, albatta, bu - NYQVlardir. Allaqachon, yani 1950-yillarda STIN bilan ogrikan RA bemorlarning muhim qismi, ayniqsa papillyar nekroz bilan kombinatsiyalangan hollarda, kop miqdorda ogriq qoldiruvchi vositalarni qabul qilganlarini takidlandi [68]. Ushbu dorilar bemorlarning taxminan 5-15% da buyrak shikastlanishiga sabab boladi va xavf omillari mavjudligida nefrotoksik tasir 20% ga etadi [28,63, 79]. NYQV nefropatiyasining klinik korinishlari spektri katta va oz ichiga quyidagilarni oladi [27]:

1. Otkir reversiv vazomotor buyrak etishmovchiligi.
2. Natriy, kaliy, suvning chiqarilishini buzilishi.
3. Buyrak etishmovchiligi bilan otkir interstitsial nefrit
4. Surunkali buyrak shikastlanishi - analgetik nefropatiya.
5. Nefrotik sindrom.
6. Papillyar nekroz.
7. Antigipertenziv, diuretik dori vositalarining samaradorligini pasaytirish "Steroid bolmagan yalliglanishga qarshi dorilar" atamasi fenilbutazonning yalliglanishga qarshi tasiri korsatilgandan keyin, klinik amaliyotga 1949-yilda kiritilgan. Ushbu dorilar ozining geterogen guruhli dori vositalariga kirishini ifodalaydi. Tasir mexanizmi prostoglandinlar sintezini bloklab, SOG fermentini inaktivatsiyasi bilan bogliqligi 1971-yilda aniqlangan. Keyingi yillarda molekulyar biologiya rivojlanib bordi va bir nechta SOG izoenzimlarining - SOG-1, SOG-2, SOG-3 (oxirgisining roli hozirda organilmoqda) mavjudligi aniqlandi [44].

SOG-1 ning shakllanishi yalliglanish jarayonidan qat'iy nazar sodir boladi. SOG-2 sintezi yalliglanishga qarshi sitokinlar tomonidan qozgatiladi, shuning uchun

ilgari SOG-2 blokadasini faqat terapevtik tasirga ega ekanligiga ishonishgan. Biroq, keyinchalik yalliglanish jarayonidan qat'iy nazar va soglom toqimalarda, shu jumladan buyraklarda ham SOG-2 sintezi sodir bolishi mumkinligi aniqlandi. Buyraklarda sintezlanadigan prostaglandin-E2 asosiy prostaglandin hisoblanadi (shuningdek, SOG-1 va SOG-2 ishtirokida) normal buyrak faoliyatini taminlashda muhim rol oynaydi.

NYQVlarni qabul qilgan bemorlarning deyarli 5 foizida shish paydo boladi [15, 68]. Shish rivojlanishining 30-50% hollarda tana vaznining kopayishi kuzatiladi. NYQV nefropatiasida yosh muhim xavf omilidir. Ikkinchisining rivojlanish chastotasi 65 yoshdan kattalarda 10 barobar ortadi [63]. Boshqa xavf omillari komorbid jigar sirrozi, yurak etishmovchiligi, boshqa buyrak kasalliklari, qandli diabet va gipovolemiya [55; 84]. NYQV bilan bogliq otkir buyrak yetishmovchiligi barcha otkir buyrak yetishmovchiligining 7% ini va dori-darmonlardan kelib chiqqan otkir buyrak yetishmovchiligining 37% gacha tashkil etadi [45; 51]. NYQV tomonidan qozgatilgan otkir buyrak yetishmovchiligining ikkita shakli mavjud: 1) ishemik nefropatiya; 2) otkir interstitsial nefrit. Ishemik nefropatiya intrarenal gemodinamika buzilishi tufayli yuzaga keladi. Otkir buyrak etishmovchiligi rivojlanishi NYQV terapiyasi birinchi kunlaridan keyin bolgani kabi uzoq muddatli davolashdan song ham paydo bolishi mumkin [77; 79; 19; 89] va bundan tashqari preparatni qollash yoliga bogliq boladi. O. Salahgan va boshqalar malumotlariga kora NYQV olti haftalik foydalanishdan keyin nefropatiya holati oshganligi kuzatilgan. Mualliflar preparatni qollash toxtatilgandan keyin buyrak funksiyasi toliq tiklanganligini korsatadilar [15].

I bob boyicha xulosa

Bugungi kunda RAdA autoimmun yalliglanish va buyrak zararlanishi ortasida umumiy patogenetik mexanizm borligi aniq boldi. Adabiyotlarda keltirilishicha bazi faktlar ehtimoliy bolsa ham muammoga shifokorlar va sogliqni saqlash tizimi etiborini tortish uchun yetarli.

Kop sonli tadqiqotlar korsatganidek, buyrak patologiyasi subklinik va klinik yuzaga kelishi uning xavf omillarini, rivojlanish mexanizmlarini yaxshiroq tushunish uchun chuqurroq organish bu patologiyalarning profilaktikasi yoki RA va buyrak zararlanishining ortasidagi aloqani oldini olishga yordam beradi.

Toplangan malumotlar tahliliga kora, buyrak zararlanishining rivojlanishi, RA rivojlanish progressiyasi boyicha faktlar toplanib, quyidagi savollarga javob topishni oldimizga qoyayapti. Ushbu kasalliklar qanday birgalikda rivojlanmoqda?, ular umumiy xavf omiliga egami, buyrak zararlanishi va asoratlari rivojlanishiga qaysi xavf omilini roli yuqori?, buyrak patologiyasi va RA bemorlarda gender xususiyatlari bormi?.

Ozbekistonda ushbu mavzuda kam tadqiqot otkazilib, bu ish kasallikka integrativ yondashuv qollanilishi boyicha birinchilardan bolishiga zamin yaratadi.

II bob. Amaliy tadqiqot va uning usullari

2.1. Revmatoid artritli bemorlar bilan otkazilgan amaliy tadqiqot

Ilmiy izlanishda Toshkent tibbiyot akademiyasi kop tarmoqli klinikasi artrologik ixtisoslashtirilgan ambulator davo kursi (IADK), kardiorevmatologiya va revmatologiya bolimlarida, shuningdek Samarqand shahar markaziy shifoxonasida kardiorevmatologiya va terapiya bolimlarida 2020- va 2022- yillarda davolangan bemorlar olindi.

Belgilangan vazifalarni bajarish uchun tekshirilgan 110 ta bemorlarning ikkita guruhi tuzildi: birinchi guruhga 65 kishi kiradi, guruhning ortacha yoshi $39,2 \pm 10,8$ yil. Birinchi guruh bemorlari RA bilan kasallangan buyrak shikastlanishi bor bemorlardan iborat edi. Ikkinchi guruh 45 kishidan iborat, ortacha yoshi - $37,2 \pm 8,0$ yil. Ikkinchi guruh bemorlari esa, RA bilan kasallangan buyrak shikastlanishi yoq bemorlardan iborat edi.

Revmatoid artrit tashxisi (Amerika revmatologlari assotsiatsiyasi tavsiya qilgan diagnostik kriteriyalar asosida) bilan davolangan bemorlar kiritildi (Jadval 2.1).

Jadval 2.1

Amerika revmatologlari assotsiatsiyasi tavsiya qilgan diagnostik kriteriyalar

Ertalabki karaxtlik 1 soatdan kop davom etadi.

Artrit 3 yoki undan kop bogimlarda. Kamida 3 ta bogim soxasida shifokor tomonidan tasdiqlangan periartikulyar yumshoq toqimaning shishi yoki bogim boshligida ekssudat bolishi (osteofitlar emas). Chap va ong tomonda bitta bogim hisobga olinadi, proksimal falangalararo, kaft-falangalar, bilak-kaft, tirsak, elka, tizza, boldir-tovon va tovon-kaft falangalar bogimlari.

Panja bogimlari artriti proksimal falangalararo, bilak-kaft, kaft-falangalar bogimlari hech bolmaganda bittasida shish bolishi

Simmetrik artrit bir vaqtning ozida ong va chapda bir xil bogimlarning zararlanishi — proksimal falangalararo, kaft-falangalar, tovon-falangalar bogimlar

Revmatoid tugunlar tirsak bogimi yozuvchi yuzasida yoki boshqa bogimlarda teri osti tugunlari

Revmofaktor aniqlanishi har qaysi tekshiruvlar bilan bolsa ham RF yuqori titrlarini aniqlash umumiy populyasiyaning 5% idan kam qismida RO qonda aniqlanishi mumkin.

Rentgenologik ozgarishlar RA uchun oldingi orqa yonalishda bilak kaft bogimi bilan rentgenologik tekshiruvi uchun xos tipik ozgarishlar: eroziya yoki notekis dekalsifikatsiya (osteoporoz kistalari) zararlangan yoki unga yondosh bogimlarda qayd etiladi.

RA tashxisi 7 kriteriyadan 4 tasi bolganda ishonchli qoyiladi. Biroq 1 dan 4-kriteriyagacha bolgan ozgarishlar kamida 6 hafta saqlanishi kerak. Diagnostik kriteriyalar informativligi qoshimcha testlar qollanganda yana ham oshadi: sinovial

suyuqlik tekshiruvi, sinovial pardani morfologik tekshiruvi...

Diagnostika uchun quyidagi bogimlar muhim sanaladi: kaft-falangalar, proksimal falangalararo, va oyoq kaft falangalar bogimlarining simmetrik barqaror poliartriti, yangi bogimlar qoshilishi bilan kechuvchi kuchayib boruvchi bogim sindromi, rentgenogrammada suyak eroziyalari, qonda barqaror RO, teri osti revmatoid tugunlari.

Bemorlarni qiyosiy baholash quyidagi korsatkichlarni organib amalga oshirildi:

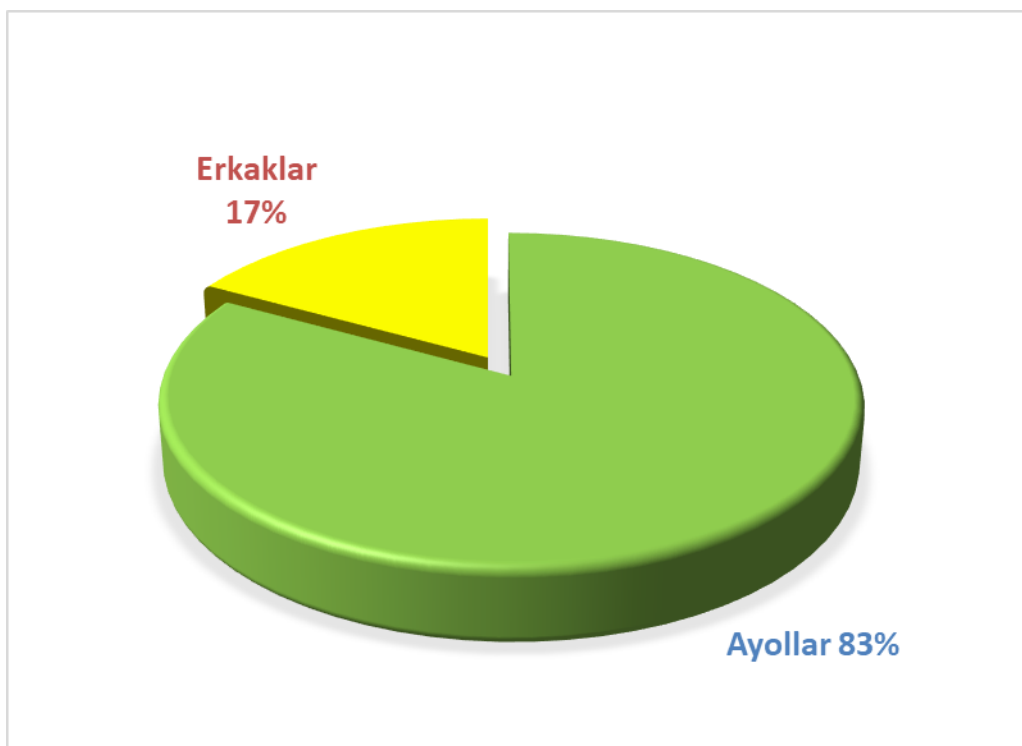
- kasallik davomiyligi
- ertalabki karaxtlik
- kasallik faolligi
- bogim sindromi va funksional korsatkichlar
- ikkala qol panja bogimlari instrumental tekshiruvi
- immunologik tekshiruvlar (RO)
- yalliglanishning otkir fazali korsatkichlarini baholab [4,26,32,78]

Kuzatuvdagi bemorlarning yoshi 22 yoshdan 60 yoshgacha bolib, ularning ortacha yoshi $33,2 \pm 1,9$ yoshni tashkil qildi.

Tadqiqot guruhida 65 ta bemordan 11 ta erkak va 54 ayolni tashkil qildi. Nazorat guruhida 45 ta orta yoshli bemorlar tashkil qiladi.

1-guruh bemorlarining jinsi boyicha bolinishi

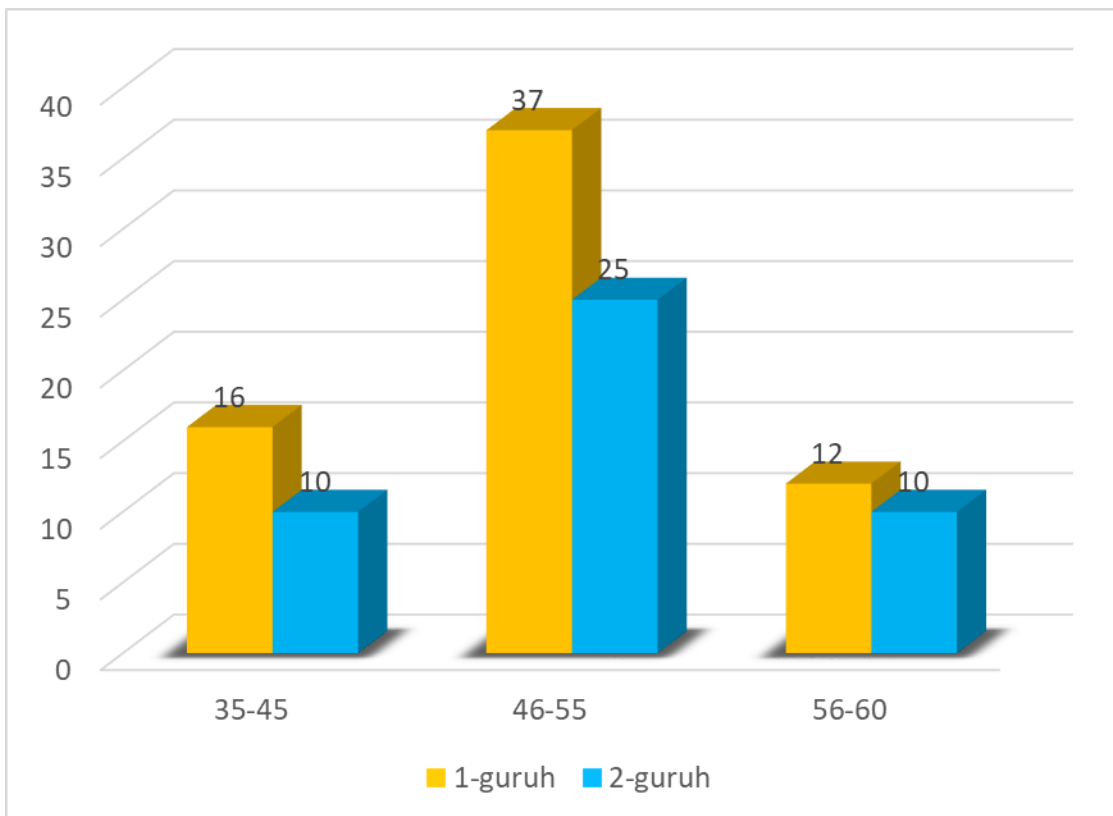
Rasm 2.1



Bemorlarning aksariyat qismi ayni mehnatga layoqat yoshidagi bemorlar bolib, kasallik boshlanishida (debyut) bemorlarning ortacha 30 yoshni tashkil qilgan. Kasallik 22 yoshdan boshlangan bemorlar soni kopchilikni tashkil qilmadi. 35-45 yoshgacha togri kelganlar 16 ta bemor (19%), 46 yoshdan 55 yoshgacha 37 bemor (64%), 55 yoshdan katta 12 ta bemor (17%)ni tashkil qildi.

Rasm 2.2

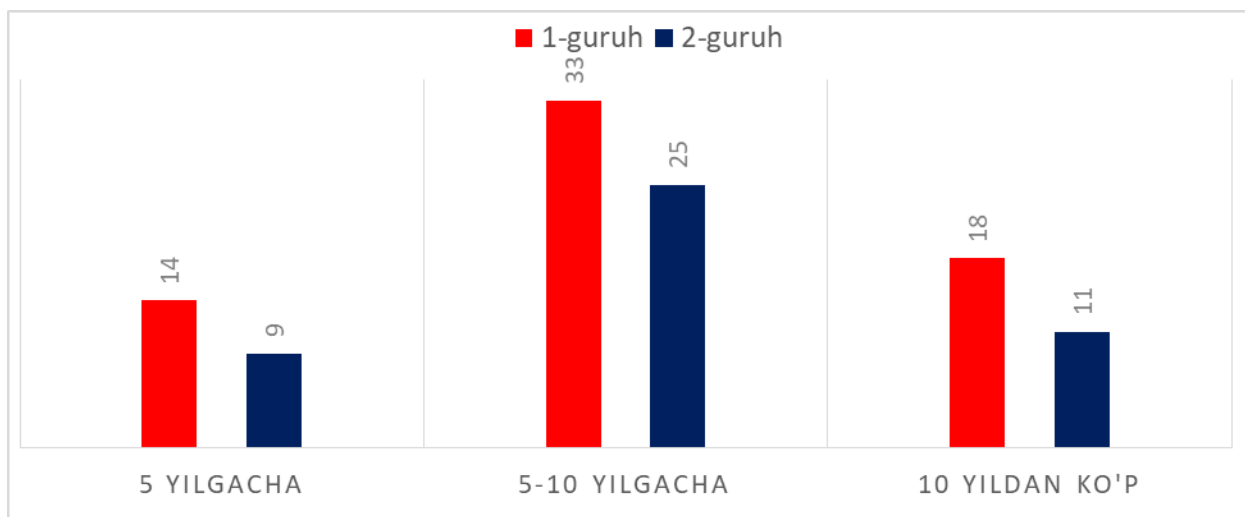
1- va 2- guruh bemorlarining yoshiga kora bolinishi



Kasallik davomiyligiga qarab 1-guruh bemorlaridan 14 tasida 5 yilgacha, 33 tasida 5-10 yilgacha, 18 tasida esa 10 yildan kop davom etganligi aniqlandi. 2-guruh bemorlarining 9 tasida 5 yilgacha, 25 tasida 5-10 yilgacha va 11 tasida 10 yildan kop davom etganligi aniqladi (2.3 rasm).

Bemorlarning kasallik davomiyligiga kora tasnifi

Rasm 2.3



Tadqiqotga, birga kelgan buyrak kasalliklari, II-III darajali arterial gipertenziya, qandli diabet, shuningdek, boshqa sabablar oqibatida rivojlangan ikkilamchi nefropatiyali bemorlar olinmadi. Bemorlarning xususiyatlari 2.2-jadvalda keltirilgan.

2.1.-jadval

Ikkinchi (retrospektiv) tekshiruv guruhidagi RA bilan ogrikan bemorlarning xususiyatlari

Korsatkichlar	RA li bemorlar
Jinsi:	
-ayol	85% (45 dan 38)
-erkak	15% (45 dan 7)
Yoshi	39,2 ± 10,8 yosh
Seropozitivlik	87% (45 tadan 39ta)
Kasallikning davomiyligi	5,8 yil (7,6±2,2)
Kasallikning davomiyligi:	
- 5 yilgacha	30,7% (45 dan 16)
- 5-10 yilgacha	50,8% (45 dan 22)
- 10 yildan ortiq	18,5% (45 dan 7)
Shteinbroker boyicha rentgen bosqichi:	

- 1-bosqich	
- 2-bosqich	12,5% (45 dan 6)
- 3-bosqich	39,9% (45 dan 19)
- 4-bosqich	29,8% (45 dan 14)
	17,7% (45 dan 6)
DAS 28 faoliyati:	
- 1-darajali	22,5% (45 dan 8)
- 2-darajali	42,3% (45 dan 20)
- 3-darajali	35,2% (45 dan 17)
Funksional sinfi:	
- 1-sinf	4,9% (45 dan 2)
- 2-sinf	22,9% (45 dan 12)
- 3-sinf	49,2% (45 dan 19)
- 4-sinf	22,9% (45 dan 12)
Tizimli korinishlar:	
- tizimli korinishlar mavjud*	29% (45 dan 15)
- tizimli korinishlar aniqlanmadi	71% (45 dan 30)
SS mavjudligi:	
- S ozgarishlar yoq	97,4% (45 dan 43 ta)

*Eslatma: * quyidagilar tizimli korinish sifatida qayd etilgan:*

revmatoid tugunlar - 20,1% (15 tadan 9 tasi), torli levedo - 12,5% (15 tadan 4 tasi), sensomotor polineyropatiya - 44,4% (15 dan 8 tasi), anemiya - 41,6% (15 dan 7 tasi), periferik limfadenopatiya - 38,8% (15 dan 6 tasi) da kuzatildi.

Birinchi guruhga (asosiy) Amerika Revmatologiya assotsiasiyasi 2010 yil mezonlari bo'yicha RA tashxisi tasdiqlangan 65 nafar bemor jalb etildi. Asosiy guruh bemorlari xarakteri 2.3.-jadvalda keltirilgan.

2.2.- jadval

Asosiy tadqiqot guruhidagi RA bilan ogrikan bemorlarning xususiyatlari

Korsatkichlar	RA li bemorlar
Jinsi: -ayol -erkak	85% (65 tadan 54tasi) 15% (65 tadan 11tasi)
Yoshi	39,2 ± 10,8 yosh
Seropozitivlik	87,5% (65 tadan 58 tasida)
Kasallikning davomiyligi	6,4 (5,9±3,3) yil
Kasallikning davomiyligi: - 5 yilgacha - 5-10 yilgacha - 10 yildan ortiq	21,0% (65 tadan 14 tasida) 51,0% (65 tadan 33 tasida) 28,0% (65 tadan 18 tasida)
Shteinbroker boyicha rentgen bosqichi: - 1-bosqich - 2-bosqich - 3-bosqich - 4-bosqich	12,5% (65 tadan 8 tasida) 40,0% (65 tadan 27 tasida) 30,0% (65 tadan 20 tasida) 17,5% (65 tadan 10 tasida)
DAS 28 boyicha faolligi: - 1-darajali - 2-darajali - 3-darajali	18,8% (65 tadan 12 tasida) 56,3% (65 tadan 33 tasida) 25,0% (65 tadan 20 tasida)
Funksional sinfi:	

- 1-sinf	7,5% (65 tadan 5 tasi)
- 2-sinf	30% (65 tadan 22 asi)
- 3-sinf	52,5% (65 tadan 31 tasi)
- 4-sinf	10% (65 tadan 7 tasi)
Tizimli korinishlar:	
- tizimli korinishlar mavjud*	43,8% (65 tadan 28tasi)
- tizimli korinishlarning yoq	70% (65 tadan 56 tasida)

Eslatma: * Quyidagilar tizimli korinish sifatida qayd etilgan:

revmatoid tugunlar - 19%, torli livedo - 15,3% (28 tadan 4ta), anemiya - 26,9%, sensomotor polineyropatiya - 30,7%, periferik limfadenopatiya - 38,4% (28 dan 10 tasi).

Barcha 65 ta bemor RA kasalligi uchun dori terapiyasini oldi. Bazis yalliglanishga qarshi dorilarni bemorlarning 82,5 foizi (65 tadan 56 tasi) qabul qilgan. Kop holatlarda dorining katta qismi metotreksat (MT) boldi (65 kishidan 58 tasi). Uchta bemorga asosiy terapiya sifatida leflunomid (20 mg/sut.) berildi. MT ning ortacha dozasi haftasiga $7,3 \pm 3,9$ mg ni tashkil etdi. MTni qabul qilishning ortacha davomiyligi - 3,0 ($2,2 \pm 1,6$) yil. Glyukokortikosteroidlarni (GKS) bemorlarning 51,25 foizi qabul qilgan (65 ta dan 33ta). Kasalxonaga yotqizilgan paytda, bemorlarning 47,5% (65 kishidan 32) kortikosteroidlarning, prednizolon boyicha ortacha sutkalik dozasi 10,0 mg.ni tashkil etdi.

1-guruh bemorlarini 93,8% (65 tadan 61 tasi), kasallikning butun davri uchun NYQVlarni doimiy ravishda qabul qilishga majbur bolishdi, NYQV qabul qilishiga kora asosiy guruh bemorlari 2-guruhga bolindi : selektiv NYQPlar qabul qilganlar va noselektiv NYQPlar qabul qilganlar. Selektiv NYQP lar qabul qilganlar 31 kishi bolib, ular asosan etoksib va meloksikam qabul qilishgan, noselektiv NYQP lar qabul qilganlar 30 kishi bolib, ular indometatsin va diklofenak qabul qilishgan. Asosiy guruh bemorlaridan 4 kishida esa NYQV larni seelektiv va noselektiv dori

vositalarini aralashtirib qabul qilishgan. Ular asosiy guruh bemorlarini 6,2 % ini tashkil etadi.

Bemorlarning 23,7 foizi (65 tadan 17 tasi) ikkita doriga muhtoj edi, shulardan diklofenak va atseklofenak 65 bemordan 1 tasi oldi, atseklofenak va selekoksib - 65 dan 1 ta, atseklofenak va nimesulid - 65 dan 1 ta, diklofenak va piroksikam - 65 dan 1 ta, diklofenak va meloksikam - 65 dan 4 ta, diklofenak va nimesulid - 65 tadan 2 ta, atseklofenak va ibuprofen — 65 dan 2 ta, diklofenak va ibuprofen - 65 dan 1 ta bemorlar muntazam ravishda qabul qilgan.

Nazorat guruhi 45 nafar RA bilan kasallangan va buyrak shikastlanishi aniqlanmagan odamlardan iborat edi, yoshi ($37,2 \pm 8,0$ yil. $r = 0,7$) va jinsi (ayollar - 85%) boyicha vakili (45 tadan 38 tasi); erkaklar - 15% (45 dan 7), $r = 0,7$), potensial nefrotoksik dorilarni olmaganlar.

2.2. Tadqiqot usullari

Birinchi guruh bemorlarini tekshirish kompleksi RA tashxisi qoyilgan barcha bemorlarning shifoxona hujjatlarini batafsil tahlil qilishni o'z ichiga oladi, bunda Toshkent Tibbiyot Akademiyasi kop tarmoqli klinikasi artrologik ixtisoslashtirilgan ambulator davo kursi (IADK), Samarqand shahar markaziy shifoxonasidagi kardiorevmatologiya va terapiya bolimida tekshirib va davolangan 2020-yil 1 yanvardan 2022-yil 1 oktyabrgacha bolgan kasallik tarixi hujjatlari organildi.

Asosiy kasallikning kechishi, birga keladigan patologiya va shuningdek, qabul qilgan dori tarixi va farmakoterapiya haqida olingan malumotlar tadqiq qilingan.

ASSP - bu tekshiruv siklik sitrullin peptidga antitelani aniqlashga asoslangan. Sitrullin peptid odam organizmi oqsili hisoblanadi. Immun tizimda buzilish bolganda immun tizim tomonidan ishlab chiqariladigan antitanalar unga hujum qiladi. Bemorda uning aniqlanishi revmatoid artrit yoki tizimli qizil boricha kasalligi borligini bildiradi. Bu antitana geterogen spetsifik immunoglobulin hisoblanadi. Sitrullin aminokislotalardan hosil boladigan metabolizm mahsuloti hisoblanadi. U oqsillar ishlab chiqarishda ishtirok etmaydi. Organizmdan toliq chiqarib yuboriladi. RA da fermentativ tarkib ozgaradi va arginindezaminaza miqdori oshadi. Uning tasirida sitrullin oqsil tarkibiga kiradi. Hosil bolgan kompleksni organizm immun tizimi begona sifatida qabul qilib, spetsifik immunoglobulinlar ishlab chiqaradi.

ASSP yuqori spetsifiklikka ega tekshiruv. Kasallik klinik belgilari yuzaga chiqquncha aniqlanadi. RA seronegativ kechayotgan bemorlarda ham aniqlanadi. ASSP miqdori kasallik ogirligi va prognozini baholashda kerak.

ASSP ni aniqlashga korsatmalar: bogimlar zararlanish belgilari. Revmatik kasalliklar va boshqa autoimmun patologiyalarda bogim sindromi kasallik erta davrlarida oxshash kechadi. Bemorlar bogimlardagi ogriq va karaxtlikka, isitma, holsizlikka, harakatlar cheklanishi, mahalliy shishlarga, qizarishga teri toshmalariga shikoyat bildirishadi. Tekshirish differensial diagnostika maqsadida otkaziladi. [88]

Nasliy moyillik RA da immunologik ozgarishlar kasallik ilk belgilaridan 1.5-2 yil oldin shakllanadi. Shuning uchun bu test bemor qarindoshlarida kasallikni erta aniqlash uchun otkaziladi. RA diagnozini tasdiqlash uchun. Bu test kasallikni monitoringi va davolash effektivligini baholashda qollanilmaydi. Antitela miqdori patologik jarayon aktivligini korsatmaydi, immunosupressorlar qabul qilgandan song ozgarmaydi [91]

ASSP normal miqdori 0-5 ED/ml. bu korsatkich qiymatlari IFA xususiyatlariga bogliq holda har xil bolishi mumkin. Shuning uchun bu korsatkichni laborator blankada berilgan normasiga etibor berish kerak. RA da ASSP manfiy bolishi ham mumkin. Gipergammaglobulinemiyada yolg'on musbat javob chiqishi mumkin. Normadagi korsatkichlar bogimlar eroziyasi xavfini kamaytiradi, lekin kasallikni toliq istisno etmaydi. [87]

Revmatoid omil — RA da birinchi aniqlangan antitela hisoblanadi. IgG ning Fc qismiga nisbatan antitela bolib, IgG bilan birikib immun komplekslar hosil qiladi. RO kop hollarda IgM, biroq boshqa Ig lar bolishi ham mumkin. Test birinchi marta norvegiyalik doktor Erik Waaler tomonidan 1940-yil va 1948-yilda Harry M. Rose tomonidan esa qayta tasvirlab berilgan. Shuning uchun hozirgi kungacha Waaler-Rose testi deb yuritiladi. Normada RO qonda bolishi kerak emas. Yarim miqdoriy metodda 20 ME/ml, toliq miqdoriy metodda esa 25 U/ml dan yuqori bolishi ahamiyatli [8,15,26].

C-reaktiv oqsil. Yalliglanish otkir fazasi oqsili hisoblanadi. Jigarda ishlab chiqariladigan glikoprotein. Yarim miqdoriy metodda 6 mg/l, toliq miqdoriy metodda 3 mg/l dan yuqori bolishi ahamiyatli [1,8,9]

Barcha tekshirilgan bemorlarda umumiy qon tahlili otkazildi: gemoglobin konsentratsiyasini, eritrotsitlar, leykotsitlar, trombotsitlar soni aniqlandi (gematologik analizator ADVIA 60), leykotsitlar formulasi, eritrotsitlar chokish tezligi (ECHT) hisoblendi (Panchenkov usuli boyicha).

ECHT — qonning nospetsifik laborator korsatkichi, plazma oqsil fraksiyalarining nisbatini korsatadi. Eritrotsitlar ustida manfiy zaryad boladi va Kulon qonunlariga asosan ular bir-biridan itariladi. Yalliglanish oqsillarining kopayishi eritrotsitlarning agregatlar hosil qilishini kuchaytiradi va eritrotsitlar chokish tezligi oshadi.

Peshob umumiy tahlili (PUT) ni otkazishda ertalabki qism ishlatilgan. Laboratoriyada tahlil siydik yigilgandan keyin ikki soatdan kechiktirmay otkazildi. Proteinuriya turbidimetrik usul bilan aniqlanadi, leykotsituriya, eritrotsituriya - siydik chokindisining sentrifugasi va mikroskopiyasi yordamida aniqlandi. Bunda eritrotsituriya - korish sohasida uchtadan kam bolmagan hujayralar paydo bolganida, leykotsituriya - korish sohasida oltidan ortiq hujayralar paydo bolishi bilan baholandi. Bir martalik peshobda oqsil 0,066 g/l dan kop bolganda muhim proteinuriya deb hisoblandi.

Nechiporenko tahliliga kora siydik tahlil yigish qoidalariga muvofiq amalga oshirildi [20]. Goryaev kamerasida leykotsitlar, eritrotsitlar soni bilan aniqlandi. Norma sifatida eritrotsitlar 1000 ta, leykotsitlar 2000ta deb qabul qilingan.

Buyraklarning konsentrasyon qobiliyati Zimnitskiy testi yordamida baholandi (kunduzgi diurez, tungi diurez, kunlik diurez, maksimal va minimal siydikning oziga xos ogirligi). Siydikning maksimal solishtirma ogirligi 1018 dan oshmaganida gipostenuriya sifatida belgilandi, maksimal va minimal qiymatlar ortasidagi farq 10 birlikdan oshmaganida izostenuriya sifatida belgilandi [97].

Buyrak funksiyasi KFT (formula yordamida hisoblangan) boyicha baholandi, mochevina darajasi va qon kreatinin miqdori baholandi.

Koptokchalar filtratsiya tezligi MDRD tadqiqotlari yordamida formula yordamida aniqlandi. [35; 23]:

$$\mathbf{KFT = 186 \times (88,4: qon kreatinin) 1,154 \times 1: yosh 0,203} \\ \mathbf{\times 0,742 (ayollar).}$$

KFT ning pasayishi tabaqalashtirilgan surunkali buyrak kasalligi tasnifi boyicha (KDIGO 2012) baholandi [42,18].

Ikkinchi guruh tekshiruvlar majmuasiga umumiy klinik tekshiruvlarni organish kirdi, barcha bemorlar uchun qon bosimi olchandi.

Kardiologiya jamiyati tavsiyalariga muvofiq tana vazni indeksi quyidagi formula boyicha hisoblanadi [102]:

$$\text{TMI} = \text{Vazn (kg)} : [\text{Boy (m)}]^2$$

bu erda **TMI** — tana massa indeksi

KFT = $186 \times (88,4: \text{qondagi kreatinin}) 1,154 \times 1: \text{yosh} 0,203 \times 0,742$ (ayollar)

KFTning pasayishi surunkali buyrak kasalliklari tasnifi boyicha tabaqalashtirilgan [18; 42].

Tubulointerstitsial disfunksiyaning mavjudligi va ogirligini baholash uchun alfa-1-MG va fermenturiya darajasi organildi: sitoplazmik ALT fermenti faolligi va buyrak kanalchalari epiteliysi chegarasi fermenti (EF) aniqlandi. Alfa-1-MG ni aniqlash uchun siydikning ertalabki qismi yigildi, yigilgan namunalari muzlatilgan va laboratoriyaga etkazildi. Miqdoriy alfa-1-MG chiqarilishi Clima MC-15 yarim avtomatik biokimyoviy analizatorida "Deacon-DS" kompaniyasining reagentlaridan foydalanilib immunoturbidimetrik usul bilan baholandi. Aniqlanish chegarasi 1 mg/l, ishlab chiqaruvchi tomonidan 12 mg/l dan kam qiymat meyor sifatida belgilandi.

Bogimlar rentgenografiyasi Shteynbroker boyicha 4 bosqichga ajratiladi. Yetakchi belgilari: bogim atrofi epifizar osteoporozi, bogim tirqishi torayishi, qirgoq eroziyalari. Bu ozgarishlar ketma-ket rivojlanadi. Bogim atrofi osteoporozi - katta halqali suyak strukturasi (suyak nurlari sorilishi hisobiga) kortikal qavat konturlarining yupqalashishi, galvirsimon kulrang tondan yorqin kortikal qismga otishi, epifiz trabekulyar rasmining xiralashishi. Bogim tirqishi torayishi togay destruksiyasi oqibatida yuzaga keladi. Eroziyalar hammasidan birinchi kaft-falanga bogimida, keyinchalik kaft-falanga va proksimal falangalararo bogimda shakllanadi. Epifizda turli olchamdagi mikrokristalar aniqlanadi. Tez rivojlanuvchi RA da rentgenogrammada suyaklarning yirik parchalanishi bogim yuzasining toliq lizisigacha uchrashi mumkin. Kaft-falanga bogimida yarim chiqishlar va barmoqlarni lateral tomonga qiyshayishi xos. Ogir xolatlarda ankilozlar rivojlanadi. Rentgenologik belgilarni tahlil qilayotgan paytda normal bogim tirqishini bilish ahamiyatli. Tizza 4-8 mm, chanoq-son 4-5 mm, elka 4 mm, bilak, bolder-tovon, kokrak qovurgalari 3-4 mm, sacroileal 3 mm, bilak-kaft 2-2.5 mm, kaft falangalar, oyoq kaft-falangalar, falangalararo 1.5 mm [1,12,15].

Olingan natijalarni statistik qayta ishlash STATISTICA 10.0 dasturiy taminot toplamidan foydalangan holda amalga oshirildi, guruhlar (malumotlarni tahlil qilish uchun dasturiy taminot tizimi, StatSoft Inc., 2011) qilindi. Materialni tanlash ishonchlilik va voqealarni har tomonlama yoritish prinsiplar asosida amalga oshirildi.

Xususiyatning taqsimlanish turining normal qonunga muvofiqligini tahlil qilish taqsimlash Kolmogorov-Smirnova va Shapiro - Vilka mezonlari yordamida amalga oshirildi. Oddiy taqsimlanganlarni tavsiflash uchun miqdoriy belgilar, belgining ortacha qiymati va standart ogish ishlatilgan. Xususiyatlarni tavsiflash, taqsimlash bu oddiy, median, pastki va yuqori kvartillardan farq qiladi.

Oddiy taqsimot bilan ikkita guruhni solishtirish uchun biz Student mezonidan foydalandik. Oddiy bolmagan taqsimotga ega bolgan Parametrik ikkita guruhni solishtirish Mann-Whitney usuli qollanilgan.

Bir nechta taqqoslash odatdagidan farq qiladigan miqdoriy asosda mustaqil guruhlar taqsimot parametrik bolmagan Kruskal-Vallis usuli bilan amalga oshirildi va guruhlar ortasidagi tafovutlarni aniqlaganda, keyingi juftlik bilan taqqoslash Mann-Whitney testidan foydalanildi. Korrelyasiya tahlili noparametrik yordamida amalga oshirildi. Ikki guruhni sifat jihatidan taqqoslash amalga oshirildi.

3-BOB. XUSUSIY TADQIQOT NATIJALARI

3.1 Kasallikning klinik-laborator korsatkichlari va buyrak holati

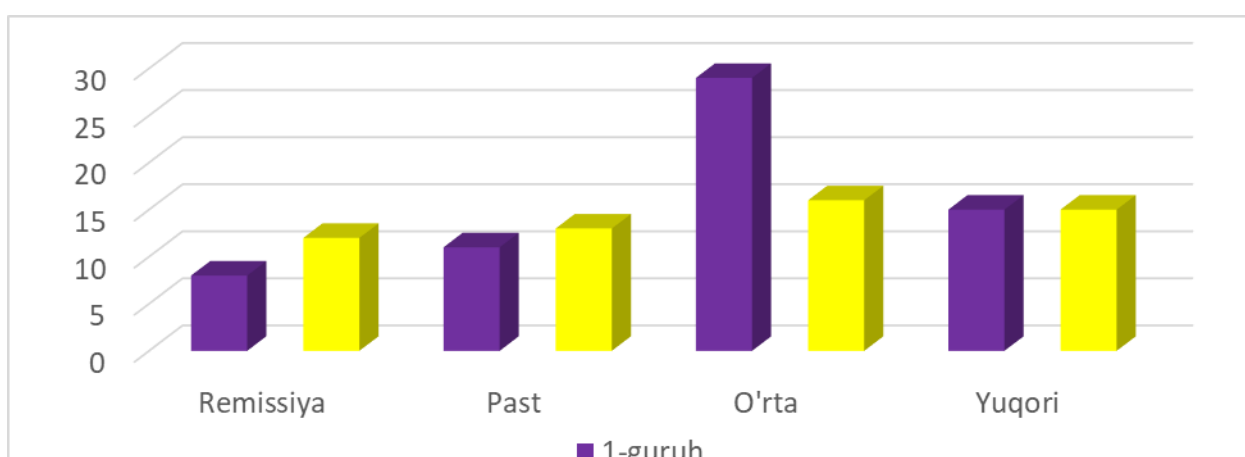
Revmatoid artrit eng keng tarqalgan revmatik kasalliklardan biri hisoblanadi. Hozirgi vaqtda jiddiy tibbiy va ijtimoiy muammo bolib hisoblanib bormoqda. Revmatoid artritdagi surunkali buyrak kasalligining har qanday bosqichida yurak va qon tomir asoratlarning rivojlanish xavfi ortishi kelib chiqadi. Natijada, RA erta olimning asosiy sabablari bolib xizmat qiladi [20; 12]. Siydikdagi ozgarishlarining borligi buyraklar faoliyatidagi ozgarishlar borligini korsatib beradi va buyrak

shikastlanishining asosiy belgisi bolib hisoblanadi. Siydikdagi ozgarishlar buyrak shikastlanishini aniqlash mezonlaridan biri bolib hisoblanadi. Shunday qilib, siydik ozgarishlarini bilish buyrak shikastlanishini erta bosqichda va oz vaqtda aniqlash imkonini beradi. Buyraklar shikastlanishini vaqtida aniqlanishi esa davo muolajalarini togri amalga oshirish va shu bilan kasallikning kelajakda qanday kechishiga tasir qilishda muhim ahamiyat kasb etadi. Ushbu muammo boyicha mavjud ilmiy adabiyotlar kamligi va ularning malumotlari kopincha bir-biriga qarama-qarshiligini hisobga olsak, bizga bu muammo haqida gapirish imkonini beradi va tadqiqotning dolzarbligini yana bir bor takidlaydi. Shu masalalarni hisobga olganda, tadqiqotning birinchi bosqichining maqsadi umumiy siydik tahlili va KFT dagi ozgarishlarni tarqalganlik darajasini aniqlashdan iborat.

KFT tezligidan avval biz revmatoid artritni buyrak shikastlanishiga tasirini baholash uchun avval bemorlarimizda kasallikning aktivligi hisoblab chiqildi. Bunda biz DAS 28 formulasidan foydalandik.

DAS 28 boyicha guruhlarda kasallikning aktivligi

Rasm 3.1



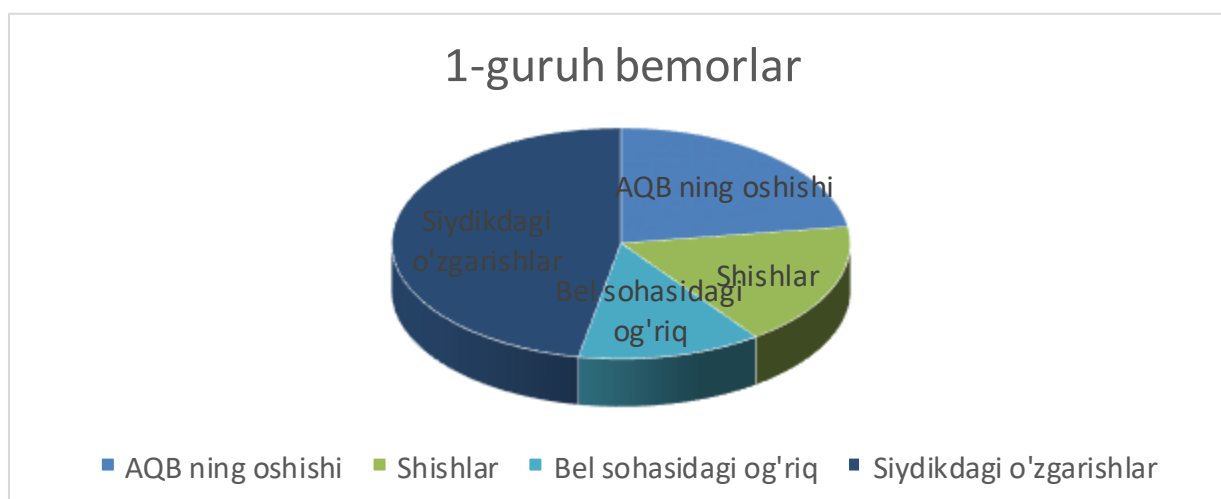
Bu diagrammadan korinib turibdiki, 1- va 2- guruhlarda kasallik faolligining orta va yuqori faolliqi qayd etilganini korish mumkin. 2-guruh bemorlarining 18% ida kasallik remissiya holatida ekanligi aniqlandi. Kasallikning orta faolliqi anyniqsa, 1-

guruh bemorlarida yaqqolroq sezilarli boldi. DAS28 formulasi boyicha bemorlar korsatkichlari remissiya davrida 2,6 dan past boldi, 2,6 va 3,2 orasidagi bemorlar guruhi past aktivlik darajasiga kiritildi, 3,2 va 5,1 orasidagi bemorlar orta aktivlik darajasiga va 5,1 dan yuqori ball olgan bemorlar yuqori aktivlik darajasiga kiritildi.

RA bilan kasallangan buyrak shikastlanishini bor bemorlarni klinik belgilari ham ahamiyatga molik edi. Bemorlar shikoyatlarini eshitganimizda, buyrak shikastlanishiga aloqador shikoyatlar ham bor bolib, ularni biz umumlashtirib, buyrak shikastlanishiga gumon qilingan bemorlar royxatini tuzdik. Buyrakka aloqador shikoyatlar deb biz, bel sohasidagi og'riqqa, bemorlar tanasidagi shishlarga, vaqti vaqti bilan kotarilib tushmay qoladigan arterial qon bosimining oshishiga va siydik tahlilidagi ozgarishlarga etibor qaratdik. Bemorlarda klinik shikoyatlar va belgilar yuzaga kelishi bemorlarda buyrak shikastlanishining malum vaqtdan beri rivojlanib kelganligidan darak beradi. Siydik tahlilidagi ozgarishlar klinik belgilar ichida eng kop aniqlanadigan belgi bolib hisoblandi. Bemorlarni klinik belgilari quyida keltirib otilgan.

1-guruh bemorlarida klinik belgilarining uchrashi

Rasm 3.2



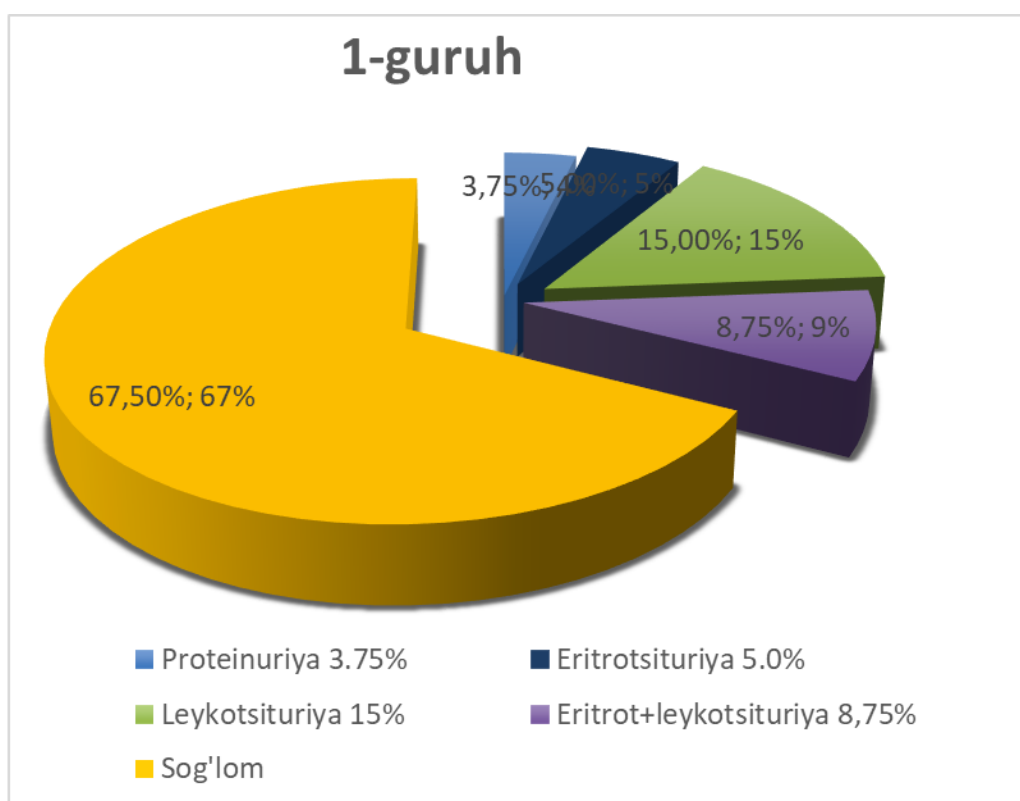
Revmatoidli artritli bemorlarda siydik tahlilidagi ozgarishlar va buyrak funksional ozgarishlari korsatkichlari

Ilmiy tadqiqotimiz uchun olingan asosiy guruhdagi bemorlarning (n = 65) umumiy siydik tahlili organildi va buyrak funksional holatini aniqlash uchun ko'ptokchalar filtratsiya tezligi hisoblab chiqildi.

Umumiy siydik tahlilini korib chiqqanimizda tez-tez aniqlangan ozgarishlar leykotsituriya, proteinuriya, gematuriya ekanligi malum boldi. Asosiy bemorlar gruppasida fosfaturiya, uraturiya, oksalaturiya kabi ozgarishlar kam sonli bolsada aniqlandi.

Siydik tahlilini organish natijalarida quyidagi ozgarishlar aniqlandi: proteinuriya — 3,3% (65 tadan 2 ta), eritrotsituriya — 5,0% (65 tadan 3 ta) va leykotsituriya — 15,0% (65 tadan 9 ta) aniqlandi. Eritrotsituriya va leykotsituriyaning birga kelishi - 8,5% (65 tadan 5 ta) da uchradi.

Rasm 3.3

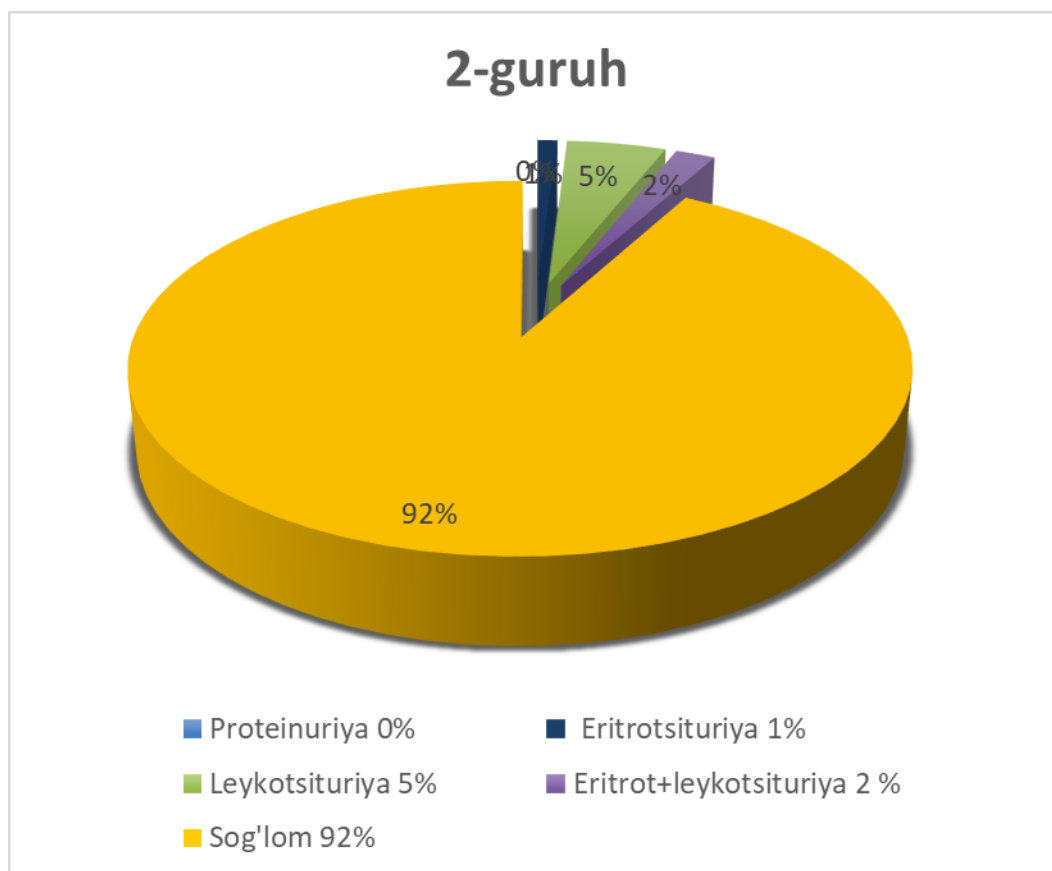


1-guruh bemorlarida siydik tarkibidagi ozgarishlarning uchrashi.

Nazorat guruhidagi bemorlarning umumiy siydik tahlili kursoratgichlarining ozgarishlari quyidagicha kursoratilgan: proteinuriya - 0% (45 dan 0), eritrotsituriya - 0% (45 tadan 0), leykotsituriya - 4 % (2/45), proteinuriya va eritrotsituriya - 0%

(0/45), proteinuriya va leykotsituriya - 0% (45 dan 0), leykotsituriya va eritrotsituriya - 4% (45 tadan 2 ta).

Rasm 3.4

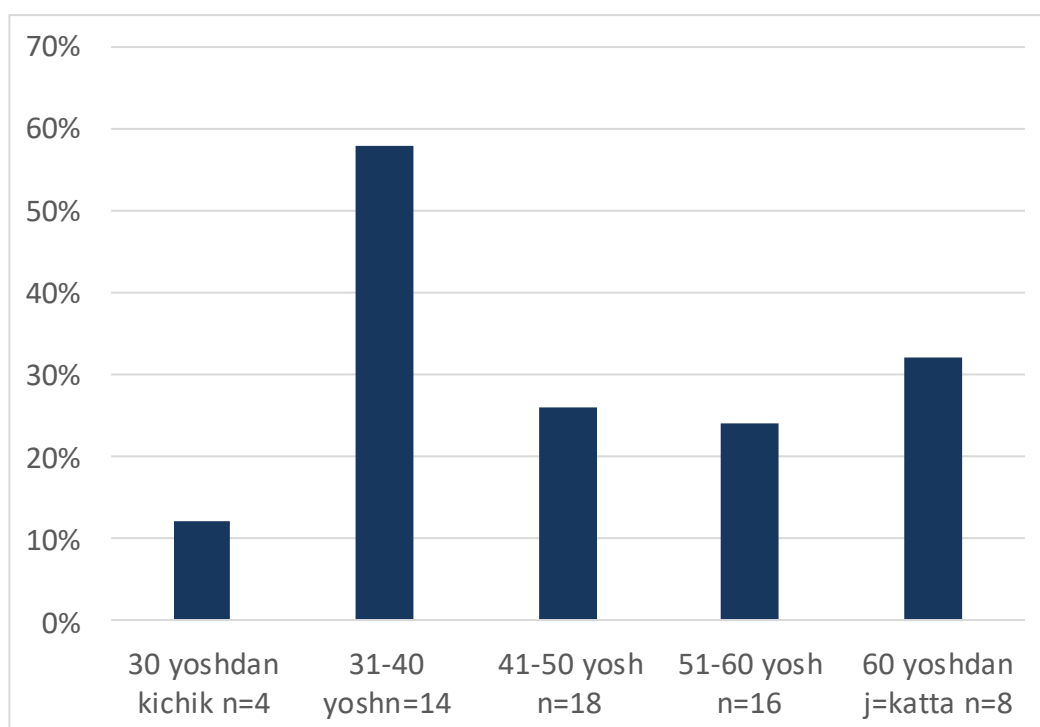


2-guruh bemorlarida siydik tarkibidagi ozgarishlarni uchrashi

RA bemorlarda kasallik faolligi ham siydikdagi ozgarishlarga tasir qilishi aniqlandi. Bunda, jumladan kasallik faolligi oshgan sari siydik tahlillarini yomonlashganligini guvohi boldik. 1- guruh bemorlarida bu yanada aniqroq sezildi. Bemorlar guruhlarini quyida korishingiz mumkin.

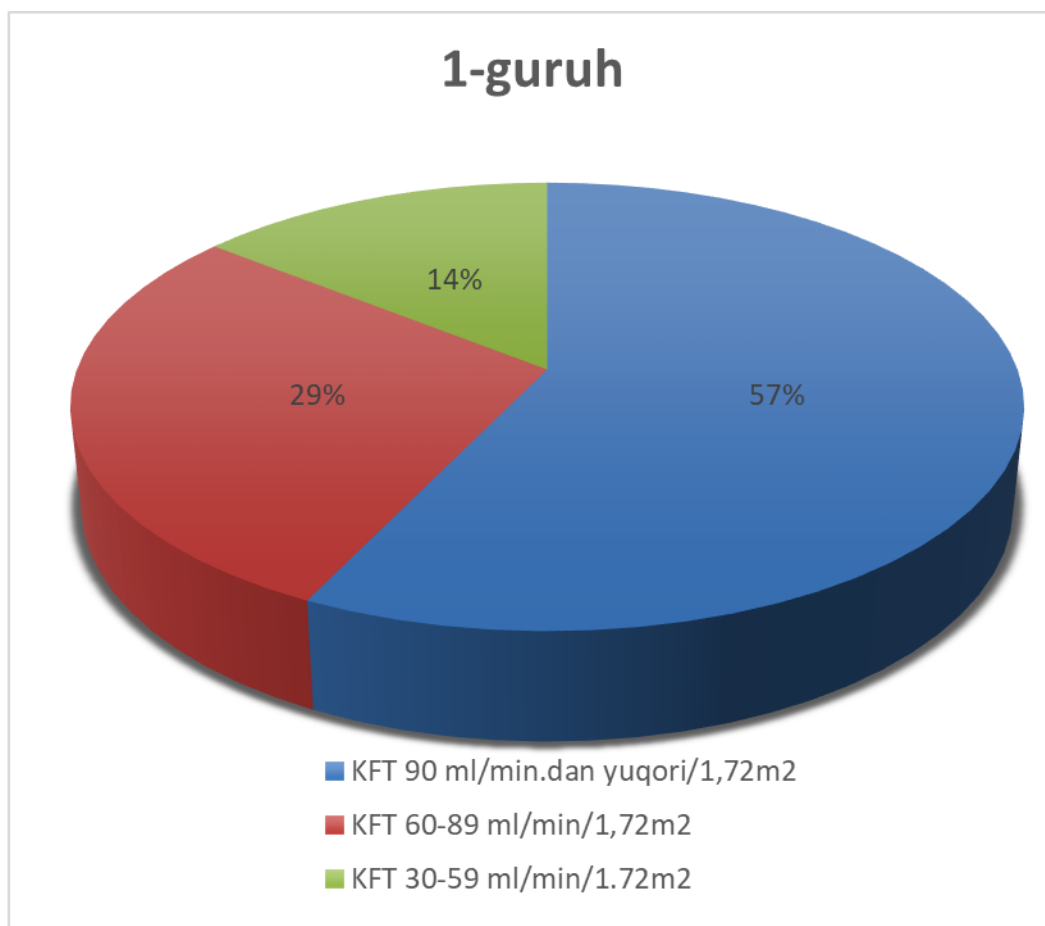
Siydik tarkibidagi ozgarishlarni bemorlarning turli yosh guruhlarida uchrashi

Rasm 3.5



Peshobning ertalabki qismidagi siydikning nisbiy zichligini organayotganda RA guruhi va nazorat guruhi ortasida sezilarli farq bor edi. Siydikning nisbiy zichligining ortacha kursorlari: RA bolgan guruhdagi bemorlarda - $1007,9 \pm 5,3$, nazorat guruhida - $1016,4 \pm 6,0$ ($r = 0,034$). RA bilan ogrikan bemorlarda buyraklarning funksional holatini tahlil qilishda quyidagilar aniqlandi: ushbu guruhda bemorlarning 54% (65 tadan 35 ta) normal KFT (> 90 ml/min/1,73 m²), engil bemorlarning 26% (65 tadan 17 tasi) KFTning pasayishi (60-89 ml/min / 1,73m²) va bemorlarning 20% (65 tadan 13tasi) KFTning ortacha pasayishi (30-59 ml /min/1,73 m²) aniqlandi. KFT ning 30 ml/min/1,73 m² dan kam pasayishi bemorlarda qayd etilmadi (rasm 3.2).

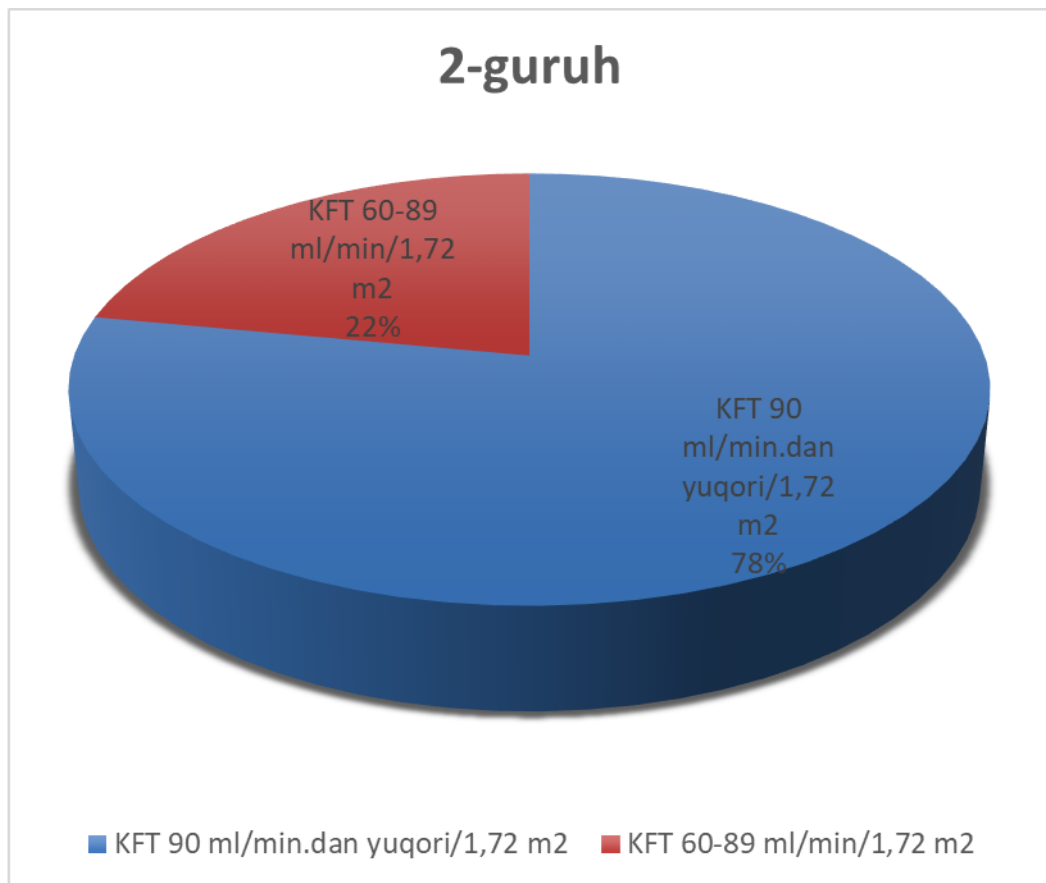
Rasm 3.6



1-guruh bemorlarida koptokchalar filtratsiya tezligining korsatgichlari

Nazorat guruhida royxatga olingan bemorlarning 91 foizida normal KFT bolgan (45 tadan 41 tasi) ($> 90 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$), 9% bemorlarda (45 tadan 4 tasi) KFT ning engil pasayishi ($60\text{-}89 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$). GFR 60 ml/min dan kam bolgan shaxslar aniqlanmadi.

Rasm 3.7



2-guruh bemorlarining ko'ptokchalar filtratsiya tezligi kursoratgichlari

Nisbiy chastotalarni solishtirganda, statistik bu guruhlar orasidagi farq ($r < 0,05$) boldi. Shunday qilib, tadqiqotning birinchi bosqichi natijalari siydik tahlili ozgarishlarining RA li bemorlar guruhida yuqori tarqalganligi va buyrak funksiyasining pasayishini kelib chiqishini kursoratib otdi. Tadqiqotimizning keyingi bosqichida biz siydik tahlilining ozgarishini qaysi omillarga bogliqligini organdik. Asosiy kasallikning kechishi va buyrak funksiyasini buzilishiga bogliqligini organdik.

3.2. Revmatoid artritli bemorlarda buyrak shikastlanishining kasallikning faolligi va davomiyligiga boliqligi.

Bemorlar gruppasi ortasida bemor yoshi va siydik tahlilidagi ozgarishlarni bogliqligini korib chiqdik. Yoshning siydik tahlillariga tasirini baholash uchun

bemorlar tadqiqotning retrospektiv qismi (r = 65) quyidagicha taqsimlandi: 30 yoshgacha bolgan guruhga 65 kishidan 5 nafari (7,6%) kiritilgan, 31-40 yosh - 65 kishidan 6 nafari (9.4%), 41-50 yoshli guruhda - 65 kishidan 24 nafari (37%), 51-60 yosh guruhida - 65 kishidan 21 nafari (32%) va undan kop. 60 yosh - 65 kishidan 9 nafari (14,2%).

Siydik tahlilidagi ozgarishlarni turli yosh gruppalarida uchrashi

Jadval 3.1

Bemorlarning yoshi	< 30 n=8	31-40 n=21	41-50 n=28	52-60 n=22	61 > n=35
Siydik tahlilidagi ozgarishlarning uchrashi %	12.5%	58%	20%	20%	34,2%

Tadqiqot malumotlariga kora, siydik tahlilidagi ozgarishlarni paydo bolishining eng yuqori chastotasi 31-40 yosh oraligida ekanligiga amin boldik (siydikdagi ozgarishlar 25 ta bemorning 15 tasida, yani 58% da aniqlangan), shuningdek, 60 yoshdan oshgan bemorlarda (35 ta bemordan 12 tasi, 34,2%) aniqlandi. Bu holatdan shuni aytish mumkinki, RA yoshlarda, yoshi kattalarga nisbatan agressiv kechishini aytib otish mumkin. RA ning 3-darajadagi faolligi esa 31-40 yoshlar ortasida kuzatildi, bunga uzoq muddatli dori terapiyasini tasiri bolishi mumkinligini ham etiborga olish kerak.

Jadval 3.2

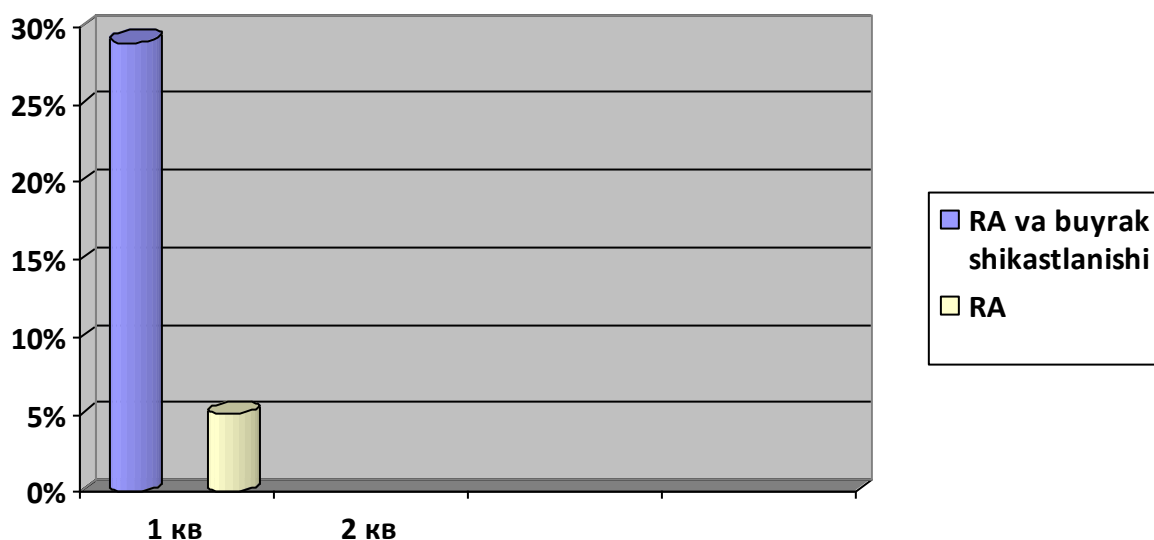
RA li bemorlarining turli yosh guruhlarida RA faolligi darajasi

RA aktivlik darajalari	RA li bemorlar yoshi					R *
	<30 n=10	31-40 n=20	41-50 n=25	51-60 n=15	>60 n=10	
1- darajasi n=15	10%	20%	40%	30%	0%	0,001

2 - darajasi n= 40	20%	10%	30%	30%	10%	0,005
3 - darajasi n=25	15 %	15 %	30 %	20 %	20 %	0,005

Gender farqi boyicha siydik tahliliga tasir qiluvchi omillarga jinsning tasiri borligi, yoki yoqligi ham organildi. Ayollarda siydikdagi ozgarishlar bilan kasallanish tez-tez uchraydi 31% (210 dan 66), erkaklarda - 26% (38 dan 10), $r = 0,005$. SC ning osishiga aniq tendensiya qarab krsatildi. Bundan tashqari siydik tahlillari ozgarishi RA ning davomiyligi bilan ham bogliqligi aniqlandi (5-jadval, 8-rasm), RA davomiyligi 5-10 yil va 10 yildan ortiq bolgan guruhlar ortasida statistik aniq malumotlarga erishildi va RA davomiyligi 5 yilgacha va 10 yildan ortiq bolgan guruhlar. bilan guruhlar ortasida RA ning davomiyligi 5 yilgacha va aniq farq mavjud bolganda 5-10 yil muhimlik darajasi belgilanganidan oshmadi ($r = 0,05$). 9-rasmdan korinib turibdiki, RA ning erta boshlanishi (35 yoshdan oldin) SS paydo bolishiga tasir qilmadi. Shunday qilib, kasallik erta boshlangan guruhdagi SS ($n = 28$) bemorlarning 25% da aniqlandi (28 dan 7 ta) 31%, $r = 0,3$. Medianlarni solishtirganda SS bilan ogrigan bemorlarda debyut va usiz ham statistik jihatdan muhim farq yoq ekanligi aniqlandi va quyidagilar topildi: mos ravishda 46,1 (31,0; 51,2) va 38,5 (27,7; 48,6), $p = 0,25$.

Rasm 3.8



3-rasm. Erta boshlangan revmatoid artritda siydik sindromining uchrashi

Siydikda ozgarishlar bolgan bemorlar va siydikda ozgarishlari bolmagan bolmagan bemorlar guruhlarini solishtirganda, guruhlarning asosiy immunologik korsatkichlari boyicha sezilarli darajada farq qilganligi aniqlandi (RO, CRO darajalari) (3-jadval).

RA bilan kasallangan bemorlarda immunologik korsatgichlar (n =65) 3-jadval

Jadval 3.3

Korsatgich	SS li bemorlar 72%	SS siz bemorlar 43%	Ahamiyatli darajalar
RO E/ml	95,8%	63,0%	0,003
CRO mg/ml	89,5%	64%	0,003
ASSP ME/ml	90%	30%	0,005

Immunologik korsatkichlarni organishda quyidagilar aniqlandi, bemorlar guruhida MSK uchun mos yozuvlar qiymatlarining yuqori chegarasidan oshib ketishi MS bilan kasallanganlar MS bolmagan bemorlarga qaraganda statistik jihatdan yuqori: 72% (65 dan 45) va 43% (65 dan 34 tasi), mos ravishda $r = 0,003$.

Siydikdagi ozgarishlari bolgan bemorlar guruhida RO darajasining osishi, RO siz guruhga qaraganda ancha yuqori: 95,8% (65 tadan 63 tasi) va 63,0% (45 tadan 2 ta), $r=0,003$. Siydikda ozgarishlari bor bemorlar guruhidagi CRO darajasining osishi 89,5% ni tashkil etdi (65 tadan 54 tasi) qarama qarshi 64% (45 dan 36) guruhda u holda, $r= 0,005$. Shunday qilib, korinadigan SS mavjudligi va immunologik parametrlar ortasidagi aniq bogliqlik, asosiy kasallikning faoliyatini aks ettiradi.

Shuningdek, RA faolligining SSga tasirini organishda, SSning eng yuqori darajasi guruhda 3-darajali RA faolligi bolgan bemorlarda qayd etilgan (4-jadval).

Jadval 3.4

Korsatgich	1-darajali aktivlik	2-darajali aktivlik	3-darajali aktivlik
SS li bemorlar	28,6%	20,0%	44.8%

RA ning tizimli korinishlarining rivojlanish chastotasini organishda taqqoslangan guruhlarda, SS bilan kasallangan RA bemorlari guruhida tizimli namoyon bolishi 42,1% (65 tadan 32 tasi) qayd etildi, SS bolmagan guruhda esa 23,2% (45 tadan 10 tasi) qayd etildi, $p = 0,03$.

Jadval 3.5

Korsatkich	KFT		
	$>90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	$89-60\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	$60-30\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
SS %	40%	40%	20%

RA faolligining KFT ga bogliqligi

Jadval 3.6

RA faollik darajalari	KFT			P
	$>90\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$	$60-90\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$	$30-60\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$	

1- faollik darajasi n=15	10 66,7%	3 20%	2 13,3%	0,01
2- faollik darajasi n=40	25 62,5%	10 25%	5 12,5%	0,003
3- faollik darajasi n=25	10 40%	10 40%	3 20%	0,01

Siydikning solishtirma ogirligi RA faollik xususiyatlariga bogliq bolmadi (RF va solishtirma ogirlik: $r_s = -0,02$, $p = 0,54$; CEC va solishtirma ogirlik: $r_s = -0,33$, $p=0,54$; SRO va solishtirma ogirlik: $r_s = -0,38$, $p = 0,16$).

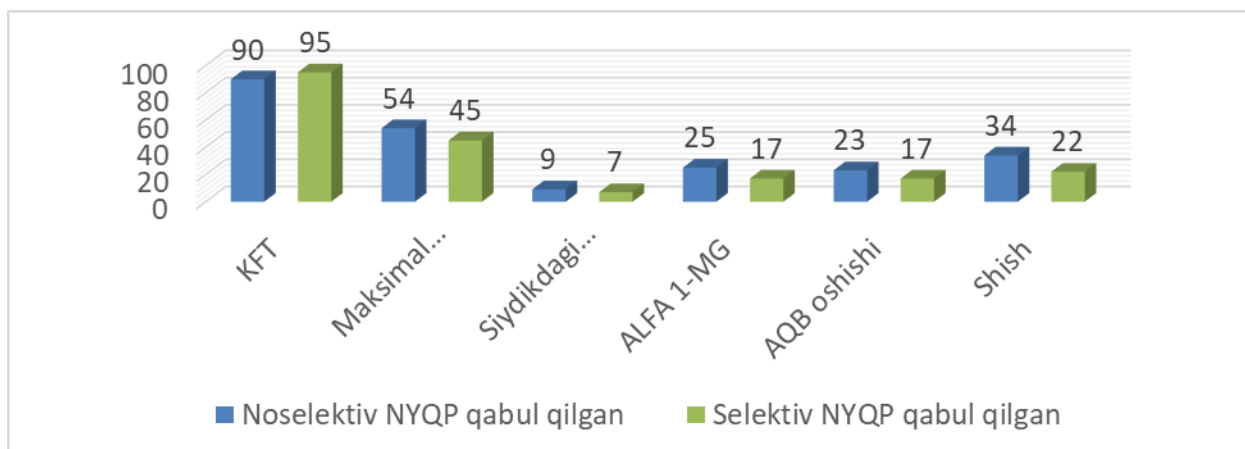
Shunday qilib, nazorat guruhiga qaraganda siydikda ozgarishlari bor va RA li bemorlarda buyrak funksiyasining pasayishi ancha yuqori va mos ravishda 30,6% va 47,1% ni tashkil etdi. Siydik ozgarishlarini tahlil qilganda gematuriya ustunlik qildi, asosiy kasallik faolligi va davomiyligi uning rivojlanish chastotasiga tasir qildi.

Nosteroid yalliglanishga qarshi preparatlarning buyrakka shikastlovchi tasiri

Malumki RA bilan kasallangan bemorlar kasallikning qozishida, ogriq belgilari paydo bolganda muntazam ravishda ogriq qoldiruvchi preparatlar qabul qilib yurishadi. Tekshirilayotgan asosiy guruh, yani 1-guruh bemorlarini biz qabul qilayotgan nosteroid yalliglanishga qarshi preparatlar turiga kora kora 2 ta kichik guruhga bolib olgandik. Bunda guruhlarda NYQP lani selektiv guruhidagi preparatlarni qabul qilganlarni ajratdik, ikkinchi kichik guruhga esa, noselektiv preparatlar qabul qilgan bemorlarni korsatgichlarni korib chiqdik. Bemorlarda otkazilgan tekshiruv natijalaridan quyidagilar malum boldi.

Nosteroid yalliglanishga qarshi vositalarning buyrak shikastlanishiga tasiri

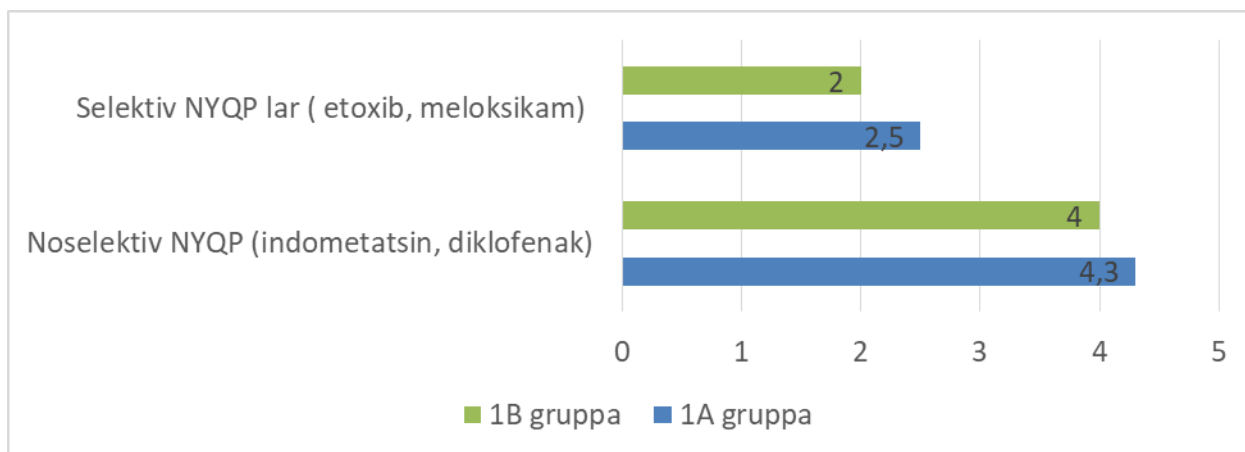
Rasm 3.9



Yuqoridagi jadvalda selektiv va noselektiv yalliglanishga qarshi preparatlar qabul qilgan bemorlarda klinik belgilar va siydikdagi o'zgarishlar, KFT ning o'zgarishi korsatib otilgan. Bundan quyidagicha xulosa qilish mumkin.

1-guruh bemorlari qabul qilgan NYQP lar va ularni buyrakka shikastlovchi tasiri

Rasm 3.10



NYQP larning selektiv bolmagan guruhi buyrak shikastlanishiga tasiri sezilarli ekanligini korish mumkin. Selektiv NYQP lar esa nisbatan kamroq shikastlovchi tasir korsatishi aniqlandi.

3.3. Revmatoid artritda buyraklarning klinikagacha bolgan shikastlanish belgilari

RA da buyrak shikastlanishi turli klinik va morfologik shakllarda uchrashi bilan ajralib turadi. RA da uzoq muddatli yalliglanish amiloidoz paydo bolishiga olib keladi, kasallikning immunokompleks tabiatida esa — GN va vaskulitlar rivojlanishi kelib chiqadi. Revmatoid nefropatiyaning kelib chiqishida buyrakning dori-darmonlar tasirida shikastlanishi alohida ajralib turadi. Bunda faqat yatrogenik kasallikni istisno qilish kerak, ular interstitsial korinishda (otkir tubulointersitial nefrit (OTIN) va surunkali tubulointersitsial nefrit (STIN)) va glomerulyar (membranoz nefropatiya va koptokchalardagi minimal ozgarishlar) xarakterida bolishi mumkin. Biroq, kopchilikda kop hollarda STIN kelib chiqadi, uning rivojlanishida esa NYQV asosiy rol oynaydi. Shuni esda tutish kerakki, ushbu kasallikning dastlabki bosqichlari uchun simptomlarsiz kechish xarakterlidir. Aniq klinik korinishlar paydo bolishi, buyrak funksiyasining pasayishi, shuningdek, buyraklarni ultratovush tekshiruvdagi ozgarishlar esa uzoq rivojlangan jarayonni korsatadi. Aholida olib borilgan tadqiqotlar shuni korsatadiki, hatto KFT ning ozgina pasayishi yoki kop bolmagan albuminuriya rivojlanishi kardiovaskulyar kasalliklar rivojlanish xavfi oshishiga sabab boladi va yurak-qon tomir kasalliklarini kelib chiqishi RA bemorlarida erta olimining asosiy sabablaridan biri hisoblanadi [21]. Shunday qilib, dorilar tasirida kelib chiqqan STIN erta aniqlangan va oz

vaqtida davolash RA da kasallikning keyingi kechishini yaxshilaydi. Klinik amaliyotda, surunkali buyrak shikastlanishi mavjudligini tasdiqlash uchun boshqa barcha belgilar yoq bolsa ham, ular orasida albumin miqdorining ortishi yagona korsatgichlardan biri bolishi mumkin. Biroq, hozirgi vaqtda, interstitsial toqimalarning zararlanish markerlari keltirilgan, oxirgi 10 yillikda tubulointerstitsial fibroz birinchi darajada rivojlanishi aniqlandi va bu patomorfologik jihatdan buyrak etishmovchiligiga olib keladigan asosiy omil hisoblanadi.

Revmatoid artrit bilan ogrigan bemorlarda buyrak shikastlanishining ilk davrida fermenturiya va mikroalbuminuriyani xarakterli xususiyatlari

Buyrak shikastlanishini klinik namoyon bolishini aniqlab beradigan markerlar sifatida biz biokimyoviy tahlillardan foydalandik. Bunda ALT miqdori, mikroalbuminuriya, maksimal solishtirma ogirlik, koptokchalar fitratsiyasi tezligini aniqlab, shu tahlillardan foydalandik. RA li bemorlardan asosiy guruhga 65 ta bemorni oldik. Soglom guruhli kontentga esa 45 kishini kuzatdik. Bemorlar orasida ayollar kopchilikni tashkil qildi, 83% (65 tadan 54 ta), gruppaning ortacha yoshi $39,2 \pm 10,8$ yosh. Kop bemorlarda seropozitiv RA kuzatilgan (90%, 65 dan 58 ta), kasallik ularda yuqori darajadagi faollikda aniqlandi. 31 % bemorda (65 ta bemordan 19 ta bemor) RA tizimli ozgarishlar bilan kechdi.

Jadval 3.7

Rematoid artritning oziga xos kechishida buyrak shikastlanishi belgilarining ozaro bogliqlik xususiyatlari

Korsatgich	RAning kechish davomiyligi				nazorat guruhi
	<1 yil	1-5 yil	5-10 yil	>10 yil	
ALT	10,2 (2,28; 12,9)	10,2 (2,28;	9,8 (4,2; 16,5)	8,0 (2,7; 13,9)	2,2 (2,0; 4,1)

		12,9)			
Koptokchakar filtratsiyasi tezligi (MDRD) ml/min /1,73 m ²	104,0 (104,0; 131,0)	93,3 (81,8; 151,0)	88,9 (66,6; 92,5)	89,9 (81,5; 102,4)	98,9 (97,1; 107,3)
Maksimal solishtirma ogirlik	1025 (1020; 1030)	1022 (1016; 1025)	1020 (1015; 1024)	1023 (1020; 1025)	1025 (1022,0; 1026,5),
Mikroalbuminuriya a/qon, mg/mmol	17,1 (9,1; 54,5)	24,1 (9,8; 38,4)	6,0 (3,4; 17,0)	9,0 (5,5%; 9,1)	1,4 (0,6; 4,5)
Siydikdagi ozgarishlar, %	0%	30%	33%	43,3%	0%

Jadvaldan korinib turibdiki, kasallikning dastlabki bosqichlaridayoq fermenturiya korsatkichlari oshgan va kelgusida ortishga sezilarli tendensiyaga ega emas edi. Asosiy guruh statistik jihatdan nazorat guruhidan farq qiladi. alfa-1-MG ni organishda kasallikning boshlanishida (guruh RA davomiyligi 1 yilgacha) statistik jihatdan guruh malumotlaridan farq qilmadi. Keyinchalik, kasallik rivojlanib borishi bilan, RA davomiyligi 5-10 yil bolgan bemorlar guruhida maksimal osish tendensiyasi kuzatildi. MAU/cr ning osishi kasallikning dastlabki bosqichlarida ham sodir boldi va MAU/cr ning eng yuqori darajasi 5 yoshgacha bolgan guruhda erishildi. Taxminiy KFT (MDRD) vaqt otishi bilan aniq pasayish tendensiyasini korsatdi RA davomiyligi 10 yildan ortiq bolgan guruhda minimal bolgan vaqt. Zimnitskiy testiga kora siydik solishtirma zichligi ham pasayish tendensiyasiga ega boldi. Shuni takidlash kerakki, kasallikning boshlanishida (birinchi besh yil) KFT (MDRD) va siydikning solishtirma ogirligida farq bolmadi, nazorat guruhida ham oxshash malumotlar olindi. SSni tahlil qilishda uning rivojlanishi kasallikning dastlabki yilidan koproq vaqt davomida korsatilgan va keyinchalik, u paydo bolish chastotasini oshirishga moyil boldi.

65 ta 28 yoshdan 65 yoshgacha (ortacha yosh $32,4 \pm 3,7$) bolgan RAli bemorlar tekshirildi. Erkaklar — 11 ta (17%), ayollar - 54 ta (83%). Taqqoslash

guruhini 25 yoshdan 50 yoshgacha ($39,2\pm 3,5$) bolgan 45 ta odamlar tashkil qildi. RAlI bemorlar nazorat guruhidan jins va yosh boyicha farq qildi. 65 ta RAlI bemorlarning 34 tasida DAS 28 indeksi boyicha orta faollik darajasi, 8 tasida past faollik daraja, 18 ta bemorlarda yuqori faollik daraja aniqlandi. 56ta bemorda (83,0%) kasallikning revmatoid omil (RO) boyicha seropozitiv kechish shakli aniqlandi. RAlI bemorlarning 56 tasida (77,5%) — kasallikning 2 va 3 rentgenologik bosqichi, 61 tasida (83,75%) — bogimlar funksional buzilishining II va III bosqichi aniqlandi. 65 ta RAlI bemorlarning 19tasida (23,8%) tizimli belgilari kuzatildi. Tekshirish vaqtida 43 ta (66,1%) bemor bazis vosita sifatida — metotreksat (MT) 7,5 — 15 mg haftasiga ortacha $2,2\pm 3,9$ yil davomida qabul qilganlar. 52 ta bemor (80,0%) 5 - 20 mg/sutkasiga prednizolon qabul qilgan. 65 ta bemordan 64 tasi (98,0%) nosteroid yalliglanishga qarshi vositalar (NYQV) qabul qilganlar.

Toshkent tibbiyot akademiyasi kop tarmoqli klinikasi artrologik ixtisoslashtirilgan ambulator davo kursi (IADK), kardiorevmatologiya va revmatologiya bolimlarida, Samarqand viloyat klinik shifoxonasining kardiorevmatologiya va terapiya bolimlarida davolangan RA bilan ogrigan 65 nafar bemorda surunkali buyrak kasalligi (SBK) paydo bolishi tahlil qilindi (birinchi guruh). RA bilan kasallangan barcha bemorlar tadqiqotga kiritildi - bemorlarda buyraklar shikastlanishi mavjudligi tekshirildi. RA tashxisi Amerika revmatologiya kolleji (1987) diagnostika mezonlariga asoslanadi.

Barcha bemorlarda buyraklarning funksional holatini baholash uchun qon zardobida kreatinin miqdori Jaffe usuli boyicha avtomatik biokimyoviy analizator BM / Hitachi 912 analizatorida "Deacon-DS" kompaniyasining reagentlari yordamida aniqlandi, umumiy siydik testi, kunlik proteinuriya, Nechiporenko testi, quruq ovqatlanish bilan test, Buyraklarning ultratovush tekshiruvi, bazi bemorlarda - buyrak arteriyalarining dupleks tekshiruvi organildi. KFT MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) formulasi yordamida hisoblab chiqilgan. RA faolligini aniqlash uchun DAS28 faollik indeksi (Disease Activity Score) ishlatilgan. Shteinbroker boyicha klinik va radiologik bosqich aniqlandi, tizimli korinishlarning mavjudligi hisobga olindi. Birgalikda bolgan patologiyaning, birinchi navbatda, yurak-qon tomir va siydik tizimlarining xususiyatlari baholandi.

Skrining tekshiruvidan song 25 yoshdan 65 yoshgacha bolgan 65 nafar RA bemorlaridan iborat guruh yaratildi. Ushbu guruhdan chiqarib tashlash mezonlari - har qanday birga keladigan buyrak patologiyasi, ikkilamchi nefropatiya rivojlanishiga olib keladigan kasalliklar, III bosqich arterial gipertenziya, otkir bosqichdagi surunkali kasalliklar, homiladorlik, onkologik kasalliklar bolmadi. Ushbu guruhdagi bemorlarda yuqoridagi tadqiqotlarga qoshimcha ravishda ikki marta (3 oylik farq bilan) immunoturbidimetrik usulda siydikda albumin chiqarilishining miqdoriy bahosi otkazildi. Siydikning ertalabki qismida albumin/kreatinin (Al/Kr) nisbati hisoblab chiqildi. Al/Kr darajasi erkaklarda 17 mg/g dan, ayollarda esa 25 mg/g dan ortiq bolsa, siydik bilan albumin ajralishi kotarilgan deb hisoblanadi [10]. Tubulointerstitsial disfunksiyaning mavjudligi va darajasini baholash uchun alfa-1-mikroglobulin va fermenturiya darajasi: buyrak kanalchalari epiteliysining chegara fermenti - gamma-glutamat transpeptidaza (GGTP) va buyrak kanalchalarining sitoplazmatik fermenti - laktatdegidrogenaza (LDG) siydikning bitta qismida organildi [16]. Alfa-1-mikroglobulinning siydik bilan chiqarilishining miqdori immunoturbidimetrik usul bilan amalga oshirildi. Ertalabki siydik namunasining (mg/g kreatinin) alfa-1-mikroglobulin/kreatinin nisbati (alfa-1-MG/Kr) hisoblab chiqildi. Siydikdagi GGTP va LDG fermentlarining miqdorini aniqlash Diakon-DS reagentlari yordamida BM/Hitachi 912 Analyzer biokimyoviy analizatorida amalga oshirildi. Siydikning ertalabki qismi organildi, korsatkichlar siydik kreatininining 1 mmolga aylantirildi.

Olingan malumotlarni statistik qayta ishlash Statistica 6.0 dasturiy majmuasi yordamida amalga oshirildi. Oddiy taqsimlangan miqdoriy belgilarni tavsiflash uchun belgining ortacha qiymati va standart ogish ishlatildi; taqsimlanishi odatdagidan farq qiladigan belgilarni tavsiflash uchun median, pastki va yuqori kvartillar korsatildi. Ikki guruhni solishtirish uchun Mann-Whitney taqqoslash usuli qollanildi. Korrelyasiya Spearman usuli yordamida organildi.

Natijalar va muhokama

Birinchi guruh tekshiruviga kiritilgan bemorlar orasida (1-guruh) ayollar ustunlik qildi - 65 bemordan 54 (83%). Ortacha yosh 39 yoshni tashkil etdi (28 dan 63 gacha). Kopgina bemorlarda yuqori darajadagi kasallik faolligi, yuqori funksional sinf, kechki klinik va rentgenografik bosqichlar va seropozitiv bolgan. Ikkinchi guruh bemorlari orasida ayollar ham ustunlik qildi - 45 bemorning 38 (85%), ortacha

yoshi $46,3 \pm 12,2$ yil. Ushbu guruhdagi bemorlarning aksariyati seropozitiv, ortacha faollik darajasi, III radiologik va ilg'or klinik bosqichlarga ega.

45 bemorning 38 tasida (84,4%) normal KFT $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ dan yuqori, KFT 60 dan $89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ gacha bolganligi (15,5%) bemorlarda aniqlandi, KFT $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ dan kam bolganligini aniqlanmadi (1-jadval). Birinchi guruhdagi bemorlarning ortacha yoshi $39,2 \pm 10,8$ yoshni, ikkinchi guruhda - $37,2 \pm 8,0$ yoshni tashkil etdi. Ikki guruhdagi bemorlarning ortacha yoshi sezilarli darajada farq qildi ($r < 0,001$).

KFT kasalliklarining klinik bosqichi ($r = 0,019$), RA faolligi ($r = 0,0392$), buyraklarning funksional holatiga tasir qiluvchi patologiya bilan bogliqligi aniqlandi ($r < 0,001$).

Yondosh patologiyani tahlil qilish shuni korsatdiki, 38 ta (60,1%) bemor yurak-qon tomir kasalliklari (arterial gipertenziya, yurak ishemik kasalligi, miya, periferik arteriyalarning aterosklerotik zararlanishlari), 29 ta (25,9%) bemorda buyraklar va siydik tizimining turli kasalliklari (25,9%) (urolitiaz, surunkali pielonefrit, buyraklar rivojlanishi va joylashuvidagi anomaliyalar va boshqalar), 20 ta (6,6%) bemor qandli diabet bilan kasallangan. 45 bemordan atigi 9 (31,5%) bemorda buyraklarning funksional holatiga tasir qilishi mumkin bolgan sezilarli patologiya mavjud emas (yurak-qon tomir kasalliklari, buyraklar va siydik tizimi kasalliklari, qandli diabet, podagra). Yondosh kasalliklari bolmagan bemorlar orasida RA bilan og'rikan 32ta (33,6%) bemorlarda KFT $90 \text{ ml / min / 1,73 m}^2$ dan ortiq bolib, bu komorbid xolatlar bolmagan bemorlarga nisbatan sezilarli darajada tez-tez uchradi (10,3%, $r < 0,001$). Yondosh kasalliklari bolgan bemorlarda KFT ning $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ dan pastligi yurak-qon tomir tizimi va buyrak kasalliklari bolmagan bemorlarga qaraganda tez-tez aniqlandi (10,3% $p < 0,05$).

KFT ning $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ dan past bolgan pasayishi 14% bemorda aniqlandi. Siydik sindromi va 3 oydan ortiq davom etgan siydikning solishtirma ogirligining pasayishi- buyrak kasalligi bolmagan KFT $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ dan past bolgan 38% bemorda aniqlandi. Shunday qilib, 110 nafar tekshirilgan bemordan 65 nafar (59 %) ida (K/DOQI, 2007 tasnifiga kora) SBK diagnostikasi uchun yetarli mezonlarning mavjudligi aniqlandi.

SBK bosqichiga qarab, bemorlari quyidagicha taqsimlandi: 1-bosqich 21 (15%) bemorda, 2-bosqich - 37 (58%) bemorda, 3-bosqich - 18 (23%) bemorda, va 4-bosqich - 2 (4%) bemorda aniqlandi.

Yondosh buyrak kasalligi bolmagan RA bemorlarida KFT ning 60 ml/min/1,73 m² dan past bolgan pasayishi 65 ta bemorning 16 tasida (20,3%) aniqlandi; 60 ml/min/1,73 m² dan ortiq KFT bilan birga keladigan buyrak patologiyasi 65 ta bemorning 60 tasida (20%) aniqlangan; siydik sindromi va 3 oydan ortiq davom etadigan siydikning solishtirma ogirligining pasayishi - buyrak kasalligi bolmagan va KFT 60 ml/min/1,73 m² dan ortiq bolgan 31 (44,5%) bemorda aniqlandi. Shunday qilib, 65 nafar tekshirilgan bemordan 38 (74,7%) bemorda (K/DOQI, 2007 tasnifiga kora) SBK diagnostikasi uchun etarli mezonlarning mavjudligi aniqlandi. SBK bosqichiga siydikdagi mikroproteinlar va fermentlar tarkibini organishda siydikda albumin, alfa-1-mikroglobulin va GGTP darajasi nazoratdagi guruhlardan yosh va jins boyicha taqqoslanganda statistik jihatdan sezilarli darajada farq qilishi aniqlandi. 50 bemordan 38 (76%) bemorda albuminning siydik bilan chiqarilishining kopayishi, kanalchalar disfunktsiyasi belgilari - 43 (86%) bemorda aniqlandi. Bu RA bilan ogrigan bemorlarda ham glomerulyar, ham kanalchalar shikastlanish mavjudligini krsatadi.

Albuminuriya darajasiga qarab tubulointerstitsial buzilishlarning ogirligini tahlil qilganda, hatto normoalbuminuriya bilan ogrigan bemorlarda [10], alfa-1-mikroglobulin darajasi soglom odamlarga nisbatan statistik jihatdan sezilarli darajada oshgani aniqlandi, bu esa bunday erta bosqichda ham kanalchalar zararlanishi borligini krsatadi. Albuminuriya darajasining ortishi bilan alfa-1-mikroglobulin darajasining yanada oshishi kuzatiladi, buyrak kanalchalari epiteliysining chotka chegarasi fermenti - GGTP ning statistik jihatdan sezilarli darajada oshishi tubulointerstitsial buzilishlarning rivojlanishi krsatadi. Koptokchalar apparatidagi yaqqol ozgarishlarni krsatadigan makroalbuminuriya (proteinuriya) paydo bolishi bilan kanalchalar epiteliyasining sitoplazmatik fermenti - LDGda statistik jihatdan sezilarli osish kuzatiladi. Bu kanalchalar epiteliyning jiddiy shikastlanishini krsatadi va hujayra nekroziga qadar zararlanishi mumkin [16].

Asosiy kasallikning davomiyligiga qarab buyrak shikastlanishining xususiyatlarini organishda, bir yilgacha RA bilan ogrigan bemorlarda

mikroproteinlar va siydik fermentlarining tarkibi nazorat guruhidagi tarkibidan farq qilmasligi aniqlandi. Kasallikning davomiyligi 1 yildan 5 yilgacha bolgan davrda faqat alfa-1-mikroglobulin darajasi oshdi ($p < 0,01$). RA kasalligining 5 yildan 10 yilgacha davom etishi bilan alfa-1-mikroglobulin darajasining yanada oshishi qayd etildi, mikroalbuminuriya paydo boldi va GGTP ning siydik bilan chiqarilishi sezilarli darajada oshdi. Naychali va glomerulyar shikastlanishning xususiyatlarini RA ning radiologik bosqichiga, funksional sinfiga qarab tahlil qilganda, shunga oxshash tendensiyalar aniqlandi.

Shunday qilib, skrining tekshiruvi RA bilan ogrigan bemorlarning 84,7 foizida SBKni aniqladi, bu umumiy populyasiyada SBK bilan kasallanishdan sezilarli darajada oshdi [17]. Skrining tadqiqotiga kora, SBK bilan ogrigan bemorlarning aksariyatini (44,5%) faqat siydik tahlillarida ozgarishlar bolgan (siydik solishtirma ogirligining pasayishi, proteinuriya, siydikda qon hujayralari darajasining oshishi) va KFT pasaymagan bemorlar tashkil etdi. Kop xollarda (59,2%) SBK bilan ogrigan RA bemorlarida buyrak kasalligining 2-bosqichi aniqlandi. KFT ning 60 ml/min/1,73 m² dan pastligi birinchi guruhdagi 23 ta (20,3%) bemorda aniqlangan, bu umumiy aholiga qaraganda tez-tez uchraydi [17]. KFT va RA ning klinik bosqichi, kasallikning faolligi, funksional sinfi, birga keladigan buyrak patologiyasi va yurak-qon tomir tizimi kasalliklari ortasidagi bogliqlik aniqlandi. Shu bilan birga, buyrak funksiyasini kamaytirishda yurak-qon tomir patologiyasining ahamiyati buyrak va siydik yollari kasalliklari bilan tengligi aniqlandi.

Yondosh buyrak kasalliklari bolmagan RA bilan ogrigan bemorlarda siydik bilan albumin chiqarilishining kopayishi bemorlarning 76 foizida aniqlangan, bu umumiy aholi darajasidan sezilarli darajada oshadi [17]. Tubulointerstitsial zararlanishlar ushbu guruhdagi bemorlarning 82 foizida qayd etilgan. Naychali disfunktsiya belgilarining kopayishi glomerulyar shikastlanishning ananaviy belgisi - albuminning siydik bilan chiqarilishi darajasining oshishidan oshib ketadi. Patologik jarayonning rivojlanishi bilan glomerulyar va kanalchalar disfunktsiyaning kuchayishi parallel ravishda davom etadi. Muntazam siydik sinovlarida ozgarishlar bolmaganda albumin, alfa-1-mikroglobulin, siydikdagi GGTP miqdorining oshishi qayd etildi. Siydik solishtirma ogirligining pasayishi siydik tahlilidagi boshqa ozgarishlardan ustun keldi.

Buyrak shikastlanishining ogirligi ortasidagi eng muhim bogliqlik RA ning rentgenologik bosqichi, NYQVlarning qabul qilish dozasi va davomiyligi, bemorlarda qon bosimi darajasi bilan boldi. Tubulointerstitsial disfunktsiyaning ogirligi, buyrak shikastlanishi RAda suyak ozgarishlarining rivojlanishi, funksional sinfining oshishi, NYQV va asosiy terapiya davomiyligi, tizimli korinishlarning mavjudligi, yani kasallik kechishining xususiyatlari bilan bogliq boldi, kasallikning davomiyligi va bemorlarning yoshi bilan bogliqlik kuzatilmadi. Arterial gipertenziya, anemiya, dislipidemiya shubhasiz buyraklar holatiga salbiy tasir qiladi.

OLINGAN NATIJALAR MUHOKAMASI VA XOTIMA

Revmatoid artrit (RA) - eng keng tarqalgan va ogir surunkali bogim kasalliklaridan biridir. Kopgina bemorlarda RA vaqtinchalik va doimiy nogironlikning tez yoqolishiga va umr korish davomiyligining qisqarishiga olib keladi [1]. Nogironlikning pasayishiga va hayot sifatining yaxshilanishiga olib kelgan RAni davolashdagi muvaffaqiyatlarga qaramasdan, bu bemorlarning umr korish davomiyligining sezilarli darajada oshishiga olib kelmadi [2].

Hozirgi vaqtda RAda erta olimning asosiy sababi (taxminan 40-50% hollarda) qon tomirlarining aterosklerotik shikastlanishi natijasida kelib chiqqan yurak-qon tomir tizimining kasalliklari ekanligi ishonchli tarzda isbotlangan. Shu bilan birga, RA bilan ogrigan bemorlarda yurak-qon tomir asoratlari umumiy populyasiyaga qaraganda 10 yil oldin rivojlanadi [4]. Kopgina tadqiqotlar RAda tomirlarning aterosklerotik zararlanishining rivojlanishida ananaviy xavf omillarining (arterial gipertenziya, dislipidemiya, chekish va boshqalar) muhim rolini takidlaydi [5]. Shu bilan birga, ushbu toifadagi bemorlarda qon tomirlari bilan bogliq baxtsiz hodisalarning kopayishini faqat ananaviy xavf omillarining tasiri bilan izohlab bolmaydi [6]. Kopgina tadqiqotchilarning fikriga kora, RA bilan ogrigan bemorlarda yurak-qon tomir asoratlari xavfini oshirishda asosiy rolni RA va ateroskleroz patogenezi asosidagi umumiy immun-yalliglanish mexanizmlari oynaydi [7,8]. Biroq, surunkali yalliglanishning mavjudligi RAda aterosklerozning erta rivojlanishini toliq tushuntirmaydi. Masalan, Vaudo va boshqalar. [9] yurak-qon tomir kasalliklari (KVH) va yurak-qon tomir asoratlari rivojlanishi uchun ananaviy xavf omillari bolmagan, kasallik faolligi past bolgan yosh va orta yoshli bemorlarda aterosklerotik jarayonning erta namoyon bolishini aniqladi. Shu sababli, RA bilan ogrigan bemorlarda yurak-qon tomir asoratlarning (YQTA) yangi prediktorlarini izlash masalasi hozirgi vaqtda dolzarb bolib qolmoqda.

Songgi yillarda tadqiqotchilarning etibori kardiorenal munosabatlarga qaratilmoqda. Epidemiologik va aholini organish natijalari shuni korsatadiki, hatto buyrak funksiyasining eng erta subklinik buzilishlari ham yurak-qon tomir kasalliklari va olim uchun mustaqil xavf omillari hisoblanadi. Hozirgi vaqtda koptokchalar filtrasiya tezligining pasayishi (KFT) va siydik bilan albumin ajralishining kopayishi kardiorenal kontiniumda yomon prognostik "buyrak" markerlari sifatida qabul qilinadi [10-12]. Shunday qilib, klinitsistlarning etibori birinchi navbatda buyrakning koptokcha apparati shikastlanishiga qaratilgan. Biroq,

songgi yillarda, bazi tadqiqotchilarning fikriga kora, yurak-qon tomir kasalliklarida kopincha glomerulyar apparatdan oldin patologik jarayonda ishtirok etadigan buyraklarning tubulointerstitsial toqimalari va holatini baholashning ahamiyati togrisida koproq malumotlar paydo boldi [15].

RA da buyrakning shikastlanishi ananaviy ravishda AA-amiloidoz va dori-darmonli nefropatiya doirasida korib chiqiladi, yani kopchilik amaliyotchilarning fikriga kora, bu kasallikning uzoq, ogir kechishi bilan bogliq bolib, nosteroid yalliglanishga qarshi dorilarni (NYQD) katta dozalarda qollashni talab qiladi. Shu bilan birga, RA da subklinik buyrak shikastlanishi kasallikning erta bosqichlarida bolgan bemorlarda ham rivojlanishi mumkin, bu kopincha klinik amaliyotda tashxislanmay qoladi. Shu bilan birga, RA bilan ogrigan bemorlarda buyrak shikastlanishini erta tashxislash juda muhimdir. Buyrak disfunktsiyasini erta bosqichda aniqlash terapiyani oz vaqtida korreksiyalashga va RA bilan ogrigan bemorlarning, birinchi navbatda yurak-qon tomir xavfini kamaytirish hisobiga kasallik oqibatini yaxshilashga imkon beradi.

Xulosalar

1. RA bilan ogrigan bemorlarning kopchiligida buyrakning subklinik shikastlanishi aniqlandi, ushbu toifadagi bemorlarda yurak-qon tomir xavfining ananaviy "buyrak" belgilarining paydo bolishi aholining umumiy darajasidan oshadi.

2. Alfa-1-mikroglobulin RAda buyrak shikastlanishining eng erta belgisi bolib, uning darajasi oshishi ortacha kasallik 1 yildan 5 yilgacha davom etganda kuzatildi.

3. RA bilan ogrikan barcha bemorlarda buyrak shikastlanishini oz vaqtida tashxislash uchun kasallikning ogirligi va davomiyligidan qat'iy nazar, yurak-qon tomir xavfining ananaviy "buyrak" belgilarini - KFT, siydikda albumin ajralishini aniqlash bilan bir qatorda, buyraklar tubulointerstitsial toqimalarining holati faoliyatini baholash kerak.

4. Optimal nefroproteksiya qilish maqsadida anemiya, dislipidemiya, arterial gipertenziyani oz vaqtida aniqlash va davolash kerak.

AMALIY TAVSIYALAR

1. Revmatoid artrit bilan ogrikan barcha bemorlarda kasallik faollik darajasi, kechish shakllari, rentgenologik bosqichi, kardiovaskulyar xavf omillari va boshqa holatlarni hisobga olib, umumiy peshob tahlilida albuminuriya va peshob solishtirma ogirligini tekshiruvini otkazish tavsiya etiladi.

2. Revmatoid artrit 5 yildan uzoq kechganida buyrak zararlanishini erta aniqlash maqsadida Alfa-1-mikroglobulin miqdorini aniqlash, davolash choralarini shunga monand ravishda bosqichma bosqich olib borish, ananaviy kardiovaskulyar

xavf omillari yuqori bolgan bemorlarda ularni simptomatik va patogenetik davolash, RA kasallik faolligi yuqoriligi aniqlangan holatlarda klinik remissiyaga erishish va buyrak, yurak qon-tomirlar holatini doimiy tekshirib turish tavsiya etiladi.

3. Revmatoid artrit buyrak kasalliklari uchun xavf sifatida qaralishi kerak. Revmatoid artritni adekvat davolash buyrak zararlanishini xavfini kamaytiradi.

Adabiyotlar royxati

1. Diagnostika i lechenie arterialnoy gipertenzii: Rossiyskie rekomendatsii (chetvertyy peresmotr). – M., 2013. – 23 s.
2. Dmitrieva, O. V. Prognozirovaniye i profilaktika xronicheskogo tubulointerstitsialnogo nefrita, indutsirovannogo terapiyey nesteroidnymi protivovospalitelnymi preparatami: avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.00.05 / O. V. Dmitrieva. Rostov-n/D, 2020. – 35 s.
3. Kalyujina, M. I. Funktsionalno-morfologicheskoye sostoyaniye pochek u bolnykh revmatoidnym artritom // Byulleten sibirskoy meditsiny. – 2014. – No. 8. – S. 51–54.

4. Kardiiovaskulyarnaya profilaktika: natsionalnye rekomendatsii (pervoe izdanie) // Kardiiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. – 2017. – T. 10. – No. 6. – Pril. 2. – S. 1–64.
5. Kobalava, J. D. Samostoyatelnoe diagnosticheskoe znachenie mikroalbuminurii i raschetnoy skorosti klubochkovoy filtratsii u bolnykh arterialnoy gipertoniey dlya vyyavleniya subklinicheskogo porajeniya pochek // Kardiologiya – 2016. – No. 4. – S. 12–17.
6. Kudin, M. V. Fermenturiya u detey s nefropatiyami iz regiona s razvitoy sementnoy promyshlennostyu / M. V. Kudin // Klinicheskaya nefrologiya. – 2012. – No. 2. – S. 64–66. 122
7. Nefrologiya : natsionalnoe rukovodstvo : kratkoe izdanie / gl. red. Muxin N. A. – M. : GEOTAR-Media, 2014. – 597 s.
8. Nefrologiya : rukovodstvo dlya vrachey : v 2 t. / pod red. S. I. Ryabova, I. A. Rakityanskoy. – SPb. : SpetsLit, 2013. – T. 1: Zabolevaniya pochek. – SPb., 2013. – 767 s.
9. Nefrologiya : rukovodstvo dlya vrachey / pod red. I. E. Tareevoy. – 2-e izd., pererab. i dop. – M. : Meditsina, 2014. – 687 s.
10. Nikolaev, A. YU. Analiz vedущix faktorov progressirovaniya xronicheskoy bolezni pochek / A. YU. Nikolaev // Nefrologiya i dializ. – 2018. – T. 13. – No. 4. – S. 40–44.
11. Ponomareva, E. YU. Porajenie pochek pri infektsionnom endokardite u potrebiteley inektsionnykh narkotikov: klinicheskie osobennosti i tubulointerstitsialnye narusheniya // Klinicheskaya nefrologiya. – 2013. – No. 4. – S. 38–42.

12. Ponomareva, E. YU. Tubulointerstitsialnye narusheniya pri porazhenii pochek u bolnykh infektsionnym endokarditom // *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. – 2012. №. 1. – S. 17–20.
13. Rebrov, A. P. Osobennosti tubulointerstitsialnoy disfunktsii u pasientov s revmatoidnym artritom // *Klinicheskaya nefrologiya*. – 2012. – №. 2. – S. 46–50.
14. Rebrov, A. P. Subklinicheskoe porazhenie pochek u pasientov s revmatoidnym artritom / A. P. Rebrov, M. A. Tyapkina, E. V. Voloshinova // *Lechashiy vrach*. – 2012. – №. 4. – S. 40–42. 123
15. *Revmatologiya: natsionalnoe rukovodstvo* / pod red. E. L. Nasonova, V. A. Nasonovoy. – M.: GEOTAR-Media, 2010. – 714 s.
16. *Rukovodstvo po urologii: rukovodstvo* / L. Lipshuls, I. Klayman. – SPb.: Piter, 2017. – 250 s.
17. Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolezn pochek: strategii kardio-nefroproteksii: natsionalnye rekomendatsii // *Rossiyskiy kardiologicheskii jurnal*. – 2014. – №. 8. – S. 7–37.
18. *Serchenya, T. S. Alfa-1-mikroglobulin cheloveka: biomeditsinskie aspekty* / T. S. Serchenya, O. V. Sviridov // *Lechebnoe delo*. – 2017. – №. 6. – С. 69–77.
19. *Sokolova, L. A. Morfologicheskie varianty porazheniya pochek u bolnykh revmatoidnym artritom* / L. A. Sokolova [i dr.] // *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. – 2016. – №. 4. – S. 92–94.
20. *Tareev, E. M. Porazhenie pochek pri revmatoidnom artrite* // *Klinicheskaya nefrologiya: v 2-x t.* / pod red. E. M. Tareeva. – M.: Meditsina, 2016. – T. 2. – 415 s.

21. Urologiya: nacionalnoe rukovodstvo / pod red. N. A. Lopatkina. – M.: GEOTAR-Media, 2016. – 1021 s.
22. *CHelsov, V. V.* NPVS-nefropatii / V. V. CHelsov // *Klinicheskaya nefrologiya*. – 2017. – No. 5. – S. 17–23.
23. *Aleckovic-Halilovic, M.* Values of Alpha-1 Microglobulin Does Not Differ between Individuals with and without Family History of Balkan Endemic Nephropathy [electronic resource] / M. Aleckovic-Halilovic [et al.] // *International Journal of Nephrology*: site: <https://www.hindawi.com/journals/ijn/2014/284293/>
24. *Aletaha, D.* Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the disease activity score in 28 joints and is driven by residual swollen joints / D. Aletaha, J. S. Smolen // *Arthritis and rheumatism*. – 2017. – Vol. 63. – No 12. – P. 3702–3711.
25. *Anderson, A. E.* IL-6-driven STAT signalling in circulating CD4 + lymphocytes is a marker for early anticitrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis / A. E. Anderson [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2016. – Vol. 75. – No 2. – R. 466–473.
26. *Arts, E. E.* Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis / E. E. Arts [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2015. – Vol. 74. – No 4. – P. 668–674.
27. *Arts, E. E.* The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients / E. E. Arts [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2015. – Vol. 74. – No 6. – R. 998–1003.
28. *Assal, H. S.* Serum Cystatin C and Tubular Urinary Enzymes as

Biomarkers of Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus [electronic resource] / H. S. Assal [et al.] // SAGE Publishing: site:

[http://insights.sagepub.com/serum-cystatin-c-and-tubular-urinary-enzymes-asbiomarkers-](http://insights.sagepub.com/serum-cystatin-c-and-tubular-urinary-enzymes-asbiomarkers-of-renal-dy-article-a3803) of-renal-dy-article-a3803.

29. *Astor, B. C.* Serum β 2-microglobulin at discharge predicts mortality and graft loss following kidney transplantation / B. C. Astor [et al.] // *Kidney International*. – 2013. – Vol. 84. – No 4. – P. 810–817. 125
30. *Baghdadi, L. R.* The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [electronic resource] / L. R. Baghdadi, R. J. Woodman, E. M. Shanahan [et al.] //
40. *Barbhaiya, M.* Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: an update on treatment issues / M. Barbhaiya, D. H. Solomon // *Current opinion in rheumatology*. – 2013. – Vol. 25. – No 3. – P. 317–324.
41. *Beals, C.* Treatment effects measured by dynamic contrast enhanced MRI and RAMRIS for rheumatoid arthritis / C. Beals [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2013. – Vol. 72. – Suppl. 3 – P. 748.
42. *Becetti, K.* Urinary albumin excretion is increased in patients with rheumatoid arthritis and associated with arterial stiffness / K. Becetti [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2015. – Vol. 42. – No 4. – P. 593–598.
43. *Bellei, E.* Discovery by a proteomic approach of possible early biomarkers of drug-induced nephrotoxicity in medication-overuse headache / E. Bellei [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2013. – Vol. 14. – No 1. – P. 6.
44. *Bellei, E.* Proteomic analysis of urine in medication-overuse headache

- patients: possibile relation with renal damages / E. Bellei [et al.] // The journal of headache and pain. – 2012. – Vol. 13. – No 1. – P. 45–52.
45. *Blatt, A. E.* Drug induced acute kidney injury / A. E. Blatt, S. E. Liebman // Hospital Medicine Clinics. – 2013. – Vol. 2. – No 4. – P. e525-e541.
50. *Bouvet, B.R.* Evaluation of urinary N-acetyl-beta- D-glucosaminidase as a marker of early renal damage in patients with type 2 diabetes mellitus / B. R. Bouvet [et al.] // Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. – 2014. – Vol. 58. –No 8. – P. 798–801.
51. *Buch, A. C.* Microalbuminuria: an early detector of diabetic and hypertensive nephropathy / A. C. Buch [et al.] // International Journal of Basic and Applied Medical Sciences. – 2013. – Vol. 2. – No 2. – P. 218–225.
52. *Byng-Maddick, R.* The impact of biological therapy on regulatory T-cells in rheumatoid arthritis / R. Byng-Maddick, M. R. Ehrenstein // Rheumatology (Oxford). – 2015. – Vol. 54. – No 5. – R. 768–775.
55. *Cao, Y. L.* Characteristics and clinical outcome of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute hepato-nephrotoxicity among Chinese patients /Y. L. Cao [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2014. – Vol. 20. – No 38. – P. 13956–13965.
56. *Chatterjee Adhikari, M.* Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis as evidenced by measurement of carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilation: an observational study / M. Chatterjee Adhikari [et al.] // Seminars in arthritis and rheumatism. – 2012. – Vol. 41. – No 5. –P. 66–675. 127
57. *Chen, B.* Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis / B. Chen [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. –

Vol. 95. – No 45. – P. 156-162.

58. *Cheung, C. L.* Serum β -2 microglobulin predicts mortality in people with diabetes / C. L. Cheung, K. S. Lam, B. M. Cheung // *European journal of endocrinology*. – 2013. – Vol. 169. – No 1. – P. 1-7.

59. *Chitra, P.* Beta-2 microglobulin as an immunological marker to assess the progression of human immunodeficiency virus infected patients on highly active antiretroviral therapy / P. Chitra, B. Bakthavatsalam, T. Palvannan // *Clinica chimica acta*. – 2017. – Vol. 412. – No 11-12. – P. 1151-1154.

60. *Chiu, H. Y.* Increased risk of glomerulonephritis and chronic kidney disease in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: A nationwide population-based cohort study / H. Y. Chiu [et al.] // *The British journal of dermatology*. – 2015. – Vol. 173. – No 1. – P. 146-154.

61. *Choy, E. H.* The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA / E. H. Choy, A. F. Kavanaugh, S. A. Jones // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2013. – Vol. 9. – No 3. – P. 154-163.

62. *Conaghan, P. G.* Impact of intravenous abatacept on synovitis, osteitis and structural damage in patients with rheumatoid arthritis and an in-adequate response to methotrexate: the ASSET randomised controlled trial / P. G. Conaghan [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2013. – Vol. 72. – No 8. – P. 1287-1294.

63. *Conway, B. R.* Measuring urinary tubular biomarkers in type 2 diabetes does not add prognostic value beyond established risk factors / B. R. Conway, D. Manoharan [et al.] // *Kidney international*. – 2012. – Vol. 82. – No 7. – P. 812-818.

64. *Corrao, S.* Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review

and meta-analysis / S. Corrao [et al.] // International journal of cardiology. – 2013. – Vol. 167. – No 5. – P. 2031-2038.

65. *Crepaldi, G.* Cardiovascular comorbidities relate more than others with disease activity in rheumatoid arthritis / G. Crepaldi [et al.] // PLoS One: site. – Rejim 128 dostupa: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0146991>. – Zagl. s ekrana.

66. *Cronstein, B. N.* Adenosine and adenosine receptors in the pathogenesis and treatment of rheumatic diseases / B. N. Cronstein, M. Sitkovsky // Nature reviews. Rheumatology. – 2017. – Vol. 13. – No 1. – P. 41-51.

67. *Crowson, C. S.* Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / C. S. Crowson [et al.] // The American journal of cardiology. – 2012. – Vol. 110. – No 3. – P. 420-424.

68. *Dai, Y.* Recent insights into the role of autophagy in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / Y. Dai, S. Hu // Rheumatology (Oxford). – 2016. – Vol. 55. – No 3. – P. 403-410.

69. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney international supplement. – 2013. – Vol. 3. – P. 1-150.

70. *Daoussis, D.* Cardiovascular risk factors and not disease activity, severity or therapy associate with renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis / D. Daoussis [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2016. – Vol. 69. – No 3. – P. 517-521.

71. *Daoussis, D.* Microalbuminuria in rheumatoid arthritis in the post

penicillamine/gold era: association with hypertension, but not therapy or inflammation / D. Daoussis [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2017. – Vol. 30. – No 4. – P. 477-484.

72. *De Geus, H. R.* Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges/ H. R. de Geus, M. G. Betjes, J. Bakker // *Clinical kidney journal*. – 2012. – Vol. 5. – No 2. – P. 102-108.

73. *Dessein, P. H.* Metabolic cardiovascular risk burden and atherosclerosis in African black and Caucasian women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / P. H. Dessein [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2013. – Vol. 31. – No 1. – P. 53-61.129

74. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.* KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International Supplement*. – 2013. – Vol. 3. – No 1. – P. 1-150.

75. *Dougados, M.* Clinical, radiographic, and immunological effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study / M. Dougados [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Vol. 73. – No 5. – P. 803-809.

76. *Dougados, M.* The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound / M. Dougados [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2013. – Vol. 72. – No 5. – P. 665-671.

77. *Duffles Amarante, G. B.* Renal tubular dysfunction in patients with primary Sjögren syndrome / G. B. Duffles Amarante [et al.] // *Clinical nephrology*. – 2014. – Vol. 81. – No 3. – P. 185-191.

78. *Edström-Hägerwall, A.* Alpha-1-microglobulin protects from heme induced placenta and kidney damage in a pregnant ewe model for preeclampsia / A. Edström- Hägerwall [et al.] // *Pregnancy hypertension.* – 2013. – Vol. 3. – No 2. – P. 70-71. *Kim, H. W.* Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease / H.W. Kim [et al.] // *Rheumatology international.* – 2015. – Vol. 35. – No 4. – P. 727-724.
79. *Endo, A.* Fanconi syndrome caused by valproic acid / A. Endo [et al.] // *Pediatric Neurology.* – 2018. – Vol. 42. – No 4. – P. 287-291.
80. *Everaert, K.* Urinary alpha 1-microglobulin detects uropathy. A prospective study in 483 urological patients / K. Everaert [et al.] // *Clinical chemistry and laboratory medicine.* – 2015. – Vol. 3. – No 5. – P. 309-315.
81. *Farman, N.* PGE₂, 6-keto-PGF₁ α – and TXB₂ – synthesis along the rabbit nephron / N. Farman, P. Pradelles, J. P. Bonvalet // *The American journal of physiology.* – 1987. – Vol. 252. – No 1. Pt 2. – P. 53–59.
82. *Favalli, E. G.* Structural integrity versus radiographic progression in rheumatoid arthritis / E. G. Favalli, A. Becciolini, M. Biggioggero // *Rheumatic and musculoskeletal diseases open.* – 2015. – Vol. 1. – Suppl. 1. – e000064.