

**CRR**  
JOURNAL  
OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

**ISSN 2181-0974**  
**DOI 10.26739/2181-0974**  
Impact Factor SJIF 2022: 5.937

**Journal of**

**CARDIORESPIRATORY  
RESEARCH**



Volume 7, Issue 2/3

**2026**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Журнал кардиореспираторных исследований

# JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

Главный редактор: Э.Н.ТАШКЕНБАЕВА

Учредитель:

Самаркандский государственный  
медицинский университет

Tadqiqot.uz

Ежеквартальный  
научно–практический  
журнал

ISSN: 2181-0974  
DOI: 10.26739/2181-0974



№ 2/3  
2026

## Главный редактор:

**Ташкенбаева Элеонора Негматовна**

*доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и кардиологии №2 Самаркандского Государственного медицинского университета, председатель Ассоциации терапевтов Самаркандской области.*  
<https://orcid.org/0000-0001-5705-4972>

## Заместитель главного редактора:

**Хайбулина Зарина Руслановна**

*доктор медицинских наук, руководитель отдела биохимии с группой микробиологии  
ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова» <https://orcid.org/0000-0002-9942-2910>*

## ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

**Аляви Анис Лютфуллаевич**

*академик АН РУз, доктор медицинских наук, профессор, Председатель Ассоциации Терапевтов Узбекистана, Советник директора Республиканского специализированного научно-практического центра терапии и медицинской реабилитации (Ташкент)*  
<https://orcid.org/0000-0002-0933-4993>

**Бокерия Лео Антонович**

*академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Президент научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва), <https://orcid.org/0000-0002-6180-2619>*

**Курбанов Равшанбек Давлетович**

*академик АН РУз, доктор медицинских наук, профессор, Советник директора Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (Ташкент), <https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>*

**Шкляев Алексей Евгеньевич**

*д.м.н., профессор, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

**Michał Tendera**

*профессор кафедры кардиологии Верхнесилезского кардиологического центра, Силезский медицинский университет в Катовице, Польша (Польша)*  
<https://orcid.org/0000-0002-0812-6113>

**Покушалов Евгений Анатольевич**

*доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по науке и развитию сети клиник «Центр новых медицинских технологий» (ЦНМТ), (Новосибирск), <https://orcid.org/0000-0002-2560-5167>*

**Зуфаров Миржамол Мирумарович**

*доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова» <https://orcid.org/0000-0003-4822-3193>*

**Акилов Хабибулла Атауллаевич**

*доктор медицинских наук, профессор, Директор Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент)*

**Насирова Зарина Акбаровна**

*DSc, доцент кафедры внутренних болезней и кардиологии №2 Самаркандского Государственного Медицинского университета (ответственный секретарь) ORCID: 0000-0002-8722-0393 (ответственный секретарь)*

**Ризаев Жасур Алимджанович**

*доктор медицинских наук, профессор, Ректор Самаркандского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0000-0001-5468-9403>*

**Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич**

*доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора по академической деятельности Самаркандского филиала Международного Университета Кимё в Ташкенте*  
<https://orcid.org/0000-0002-9309-3933>

**Джан Ковак**

*Профессор, председатель Совета Европейского общества кардиологов по инсульту, руководитель специализированной кардиологии, заведующий отделением кардиологии, кардио- и торакальной хирургии, консультант-кардиолог, больница Гленфилд, Лестер (Великобритания)*

**Сергио Бернардини**

*Профессор клинической биохимии и клинической молекулярной биологии, главный врач отдела лабораторной медицины, больница Университета Тор Вергата (Рим, Италия)*

**Ливерко Ирина Владимировна**

*доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии Республики Узбекистан (Ташкент)*  
<https://orcid.org/0000-0003-0059-9183>

**Цурко Владимир Викторович**

*доктор медицинских наук, профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Москва)*  
<https://orcid.org/0000-0001-8040-3704>

**Тригулова Ранса Хусановна**

*Доктор медицинских наук, руководитель лаборатории превентивной кардиологии, ведущий научный сотрудник лаборатории ИБС и атеросклероза. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (Ташкент)*  
ORCID- 0000-0003-4339-0670

**Тураев Феруз Фатхуллаевич**

*доктор медицинских наук, Директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ю.Г. Туракулова*

## Bosh muharrir:

**Tashkenbayeva Eleonora Negmatovna**

*tibbiyot fanlari doktori, professor, Samarqand davlat tibbiyot universiteti 2-sonli ichki kasalliklar va kardiologiya kafedrasini mudiri, Samarqand viloyati vrachlar uyushmasi raisi*  
<https://orsid.org/0000-0001-5705-4972>

## Bosh muharrir o'rinbosari:

**Xaibulina Zarina Ruslanovna**

*tibbiyot fanlari doktori, "akad V. Vohidov nomidagi RIJM davlat institutining mikrobiologiya guruhi bilan biokimyo kafedrasini mudiri"* <https://orcid.org/0000-0002-9942-2910>

## TAHRIRIYAT A'ZOLARI:

**Alyavi Anis Lyutfullayevich**

*O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasining akademigi, tibbiyot fanlari doktori, professor, O'zbekiston Terapevtlar uyushmasi raisi, Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy va amaliy tibbiy terapiya markazi va tibbiy reabilitatsiya direktori maslahatchisi (Toshkent)*, <https://orcid.org/0000-0002-0933-4993>

**Bockeria Leo Antonovich**

*Rossiya fanlar akademiyasining akademigi, tibbiyot fanlari doktori, professor, A.N. Bakuleva nomidagi yurak-qon tomir jarrohligi ilmiy markazi prezidenti (Moskva)*  
<https://orcid.org/0000-0002-6180-2619>

**Kurbanov Ravshanbek Davlatovich**

*O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasining akademigi, tibbiyot fanlari doktori, professor, Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining direktor maslahatchisi (Toshkent)*  
<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

**Shklyayev Aleksey Evgenievich**

*Tibbiyot fanlari doktori, professor, Rossiya Federatsiyasi Sog'liqni saqlash vazirligining "Izhevsk davlat tibbiyot akademiyasi" Federal davlat byudjeti oliy ta'lim muassasasi rektori*

**Mixal Tendera**

*Katovitsadagi Sileziya Tibbiyot Universiteti, Yuqori Sileziya Kardiologiya Markazi kardiologiya kafedrasini professori (Polsha)*  
<https://orcid.org/0000-0002-0812-6113>

**Pokushalov Evgeniy Anatolevich**

*tibbiyot fanlari doktori, professor, "Yangi tibbiy texnologiyalar markazi" (YTTM) klinik tarmog'ining ilmiy ishlar va rivojlanish bo'yicha bosh direktorining o'rinbosari (Novosibirsk)* <https://orcid.org/0000-0002-2560-5167>

**Zufarov Mirjamol Mirumarovich**

*tibbiyot fanlari doktori, professor, "akad V. Vohidov nomidagi RIJM davlat muassasasi" bo'limi boshlig'i"*  
<https://orcid.org/0000-0003-4822-3193>

**Akilov Xabibulla Ataulayevich**

*tibbiyot fanlari doktori, professor, Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi direktori (Toshkent)*

**Nasirova Zarina Akbarovna**

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti 2-sonli ichki kasalliklar va kardiologiya kafedrasini dotsenti, DSc (mas'ul kotib)* ORCID: 0000-0002-8722-0393 (*mas'ul kotib*)

**Rizayev Jasur Alimjanovich**

*tibbiyot fanlari doktori, professor, Samarqand davlat tibbiyot universiteti rektori*  
<https://orcid.org/0000-0001-5468-9403>

**Ziyadullayev Shuxrat Xudoyberdiyevich**

*tibbiyot fanlari doktori, professor, Toshkent shahridagi Kimyo xalqaro universitetining Samarqand filiali direktorining akademik faoliyat bo'yicha birinchi o'rinbosari (Toshkent)*  
<https://orcid.org/0000-0002-9309-3933>

**Jan Kovak**

*Yevropa kardiologiya jamiyati insult kengashi raisi, 2017 yildan buyon ixtisoslashtirilgan kardiologiya kafedrasini rahbari, kardiologiya, yurak va torakal jarrohlik kafedrasini mudiri, maslahatchi kardiolog Glenfild kasalxonasi, Lester (Buyuk Britaniya)*

**Sergio Bernardini**

*Klinik biokimyo va klinik molekulyar biologiya bo'yicha professor - Laboratoriya tibbiyoti bo'limi bosh shifokori – Tor Vergata universiteti kasalxonasi (Rim-Italiya)*

**Liverko Irina Vladimirovna**

*tibbiyot fanlari doktori, professor, Respublika ixtisoslashtirilgan fiziologiya va pulmonologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining ilmiy ishlar bo'yicha direktor o'rinbosari (Toshkent)*  
<https://orcid.org/0000-0003-0059-9183>

**Surko Vladimir Viktorovich**

*tibbiyot fanlari doktori, professori I.M. Sechenov nomidagi Birinchi Moskva Davlat tibbiyot universiteti (Moskva)*  
<https://orcid.org/0000-0001-8040-3704>

**Trigulova Raisa Xusainovna**

*Tibbiyot fanlari doktori, Profilaktik kardiologiya laboratoriyasi mudiri, YuIK va ateroskleroz laboratoriyasining yetakchi ilmiy xodimi. Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent)*  
ORCID- 0000-0003-4339-0670

**Turayev Feruz Fatxullayevich**

*tibbiyot fanlari doktori, akademik Y.X.To'raqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi direktori*  
<https://orcid.org/0000-0002-1321-4732>

## Chief Editor:

### Tashkenbaeva Eleonora Negmatovna

Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Internal Diseases and cardiology No. 2 of the Samarkand State Medical University, Chairman of the Association of Physicians of the Samarkand Region. <https://orsid.org/0000-0001-5705-4972>

## Deputy Chief Editor:

### Xaibulina Zarina Ruslanovna

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Biochemistry with the Microbiology Group of the State Institution "RSSC named after acad. V. Vakhidov", <https://orcid.org/0000-0002-9942-2910>

## MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD:

### Alyavi Anis Lutfullaevich

Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chairman of the Association of Physicians of Uzbekistan, Advisor to the Director of the Republican Specialized Scientific - Practical Center of Therapy and Medical Rehabilitation (Tashkent) <https://orcid.org/0000-0002-0933-4993>

### Bockeria Leo Antonovich

Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, President of the Scientific Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakuleva (Moscow) <https://orcid.org/0000-0002-6180-2619>

### Kurbanov Ravshanbek Davletovich

Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Doctor of Medical Sciences, Professor, Advisor to the Director Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, (Tashkent) <https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

### Shklyayev Aleksey Evgenievich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Izhevsk State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation

### Michal Tendera

Professor of the Department of Cardiology, Upper Silesian Cardiology Center, Silesian Medical University in Katowice, Poland (Poland) <https://orcid.org/0000-0002-0812-6113>

### Pokushalov Evgeny Anatolyevich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director General for Science and Development of the Clinic Network "Center for New Medical Technologies" (CNMT), (Novosibirsk) <https://orcid.org/0000-0002-2560-5167>

### Akilov Xabibulla Ataulaevich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Center for the development of professional qualifications of medical workers (Tashkent)

### Nasyrova Zarina Akbarovna

DSc, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and cardiology No. 2 of the Samarkand State Medical University (Executive Secretary) ORCID: 0000-0002-8722-0393 (Executive Secretary)

### Rizaev Jasur Alimjanovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of the Samarkand State Medical University <https://orcid.org/0000-0001-5468-9403>

### Ziyadullaev Shuhrat Khudoyberdievich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Scientific Doctor of Medical Sciences, Professor, First Deputy Director for Academic Affairs of the Samarkand branch of Kimyo International University in Tashkent <https://orcid.org/0000-0002-9309-3933>

### Jan Kovac

Professor Chairman, European Society of Cardiology Council for Stroke, Lead of Specialised Cardiology, Head of Cardiology, Cardiac and Thoracic Surgery, Consultant Cardiologist, Glenfield Hospital, Leicester (United Kingdom)

### Sergio Bernardini

Full Professor in Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology -Head Physician of the Laboratory Medicine Unit- University of Tor Vergata Hospital (Rome-Italy)

### Liverko Irina Vladimirovna

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Science of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthiology and Pulmonology of the Republic of Uzbekistan (Tashkent) <https://orcid.org/0000-0003-0059-9183>

### Zufarov Mirjamol Mirumarovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of the State Institution "RSNPMTSH named after acad. V. Vakhidov" <https://orcid.org/0000-0003-4822-3193>

### Tsurko Vladimir Viktorovich

Doctor of Medical Sciences, professor Of Moscow State Medical University by name I.M. Sechenov (Moscow) <https://orcid.org/0000-0001-8040-3704>

### Trigulova Raisa Khusainovna

Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Preventive Cardiology, Leading Researcher of the Laboratory of IHD and Atherosclerosis. Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (Tashkent) ORCID- 0000-0003-4339-0670

### Turaev Feruz Fatxullaevich

Doctor of Medical Sciences, Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Yu.G. Turakulova

**Алимов Дониёр Анварович**  
доктор медицинских наук, директор  
Республиканского научного центра  
экстренной медицинской помощи

**Абдуллаев Акбар Хатамович**  
доктор медицинских наук, главный  
научный сотрудник Республиканского  
специализированного научно-  
практического центра медицинской  
терапии и реабилитации  
<https://orcid.org/0000-0002-1766-4458>

**Агабабян Ирина Рубеновна**  
кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой терапии ФПДО,  
Самаркандского Государственного  
медицинского института

**Алиева Нигора Рустамовна**  
доктор медицинских наук, заведующая  
кафедрой Госпитальной педиатрии №1  
с основами нетрадиционной медицины  
ТашПМИ

**Исмаилова Адолат Абдурахимовна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая лабораторией  
фундаментальной иммунологии  
Института иммунологии геномики  
человека АН РУз

**Камалов Зайнитдин Сайфутдинович**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий лабораторией  
иммунорегуляции Института  
иммунологии и геномики  
человека АН РУз

**Каюмов Улугбек Каримович**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой внутренних  
болезней и телемедицины Центра  
развития профессиональной  
квалификации медицинских работников

**Хусинова Шоира Акбаровна**  
кандидат философских наук, доцент,  
заведующая кафедрой общей практики,  
семейной медицины ФПДО  
Самаркандского Государственного  
медицинского института

**Шодиколова Гуландом Зикрияевна**  
д.м.н., профессор, заведующая  
кафедрой внутренних болезней № 3  
Самаркандского Государственного  
Медицинского Института  
(Самарканд)  
<https://orcid.org/0000-0003-2679-1296>

**Doniyorova Farangisbonu Alisher qizi**  
Toshkent Davlat tibbiyot universiteti  
nevrologiya va xalq tabobati kafedrasida  
dotsenti, DSc.  
<https://orcid.org/0009-0004-4140-4797>

**Alimov Doniyor Anvarovich**  
tibbiyot fanlari doktori, Respublika  
shoshilinch tibbiy yordam ilmiy  
markazi direktori (Toshkent)

**Abdullayev Akbar Xatamovich**  
tibbiyot fanlari doktori, O'zbekiston  
Respublikasi Sog'liqni saqlash  
vazirligining "Respublika  
ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy  
reabilitatsiya ilmiy-amaliy  
tibbiyot markazi" davlat  
muassasasi bosh ilmiy xodimi  
<https://orcid.org/0000-0002-1766-4458>

**Agababayan Irina Rubenovna**  
tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent,  
DKTF, terapiya kafedrasida mudiri,  
Samarqand davlat tibbiyot instituti

**Alieva Nigora Rustamovna**  
tibbiyot fanlari doktori, 1-sonli  
gospital pediatriya kafedrasida mudiri,  
ToshPТИ

**Ismoilova Adolat Abduraximovna**  
tibbiyot fanlari doktori, professor,  
O'zbekiston Respublikasi Fanlar  
akademiyasining Odam genomikasi  
immunologiyasi institutining  
fundamental immunologiya  
laboratoriyasining mudiri

**Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich**  
tibbiyot fanlari doktori, professor,  
O'zbekiston Respublikasi Fanlar  
akademiyasining Immunologiya va  
inson genomikasi institutining  
Immunogenetika laboratoriyasi mudiri

**Qayumov Ulug'bek Karimovich**  
tibbiyot fanlari doktori, professor,  
Tibbiyot xodimlarining kasbiy  
malakasini oshirish markazi, ichki  
kasalliklar va teletibbiyot kafedrasida  
mudiri (Toshkent)

**Xusinova Shoira Akbarovna**  
tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent,  
Samarqand davlat tibbiyot instituti  
DKTF Umumiy amaliyot va oilaviy  
tibbiyot kafedrasida mudiri (Samarqand)

**Shodiqulova Gulandom Zikriyevna**  
tibbiyot fanlari doktori, professor,  
Samarqand davlat tibbiyot instituti 3-  
ichki kasalliklar kafedrasida mudiri  
(Samarqand)  
<https://orcid.org/0000-0003-2679-1296>

**Doniyorova Farangisbonu Alisher qizi**  
dotsent kafedrasida nevrologiya va  
xalq tabobati kafedrasida dotsent  
va dotsent, dotsent, dotsent  
davlat tibbiyot universiteti  
nevrologiya va xalq tabobati kafedrasida  
dotsenti, DSc.  
Toshkent Davlat tibbiyot universiteti  
nevrologiya va xalq tabobati kafedrasida  
dotsenti, DSc.  
<https://orcid.org/0009-0004-4140-4797>

**Alimov Doniyor Anvarovich**  
Doctor of Medical Sciences, Director of  
the Republican Scientific Center of  
Emergency Medical Care

**Abdullaev Akbar Xatamovich**  
Doctor of Medical Sciences,  
Chief Researcher of the State Institution  
"Republican Specialized Scientific and  
Practical Medical Center for Therapy and  
Medical Rehabilitation" of the Ministry of  
Health of the Republic of Uzbekistan,  
<https://orcid.org/0000-0002-1766-4458>

**Agababayan Irina Rubenovna**  
PhD, Associate Professor, Head of the  
Department of Therapy, FAGE,  
Samarkand State Medical Institute

**Alieva Nigora Rustamovna**  
Doctor of Medical Sciences, Head of the  
Department of Hospital Pediatrics  
No. 1 with the basics of alternative  
medicine, TashPMI

**Ismailova Adolat Abduraximovna**  
doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of the Laboratory of Fundamental  
Immunology of the Institute of  
Immunology of Human  
Genomics of the Academy of Sciences  
of the Republic of Uzbekistan

**Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich**  
doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of the Laboratory of  
Immunogenetics of the Institute of  
Immunology and Human Genomics  
of the Academy of Sciences of the  
Republic of Uzbekistan

**Kayumov Ulugbek Karimovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of the Department of Internal  
Diseases and Telemedicine of the Center  
for the development of professional  
qualifications  
of medical workers

**Khusinova Shoira Akbarovna**  
PhD, Associate Professor, Head of the  
Department of General Practice,  
Family Medicine FAGE of the  
Samarkand State Medical Institute

**Shodikulova Gulandom Zikriyevna**  
Doctor of Medical Sciences, professor,  
head of the Department of Internal  
Diseases N 3 of Samarkand state medical  
institute (Samarkand)  
<https://orcid.org/0000-0003-2679-1296>

**Doniyorova Farangisbonu Alisher qizi**  
Associate Professor, Department of  
Neurology and Traditional Medicine,  
Tashkent State Medical University, DSc.  
<https://orcid.org/0009-0004-4140-4797>

**Халиков Каххор Мирзаевич**  
кандидат медицинских наук, доцент  
заведующий кафедрой биологической  
химии Самаркандского  
государственного медицинского  
университета

**Тулабаева Гавхар Миракбаровна**  
Заведующая кафедрой кардиологии,  
Центр развития профессиональной  
квалификации медицинских  
работников, д.м.н., профессор

**Абдумаджидов Хамидулла  
Амануллаевич**

Бухарский государственный  
медицинский институт имени Абу  
Али ибн Сино. Кафедра «Хирургические  
болезни и реанимация». Доктор  
медицинских наук, профессор.

**Саидов Мақсуд Арифович**

к.м.н., директор Самаркандского  
областного отделения  
Республиканского специализированного  
научно-практического медицинского  
центра кардиологии (г. Самарканд)

**Срождинова Нигора Зайнутдиновна**

д.м.н. Заведующая научно-  
исследовательской лабораторией  
кардиодиабета и метаболических  
нарушений РСНПМЦК

**Носирова Дилангиз Акбаровна**

Ассистент кафедры внутренних  
болезней и кардиологии №2  
Самаркандского государственного  
медицинского университета  
(технический секретарь)

**Эсанкулов Мухаммад Олимович**

Ассистент кафедры внутренних  
болезней и кардиологии №2  
Самаркандского государственного  
медицинского университета  
(технический секретарь)

**Xalikov Qaxxor Mirzayevich**  
*Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti  
Biologik kimyo kafedrasini mudiri*

**Tulabayeva Gavxar Mirakbarovna**  
*kardiologiya kafedrasini mudiri, tibbiyot  
xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish  
markazi, tibbiyot fanlari doktori, professor*

**Abdumadjidov Xamidulla Amanullayevich**

*«Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat  
tibbiyot oliygohi» Xirurgiya kasalliklari va  
reanimatsiya kafedrasini professori, tibbiyot  
fanlari doktori.*

**Saidov Maqsud Arifovich**

*tibbiyot fanlari nomzodi,  
Respublika ixtisoslashgan kardiologiya  
ilmiy amaliy tibbiyot markazi Samarqand  
viloyat mintaqaviy filiali direktori  
(Samarqand)*

**Srojidinova Nigora Zaynutdinovna**

*t.f.d. Kardiodiabet va metabolik buzilishlar  
ilmiy tadqiqot laboratoriyasi mudiri*

**Nosirova Dilangiz Akbarovna**

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti 2-son  
ichki kasalliklar va kardiologiya kafedrasini  
assistenti (texnik kotib)*

**Esankulov Muxammad Olimovich**

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti 2-son  
ichki kasalliklar va kardiologiya kafedrasini  
assistenti (texnik kotib), PhD*

**Khalikov Kakhor Mirzayevich**  
*Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor, Head of the Department  
of Biological Chemistry, Samarkand State  
Medical University*

**Tulabayeva Gavxar Mirakbarovna**  
*Head of the Department of Cardiology,  
Development Center professional  
qualification of medical workers,  
MD, professor*

**Abdumadjidov Khamidulla  
Amanullayevich**

*“Bukhara state medical institute named  
after Abu Ali ibn Sino”. DSc, professor.*

**Saidov Maksud Arifovich**

*Candidate of Medical Sciences, Director  
of the Samarkand Regional Department of  
the Republican Specialized Scientific and  
Practical Medical Center of Cardiology  
(Samarkand)*

**Srojidinova Nigora Zaynutdinovna**

*DSc, Head of Kardiodiabetes and Metabolic  
Disorders Laboratory*

**Dilangiz Akbarovna Nosirova,**

*Assistant of the Department of Internal  
Diseases and Cardiology No. 2, Samarkand  
State Medical University (Technical Secretary)*

**Esankulov Muhammad Olimovich,**

*Assistant of the Department of Internal  
Diseases and Cardiology No. 2, Samarkand  
State Medical University (Technical Secretary)*

## СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

1.	<b>M.Z. Axadova</b> Revmatoid artrit va yurak ishemik kasalligi <b>М.З. Ахадова</b> Ревматоидный артрит и ишемическая болезнь сердца <b>M.Z. Axadova</b> Rheumatoid arthritis and heart ischemic disease.....	11
2.	<b>И.А. Ахмедов, Г.З. Шодикүлова</b> Оценка клинической и иммунологической эффективности применения генно-инженерных биологических препаратов с использованием инфузионной помпы при ревматических заболеваниях <b>I.A. Akhmedov, G.Z. Shodikulova</b> Evaluation of the clinical and immunological effectiveness of genetically engineered biological drugs administered via an infusion pump in rheumatic diseases <b>I.A. Axmedov, G.Z. Shodikulova</b> Revmatik kasalliklarda infuzion pompa yordamida gen-injener biologik dori vositalarini qo'llashning klinik va immunologik samaradorligini baholash.....	14
3.	<b>З.Б. Бабамурадова, Н.Н. Шаваз</b> Особенности течения антифосфолипидного синдрома у беременных женщин <b>Z.B. Babamuradova, N.N. Shavazi</b> Features of the course of antiphospholipid syndrome in pregnant women <b>Z.B. Babamuradova, N.N. Shavazi</b> Homilador ayollarda antifosfolipid sindromning kechish xususiyatlari.....	19
4.	<b>Л.С. Батырбекова, С.А. Серикова, З.А. Базарбаева, О.В. Казимирова, А.Р. Бейсенаева, З.А. Кенжетаяева, Б.М. Телегенова, Б.Д. Жапаркул</b> Роль искусственного интеллекта в современной медицине (обзор литературы) <b>L.S. Batyrbekova, S.A. Serikova, Z.A. Bazarbayeva, O.V. Kazimirova, A.R. Beisenayeva, Z.A. Kenzhetayeva, B.M. Telegenova, B.D. Zhaparkul</b> The role of artificial intelligence in modern medicine (literature review) <b>L.S. Batyrbekova, S.A. Serikova, Z.A. Bazarbayeva, O.V. Kazimirova, A.R. Beysenayeva, Z.A. Kenzhetayeva, B.M. Telegenova, B.D. Japarkul</b> Zamonaviy tibbiyotda sun'iy intellektning roli (adabiyotlar sharhi).....	22
5.	<b>Д.Х.Бердиев; С.Х.Ярмухамедова</b> Сравнительная оценка влияния фебуксостата и аллопуринола на показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов с коморбидным течением подагры и артериальной гипертензии <b>D.H. Berdiev; S.X. Yarmukhamedova</b> Comparative evaluation of the effect of febusostat and allopurinol on endothelial dysfunction parameters in patients with comorbid gout and arterial hypertension <b>D.H. Berdiyev; S.X. Yarmuxamedova</b> Podagra va arterial gipertenziya komorbid kechgan bemorlarda febuxostat va allopurinolning endotelial disfunktsiya ko'rsatkichlariga ta'sirini qiyosiy baholash.....	26
6.	<b>Вохидов Ж. Ж., Рўзманова Г.И.</b> Псориатический артрит и сердечно-сосудистые заболевания: многогранные коморбидные состояния и интегрированный подход к лечению <b>Vokhidov J.J., Ruzmanova G.I</b> Cardiovascular disease in psoriatic arthritis: multidimensional comorbidities and an integrated treatment approach <b>Vohidov J.J., Ro'zmanova G. I.</b> Psoriatik artritda yurak-qon tomir kasalliklari: ko'p qirrali qo'shma kasalliklar va integratsiyalashgan davolash yondashuvi.....	31
7.	<b>Г.Д. Клеблеева, У.А. Ташкенбаева, Г.З. Шодикүлова</b> Особенности диагностики и лечения аллергических васкулитов (кожно-сосудистых) на фоне коморбидных состояний <b>G.D. Klebleyeva, U.A. Tashkenbaeva, G.Z. Shodikulova</b> Diagnosis and treatment of allergic vasculitis (cutaneous and vascular) associated with comorbid conditions <b>G.D. Klebleeva, U.A. Tashkenbaeva, G.Z. Shodikulova</b> Komorbid holatlar bilan bog'liq allergik vaskulit (teri va qon tomir) diagnostikasi va davolash.....	36
8.	<b>Г.З. Мухитдинова</b> Волчаночный нефрит: эпидемиология прогрессирования и современные стратегии доказательной терапии <b>G.Z. Mukhitdinova</b> Lupus nephritis: epidemiology of progression and modern evidence-based therapy strategies <b>G.Z. Muxitdinova</b> Volchanochniy nefrit: kasallik progressiyasining epidemiologiyasi va zamonaviy dalillarga asoslangan terapiya strategiyalari.....	41

9.	<p><b>Д.А.Набиева, С.Б.Мамасиддикова, А.А.Мамасиддиқов, А.Т. Шаропова.</b>          Особенности течения беременности и факторы риска тромбоцитопении у пациенток с системной красной волчанкой  <b>D.A.Nabiyeva, S.B.Mamasiddikova, A.A. Mamasiddikov, A.T. Sharopova.</b>          Features of pregnancy course and risk factors for thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus  <b>D.A.Nabiyeva, S.B.Mamasiddiqova, A.A. Mamasiddiqov, A.T. Sharopova..</b>          Tizimli qizil yuguruk bilan ogʻrigan bemorlarda homiladorlik kechishining xususiyatlari va trombositopeniya rivojlanish xavf omillari.....</p>	47
10.	<p><b>Б.У. Низомов, К.А. Исламова</b>          Роль активности системы комплемента в формировании системной красной волчанки  <b>B.U. Nizomov, K.A. Islamova</b>          The role of complement system activity in the development of systemic lupus erythematosus  <b>B.U. Nizomov, K.A. Islamova</b>          Komplement tizimi faolligining tizimli qizil yugurik shakllanishidagi oʻrni.....</p>	51
11.	<p><b>М.С. Равшанова, Х.И. Ибрагимов, Ш.Х. Зиядуллаев</b>          Клиническая эффективность комбинированной терапии биологическими и синтетическими БПВП при ревматоидном артрите  <b>M.S. Ravshanova, Kh.I. Ibragimov, Sh.X. Ziyadullayev</b>          Clinical effectiveness of biologic and synthetic DMARD combination therapy in rheumatoid arthritis  <b>M.S. Ravshanova, X.I. Ibragimov, Sh.X. Ziyadullayev</b>          Revmatik artritda biologik va sintetik DMARD'lar kombinatsiyali terapiyasining klinik samaradorligi.....</p>	56
12.	<p><b>М.С. Равшанова, М.А. Эшбеков, Х.И. Ибрагимов, Ш.Х. Зиядуллаев</b>          Современные иммунопатогенетические механизмы ревматоидного артрита  <b>M.S. Ravshanova, M.A. Eshbekov, Kh.I. Ibragimov, Sh.X. Ziyadullaev</b>          Modern immunopathogenetic mechanisms of rheumatoid arthritis  <b>M.S. Ravshanova, M.A. Eshbekov, X.I. Ibragimov, Sh.X. Ziyadullaev</b>          Revmatik artritning zamonaviy immunopatogenetik mexanizmlari.....</p>	60
13.	<p><b>Д.Р. Таиров, Д.Х. Бердиев</b>          Клинико-иммунологические и генетические особенности кардиоренальных поражений и метаболического синдрома при подагре и гиперурикемии  <b>D.R. Tairov, D.H. Berdiyev</b>          Clinical, immunological and genetic characteristics of cardiorenal lesions and metabolic syndrome in gout and hyperuricemia  <b>D.R. Tairov, D.H. Berdiyev</b>          Podagra va giperurikemiya holatida kardiorrenal zararlanishlar hamda metabolik sindromning klinik, immunologik va genetik xususiyatlari.....</p>	67
14.	<p><b>З.К. Таирова, Г.З. Шодиккулова</b>          Современные этиологические аспекты и стратификация факторов риска развития остеопороза  <b>Z.K. Tairova, G.Z. Shodikulova</b>          Modern etiological aspects and stratification of risk factors for osteoporosis development  <b>Z.K. Tairova, G.Z. Shodiqulova</b>          Osteoporoz rivojlanishining zamonaviy etiologik jihatlari va xavf omillarining stratifikatsiyasi.....</p>	72
15.	<p><b>М. М. Туркманов</b>          Современное состояние проблемы остеоартроза у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани  <b>M. M. Turkmanov</b>          Differensiyalanmagan biriktiruvchi to'qima displaziyasi bo'lgan bemorlarda osteoartroz muammosining zamonaviy holati  <b>M. M. Turkmanov</b>          Current state of the problem of osteoarthritis in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia.....</p>	78
16.	<p><b>Хасанов О.Г., Хазратов Н.М</b>          Микробиота кишечника и ревматоидный артрит: обзор литературы  <b>Khasanov O.G., Khazratov N.M.</b>          Gut microbiota and rheumatoid arthritis: a literature review  <b>Xasanov O.G., Xazratov N.M</b>          Ichak mikrobiotasi va revmatoid artrit: adabiyotlar sharhi.....</p>	82
17.	<p><b>Хусанов М.У., Эргашова М.М.</b>          Системная красная волчанка: эпидемиология, патогенез, диагностика и современные подходы к лечению  <b>Khusanov M.U., Ergashova M.M.</b>          Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and modern treatment approaches  <b>Xusanov M.U., Ergashova M.M.</b>          Tizimli qizil yuguriq: epidemiologiya, patogenez, tashxis va zamonaviy davolash yondashuvlari.....</p>	88

18.	<p><b>G.Z. Shodikulova, Sh.N. Sadikova</b>  Revmatoid artritda osteoporoz rivojlanish xavfini kompleks kliniko-genetik va instrumental baholash:  D vitamini metabolizmi, VDR polimorfizmlari va suyak mineral zichligi parametrlari  <b>Г.З. Шодикүлова, Ш.Н. Садикова</b>  Комплексная клинко-генетическая и инструментальная оценка риска развития остеопороза при  ревматоидном артрите: метаболизм витамина Д, полиморфизмы VDR и параметры минеральной плотности  костей</p> <p><b>G.Z. Shodikulova, Sh.N. Sadikova</b>  Comprehensive clinical-genetic and instrumental assessment of the risk of osteoporosis in rheumatoid arthritis:  metabolism of vitamin D, VDR polymorphism and parameters of bone mineral density.....</p>	92
19.	<p><b>Г.З. Шодикүлова, О.Ф. Шамсиев</b>  Клинко-патогенетические аспекты развития остеопороза у женщин  <b>G.Z. Shodikulova, O.F. Shamsiev</b>  Clinical and pathogenetic aspects of osteoporosis development in women  <b>G.Z. Shodikulova, O.F. Shamsiyev</b>  Ayollarda osteoporoz rivojlanishining klinik-patogenetik jihatlari.....</p>	96
20.	<p><b>Мирзаев О.В., Нурмаматов Ж.Х.</b>  Распространенность и клинко-генетические особенности дисплазии соединительной ткани у узбекского  населения  <b>Mirzayev O.V., Nurmatov J.Kh.</b>  Prevalence and clinical - genetic features of connective tissue dysplasia in the uzbek population  <b>Mirzayev O.V., Nurmatov J.X.</b>  O'zbek populyatsiyasida biriktiruvchi to'qima displaziyasining tarqalishi va kliniko-genetik xususiyatlari.....</p>	102




Ахадова М.З.

Резидент магистратуры по направлению «Терапия».  
Кафедра 3- внутренних болезней СамГМУ  
Самарканд, Узбекистан

## РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

**For citation:** Akhadova M.Z. RHEUMATOID ARTHRITIS AND HEART ISCHEMIC DISEASE. Journal of Cardiorespiratory Research. 2026, vol 7, issue 2/3.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/1>

## АННОТАЦИЯ

Цель исследования. У больных ревматоидным артритом изучить факторы риска и особенности течения ИБС. До недавнего времени исследователи полагали, что при РА поражение сердечно-сосудистой системы клинически незначимо. Однако, в последние годы установили, что у больных с РА продолжительность жизни снижается на 7–10 лет, а риск развития коронарной болезни сердца или инфаркта миокарда сопоставим с больными, страдающими сахарным диабетом. У больных страдающих РА риск развития кардиоваскулярных событий и смертности выше на 50%.

**Ключевые слова:** Ревматоидный артрит, сердечно-сосудистая система, атеросклероз, воспаление, эндотелиальная дисфункция

Akhadova M.Z.

Master's degree resident in the specialty "Therapy"  
Department of Internal Diseases No. 3, Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan

## RHEUMATOID ARTHRITIS AND HEART ISCHEMIC DISEASE

## ANNOTATION

Objective. To study risk factors and the features of the course of coronary arthritis in patients with rheumatoid arthritis. Until recently, researchers believed that damage to the cardiovascular system in RA was clinically insignificant. However, in recent years, it has been established that RA patients' life expectancy decreases by 7-10 years, and the risk of developing coronary heart disease or myocardial infarction is comparable to patients suffering from diabetes mellitus. In patients suffering from RA, the risk of developing cardiovascular events and death is 50% higher.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, cardiovascular system, atherosclerosis, inflammation, endothelial dysfunction

Akhadova M.Z.

"Terapiya" yo'nalishi bo'yicha magistratura rezidenti  
3-son Ichki kasalliklar kafedrası, Samarqand davlat tibbiyot universiteti  
Samarqand, O'zbekiston

## РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

## АННОТАЦИЯ

Tadqiqotning maqsadi. Revmatoid artrit bilan kasallangan bemorlarda YUIKning xavf omillari va kechish xususiyatlarini o'rganish. Yaqin vaqtgacha tadqiqotchilar RAda yurak-qon tomir tizimini shikastlanishi klinik jihatdan ahamiyatsiz deb hisoblashgan. Biroq, so'nggi yillarda RA bilan og'riqan bemorlarda umr ko'rish davomiyligi 7-10 yilga qisqarishi va yurak ishemik kasalligi yoki miokard infarkti rivojlanish xavfi qandli diabet bilan og'riqan bemorlar bilan taqqoslanishi aniqlandi. RA bilan og'riqan bemorlarda yurak-qon tomir hodisalari va o'lim xavfi 50% ga yuqori.

**Kalit so'zlar:** Revmatoid artrit, yurak-qon tomir tizimi, ateroskleroz, yallig'lanish, endotel'disfunksiya

## Введение

До недавнего времени исследователи полагали, что при РА поражение сердечно-сосудистой системы клинически незначимо. Однако, в последние годы установили, что у больных с РА продолжительность жизни снижается на 7–10 лет, а риск развития коронарной болезни сердца или инфаркта миокарда сопоставим с больными, страдающими сахарным диабетом. У больных страдающих РА риск развития кардиоваскулярных событий и смертности выше на 50% [1, 2]. Величина рисков варьирует в

различных исследованиях, что связано с особенностями исследуемых групп больных, с особенностями терапии в разных странах, зависит от времени наблюдения и эффективности проводимого лечения [3, 4].

В исследовании, которое провели 15 стран и включавшее 4363 пациента с диагнозом РА показало, что 9,3% больных страдают также от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), где распространенность инфаркта миокарда (ИМ) составляет 3,2%. По сравнению с населением в целом, пациенты с РА имеют более

высокий риск смерти (на 60%) от сердечно-сосудистых заболеваний (КВЗ) [6]. Можно сделать заключение, что данная патология является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и развития сердечно-сосудистых осложнений [7].

На сегодняшний день важной причиной сердечно-сосудистой смерти у больных с РА является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [5–8, 9–10]. Поэтому необходимо брать во внимание, что пациенты с РА, перенесшие ИМ имеют неблагоприятные результаты по сравнению с пациентами без РА. У данной категории больных наблюдается более высокий процент смертности через 30 дней и через 12 месяцев после перенесенного ИМ [10–11]. При коморбидности РА и ИБС установлено, что смертность от всех причин выше на 47%, сердечная смерть – на 51%, а сердечная недостаточность – на 41% [10].

У больных с РА реже имеются проявления стенокардии, но риск внезапной сердечной смерти выше в два раза. Фатальные аритмии являются частой причиной внезапной сердечной смерти, которые связаны с электрофизиологическим дисбалансом в работе сердца. У пациентов с РА не увеличена частота встречаемости удлиненного интервала QTc, но постепенно у них прогрессирует проаритмическая пролонгация QTc [11]. Основным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе удлинения QTc является системное воспаление, которое действует и косвенно, ускоряя развитие сердечно-сосудистых заболеваний, и непосредственно, влияя на электрофизиологические функции сердца.

**Цель:** У больных ревматоидным артритом изучить факторы риска и особенности течения ИБС.

**Материалы и методы исследования:** Было обследовано 84 пациента с диагнозом РА, согласно критериям ACR (American College of Rheumatology)/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., проходивших лечение в отделение кардиоревматологии СамГМО за период с 2020 г. по 2022 г. Количество женщины составило-62, мужчин-22, средний возраст пациентов составил 49±6,6 лет, длительность заболевания-в среднем 7,2±2,5 года. 68 (80,9%) больных были серопозитивны по IgM РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) были определены у всех. Диагноз ИБС поставлен на основании клинических, лабораторных, а также инструментальных данных. Критериями исключения явились: тяжелая сопутствующая патология внутренних органов, острые и обострения хронических заболеваний, а также сахарный диабет. Лабораторные методы исследования включали определение содержания ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови, С-реактивного белка (СРБ), концентрации общего холестерина (ОХС) и липидного профиля. При клиническом обследовании выясняли наличие у больных следующих факторов риска: курения, ожирения (индекс массы тела (ИМТ)≥30 кг/м<sup>2</sup>), гиперхолестеринемии (ОХС>5 ммоль/л), наличия ССЗ в анамнезе, артериальной гипертензии (АГ). Вычисляли индекс DAS28. Клиническая характеристика пациентов при обследовании представлена в таблице 1. У 33,3% больных были диагностированы внесуставные признаки РА, наиболее частыми среди них были синдром Рейно – у 19 (20,2%), подкожные ревматоидные узелки – у 9 (10,7%). Клиническая активность по DAS28 на момент исследования составила 5,02±2,04, при этом у 27 (32,1%) пациентов отмечена высокая активность заболевания (DAS28>5,1).

Таблица 1.

Показатели	Больные РА (n=84)
Возраст, годы	49±6,6
Длительность болезни, лет	7,2±2,5
Клиническая стадия:	
очень ранняя (<6 мес.)	14 (16,6%)
развернутая (6-12 мес.)	16 (19%)
поздняя (>2 лет)	54 (64,2%)
Позитивность по РФ	68 (80,9%)
Активность заболевания по DAS28, n (%):	
ремиссия (DAS28<2,6)	7 (8,3%)
низкая (2,6< DAS28<3,2)	12 (14,2%)
умеренная (3,2< DAS28<5,1)	38 (45,2%)
высокая (DAS28>5,1)	27 (32,1%)
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I-II	50 (59,5%)
III-IV	34 (40,4%)

**Результаты и обсуждение:** Большинство больных 71 (84,5%) получали базисную терапию, из них 28 (39,4%) – метотрексат 10–20 мг/нед. Терапию ГИБП получали 14 (19,7%) больных. Преднизолон (10,16 ± 7,26 мг/сут.) принимали 24 (28,5%) больных.

Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) установлен у 32 больных (38%): у 4 (12,5%) из них подтвержден диагноз ИБС,

установленный ранее (до дебюта РА), с типичной стенокардией напряжения из их числа — 15 (46,8%) больных, безболевого ишемией — 7 (25,4%) и с нарушением ритма — 9 (28,2%). 2 (6,25%) пациента с ИБС перенесли инфаркт миокарда в анамнезе. Значимые факторы риска ИБС у больных РА, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Признак	РА с ИБС, n=32 (n,%)	РА без ИБС, n=52 (n,%)	P
Прием ГК	14 (43,8)	16 (30,7)	0,009
Утренняя скованность> 120 мин	15 (46,9)	14 (26,9)	0,007
Продолжительность РА более 10 лет	20 (62)	31 (59)	0,005
ВАШ боли > 50мм	15 (46,9)	14 (26,9)	0,0004
Суточная доза >7,5 мг/сут	8 (25)	9 (17,3)	0,001
Высокая активность по DAS 28	12 (37,5)	17 (32,7)	0,001
ЧСС > 80 уд/мин	14 (43,8)	14 (26,9)	0,002
Общий ХС >5,0 ммоль/л	12 (37,5)	13 (25)	0,008
ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup>	14 (43,8)	13 (25)	0,005
Наследственность по ССЗ	15 (46,9)	9 (17,3)	0,0001
Курение	6 (18,8)	3 (5,77)	0,001

Частота АГ	24 (75)	15 (28,8)	0,001
Анемия	13 (40,6)	20 (38,5)	0,001

Из таблицы 2 видно, что риск развития ИБС при РА значительно возрастал при сочетании с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска – высокой ЧСС, повышенным уровнем ОХ, отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям, АГ, курением, анемией, избыточной массой тела. Наряду с традиционными предикторами сердечно-сосудистого риска также определен вклад факторов, ассоциируемых с РА. Так, длительный прием ГК, высокая активность воспаления по DAS 28, повышали риск развития ИБС у данной категории больных ( $p < 0,01$ ).

Средний уровень общего ХС у больных с РА и ИБС был выше у больных без ИБС и составил  $5,5 \pm 1,7$  ммоль/л, ЛПНП –  $3,1 \pm 0,7$  ммоль/л, ЛПВП –  $0,9 \pm 0,5$  ммоль/л, триглицеридов –  $1,9 \pm 0,6$

ммоль/л. Выявленные изменения свидетельствуют о негативном влиянии повышения уровня данных показателей на развитие атеросклероза и, соответственно, кардиоваскулярных осложнений.

Таким образом, ИБС по нашим наблюдениям была установлена у 38% больных РА. Почти у 30% больных РА отмечены нарушения ритма сердца и выявлена безболевая ишемия, что может быть связано с постоянным приемом НПВП, которые обладают обезболивающим эффектом. Кроме традиционных факторов риска ИБС, установлены предикторы, связанные с последствиями хронического системного воспаления — активность и продолжительность РА, прием глюкокортикоидов свыше 12 мес., ВАШ боли > 50 мм.

#### Список литературы/References/Iqtiboslar:

1. Avina-Zubieta J. A., Thomas J., Sadatsafavi M., Sadatsafavi M., Lehman A. J., Laccaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*, 2012, vol. 71, no. 9, pp. 1524-1529. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200726.
2. Таирова З. К., Шодиколова Г. З. RISK FACTORS AND FEATURES OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS //ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2022. – Т. 7. – №. 6.
3. Таирова З. К., Шодиколова Г. З., Шоназарова Н. Х. REVMATOID ARTRIT BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA KOMORBID KASALLIKLARNING UCHRASH CHASTOTASI //Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. – Т. 3. – №. 4.
4. Provan S. A., Lillegraven S., Sexton J., Angel K., Austad C., Haavardsholm E. A., Kvien T. K., Uhlig T. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology*, 2020, vol. 59, no. 3, pp. 505–512. doi:10.1093/rheumatology/kez371.
5. Shodikulova G. Z. et al. The Correlation among Osteoporosis, Calcium-Phosphore Metabolism and Clinical Symptoms of Main Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – С. 4185-4190.

**Ахмедов И.А.**

Ассистент кафедры внутренних болезней №1 имени доцента Н.А. Абдуллаева, Самаркандский государственный медицинский университет, PhD,  
Самарканд, Узбекистан

**Шодиккулова Г.З.**

Заведующая кафедрой внутренних болезней №3, Самаркандский государственный медицинский университет, доктор медицинских наук, профессор,  
Самарканд, Узбекистан

### ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНФУЗИОННОЙ ПОМПЫ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**For citation:** I.A. Akhmedov, G.Z. Shodikulova EVALUATION OF THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUGS ADMINISTERED VIA AN INFUSION PUMP IN RHEUMATIC DISEASES  
Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/2>

#### АННОТАЦИЯ

Ревматические заболевания представляют собой хронические прогрессирующие воспалительные патологии, ассоциированные с нарушениями иммунной регуляции и приводящие к снижению функциональной активности и качества жизни пациентов. Целью настоящего исследования явилась оценка клинической и иммунологической эффективности применения генно-инженерных биологических препаратов с использованием инфузионной помпы. В исследование были включены 127 пациентов, разделённых на две группы: стандартной инфузии и инфузионной помпы. Клиническая активность заболевания оценивалась с использованием индексов DAS28 и SLEDAI, качество жизни — по шкалам HAQ-DI и SF-36. Иммунологическое исследование включало определение уровней цитокинов IL-3, IL-6, IL-7, а также субпопуляций лимфоцитов CD3, CD4, CD8 и CD19. Полученные результаты продемонстрировали статистически значимое снижение активности заболевания, уменьшение воспалительных маркеров и нормализацию иммунологических показателей у пациентов, получавших терапию с использованием инфузионной помпы. Таким образом, данный метод может рассматриваться как эффективный инструмент оптимизации лечения ревматических заболеваний.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, системная красная волчанка, генно-инженерные биологические препараты, инфузионная помпа, цитокины, иммунный ответ

**Akhmedov I.A.**

Assistant, Department of Internal Medicine No. 1 named after Associate N.A. Abdullaev, Samarkand State Medical University, PhD,  
Samarkand, Uzbekistan

**Shodikulova G. Z.**

Head of the Department of Internal Medicine No. 3, Samarkand State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Samarkand, Uzbekistan

### EVALUATION OF THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUGS ADMINISTERED VIA AN INFUSION PUMP IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

#### ANNOTATION

Rheumatic diseases are chronic progressive inflammatory disorders associated with immune dysregulation and leading to decreased functional capacity and impaired quality of life. The aim of this study was to evaluate the clinical and immunological effectiveness of genetically engineered biological drugs administered using an infusion pump. A total of 127 patients were included and divided into two groups: a standard infusion group and an infusion pump group. Disease activity was assessed using DAS28 and SLEDAI indices, while quality of life was evaluated using HAQ-DI and SF-36 questionnaires. Immunological analysis included measurement of cytokines IL-3, IL-6, IL-7 and lymphocyte subpopulations CD3, CD4, CD8, and CD19. The results demonstrated a statistically significant reduction in disease activity, decreased inflammatory cytokine levels, and normalization of immune parameters in patients receiving infusion pump therapy. These findings indicate that this approach can be considered an effective strategy for optimizing treatment outcomes in patients with rheumatic diseases.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, biologic agents, infusion pump, cytokines, immune response

Akhmedov I.A.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, N.A. Abdullayev nomidagi 1-son ichki kasalliklar kafedrası assistenti, PhD, Samarqand, O'zbekiston

Shodikulova G.Z.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti 3-son ichki kasalliklar kafedrası mudiri, tibbiyot fanlari doktori, professor, Samarqand, O'zbekiston

**REVAMATIK KASALLIKLARDA INFUZION POMPA YORDAMIDA GEN-MUHANDISLIK BIOLOGIK DORI VOSITALARINI QO'LLASHNING KLINIK VA IMMUNOLOGIK SAMARADORLIGINI BAHOLASH**

**ANNOTATSIYA**

Revmatik kasalliklar immun tizimi buzilishlari bilan bog'liq bo'lgan surunkali progressiv yallig'lanish kasalliklari bo'lib, bemorlarning funksional holati va hayot sifatining pasayishiga olib keladi. Ushbu tadqiqotning maqsadi infuzion pompa yordamida qo'llaniladigan gen-muhandislik biologik dori vositalarining klinik va immunologik samaradorligini baholashdan iborat. Tadqiqotga 127 nafar bemor jalb qilinib, ular ikki guruhga ajratildi: standart infuziya va infuzion pompa guruhi. Kasallik faolligi DAS28 va SLEDAI indekslari asosida, hayot sifati esa HAQ-DI va SF-36 so'rovnomalari yordamida baholandi. Immunologik tekshiruvlar doirasida IL-3, IL-6, IL-7 sitokinlari hamda CD3, CD4, CD8, CD19 limfotsit subpopulyatsiyalari o'rganildi. Natijalar infuzion pompa qo'llangan guruhda kasallik faolligining ishonchli pasayishini, yallig'lanish markerlarining kamayishini va immun ko'rsatkichlarning normallashtirilganini ko'rsatdi. Ushbu usul revmatik kasalliklarni davolash samaradorligini oshirishda muhim ahamiyatga ega.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, tizimli qizil yugurik, biologik preparatlar, infuzion pompa, sitokinlar, immun javob

Revmatik kasalliklar dunyo aholisi orasida keng tarqalgan bo'g'imlarning surunkali immun-yallig'lanish kasalliklari guruhiga kirib, bu bemorlarda mehnat qobiliyatining yo'qolishi, erta yoshda nogironlik hamda hayot sifatining pasayishiga olib keladi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, revmatoid artrit (RA) va tizimli qizil yugurik (SKV) kasalliklari aholining taxminan 1-2 % ida uchraydi [1,2,3].

Uzoq vaqt davomida revmatik kasalliklarni davolashda an'anaviy bazis dori vositalari (metotreksat, leflunomid va boshqalar) asosiy davolovchi vosita hisoblangan. Biroq, bu dori vositalari tizimli yallig'lanish jarayonlarini to'liq nazorat qilish uchun yetarli samara bermaydi. So'nggi yillarda revmatologiya amaliyotida biologik gen-muhandislik dori vositalari keng qo'llanila boshladi. Ushbu preparatlar immun-yallig'lanish jarayonining molekulyar mexanizmlariga ta'sir ko'rsatib, kasallik patogenezining asosiy bo'g'inlarini bloklash imkonini beradi. Biroq, revmatik kasalliklarni davolashda ushbu preparatlarning immunologik markerlarga ta'siri hali to'liq o'rganilmagan [7,8,9].

Shu sababli, ushbu yo'nalishda olib borilayotgan tadqiqotlar revmatik kasalliklar patogenezini chuqurroq o'rganish va davolash samaradorligini oshirishda muhim ahamiyatga ega.

**Tadqiqotning maqsadi:** revmatik kasalliklarni davolashda gennojener biologik dori vositalarini infuzion pompa yordamida qo'llashning klinik va immunologik samaradorligini baholashdan iborat.

**Tadqiqot materiali va usullari:** SamDTU ko'p tarmoqli klinikasi revmatologiya bo'limida 127 nafar (shundan 92 nafari revmatoid artrit va 35 nafarida tizimli qizil yugurik tashxisi qo'yilgan) bemorlar jalb

etildi. Bemorlar ikki guruhga ajratildi. Birinchi guruhda gennojener biologik dori vositalarini oddiy infuziya orqali qo'llanildi. Ikkinchi guruhda esa infuzion pompa yordamida yuborildi. Tadqiqotda biologik preparatlardan infliksimab, totsilizumab va rituksimab qo'llanildi. Infuzion pompa orqali infuziya davomiyligi o'rtacha 12 soatni tashkil qildi.

Bemorlarda kasallikning klinik holati revmatoid artritda DAS28 va tizimli qizil yugurikda SLEDAI indekslari asosida, bemorlarning hayot sifati esa HAQ-DI va SF-36 so'rovnomalari asosida o'rganildi. Immunologik tekshiruvlar doirasida IL-6, IL-7 va IL-3 sitokinlari hamda CD3, CD4, CD8 va CD19 limfotsit subpopulyatsiyalari ko'rsatkichlar o'rganildi.

Tadqiqotga jalb qilingan bemorlarda davolashdan oldin revmatoid artrit bilan og'rikan bemorlarda DAS28 indeksi o'rtacha 4,8±0,9 darajada, tizimli qizil yugurik bilan og'rikan bemorlarda SLEDAI indeksi o'rtacha 18,4±2,1 ni tashkil qildi, bu esa bemorlarda kasallikning yuqori faollik darajasini ko'rsatadi. Hayot sifati HAQ-DI indeksi bilan baholanganda revmatoid artrit bilan kasallangan bemorlarda 1,8 ±0,4 ni, tizimli qizil yugurik bilan kasallangan bemorlarda esa 1,6±0,3 ni tashkil etdi. SF-36 so'rovnomasi natijalari revmatoid artrit bilan og'rikan bemorlarda umumiy 39,6±6,2 ballini, tizimli qizil yugurik bilan og'rikan bemorlarda esa 41,3±5,8 ballini tashkil etib, bemorlarda jismoniy, emotsional va ijtimoiy faoliyatning cheklanishi bilan bog'liq hayot sifatining sezilarli darajada pasayganini ko'rsatdi. Tadqiqotga jalb qilingan barcha bemorlarda klinik indekslar va hayot sifati ko'rsatkichlari revmatik kasalliklarning yuqori faollik darajasiga mos kelishi qayd etildi (1-jadval).

1-jadval

**Bemorlarda klinik indekslar va hayot sifati ko'rsatkichlari**

Ko'rsatkichlar	Revmatoid artrit (n=92)	Tizimli qizil yugurik (n=35)
DAS28	4,8±0,9	-
SLEDAI	-	18,4±2,1
HAQ-DI	1,8±0,4	1,6±0,3
SF-36 (umumiy ball)	39,6±6,2	41,3±5,8

Tadqiqotimizda immunologik tekshiruvlar natijalariga ko'ra tadqiqotga kiritilgan bemorlarda yallig'lanish sitokinlarining yuqori darajada ekani qayd etildi, buni 2-jadvalda ko'ramiz.

2-jadval

**Bemorlarda sitokinlar darajasi**

Ko'rsatkichlar	Revmatoid artrit (n=92)	Tizimli qizil yugurik (n=35)
IL-3 (pg/ml)	12,4±2,2	11,8±2,0
IL-6 (pg/ml)	34,2±5,6	31,8±4,9
IL-7 (pg/ml)	18,6±3,4	17,9±3,1

2-jadval natijalarining tahlilida IL-3 sitokini ko'rsatkichlari revmatoid artrit bilan og'rikan bemorlarda o'rtacha 12,4±2,2 pg/ml ni,

tizimli qizil yugurik bilan og'rikan bemorlarda o'rtacha 11,8±2,0 pg/ml ni tashkil qildi; IL-6 darajasi esa revmatoid artrit bilan og'rikan

bemorlarda o'rtacha 34,2±5,6 pg/ml da, tizimli qizil yugurik bilan og'rigan bemorlarda esa o'rtacha 31,8±4,9 pg/ml da aniqlandi; IL-7 darajasi ham har ikkala guruhdagi bemorlarda normaga nisbatan oshgani kuzatildi, ya'ni revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarda o'rtacha 18,6±3,4 pg/ml ni, tizimli qizil yugurik bilan og'rigan bemorlarda esa o'rtacha 17,9±3,1 pg/ml ko'rsatkichlarni tashkil qildi.

Tadqiqotimizda bemorlarda limfotsitlar subpopulyatsiyasining davolashdan oldin tahlil qilish natijalari revmatik kasalliklar bilan og'rigan bemorlarda immun tizimining disbalansligi mavjudligini ko'rsatdi (3-jadval).

**3-jadval**

**Bemorlarda limfotsitlar subpopulyatsiyasi darajasi**

Ko'rsatkichlar	Revmatoid artrit (n=92)	Tizimli qizil yugurik (n=35)
CD3 (%)	68,4±5,2	66,7±4,8
CD4 (%)	41,2±4,3	39,6±4,1
CD8 (%)	26,5±3,9	27,8±3,7
CD19 (%)	14,6±2,5	16,2±2,7

Jadval natijalarining tahlilida Revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarda CD3+ T-limfotsitlar darajasi o'rtacha 68,4±5,2 % ni, CD4+ T-xelper hujayralar ko'rsatkichi 41,2±4,3 % ni, CD8+ sitotoksik T-limfotsitlar darajasi 26,5±3,9 % ni, CD19+ V-limfotsitlar darajasi esa 14,6±2,5 % ni tashkil qildi. Tizimli qizil yugurik bilan og'rigan bemorlarda CD3+ T-limfotsitlar darajasi o'rtacha 66,7±4,8 % ni, CD4+

T-xelper hujayralar ko'rsatkichi 39,6±4,1 % ni, CD8+ sitotoksik T-limfotsitlar darajasi 27,8±3,7 % ni, CD19+ V-limfotsitlar darajasi esa 16,2±2,7 % ni tashkil qildi.

Tadqiqotimizda revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarda infuzion pompa orqali genno-injener biologik preparatlar qo'llangan guruhda klinik indekslar ancha yaxshi natija ko'rsatdi (4-jadval).

**4-jadval**

**Revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarda klinik indekslar dinamikasi**

Ko'rsatkichlar	Oddiy infuziya (n=47)	Infuzion pompa (n=45)	p
DAS28	3,5±0,7	2,6±0,5	<0,01
HAQ-DI	1,1±0,3	0,7±0,2	<0,01
SF-36	56,3±7,6	69,1±8,3	<0,01

Izoh: p-oddiy infuziya guruhiga nisbatan statistik ishonchli farqi.

4-jadval natijalarining tahlilida revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarda gen-injener biologik dori vositalarini qo'llashdan keyin oddiy infuziya usuli qo'llangan guruhda DAS28 indeksi o'rtacha 3,5±0,7 ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa yordamida davolangan bemorlarda bu ko'rsatkich 2,6±0,5 gacha pasaydi (p<0,01). Bemorlarning funksional holati HAQ-DI indeksi bo'yicha baholangan ham infuzion pompa guruhida yaxshiroq natijalar qayd etildi. Oddiy infuziya guruhida HAQ-DI ko'rsatkichi 1,1±0,3 ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa guruhida mazkur ko'rsatkich 0,7±0,2 gacha kamaygani kuzatildi (p<0,01). Bu bemorlarning kundalik hayot faoliyatini bajarishdagi funksional imkoniyatlari yaxshilanganini

ko'rsatadi. Bemorlarning hayot sifati SF-36 anketa natijalari asosida baholangan ham infuzion pompa usuli qo'llangan guruhda yuqori ko'rsatkichlar qayd etildi. Oddiy infuziya guruhida SF-36 umumiy balli 56,3±7,6 ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa guruhida mazkur ko'rsatkich 69,1±8,3 gacha oshgani aniqlandi (p<0,01).

Revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarda davolashdan keyin yallig'lanish sitokinlarining dinamikasi tahlil qilinganda ikki guruhda ham ularning darajasi pasaygani qayd etildi, biroq infuzion pompa yordamida gen-injener biologik preparatlar qo'llangan guruhda mazkur o'zgarishlar yanada yaqqolroq kuzatildi (5-jadval).

**5-jadval**

**Revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarda sitokinlar dinamikasi**

Ko'rsatkichlar	Oddiy infuziya (n=47)	Infuzion pompa (n=45)	p
IL-3 (pg/ml)	9,9±1,8	7,4±1,3	<0,01
IL-6 (pg/ml)	18,8±3,4	11,6±2,5	<0,001
IL-7 (pg/ml)	13,7±2,6	9,5±2,1	<0,01

Izoh: p-oddiy infuziya guruhiga nisbatan statistik ishonchli farqi.

5-jadval natijalarining tahliliga ko'ra IL-3 sitokini darajasi oddiy infuziya guruhida o'rtacha 9,9±1,8 pg/ml ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa orqali davolangan bemorlarda ushbu ko'rsatkich 7,4±1,3 pg/ml gacha kamaygani qayd etildi. Bu farq statistik jihatdan ishonchli ekani kuzatildi (p<0,01). Yallig'lanish jarayonining asosiy mediatorlaridan biri hisoblangan IL-6 sitokini darajasi ham infuzion pompa guruhida sezilarli darajada pasaygani kuzatildi. Oddiy infuziya guruhida IL-6 ko'rsatkichi 18,8±3,4 pg/ml ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa guruhida mazkur ko'rsatkich 11,6±2,5 pg/ml gacha

kamaygani aniqlandi. Bu farq statistik jihatdan yuqori darajada ishonchli ekani qayd etildi (p<0,001). IL-7 sitokini darajasi ham har ikkala guruhda pasaygani kuzatildi. Oddiy infuziya guruhida mazkur ko'rsatkich 13,7±2,6 pg/ml ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa guruhida 9,5±2,1 pg/ml gacha kamaygani aniqlandi (p<0,01).

Revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarda davolashdan keyin limfotsitlar subpopulyatsiyasi ko'rsatkichlarining dinamikasi tahlil qilinganda immun tizim faolligining ma'lum darajada normallashtirilgani qayd etildi (6-jadval).

**6-jadval**

**Revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarda limfotsitlar subpopulyatsiyasi dinamikasi**

Ko'rsatkichlar	Oddiy infuziya (n=47)	Infuzion pompa (n=45)	p
CD3 (%)	65,2±4,7	62,0±4,2	<0,05
CD4 (%)	38,7±3,9	35,1±3,5	<0,01
CD8 (%)	27,2±3,6	28,4±3,4	>0,05
CD19 (%)	12,7±2,3	10,3±2,1	<0,01

Izoh: p-oddiy infuziya guruhiga nisbatan statistik ishonchli farqi.

6-jadvaldagi keltirilgan natijalarining tahlilida CD3+ T-limfotsitlar darajasi oddiy infuziya guruhida o'rtacha 65,2±4,7 % ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa yordamida davolangan bemorlarda mazkur

ko'rsatkich 62,0±4,2 % gacha kamaygani kuzatildi. Bu farq statistik jihatdan ishonchli ekani qayd etildi (p<0,05). CD4+ T-xelper hujayralar darajasi ham infuzion pompa guruhida ancha past bo'lgani aniqlandi.

Oddiy infuziya guruhida ushbu ko'rsatkich 38,7±3,9 % ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa guruhida 35,1±3,5 % gacha kamaygani qayd etildi (p<0,01). Bu holat yallig'lanish jarayonining susayishi va immun tizim faolligining kamayishi bilan izohlanishi mumkin. CD8+ sitotoksik T-limfotsitlar ko'rsatkichlari ikki guruhda ham deyarli bir xil darajada bo'lib, infuzion pompa guruhida 28,4±3,4 %, oddiy infuziya guruhida esa 27,2±3,6 % ni tashkil etdi. Bu farq statistik jihatdan ahamiyatli emasligi kuzatildi (p>0,05). CD19+ V-limfotsitlar darajasi infuzion pompa yordamida davolangan bemorlarda sezilarli darajada kamaygani

kuzatildi. Oddiy infuziya guruhida mazkur ko'rsatkich 12,7±2,3 % ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa guruhida 10,3±2,1 % gacha pasaygani kuzatildi (p<0,01).

Olib borgan tadqiqotimizda tizimli qizil yugurik bilan og'rigan bemorlarda davolashdan keyin klinik indekslar dinamikasi tahlil qilinganda har ikki guruhda ham kasallik faolligining pasayishi qayd etildi, biroq infuzion pompa yordamida gen-injener biologik preparatlar qo'llangan bemorlarda mazkur o'zgarishlar yanada yaqqolroq namoyon bo'ldi (7-jadval).

7-jadval

Tizimli qizil yugurik bilan og'rigan bemorlarda klinik indekslar dinamikasi

Ko'rsatkichlar	Oddiy infuziya (n=18)	Infuzion pompa (n=17)	p
SLEDAI	7,3±1,6	4,6±1,3	<0,01
HAQ-DI	1,0±0,3	0,6±0,2	<0,05
SF-36	55,1±7,2	67,4±7,9	<0,01

Izoh: p-oddiy infuziya guruhiga nisbatan statistik ishonchli farqi.

7-jadval natijalarining tahlilida kasallik faolligi SLEDAI indeksi yordamida baholaganda oddiy infuziya guruhida ko'rsatkichlarimiz o'rtacha 7,3±1,6 ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa usuli qo'llanilgan guruhida 4,6±1,3 gacha pasaygani kuzatildi. Bu farq statistik jihatdan ishonchli ekani qayd etildi (p<0,01). Bemorlarning funksional holati HAQ-DI indeksi asosida baholaganda infuzion pompa guruhida yaxshiroq natijalar kuzatildi. Oddiy infuziya guruhida HAQ-DI ko'rsatkichi 1,0±0,3 ga, infuzion pompa usuli qo'llanilgan guruhida ko'rsatkichlar 0,6±0,2 gacha kamaygani qayd etildi (p<0,05). Bemorlarning hayot sifati SF-36 so'rovnoma natijalariga ko'ra ham

infuzion pompa guruhida sezilarli darajada yaxshilangani kuzatildi. Oddiy infuziya guruhida SF-36 umumiy balli 55,1±7,2 ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa usuli qo'llanilgan guruhida mazkur ko'rsatkich 67,4±7,9 gacha oshgani aniqlandi (p<0,01).

Tizimli qizil yugurik bilan og'rigan bemorlarda davolashdan keyin yallig'lanish sitokinlarining dinamikasi tahlil qilinganda har ikki guruhda ham ularning darajasi pasaygani qayd etildi, biroq infuzion pompa yordamida gen-injener biologik preparatlar qo'llangan bemorlarda mazkur o'zgarishlar yanada yaqqolroq namoyon bo'ldi (8-jadval).

8-jadval

Tizimli qizil yugurik bilan og'rigan bemorlarda sitokinlar dinamikasi

Ko'rsatkichlar	Oddiy infuziya (n=18)	Infuzion pompa (n=17)	p
IL-3 (pg/ml)	9,4±1,7	7,3±1,3	<0,05
IL-6 (pg/ml)	17,9±3,2	11,3±2,4	<0,01
IL-7 (pg/ml)	12,8±2,4	9,2±2,0	<0,01

Izoh: p-oddiy infuziya guruhiga nisbatan statistik ishonchli farqi.

8-jadval natijalarining tahlilida IL-3 sitokini darajasi oddiy infuziya guruhida o'rtacha 9,4±1,7 pg/ml ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa guruhida mazkur ko'rsatkich 7,3±1,3 pg/ml gacha kamaygani qayd etildi. Bu farq statistik jihatdan ishonchli ekani aniqlandi (p<0,05). Yallig'lanish jarayonining asosiy mediatorlaridan biri hisoblangan IL-6 sitokini darajasi ham infuzion pompa guruhida ancha past bo'lgani kuzatildi. Oddiy infuziya guruhida IL-6 ko'rsatkichi 17,9±3,2 pg/ml ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa guruhida mazkur ko'rsatkich 11,3±2,4 pg/ml gacha pasaygani qayd etildi. Bu farq statistik jihatdan

ishonchli ekani aniqlandi (p<0,01). Shuningdek 8-jadvalda, IL-7 sitokini darajasi ham infuzion pompa guruhida sezilarli darajada kamaygani kuzatildi. Oddiy infuziya guruhida mazkur ko'rsatkich 12,8±2,4 pg/ml ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa guruhida 9,2±2,0 pg/ml gacha kamaygani aniqlandi (p<0,01).

Tizimli qizil yugurik bilan og'rigan bemorlarda davolashdan keyin limfotsitlar subpopulyatsiyalari ko'rsatkichlarining dinamikasi tahlil qilinganda immun tizim faolligining ma'lum darajada normallashtirish qayd etildi (9-jadval).

9-jadval

Tizimli qizil yugurik bilan og'rigan bemorlarda limfotsitlar subpopulyatsiyalari dinamikasi

Ko'rsatkichlar	Oddiy infuziya (n=18)	Infuzion pompa (n=17)	p
CD3 (%)	64,7±4,6	61,8±4,1	<0,05
CD4 (%)	37,8±3,7	34,5±3,3	<0,01
CD8 (%)	28,2±3,5	29,4±3,3	>0,05
CD19 (%)	14,9±2,4	11,5±2,0	<0,01

Izoh: p-oddiy infuziya guruhiga nisbatan statistik ishonchli farqi.

9-jadval natijalarining tahlilida CD3+ T-limfotsitlar darajasi oddiy infuziya guruhida o'rtacha 64,7±4,6 % ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa yordamida davolangan bemorlarda mazkur ko'rsatkich 61,8±4,1 % gacha pasaygani kuzatildi. Bu farq statistik jihatdan ishonchli ekani ko'rsatdi (p<0,05). CD4+ T-xelper hujayralar ko'rsatkichlari ham infuzion pompa guruhida ancha past bo'lgani aniqlandi. Oddiy infuziya guruhida CD4 darajasi 37,8±3,7 % ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa guruhida mazkur ko'rsatkich 34,5±3,3 % gacha kamaygani qayd etildi (p<0,01). Bu holat immun yallig'lanish jarayonining susayishi bilan izohlanishi imkonini berdi. CD8+ sitotoksik T-limfotsitlar darajasi ikki guruhda ham deyarli bir xil darajada bo'lib, oddiy infuziya guruhida 28,2±3,5 %, infuzion pompa guruhida esa 29,4±3,3 % ni tashkil etdi. Ushbu farq statistik jihatdan ahamiyatli emasligi aniqlandi (p>0,05). Shu bilan birga CD19+ V-limfotsitlar ko'rsatkichlari infuzion

pompa guruhida sezilarli darajada kamaygani kuzatildi. Oddiy infuziya guruhida mazkur ko'rsatkich 14,9±2,4 % ni tashkil etgan bo'lsa, infuzion pompa guruhida 11,5±2,0 % gacha pasaygani kuzatildi (p<0,01). Bu holat V-limfotsitlar faolligining kamayishi va autoantitelalar sintezining susayishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin ekanligini ifodalaydi.

Muhokama. Umuman olganda, olingan revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarda genno-injener biologik dori vositalarini infuzion pompa yordamida qo'llash revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarda kasallik faolligini kamaytirish, funksional holatni yaxshilash va hayot sifatini oshirishda oddiy infuziya usuliga nisbatan yuqori samaradorlikka ega ekanligini ko'rsatadi. Shuningdek yallig'lanish sitokinlari darajasini samarali kamaytirishini, hamda immun tizimida limfosit subpopulyatsiyalari ko'rsatkichlarining normallashtirishiga va

autoimmun yallig'lanish jarayonining kamayishiga olib kelishini ko'rsatadi.


Shuningdek, tizimli qizil yugurik bilan og'rigan bemorlarda gen-injener biologik preparatlarni infuzion pompa yordamida qo'llash kasallik faolligini kamaytirish, funksional holatni yaxshilash va bemorlarning hayot sifatini oshirishda oddiy infuziya usuliga nisbatan yuqori samaradorlikka ega ekanligini ko'rsatadi. Shuningdek sitokinlar darajasini samarali kamaytirib, immun tizimida limfotsitlar subpopulyatsiyalari ko'rsatkichlarining normallashtirishiga va autoimmun yallig'lanish jarayoni faolligini kamayishiga olib kelishini ko'rsatadi.

Xulosa. Shunday qilib, revmatik kasalliklarda gen-injener biologik dori vositalarini infuzion pompa yordamida qo'llash revmatik kasalliklarda qo'llash yallig'lanish jarayonini samarali nazorat qilish, immunologik ko'rsatkichlarni normallashtirish va bemorlarning hayot sifati yaxshilanishiga olib keladi, hamda yuqori klinik va immunologik samaradorlikka ega ekanligini ko'rsatadi.

Olingan natijalar gen-injener biologik dori vositalarini infuzion pompa usulidan foydalanishni revmatik kasalliklarni davolash amaliyotida keng qo'llash maqsadga muvofiqligini tasdiqlaydi.

#### Список литературы / References/Iqtiboslar:

1. Соболева Е. М., Каладзе Н. Н. ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТИМУСА, СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И МАРКЕРОВ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА САНАТОРНО-КУРОРТНОМ ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2020. – Т. 26. – №. 3. – С. 96-99.
2. Насонов Е. Л., Авдеева А. С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные //Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57. – №. 4. – С. 452-461.
3. Загретдинова К. Р. и др. Мультиформальный характер болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом во взаимосвязи с течением заболевания и клиническими характеристиками //Медицинский алфавит. – 2024. – Т. 1. – №. 10. – С. 37-42.
4. Шодикулова Г. З., Шоназарова Н. Х., Шеранов А. М. Характеристика коморбидного ревматоидного артрита и гипотиреоза //Достижения науки и образования. – 2022. – №. 3 (83). – С. 88-91.
5. Тоиров Э. С., Ахмедов И. А., Султонов И. И. Дисбаланс нервной и эндокринной системы при ревматоидном артрите //Journal of cardiorespiratory research. – 2020. – Т. 1. – №. 2. – С. 73-76.
6. Абдушукурова К., Исламова К. ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕРВНО-ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. В INTERNATIONAL BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES AND CLINICAL RESEARCH (Т. 3, Выпуск 11, сс. 16–20). Zenodo //International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research. – 2023. – Т. 3. – №. 11. – С. 16-20.
7. Абдушукурова К. Р., Хамраева Н. А. Особенности Лечения Параклинических Проявлений Ревматоидного Артрита //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2023. – Т. 4. – №. 6. – С. 256-262.
8. Khasan I. et al. The Association Between Cardiovascular Disease and Conventional DMARDs in Patients with Rheumatoid Arthritis //International journal of health sciences. – Т. 6. – №. S8. – С. 5053-5059.
9. Ахмедов И., Абдушукурова К., Султонов И. ЗНАЧЕНИЕ САРКОПЕНИИ В ОЦЕНКЕ МЫШЕЧНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ //Журнал вестник врача. – 2021. – Т. 1. – №. 2. – С. 24-27.

ISSN: 2181-0974  
www.tadqiqot.uz**JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH**  
**ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ****Бабамуродова З.Б.**Самаркандский Государственный  
Медицинский Университет  
Самарканд, Узбекистан**Шавози Н.Н.**Самаркандский Государственный  
Медицинский Университет  
Самарканд, Узбекистан**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН****For citation:** Babamuradova Z.B., Shavazi N.N. FEATURES OF THE COURSE OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN PREGNANT WOMEN. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3. <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/3>**АННОТАЦИЯ**

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой аутоиммунное тромбофилическое состояние, ассоциированное с развитием акушерских и тромботических осложнений. Представлен обзор данных о беременности при некоторых ревматических заболеваниях с акцентом на антифосфолипидный синдром (АФС). Проанализированы факторы, влияющие на исход беременности, развитие неонатальной патологии, оценены риски возможных осложнений ревматических заболеваний у данной категории пациентов. Особое внимание уделено вопросам планирования и подготовки к беременности. Тактика ведения беременных с АФС, режим дозирования во многом зависят от предшествующего анамнеза (наличия/отсутствия неплацентарных тромбозов, количества спонтанных аборт, предшествующей терапии). В связи с этим в статье определены клинические группы с различными видами терапии. Целью настоящей работы является анализ современных данных о патогенезе, клинических проявлениях и особенностях течения АФС у беременных женщин. Показано, что наличие антифосфолипидных антител значительно повышает риск невынашивания беременности, плацентарной недостаточности, преэклампсии и тромботических осложнений. Подчеркивается важность ранней диагностики и комплексного ведения пациенток для улучшения перинатальных исходов.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, беременность, невынашивание, тромбоз, преэклампсия, плацентарная недостаточность.

**Babamuradova Z.B.**Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan**Shavazi N.N.**Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan**FEATURES OF THE COURSE OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN PREGNANT WOMEN****ANNOTATION**

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune thrombophilic condition associated with the development of obstetric and thrombotic complications. This paper presents a review of data on pregnancy in certain rheumatic diseases with a focus on antiphospholipid syndrome (APS). Factors influencing pregnancy outcomes and the development of neonatal pathology are analyzed, and the risks of possible complications of rheumatic diseases in this category of patients are assessed. Special attention is given to issues of pregnancy planning and preparation. Management strategies for pregnant women with APS and dosing regimens largely depend on prior medical history (presence/absence of non-placental thrombosis, number of spontaneous abortions, previous therapy). In this regard, clinical groups with different types of therapy are identified in the article. The aim of this study is to analyze current data on the pathogenesis, clinical manifestations, and course characteristics of APS in pregnant women. It is shown that the presence of antiphospholipid antibodies significantly increases the risk of miscarriage, placental insufficiency, preeclampsia, and thrombotic complications. The importance of early diagnosis and comprehensive management to improve perinatal outcomes is emphasized.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, pregnancy, miscarriage, thrombosis, preeclampsia, placental insufficiency.

Babamuradova Z.B.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Samarqand, O'zbekiston

Shavazi N.N.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Samarqand, O'zbekiston

## HOMILADOR AYOLLARDA ANTIFOSFOLIPID SINDROMNING KECHISH XUSUSIYATLARI

## ANNOTATSIYA

Antifosfolipid sindromi (AFS) — bu akusherlik va trombotik asoratlar rivojlanishi bilan bog'liq bo'lgan autoimmun trombofilik holatdir. Mazkur maqolada ayrim revmatik kasalliklar fonida kechadigan homiladorlik holatlari, ayniqsa antifosfolipid sindromiga (AFS) alohida e'tibor qaratilgan holda tahlil qilingan. Homiladorlik natijalariga ta'sir etuvchi omillar, neonatal patologiyalar rivojlanishi o'rganilib, ushbu toifadagi bemorlarda revmatik kasalliklarning ehtimoliy asoratlari xavfi baholangan. Homiladorlikni rejalashtirish va unga tayyorgarlik masalalariga alohida e'tibor qaratilgan. AFS bilan homilador ayollarni olib borish taktikasi hamda dori vositalarining dozalanish rejimi ko'p jihatdan avvalgi anamnezga (platsentaga bog'liq bo'lmagan trombozlarning mavjudligi yoki yo'qligi, spontan abortlar soni, avvalgi terapiya) bog'liq. Shu sababli maqolada turli davolash turlariga ega klinik guruhlar ajratib ko'rsatilgan. Ushbu ishning maqsadi — homilador ayollarda AFSning patogenezini, klinik ko'rinishlari va kechish xususiyatlariga oid zamonaviy ma'lumotlarni tahlil qilishdir. Antifosfolipid antitanachalar mavjudligi homiladorlikni saqlab qolmaslik, platsentari yetishmovchilik, preeklampsiya va trombotik asoratlar xavfini sezilarli darajada oshirishi ko'rsatilgan. Perinatal natijalarni yaxshilash uchun erta diagnostika va kompleks yondashuv muhimligi ta'kidlangan.

**Kalit so'zlar:** antifosfolipid sindromi, homiladorlik, homilani yo'qotish, tromboz, preeklampsiya, platsentari yetishmovchilik.

Homiladorlik ayol organizmida murakkab fiziologik va immunologik o'zgarishlar bilan kechadi, bunda hujayraviy immunitetning nisbatan susayishi, immunoglobulinlar sekretsiyasining ortishi va limfotsitlar faolligining pasayishi kuzatiladi. Ushbu jarayonlar homilaning hayotiyeligini saqlab qolishga qaratilgan bo'lib, T-helper 2 turidagi sitokinlar ustunligi bilan tavsiflanadi va immunologik tolerantlikni ta'minlaydi. Shu bilan birga, bunday o'zgarishlar autoimmun kasalliklarning faollashishiga sharoit yaratishi mumkin.

Revmatik kasalliklarning homiladorlikka ta'siri turlicha bo'lib, ayrim hollarda kasallik remissiyasi kuzatilsa, boshqa vaziyatlarda patologik jarayon kuchayadi. Ayniqsa, antifosfolipid antitanachalar hosil bo'lishi autoimmun jarayonni faollashtirib, trombozlar, homila yo'qotilishi va preeklampsiya xavfini oshiradi. Transplatsentari yo'l orqali anti-Ro/La kabi antitanachalar homilaga o'tib, neonatal lupus rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Bundan tashqari, homiladorlik davrida qon hajmining 40–45% ga oshishi, glomerulyar filtratsiya tezligining ortishi va gemostaz tizimida yuzaga keladigan o'zgarishlar trombotik asoratlar xavfini sezilarli darajada kuchaytiradi.

Antifosfolipid sindromi (AFS) dastlab sistemik qizil yugurik kasalligining bir varianti sifatida tavsiflangan bo'lsa-da, keyinchalik u mustaqil nozologik birlik sifatida ajratib ko'rsatildi. Ushbu sindromning asosiy patogenetik mexanizmi antifosfolipid antitanachalar ishlab chiqarilishi va ular orqali trombozga moyillikning ortishi bilan bog'liq. Klinik jihatdan AFS venoz va arterial trombozlar, takrorlanuvchi homiladorlik yo'qotilishi, trombositopeniya va turli tizimli buzilishlar bilan namoyon bo'ladi [1,3]. Homilador ayollarda AFS eng ko'p uchraydigan asoratlar qatoriga homila yo'qotilishi, intrauterin rivojlanishning kechikishi, erta tug'ilish va preeklampsiya kiradi. Ayniqsa, AFS va sistemik qizil yugurik kombinatsiyasida ushbu asoratlar tez-tez uchraydi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, antifosfolipid antitanachalar mavjudligi homiladorlikning noxush yakunlanish xavfini sezilarli darajada oshiradi [4,7]. Shu bilan birga, lupus antikoagulyanti homiladorlik natijalarining eng muhim prognostik markerlaridan biri hisoblanadi va intrauterin o'lim, erta tug'ilish hamda homila rivojlanishining sustlashuvi bilan bevosita bog'liq [7]. AFS diagnostikasi kamida bitta klinik va bitta laboratoriya kriteriyasining mavjudligi asosida qo'yiladi. Klinik kriteriyalarga tromboz epizodlari va homiladorlikni saqlay olmaslik holatlari kiradi, laboratoriya kriteriyalari esa lupus antikoagulyanti, antikardiolipin va beta-2-glikoprotein I ga qarshi antitanachalarni aniqlashdan iborat [1]. Ushbu antitanachalarning kombinatsiyalangan mavjudligi homila yo'qotilishi xavfini yanada oshiradi [8].

AFS bilan og'riqan bemorlarda tromboz xavfini baholashda qo'shimcha omillar, jumladan genetik trombofiliya, giperqomotsisteinemiya va yurak-qon tomir kasalliklari muhim ahamiyatga ega [9,10]. So'nggi yillarda komplement tizimi faollashuvi ham homiladorlikning salbiy natijalari bilan bog'liqligi aniqlangan [11]. Davolash taktikasi ko'p jihatdan bemorning anamneziga bog'liq bo'lib,

tromboz epizodlari va reproduktiv yo'qotishlar mavjudligi asosida individual yondashuv talab etiladi. Zamonaviy yondashuvlarda past molekulyarli geparin va kichik dozali aspirin kombinatsiyasi birinchi qator terapiya sifatida qo'llaniladi va u aspirin monoterapiyasiga nisbatan ancha samarali ekanligi isbotlangan [13–16]. Ushbu davolash usuli homiladorlikning muvaffaqiyatli yakunlanish ehtimolini 70–80% gacha oshiradi, davolashsiz esa bu ko'rsatkich 10–20% atrofida qoladi. Og'ir yoki rezistent holatlarda intravena immunoglobulinlar, plazmaferez va yangi biologik terapiya usullari qo'llanilishi mumkin. Kelajakda AFSni davolashda komplement tizimini bloklovchi va genetik-muhandislik asosidagi preparatlar istiqbolli yo'nalish sifatida qaralmoqda [11,17].

Shunday qilib, antifosfolipid sindromi homiladorlikning kechishi va natijasiga sezilarli ta'sir ko'rsatuvchi murakkab interdisipliner muammo hisoblanadi. Vaqtida tashxis qo'yish, xavf omillarini to'g'ri baholash va individual yondashuv asosida davolash olib borish perinatal natijalarni yaxshilash va asoratlar xavfini kamaytirishda muhim ahamiyatga ega.

So'nggi yillarda olib borilgan xalqaro tadqiqotlar antifosfolipid sindromining (AFS) homiladorlik natijalariga sezilarli salbiy ta'sirini yana bir bor tasdiqladi. Epidemiologik ma'lumotlarga ko'ra, AFS umumiy populyatsiyaning taxminan 0,5% ini tashkil etadi va u takroriy homiladorlik yo'qotilishining eng muhim sabablaridan biri hisoblanadi. Shu bilan birga, reproduktiv yoshdagi ayollarda takroriy homila yo'qotilishi 6% gacha uchrashi mumkin bo'lib, ushbu holatlarning muhim qismi aynan AFS bilan bog'liq.

Zamonaviy meta-tahlillar va klinik kuzatuvlar shuni ko'rsatadiki, antifosfolipid antitanachalar, xususan IgG antikardiolipin va  $\beta$ -2-glikoprotein I ga qarshi antitanachalar yuqori titrlarda bo'lganda homiladorlikning noxush yakunlanish xavfi keskin ortadi. AFS bilan bog'liq asosiy asoratlar qatoriga takroriy tushishlar, intrauterin rivojlanishning kechikishi, preeklampsiya va homila o'limi kiradi.

2024–2025 yillardagi klinik tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatadiki, hatto standart terapiya — past molekulyarli geparin va past dozali aspirin qo'llanilganda ham, taxminan 20% bemorlarda homila yo'qotilishi yoki boshqa asoratlar saqlanib qoladi. Bu esa kasallikning murakkab patogenezini va qo'shimcha davolash strategiyalarini ishlab chiqish zarurligini ko'rsatadi.

Shuningdek, so'nggi yillarda olib borilgan ko'p markazli tadqiqotlar lupus antikoagulyanti AFS bilan bog'liq eng muhim prognostik marker ekanligini tasdiqladi va u homila yo'qotilishi hamda placentari yetishmovchilik bilan eng kuchli bog'liq ko'rsatkich sifatida qayd etildi. Uch karra pozitiv (triple-positive) bemorlarda, ya'ni bir vaqtning o'zida bir nechta antitanachalar mavjud bo'lganda, trombotik va akusherlik asoratlari xavfi yanada yuqori bo'lishi aniqlangan.

Bundan tashqari, yangi tadqiqotlar AFS patogenezida komplement tizimi faollashuvi muhim rol o'ynashini ko'rsatmoqda va bu kelajakda yangi maqsadli terapiya yo'nalishlarini ishlab chiqish uchun asos bo'lib

xizmat qilmoqda. Shu bilan birga, biologik terapiya, xususan, monoklonal antitanachalar (masalan, TNF- $\alpha$  ingibitorlari) qo'llanilishi bo'yicha klinik sinovlar olib borilmoqda va ular homiladorlik natijalarini yaxshilashda istiqbolli hisoblanadi.

Natijada, zamonaviy ilmiy ma'lumotlar AFS bilan og'rigan homilador ayollarda individual risk stratifikatsiyasi, biomarkerlarga asoslangan yondashuv va kombinatsiyalangan terapiyani takomillashtirish zarurligini ko'rsatadi. Bu esa kelajakda ona va homila salomatligini saqlashda muhim ahamiyat kasb etadi.

Olingan natijalar va adabiyotlar tahlili antifosfolipid sindromining (AFS) homiladorlik natijalariga sezilarli ta'sir ko'rsatishini tasdiqlaydi. Zamonaviy ilmiy ma'lumotlarga ko'ra, AFS umumiy populyatsiyada kam uchrasa-da, reproduktiv yoshdagi ayollarda takroriy homila yo'qotilishining asosiy sabablaridan biri hisoblanadi va uning ulushi 5–15% gacha yetishi mumkin [1,4]. Bizning ma'lumotlarimiz ham boshqa tadqiqotlar bilan mos kelib, antifosfolipid antitanachalar mavjudligi homiladorlikning noxush yakunlanishi, jumladan intrauterin rivojlanishning kechikishi, preeklampsiya va trombotik asoratlari xavfi ortishi bilan bog'liqligini ko'rsatdi [4,7]. So'nggi yillardagi ko'p markazli tadqiqotlar lupus antikoagulyanti AFSning eng muhim prognostik markerlaridan biri ekanligini tasdiqlaydi va aynan ushbu ko'rsatkich homila yo'qotilishi hamda placentar yetishmovchilik bilan eng kuchli bog'liqlikni namoyon etadi [7]. Shu bilan birga, bir vaqtning o'zida bir nechta antifosfolipid antitanachalar aniqlangan bemorlarda (triple-pozitiv holatlar) trombotik va akusherlik asoratlari xavfi sezilarli darajada yuqori bo'lishi aniqlangan [8]. Ushbu natijalar kasallik patogenezining murakkabligini va individual yondashuv zarurligini ko'rsatadi.

Adabiyotlarda AFS bilan bog'liq asosiy patogenetik mexanizmlar sifatida endotelial disfunktsiya, trombotsitlar faollashuvi va komplement tizimining faollashuvi qayd etilgan [9–11]. So'nggi tadqiqotlar komplement tizimi aktivatsiyasi homiladorlikning salbiy natijalari bilan bevosita bog'liqligini ko'rsatib, yangi terapevtik nishon sifatida qaralmoqda [11]. Bu esa kelajakda maqsadli biologik terapiyani rivojlantirish uchun asos yaratadi. Davolash samaradorligi bo'yicha olib borilgan randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar natijalari past molekulyarli heparin va past dozali aspirin kombinatsiyasi monoterapiyaga nisbatan sezilarli darajada samaraliroq ekanligini ko'rsatdi [13–16]. Ushbu kombinatsiyalangan terapiya qo'llanilganda homiladorlikning muvaffaqiyatli yakunlanish ehtimoli 70–80% gacha oshishi qayd etilgan, bu esa davolashsiz holatlarga nisbatan ancha yuqori ko'rsatkichdir [13–16]. Shu bilan birga, ayrim bemorlarda standart terapiya fonida ham asoratlari saqlanib qolishi AFSning heterogenligini va qo'shimcha davolash usullarini ishlab chiqish zarurligini ko'rsatadi.

Shuningdek, so'nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar AFS bilan og'rigan homilador ayollarda risk stratifikatsiyasini yaxshilash uchun biomarkerlardan foydalanish zarurligini ko'rsatmoqda. Xususan, lupus antikoagulyanti, antikardiolipin va  $\beta$ 2-glikoprotein I antitanachalar kombinatsiyasi homiladorlikning noxush natijalarini prognoz qilishda yuqori diagnostik ahamiyatga ega [7,8].

Shunday qilib, olingan natijalar va zamonaviy ilmiy ma'lumotlar AFS bilan og'rigan homilador ayollarda individual yondashuv, erta diagnostika va kompleks davolash muhimligini tasdiqlaydi. Kelajakda esa komplement tizimini nishonga oluvchi terapiya va biologik preparatlar qo'llanilishi ushbu kasallik bilan bog'liq perinatal asoratlarni yanada kamaytirishga xizmat qilishi mumkin [11,17].

#### Список литературы/References/Iqtiboslar:

- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for define antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016, vol. 4, no. 2, pp. 295-306.
- Tsirigotis P., Mantzios G., Pappa V. et al. Antiphospholipid syndrome: a predisposing factor for early onset HELLP syndrome. *Rheumatology International*, 2017, vol. 28, no. 2, pp.171-174.
- Gomez-Puerta J., Cervera R., Espinosa G. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puer-perium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, vol. 66, no. 6, pp. 740-746.
- Ruffatti A., Calligaro A., Hoxha A. et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care & Research*, 2020, vol. 62, no. 3, pp. 302-307.
- Boffa M.C., Lachassinne E. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibody: a review. *Lupus*, 2017, vol. 16, no. 8, pp. 634-641.
- Mekinian A., Lachassinne E., Nicaise-Roland P. et al. Euro-pean registry to babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2019, vol. 72, no. 2, pp. 217-222.
- Lockshin M.D., Kim M., Laskin C.A. et al. Prediction of ad-verse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibody. *Arthritis & Rheumatology*, 2019, vol. 64, no. 7, pp. 2311-2318.
- Ruffatti A., Tonello M., Del Ross T. et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thrombosis and Haemostasis*, 2016, vol. 96, no. 3, pp. 337-341.
- Danowski A., de Azevedo M.N., de Souza Papi J.A. et al. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 2019, vol. 36, no. 6, pp. 1195-1199.
- Gris J.C., Perneger T.V., Quere I. et al. Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study. *Blood*, 2023, vol. 102, pp. 3504-3513.
- Salmon J.E., Girardi G., Hokers N.M. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Lupus*, 2003, vol. 12, no. 7, pp. 535-538.
- Cowchock F.S., Reece E.A., Balaban D. et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibody: a collaborative randomized trial-comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020, vol. 166, no. 5, pp. 1318-1323.
- Rai R., Cohen H., Dave M. et al. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibody (or antiphospholipid antibody). *British Medical Journal*, 2021, vol. 314, pp. 253-256.
- Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2019, vol. 174, no. 5, pp. 1584-1589.
- Ziakas P.D., Pavlou M., Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 2020, vol. 115, no. 6, pp. 1256-1261.
- Mak A., Cheung M.W., Cheak A.A. et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology*, 2020, vol. 49, no. 2, pp. 281-288.
- Fishman P., Falach-Vaknine E., Zigelman R. et al. Prevention of fetal loss in experimental anti-phospholipid syndrome by in vitro administration of recombinant Interleukin-3. *Journal of Clinical Investigation*, 2018, vol. 91, no. 4, pp. 1834-1837.



**Батырбекова Л.С.**  
 Карагандинский медицинский университет  
 Казахстан, Караганда

**Серикова С.А.**  
 Карагандинский медицинский университет  
 Казахстан, Караганда

**Базарбаева З.А.**  
 Карагандинский медицинский университет  
 Казахстан, Караганда

**Казимирова О.В.**  
 Карагандинский медицинский университет  
 Казахстан, Караганда

**Бейсенаева А.Р.**  
 Карагандинский медицинский университет  
 Казахстан, Караганда

**Кенжетаяева З.А.**  
 Карагандинский медицинский университет  
 Казахстан, Караганда

**Телегенова Б.М.**  
 Карагандинский медицинский университет  
 Казахстан, Караганда

**Жапарқұл Б.Д.**  
 Карагандинский медицинский университет  
 Казахстан, Караганда

#### РОЛЬ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**For citation:** Batyrbekova L.S., Serikova S.A., Bazarbayeva Z.A., Kazimirova O.V., Beisenayeva A.R., Kenzhetayeva Z.A., Telegenova B.M., Zhaparkul B.D. THE ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MODERN MEDICINE. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/4>

#### АННОТАЦИЯ

Современная медицина характеризуется стремительным развитием цифровых технологий и увеличением объёма медицинских данных, что требует внедрения инновационных методов анализа. Целью данного обзора является изучение возможностей применения искусственного интеллекта (ИИ) в диагностике и лечении заболеваний. Проведен анализ более 40 научных публикаций за 2016–2025 годы. Установлено, что ИИ активно используется в медицинской визуализации, кардиологии, онкологии, лабораторной диагностике и системах поддержки принятия клинических решений. Алгоритмы машинного и глубокого обучения демонстрируют высокую точность, сопоставимую с экспертным уровнем, а в ряде случаев превосходящую его. Вместе с тем отмечены проблемы внедрения, включая вопросы этики, конфиденциальности данных и интерпретируемости моделей. Перспективы развития связаны с интеграцией объяснимого ИИ и персонализированной медицины.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, медицина, машинное обучение, диагностика, цифровое здравоохранение, персонализированная медицина

**Batyrbekova L.S.**  
 Karaganda Medical University  
 Kazakhstan, Karaganda

**Serikova S.A.**  
 Karaganda Medical University  
 Kazakhstan, Karaganda

**Bazarbayeva Z.A.**  
 Karaganda Medical University  
 Kazakhstan, Karaganda

**Kazimirova O.V.**  
 Karaganda Medical University  
 Kazakhstan, Karaganda

**Beisenayeva A.R.**Karaganda Medical University  
Kazakhstan, Karaganda**Kenzhetayeva Z.A.**Karaganda Medical University  
Kazakhstan, Karaganda**Telegenova B.M.**Karaganda Medical University  
Kazakhstan, Karaganda**Zhaparkul B.D.**Karaganda Medical University  
Kazakhstan, Karaganda**THE ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MODERN MEDICINE (LITERATURE REVIEW)****ANNOTATION**

Modern medicine is characterized by rapid digitalization and exponential growth of medical data, necessitating advanced analytical approaches. This review aims to evaluate the applications of artificial intelligence (AI) in diagnosis and treatment. More than 40 peer-reviewed publications from 2016–2025 were analyzed. AI is widely used in medical imaging, cardiology, oncology, laboratory medicine, and clinical decision support systems. Machine learning and deep learning algorithms demonstrate diagnostic accuracy comparable to or exceeding that of human experts. However, challenges remain, including ethical concerns, data privacy, algorithmic bias, and limited interpretability. Future directions include the development of explainable AI and the expansion of personalized medicine.

**Keywords:** artificial intelligence, medicine, machine learning, diagnostics, digital healthcare, personalized medicine.

**Batirbekova L.S**Karaganda tibbiyot universiteti  
Qozog'iston, Karaganda**Serikova S.A.**Karaganda tibbiyot universiteti  
Qozog'iston, Karaganda**Bazarbayeva Z.A.**Karaganda tibbiyot universiteti  
Qozog'iston, Karaganda**Kazimirova O.V.**Karaganda tibbiyot universiteti  
Qozog'iston, Karaganda**Beysenayeva A.R.**Karaganda tibbiyot universiteti  
Qozog'iston, Karaganda**Kenzhetayeva Z.A.**Karaganda tibbiyot universiteti  
Qozog'iston, Karaganda**Telegenova B.M.**Karaganda tibbiyot universiteti  
Qozog'iston, Karaganda**Japarkul B.D.**Karaganda tibbiyot universiteti  
Qozog'iston, Karaganda**ZAMONAVIY TIBBIYOTDA SUN'IY INTELLEKTNING ROLI (ADABIYOTLAR SHARHI)****ANNOTATSIYA**

Zamonaviy tibbiyot raqamli texnologiyalarning jadal rivojlanishi va tibbiy ma'lumotlar hajmining ortishi bilan tavsiflanadi, bu esa yangi tahlil usullarini talab qiladi. Ushbu sharhning maqsadi sun'iy intellektning (SI) diagnostika va davolashdagi qo'llanilishini o'rganishdir. 2016–2025 yillarga oid 40 dan ortiq ilmiy maqolalar tahlil qilindi. SI tibbiy tasvirlash, kardiologiya, onkologiya, laborator diagnostika va klinik qaror qabul qilish tizimlarida keng qo'llanilmoqda. Mashinaviy va chuqur o'rganish algoritmlari yuqori aniqlikni ko'rsatadi va ayrim holatlarda mutaxassislar darajasidan ustun turadi. Shu bilan birga, etik muammolar, ma'lumotlar maxfiyligi va algoritmlar shaffofligi masalalari mavjud. Kelajakda tushuntiriladigan SI va shaxsiylashtirilgan tibbiyot rivoji istiqbolli yo'nalish hisoblanadi.

**Kalit so'zlar:** sun'iy intellekt, tibbiyot, mashinaviy o'rganish, diagnostika, raqamli sog'liqni saqlash, shaxsiylashtirilgan tibbiyot

**Введение.** Современная медицина характеризуется быстрым развитием цифровых технологий и экспоненциальным ростом объёмов медицинских данных [1]. Электронные медицинские карты [2], медицинская визуализация, геномные исследования, носимые устройства [3,4] и телемедицинские платформы генерируют огромные массивы информации [5], которые невозможно анализировать традиционными методами [6]. В этом контексте методы искусственного интеллекта (ИИ) [7,8] приобретают критическое значение, обеспечивая автоматизированный анализ, выявление закономерностей доверия

и поддержку принятия решений [9,10], но вызывают более широкие этические вопросы [11].

Особое внимание уделяется применению ИИ в медицинской диагностике, где алгоритмы способны выявлять сложные паттерны в клинических данных, лабораторных результатах и изображениях, повышая точность [12] и скорость диагностики. Исследования показывают, что современные системы ИИ достигают точности, сопоставимой с экспертами [13], а в ряде случаев — превосходят их, особенно в анализе изображений и выявлении ранних признаков заболеваний. Применение методов машинного и

глубокого обучения (сверхточные нейронные сети CNN) позволяет анализировать большие массивы медицинских данных [14], повышать точность диагностики, прогнозировать течение заболеваний, оптимизировать лечение и управлять медицинскими ресурсами [15,16].

**Цель:** применения ИИ для диагностики заболеваний, определить ключевые направления ИИ технологии в медицине.

**Материалы и методы:** Проведен анализ более 40 рецензируемых публикаций из PubMed, Scopus, WebofScience и ScienceDirect (2016–2025 гг.) в рецензируемых научных журналах. Результаты показывают, что ИИ активно применяется в медицинской визуализации, кардиологии, онкологии, диагностике хронических заболеваний, лабораторной медицине, а также в разработке лекарственных препаратов и управлении медицинскими данными. Несмотря на значительные достижения, внедрение ИИ сопровождается проблемами этики, конфиденциальности, алгоритмической предвзятости и объяснимости моделей. Перспективными направлениями развития являются технологии объяснимого ИИ, интеграция ИИ в клинические системы поддержки принятия решений, генеративные модели для биомедицинских исследований и расширение персонализированной медицины.

**Результаты исследования и обсуждение:** Современный научный интерес к искусственному интеллекту (ИИ) в медицине обусловлен его способностью обрабатывать высокоразмерные данные — изображения, геномные последовательности, ЭКГ, результаты лабораторных анализов — с точностью и скоростью, недоступной традиционным методам. В условиях растущего объема информации ИИ выступает не только инструментом поддержки решений, но и средством повышения эффективности диагностики [17]. Преобразующий потенциал ИИ в неотложной помощи, выступая за будущее, в котором ИИ и клинический опыт будут взаимодействовать для повышения стандартов оказания медицинской помощи пациента [19].

В своем обзоре Rajkumar. (2019) подчеркивают, что методы машинного и глубокого обучения способны автоматически выявлять сложные признаки патологий в данных высокой размерности, что делает их особенно подходящими для задач ранней диагностики, когда визуальные или клинические маркеры ещё не очевидны для врача [20].

Метаанализ Liue (2021) показывает, что применение глубоких нейронных сетей в медицинской визуализации увеличивает чувствительность и специфичность диагностики по сравнению с традиционными методами примерно на 10–20% в большинстве клинических сценариев [21].

ИИ активно применяется для анализа рентгенограмм и КТ-снимков в диагностике тяжелых состояний, таких как пневмония, рак лёгких [22] и переломы. В работе Wangetal. (2017) [23] описан алгоритм, который по рентгенограмме грудной клетки с точностью более 90% распознаёт признаки пневмонии [24], включая сложности интерпретации при небольших патологических изменениях [25].

Для диагностики рака лёгких на КТ использовались глубокие сверхточные нейронные сети, которые показали сравнимую или даже более высокую точность по сравнению с экспертами-радиологами при выявлении узелков диаметром менее 6 мм. Такие системы уже используются в клинической практике, например, в раннем скрининге у курящих пациентов, что подтверждено исследованиями Ardila. (2019). Кроме того, способность ИИ прогнозировать клинические исходы, такие как потребность в искусственной вентиляции лёгких, иллюстрирует его потенциал в оптимизации ресурсов в кризисных ситуациях [26].

ИИ-алгоритмы позволяют автоматически сегментировать ткани мозга на МРТ и выявлять признаки инсульта, демиелинизации или опухолей. Workman. (2020) [27] разработали модель, которая при анализе МРТ мозга может прогнозировать развитие когнитивных нарушений с помощью анализа тонких изменений структуры белого вещества при инсульте.

В онкологии ИИ используется для улучшения диагностики рака молочной железы. В крупном исследовании McKinne. (2020) алгоритмы глубокого обучения, обученные на сотнях тысяч маммограмм, продемонстрировали способность снижать уровень ложноположительных и ложноотрицательных результатов, достигая точности выше среднего уровня радиологов [28].

Это особенно важно, поскольку ранняя диагностика существенно повышает выживаемость пациентов [29]. Такие системы уже внедрены в клиники Великобритании и США, где используются как поддержка решений для врачей при интерпретации маммографий [30].

ИИ-подходы используются для автоматического анализа ЭКГ [31] сигналов с целью выявления аритмий, ишемии и других нарушений сердечного ритма. He J (2019) разработали модель глубокого обучения, которая анализирует ЭКГ записи с точностью, сопоставимой с кардиологами-экспертами, и способна обнаруживать предсердную фибрилляцию, блоки и другие аритмии [32].

Кроме того, в анализе эхокардиограмм (УЗИ сердца) ИИ-алгоритмы позволяют автоматически вычислять фракцию выброса, размеры сердечных камер и выявлять субклинические признаки сердечной недостаточности, что подтверждается исследованиями Zhang J., Gajjala S., Agrawal P., (2018) [33].

ИИ-модели позволяют автоматически анализировать снимки сетчатки глаза при диагностике диабетической ретинопатии и глаукомы [34]. Gulshanetal. (2016) представили модель, которая при анализе ретинальных изображений выявляет признаки диабетической ретинопатии с чувствительностью и специфичностью выше 90% [35,36]. В офтальмологии и дерматологии он применяется для выявления диабетической ретинопатии и классификации поражений кожи с точностью, сравнимой со специализацией специалиста [37].

ИИ также применяется для диагностики нейродегенеративных заболеваний с использованием МРТ и функциональных нейровизуализационных данных. Например, Suketal. (2017) разработали модель для раннего выявления болезни Хантингтона и Альцгеймера с использованием структурных и функциональных нейровизуализационных данных [38].

ИИ не только анализирует изображения и сигналы, но и участвует в клинических системах поддержки принятия решений (CDSS). Такие системы используют данные истории болезни, результаты анализов, анамнез и симптоматику для формирования дифференциального диагноза и рекомендаций по обследованию или терапии. Примеры — системы DXplain [39] и Isabel, которые значительно ускоряют диагностику редко встречающихся заболеваний и помогают начинающим врачам минимизировать диагностические ошибки.

Несмотря на впечатляющие достижения, существуют и ограничения [40]. Алгоритмы глубокого обучения часто работают как «чёрный ящик», что вызывает вопрос объяснимости и доверия медицинского сообщества. Проблема алгоритмической предвзятости также критична: если данные обучения нерепрезентативны, модель может работать хуже на отдельных этнических или возрастных группах [41].

В странах с развитой системой регулирования (FDA, EMA) внедрение ИИ-медтехнологий требует строгой сертификации с доказательством безопасности и эффективности, что замедляет их повсеместное распространение [42].

**Заключение.** Искусственный интеллект играет всё более важную роль в современной медицине. Его применение позволяет значительно повысить точность диагностики, оптимизировать лечение и улучшить управление медицинскими системами. Наиболее значимые области применения ИИ включают медицинскую визуализацию, диагностику заболеваний, кардиологию, онкологию и разработку лекарственных препаратов.

Несмотря на значительные достижения, внедрение ИИ требует решения ряда проблем, связанных с этикой, конфиденциальностью данных и прозрачностью алгоритмов. В будущем ожидается дальнейшая интеграция искусственного интеллекта в

медицинскую практику, что позволит создать более эффективную, точную и персонализированную систему здравоохранения.

#### Список литературы / References/Iqtiboslar:

1. Rajkomar A. Scalable deep learning for electronic health records. *npj Digital Medicine*, 2018.
2. Kelly C. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. *BMC Medicine*, 2019.
3. Beam A., Kohane I. Big data and machine learning in healthcare. *JAMA*, 2018
4. Topol E. Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again. *Nature Medicine*, 2019.
5. Wang S. Deep learning for medical image analysis: challenges and future directions. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2020.
6. Rajpurkar P. et al. CheXNet: Radiologist-Level Pneumonia Detection on Chest X-Rays with Deep Learning. *arXiv*, 2017.
7. Obermeyer Z. Predicting patient outcomes using machine learning. *Science Translational Medicine*, 2016.
8. Hamet P. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism*, 2017.
9. Miotto R. Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges. *Briefings in Bioinformatics*, 2018.
10. Topol E. Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again. *Nature Medicine*, 2019.
11. Prentzas N. Explainable AI applications in the medical domain, 2023.
12. Char D. Implementing machine learning in health care — addressing ethical challenges. *New England Journal of Medicine*, 2018.
13. Chen J. Applications of AI in clinical medicine. *IEEE Journal of Biomedical Health Informatics*, 2020.
14. Wiens J., Saria S., Sendak M., et al. Do no harm: a roadmap for responsible machine learning for health care. *Nat Med*. 2019;25:1337–1340.
15. Jiang F. et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke and Vascular Neurology*, 2017.
16. Sharma R. Artificial intelligence in medical image analysis and molecular diagnostics. *Journal of Medical Artificial Intelligence*, 2025.
17. Esteva A. Guide to deep learning in healthcare. *Nature Medicine*, 2019.
18. Najjar R. Redefining Radiology: A Review of Artificial Intelligence Integration in Medical Imaging. *Diagnostics*, 2023. (PubMed)
19. Rajkomar A., Dean J., Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med*. 2019;380:1347–1358.
20. Ardila D., Kiraly A.P., Bharadwaj S., et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med*. 2019;25(6):954–961.
21. Wang X., Peng Y., Lu L., et al. ChestX-ray8: Hospital-scale Chest X-ray Database and Benchmarks on Weakly-Supervised Classification and Localization of Common Thorax Diseases. *CVPR*. 2017
22. Liu X., Faes L., Kale A.U., et al. A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting diseases from medical imaging: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digital Health*. 2021;3(5):e271–e297.
23. Litjens G. et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical Image Analysis*, 2017.
24. Pesapane F. Artificial intelligence in medical imaging. *European Radiology*, 2018.
25. Correia G. The Impact of Artificial Intelligence on Emergency Medicine, 2025.
26. Esteva A. et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 2017.
27. Workman M., et al. Structural Brain Changes and Cognitive Decline: A Deep Learning-Based MRI Analysis. *NeuroImage*. 2020;212:116–682.
28. Suk H., Lee S.W., Shen D. Deep ensemble learning of sparse regression models for brain disease diagnosis. *Medical Image Analysis*. 2017;37:101–113.
29. Chaddad A., Katib Y., Hassan L. Future Artificial Intelligence Tools and Perspectives in Medicine. 2022.
30. McKinney S.M., Sieniek M., Godbole V., et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. 2020;577:89–94.
31. Inglada L. Artificial intelligence in modern clinical practice. *Medical Research Archives*, 2025. ([European Society of Medicine -])
32. Topol E. High-performance medicine: convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 2019.
33. He J. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nature Medicine*, 2019.
34. Zhang J., Gajjala S., Agrawal P., et al. Fully Automated Echocardiogram Interpretation in Clinical Practice: Feasibility and Diagnostic Accuracy. *Circulation*. 2018;138:1623–1635.
35. Hannun A.Y., Rajpurkar P., Haghpanahi M., et al. Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nat Med*. 2019;25:65–69.
36. Metin I., Özdemir Ö. Artificial intelligence in medicine: cardiology, oncology, radiology. *World Journal of Medicine*, 2025.
37. Ting D. et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *British Journal of Ophthalmology*, 2019.
38. Gulshan V., Peng L., Coram M., et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016;316(22):2402–2410.
39. Gulshan V. et al. Development and validation of a deep learning algorithm for diabetic retinopathy. *JAMA*, 2016.
40. Barnett G.O., Cimino J.J., Hupp J.A., et al. DXplain — An evolving diagnostic decision-support system. *JAMA*. 1987;258(1):67–74.
41. Topol E. The convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 2019.
42. Shokrollahi Y. Generative AI in Healthcare: A Comprehensive Review, 2019.
43. Davenport T., Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthcare Journal*, 2019.



Бердиев Д.Х.


ассистент кафедры, базовый докторант  
Самаркандский государственный медицинский университет,  
кафедра пропедевтики внутренних болезней  
Самарканд, Узбекистан

Ярмухамедова С. Х.

заведующий кафедрой, к.м.н. доцент.  
Самаркандский государственный медицинский университет,  
кафедра пропедевтики внутренних болезней  
Самарканд, Узбекистан

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФЕБУКСОСТАТА И АЛЛОПУРИНОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПОДАГРЫ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**For citation:** Berdiev D.H., Yarmukhamedova S.X. COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECT OF FEBUXOSTAT AND ALLOPURINOL ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION PARAMETERS IN PATIENTS WITH COMORBID GOUT AND ARTERIAL HYPERTENSION. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/5>

#### АННОТАЦИЯ

**Цель исследования:** Сравнительная оценка влияния фебуксостата и аллопуринола на эндотелиальную функцию и клинико-лабораторные показатели у пациентов с коморбидным течением подагры и артериальной гипертензии на фоне одинаковой антигипертензивной терапии (лозартан).

**Материал и методы:** В исследование были включены 56 пациентов. Больные были разделены на две группы: основная группа (n=28) получала лозартан (50-100 мг/сут) + фебуксостат (80 мг/сут); контрольная группа (n=28) получала лозартан (50-100 мг/сут) + аллопуринол (100-300 мг/сут). Для оценки эндотелиальной функции использовали пробу с эндотелийзависимой вазодилатацией (Flow-mediated dilation, FMD) плечевой артерии.

**Результаты:** В основной группе отмечено достоверное снижение уровня мочевой кислоты (с  $565 \pm 78$  до  $332 \pm 60$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ), что выше, чем в контрольной группе ( $405 \pm 68$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ). Показатели С-реактивного белка (на 58,2%) и sVCAM-1 (на 60,9%) в основной группе значительно снизились. Показатель FMD в основной группе увеличился с  $5,8 \pm 1,4\%$  до  $10,2 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,001$ ), в контрольной группе – с  $6,0 \pm 1,5\%$  до  $7,4 \pm 1,6\%$  ( $p < 0,05$ ). Артериальное давление одинаково хорошо контролировалось в обеих группах.

**Заключение:** На фоне одинаковой антигипертензивной терапии (лозартан) фебуксостат имеет значительное преимущество перед аллопуринолом в снижении уровня мочевой кислоты, уменьшении маркеров воспаления и улучшении эндотелиальной функции.

**Ключевые слова:** подагра, гиперурикемия, фебуксостат, аллопуринол, лозартан, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия.

Бердиев Д.Х.

Assistant of the Department, Basic Doctoral Student  
Samarkand State Medical University  
Department of Propaedeutics of Internal Diseases  
Samarkand, Uzbekistan

Ярмухамедова С.Х.

Head of Department, Candidate of Medical Sciences.  
Associate Professor.  
Samarkand State Medical University  
Department of Propaedeutics of Internal Diseases  
Samarkand, Uzbekistan

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECT OF FEBUXOSTAT AND ALLOPURINOL ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION PARAMETERS IN PATIENTS WITH COMORBID GOUT AND ARTERIAL HYPERTENSION

## ANNOTATION

**Objective:** To comparatively evaluate the effect of febuxostat and allopurinol on endothelial function and clinical-laboratory parameters in patients with comorbid gout and arterial hypertension under the same antihypertensive therapy (losartan).

**Material and Methods:** The study involved 56 patients. The patients were divided into two groups: the main group (n=28) received losartan (50-100 mg/day) + febuxostat (80 mg/day); the control group (n=28) received losartan (50-100 mg/day) + allopurinol (100-300 mg/day). Endothelial function was assessed using the flow-mediated dilation (FMD) test of the brachial artery.

**Results:** In the main group, a significant decrease in uric acid level was observed (from  $565 \pm 78$  to  $332 \pm 60$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0.001$ ), which was higher than in the control group ( $405 \pm 68$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0.05$ ). C-reactive protein (by 58.2%) and sVCAM-1 (by 60.9%) levels significantly decreased in the main group. The FMD index increased in the main group from  $5.8 \pm 1.4\%$  to  $10.2 \pm 1.8\%$  ( $p < 0.001$ ), and in the control group from  $6.0 \pm 1.5\%$  to  $7.4 \pm 1.6\%$  ( $p < 0.05$ ). Blood pressure was equally well controlled in both groups.

**Conclusion:** Under the same antihypertensive therapy (losartan), febuxostat has a significant advantage over allopurinol in reducing uric acid levels, decreasing inflammatory markers, and improving endothelial function.

**Key words:** gout, hyperuricemia, febuxostat, allopurinol, losartan, endothelial dysfunction, arterial hypertension.

**Berdiyev D.H.**

Kafedra assistenti, Tayanch doktorant  
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti  
Ichki kasalliklar propedevtikasi kafedrasida  
Samarqand, O'zbekiston

**Yarmuxamedova S. X.**

Kafedra mudiri, t.f.n.dotsent.  
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti  
Ichki kasalliklar propedevtikasi kafedrasida  
Samarqand, O'zbekiston

## PODAGRA VA ARTERIAL GIPERTENZIYA KOMORBID KECHGAN BEMORLARDA FEBUKSOSTAT VA ALLOPURINOLNING ENDOTELIAL DISFUNKSIYA KO'RSATKICHLARIGA TA'SIRINI QIYOSIY BAHOLASH

### ANNOTATSIIYA

**Tadqiqot maqsadi:** Podagra va arterial gipertenziya birgalikda kechgan bemorlarda febuxostat va allopurinolning endotelial funktsiya hamda klinik-laborator ko'rsatkichlarga ta'sirini bir xil antigipertenziv terapiya (lozartan) sharoitida qiyosiy baholash.

**Material va usullar:** Tadqiqotga 56 nafar bemor jalb qilindi. Bemorlar ikki guruhga ajratildi: asosiy guruh (n=28) – lozartan (50-100 mg/kun) + febuxostat (80 mg/kun); nazorat guruhi (n=28) – lozartan (50-100 mg/kun) + allopurinol (100-300 mg/kun). Endotelial funktsiyani baholash uchun yelka arteriyasining endoteliyaga bog'liq vazodilatatsiyasi (FMD- EBVD) testi qo'llanildi.

**Natijalar:** Asosiy guruhda siydik kislotasi darajasi sezilarli kamaydi ( $565 \pm 78$  dan  $332 \pm 60$   $\mu\text{mol/l}$  gacha;  $p < 0,001$ ), bu nazorat guruhiga nisbatan yuqori ( $405 \pm 68$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,05$ ). C-reaktiv oqsil (58,2% ga) va sVCAM-1 (60,9% ga) ko'rsatkichlari asosiy guruhda sezilarli pasaydi. FMD ko'rsatkichi asosiy guruhda  $5,8 \pm 1,4\%$  dan  $10,2 \pm 1,8\%$  gacha oshdi ( $p < 0,001$ ), nazorat guruhida esa  $6,0 \pm 1,5\%$  dan  $7,4 \pm 1,6\%$  gacha ( $p < 0,05$ ). Qon bosimi ikkala guruhda ham bir xil darajada yaxshi nazorat qilindi.

**Xulosa:** Bir xil antigipertenziv terapiya (lozartan) sharoitida febuxostat allopurinoldan siydik kislotasi darajasini pasaytirish, yallig'lanish markerlarini kamaytirish va endotelial funktsiyani yaxshilash bo'yicha sezilarli ustunlikka ega.

**Kalit so'zlar:** podagra, giperurikemiya, febuxostat, allopurinol, lozartan, endotelial disfunktsiya, arterial gipertenziya.

Podagra – purin almashinuvining buzilishi natijasida rivojlanadigan metabolik kasallik bo'lib, organizmda siydik kislotasi darajasining surunkali oshishi bilan tavsiflanadi. So'nggi o'n yilliklarda ushbu kasallikning butun dunyo bo'ylab tarqalishi sezilarli darajada o'sib borayotgani qayd etilmoqda. Epidemiologik tadqiqotlarga ko'ra, rivojlangan mamlakatlarda podagra aholining 1-4 foizida uchraydi [1, 2]. Ko'plab ilmiy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, podagra nafaqat bo'g'im kasalligi, balki metabolik sindromning muhim tarkibiy qismi bo'lib, yurak-qon tomir tizimi kasalliklari bilan chambarchas bog'liq [3, 4]. Giperurikemiya arterial gipertenziya, yurak ishemik kasalligi va surunkali yurak yetishmovchiligi rivojlanishining mustaqil xavf omili ekanligi ilmiy tadqiqotlarda isbotlangan [5, 6].

Podagrada yurak-qon tomir kasalliklari asoratlari patogenezida endotelial disfunktsiya asosiy o'rinlardan birini egallaydi. Qon tomir endoteliysi tomir tonusi, gemostaz, yallig'lanish jarayonlari va trombogenezni tartibga soluvchi biologik faol moddalarni ishlab chiqaradi [7]. Giperurikemiya oksidlovchi stressni kuchaytirish, azot oksidi (NO) ta'sirining pasaytirish va yallig'lanishga qarshi mediatorlarni faollashtirish orqali endoteliyning vazodilatatsiya qobiliyatining buzilishiga olib keladi [8, 9]. Klinik kuzatishlar shuni ko'rsatadiki, podagra bilan kasallangan bemorlarning 50-70 foizida arterial gipertenziya aniqlanadi [10]. Giperurikemiya va arterial gipertenziya o'rtasidagi patofiziologik bog'liqlik renin-angiotenzin-aldosteron tizimining faollashuvi hamda tomir devorining yallig'lanish o'zgarishlari bilan izohlanadi [11, 12].

Podagrani davolashda ksantinoksidaza ingibitorlari keng qo'llaniladi. Febuxostat, ksantinoksidazaning selektiv ingibitori sifatida, siydik kislotasi darajasini samarali pasaytiradi va ba'zi

tadqiqotlarga ko'ra, oksidlovchi stressni kamaytirish hamda endoteliy funksiyasini yaxshilash qobiliyatiga ega [13, 14]. Allopurinol esa ksantinoksidazaning noselektiv ingibitori bo'lib, ko'p yillar davomida podagra terapiyasida "oltin standart" hisoblanadi [1, 2].

Antigipertenziv preparatlar orasida lozartan alohida qiziqish uyg'otadi, chunki u angiotenzin II retseptorlarini bloklashdan tashqari, siydik kislotasining buyraklar orqali chiqarilishiga yordam beruvchi urikozurik ta'sirga ham ega [15, 16]. Ushbu xususiyat lozartanni giperurikemiya va podagra bilan kasallangan bemorlarda antigipertenziv terapiya tanlovida afzal variantga aylantiradi.

Febuxostat va allopurinolning alohida ijobiy ta'siri haqida mavjud ma'lumotlarga qaramasdan, ularning podagra va arterial gipertenziya komorbidligida endotelial funktsiyaga ta'sirini bir xil antigipertenziv terapiya (lozartan) sharoitida qiyosiy o'rganish yetarlicha amalga oshirilmagan. Mazkur holat tadqiqotimizning maqsadi va dolzarbligini belgilab berdi.

**Tadqiqot maqsadi:** Podagra va arterial gipertenziya bilan kasallangan bemorlarda, bir xil antigipertenziv terapiya (lozartan) sharoitida, febuxostat va allopurinolning endotelial funktsiya hamda klinik-laborator ko'rsatkichlariga ta'sirini qiyosiy baholash.

**Tadqiqot materiallari va usullari:** Parallel guruhlarda ochiq, prospektiv, nazorat qilinadigan tadqiqot o'tkazildi.

**Bemorlarning xarakteristikasi.** Tadqiqotga 2024-2025 yillarda Samarqand davlat tibbiyot universiteti ko'p tarmoqli klinikasining revmatologiya va terapiya bo'limlarida ambulator va statsionar davolanayotgan birlamchi podagra va arterial gipertenziya (II-III darajali) bilan kasallangan 56 nafar bemor kiritildi. Bemorlarning

o'rtacha yoshi 56,3±7,8 yilni tashkil etdi. Erkaklar 47 nafar (84%), ayollar 9 nafar (16%) edi.

Tasodifiy tanlash usuli bilan bemorlar ikki guruhga taqsimlandi:

1- **Asosiy guruh (n=28)** – lozartan (50-100 mg/kun) va febuxostat (80 mg/kun) bilan kombinatsiyalangan terapiya oldi.

2- **Nazorat guruhi (n=28)** – lozartan (50-100 mg/kun) va allopurinol (100-300 mg/kun) bilan kombinatsiyalangan terapiya oldi.

Bemorlarni kuzatish davomiyligi 24 haftani tashkil etdi.

Barcha bemorlarda quyidagilar tekshiruvlar o'tkazildi: Antropometrik ko'rsatkichlarni o'lchash bilan klinik tekshiruv (bo'y, tana massasi, tana massasi indeksi), Korotkov usuli bo'yicha o'rtacha qon bosimini o'lchash, qon bosimining kunlik monitoring, laborator tekshiruvlar: siydik kislotasi miqdori, C-reaktiv oqsil, qon tomir adgeziyasining eruvchan molekulasi sVCAM-1, lipid spektri, glyukoza, kreatinin va mochevina, instrumental tekshiruvlar: exokardiografiya, buyraklarning ultratovush tekshiruvi, ultratovush tekshiruvda yelka arteriyasining endoteliyga bog'liq vazodilatatsiya (flow-mediated

dilation, FMD) sinovi yordamida endotelial funksiyani baholash. Tadqiqot standart protokol bo'yicha o'tkazildi: yelka arteriyasi diametridi tinch holatda va 5 daqiqa davomida 200 mm sim.ust. bosim bilan manjet bilan kompressiyadan so'ng o'lchash. FMD tomir diametriding o'sish foizi sifatida hisoblandi.

Statistik tahlil. Ma'lumotlarning statistik qayta ishlaniishi SPSS 23.0 dasturlar paketi yordamida amalga oshirildi. O'rtacha arifmetik qiymatlar (M) va standart chetlanishlar (SD) hisoblandi. Farqlarning ishonchliligi bog'liq va bog'liq bo'lmagan tanlamalar uchun Styudentning t-mezoni bo'yicha baholandi. Korrelyatsion tahlil Pearson mezonini yordamida o'tkazildi. Farqlar p<0,05 da statistik ahamiyatli deb hisoblandi.

**Tadqiqot natijalari:** Tadqiqotga kiritilgan bemorlarning asosiy klinik-demografik ko'rsatkichlari bo'yicha guruhlar taqqoslandi. 1-jadvalda keltirilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, guruhlar yosh, kasallik davomiyligi, tana massasi indeksi, qon bosimi darajasi kabi asosiy parametrlar bo'yicha statistik jihatdan farq qilmadi (p>0,05), bu ularning reprezentativligini ta'minlaydi.

**1-jadval. Bemorlarning boshlang'ich klinik xarakteristikasi (M±SD)**

Ko'rsatkich	Asosiy guruh (n=28)	Nazorat guruhi (n=28)	p
Yosh, yil	55,8 ± 7,2	56,7 ± 8,1	>0,05
Podagra davomiyligi, yil	7,2 ± 3,1	7,5 ± 3,4	>0,05
AG davomiyligi, yil	8,4 ± 3,5	8,7 ± 3,8	>0,05
Tana massasi indeksi, kg/m <sup>2</sup>	27,6 ± 2,4	27,9 ± 2,6	>0,05
Sistolik AQB, mm sim.ust.	152 ± 11	150 ± 10	>0,05
Diastolik AQB, mm sim.ust.	94 ± 7	93 ± 6	>0,05

**Laborator ko'rsatkichlar o'zgarishlari.** O'tkazilgan terapiya fonida laborator ko'rsatkichlarning sezilarli ijobiy o'zgarishlari qayd etildi (2-jadval). Asosiy guruhda febuxostat qo'llanilganda siydik kislotasi darajasining 41,2% ga ishonchli pasayishi kuzatildi (565±78 mkmol/l dan 332±60 mkmol/l gacha, p<0,001). Nazorat guruhida allopurinol qo'llanilganda ham siydik kislotasi darajasining pasayishi qayd etildi (558±72 dan 405±68 mkmol/l gacha; 27,4% ga, p<0,05), biroq bu o'zgarish asosiy guruhga nisbatan kamroq ifodalangan edi. Guruhlararo taqqoslashda davolashdan keyingi siydik kislotasi darajasi asosiy guruhda statistik jihatdan ishonchli pastroq ekanligi aniqlandi (p<0,05). Yallig'lanish markerlarining sezilarli kamayishi qayd etildi: asosiy guruhda C-reaktiv oqsil darajasi 58,2% ga (9,1±3,6 dan 3,8±1,4 mg/l

gacha; p<0,001), nazorat guruhida esa 43,3% ga (9,0±3,5 dan 5,1±1,8 mg/l gacha; p<0,01) pasaydi. Adgeziya molekulasi sVCAM-1 konsentratsiyasi asosiy guruhda 60,9% ga (302±26 dan 118±20 ng/ml gacha; p<0,001) kamaydi, bu endotelial yallig'lanish faolligining sezilarli darajada pasayganligidan dalolat beradi. Nazorat guruhida sVCAM-1 darajasi 52,0% ga (304±24 dan 146±22 ng/ml gacha; p<0,01) pasaygan bo'lsa-da, asosiy guruhdagi pasayish darajasi statistik jihatdan yuqori edi (p<0,05). Buyrak funksiyasi ko'rsatkichlari (kreatinin va KFT) ikkala guruhda ham davolash davomida barqaror saqlanib, sezilarli o'zgarishlarga uchradi.

**2-jadval. Laborator ko'rsatkichlar dinamikasi (M±SD)**

Ko'rsatkichlar	Asosiy guruh		Nazorat guruhi	
	Davolashgacha	Davolashdan keyin	Davolashgacha	Davolashdan keyin
Siydik kislotasi miqdori, mkmol/l	565 ± 78	332±60 ***#	558 ± 72	405 ± 68 **
SRO, mg/l	9,1 ± 3,6	3,8±1,4 ***#	9,0 ± 3,5	5,1 ± 1,8 **
sVCAM-1, ng/ml	302 ± 26	118±20 ***#	304 ± 24	146 ± 22 **
Kreatinin, mkmol/l	86,4 ± 12,3	84,2 ± 11,8	87,1 ± 13,0	85,6 ± 12,4
KFT, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	82,3 ± 14,5	84,1 ± 13,7	81,8 ± 15,2	82,9 ± 14,6

\*Izoh: \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 – boshlang'ich darajaga nisbatan farqlarning ishonchliligi; # p<0,05 – davodan keyin guruhlar o'rtasidagi farqlarning ishonchliligi.\*

Gemodinamik ko'rsatkichlar o'zgarishi. Ikkala guruhda ham bir xil antihipertenziv terapiya (lozartan) qo'llanilganligi sababli, qon bosimining pasayish dinamikasi o'xshash edi (3-jadval).

Asosiy guruhda sistolik AQB o'rtacha 20 mm sim.ust. ga (152±11 dan 132±8 mm sim.ust. gacha, p<0,001), diastolik AQB esa 12 mm sim.ust. ga (94±7 dan 82±6 mm sim.ust. gacha, p<0,001) pasaydi. Nazorat guruhida ham xuddi shunday pasayish kuzatildi: sistolik AQB

20 mm sim.ust. ga (150±10 dan 130±9 mm sim.ust. gacha, p<0,001), diastolik AQB 11 mm sim.ust. ga (93±6 dan 82±5 mm sim.ust. gacha, p<0,001) pasaydi. Guruhlararo farqlar statistik jihatdan ahamiyatsiz edi (p>0,05). AQB ning maqsadli darajasiga (<140/90 mm sim.ust.) erishish chastotasi asosiy guruhda 25 nafar bemorda (89,3%), nazorat guruhida esa 24 nafar bemorda (85,7%) qayd etildi (p>0,05).

**3-jadval. Gemodinamik ko'rsatkichlar o'zgarishi (M±SD)**

Ko'rsatkich	Asosiy guruh		Nazorat guruhi	
	Davolashgacha	Davolashdan keyin	Davolashgacha	Davolashdan keyin
SAQB, mm sim.ust.	152 ± 11	132 ± 8 ***#	150 ± 10	140 ± 9 **

DAQB, mm sim.ust.	94 ± 7	82 ± 6 ***#	93 ± 6	86 ± 6 **
YuQS, o'r/daq	76 ± 8	72 ± 7	75 ± 9	73 ± 8

\*Izoh: \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 – boshlang'ich darajaga nisbatan farqlarning ishonchliligi; # p<0,05 – davodan keyin guruhlar o'rtasidagi farqlarning ishonchliligi.\*

Endotelial funksiyani baholash. Dastlabki tekshiruvda barcha bemorlarda endoteliya bog'liq vazodilatatsiyaning pasayishi (EBVD<7%) qayd etildi, bu endotelial disfunktsiya mavjudligidan dalolat beradi. O'tkazilgan davolashdan so'ng asosiy guruhda EBVD ning 5,8±1,4% dan 10,2±1,8% gacha ishonchli o'sishi qayd etildi (p<0,001), bu 75,9% o'sishni tashkil etdi. Nazorat guruhida ham endotelial funksiyaning ma'lum darajada yaxshilanishi kuzatildi, ammo

asosiy guruhga nisbatan kamroq ifodalangan: EBVD 6,0±1,5% dan 7,4±1,6% gacha oshdi (p<0,05), o'sish 23,3% ni tashkil etdi. Guruhlararo taqqoslashda davolashdan keyingi EBVD ko'rsatkichi asosiy guruhda statistik jihatdan ishonchli yuqori ekanligi aniqlandi (p<0,01) (4-jadval).

**4-jadval. Endoteliya bog'liq vazodilatatsiya ko'rsatkichi dinamikasi (M±SD)**

Ko'rsatkich	Asosiy guruh		Nazorat guruhi	
	Davolashgacha	Davolashdan keyin	Davolashgacha	Davolashdan keyin
EBVD, %	5,8 ± 1,4	10,2 ± 1,8 ***#	6,0 ± 1,5	7,4 ± 1,6 *

\*Izoh: \* p<0,05; \*\*\* p<0,001 – boshlang'ich darajaga nisbatan farqlarning ishonchliligi; # p<0,01 – davodan keyin guruhlar o'rtasidagi farqlarning ishonchliligi.\*

Korrelyatsion tahlil. O'tkazilgan korrelyatsion tahlil siydik kislotasi pasayish darajasi va EBVD o'sishi o'rtasida ijobiy o'rtacha kuchdagi bog'liqlik mavjudligini ko'rsatdi (r=0,68; p<0,01). Shuningdek, sVCAM-1 darajasining pasayishi va endotelial funksiyaning yaxshilanishi o'rtasida ham kuchli ijobiy korrelyatsiya aniqlandi (r=0,71; p<0,01). Ushbu topilmalar siydik kislotasi darajasini pasaytiruvchi terapiya, endotelial yallig'lanishning kamayishi va endoteliyaning vazodilatatsion funksiyasining tiklanishi o'rtasidagi patogenetik bog'liqlikni tasdiqlaydi.

farmakologik xususiyatlari bilan izohlanadi. Febuksostat ksantinoksidazani selektiv ingibirlash orqali siydik kislotasi ishlab chiqarilishini samaraliroq kamaytiradi va oksidlovchi stressni pasaytiradi, bu esa endotelial NO sintezining yaxshilanishiga olib keladi [8, 14]. Allopurinol esa neselektiv ingibitor bo'lib, uning samaradorligi febuksostatga nisbatan pastroq [13]. Shuningdek, febuksostatning antioksidant va yallig'lanishga qarshi ta'siri allopurinoldan ustun ekanligi haqida ma'lumotlar mavjud [19].

**Muhokama:** O'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, podagra va arterial gipertenziya bilan kasallangan bemorlarda, bir xil antigipertenziv terapiya (lozartan) sharoitida, febuksostat bilan davolash allopurinolga nisbatan endotelial funksiyaning sezilarli yaxshilanishiga olib keladi. Ushbu topilmalar patogenetik jihatdan asoslangan bo'lib, giperurikemiya va arterial gipertenziyaning o'zaro bog'liq mexanizmlar orqali endotelial disfunktsiyani kuchaytirishi haqidagi zamonaviy tasavvurlarga mos keladi [8, 11]. Tadqiqot dizaynining muhim jihati shundaki, ikkala guruhda ham antigipertenziv terapiya sifatida lozartan qo'llanildi. Bu bizga endotelial funksiyadagi farqlarni aynan uratni kamaytiruvchi preparatlar (febuksostat va allopurinol) bilan bog'lash imkonini beradi, chunki antihipertenziv fon bir xil. Lozartanning o'zi ham ma'lum darajada urikozurik ta'sirga ega ekanligini hisobga olsak [15, 16], uning ikkala guruhda qo'llanilishi uning ta'sirini umumiy asosga aylantiradi va febuksostat hamda allopurinolning sof ta'sirini baholashga imkon yaratadi. Biz tomondan olingan ma'lumotlar boshqa tadqiqotchilarning natijalari bilan mos keladi. Xususan, White va hamkorlari [13] ishida febuksostat siydik kislotasi darajasini allopurinoldan samaraliroq pasaytirishi va yurak-qon tomir tizimiga ijobiy ta'sir ko'rsatishi mumkinligi ko'rsatilgan. Tanaka va boshqalar [14] tomonidan o'tkazilgan randomizatsiyalangan tadqiqotda febuksostat giperurikemiyali bemorlarda endotelial funksiyani yaxshilashi qayd etilgan. Bizning tadqiqotimizda esa ushbu ta'sir bir xil antigipertenziv fon sharoitida allopurinol bilan solishtirilgan holda o'rganildi.

Endotelial funksiyaning yaxshilanishi siydik kislotasi miqdorining pasayishi (r=0,68) va yallig'lanish markerlarining kamayishi (r=0,71) bilan kuchli korrelyatsiyalanganligi muhim ahamiyatga ega. Bu korrelyatsiyalar febuksostatning patogenetik asoslanganligini tasdiqlaydi va giperurikemiyaning endotelial disfunktsiya hamda yurak-qon tomir asoratlarning mustaqil xavf omili sifatidagi roli haqidagi zamonaviy tasavvurlarga mos keladi [20, 21]. Xususan, Feig va boshqalar [5] tomonidan ta'kidlanganidek, siydik kislotasi darajasining pasayishi bilan endotelial funksiyaning yaxshilanishi o'rtasidagi bog'liqlik yurak-qon tomir xavfini kamaytirishning muhim mexanizmi bo'lishi mumkin.

Biz tomondan aniqlangan sVCAM-1 – endotelial faollashuv va leykotsitlar adgeziyasi markerining sezilarli pasayishi alohida qiziqish uyg'otadi. Bu febuksostat nafaqat endoteliyaning vazodilatatsion funksiyasini yaxshilashi, balki tomir devorining yallig'lanish o'zgarishlarini ham kamaytirishi mumkinligidan dalolat beradi. Shunga o'xshash ma'lumotlar Lee va hamkorlari [17] tomonidan olingan bo'lib, ular uratni kamaytiruvchi terapiya fonida yallig'lanishga qarshi sitokinlar darajasining pasayishini qayd etganlar. Bizning tadqiqotimizda sVCAM-1 darajasining asosiy guruhda 60,9% ga pasayishi (nazorat guruhida 52,0%) febuksostatning endotelial yallig'lanishga ta'siri allopurinolga nisbatan sezilarli darajada kuchli ekanligini ko'rsatadi.

Olingan natijalarning klinik ahamiyati podagra va arterial gipertenziya komorbid kechgan bemorlarda yurak-qon tomir asoratlari prognozini yaxshilash imkoniyatidan iborat. Endotelial disfunktsiya aterosklerotik zararlanishning erta markeri va yurak-qon tomir asoratlarning mustaqil prediktori ekanligini hisobga olib [7, 22], uni korreksiya qilish muhim terapevtik maqsad sifatida qaralishi mumkin. Ayniqsa, ikkala guruhda ham qon bosimi bir xil darajada yaxshi nazorat qilinganligi (maqsadli darajaga erishish 85-89%) endotelial funksiyadagi farqlarni aniq uratni kamaytiruvchi terapiya bilan bog'lash imkonini beradi.

Asosiy guruhda endoteliya bog'liq vazodilatatsiyaning (EVMD) 75,9% ga yaxshilanishi nazorat guruhi ko'rsatkichlaridan (23,3%) sezilarli darajada yuqori. Bu farq febuksostat va allopurinolning

Taqqoslash uchun, nazorat guruhida allopurinol qo'llanilganda ham ijobiy o'zgarishlar kuzatilgan bo'lsa-da, ularning ifodalilik darajasi asosiy guruhga nisbatan past edi. Bu allopurinolning siydik kislotasini pasaytirish samaradorligi febuksostatga nisbatan pastroq ekanligi [13] bilan izohlanadi. Shu bilan birga, allopurinolning ksantinoksidazani ingibirlash mexanizmi orqali endotelial funksiyaga ijobiy ta'siri ham ma'lum [1, 2], ammo bu ta'sir febuksostatnikiga nisbatan kamroq ifodalangan. Tadqiqotimizning ba'zi cheklovlari mavjud. Birinchidan, nisbatan kichik tanlama hajmi (n=56) natijalarni umumlashtirish imkoniyatini cheklaydi. Ikkinchidan, kuzatish davomiyligining (24 hafta) yakuniy nuqtalarga (yurak-qon tomir asoratlari, o'lim) ta'sirini baholash uchun yetarli emasligidir. Uchinchidan, ochiq dizayn ba'zi sub'ektiv baholashlarda xatolikka olib kelishi mumkin. Olingan natijalarni tasdiqlash va uzoq muddatli natijalarni baholash uchun ko'proq bemorlar ishtirokida, uzoq kuzatish davri bilan qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi. Shunga qaramasdan, ushbu tadqiqot podagra va arterial gipertenziya komorbid kechgan bemorlarda, bir xil antigipertenziv terapiya (lozartan) sharoitida, febuksostatning allopurinoldan endotelial funksiyaga ta'siri bo'yicha ustunligini

ko'rsatgan muhim ishlardan biri bo'lib, amaliy tibbiyotda muhim ahamiyat kasb etadi.

**Xulosalar:** Podagra va arterial gipertenziya bilan kasallangan bemorlarda, bir xil antihipertenziv fon (lozartan) sharoitida, febuxostat (80 mg/kun) qo'llanilganda siydik kislotasi miqdorining 41,2% ga ishonchli pasayishi kuzatiladi ( $565 \pm 78$  dan  $332 \pm 60$  mkmol/l gacha;  $p < 0,001$ ), bu allopurinol qo'llanilgan guruhdagi pasayishdan ( $27,4\%$ ;  $558 \pm 72$  dan  $405 \pm 68$  mkmol/l gacha) sezilarli darajada yuqori ( $p < 0,05$ ). Febuxostat qo'llanilganda tizimli yallig'lanish markerlarining (CRO –  $58,2\%$  ga,  $p < 0,001$ ) va endotelial faollashuvning (sVCAM-1 –  $60,9\%$  ga,  $p < 0,001$ ) pasayish darajasi allopurinol qo'llanilgan guruhdagi o'zgarishlardan (mos ravishda  $43,3\%$  va  $52,0\%$ ) sezilarli yuqori. Bir xil antigipertenziv terapiya (lozartan) sharoitida qon bosimining pasayish

dinamikasi ikkala guruhda ham o'xshash bo'lib, maqsadli darajaga erishish chastotasi asosiy guruhda  $89,3\%$ , nazorat guruhida  $85,7\%$  ni tashkil etdi ( $p > 0,05$ ). Bu endotelial funksiyadagi farqlarni aynan uratni kamaytiruvchi preparatlar bilan bog'lash imkonini beradi. Febuxostat qo'llanilganda endotelial funksiyaning sezilarli yaxshilanishi kuzatiladi: endoteliyga bog'liq vazodilatatsiya (FMD) ko'rsatkichi  $75,9\%$  ga oshadi ( $5,8 \pm 1,4\%$  dan  $10,2 \pm 1,8\%$  gacha;  $p < 0,001$ ), bu allopurinol guruhidagi dinamikadan ( $23,3\%$ ;  $6,0 \pm 1,5\%$  dan  $7,4 \pm 1,6\%$  gacha) sezilarli darajada yuqori ( $p < 0,01$ ). Siydik kislotasi miqdorining pasayishi, yallig'lanish markerlarining kamayishi va endotelial funksiyaning yaxshilanishi o'rtasida aniqlangan kuchli korrelyatsion bog'liqliklar ( $r = 0,68-0,71$ ;  $p < 0,01$ ) podagra va arterial gipertenziya bilan kasallangan bemorlarda febuxostatni qo'llashning patogenetik asoslanganligini tasdiqlaydi.

#### Список литературы / References/Iqtiboslar:

- Dalbeth N., Gosling A.L., Gaffo A., Abhishek A. Gout // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397(10287). – P. 1843-1855.
- Richette P., Doherty M., Pascual E., et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout // *Ann Rheum Dis*. – 2020. – Vol. 79(1). – P. 31-38.
- Borghesi C., Agabiti-Rosei E., Johnson R.J., et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease // *Eur J Intern Med*. – 2020. – Vol. 80. – P. 1-11.
- Johnson R.J., Bakris G.L., Borghi C., et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop // *Am J Kidney Dis*. – 2019. – Vol. 73(6). – P. 852-865.
- Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384(11). – P. 1021-1032.
- Kanbay M., Jensen T., Solak Y., et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player // *Eur J Intern Med*. – 2021. – Vol. 89. – P. 3-11.
- Perticone F., Maio R., Tripepi G., Zoccali C. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk // *J Hypertens*. – 2020. – Vol. 38(6). – P. 1028-1036.
- Cicero A.F.G., Fogacci F., Kuwabara M., Borghi C. Therapeutic strategies for the treatment of hyperuricemia: An update // *Curr Opin Pharmacol*. – 2021. – Vol. 57. – P. 1-8.
- Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Rheum*. – 2020. – Vol. 72(5). – P. 823-831.
- Borghesi C., Cicero A.F.G. Uric acid and hypertension: a clinical review // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. – 2021. – Vol. 28(3). – P. 235-243.
- Pontremoli R., Viazzi F. Uric acid and hypertension: A clinical review // *J Nephrol*. – 2022. – Vol. 35(4). – P. 1155-1165.
- Wang Y., Li Y., Liu C., et al. Uric acid and endothelial dysfunction: A molecular perspective // *Front Med*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1125678.
- White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383(12). – P. 1152-1164.
- Tanaka A., Taguchi I., Teragawa H., et al. Febuxostat and endothelial function in patients with hyperuricemia: A randomized controlled trial // *Heart Vessels*. – 2023. – Vol. 38(2). – P. 245-254.
- Whelton A., Macdonald P.A., Chefo S., Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a post-hoc analysis of the CONFIRMS trial // *J Clin Rheumatol*. – 2021. – Vol. 27(5). – P. 188-194.
- Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y., Rodríguez L.A. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based study // *BMJ*. – 2020. – Vol. 371. – P. m4122.
- Lee J.S., Won J.Y., Park S.H., et al. Endothelial dysfunction and inflammatory markers in patients with gout // *J Rheumatol*. – 2021. – Vol. 48(4). – P. 578-585.
- Perez-Ruiz F., Herrero-Beites A.M., Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout // *Rheumatology*. – 2022. – Vol. 61(3). – P. 952-960.
- Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M.L., et al. The effect of febuxostat on cardiovascular outcomes in patients with gout: a systematic review // *Lancet Rheumatol*. – 2021. – Vol. 3(5). – P. e366-e376.
- Dehghan A., Köttgen A., Yang Q., et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145(8). – P. 589-600.
- Zhang W., Sun K., Chen Y., et al. Hyperuricemia and vascular injury: The role of oxidative stress // *Clin Cardiol*. – 2022. – Vol. 45(3). – P. 289-297.
- Park J., Shin J.H., Lee J.S., et al. Cardiovascular risk stratification in patients with gout // *J Cardiol*. – 2024. – Vol. 83(1). – P. 45-52.
- Wang H., Zhang Y., Liu X., et al. Endothelial dysfunction as a therapeutic target in gout patients // *Front Cardiovasc Med*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1189345.
- Khabibovna Y. S. Оценка Признаков Диастолической Дисфункции Правого Желудочка У Больных С Артериальной Гипертонией // *Journal of cardiorespiratory research*. – 2020. – Т. 1. – №. 2. – С. 88-92.
- Toirov, Doston Rustamovich, and Doniyor Xasanovich Berdiyev. "PODAGRA KASALLIGIDA KARDIOGEMODINAMIK BUZILISHLAR O'ZIGA XOSLIGI." *Scientific progress* 2.3 (2021): 775-784.
- Khabibovna Y. S., Abdukodirovna A. S. Changes in the diastolic function of the right ventricle in arterial hypertension. – 2021.
- Tairov, Doston Rustamovich, and Doniyor Hasan O'G'li Berdiyev. "Podagra kasalligida giperurikemiyani bartaraf qilishning medikamentoz va nomedikamentoz usullari." *Science and Education* 4.5 (2023): 173-182.

**Вохидов Ж. Ж.**

Ассистент кафедры внутренних болезней №3,  
Самаркандский государственный медицинский университет,  
Самарканд, Узбекистан

**Рўзманова Г.И.**

Магистрант 3 курса по направлению «Внутренние болезни»,  
Самаркандский государственный медицинский университет,  
Самарканд, Узбекистан

## ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: МНОГОГРАННЫЕ КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ИНТЕГРИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

**For citation:** Vokhidov J.J., Ruzmanova G.I. CARDIOVASCULAR DISEASE IN PSORIATIC ARTHRITIS: MULTIDIMENSIONAL COMORBIDITIES AND AN INTEGRATED TREATMENT APPROACH. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/6>

### АННОТАЦИЯ

Псориатический артрит (ПсА) — это хроническое системное воспалительное заболевание. За последнее десятилетие контроль проявлений заболевания суставов и кожи значительно улучшился благодаря появлению целевых терапий. Тем не менее, ПсА часто сопровождается метаболическими нарушениями, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и депрессией. Эти состояния часто остаются недооцененными или недостаточно лечатся, что приводит к значительной заболеваемости и даже смертности. ПсА предрасполагает пациентов к данным коморбидностям через ряд механизмов и их сложное взаимодействие, включая хронически избыточную экспрессию воспалительных цитокинов, высокий уровень традиционных факторов риска ССЗ, влияние фармакотерапии и значительное психологическое бремя. В данной статье рассматриваются эпидемиология, патофизиология и методы оценки ССЗ у пациентов с ПсА. В заключение представлен мультидисциплинарный подход к ведению этого многогранного заболевания.

**Ключевые слова:** Псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания, хроническое воспаление, факторы риска

**Vokhidov J.J.**

Assistant of the Department of Internal Medicine No. 3,  
Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan

**Ruzmanova G.I.**

3rd-year Master's Resident in Internal Medicine,  
Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan

## CARDIOVASCULAR DISEASE IN PSORIATIC ARTHRITIS: MULTIDIMENSIONAL COMORBIDITIES AND AN INTEGRATED TREATMENT APPROACH

### ANNOTATION

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic systemic inflammatory disease. Over the past decade, the advent of targeted therapies has significantly improved the control of joint and skin manifestations. However, PsA is frequently associated with metabolic disorders, cardiovascular disease (CVD), and depression. These comorbidities are often underrecognized or undertreated, leading to substantial morbidity and even mortality.

PsA predisposes patients to these important comorbid conditions through multiple mechanisms and their complex interactions, including chronically overexpressed inflammatory cytokines, a high prevalence of traditional CVD risk factors, pharmacotherapy effects, and significant psychological burden. This article reviews the epidemiology, pathophysiology, and assessment of CVD in patients with PsA. Finally, a multidisciplinary approach to the management of this multifaceted disease is presented.

**Keywords:** Psoriatic arthritis, Cardiovascular disease, Chronic inflammation, Risk factors

**Vohidov J.J.**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti,  
Ichki kasalliklar №3 kafedrası assistenti,  
Samarqand, O'zbekiston

**Ro'zmanova G. I.**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti,

**PSORIATIK ARTRITDA YURAK-QON TOMIR KASALLIKLARI: KO'P QIRRALI QO'SHMA KASALLIKLAR VA INTEGRATSIYALASHGAN DAVOLASH YONDASHUVI****ANNOTATSIYA**

Psoriatik artrit (PsA) — bu surunkali tizimli yallig'lanish kasalligi. So'nggi o'n yillikda maqsadli terapiyalar paydo bo'lishi bilan bo'g'im va teri belgilarini nazorat qilish sezilarli darajada yaxshilandi. Shunga qaramay, PsA ko'pincha metabolik kasalliklar, yurak-qon tomir kasalliklari (YQTK) va depressiya bilan birga kechadi. Ular ko'pincha e'tibordan chetda qoladi yoki yetarlicha davolanmaydi, bu esa sezilarli kasallik va hatto o'limga olib keladi. PsA bemorlarni ushbu muhim qo'shma kasalliklarga bir qator mexanizmlar va ularning murakkab o'zaro ta'sirlari orqali moyil qiladi, jumladan: surunkali ortiqcha ifodalangan yallig'lanish sitokinlari, an'anaviy YQTK xavf omillarining yuqori tarqalishi, dorilar ta'siri va sezilarli psixologik yuk. Ushbu maqolada PsA bilan og'rigan bemorlarda YQTK epidemiologiyasi, patofiziologiyasi va baholash usullari ko'rib chiqiladi. Nihoyat, ushbu ko'p qirrali kasallikni boshqarishda ko'p tarmoqli yondashuv taqdim etiladi.

**Kalit so'zlar:** Psoriatik artrit, Yurak-qon tomir kasalliklari, Surunkali yallig'lanish, Risk omillari.

**Kirish**

Psoriatik artrit (PsA) — bu surunkali yallig'lanish kasalligi. Teri va bo'g'im belgilaridan tashqari, tizimli yallig'lanish, metabolik buzilishlar va psixologik yukning murakkab o'zaro ta'siri natijasida sezilarli nogironlik, hayot sifatining pasayishi, kasalliklarning ko'payishi va hatto o'limga olib keladi. Yurak-qon tomir kasalliklari (YQTK) PsAdagi eng muhim qo'shma kasalliklardan biridir. Ushbu qo'shma kasalliklar bemorlarning klinik natijalari va ularni boshqarish jarayoniga ta'sir qilishi mumkinligi sababli, PsA bilan og'rigan bemorlarni parvarish qilayotgan barcha tibbiy xodimlar tomonidan ularning aniqlanishi va davolanishi juda muhimdir.

Ushbu maqolada PsA bilan bog'liq YQTK oid dalillar taqdim etiladi va muhokama qilinadi, bunda kasallikning ko'p qirrali tabiati alohida e'tiborga olinadi.

**Ishemik yurak kasalligi, serebrovaskulyar kasallik va periferik qon tomir kasalligi**

2023 yilda olib borilgan dastlabki meta-tahlil, PsA bilan og'rigan 4812 bemorni uchta tadqiqotdan o'z ichiga olgan, ishemik yurak kasalligi (IYuK), bosh miya qon tomirlari va periferik qon tomir kasalliklari (PQTK) kabi yurak-qon tomir kasalliklarining sog'lom nazorat guruhlariga nisbatan oshganligini aniqladi [1]. 2017 yilda 11 ta kuzatuvchi tadqiqotni o'z ichiga olgan keyingi meta-tahlilda, 32 973 PsA bemorida IYuK va bosh miya qon tomirlari kasalliklari mos ravishda 43% (95% ishonch oralig'i [CI] 1,24–1,66) va 22% (95% CI 1,05–1,41) oshganligi qayd etildi, ammo tahlillarda sezilarli geterogenlik mavjud edi [2]. Yaqinda Isroilda PsA bilan og'rigan 3161 bemorni o'z ichiga olgan aholiga asoslangan tadqiqot, YuQK xavf omillarini hisobga olgandan so'ng, IYuK (odds nisbati [OR] = 1,3, 95% CI 1,17–1,46) va PQTK (OR = 1,28, 95% CI 1,06–1,53) nazorat guruhiga nisbatan oshganligini aniqladi, biroq bosh miya insult (BMI) prevalensidagi nisbiy oshish statistika jihatdan ahamiyatli bo'lmagan [3]. Natijalardagi farqlar tadqiqot dizayni bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Kesim tadqiqotlari odatda kichikroq bo'lib, yetarli statistik quvvatga ega bo'lmashligi mumkin. Yana bir ehtimoliy sabab – PsA va YuQK o'rtasidagi bog'liqlikning nisbatan zaifligi.

**Asosiy salbiy yurak-qon tomir hodisalari**

Yurak-qon tomir kasalliklari natijalarini tavsiflovchi epidemiologik ma'lumotlar ko'pincha asosiy salbiy yurak-qon tomir hodisalari sifatida beriladi: bu o'leov infarkt miokardi (IM), bosh miya insulti va yurak-qon tomir o'limini o'z ichiga oladi. 2011 yilda Daniyada o'tkazilgan milliy tadqiqoti, PsA bilan og'rigan bemorlarda MACE ko'rsatkichlari umumiy aholiga nisbatan yuqoriligini aniqladi (moslashtirilgan nisbati 1,79, 95% CI 1,31–2,45), bu og'ir psoriaz yoki qandli diabetga o'xshash edi [4]. 2015 yilda Buyuk Britaniyada olib borilgan aholiga asoslangan uzoq muddatli tadqiqotida, DMARD (kasallikni o'zgartiruvchi antirevmatik dorilar) buyurilmagan PsA bemorlarida YuQTK xavfi umumiy aholiga nisbatan oshganligi ko'rsatildi (moslashtirilgan HR 1,24, 95% CI 1,03–1,49) [5]. DMARD qabul qilgan bemorlar uchun ko'rsatkich shunga o'xshash bo'lsa-da, natija statistika jihatdan ahamiyatli emas edi (moslashtirilgan HR 1,17, 95% CI 0,95–1,46), bu kichik namuna hajmi, sog'lom foydalanuvchi effekti yoki DMARDlarning aterosklerozga ta'siri bilan izohlanishi mumkin. YuQTK xavfining oshishi ko'proq infarkt tufayli bo'lishi ehtimoli yuqori.

PsA ikkita tadqiqotida IM xavfining oshishi bilan bog'langan: biri Shvetsiya milliy reyestridan, ikkinchisi Toronto Universitetidan olingan ma'lumotlarga asoslangan [6,7]. Biroq, PsA bosh miya insulti xavfini oshirish bilan bog'liqligi doimiy emas. Shvetsiya tadqiqotida yosh va jinsga moslashtirilgan insult xavfi sezilarli darajada oshgan (1,34, 95% CI 1,22–1,48), ammo Kanadadagi bemorlarda YuQTK va PsA o'rtasida statistika jihatdan ahamiyatli bog'liqlik aniqlanmadi (0,91, 95% CI 0,34–2,43).

Yaqinda nashr etilgan yana ikki tadqiqot MACE bo'yicha qarama-qarshi natijalarni berdi [8,9]. Lauper va boshq. Shveysariya milliy reyestridan olingan 805 PsA bemorni o'rganib, RA (revmatoid artrit) aholisi bilan solishtirganda MACE moslashtirilgan indeks nisbati o'xshashligini aniqladi (0,56, 95% CI 0,27–1,14) [8]. Boshqa tomondan, Cooksey va boshq. Uels umumiy amaliyot ma'lumotlar bazasidan PsA bemorlarini sog'lom aholi bilan solishtirganda MACE indeksida sezilarli farq topilmadi (HR 1,5, 95% CI 0,9–2,5), RA ayol bemorlarda esa oshgan (HR 1,3; 95% CI 1,0–1,7) [9]. Kuzatuv tadqiqotlaridan olingan ma'lumotlar sabab-natija bog'liqligini isbotlamasa-da, PsA bilan bog'liq YuQTK natijalarining salbiy ta'siri oshgani ta'kidlanadi.

**Subklinik ateroskleroz**

Karotid plakcha yoki karotid intima qalinligi (CIMT) aterosklerozning belgisi sifatida qaraladi va YuQT surrogati sifatida xizmat qiladi. Bir tadqiqotda uchinchi darajali akademik tibbiyot markazidagi 87 PsA bemorning 39% (34/87) da ultratovush orqali karotid plaka aniqlangan [10]. Bir holat-boshqaruv tadqiqotida, sog'lom nazorat guruhining 95 foizdan yuqori o'rtacha CIMT subklinik karotid ateroskleroz sifatida belgilangan bo'lib, PsA bemorlarida yosh va jinsga mos sog'lom nazorat bilan solishtirganda ko'proq tarqalganligi aniqlangan (37% ga 5% ga nisbatan) [11]. Boshqa tomondan, koronar kompyuter tomografiya angiografiyasi (CCTA) bilan baholaganda, IYuK alomatlari bo'lmagan PsA bemorlarining 76% da, nazorat guruhining esa 44% da koronar plakcha aniqlangan ( $p = 0,001$ ) [12]. Yana bir tadqiqotda yurak alomatlari bo'lmagan sub'ektlarda umumiy plakchalar (60%/35%), aralash plakchalar (MP) (22%/8%), kalsiysiz plakcha (NCP) (43%/22%) va MP/NCP kombinatsiyasi (51%/26%) PsA bemorlarida nazoratga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lgan [13].

**Yurak-qon tomir kasalliklari****An'anaviy yurak-qon tomir xavf omillari**

PsA bilan og'rigan bemorlarda insulin qarshiligi yuqori tarqalganligi aniqlangan (16%), bu esa yuqori yallig'lanish yukiga bog'liq deb hisoblanadi. Insulin qarshiligi esa endotelial hujayra disfunktsiyasiga olib keladi, bu esa ateroskleroz rivojlanishiga va oxir-oqibat miokard infarkti yoki insult kabi organ zararlanishiga sabab bo'ladi [18,19]. Ushbu jarayonlar zanjiri "psoriaz marshi" deb ataladi. Bir qator tadqiqotlarda PsA bemorlarida diabet kasalligining yuqori tarqalishi va yuzaga kelishi aniqlangan, bu, ehtimol, sog'lom bo'lmagan turmush tarzi, insulin qarshiligi va psoriaz hamda diabetga moyillik uchun umumiy genetik lokuslarga bog'liq [10,11].

Shuningdek, PsA bemorlarida dislipidemiya va semizlikning tarqalishi nazorat guruhiga nisbatan yuqori ekani qayd etilgan [2,3]. Asosiy lipid buzilishlari sifatida yuqori zichlikli lipoprotein (HDL)-xolesterol darajasi pastligi va triglitseridlar darajasi yuqoriligi aniqlangan, garchi "lipid paradoksi" mavjud bo'lib, faol kasallik paytida

umumiy xolesterol (TC) va past zichlikli lipoprotein (LDL)-xolesterol darajasi past bo'lishi kuzatiladi [4,5].

Semizlik PsA sababchisi yoki natijasi bo'lishi mumkin, yoki ikkalasi ham. Ma'lumotlar semizlikni yog' to'qimalarining endokrin va metabolik faoliyati tufayli proyallig'lanish holati sifatida tushunishni qo'llab-quvvatlaydi. Shu bilan birga, PsA bemorlarining teri va bo'g'im kasalliklari estetik, psixologik va jismoniy to'siqlar sifatida jismoniy faollikni cheklashi mumkin [6]. Ehtimol, PsA bemorlarida metabolik sindromning tarqalishi (23,5% dan 58,1% gacha) umumiy aholiga va hatto RA (revmatoid artrit) bemorlariga nisbatan yuqori [7]. Mexanizm jihatdan, psoriatik kasallik, semizlik, 2-toifa diabet va insulin qarshiligi umumiy proyallig'lanish sitokinlari va signal yo'llarini baham ko'radi. Xususan, TNF adipoz to'qimasida ortiqcha ifodalanadi, bu esa semizlik, diabet va surunkali yallig'lanish o'rtasidagi bog'liqlikni hosil qiladi [8]. Bundan tashqari, semizlik adipoz va periferik to'qimalarda TH17 hujayralarining ko'payishiga yordam beradi, ular psoriatik kasallik patogenezida muhim rol o'ynaydi [9] (1-rasm).

### Surunkali tizimli yallig'lanish

Yallig'lanish aterosklerotik plaka hosil bo'lishida muhim rol o'ynaydi, bu esa yuqori C-reaktiv oqsil (CRO) darajasi bo'lgan umumiy aholida YuQTK xavfi oshganligini ko'rsatadi [10]. Psoriatik kasallikda ishtirok etuvchi bir qator sitokinlar, T helper 1 (TH1) va TH17 hujayralarining faollashishi, yallig'lanish oldi sitokinlarining chiqarilishi, shuningdek, lokal va tizimli adgezion molekularining ifodalanishi orqali aterosklerozga hissa qo'shishi mumkin. E'tiborli jihati shuki, TNF darajalari, IL-17 bilan yoki undan mustaqil, PsAning asosiy sitokinlari bo'lib, endotelial disfunktsiya bilan bog'langan [11]. IL-17 ta'sirida immun hujayralar tomonidan ishlab chiqarilgan bir qator adhesion va proyallig'lanish molekulari YuQTK xavfi bilan psoriatik kasallik o'rtasidagi immunologik bog'lanish imkoniyatini ko'rsatadi [2].

Tizimli yallig'lanishning PsA bilan bog'liq YuQTK asoratlari ta'siri klinik jihatdan ham kuzatilgan. Boshlang'ich xabarda, radiografik shikastlanish qon aylanish tizimi bilan bog'liq o'limda alohida ahamiyatga ega ekanligi taklif qilingan [43]. Yaqinda Kanadada o'tkazilgan tadqiqotda ayollarda ECHT darajasi (nisbiy xavf 1,83, 95% CI 1,12–2,99) va daktilit bo'lgan barmoqlar soni (nisbiy xavf 1,20, 95% CI 1,08–1,34) an'anaviy CV xavf omillaridan mustaqil ravishda kelajakdagi MACE ni prognoz qilgan [14]. Sistematik sharh ECHTning yurak-qon tomir natijalari uchun prognoz qiymati odatda yaxshi ekanligini ko'rsatgan [15].

Yaqinda kasallikni davolamagan yangi boshlanish PsA bemorlarida CIMT va aterogen yallig'lanish markerlari, ya'ni CRO va erituvchan hujayra ichi agdezion mollikulasi, yosh va tana massasi indeksi bo'yicha mos sog'lom sub'ektlarga nisbatan oshganligi aniqlangan [6]. Bu natija PsAning nazorat qilinmagan tizimli yallig'lanishining aterosklerozni rivojlantirishdagi patogen rolini qo'llab-quvvatlaydi.

Hong Kongdagi PsA bemorlarini o'rganilgan so'nggi kohort tadqiqotida, o'rtacha deyarli 10 yillik kuzatuv davomida PsA kasallik faoliyati yuqori bo'lgan bemorlarda (DAPSA) YuQT hodisalar rivojlanish xavfi sezilarli darajada oshgani aniqlangan (HR 1,04, 95% CI 1,01–1,08), hatto YuQT xavf ballari moslashtirilgandan so'ng ham [7].

### Dori vositalarining yurak-qon tomirga ta'siri

Nonsteroid yallig'lanishga qarshi dorilar (NSAIDlar), xususan selektiv COX2 ingibitorlari, yurak-qon tomir xavfini oshirishi bilan bog'liq [8]. Ushbu xavf COX2 inhibitsiyasi orqali vositalanishi mumkin, natijada prostatsiklin konsentratsiyasi pasayadi, qon bosimi oshadi va aterosklerotik plaka barqarorligi buziladi [19]. NSAIDlar PsA bemorlarida YuQTK prognozi sifatida ko'rsatkich bo'lishi mumkinligi taklif qilingan [10]. Shu bilan birga, keyingi yirik meta-tahlil, naproksen bilan davolanish MACE xavfini oshirmasligini ko'rsatgan (nisbiy xavf 0,93, 95% CI 0,69–1,27) [11]. Biroq, PsA bemorlarida NSAIDLarning YuQT ta'sirini o'rganadigan tadqiqotlar yetarli emas.

Metotreksat haqida kuzatuvchi tadqiqotlarning meta-tahlilida, asosan RA bemorlarini o'z ichiga olgan va bir tadqiqot psoriatic artrit, bir tadqiqot esa yallig'lanishli poliartrit bilan og'rikan bemorlarni o'z ichiga olgan, metotreksat qo'llanilishi umumiy YuQTK xavfini 21% va MI xavfini 18% pasaytirishi aniqlangan [12]. Biroq, yirik randomizatsiyalangan Cardiovascular Inflammation Reduction Trial

(CIRT) tadqiqotida, past dozali metotreksat YuQTK bilan og'rikan bemorlarda YuQT hodisalar tezligini kamaytirmagan [13]. Ta'kidlash joizki, tadqiqot ishtirokchilari PsA bemorlariga nisbatan pastroq yallig'lanish darajasiga ega bo'lishi mumkin, bu CRO past serum darajasida aks etgan.

Pilot tadqiqotda PsA bemorlarida TNF inhibitori (TNFi) bilan davolanish ikki yillik kuzatuv davomida CIMTning sezilarli pasayishiga olib kelgani aniqlangan [4]. Etanercept bilan 5 yil davomida kuzatilgan PsA bemorlarida TC, HDL va LDL darajalarida ozgina o'sish kuzatilgan [15]. Shu bilan birga, apolipoprotein B/A nisbati sezilarli darajada kamaygan, bu esa YuQTK xavfining kamayganini ko'rsatishi mumkin. 2016 yilda o'tkazilgan sistematik sharhda 5 tadqiqotdan 49,795 psoriasis bemorini, PsA bilan yoki PsA holda, YuQT hodisalar natijasi sifatida o'rganilgan, TNFi foydalanuvchilarda metotreksat bilan solishtirganda sezilarli darajada past xavf qayd etilgan (nisbiy xavf 0,67, 95% CI 0,52–0,88) [6].

Keyingi randomizatsiyalangan tadqiqotda, psoriasis bemorlarida, fototerapiya bilan solishtirganda, adalimumab glykoprotein asetilatsiyasini kamaytirgan, bu esa tizimli yallig'lanish va YuQTK biomarkeri sifatida qabul qilinadi [7]. Biroq, adalimumab guruhi davolash pozitron emissiya tomografiya/kompyuter tomografiya orqali baholangan tomir yallig'lanishi (asosiy natija) o'zgarishida fototerapiya yoki plasebo bilan farq topilmagan.

IL-17ning ateroskleroz va boshqa metabolik buzilishlardagi patogen roli hisobga olinganda, anti-IL-17 terapiyasining terapevtik potensialiga yuqori umid mavjud. Haqiqatan ham, psoriasis bemorlarida anti-IL-17 davolanishi endotelial funktsiyani yaxshilash (flow-mediated dilation orqali) va koronar plaka yukini kamaytirishni ko'rsatgan [58,59]. Boshqa tomondan, anti-IL-17 yoki anti-IL-23 terapiyasining boshlanish davrida TH17 inhibitsiyasi orqali aterosklerotik plaka barqarorligining buzilishi mumkinligi mexanistik model asosida xavotir uyg'otgan.

Yaqinda Frantsiya milliy sog'liqni saqlash sug'urta ma'lumotlar bazasidan foydalanilgan holat-boshqaruv tadqiqotida, yuqori YuQT xavfga ega bemorlarda ustekinumab davolanishini boshlash va 6 oy ichida YuQT hodisalar yuz berishi o'rtasida statistika jihatdan ahamiyatli bog'liqlik aniqlangan (OR 4,17; 95% CI 1,19–14,59) [10].

Oxir-oqibat, PsA bemorlarida tofacitinib klinik sinovlaridan olingan ma'lumotlar tahlil qilingan va LDL darajasining 14% gacha oshishi aniqlangan, bu esa HDL darajasining oshishi bilan parallel bo'lgan [11]. MACE incidensiyasi past bo'lgan (0,6%) va umuman PsAning boshqa davolash usullariga o'xshash bo'lgan. Yangi b/tsDMARDlar va ularning turli mexanizmlarini PsA bemorlarida YuQTK xavfiga ta'sirini o'rganish bo'yicha tadqiqotlar davom etmoqda.

### Yurak-qon tomir kasalliklari

Xalqaro tavsiyalarga ko'ra (Evropa Revmatizmga Qarshi Ligasining PsA farmakologik terapiyalar bilan boshqarish bo'yicha tavsiyalari: 2015 yangilanishi), metabolik sindrom va yurak-qon tomir kasalliklari PsA bemorlarini boshqarishda hisobga olinishi kerak [16]. Ushbu bemorlarda yurak-qon tomir xavfini baholash kamida har 5 yilda bir marta amalga oshirilishi lozim, shunda kerak bo'lganda profilaktik davolashni boshlash mumkin. Umumiy aholida YuQT xavfini baholash uchun bir qator prognoz skorlari ishlab chiqilgan. Eng keng qo'llaniladigan Framingham risk skori (FRS), QRISK2, Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) va 10 yillik aterosklerotik YuQT kasallik xavfi algoritmi (ASCVD) hisoblanadi [17–20]. Oldingi tadqiqotlar ushbu skorlarda PsA bemorlarida YuQT hodisalar yoki subklinik ateroskleroz xavfi past baholanganligini ko'rsatgan [11,12].

EULAR da oshgan YuQT xavfini hisobga olish uchun FRS ga 1,5 ko'paytirish omilini qo'shishni tavsiya qilgan (modifikatsiyalangan FRS) [16]. Shunga qaramay, modifikatsiyalangan FRS faqat YuQTK orqali IYuKni aniqlashda yoki karotid USG o'zgarishlarini surrogat sifatida qo'llaganda o'rtacha darajada yaxshilanishni ko'rsatgan [73,74].

Aterosklerozni karotid arteriyalarida ultratovush orqali aniqlash mumkin, bu arzon, invaziv bo'lmagan va asoratsiz tekshiruvdir. Karotid ultratovush orqali asympmatik aterosklerotik plakalarni skrining qilish RA bemorlarida YuQTK xavfini baholashning bir qismi sifatida tavsiya etilgan [16]. PsA bemorlarida karotid plakchanning mavjudligi uchta YuQT risk faktori va DAPSA ni hisobga olgandan so'ng YuQT

hodosalar rivojlanishining mustaqil prognozi bo'lgan (hazard nisbati 2,35–3,42) [47].

Shuningdek, karotid plakcha progressiyasi bo'lgan bemorlarda YuQT hodisa xavfi barqaror plakcha yoki regressiyaga ega bemorlarga nisbatan ikki baravar yuqori bo'lgan. Koronar ateroskleroz oltin standart sifatida o'lganida, FRSga ko'ra, 50% dan ortiq koronar arteriya stenoziga ega bemorlarning faqat 33% to'g'ri yuqori YuQT xavfga ega deb aniqlangan; 1,5 ko'paytirish omili qo'shilganda bu ulush 56% ga oshgan [15].

Ultratovushdagi maksimal CIMT va umumiy plaka maydoni kovariantlarni moslashtirgandan so'ng sezilarli koronar stenoz bilan mustaqil bog'langan, odds nisbati mos ravishda 1,06 (95% CI 1,00–1,13) va 1,08 (95% CI 1,00–1,17) bo'lgan. FRS va CIMTning turli chegara qiymatlarini birlashtirish orqali sezgirlik yoki aniqlik yaxshilanishi mumkin.

Ushbu tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, PsA bemorlarida an'anaviy YuQT risk sklorlari orqali YuQT xavfini baholash yetarli emas, bu esa PsAda ortiqcha YuQT xavfning surunkali tizimli yallig'lanish bilan bog'liq bo'lib, ateroskleroz rivojlanishini rag'batlantiradi va oxir-oqibat YuQTK namoyon bo'lishiga olib keladi. PsA bemorlarida YuQT xavfni stratifikatsiya qilishda US parametrlarini FRS bilan birga hisobga olish maqsadga muvofiq bo'lishi mumkin.

#### **Boshqaruv: ko'p tarmoqli yondashuv**

PsAning murakkabligi, heterojenligi va ko'p kasalliklari ko'plab bemorlar uchun davolashni sezilarli darajada murakkablashtiradi. PsA og'irligi insulin qarshiligi, teri psoriazi og'irligi va boshqa aralash omillardan mustaqil ravishda metabolik sindrom bilan bog'liq [18]. Aksincha, PsA kasallik faoliyati semizlik va metabolik sindrom ta'sirida salbiy o'zgarishi mumkin. Aslida, ushbu omillar minimal kasallik faoliyatiga (MDA) erishmaslik xavfi bilan bog'liq [13,14]. Bundan tashqari, yaqinda o'tkazilgan tadqiqotda PsA bemorlarida depressiv simptomlar bo'lganlarda DAPSA ballari bo'yicha kasallik faoliyati o'rtacha yuqori darajada bo'lishi ko'proq kuzatilgan (51,7% ga nisbatan 29,3%,  $p < 0,01$ ) [15].

PsA bemorlarini boshqarishda "treat-to-target" (maqsadga muvofiq davolash) yondashuvi bilan qat'iy kasallik nazorati talab qilinadi [16]. Yaqinda o'tkazilgan istiqbolli uzunlamasina tadqiqot shuni ko'rsatdiki, davomiy minimal kasallik faoliyatiga (sMDA) erishish ultratovushda karotid plaka progressiyasini kamaytiruvchi himoya ta'siriga ega bo'lgan (OR 0,273, 95% CI 0,088–0,846) [87]. Shu tadqiqotning post-hoc tahlilida sMDA / sPASDAS past kasallik faoliyatiga (LDA) erishish, ammo davomiy DAPSA-LDA emas, subklinik aterosklerozning kamroq progresiyasi bilan bog'liq ekanligi aniqlangan [18].

DAPSAdan farqli o'laroq, MDA va PASDAS periferik artritga qo'shimcha ravishda teri va entezit domenga ham ega; shuning uchun, PsA bemorlarida YuQT xavfini minimallashtirishda ko'p o'lchovli kasallik nazorati yaxshiroq bo'lishi mumkinligi taklif etilgan. 2015 yilda psoriasis bilan yoki PsA bo'lmagan bemorlarni o'z ichiga olgan 6 tadqiqot meta-tahlili shuni ko'rsatdiki, tizimli terapiya YuQT hodisalar xavfini tizimli terapiya qilinmagan yoki mahalliy davolash qilingan bemorlarga nisbatan pasaytirgan (nisbiy xavf 0,75, 95% CI 0,69–0,91) [9].

Ruhiiy salomatlik nuqtai nazaridan, ko'pchilik biologik yoki maqsadli sintezlangan DMARDlar (b/tsDMARDs) nogironlikni va hayot sifatini yaxshilasa-da, faqat ba'zi vositalar PsAga xos QoL (hayot sifati) o'lchovlari bilan baholangan. Certolizumab pegol PsAning psixosozial yukiga davolash ta'sirini o'rganishda, plaseboga nisbatan umumiy QoL va PsAga xos QoL o'lchovlarida, shu jumladan ruhiy komponent ballarida sezilarli yaxshilanishni ko'rsatgan [10]. Boshqa anti-TNF vositasi, etanercept, 24 haftalik davolashdan so'ng depressiya tarqalishini kamaytirganligi aniqlangan (9% ga nisbatan 16%) [11].

Shvetsiya sog'liqni saqlash registrlaridan olingan RA, PsA va ankylosing spondylitis bemorlarida yaqinda o'tkazilgan tadqiqotda TNFi bilan yoki no-biologik tizimli davolash bilan davolangan bemorlar orasida antidepressantlar yoki benzodiazepin bilan bog'liq gipozlik dorilarini qo'llash o'xshash bo'lgan [12]. Bemorlar orasida har ikki dori sinfini tarqatish tezligi pasaygan, ammo umumiy populyatsiya nazoratida bunday pasayish kuzatilmagan, bu dori vositalarining psixologik simptomlarga ta'siri ehtimolini ko'rsatadi.

Ko'p kasalliklarning ahamiyati hisobga olinsa, PsA bemorlarini boshqarishda ko'p tarmoqli yondashuv eng maqbul ekanligi aniq. Mutaxassislar va xalqaro yo'riqnomalarda revmatologlar va boshqa mutaxassislar o'rtasida hamkorlikdagi boshqaruv afzal ekanligi qayd etilgan [14]. Ko'p mutaxassislar va terapevtlardan iborat, revmatolog rahbarligidagi bemor markazli integratsiyalangan parvarish modeli, keng qamrovli boshqaruv uchun eng samarali vosita hisoblanadi. Turli ixtisoslikdagi birlashtirilgan klinikalar yoki moslashtirilgan tezkor yo'naltirish yo'llari keraksiz tekshiruvlar yoki tashxis va davolash kechikishini kamaytirishi mumkin.

Garchi mustahkam yakuniy natijalar bilan dalillar yetarli bo'lmasada, dermatologiya/ revmatologiya bo'yicha ko'p tarmoqli boshqaruv konvensional konsultatsiyalarga nisbatan bemorlar qoniqishini oshirishi ko'rsatildi [14]. PsA bemorlarida YuQT xavf va depressiya yuqori ekanligi haqida bemorlar va tibbiyot xodimlarida xabardorlikni oshirish ham muhimdir. Bemorlar va sog'liqni saqlash xodimlari uchun ta'lim dasturlari ishlab chiqilishi va amalga oshirilishi lozim. Ko'pchilik poliklinikalarda shifokorlar bemor bilan muloqot va baholashda faol ishtirok etadigan hamshiralari va kotiblar kabi boshqa sog'liqni saqlash xodimlari bilan jamoaning bir qismi bo'ladi. Ular YuQT profilaktikasi va ruhiy salomatlikni qo'llab-quvvatlashda katta ahamiyatga ega.

Sog'liqni saqlash xodimlari bemorlarni baholash va davolash qarorlarini qabul qilishda psixologik kasalliklarni hisobga olishlari kerak, chunki ular og'riq qabul qilish, hayot sifati va davolash natijalariga ta'sir qilishi mumkin. Terapevtik vositalarni tanlashda alohida e'tibor qaratish zarur. Masalan, depressiya bilan og'riq bemorlarda apremilast qo'llash tavsiya etilmaydi, chunki u depressiyani kuchaytirishi mumkin [15]. Brodalumab qo'llanilishi ham xavotir uyg'otgan, chunki barcha klinik tadqiqotlarda 6 bemor o'z joniga qasd qilgan [16]. Bu FDA ni depressiya yoki o'z joniga qasd qilish fikri bo'lgan bemorlarda brodalumabdan foydalanishga qarshi "black box" ogohlantirish chiqarishga majbur qilgan.

So'nggi yillarda PsA patogenezidagi turli yallig'lanish yo'llari va uning ko'p kasalliklaridagi roli bo'yicha bilimlar sezilarli darajada oshdi. Ushbu buzilishlar bilan bog'liq yangi mexanizmlar yoki molekullar baholanishi lozim, bu dori vositalarini ishlab chiqishga olib kelishi mumkin. Shu bilan birga, ko'p harakatlarga ega mavjud dorilarni qayta ishlatish so'nggi diqqatni tortmoqda. Masalan, metformin — oddiy, arzon va xavfsiz glukozani pasaytiruvchi dori, ba'zida diabetga chalinmagan odamlarga vazn yo'qotish va glukozaga toleransini yaxshilash uchun beriladi [17].

Metformin shuningdek, diabetga chalinmagan odamlarda xolesterol va hemostatik biomarkerlar darajasini kamaytirishi ko'rsatildi [18]. Potensial YuQT himoya ta'siridan tashqari, metformin yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega bo'lib, bu 50-adenozin monofosfat-aktivlangan protein kinaza (AMPK) va mammalian target of rapamycin (mTOR) yo'llari orqali amalga oshadi [19]. Psoriasis bilan og'riq diabetga chalinmagan bemorlar orasida o'tkazilgan kichik, yagona markazli randomizatsiyalangan tadqiqotda, metformin guruhi ( $n = 21$ ) plasebo guruhiga ( $n = 23$ ) nisbatan teri kasalligi faoliyati, antropometrik o'lchovlar va lipid profilining sezilarli yaxshilanishini ko'rsatgan [20]. PsA bemorlarida metformin terapevtik ta'sirini o'rganish bo'yicha qo'shimcha tadqiqotlar zarur.

#### **Xulosa**

Ushbu maqola PsAning ikkita muhim qo'shma kasalligiga — yurak-qon tomir kasalliklari (YQTK) va depressiyaga umumiy sharh beradi. Kasallikda metabolik, yallig'lanish va psixologik omillarning murakkab, ko'p yo'nalishli o'zaro ta'siri yoritib berilgan. PsA bemorlarini boshqarishda bemor markazli, kompleks va ko'p tarmoqli yondashuvning muhimligi ta'kidlangan.

Davolashning maqsadi nafaqat bo'g'im va/yoki teri bilan bog'liq simptomlarni kamaytirish, balki kasallikning barcha yo'nalishlarini to'liq nazorat qilish orqali hayot sifati va umr davomiyligini yaxshilashdan iborat. PsA bemorlarini davolovchi tibbiyot xodimlari ushbu qo'shma kasalliklarning ahamiyatini yaxshi anglashlari zarur.

Muntazam ravishda mos skrining tekshiruvlarini o'tkazish tavsiya etiladi. PsAda YQTK bilan bog'liq turli xavf omillarining nisbiy ahamiyatini aniqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar olib borilishi zarur. Ushbu bemorlarda YQTKning rivojlanish mexanizmlarini yaxshiroq tushunish maqsadli va ko'p qirrali davolash usullarini joriy etishga,

bemor natijalarini yaxshilashga hamda ijtimoiy-iqtisodiy xarajatlarni kamaytirishga yordam beradi.

#### Список литературы/Referenes/Iqtiboslar:

1. Jamnitski A., Symmons D., Peters M.J., et al. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review // *\*Annals of the Rheumatic Diseases\**. – 2013. – Vol. 72. – P. 211–216.
2. Polachek A., Touma Z., Anderson M., et al. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies // *\*Arthritis Care & Research\**. – 2017. – Vol. 69. – P. 67–74.
3. Kibari A., Cohen A.D., Gazitt T., et al. Cardiac and cardiovascular morbidities in patients with psoriatic arthritis: a population-based case-control study // *\*Clinical Rheumatology\**. – 2019. – Vol. 38. – P. 2069–2075.
4. Ahlehoff O., Gislasen G.H., Charlot M., et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study // *\*Journal of Internal Medicine\**. – 2011. – Vol. 270. – P. 147–157.
5. Ogdie A., Yu Y., Haynes K., et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // *\*Annals of the Rheumatic Diseases\**. – 2014. – Vol. 74. – P. 326–332.
6. Gladman D.D., Ang M., Su L., et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis // *\*Annals of the Rheumatic Diseases\**. – 2009. – Vol. 68. – P. 1131–1135.
7. Bengtsson K., Forsblad-d'Elia H., Lie E., et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study // *\*Arthritis Research & Therapy\**. – 2017. – Vol. 19. – P. 102.
8. Haroon M., Gallagher P., Heffernan E., et al. High prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with disease severity // *\*The Journal of Rheumatology\**. – 2014. – Vol. 41. – P. 1357–1365.
9. Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., et al. The “psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity // *\*Experimental Dermatology\**. – 2011. – Vol. 20. – P. 303–307.
10. Coto-Segura P., Eiris-Salvado N., Gonzalez-Lara L., et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *\*British Journal of Dermatology\**. – 2013. – Vol. 169. – P. 783–793.
11. Wang H., Wang Z., Rani P.L., et al. Identification of PTPN22, ST6GAL1 and JAZF1 as psoriasis risk genes demonstrates shared pathogenesis between psoriasis and diabetes // *\*Experimental Dermatology\**. – 2017. – Vol. 26. – P. 1112–1117.
12. Labitigan M., Bahce-Altuntas A., Kremer J.M., et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis // *\*Arthritis Care & Research\**. – 2014. – Vol. 66. – P. 600–607.
13. Jafri K., Bartels C.M., Shin D., et al. Incidence and management of cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a population-based study // *\*Arthritis Care & Research\**. – 2017. – Vol. 69. – P. 51–57.
14. Gladman D., Fleischmann R., Coteur G., et al. Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis: 24-week patient-reported outcomes of a phase III multicenter study // *\*Arthritis Care & Research\**. – 2014. – Vol. 66. – P. 1085–1092.
15. Gniadecki R., Robertson D., Molta C.T., et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens // *\*Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology\**. – 2012. – Vol. 26. – P. 1436–1443.
16. Brenner P., Citarella A., Wingård L., et al. Use of antidepressants and benzodiazepine-related hypnotics before and after initiation of TNF- $\alpha$  inhibitors or non-biological systemic treatment in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis // *\*BMC Rheumatology\**. – 2020. – Vol. 4. – P. 9.



**Клеблеева Гузаль Давлятовна**

Заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии. Самаркандский государственный медицинский университет. Самарканд, Узбекистан

**Ташкенбаева Умида Алишеровна**


Заведующая кафедрой дерматовенерологии Ташкентской медицинской академии. Ташкент, Узбекистан

**Шодиккулова Гуландом Зикрияевна**

Заведующая кафедрой внутренних болезней №3 Самаркандский государственный медицинский университет. Самарканд, Узбекистан

### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ВАСКУЛИТОВ (КОЖНО-СОСУДИСТЫЕ) НА ФОНЕ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ

**For citation:** G. D. Klebleeva, U.A. Tashkenbaeva, G.Z. Shodikulova. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALLERGIC VASCULITIS (CUTANEOUS AND VASCULAR) ASSOCIATED WITH COMORBID CONDITIONS. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/7>

#### АННОТАЦИЯ

Кожно-сосудистые (аллергические) формы васкулитов заслуживают особое внимание ввиду частого сочетания с системными коморбидными состояниями, что может влиять на клиническое течение, диагностические подходы и выбор терапии. В последние годы возрастающий интерес вызывают молекулярно-биологические методы — включая транскриптомику (mRNA-анализ) — как средство более глубокого понимания патогенеза и мониторинга болезни. В настоящем обзоре представлены современные данные об распространенности, этиопатогенезе и систематизированный алгоритмический подход к диагностике васкулитов, основанный на синтезе актуальных данных научной литературы и практического опыта.

**Ключевые слова:** аллергический васкулит, сопутствующие заболевания, сосудистая система, кожа, сосудистая проницаемость.

**Guzal Davlyatovna Klebleeva**

Самарканд davlat tibbiyot universiteti dermatovenerologiya va kosmetologiya kafedrasini mudiri. Samarqand, O'zbekiston

**Umida Alisherovna Tashkenbaeva**

Toshkent tibbiyot akademiyasi dermatovenerologiya kafedrasini mudiri. Toshkent, O'zbekiston

**Gulandom Zikriyevna Shodikulova**

Самарканд davlat tibbiyot universiteti 3-son ichki kasalliklar kafedrasini mudiri. Samarqand, O'zbekiston

### КОМОРБИД ГОЛАТЛАР БИЛАН БОГ'ЛИҚ АЛЛЕРГИК ВАСКУЛИТ (ТЕРИ ВА ҚОН ТОМИР) ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШИ

#### АННОТАТСИЯ

Vaskulitning teri va qon tomir (allergik) shakllari, klinik kechish, diagnostika yondashuvlari va davolash usullariga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan tizimli komorbid holatlar bilan tez-tez bog'liqligi sababli alohida e'tiborga loyiqdir. So'nggi yillarda molekulyar biologik usullar, jumladan, transkriptomika (mRNK tahlili) kasallikning patogenezi va monitoringini yaxshiroq tushunish vositasi sifatida tobora ko'proq qiziqish uyg'otmoqda. Ushbu sharhda hozirgi ilmiy adabiyotlar va amaliy tajriba sinteziga asoslangan holda, vaskulitni tashxislashning tarqalishi, etiopatogenezi va tizimli algoritmik yondashuvi bo'yicha dolzarb ma'lumotlar keltirilgan.

**Kalit so'zlar:** allergik vaskulit, komorbidlik, qon tomir tizimi, teri, qon tomirlarining o'tkazuvchanligi.

**Guzal Davlyatovna Klebleeva**Head of the Department of Dermatovenereology  
and Cosmetology. Samarkand State  
Medical University.  
Samarkand, Uzbekistan**Umida Alisherovna Tashkenbaeva**Head of the Department of Dermatovenereology  
Tashkent Medical Academy.  
Tashkent, Uzbekistan**Gulandom Zikriyaevna Shodikulova**Head of the Department of Internal Medicine No. 3  
Samarkand State  
Medical University. Samarkand, Uzbekistan**DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALLERGIC VASCULITIS (CUTANEOUS AND VASCULAR) ASSOCIATED WITH COMORBID CONDITIONS****ANNOTATION**

Cutaneous and vascular (allergic) forms of vasculitis deserve special attention due to their frequent association with systemic comorbid conditions, which can influence the clinical course, diagnostic approaches, and treatment choices. In recent years, molecular biological methods—including transcriptomics (mRNA analysis)—have attracted increasing interest as a means of better understanding the pathogenesis and monitoring of the disease. This review presents current data on the prevalence, etiopathogenesis, and a systematic algorithmic approach to diagnosing vasculitis, based on a synthesis of current scientific literature and practical experience.

**Keywords:** allergic vasculitis, comorbidities, vascular system, skin, vascular permeability.

**Актуальность.** Кожа является одной из наиболее частых мишеней при васкулитах, при этом васкулит сосудов мелкого калибра кожи занимает ведущее место среди форм, с которыми дерматологи сталкиваются в повседневной практике. Заболевание поражает мужчин и женщин с одинаковой частотой, однако распространённость возрастает с увеличением возраста на момент постановки диагноза. Несмотря на то, что кожный васкулит может возникнуть в любом возрасте, он значительно чаще диагностируется у взрослых, чем у детей. У последних заболевание, как правило, имеет самоограничивающееся течение, а наиболее распространённой формой является IgA-васкулит.

Кожно-васкулитные формы, особенно при наличии системных заболеваний (печёночных, почечных, хронических гепатитов) демонстрируют изменённый клинический ход — более частые рецидивы, выразительную пурпуру, ухудшение микроциркуляции. Обзор по кожным васкулитам отмечает, что диагноз и прогноз зависят от присутствия системного вовлечения. Коморбидные состояния, такие как хронический гепатит или почечная болезнь, вносят дополнительный фон сосудистой дисфункции, активации свертывания, нарушенного иммунитета, что усиливает механизм васкулита. Например, хронические заболевания печени связаны с нарушением синтеза белков, дисбалансом свертывания и ангиогенеза, что может усиливать сосудистое поражение.

При этом наличие таких коморбидностей оправдывает выбор анализа маркеров микроциркуляции (VEGF, NO, Et-1) и mRNA-маркерных профилей у таких пациентов.

**Цель исследования.** Оптимизация лечения аллергических васкулитов кожи на фоне коморбидных заболеваний с учетом клинико-патогенетических особенностей их течения.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена на клинической базе кафедры дерматовенерологии и косметологии Самаркандского государственного медицинского университета — в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Исследование проводилось в период с 2023 по 2025 гг.

Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от тяжести заболевания:

- 1 группа — 14 человек (18,9%) с лёгкой степенью тяжести;
- 2 группа — 50 человек (80%) со средней степенью тяжести;
- 3 группа — 34 человека (17,6%) с тяжёлой степенью тяжести (по классификации А. А. Ильина, 1984 г.).

На основе изучения анамнеза, осмотра и лабораторных исследований был поставлен диагноз «аллергический васкулит кожи».

Клиническая симптоматика васкулита коррелирует с диаметром поражённых сосудов, что и лежит в основе его классификации. Так, язвенные дефекты, узелковые образования, атрофические рубцы с западением, очаги белой атрофии и сетчатое ливедо отражают вовлечение сосудов среднего калибра, локализованных на уровне дермогиподермального соединения. Напротив, формирование отёчных папул, бляшек, пальпируемой или непальпируемой пурпуры связано с поражением капилляров и посткапиллярных венул поверхностного или субпапиллярного сосудистого сплетения. В исследовании приняли участие три группы пациентов. В первой группе было 42,9% женщин и 57,1% мужчин. Во второй группе — 62% мужчин и 38% женщин. В третьей группе — 64,7% мужчин и 35,3% женщин (см. рис. 1).

Анализ данных о заболеваемости в зависимости от возраста демонстрирует, что васкулит чаще всего поражает молодых людей. В возрастной категории от 21 до 30 лет уровень заболеваемости составляет 37,0%. После этого показатели постепенно снижаются.

После тщательного сбора анамнеза, анализа характерных симптомов, проведения лабораторных исследований, УЗИ органов и специальных диагностических процедур был поставлен диагноз «аллергический васкулит кожи».

В рамках клинико-лабораторного обследования были выполнены стандартные и специализированные исследования, включая общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, иммунограмму и анализ состояния NO-системы.

Васкулит крупных сосудов (ВКС). Эта форма преимущественно затрагивает артерии большого калибра, чаще всего аорту и её основные ветви, хотя воспалительные изменения могут возникать и в сосудах меньшего размера. В коже и подкожной жировой клетчатке сосуды такого диаметра отсутствуют, однако, при ВКС возможно вовлечение средних и даже мелких сосудов.

К основным вариантам ВКС относят артериит Такаюсу (ТАК) и гигантоклеточный артериит (ГКА). При ТАК кожный васкулит не описан, хотя могут встречаться сопутствующие неаваскулитические дерматологические проявления [Koster M.J., Sanchez-Alvarez C.2019].

Для ГКА характерно, что кожные сосуды, как правило, не вовлекаются в патологический процесс [Stone J.H.]. Тем не менее воспаление внекожных артерий, обеспечивающих кровоснабжение кожи или слизистых оболочек, способно вызывать ишемические изменения и некроз тканей, например некроз языка при поражении язычной артерии [Obermoser G.]. Также имеются отдельные наблюдения поражения мелких артерий в подкожной клетчатке [Cuvelier C.].

Васкулит средних сосудов (ВСС). Данная группа преимущественно поражает артерии среднего калибра, хотя патологический процесс может затрагивать и сосуды другого диаметра. Так как при ВСС и при васкулите крупных сосудов возможно вовлечение мелких артерий кожи, выявление кожного артериита не является достаточным критерием для их разграничения.

К основным вариантам ВСС относят узелковый полиартериит (УПА) и болезнь Kawasaki (БК). При УПА может развиваться кожный васкулит, тогда как БК проявляется специфическим невазкулитическим поражением кожи, известным как синдром слизисто-кожных лимфатических узлов [Criado P.R., Alibaz-Oner F.].

### Распределение пациентов с аллергическими кожными васкулитами по полу и возрасту (согласно возрастной классификации ВОЗ)

Возрастная группа (ВОЗ)	Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
Молодой возраст	18–44	42	34	76
Средний возраст	45–59	78	69	147
Пожилой возраст	60–74	17	14	31
Всего	-	137	117	254

Рис. 1. Распределение обследованных больных аллергическим васкулитом кожи по полу и во возрасту

Васкулит мелких сосудов (ВМС). Эта форма преимущественно затрагивает сосуды небольшого калибра — интрапаренхиматозные артерии, артериолы, капилляры и венулы, хотя в патологический процесс могут вовлекаться и артерии или вены среднего размера. В иммунопатологической классификации СВС подразделяют на две основные группы: АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) и иммунокомплексные васкулиты [Jennette J.C.]. Оба варианта нередко проявляются поражением сосудов кожи [Ratzinger G.].

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) характеризуются как системными, так и органо-ограниченными проявлениями. По клинико-патологическим признакам они подразделяются на микроangiит полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) (1). Дополнительно классификация проводится по серологическим маркерам: ANCA-позитивные с антителами к протеиназе-3 (PR3-ANCA) или миелопероксидазе (MPO-ANCA), а также ANCA-негативные формы. Как

морфологический вариант, так и серологический тип имеют прогностическое значение.

**Результаты исследования.** Состояние пациентов со второй степенью тяжести можно охарактеризовать как среднее. Из 40 человек 20 (48%) испытывали общую слабость, все 60 (100%) — боли, а 35 (46%) — припухлость суставов. У 36 пациентов (66%) были обнаружены обильные высыпания на коже нижних конечностей, а у 20 (34%) — на коже нижних и верхних конечностей, а также на туловище. Пять человек (10%) страдали от проявлений абдоминального синдрома: боли в животе — у 5 (10%), тошнота — у 4 (8%), учащение стула — у 3 (6%). Состояние пациентов с третьей степенью тяжести было тяжёлым. Все 60 пациента (100%) отмечали слабость, 28 (82,4%) — головную боль, 19 (55,9%) — тошноту. У 3 пациентов (8,8%) наблюдалась многократная рвота с кровью, у 7 (20,6%) — «чёрный стул» (мелена), а у 5 (14,7%) — гематурия.

Из 30 пациентов у 19 (56%) был выражен суставной синдром. У 18 (52,9%) пациентов пурпура на коже имела сливной характер, а у 9 (26,5%) — некротический. Таблица 1

Абдоминальный синдром у обследованных больных

Жалобы	1 группа (n=14)		2 группа (n=50)		3 группа (n=34)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Тошнота	0	0,0	4	8,0*	19	55,9***
Учащение стула	0	0,0	5	10,0*	3	8,8
Боли в животе	1	7,1	6	12,0	34	100,0***
Многократная рвота с кровью	0	0,0	0	0,0	3	8,8
Мелена	0	0,0	0	0,0	7	20,6

Гематурия	0	0,0	0	0,0	5	14,7
-----------	---	-----	---	-----	---	------

Примечание: Различия между данными первой группы статистически значимы ( $P < 0,05$  и  $P < 0,001$ ).

Интенсивность окрашивания клеток (например, по ядерному маркеру белка Ki-67, по его рецепторам) оценивалась визуально по шкале от 0 до 3 (отрицательное, слабое, умеренное окрашивание), а процент положительно окрашенных клеток рассчитывался как значение интенсивности каждого показателя (минимум для 500 паренхимальных клеток и 500 стромальных клеток в 10 полях зрения при увеличении  $\times 400$ ).

Коэффициент экспрессии для каждого наблюдения рассчитывался по формуле [187].

$$K = (1(BP)) / 100$$

Где В — интенсивность окрашивания в точках (от 0 до 3), Р — процент окрашенных клеток при каждом значении В (от 0 до 100%).

Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ проводился в соответствии с методикой статистического анализа исследования в пакете приложений MS Office Excel 2007 и STATISTICA для Windows 10. Уровень значимости различий использовался:  $p < 0,05$ . Когда выбранные для анализа данные имели нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента, то есть изучались изменения динамики внутри групп и между популяциями. Проводился корреляционный анализ, при этом для нормальных распределений использовался коэффициент Пирсона; для распределений использовался коэффициент Спирмена.

Результаты представлены как  $M \pm m$ . Для представления результатов анализа и первичных морфологических данных широко использовались диаграммы Microsoft Office и графические возможности системы STATISTICA для Windows. Уровень значимости различий:  $p < 0,05$ . На основании результатов всех использованных комплексных критериев были сделаны четкие выводы о наличии или отсутствии достоверных различий.

Полученные в результате исследования данные были статистически проанализированы с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2010 на персональном компьютере Pentium-IV. Использовались вариационные параметры и непараметрические методы статистики, учитывающие среднее арифметическое (M), стандартные отклонения ( $\sigma$ ), стандартные ошибки (m) и относительные размеры (частота, %) изучаемых показателей. Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних значений определялась с помощью t-критерия Стьюдента, рассчитывалась вероятность ошибок (P) при проверке общего рассеяния (критерий G-Фишера) и норм распределения (по критерию избыточности). Статистическая обработка проводилась для определения среднего арифметического и стандартной ошибки полученных количественных данных, индекса надежности ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,001$ ). Статистическая значимость качественных значений рассчитывалась с использованием критерия  $\chi^2$  и z-критерия.

Анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятого метода статистического анализа вариационных рядов, а интенсивность их показателей определялась по следующему формулам: Среднее арифметическое (M):

$$M = (\sum_{i=1}^n X_i) / n$$

Где M — среднее арифметическое, n — число наблюдений в вариационном ряду; X — значение отдельных наблюдений; i — число наблюдений и стандартные ошибки ( $\pm m$ ):

$$\sigma = \sqrt{(P(1-P)) / ((n-1))} * 100$$

Где:  $\pm m$  — стандартная ошибка, P — показатель интенсивности в группах, указывающий долю числа наблюдений одного типа среди всей выборки.

$$\sigma = \sqrt{((X_1 - M)^2 + \dots + (X_n - M)^2) / (n-1)}$$

Здесь  $\sigma$  - стандартное отклонение,  $x_1$  - значение отдельных наблюдений; M - среднее арифметическое; n - количество наблюдений в ряду вариаций.

Результаты считаются достоверными, если степень согласованности по изучаемым признакам не превышает 5% ( $P < 0,05$ ).

На основании этого маркера VGFER-1 напрямую связан с факторами роста эндотелия сосудов и процессом неоангиогенеза и неоваскуляризации сосудов малого калибра в поврежденной области, а также с любыми изменениями фактора роста эндотелия сосудов и, посредством положительного индекса экспрессии, с васкуляризацией тканей и осложнениями в поврежденных областях, очаговым повреждением эндотелия сосудов и потерей эндотелиального слоя. Он был использован в нашем исследовании, поскольку является фактором, четко указывающим на природу сосудистого поражения и тромбоза. процесс.

Маркеры CD3 и CD20 в основном положительно экспрессируются за счет связывания с рецепторами на мембране T- и B-лимфоцитов, и важно знать, какие типы лимфоцитов участвуют в воспалительном процессе вокруг сосудов и в стенке сосуда, а положительная экспрессия T-лимфоцитов в периметре сосуда и субэндотелиальном слое предоставляет ценную информацию для оценки и точной характеристики роли вирусных патогенов в процессе и течении воспалительных процессов, токсико-аллергических поражений. Если патоген вторичный или первичный, положительная экспрессия, указывающая на B-лимфоциты, заставляет нас задуматься о бактериальных или грибковых инфекциях, и в нашем исследовании важно определить и оценить эффективность диагностики аспектов, связанных с этиологией повреждающего фактора.

Ki-67 также используется в качестве маркера сосудистого эндотелия, а также специфического маркера ядра стромальных клеток и любых патологических и физиологических изменений фактора пролиферации любых клеток.

**Обсуждение.** Поскольку показатели гуморального иммунитета предоставляют более детальную информацию, мы сосредоточились на изучении именно этой области.

Таким образом, проведенные исследования позволили сделать вывод, что в патогенезе нарушений иммунной системы у больных аллергическим васкулитом кожи ключевую роль играет выраженная активация гуморального звена иммунитета, которая характеризуется повышением уровней IgA и IgG, снижением ФАН и повышением ЦИК. Это указывает на то, что иммунные нарушения играют важную роль в патогенезе иммунного микротромбоваскулита и имеют свои характерные особенности, формируя специфический профиль.

**Выводы.** Для аллергических васкулитов характерна системность поражения кровеносных сосудов. Клинические и патологоанатомические данные свидетельствуют о более частом вовлечении в процесс микрососудов кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек. Если при аллергических васкулитах наблюдаются деструктивные (некротические и язвенные) изменения, то преобладает отек, аллергическая инфильтрация и фибриноидные изменения соединительнотканной основы кожи. Все это осложняется гнойной инфекцией. В пищеварительном тракте часто обнаруживаются изменения в тонком кишечнике, где на фоне аллергических инфарктов слизистой оболочки и подслизистого слоя развиваются обширные некротические и язвенные изменения. Воспалительный и деструктивный процесс могут переходить на мышечную и серозную оболочку, что приводит к перфорации кишечника, к разлитому фибринозному перитониту.

## References / Список литературы / Iqriboslar

1. Иванов О.Л. / Кожные и венерические болезни: справочник. М.: Медицина, 2007. 352 с.
2. Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Васкулиты кожи: классификация, диагностика и дифференциальная диагностика (часть 1). Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 18–27. <https://doi.org/10.25208/vdv548-2020-96-1-18-27>
3. Сорокина Е.В., Владимирова Е.В., Ахматова Н.К., Маркова Ю.А. Дифференциальная диагностика гранулематозных дерматозов без доказанной роли инфекционных агентов. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(6):19–29. <https://doi.org/10.17116/klinderma20212006119>
4. Abdelmaksoud A., Wollina U., Temiz S.A., et al. SARS-CoV-2 vaccination-induced cutaneous vasculitis: Report of two new cases and literature review. *Dermatol Ther.* 2022;35(6):e15458. <https://doi.org/10.1111/dth.15458> Add to Citavi project by DOI 10.1111/dth.15458
5. Al Dhafiri M., Syed H.A., Kaliyadan F. Granuloma Faciale. [Updated 2025 Aug 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539832/>
6. Alibaz-Oner F., Koster M.J., Crowson C.S., Makol A., Ytterberg S.R., Salvarani C., et al. The clinical spectrum of Medium-sized Vessel Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016.
7. Alpsyoy E. Cutaneous vasculitis; An algorithmic approach to diagnosis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 21;9:1012554. doi: 10.3389/fmed.2022.1012554
8. Arora A., Wetter D.A., Gonzalez-Santiago T.M., Davis M.D., Lohse C.M. Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* (2014) 89:1515–24. 10.1016/j.mayocp.2014.04.01
9. Avallone G., Quaglino P., Cavallo F., Rocuzzo G., Ribero S., Zalaudek I, et al. SARS-CoV-2 545 vaccine-related cutaneous manifestations: a systematic review. *Int J Dermatol.* (2022) 9:10. 10.1111/ijd.16063
10. Au W.Y., Kwok J.S., Chu K.M., Ma E.S. Life-threatening cryoglobulinemia in HCV-negative Southern Chinese and a novel association with structural aortic abnormalities. *Annals of hematology.* 2005;84(2):95-8.
11. Audemard-Verger A., Pillebout E., Baldolli A., Gouellec N.L., Augusto J.F., Jourde-Chiche N., et al. Impact of aging on phenotype and prognosis in IgA vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. (2021) 60:4245–51. 10.1093/rheumatology/keaa921
12. Braverman I.M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation.* 1997;4(3):329-40. <https://doi.org/10.3109/10739689709146797> Add to Citavi project by DOI 10.3109/10739689709146797
13. Bonnet U., Selle C., Isbruch K., Isbruch K. Recurrent Purpura Due to Alcohol-Related Schamberg's Disease and Its Association with Serum Immunoglobulins: A Longitudinal Observation of a Heavy Drinker. *J. Med. Case Rep.* 2016;10:301. doi: 10.1186/s13256-016-1065-6.
14. Caproni M., Verdelli A. An update on the nomenclature for cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* (2019) 31:46–52. 10.1097/BOR.0000000000000563
15. Carlson J.A., Mihm M.C., Jr., LeBoit P.E. Cutaneous lymphocytic vasculitis: a definition, a review, and a proposed classification. *Semin Diagn Pathol.* 1996;13(1):72-90.
16. Cassisa A., Cima L. Cutaneous vasculitis: insights into pathogenesis and histopathological features. *Pathologica.* 2024 Apr;116(2):119-133. doi: 10.32074/1591-951X-985
17. Chen K.R. Skin involvement in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:676-82.

**Мирзаев О.В.**

К.м.н., доцент кафедры «Внутренние болезни №3»  
Самаркандский государственный медицинский университет,  
Самарканд, Узбекистан

**Нурмаматов Ж.Х.**

Резидент магистратуры 1-го года обучения кафедры «Внутренние болезни №3»  
Самаркандский государственный медицинский университет,  
Самарканд, Узбекистан

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У УЗБЕКСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

**For citation:** O.V.Mirzaev, J.X.Nurmamatov. PREVALENCE AND CLINICAL - GENETIC FEATURES OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN THE UZBEK POPULATION. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/8>

#### АННОТАЦИЯ

Дисплазия соединительной ткани - это вопрос, требующий внимания специалистов различных дисциплин (педиатров, интернистов, ревматологов, кардиологов, травматологов и ортопедов, гастроэнтерологов, неврологов, клинических генетиков, а также врачей общей практики). Морфологические изменения, наблюдаемые при клиническом осмотре пациентов, характеризуются разнообразными клиническими проявлениями: от доброкачественных субклинических форм до многоорганных и многосистемных патологий с прогрессирующим течением, основанных на дефектах структуры коллагена, приводящих к изменениям фиброзных структур и основного вещества соединительной ткани, вызывающих структурные и функциональные нарушения всех органов. Генетический аспект заболевания имеет особое значение для определения степени тяжести данной патологии, особенно у узбекской популяции. Следует отметить, что такая проблема в узбекской популяции изучена недостаточно, а имеющиеся данные фрагментарны и не имеют актуальности.

**Ключевые слова:** Соединительная ткань, дисплазия, гены COL1A1, MMP12, узбекская популяция, Гипермобильность, Кифосколиоз, Сколиоз.

**Mirzayev O.V.**

PhD, Associate Professor  
of the Department of Internal Medicine №3  
Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan

**Nurmamatov J.Kh.**

1st-year Master's Resident  
of the Department of Internal Medicine №3  
Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan

### PREVALENCE AND CLINICAL - GENETIC FEATURES OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN THE UZBEK POPULATION

#### ANNOTATION

Connective tissue dysplasia is an issue that requires the attention of specialists from various disciplines (paediatricians, internists, rheumatologists, cardiologists, traumatologists and orthopaedists, gastroenterologists, neurologists, clinical geneticists, as well as general practitioners). The morphological changes observed in the clinical examination of patients are characterised by a variety of clinical manifestations: from benign subclinical forms to multi-organ and multi-system pathologies with a progressive course, based on defects in collagen structure, which lead to changes in fibrous structures and connective tissue basic substance, causing structural and functional disorders of all organs. The genetic aspect of the disease is of particular relevance, in order to determine the burden of this pathology, especially in the Uzbek population. It should be noted that such a problem in the Uzbek population has been insufficiently studied, and the available data are fragmented and irrelevant.

**Keywords:** Connective tissue, dysplasia, COL1A1, MMP12 genes, Uzbek population, Hypermobility, Kyphoscoliosis, Scoliosis.

Mirzayev O.V.

3-son ichki kasalliklar kafedrasida dotsenti, t.f.n.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti,

Samarqand, O'zbekiston

Nurmamatov J.X.

3-son ichki kasalliklar kafedrasida 1-bosqich magistr rezidenti

Samarqand davlat tibbiyot universiteti,

Samarqand, O'zbekiston

## O'ZBEK POPULYATSIYASIDA BIRIKTIRUVCHI TO'QIMA DISPLAZIYASINING TARQALISHI VA KLINIK-GENETIK XUSUSIYATLARI.

### ANNOTATSIYA

Biriktiruvchi to'qima displaziyasi turli soha mutaxassislari (pediatrlar, internistlar, revmatologlar, kardiologlar, travmatologlar va ortopedlar, gastroenterologlar, nevrologlar, klinik genetiklar, shuningdek, umumiy amaliyot shifokorlari) e'tiborini talab qiladigan masaladir. Bemorlarni klinik ko'rikdan o'tkazishda kuzatiladigan morfologik o'zgarishlar turli xil klinik ko'rinishlar bilan tavsiflanadi: barcha a'zolarining strukturaviy va funksional buzilishlarini keltirib chiqaradigan fibroz tuzilmalar va biriktiruvchi to'qima asosiy moddasining o'zgarishiga olib keladigan kollagen tuzilishining nuqsonlariga asoslangan progressiv kechish bilan yaxshi sifatli subklinik shakllardan tortib, ko'p a'zoli va ko'p tizimli patologiyalargacha. Kasallikning genetik jihati, ayniqsa, o'zbek populyatsiyasida ushbu patologiyaning og'irlik darajasini aniqlash uchun alohida ahamiyatga ega. Ta'kidlash joizki, o'zbek populyatsiyasida bunday muammo yetarlicha o'rganilmagan, mavjud ma'lumotlar esa fragmentar va dolzarb emas.

**Kalit so'zlar:** Biriktiruvchi to'qima, displaziya, COL1A1, MMP12 genlari, o'zbek populyatsiyasi, Gipermobillik, Kifoskolioz, Skolioz.

Connective tissue dysplasia is a hereditary connective tissue disorder of a multifactorial nature, united into different syndromes and phenotypes by the commonality of external and visceral features. According to recent research, CTD is not a syndrome or disease, but a pathological condition caused by a genetic disorder of connective tissue formation during the embryonic or postnatal periods. In total, it significantly reduces patients' quality of life and affects the course of other pathologies, resulting in an unfavourable prognosis for patients.

Mutations in genes responsible for the synthesis and formation of the spatial structure of collagen and the formation of intercellular matrix components, or enzyme genes that take part in processes of fibroblastogenesis, play a leading role in the development of CTD. A large group of CTD genes has now been deciphered. Most of them are mainly monogenes and involve mutations in the genes responsible for the synthesis of extracellular matrix proteins (collagens of various types, fibrillin, tenascin), growth factor receptor genes, particularly fibroblast growth factor (TGF- $\beta$ ) and MMP. Based on known monogenic defects of the extracellular matrix, these pathological changes could be inherited predominantly with autosomal dominant or autosomal recessive types of inheritance.

The purpose of the study was to assess the incidence and clinical and diagnostic aspects of connective tissue dysplasia in the Uzbek population in order to optimise early diagnosis of the disease.

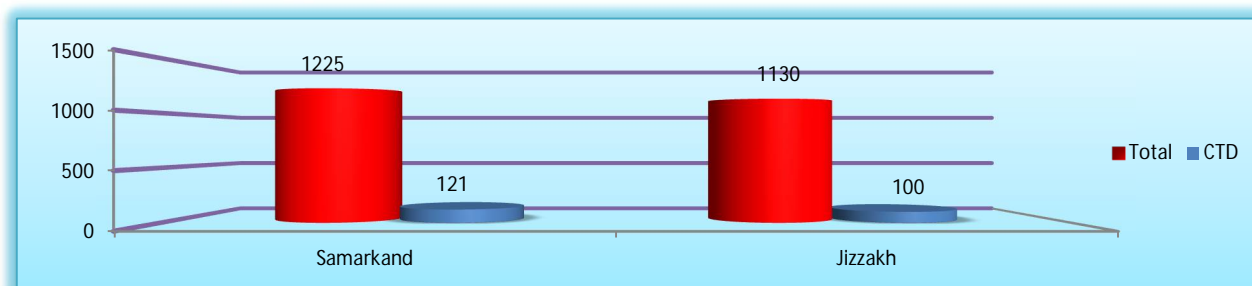
A total of 221 persons with signs of CTD, including 90 (40.7%) male and 131 (59.3%) female, aged 18 to 44 years, were included in a population-based study. Diagnosis was based on T.I. Kadurina classification. The control for the compared data was 40 relatively healthy subjects (20.1 $\pm$ 1.3), who gave informative verbal consent. The group of examination did not include persons with concomitant pathology as the result of careful study of anamnesis and instrumental examination, in particular persons with cardiovascular diseases, rheumatism, chronic liver, kidney, lung pathologies.

Blood was taken from the ulnar vein in the morning on an empty stomach for serum isolation and Mg<sup>2+</sup> ions (in mmol/L) were determined on AF-610-A atomic absorption spectrophotometer (LTD, China), nitric oxide concentration ( $\mu$ mol/L) was measured for the main stable metabolites -NO<sub>2</sub>- and -NO<sub>3</sub>-. Endothelial and inducible NO synthase (eNOS and iNOS), peroxynitrite (ONO<sub>2</sub>-), endothelin-1 (ET-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors - VEGFR-2 were detected using automatic universal reader with AT-858 enzyme immunoassay analyzer (LTD, China). Standard ELISA solid state ELISA kits from Human (Austria) were used as well as HLA titers, class II typing was conducted using the DNA amplification method and COL1A1 and MMP12 genes were identified by PCR.

The obtained data were statistically processed on Microsoft Windows using Microsoft Excel-2013 and Statistica 8 software packages. The data are presented as M $\pm$ m. Significance of differences was determined by Student's t-criterion and considered significant at P<0.05.

All clinical trials were conducted during the period 2019-2022 on the basis of Samarkand City Medical Association, Samarkand State Medical University Multiprofile Hospital and Sharof Rashidov District Medical Association of Jizzakh region. A total of 221 patients were under observation, in particular 90 (40.7%) male and 131 (59.3%) female, aged under 20 years about 6.8%, 19-32 years - 63.8%, 33 and above - 29.4%, respectively.

In Samarkand and Jizzakh regions we surveyed 2355 local residents, among whom 221 patients with CTD signs were identified. An analysis of the incidence of CTD in patients in Samarkand and Jizzakh showed no significant difference, with an average incidence of about 9% in both regions, particularly 9.9% in Samarkand and 8.8% in Jizzakh, respectively (Figure 1).



**Figure 1. Incidence of CTD in the mentioned regions.**

Patients were divided into 3 groups according to the severity of the disease:

Group 1 - mild course 96 patients (up to 3 signs of CTD)

Group 2 - moderate course 90 patients (up to 4-5 signs of CTD)

Group 3 - severe course 35 patients (more than 6 signs of CTD).  
The distribution of patients according to age and sex is shown in Table 1.

Table 1

Age, years	Women		Men		$\chi^2$	P
	abs.	%	abs.	%		
Up to 18	9	4,1	6	2,7	0,48	>0,05
19-32	82	37,1	58	26,2	0,04	>0,05
Over 33	40	18,1	26	11,8	0,11	>0,05
Total	131	59,3	90	40,7	2,30	>0,05

The study showed that the gender distribution of male and female patients was approximately the same, with only a slight predominance of women. We also found that the disease was more prevalent in the 19-32 age group (63.8%).

Weight and height parameters and BMI differed in the studied groups of patients, as their weight, height depended on the age of the patients. Anthropometric and phenotypic characteristics of the studied

patients showed an average chest circumference of  $85.46 \pm 7.25$  cm, epigastric angle (in degrees) of  $86.39 \pm 8.54$ , foot length as a function of height of  $0.149 \pm 0.08$ , foot arch height of  $7.65 \pm 1.15$  cm, respectively.

We were interested in examining the frequency of external and internal phenes in the patients of the compared groups. The incidence of musculoskeletal phenes is presented in Table 2.

Table 2

Phenes		1 <sup>st</sup> group, n=96	2 <sup>nd</sup> group, n=90	3 <sup>rd</sup> group, n=35
Scoliosis (grades I and II)		39,6%	32,2%	34,3%
Kyphoscoliosis (grades I and II)		1,04%	11,11%	31,4%
Hyperlordosis		0%	8,89%	14,3%
Hypermobility of the joints	I	57,3%	48,9%	51,4%
	II	15,6%	22,2%	20%
	III	14,6%	21,1%	17,2%
	IV	3,13%	7,8%	11,4%
Flat feet	$\Sigma$ of groups	17,65%	22,2%	22,9%
	Transverse	6,25%	6,6%	8,6%
	Longitudinal	11,4%	15,6%	14,3%
Chest deformities		28,13%	31,1%	48,6%

One of the main manifestations of CTD are spinal deformities. Analysis of the incidence of bone and skeletal phenes in comparison groups revealed the formation of scoliosis of 1st and 2nd degree in Group 1 and 2 in 39.6% and 32.2%, kyphoscoliosis of 1st and 2nd degree in 1.04% and 11.11%, and hyperlordosis in 0% and 8.89% of patients, respectively. Patients of group 3 had scoliosis of 1st and 2nd degree in 34.29% cases, kyphoscoliosis of 1st and 2nd degree - in 31.42%, and hyperlordosis - in 14.3%. As can be seen from the above data, spinal deformities in the form of scoliosis of grade 1 and 2 were more frequent in group 1, in contrast complex deformities were detected in group 3, indicating a severe course of the disease.

Joint changes in people with CTD are manifested by flat feet and hypermobility.

Hypermobility of varying severity was detected in all examined patients of the second and third groups, and only 1/10 of patients in the first group did not have this pathology. Thus, if hypermobility of 1st, 2nd, 3rd and 4th degree joints was detected in 57.3%, 15.6%, 14.6% and 3.13% of the patients in Group 1, in Group 2 patients - 48.9%, 22.2%, 21.1% and 7.8%, and in Group 3 patients - 51.4%, 20%, 17.4% and 11.4% of the examined patients. It is remarkable that all three groups demonstrated a similar decreasing trend in the proportion of patients according to the severity of this phen. Also noteworthy is the relatively narrow distribution of the number of patients with the second and third degrees of hypermobility, which may require revision of the criteria for differentiating the stages of hypermobility.

According to the data, the incidence of flat feet in groups 1, 2 and 3 was 17.1%, 22.2%, 22.9%, respectively. At the same time transverse flatfoot was detected in 6.25%, 6.6% and 8.6% of patients, longitudinal

flatfoot in 11.4%, 15.6% and 14.3% of the examined persons. The differences between the groups were statistically insignificant. Analysis of the incidence of flat feet showed no significant difference in the comparison groups.

An analysis of the frequency of chest deformities in Group 1 patients showed their presence in 28.13% of cases. In group 2, 31.1% of patients had this group of pathological changes, while in group 3, 48.6% of patients suffered from chest deformities, which was statistically significantly higher than in group 1 ( $P < 0.05$ ). Assessment of the thorax showed that keel-shaped (pectus carinatum) and funnel-shaped (pectus excavatum) forms of the thorax deformity were more common among the examined patients, with no significant difference in the groups.

Based on the above data, it can be assumed that patients with CTD have different clinical variants of musculoskeletal lesions, which in turn complicate the diagnosis and choice of treatment tactics for general practitioners and therapists.

Analysis of the occurrence of internal phenes in patients with CTD showed that ocular manifestations of the disease were characterised by the development of various degrees of myopia, which occurred in almost 1/3 of patients in all compared groups. However, the degree of myopia clearly coincided with the severity of the disease. Thus, the first degree of myopia was detected in 23 (23.96%) group 1 patients and the second degree in 3 (3.1%) patients. Astigmatism, anisometropia and retinal degeneration were not detected in the patients of this group. Grade 1 myopia was found in 14.5% of group 2 patients ( $P < 0.01$ ), grade 2 - in 15.6% ( $P < 0.01$ ). However, in Group 3, 1st degree of myopia were observed in significantly smaller number of patients than in the previous two groups (2.8%) while 2nd grade of this pathology - in 20%. Patients

in this group were characterised by more severe and persistent pathological eye changes in combination with moderate to severe myopia - astigmatism (31.4%) and retinal degenerative changes (28.6%). Ocular manifestations in the form of myopia of various degrees and astigmatism tended to develop in group 2 patients, while more profound disturbances were common in group 3 patients.

The frequent occurrence of internal phenotypes in our study subjects, depending on the severity of the disease, was also confirmed by the presence of concomitant diseases or comorbidities. Thus, chronic bronchitis was detected in 5.2%, 6.7% and 11.4% of patients in groups 1, 2 and 3, pyelonephritis - in 6.25%, 7.8% and 14.3%, biliary dyskinesia - in 18.75%, 22.2% and 31.4%, nephroptosis of both kidneys of 1st and 2nd degree - in 6.3%, 12.2% and 17.2%, vegetative vascular dystonia - in 49%, 62.2% and 74.3%, respectively.

Of particular note are gastroduodenal pathology (5%), liver pathology (1.8%), lumbar spinal osteochondrosis (4.1%), anaemia (9.5%), osteoarthritis (6.8%) and others (n=221).

The predominance of internal phenes in group 3 patients was confirmed by the statistically significant occurrence of comorbidities in group 3 patients compared to group 1-2.

Thus, analyzing the clinical manifestations of CTD, we can assume that the external phenes of CTD were characterized by small anomalies,

skeletal, skin and joint forms, whereas the internal phenes were represented by visual disturbances, abnormalities of the cardiovascular and pulmonary systems, abdominal and kidney organs, and especially the autonomic nervous system.

One of the main causes of deepening pathological changes in connective tissue dysplasia is disturbances in its morphological structure represented by the extracellular matrix, collagen and elastin. Leading world scientists have recently emphasized the relevance of studying the regulation of extracellular matrix fibrillar proteins, i.e. magnesium ions. Mg+2 deficiency contributes to the disturbance of joints, bones, cardiovascular system and heart valve apparatus, increases the frequency of myxomatous degeneration of prolapsing mitral valve leaflets and heart rhythm disturbances (16). In this regard, we also investigated the serum magnesium, oxyproline, levels in patients with CTD. The studies carried out on this subject revealed a tendency for a decrease in blood magnesium levels, we detected a significant decrease in magnesium content in patients with comorbidities, in particular in the combination of CTD. In this group of patients its level in blood serum decreased by 1.2 times (P<0.001) relative to values of practically healthy persons (Table 3).

Table 3

Serum Mg+2 ion, glucosaminoglycan, hyaluronidase levels and oxyproline excretion in CTD patients, M±m

Indicators	Control, n=20	1 <sup>st</sup> group, n=96	2 <sup>nd</sup> group, n=90	3 <sup>rd</sup> group, n=35
Mg <sup>+2</sup> , mol/l	0,912±0,022	0,902±0,022	0,759±0,038*^	0,623±0,038*^
Glucosaminoglycan, µmol/l	4,861±0,098	5,079±0,040	5,323±0,095*^	5,452±0,066*^
Hyaluronidase, µmol/l	203,50±2,04	211,00±7,60*	222,30±5,89*^	231,41±6,21*^
Total oxyproline, µmol/l	21,79±0,55	25,03±0,66*	27,09±0,42*^	29,02±0,52*^

\* - p<0,05 compared to the control group,

^ - p<0,05 compared to the patient group

According to the data of Table 3, low level of magnesium leads to pathology of endothelium, disorders of volumetric organization of collagen and elastin, which cause abnormal formation of extracellular matrix components. Thus, it is possible to suppose that low level of magnesium in group 3 patients is one of the triggering mechanisms of collagen formation, if one takes into account that low level of magnesium leads to endothelium damage, disorders of elastin and collagen organization responsible for the formation of extracellular matrix components, as well as enzymes participating in the process of fibrillogenesis. Low level of magnesium in patients with CTD could be one of the definite factors of the pathology clinical progression. It is also worth mentioning the increased activity of proteolytic enzymes on the background of decreased Mg+2 ions in the blood, especially the excretion of total oxyproline significantly increased in subjects with CTD by 14.9% in group 1, by 24.3% in group 2 and by 33.2% in group 3 compared with the values in virtually healthy subjects..

One of the difficult issues of therapy is the assessment of the severity of CTD. Many authors attribute this to the variety of clinical manifestations of CTD, due to the involvement of various organs and systems, especially the cardiovascular system, in the pathological process. A number of authors point to the primary role of endothelial dysfunction in the progression of CTD. The authors believe that this is due to an imbalance in the polymorphism of extracellular matrix protein

genes. There are also opinions that endothelial dysfunction is caused by impaired local production of nitric oxide by endotheliocytes as well as intensification of oxidative stress (3,8). A characteristic feature of endothelial dysfunction is impaired microcirculation, hypoxia, reperfusion, and the consequent activation of vasculogenesis, angiogenesis and vasoactive substance formation. Vascular endothelial growth factors play an important role in this process (Vascular endothelial growth factor, VEGF) (15,16). A decrease of VEGF in cells leads to an activation of endothelial apoptosis. This process in turn causes lumen obstruction and regression of vascular growth. In view of the above, we studied the content of pro- and anti-angiogenic factors in the serum of patients with DCF depending on the degree of cardiac valve regurgitation.

Studies carried out in this regard showed an increase in serum VEGF content in patients. Thus, the content of this factor in patients of Group I increased by 1.1 times, in patients of Group II - by 1.27 (P<0.001) times, and in Group III - 1.38 times, indicating the activation of vascularization processes. This is confirmed by the increased concentration of its receptors in the serum of the examined patients. Thus, the content of VEGF-R1 increased in 1.2 (P>0.05), 1.42 (P>0.05) and 1.59 (P<0.01) times, and VEGF-R2 increased in 1.08, 1.18 and 1.24 (P<0.05) times, respectively to 1st, 2nd and 3rd group (Table 4).

Table 4

Concentration of pro- and anti-angiogenic factors in serum of patients with CTD, M±m

#	1 <sup>st</sup> group, n=96	2 <sup>nd</sup> group, n=90	3 <sup>rd</sup> group, n=35	Control, n=20
VEGF, нг/мл	151,92±2,58***	162,11±2,51***	176,13±2,98***^^	138,58±1,69

VEGF-R1, нг/мл	0,610±0,055	0,700±0,049	0,799±0,038***^^	0,502±0,028
VEGF-R2, нг/мл	4,20±0,12	4,55±0,21	4,80±0,34*	3,879±0,265

Note: \* - differences relative to the control group are significant (\* - P<0,05, \*\*\* - P<0,001); ^ - differences relative to the group of Grade I patients are significant (^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

However, we identified some distinctive features of changes in these receptors: changes in VEGF-R1 levels were more pronounced. This is probably due to the specificity of the effect of these receptors on growth factors. For example, VEGF-R1 mainly binds to both VEGF and placental growth factor PlGF, while VEGF-R2 binds only to VEGF. Whereas VEGF-R1, after binding to VEGF, inhibits angiogenesis, VEGF-R2 accelerates this process and the inducer of this process is HIV1 Tat.

One of the conditions for angiogenesis is an increase of endothelial permeability. The vascular endothelium provides barrier, secretory, haemostatic and vasotonic functions. It plays an important role in inflammatory reactions and vascular wall remodeling. The increase in its permeability is mainly attributed to the effect of nitric oxide, which is synthesized by endothelium under the action of specific NO synthases: eNOS and iNOS. NO synthesized by endothelial cells and released into the bloodstream acts as a vasodilator regulating blood rheological properties and arterial pressure. In view of the above, we investigated some parameters of NO system in patients with MVP (Mitral valve prolapse) with different degrees of regurgitation. The findings showed an increase of stable nitric oxide metabolites by 1.12 (P>0.05), 1.34 (P<0.001) and 1.41 times in Group 1, Group 2 and Group 3, respectively. The detected changes are probably a compensatory response of the organism of patients to the presence of certain chronic

myocardial ischemia in this group of patients. This coincides with an increase in serum VEGF levels in patients, leading to some myocardial vascularization.

Thus, patients could have endothelial dysfunction due to an imbalance in the NO system. The imbalance in the NO system is due to overexpression of iNOS and accumulation of ONO<sup>2-</sup>, inhibition of eNOS activity.

An individual's genetic predisposition to and resistance to collagen formation disorders depends on the diversity of the major histocompatibility complex (HLA) genes and the polymorphism of the Col1A<sub>1</sub> and MMP12 genes. The Col1A<sub>1</sub> gene codes for the α1-chain of collagen type I, which is responsible for strengthening and maintaining many body tissues including cartilage, bone, tendons, skin and sclera. Type I collagen is the most abundant form of collagen in the human body. MMP12 is the gene that codes for the protein MMP12 (Macrophage Metal Elastase - in the human genome, the gene is located on the short arm of chromosome 11). MMP12 substrate proteins include elastin (connective tissue protein) as well as a range of intercellular matrix proteins, including type IV collagen of the major histocompatibility complex (HLA). In our study of the occurrence of Col1A<sub>1</sub> and MMP12 gene polymorphisms in individuals from the Uzbek population, the CC allele of the Col1A<sub>1</sub> gene and the AA allele of the MMP12 gene were identified in the control group (figure 2).

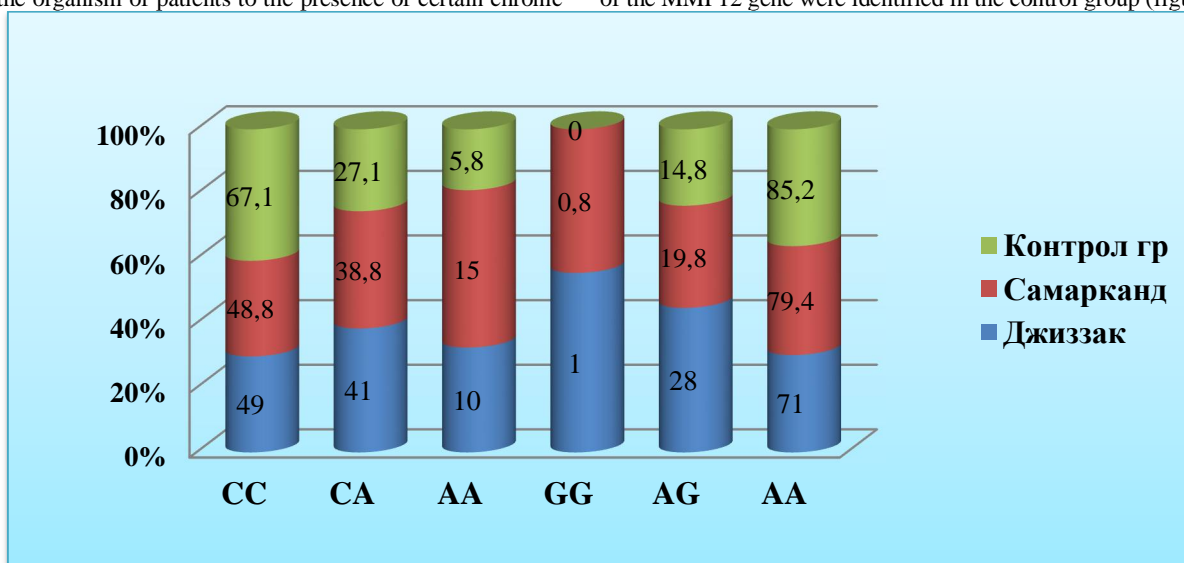


Figure 2. The incidence of Col1A<sub>1</sub> and MMP12 polymorphisms in the Uzbek population among studied groups

The present study showed that the Col1A<sub>1</sub> genotype in CTD patients is represented predominantly by the A allele (84.16%), equally as a homo- and heterozygous phenotype. The AA genotype of the Col1A<sub>1</sub> gene was associated with an expected risk (ER) of severe CTD (ER - 8.3, p<0.001) (Table 2).

The MMP12 genotype is represented predominantly by the A allele, more in the form of a homozygous genotype. No differences were observed in the distribution of patients according to the severity of CTD among those with different MMR12 genotypes.

The distribution of patients according to Col1A<sub>1</sub> genotype (AA - 43.44%; AC - 40.72%, CC - 15.84%) revealed significant differences between the groups in the frequency of various degrees of CTD (x<sup>2</sup>=70.20, p<0.001, Table 2). Comparison of patients with homozygous and heterozygous genotypes demonstrated differences between AA and AC genotypes (x<sup>2</sup> 2x3=36.56, p<0.001) and no differences between CC and AC genotypes (x<sup>2</sup> 2x3=4.02).

It has been discovered that there is a statistically significant increase in the frequency of HLA class II genes, in particular in the first and second lines of consanguinity, among patients with CTD. The frequency of class II HLA phenotypes in a sample of patients with CTD and a control group was analyzed. It was found that there was a statistically significant increase in the frequency of class II HLA genes in patients with CTD. Allele 0501 of DQA1 gene was mostly observed in patients with signs of CTD. Interpretation of DQB1 HLA class II gene results in patients with CTD showed that allele 0201 was common. Consequently, it can be hypothesized that all early diagnostic methods in patients who present with signs of CTD should be performed to further prevent possible.

Thus, a positive association with higher RR values of the DQA1, DQB1 and DRB1 genes was observed in CTD. Studies have demonstrated that associations of these genes were detected more frequently in patients with spinal deformities, myopia, flat feet, MVP and myxomatous MV degeneration. This, in turn, suggests that early

diagnosis and prevention of the manifestation of possible complications can be achieved by performing these tests.

We analysed the heritable manifestation of patients with CTD depending on the severity of the disease, where we studied the genealogical tree of patients according to the incidence of the signs of the disease. The study of probands revealed the dependence of genetic factors in the formation of CTD. Thus, if in the 1st group of patients the frequency of incidence of CTD signs in the 1st, 2nd and 3rd lineage was revealed in 11 (11.45%), 9 (9.4%) and 8 (8.3%) patients out of 96 patients, then in Group 2 they were detected in 13 (14.4%,  $P < 0.01$ ), 14 (15.6%,  $P < 0.05$ ) and 11 (12.2%,  $P < 0.01$ ) of 90 patients, while in Group 3 - in 12 (34.3%,  $P < 0.01$ ), 7 (20%,  $P < 0.05$ ) and 5 (14.3%,  $P < 0.01$ ) of 35 subjects.

In summary, the study of magnesium concentration revealed a tendency for its decrease in patients with CTD in comparison groups, as well as increased proteolytic enzymes activity and excretion of total oxypoline, which might indicate a high level of CT structural degeneration. Endothelial dysfunction and stimulation of angiogenesis are the morphological substrate of connective tissue disorganization progression in patients. The degree of severity of clinical symptoms of

CTD was related to the frequency and number of combinations of external phenes: joint hypermobility (96%), changes in the spine (51.6%), thorax (32.6%), flat feet (20.4%) and internal phenoms: myopia (28%), heart anomalies, ECG and EchoCG rhythm disturbances in severe forms were more frequent in group 3 patients, which was associated with connective tissue weakness. The present study demonstrated that the Col1A\_1 genotype in DST patients is represented predominantly by the A allele (84.16%), equally as a homo- and heterozygous phenotype. The AA genotype of the Col1A\_1 gene was associated with severe DST OR (OR - 8.3,  $p < 0.001$ ). The MMP12 genotype is represented predominantly by the A allele, more in the form of a homozygous genotype. No differences were observed in the distribution of patients according to the severity of CTD among those with different MMR12 genotypes. And also positive associations with higher RR values of DQA1, DQB1 and DRB1 genes were observed in patients with CTD. The relationship between HLA class II genes (allelic variants of the DRB1 gene \*14 and/or \*15, 13/14) and clinical manifestations of CTD in the form of external and internal (musculoskeletal and SSS) phenotype changes was found.

#### Список литературы/References/Iqtiboslar:

1. Бугаева И.В., Васильева О.В. Дисплазия соединительной ткани – актуальная проблема современной медицины (обзор литературы) // ультразвуковая перинатальная диагностика.-2009.-№27\28.-с.266-281.
2. Верещагина Г.Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению: методическое пособие для врачей.- Новосибирск: НГМУ, 2008.- 37.(с23-31)
3. Гнусав С.Ф. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей //Лечащий врач.- 2010.- №8.- С.40-44.
4. Дедова В.О., Доценко Н.Я., Боев С.С. и др. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) //Медицина и образование в Сибири.- 2011.- №2.- С.123-129.
5. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани // Дисплазия соединит.ткани. – 2008. – № 1. – С. 5–9.
6. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани.- СПб.: ЭЛБИ, 2009.- 714с.
7. Кучмаева Т.Б. Роль экспираторного стеноза трахеи и главных бронхов в развитии дыхательной недостаточности у больных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Автореферат дис. К.м.н. Владикавказ, 2008. С. 21
8. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани //Здоровье ребенка.- 2010.- №5 (26).- С.131-135.
9. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов.- Омск, 2007.- 188с.
10. Нечаева Г.М., Яковлев В.М., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач.- 2008.- №2.- С.22–28.
11. Ma B., Lawson A. B., Liese A. D. et al. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association //Am. J. Epidemiol.- 2006.- Vol.164 (5).- P.449–458.
12. Martinez-Selles M., Garcia-Fernandez M.A., Larios E. et al. Etiology and short-term prognosis of severe mitral regurgitation //Int. J. Cardiovasc. Imaging.- 2009.- Vol.25 (2).- P.121-126.
13. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences //Magnes Res.- 2005.- Vol.18 (4).- P.275–284.
14. Yosefy C., Ben Barak A. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse and genetics //J. Heart Valve Dis.- 2007.- Vol.16 (6).- P.590-595.
15. Zacchigna L., Vecchione C., Notte A., Cordenonsi M., et al. Emilin1 links TGF-beta maturation to blood pressure homeostasis //Cell.- 2006.- Vol.124(5).- P.929–942.
16. Zikrieva S. G., Bakhtiyarova B. Z. Occurrence of clinical options of undifferentiated connective tissue dysplasia in Uzbek population //International Journal of Psychosocial Rehabilitation. – 2020. – Т. 24. – №. 2. – С. 1347-1359.




Мухитдинова Г.З.

Ассистент кафедры внутренних болезней  
педиатрического факультета  
Самаркандского государственного  
медицинского университета  
Самарканд, Узбекистан

### ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

**For citation:** Gulshan Z.M. LUPUS NEPHRITIS: EPIDEMIOLOGY OF PROGRESSION AND CURRENT EVIDENCE-BASED TREATMENT STRATEGIES. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/9>

#### АННОТАЦИЯ

Волчаночный нефрит (ВН) остается одним из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных проявлений системной красной волчанки (СКВ). В данном обширном литературном обзоре, основанном на синтезе современных данных, проанализированы паттерны прогрессирования ВН в терминальную хроническую болезнь почек (ТХБП). Рассматриваются эпидемиологические факторы риска, частота гистологической трансформации классов нефрита, а также предикторы неблагоприятного исхода с особым акцентом на особенности течения в терапевтической практике и развитие кардиоренальных осложнений. Детально освещена эволюция доказательной базы лечения: от стандартных схем индукционной и поддерживающей иммуносупрессии до инновационных таргетных и биологических препаратов (белimumаб, воклоспорин, анти-CD20 агенты). Проанализированы текущие вызовы клинической практики, включая необходимость минимизации глюкокортикостероидов и поиск надежных неинвазивных биомаркеров.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный нефрит, терминальная почечная недостаточность, гистологическая трансформация, доказательная терапия, таргетные препараты, иммуносупрессия, кардиоренальный синдром.

Muxitdinova G.Z.

Assistant, Department of Internal Medicine,  
Pediatric Faculty, Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan

### LUPUS NEPHRITIS: EPIDEMIOLOGY OF PROGRESSION AND CURRENT EVIDENCE-BASED TREATMENT STRATEGIES

#### ANNOTATION

Lupus nephritis (LN) remains one of the most severe and prognostically unfavorable manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE). This comprehensive literature review, based on a synthesis of modern data, analyzes the patterns of LN progression to end-stage renal disease (ESRD). Epidemiological risk factors, the frequency of histological transformation of nephritis classes, and predictors of adverse outcomes are considered, with a special emphasis on the features of the course in pediatric practice and the development of cardiorenal complications. The evolution of the evidence base for treatment is covered in detail: from standard induction and maintenance immunosuppression regimens to innovative targeted and biological drugs (belimumab, voclosporin, anti-CD20 agents). Current challenges in clinical practice are analyzed, including the need to minimize glucocorticosteroids and the search for reliable non-invasive biomarkers.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, end-stage renal disease, histological transformation, evidence-based therapy, targeted drugs, immunosuppression, cardiorenal syndrome.

Muxitdinova G.Z.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti,  
Pediatriya fakulteti ichki kasalliklar kafedrası assistenti  
Samarqand, O'zbekiston

### LYUPUS-NEFRIT: PROGRESSIYALANISH EPIDEMIOLOGIYASI VA DALILLARGA ASOSLANGAN TERAPIYANING ZAMONAVIY STRATEGIYALARI

#### ANNOTATSIYA

Lyupus-nefrit (LN) tizimli qizil yugurikning (TQY) eng og'ir va prognostik jihatdan noqulay ko'rinishlaridan biri bo'lib qolmoqda. Zamonaviy ma'lumotlar sinteziga asoslangan ushbu keng qamrovli adabiyotlar sharhida LNning terminal surunkali buyrak kasalligiga (TSBK) progressiyalanish qonuniyatlari tahlil qilingan. Epidemiologik xavf omillari, nefrit sinflarining gistologik transformatsiyasi uchrash chastotasi,

shuningdek, noqulay oqibat prediktorlari pediatriya amaliyotidagi kechish xususiyatlari va kardiorenal asoratlarining rivojlanishiga alohida e'tibor qaratilgan holda ko'rib chiqilgan. Davolashning dalillarga asoslangan bazasi evolyutsiyasi batafsil yoritilgan: induksion va tutib turuvchi immunosuppressiyaning standart sxemalaridan tortib, innovatsion target va biologik preparatlargacha (belimumab, voklosporin, anti-CD20 agentlari). Klinik amaliyotning joriy muammolari, jumladan, glyukokortikosteroidlarni minimallashtirish zarurati va ishonchli noinvaziv biomarkerlarni izlash tahlil qilingan.

**Kalit so'zlar:** tizimli qizil yugurik, lyupus-nefrit, terminal buyrak yetishmovchiligi, gistologik transformatsiya, dalillarga asoslangan terapiya, target preparatlar, immunosuppressiya, kardiorenal sindrom.

## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой сложное, системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся потерей толерантности к собственным ядерным антигенам, гиперпродукцией аутоантител и формированием иммунных комплексов, которые откладываются в различных органах и тканях [4, 7, 35]. Поражение почек в виде волчаночного нефрита (ВН) является не только одним из самых частых, но и наиболее жизнеугрожающим осложнением СКВ. Понимание траектории пациента от дебюта системного заболевания до развития ВН и, в тяжелых случаях, до терминальной хронической болезни почек (ТХБП) имеет критическое значение для клинической практики [1, 2].

Согласно данным фундаментального прагматического обзора А. Махажан и соавторов (2020) [3], несмотря на совершенствование методов ранней диагностики, значительная часть пациентов неизбежно прогрессирует в сторону необратимого повреждения почек. В то же время, как подчеркивают Е. Хагас и соавторы (2024) [26], ландшафт доказательной терапии ВН за последние годы претерпел кардинальные изменения, перейдя от использования неспецифических цитотоксических агентов к эре таргетной биологической терапии. Цель настоящего обзора — синтезировать актуальные данные о тяжести и паттернах прогрессирования заболевания с современными перспективами, доказательной базой и нерешенными вызовами в лечении волчаночного нефрита.

### Эпидемиология и прогрессирования заболевания

Поражение почек при СКВ может манифестировать на любом этапе течения болезни, однако клинические наблюдения выявляют четкие временные закономерности. Анализ крупных международных когорт демонстрирует, что от 7% до 31% пациентов уже имеют клинические и лабораторные признаки ВН (протеинурия, гематурия, снижение скорости клубочковой фильтрации) на момент постановки диагноза СКВ [5, 8]. У значительной части больных (от 31% до 48%) нефрит развивается в процессе наблюдения, при этом подавляющее большинство (до 80-90%) новых случаев ВН манифестирует в течение первых 5 лет от начала системного заболевания [4, 9].

Прогрессирование ВН остается острой клинической проблемой. Кумулятивная 5- и 10-летняя частота развития ТХБП среди пациентов с СКВ, осложненной волчаночным нефритом, достигает 3–11% и 6–19% соответственно [3, 6]. Формирование почечной недостаточности катастрофически влияет на прогноз: сам по себе волчаночный нефрит ассоциирован с трехкратным увеличением риска летального исхода по сравнению с пациентами с СКВ без поражения почек. Одним из наиболее надежных и рутинно доступных лабораторных предикторов прогрессирования заболевания и перехода в ТХБП является стойкое повышение уровня сывороточного креатинина, а также неспособность снизить уровень протеинурии ниже 0,5–0,8 г/сутки к 12-му месяцу терапии [1, 2].

### Клинико-демографические предикторы неблагоприятного исхода

Тяжесть течения ВН детерминирована рядом клинических и демографических факторов. Традиционно к предикторам резистентности и быстрого прогрессирования в ТХБП относят мужской пол, принадлежность к неевропеоидной (афроамериканской, латиноамериканской, азиатской) расе, низкий социально-экономический статус и задержку с началом индукционной терапии [6, 9].

Особого внимания заслуживает возраст дебюта заболевания. В педиатрической практике ювенильная СКВ ассоциирована с более высокой частотой поражения почек (отмечается у 50–80% детей с

СКВ), более агрессивным иммунным ответом и быстрым формированием необратимого повреждения паренхимы [10, 14, 15]. Особенности ведения детей и подростков в рамках педиатрического факультета и специализированных отделений заключаются в необходимости соблюдения тонкого баланса: агрессивная иммуносуппрессия жизненно необходима для спасения почек, однако применение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиков в период активного роста ведет к тяжелым последствиям. К ним относятся задержка роста, тяжелый остеопороз, преждевременное половое созревание или, напротив, гонадная токсичность, что требует внедрения стероид-сберегающих протоколов с самых первых дней лечения [11, 12, 13].

В рамках клиники внутренних болезней важнейшим клиническим предиктором исхода выступает наличие сопутствующей патологии, в первую очередь — кариоренального синдрома [21, 24]. Системное иммунное воспаление, массивная потеря белка, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс запускают каскад реакций, приводящих к ускоренному атерогенезу и гипертрофии левого желудочка [22, 25]. Наличие рефрактерной артериальной гипертензии на фоне ВН рассматривается как мощный независимый предиктор не только прогрессирования в ТХБП, но и фатальных сердечно-сосудистых катастроф [23, 25].

### Морфологическая картина и гистологическая трансформация

Золотым стандартом диагностики, определения терапевтической тактики и прогнозирования исходов ВН остается пункционная биопсия почки [17, 20]. Согласно классификации Международного общества нефрологов и Общества почечной патологии (ISN/RPS), тяжесть заболевания классифицируется на 6 классов [16]:

Класс I и II: Минимальные мезангиальные изменения и мезангиально-пролиферативный ВН. Характеризуются благоприятным прогнозом и редко требуют агрессивной специфической терапии.

Класс III и IV: Очаговый и диффузный пролиферативный ВН. Наиболее прогностически неблагоприятные формы, сопровождающиеся активным воспалением, формированием клеточных полулуний и фибриноидным некрозом. Требуют немедленной индукционной иммуносуппрессии [17].

Класс V: Мембранозный ВН. Характеризуется массивной (нефротической) протеинурией и высоким риском тромбозомболических осложнений.

Класс VI: Продвинутый склерозирующий ВН. Указывает на необратимое повреждение более 90% клубочков, при котором иммуносуппрессия уже нецелесообразна, и требуется подготовка к заместительной почечной терапии [20].

Важнейшим аспектом, подробно проанализированным в работе А. Махажан [3], является феномен гистологической трансформации — перехода одного класса нефрита в другой. Эта трансформация может происходить спонтанно в ходе эволюции болезни или под давлением проводимой терапии. По данным исследований, от 13% до 30% пациентов с изначально непролиферативными формами (классы II или V) со временем трансформируются в тяжелые пролиферативные классы (III или IV) [18, 19]. Это явление диктует жесткую необходимость проведения повторной биопсии почки при любом необъяснимом нарастании протеинурии, появлении активного мочевого осадка или ухудшении азотовыделительной функции почек [18].

Эволюция доказательной терапии: стандарты и вызовы

Понимание высоких рисков прогрессирования ВН требует применения агрессивного, но научно обоснованного лечения. Как

подробно описывают Е. Хагас и соавт. (2024) [26], современная парадигма базируется на разделении терапии на индукционную (направленную на быстрое подавление воспаления) и поддерживающую (направленную на предотвращение рецидивов) фазы.

#### Традиционная индукционная терапия

Стандартом индукции для пролиферативного ВН (классы III и IV) на протяжении последних десятилетий является применение микофенолата мофетила (ММФ) или внутривенного циклофосамида [32, 33]. Доказательная медицина привела к смене парадигмы в использовании циклофосамида: переход от высокодозного протокола NIH к низкодозовому протоколу Euro-Lupus [27] позволил существенно снизить токсичность (в первую очередь, риск бесплодия и тяжелых инфекций) при сохранении сопоставимой клинической эффективности. ММФ в настоящее время рассматривается как препарат первой линии для большинства пациентов, особенно с учетом его лучшего профиля безопасности и удобства перорального приема [32]. Тем не менее, главным вызовом остается тот факт, что на фоне стандартных схем лишь 20–30% пациентов достигают полной почечной ремиссии к 6-му месяцу терапии.

После достижения клинического ответа пациенты переводятся на поддерживающую терапию, базой для которой служат ММФ в сниженной дозе или азатиоприн [1, 2]. Критически важным компонентом лечения абсолютно всех пациентов с ВН (при отсутствии противопоказаний) является гидроксихлорохин. Доказано, что он не только снижает риск обострений СКВ, но и обладает антитромботическим действием, уменьшает протеинурию и достоверно повышает общую выживаемость [1, 22].

#### Новые перспективы: таргетная и биологическая терапия

Стагнация в показателях эффективности стандартных схем была преодолена в последние годы благодаря внедрению в клиническую практику инновационных препаратов, что, как отмечают Е. Хагас и соавт. [26], ознаменовало новую эру в лечении ВН.

Белимуаб (ингибитор BAFF). Белимуаб — это полностью гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее фактор активации В-лимфоцитов. Глобальное рандомизированное исследование BLISS-LN [28] убедительно доказало, что добавление белимуаба к стандартной индукционной терапии (ММФ или циклофосамид) приводит к статистически значимому увеличению частоты первичного почечного ответа и существенно снижает риск почечных обострений в долгосрочной перспективе [34]. Препарат также способствует более быстрому снижению дозы ГКС.

Воклоспорин (ингибитор кальциневрина). Использование воклоспорина, структурно модифицированного ингибитора

кальциневрина нового поколения, в рамках многоцелевой терапии (в комбинации с ММФ и ГКС) показало выдающиеся результаты в исследовании AURORA [29]. Воклоспорин обладает двойным механизмом действия: он не только подавляет Т-клеточный иммунный ответ, но и оказывает прямое стабилизирующее действие на подоциты (клетки почечного фильтра). Это позволяет достичь крайне быстрого и глубокого снижения протеинурии.

Анти-CD20 агенты. Ритуксимаб, несмотря на неудачу в достижении первичных конечных точек в исследовании LUNAR [30], остается важнейшим препаратом резерва (off-label) для лечения рефрактерного ВН. В настоящее время большие надежды возлагаются на обинутузумаб — гуманизированное анти-CD20 моноклональное антитело II типа, которое обеспечивает более глубокое и стойкое истощение В-клеток в тканях и показывает многообещающие результаты у пациентов, не ответивших на стандартную терапию [31].

Несмотря на колоссальное расширение терапевтического арсенала, перед клиницистами стоят сложные нерешенные задачи.

Во-первых, актуальной остается проблема кумулятивной токсичности глюкокортикостероидов. Современные рекомендации EULAR и KDIGO [1, 2] настаивают на агрессивном снижении дозы преднизолона до целевого уровня  $\leq 5-7,5$  мг/сут в кратчайшие сроки, так как именно стероиды вносят основной вклад в накопление необратимого органного повреждения.

Во-вторых, существует острая потребность в поиске и валидации надежных неинвазивных биомаркеров крови и мочи («жидкая биопсия»). Текущие рутинные маркеры (анти-dsDNA, комплемент, протеинурия) обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования гистологической трансформации или раннего выявления субклинических обострений [12, 35].

**Заключение.** Волчаночный нефрит остается одним из самых грозных проявлений системной красной волчанки, характеризующимся высоким риском неуклонного прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности. Исследования последних лет убедительно доказывают, что склонность к гистологической трансформации и резистентность к лечению требуют постоянного мониторинга и готовности к изменению тактики. Современная доказательная медицина диктует необходимость перехода от эмпирических схем к персонализированной многоцелевой терапии. Раннее внедрение новых биологических и таргетных агентов (белимуаб, воклоспорин) в сочетании со строгим контролем артериального давления и концепцией минимизации глюкокортикостероидов открывает реальные перспективы в достижении глубокой почечной ремиссии, снижении потребности в заместительной почечной терапии и качественном улучшении прогноза для пациентов.

#### Список литературы/References/Iqtiboslar:

1. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Cheema K., et al. 2023 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024;83(1):15-29.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney International*. 2024;105(1S):S1-S69.
3. Mahajan A., Amelio J., Gairy K., et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020;29(9):1011-1020.
4. Anders H.J., Saxena R., Zhao M.H., et al. Lupus nephritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):7.
5. Hanly J.G., O'Keefe A.G., Su L., et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology*. 2016;55(2):252-262.
6. Parikh S.V., Almaani S., Brodsky S., Rovin B.H. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;76(2):265-281.
7. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Лиля А.М. Системная красная волчанка: достижения и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):133-138.
8. Hoover P.J., Costenbader K.H. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist perspective. *Kidney International*. 2016;90(3):487-492.
9. Almaani S., Meara A., Rovin B.H. Update on Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(5):825-835.

10. Groot N., de Graeff N., Marks S.D., et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(11):1788-1796.
11. Brunner H.I., Abud-Mendoza C., Viola D.O., et al. Efficacy and Safety of Belimumab in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(11):1840-1850.
12. Smith E.M.F., Goilav B., Putterman C., Beresford M.W. Biomarkers for lupus nephritis in children. *Pediatric Nephrology*. 2021;36(1):55-67.
13. Морозов С.Л., Длин В.В., Сухоруков В.С. и др. Волчаночный нефрит как актуальная проблема педиатрической нефрологии. Клинический пример люпус-нефрита I класса у ребенка с нефротическим синдромом. *Практическая медицина*. 2022;20(3):104-109.
14. Avcin T., Singh-Grewal D. Pediatric systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*. 2021;33(5):441-448.
15. Костик М.М., Исупова Е.А., Масалова В.В. Ювенильная системная красная волчанка: современные подходы к диагностике и лечению. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(3):214-222.
16. Bajema I.M., Wilhelmus S., Alpers C.E., et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney International*. 2018;93(4):789-796.
17. Kudose S., Santoriello D., Bomback A.S., et al. Sensitivity and Specificity of Pathologic Findings to Diagnose Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(11):1605-1615.
18. Greloni G., Scolnik M., Marin J., et al. Value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Lupus Science & Medicine*. 2018;5(1):e000204.
19. De Rosa M., Azzato F., Toblli J.E., et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney International*. 2018;94(4):788-794.
20. Yu F., Haas M., Glassock R., Zhao M.H. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nature Reviews Nephrology*. 2017;13(8):483-495.
21. Мухитдинова Г.З. Клинико-диагностическое значение дисфункции почек как фактора риска кардиоваскулярной патологии у больных системной красной волчанкой. *Материалы научно-практических конференций (Узбекистан)*.
22. Bertsias G.K., Tektonidou M., Amoura Z., et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(11):1771-1782.
23. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M., et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(10):1296-1304.
24. Gualtierotti R., Biggoggero M., Penatti A.E., et al. Updating on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. 2010;10(1):3-7.
25. Moroni G., Vercelloni P.G., Quaglini S., et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(9):1318-1325.
26. Xagas E., Drouzas K., Liapis G., Lionaki S. Evidence based treatment for lupus nephritis: present perspectives and challenges. *Frontiers in Nephrology*. 2024;4:1417026.
27. Houssiau F.A., Vasconcelos C., D'Cruz D., et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(8):2121-2131.
28. Furie R., Rovin B.H., Houssiau F., et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis (BLISS-LN). *New England Journal of Medicine*. 2020;383(12):1117-1128.
29. Rovin B.H., Teng Y.K.O., Ginzler E.M., et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397(10288):2070-2080.
30. Rovin B.H., Furie R., Latinis K., et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab (LUNAR) study. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(4):1215-1226.
31. Furie R.A., Aroca G., Cascino M.D., et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (NOBILITY). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(1):100-107.
32. Ginzler E.M., Dooley M.A., Aranow C., et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(21):2219-2228.
33. Appel G.B., Contreras G., Dooley M.A., et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(5):1103-1112.
34. Bradbery C.E., Scelo G., Salama A.D. Belimumab in Lupus Nephritis: A Clinical Review. *Kidney International Reports*. 2022;7(9):1928-1936.
35. Тареева И.Е. (под ред.) *Нефрология: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2000.

**Набиева Д.А.**

Заведующая кафедры факультетской и госпитальной терапии, ревматологии и проф патологии №1, д.м.н., профессор  
Ташкентский государственный медицинский университет  
Ташкент, Узбекистан

**Мамасиддикова С.Б.**

Базовый докторант 1 курса кафедры факультетской и госпитальной терапии, ревматологии и проф патологии №1  
Ташкентский государственный медицинский университет  
Ташкент, Узбекистан

**Мамасиддиков А.А.**


Ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1  
Ташкентский государственный медицинский университет  
Ташкент, Узбекистан

**Шаропова А.Т.**

Ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии, ревматологии и проф патологии №1  
Ташкентский государственный медицинский университет  
Ташкент, Узбекистан

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОК С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

**For citation:** D.A.Nabieva, S.B.Mamasiddikova, A.A. Mamasiddikov, A.T. Sharopova. FEATURES OF PREGNANCY COURSE AND RISK FACTORS FOR THROMBOCYTOPENIA IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/10>

### АННОТАЦИЯ

Системная красная волчанка (СКВ) является хроническим аутоиммунным заболеванием, которое часто осложняет течение беременности и повышает риск неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Тромбоцитопения при СКВ может усугублять течение гестации, однако её влияние на исходы беременности требует дополнительного изучения.

**Цель исследования.** Настоящее исследование направлено на сравнительный анализ исходов беременности у пациенток с системной красной волчанкой (СКВ) в зависимости от наличия тромбоцитопении, а также на выявление факторов, ассоциированных с её развитием в период гестации.

**Материалы и методы.** В работе проанализированы клинические данные 92 беременных пациенток с СКВ. В зависимости от уровня тромбоцитов ( $<100 \times 10^9/\text{л}$ ) пациентки были разделены на две группы: с тромбоцитопенией и с нормальными показателями. Проведено сопоставление течения беременности и её исходов между группами, а также выполнен анализ факторов, потенциально связанных с развитием тромбоцитопении.

**Результаты.** Среди 92 пациенток у 23 выявлена тромбоцитопения, у 69 уровень тромбоцитов оставался в пределах нормы. У пациенток с тромбоцитопенией значительно чаще регистрировалась высокая активность СКВ (55,9% против 5,6%;  $p < 0,001$ ), а также отмечались более высокие значения индекса SLEPDAI.

Кроме того, в данной группе достоверно чаще развивались тяжёлая преэклампсия и послеродовые кровотечения ( $p < 0,05$ ). Частота неблагоприятных исходов беременности была существенно выше: отмечено увеличение случаев потери беременности и мертворождения ( $p < 0,001$ ).

Полученные данные также показали, что высокая активность заболевания, наличие аборт в анамнезе и позитивность антител к  $\beta_2$ -гликопротеину I связаны с повышенной вероятностью развития тромбоцитопении во время беременности.

**Заключение.** Тромбоцитопения у беременных пациенток с СКВ ассоциируется с более выраженной активностью заболевания и неблагоприятным течением беременности, включая увеличение частоты потери беременности и мертворождения. Выявление ключевых факторов риска имеет важное значение для ранней диагностики, динамического наблюдения и оптимизации тактики ведения данной категории пациенток.

**Ключевые слова:** Системная красная волчанка, беременность, тромбоцитопения, фактор риска.

**Nabieva D.A.**

Head of the Department of Faculty and  
Hospital Therapy, Rheumatology and Occupational  
Pathology No. 1, MD, Professor. Ё  
Tashkent State Medical University  
Tashkent, Uzbekistan

**Mamasiddikova S.B.**

1st-year basic doctoral student, Department of  
Faculty and Hospital Therapy,  
Rheumatology and Occupational Pathology No. 1.  
Tashkent State Medical University

Tashkent, Uzbekistan

**Mamasiddikov A.A.**

Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 1.  
Tashkent State Medical University  
Tashkent, Uzbekistan

**Sharopova A.T.**

Assistant, Department of Faculty and Hospital Therapy,  
Rheumatology and Occupational Pathology No. 1.  
Tashkent State Medical University  
Tashkent, Uzbekistan

## FEATURES OF PREGNANCY COURSE AND RISK FACTORS FOR THROMBOCYTOPENIA IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

### ANNOTATION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that frequently complicates pregnancy and increases the risk of adverse maternal and perinatal outcomes. Thrombocytopenia in SLE may further worsen pregnancy outcomes; however, its impact on pregnancy results requires further investigation.

**Purpose.** This study aimed to perform a comparative analysis of pregnancy outcomes in patients with SLE depending on the presence of thrombocytopenia, as well as to identify factors associated with its development during pregnancy.

**Materials and Methods.** Clinical data from 92 pregnant patients with SLE were analyzed. According to platelet count ( $<100 \times 10^9/L$ ), patients were divided into two groups: those with thrombocytopenia and those with normal platelet levels. Pregnancy course and outcomes were compared between the groups, and potential factors associated with the development of thrombocytopenia were analyzed.

**Results.** Among the 92 patients, thrombocytopenia was identified in 23, while 69 had normal platelet counts. Patients with thrombocytopenia showed significantly higher SLE disease activity (55.9% vs 5.6%;  $p < 0.001$ ) and higher SLEPDAI scores.

In addition, severe preeclampsia and postpartum hemorrhage occurred significantly more frequently in this group ( $p < 0.05$ ). Adverse pregnancy outcomes were also substantially more common, including increased rates of pregnancy loss and stillbirth ( $p < 0.001$ ).

The findings also demonstrated that high disease activity, a history of abortions, and positivity for anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies were associated with an increased risk of thrombocytopenia during pregnancy.

**Conclusion.** Thrombocytopenia in pregnant patients with SLE is associated with higher disease activity and adverse pregnancy outcomes, including increased rates of pregnancy loss and stillbirth. Identification of key risk factors is essential for early diagnosis, close monitoring, and optimization of management strategies in this patient population.

**Key words:** Systemic lupus erythematosus, pregnancy, thrombocytopenia, risk factor.

**Nabiyeva D.A.**

1-son fakultet va gospital terapiya, revmatologiya va kasb patologiya kafedrasini mudiri, tibbiyot fanlari doktori, professor  
Toshkent davlat tibbiyot universiteti  
Toshkent, O'zbekiston.

**Mamasiddiqova S.B.**

1-son fakultet va gospital terapiya, revmatologiya va kasb patologiya kafedrasini 1-kurs tayanch doktoranti.  
Toshkent davlat tibbiyot universiteti  
Toshkent, O'zbekiston

**Mamasiddiqov A.A.**

1-son ichki kasalliklar propedeutikasi kafedrasini assistenti.  
Toshkent davlat tibbiyot universiteti  
Toshkent, O'zbekiston

**Sharopova A.T.**

1-son fakultet va gospital terapiya,  
revmatologiya va kasb patologiya kafedrasini assistenti  
Toshkent davlat tibbiyot universiteti  
Toshkent, O'zbekiston

## TIZIMLI QIZIL YUGURUK BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA HOMILADORLIK KECHISHINING XUSUSIYATLARI VA TROMBOTSITOPENIYA RIVOJLANISH XAVF OMILLARI

### ANNOTATSIYA

Tizimli qizil bo'richa — bu surunkali autoimmun kasallik bo'lib, u homiladorlik kechishini murakkablashtiradi va ona hamda perinatal noxush oqibatlar xavfini oshiradi. Tizimli qizil bo'richa fonida rivojlanadigan trombositopeniya homiladorlik jarayonini yanada og'irlashtirishi mumkin, biroq uning homiladorlik natijalariga ta'siri yetarli darajada o'rganilmagan.

**Tadqiqot maqsadi.** Mazkur tadqiqotning maqsadi — tizimli qizil bo'richa bilan og'riqan homilador ayollarda trombotsitopeniya mavjudligiga qarab homiladorlik natijalarini taqqoslash hamda uning rivojlanishiga ta'sir qiluvchi omillarni aniqlashdan iborat.

**Materiallar va tadqiqot usullari.** Tadqiqotda tizimli qizil bo'richa bilan og'riqan 92 nafar homilador ayolning klinik ma'lumotlari tahlil qilindi. Trombotsitlar darajasiga ( $<100 \times 10^9/l$ ) qarab bemorlar ikki guruhga ajratildi: trombotsitopeniya mavjud va normal trombotsit darajasiga ega guruhlar. Guruhlar o'rtasida homiladorlik kechishi va uning natijalari solishtirildi hamda trombotsitopeniya rivojlanishi bilan bog'liq omillar tahlil qilindi.

**Tadqiqot natijalari.** 92 nafar bemordan 23 tasida trombotsitopeniya aniqlangan, 69 tasida esa trombotsitlar darajasi normal bo'lgan. Trombotsitopeniya mavjud bemorlarda kasallikning yuqori faolligi sezilarli darajada ko'proq kuzatildi (55,9% ga nisbatan 5,6%;  $p < 0,001$ ), shuningdek, SLEPDAI indeksi yuqoriroq bo'lgan. Bundan tashqari, ushbu guruhda og'ir preeklampsiya va tug'ruqdan keyingi qon ketish holatlari ishonchli darajada ko'proq uchradi ( $p < 0,05$ ). Homiladorlikning noxush natijalari ham sezilarli darajada yuqori bo'lib, homila yo'qotilishi va o'lik tug'ilish holatlari ko'paygani aniqlandi ( $p < 0,001$ ).

Shuningdek, kasallik faolligining yuqoriligi, anamnezda abortlar mavjudligi hamda  $\beta$ 2-glikoprotein I ga qarshi antitanalarning musbatligi homiladorlik davrida trombotsitopeniya rivojlanish xavfi bilan bog'liqligi aniqlandi.

**Xulosa.** Tizimli qizil bo'richa bilan og'riqan homilador ayollarda trombotsitopeniya kasallik faolligining oshishi va homiladorlikning noxush kechishi, jumladan homila yo'qotilishi va o'lik tug'ilish holatlarining ko'payishi bilan bog'liq. Xavf omillarini aniqlash ushbu bemorlarni erta tashxislash, dinamik kuzatish va samarali boshqarish uchun muhim ahamiyatga ega.

**Kalit so'zlar:** tizimli qizil bo'richa, homiladorlik, trombotsitopeniya, xavf omillari

**Актуальность.** Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание с мультиорганным поражением и выраженным воспалительным компонентом. По современным данным, распространённость СКВ составляет около 78,7 случаев на 100 000 населения, причём большинство пациентов — женщины репродуктивного возраста. Данное заболевание тесно связано с неблагоприятным течением беременности и повышенным риском осложнений как со стороны матери, так и плода [1].

#### Цель исследования

У беременных с СКВ значительно чаще отмечаются такие осложнения, как задержка внутриутробного роста плода, преждевременные роды, самопроизвольное прерывание беременности и мертворождение. Среди материнских осложнений наиболее распространены преэклампсия, послеродовые кровотечения и обострение основного заболевания в период гестации.

Тромбоцитопения выявляется примерно у 5–10% беременных и может иметь различную природу. К числу основных причин относятся аутоиммунные заболевания (включая СКВ, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру и антифосфолипидный синдром), а также специфические для беременности состояния, такие как гестационная тромбоцитопения, преэклампсия и HELLP-синдром.

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура обусловлена выработкой антител к тромбоцитам, что приводит к их ускоренному разрушению и, как правило, проявляется изолированным снижением их уровня. В отличие от этого, антифосфолипидный синдром характеризуется гиперкоагуляционным состоянием и высоким риском тромбозов и повторных потерь беременности.

HELLP-синдром, чаще развивающийся во второй половине беременности, сопровождается гемолизом, повышением уровня печёночных ферментов и тромбоцитопенией и нередко требует экстренного родоразрешения. Гестационная тромбоцитопения, напротив, обычно протекает благоприятно и не приводит к серьёзным осложнениям [2].

При СКВ снижение уровня тромбоцитов связано преимущественно с иммунными механизмами, включая действие антитромбоцитарных антител и циркулирующих иммунных комплексов. Это состояние часто отражает высокую активность заболевания и ассоциируется с более тяжёлым его течением. У беременных пациенток наличие тромбоцитопении может повышать риск неблагоприятных исходов, таких как потеря беременности, преждевременные роды и нарушение роста плода.

Тромбоцитопения входит в число гематологических критериев диагностики СКВ и рассматривается как показатель неблагоприятного прогноза. Ряд исследований указывает на её связь с тяжёлым клиническим течением и даже повышенной смертностью, однако данные, касающиеся беременных, остаются ограниченными [3]. Дополнительные трудности в интерпретации вызывает возможное сочетание СКВ с антифосфолипидным синдромом.

В связи с этим целью настоящего исследования является сравнительный анализ исходов беременности у пациенток с СКВ в зависимости от наличия тромбоцитопении с акцентом на материнские и перинатальные результаты.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 92 беременных пациенток с системной красной волчанкой, проходивших лечение в клинике Ташкентского государственного медицинского университета в период с 2014 по 2023 год. Диагноз СКВ устанавливался в соответствии с классификационными критериями Американского колледжа ревматологии (ACR, 1997).

В зависимости от уровня тромбоцитов пациентки были распределены на две группы: с наличием тромбоцитопении и с нормальным уровнем тромбоцитов. Тромбоцитопения рассматривалась как связанная с СКВ в случаях, когда она возникала на фоне активности заболевания или имела иммунный характер.

Оценка уровня тромбоцитов проводилась при поступлении, а также в динамике на протяжении беременности; при клинической необходимости (например, при обострении заболевания) контроль осуществлялся чаще. Исходным считался показатель тромбоцитов при госпитализации.

В анализ включались только пациентки со стойким снижением уровня тромбоцитов ( $<100 \times 10^9/l$ ), сохранявшимся на протяжении беременности. Случаи временного снижения с последующей нормализацией показателей в пределах одного триместра или госпитализации исключались.

Из исследования были исключены пациентки с тромбоцитопенией иной этиологии, включая гестационную тромбоцитопению, HELLP-синдром, острый жировой гепатоз беременных, тромбоцитическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитико-уремический синдром, инфекционные заболевания, а также гепарин-индуцированную тромбоцитопению.

Пациентки с антифосфолипидным синдромом не включались в анализ; допускались только случаи наличия антифосфолипидных антител без клинических проявлений тромбозов или акушерских осложнений. Также исключались пациентки с неполными медицинскими данными или отсутствием регулярного наблюдения.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Учитывая ретроспективный характер работы, получение информированного согласия не требовалось, что соответствует положениям Хельсинкской декларации.

**Клинические данные.** Анализ включал основные характеристики пациенток: возраст, срок беременности, длительность заболевания и акушерский анамнез. Под предыдущими абортными учитывались как самопроизвольные выкидыши, так и искусственные прерывания беременности.

Лабораторное обследование включало определение уровня альбумина, гемоглобина, компонентов комплемента (C3 и C4), антител к двуспиральной ДНК (anti-dsDNA), антикардиолипиновых антител, антител к  $\beta$ 2-гликопротеину I, а также волчаночного антикоагулянта.

Активность СКВ в период беременности оценивалась с использованием индекса SLEPDAI, при этом для анализа учитывалось максимальное значение показателя [4].

Заболевание считалось активным на момент зачатия при значении индекса  $\geq 4$  или при необходимости приёма преднизолона в дозе более 10 мг в сутки.

Также анализировалась терапия во время беременности, включая применение глюкокортикоидов, гидроксихлорохина, иммуносупрессивных препаратов, ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярных гепаринов. К иммуносупрессантам относились циклоспорин А и азатиоприн.

**Определение материнских исходов.** К неблагоприятным материнским исходам относили гестационный сахарный диабет, впервые выявленный во время беременности, а также гипертензивные расстройства, включая хроническую и гестационную гипертензию, преэклампсию/эклампсию и их сочетанные формы. Гестационная гипертензия диагностировалась при повышении артериального давления  $\geq 140/90$  мм рт. ст. после 20 недель беременности. Преэклампсия определялась сочетанием артериальной гипертензии с протеинурией или их внезапным развитием после 20 недель гестации. Тяжёлая преэклампсия характеризовалась выраженной гипертензией ( $\geq 160/110$  мм рт. ст.) и признаками поражения органов-мишеней.

**Статистический анализ.** Для выявления факторов, ассоциированных с развитием тромбоцитопении у беременных с СКВ, использовались однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализы. В многофакторную модель включались переменные, продемонстрировавшие статистическую значимость на уровне  $p < 0,05$  при первичном анализе. Для отбора наиболее значимых клинических факторов применялся пошаговый метод включения.

Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения и сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента. Категориальные данные выражались в процентах и сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$ .

**Результаты.** В исследование были включены 92 беременных пациенток с СКВ, из которых 23 имели тромбоцитопению, а 69 — нормальный уровень тромбоцитов. Средний уровень тромбоцитов в группе тромбоцитопении составил  $49,92 \pm 33,57 \times 10^9/\text{л}$ , при этом у 13 пациенток показатель был ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

Средний возраст обследованных составил  $29,56 \pm 6,23$  лет, средняя длительность заболевания —  $5,2 \pm 3,68$  года. Существенных различий между группами по возрасту, длительности СКВ и частоте поражения почек выявлено не было.

В то же время у пациенток с тромбоцитопенией значительно чаще регистрировалась высокая активность заболевания во время беременности (58,1% против 4,9%;  $p < 0,001$ ), а также отмечались более высокие значения индекса SLEPDAI ( $4,69 \pm 3,14$  против  $2,31 \pm 2,02$ ;  $p < 0,001$ ).

Анализ акушерского анамнеза показал, что в группе тромбоцитопении достоверно чаще встречались аборт в анамнезе (69,5% против 45,9%;  $p = 0,027$ ), а также большее количество беременностей ( $3,01 \pm 1,04$  против  $1,8 \pm 1,10$ ;  $p = 0,037$ ). При этом различий по частоте преждевременных родов в анамнезе и применению вспомогательных репродуктивных технологий выявлено не было.

**Особенности терапии** Большинство пациенток с контролируемым течением СКВ получали преднизолон в дозе 5–10 мг/сут. При этом у пациенток с тромбоцитопенией применялись более высокие дозы глюкокортикоидов.

Трем пациенткам из данной группы проводилась пульс-терапия глюкокортикоидами; у двух из них уровень тромбоцитов был ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$ , а у одной отмечалось мультиорганное поражение с вовлечением нервной системы, почек и системы крови.

Гидроксихлорохин применялся у 69,8% пациенток с тромбоцитопенией ( $0,2\text{--}0,4$  г/сут), что было достоверно реже по сравнению с группой без тромбоцитопении (84,2%;  $p = 0,03$ ).

Иммуносупрессивная терапия во время беременности применялась ограниченно: в группе тромбоцитопении циклоспорин получали 7 пациенток, азатиоприн — 2.

**Материнские и перинатальные исходы** среди 23 беременных пациенток с СКВ и тромбоцитопенией 18 были первородящими, а 6 — повторнородящими; у 13 из них отмечалась выраженная тромбоцитопения (уровень тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ). В данной группе зарегистрировано 13 живорождений (56,5%), из которых 8 завершились кесаревым сечением, а 5 — самопроизвольными родами.

Сравнительный анализ показал, что у пациенток с тромбоцитопенией, независимо от её выраженности, значительно чаще развивались тяжёлые формы преэклампсии и послеродовые кровотечения по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). При этом различий по частоте гестационного диабета, гестационной гипертензии и преэклампсии без тяжёлого течения выявлено не было [5].

Беременности, осложнённые тромбоцитопенией, характеризовались значительно более высокой частотой потери беременности и мертворождения ( $p < 0,001$ ). Основными причинами неблагоприятного исхода являлись обострение СКВ с необходимостью прерывания беременности, внутриутробная гибель плода и, реже, самопроизвольный выкидыш.

Преждевременные роды отмечались у части пациенток с тромбоцитопенией, однако статистически значимых различий по их частоте между группами выявлено не было. Вместе с тем срок гестации на момент родоразрешения в группе тромбоцитопении был достоверно ниже.

**Обсуждение.** Тромбоцитопения является одним из частых гематологических проявлений системной красной волчанки и особенно клинически значима у беременных пациенток. У женщин с СКВ её наличие ассоциируется с неблагоприятными исходами как для матери, так и для плода. В связи с этим раннее выявление и своевременное ведение данного состояния играют ключевую роль в улучшении прогноза беременности. Однако на сегодняшний день данные о ранней диагностике и оценке тромбоцитопении, связанной с беременностью при СКВ, остаются ограниченными [7].

В нашем исследовании мы проанализировали клинические характеристики и выделили значимые факторы, ассоциированные с данным состоянием у беременных пациенток с СКВ.

Ранее проведённые исследования у пациентов с СКВ вне беременности показывали, что тромбоцитопения чаще встречается при высокой активности заболевания и может быть связана с более тяжёлым течением болезни, поражением органов-мишеней и повышенной смертностью. В ряде работ было продемонстрировано, что раннее развитие тромбоцитопении отражает активную форму СКВ, а выраженное снижение тромбоцитов коррелирует с органным повреждением и неблагоприятным прогнозом. Наши результаты согласуются с этими данными: у беременных с тромбоцитопенией также отмечалась более высокая активность заболевания и более высокие значения индекса SLEPDAI, что указывает на более тяжёлое течение СКВ в период гестации.

С учётом выявленной связи между активностью заболевания и тромбоцитопенией, особое значение приобретает регулярный мониторинг пациенток с СКВ во время беременности [8].

В первую очередь это касается женщин с высоким риском обострений, неблагоприятным акушерским анамнезом или уже повышенной активностью заболевания. Раннее выявление снижения тромбоцитов позволяет своевременно корректировать терапию и усиливать наблюдение, что потенциально может снизить риск осложнений.

Несмотря на известную связь СКВ с неблагоприятными исходами беременности, данные о влиянии тромбоцитопении на акушерские и перинатальные результаты остаются ограниченными. В нашем исследовании тромбоцитопения была ассоциирована с более высокой частотой потери беременности и мертворождения по сравнению с контрольной группой. Подобные результаты частично подтверждаются исследованиями у

пациентов с антифосфолипидным синдромом, где тромбоцитопения также была связана с повышенным риском преждевременных родов, задержки роста плода и внутриутробной гибели [9].

Важно отметить, что механизмы тромбоцитопении при различных состояниях отличаются. При антифосфолипидном синдроме основную роль играет тромбоз-опосредованное повреждение плаценты, тогда как при гестационной тромбоцитопении течение обычно доброкачественное. При иммунной тромбоцитопенической пурпуре основным механизмом является разрушение тромбоцитов аутоантителами. В отличие от этого, при СКВ тромбоцитопения развивается преимущественно на фоне иммунной дисрегуляции и активности заболевания.

В настоящем исследовании были исключены пациентки с клинически подтвержденным антифосфолипидным синдромом, чтобы минимизировать влияние этого фактора на результаты. При этом пациентки с изолированной позитивностью антифосфолипидных антител были включены, поскольку подобные лабораторные изменения часто встречаются при СКВ и могут отражать активность заболевания. Особый интерес представляет связь антител к  $\beta$ 2-гликопротеину I с тромбоцитопенией, что подтверждает их возможную роль в иммунно-опосредованном снижении тромбоцитов независимо от тромботических осложнений [10].

Также было отмечено, что частота аборт в анамнезе была высокой в обеих группах. Это может быть связано как с самим течением СКВ, включая иммунные и сосудистые нарушения, так и с сопутствующими факторами, такими как незапланированная беременность или приём потенциально тератогенных препаратов до установления факта беременности. Кроме того, применение некоторых иммуносупрессивных средств, необходимых для контроля заболевания, также может негативно влиять на исходы беременности.

Отдельного внимания заслуживает вопрос терапии. У пациенток с тромбоцитопенией реже применялся гидроксихлорохин и ограниченно использовались иммуносупрессанты, что отражает сложность выбора лечения во время беременности. Основными ограничивающими факторами являлись опасения относительно безопасности препаратов для плода, а также непереносимость или недостаточная эффективность ранее применяемой терапии. В большинстве случаев предпочтение отдавалось глюкокортикоидам и гидроксихлорохину как более безопасным вариантам.

Патогенез тромбоцитопении при СКВ является многокомпонентным и включает выработку антитромбоцитарных антител, иммунные комплексы и активацию иммунной системы.

Дополнительно тромбоциты сами участвуют в иммунных процессах, усиливая продукцию интерферона и взаимодействуя с В-лимфоцитами, что ещё больше поддерживает аутоиммунное воспаление. Наличие антифосфолипидных антител дополнительно усложняет клиническую картину, создавая перекрёстные механизмы иммунного и тромботического повреждения.

Подходы к лечению тромбоцитопении существенно различаются в зависимости от её причины. При СКВ основная стратегия направлена на подавление активности заболевания с помощью иммуносупрессивной терапии. В случае антифосфолипидного синдрома акцент делается на антикоагулянтной терапии, тогда как при иммунной тромбоцитопении используются преимущественно кортикостероиды. При акушерских осложнениях, таких как HELLP-синдром, часто требуется экстренное родоразрешение, что подчёркивает важность дифференциальной диагностики.

Данное исследование имеет ряд ограничений, включая его ретроспективный дизайн, ограниченный объём выборки и отсутствие внешней валидации отдельных результатов. Кроме того, включение пациенток с изолированной позитивностью антифосфолипидных антител могло частично повлиять на интерпретацию данных. Несмотря на это, полученные результаты демонстрируют устойчивые ассоциации между тромбоцитопенией, активностью СКВ и неблагоприятными исходами беременности.

В целом, тромбоцитопения у беременных с СКВ ассоциируется с более тяжёлым течением заболевания и повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов. Раннее выявление этого состояния и своевременная коррекция терапии имеют важное значение для улучшения исходов беременности. Дальнейшие исследования необходимы для более глубокого понимания патогенетических механизмов и разработки более точных терапевтических подходов.

**Выводы.** Тромбоцитопения у беременных пациенток с системной красной волчанкой ассоциирована с повышенной активностью заболевания и увеличенным риском неблагоприятных исходов беременности, включая потерю беременности и мертворождение. Полученные данные подчёркивают необходимость тщательного наблюдения и активного ведения пациенток данной группы высокого риска. Разработанная в исследовании номограмма представляет собой практический инструмент для оценки риска и выбора индивидуализированной тактики лечения, что потенциально может улучшить исходы для матери и плода при СКВ-ассоциированной тромбоцитопении.

#### Список литературы/References/Iqtiboslar:

1. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Глобальная эпидемиология системной красной волчанки: комплексный систематический анализ и моделирующее исследование. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(3):351–356.
2. Tan Y, Yang S, Liu Q, Li Z, Mu R, Qiao J, et al. Осложнения беременности при системной красной волчанке. *J Autoimmun.* 2022;132:102864.
3. Mehta B, Jannat-Khah D, Glaser KK, Luo Y, Sammaritano LR, Branch DW, et al. Материнская и фетальная заболеваемость у беременных пациенток с волчанкой: 10-летний общенациональный анализ США. *RMD Open.* 2023;9(1):e002752.
4. McCrae KR. Тромбоцитопения при беременности: дифференциальная диагностика, патогенез и лечение. *Blood Rev.* 2003;17(1):7–14.
5. Shi Y, Zhao J, Jiang H, Huang C, Qi W, Song Y, et al. Тромбоцитопения при первичном антифосфолипидном синдроме: связь с прогнозом и клиническое значение. *Rheumatology.* 2022;62(1):256–263.
6. Cines DB, Levine LD. Тромбоцитопения при беременности. *Blood.* 2017;130(21):2271–2277.
7. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Гематологические проявления волчанки. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000078.
8. Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Распространённость, формы заболевания и исходы у пациентов с системной красной волчанкой, у которых развиваются тяжёлые гематологические нарушения. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):230–234.
9. Chen Z, Zhong H, Dong G. Тромбоцитопения как прогностический маркер системной красной волчанки: систематический обзор и метаанализ. *Am J Med Sci.* 2019;357(6):461–467.
10. Fernández M, Alarcón GS, Apte M, Andrade RM, Vilá LM, Reveille JD. Системная красная волчанка в многоэтнической когорте США: значение тромбоцитопении как прогностического фактора. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):614–621.




Низомов Б.У.

Самаркандский государственный медицинский университет,  
Самарканд, Узбекистан

Исламова К.А.

Самаркандский государственный медицинский университет,  
Самарканд, Узбекистан**РОЛЬ АКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА В ФОРМИРОВАНИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ**

**For citation:** B.U. Nizomov, K.A. Islamova. THE ROLE OF COMPLEMENT SYSTEM ACTIVITY IN THE DEVELOPMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/11>

**АННОТАЦИЯ**

Системная красная волчанка (СКВ) — это многофакторное аутоиммунное заболевание, развивающееся под влиянием генетических, иммунологических и внешних факторов, в основе которого лежат образование аутоантител, накопление иммунных комплексов в тканях и хронические воспалительные процессы. В ходе этих процессов система комплемента выступает как важное патогенетическое звено.

В данном исследовании подробно освещены особенности классического, альтернативного и лектинового путей активации системы комплемента, а также клинико-лабораторное значение изменений уровней компонентов C3 и C4. На основе современных научных данных показано, что усиление активности системы комплемента приводит к активации иммуновоспалительных реакций, что, в свою очередь, способствует прогрессированию повреждения органов и тканей.

Кроме того, рассмотрена диагностическая значимость оценки уровней компонентов комплемента у пациентов со СКВ, а также их роль в определении активности заболевания и прогнозировании его течения. Анализ современной литературы подтверждает тесную патогенетическую взаимосвязь между системой комплемента и СКВ, а также указывает на перспективность изучения данной системы в качестве терапевтической мишени.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, система комплемента, аутоантитела, C3, C4, иммунопатогенез

B.U. Nizomov

Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan

K.A. Islamova

Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan**THE ROLE OF COMPLEMENT SYSTEM ACTIVITY IN THE DEVELOPMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS****ANNOTATION**

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multifactorial autoimmune disease developing under the influence of genetic, immunological, and environmental factors. It is characterized by the production of autoantibodies, the accumulation of immune complexes in tissues, and chronic inflammatory processes. Throughout these processes, the complement system serves as a critical pathogenetic link.

This study details the characteristics of the classical, alternative, and lectin pathways of complement system activation, as well as the clinical and laboratory significance of changes in C3 and C4 component levels. Based on contemporary scientific data, it is shown that increased complement system activity leads to the activation of immunoinflammatory reactions, which, in turn, contributes to the progression of organ and tissue damage.

Furthermore, the diagnostic significance of assessing complement component levels in patients with SLE is examined, along with their role in determining disease activity and prognosticating its course. Analysis of current literature confirms a close pathogenetic correlation between the complement system and SLE, and highlights the potential of the complement system as a promising therapeutic target.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, complement system, autoantibodies, C3, C4, immunopathogenesis

B.U. Nizomov

Samarqand davlat tibbiyot universiteti,  
Samarqand, O'zbekiston

K.A. Islamova

Samarqand davlat tibbiyot universiteti,  
Samarqand, O'zbekiston

## KOMPLEMENT TIZIMI FAOLIGINING TIZIMLI QIZIL YUGURIK SHAKLLANISHIDAGI O'RNI

## ANNOTATSIYA

Tizimli qizil yugurik (TQY) — genetik, immunologik va tashqi omillar ta'sirida rivojlanuvchi, ko'p tizimli autoimmun kasallik bo'lib, uning asosini autoantitanalar hosil bo'lishi, immun komplekslarning to'qimalarda to'planishi va surunkali yallig'lanish jarayonlari tashkil etadi. Ushbu jarayonlar kechishida komplement tizimi muhim patogenetik bo'g'in bo'lib ishtirok etadi.

Mazkur tadqiqotda komplement tizimining klassik, alternativ va lektinli faollashuv yo'llarining o'ziga xos xususiyatlari, shuningdek, C3 va C4 komponentlari darajasidagi o'zgarishlarning klinik-laborator ahamiyati keng yoritilgan. Komplement tizimi faollashuvining ortishi sababli immun yallig'lanish reaksiyalari kuchayib, natijada organ va to'qimalar zararlanishining ortishiga olib kelishi ilmiy manbalar asosida tahlil qilingan.

Shu bilan birga, TQY bilan kasallangan bemorlarda komponentlar darajasini baholashning diagnostik qiymati, kasallik faolligini aniqlash va prognozni belgilashdagi ahamiyati ham ko'rib chiqilgan. Zamonaviy adabiyotlar tahlili komplement tizimi va TQY patogenezini o'rtasidagi mustahkam o'zaro bog'liqlikni tasdiqlaydi hamda bu tizimni terapevtik nishon sifatida o'rganish istiqbolli yo'nalish ekanligini ko'rsatadi.

**Kalit so'zlar:** tizimli qizil yugurik, komplement tizimi, autoantitana oqsillari, C3, C4, immunopatogenez.

Tizimli qizil yuguruk (TQY) - autoimmun revmatik kasallik bo'lib, uning patogenezini immun regulatsiya tizimining buzilishi, autoantitanalarning nazoratsiz giperproduksiyasiga asoslangan bo'lib, bunda organizmning o'z to'qimalari va ko'plab organlar va tizimlarning tarkibiy qismlariga ta'sir qiluvchi surunkali yallig'lanishning rivojlanishiga olib keladi [17,23]. So'nggi 50 yil ichida TQYni o'rganishga bo'lgan katta qiziqish diagnostika usullarini takomillashtirishga sabab bo'ldi, ammo bemorlarni davolash va boshqarish qiyin muammoligicha qolmoqda [6, 8, 16]. Avvalo, kasallikning noma'lum etiologiyasi, klinik ko'rinishlarining katta o'zgaruvchanligi, uzoq muddatli spontan remissiyalar va kasallikning tez rivojlanishi adekvat va samarali davolash usullarini ishlab chiqishni qiyinlashtiradi [7, 11].

TQY — bu noma'lum etiologiyali sistemli autoimmun kasallik bo'lib, bu kasallikda organospetsifik antitanalar hujayra yadrolarining antigenlariga va immun komplekslar hosil bo'lishi ko'p organlarning to'qimalarida immun yallig'lanish bilan birga keladi. TQYning etiologiyasi hali ham noma'lumligicha qolmoqda, bu esa diagnostika va davolashda qiyinchiliklarni keltirib chiqaradi. Genetik moyillik, gormonal va ekologik sabablar, infeksiyalar kabi turli xil endogen va eksogen omillarning roli taxmin qilinmoqda.

TQY — bu bog'lovchi to'qima sistemli kasalliklar guruhi ichida eng ko'p uchraydigan patologiyalardan biridir. 2015 yil ma'lumotlariga ko'ra, dunyo bo'ylab kasallikning tarqalishi 100,000 kishi boshiga 3.3-8.8 ni tashkil etadi. TQY ko'pincha qizlar va yosh ayollar orasida uchraydi, TQY bemorlarining taxminan 80% — bu ayollar. TQY 5 yoshgacha bo'lgan bolalarda kamdan-kam uchraydi, kasallikning rivojlanishi 8-9 yoshdan boshlanadi, eng ko'p tarqalgan yoshi 14-25 yoshdir (o'rtacha boshlanish yoshi 11-12 yosh) [1, 2].

Hujayra o'limi jarayonlarining tartibga solinishi TQYning patogenezini uchun asosiy omillardan biridir. Apoptoz («dasturlashtirilgan» hujayra o'limi) hujayra yuzasidagi retseptorlarning zararlanishi yoki ta'siri bilan boshlanadi. Apoptoz odatda "immunologik jim" jarayon hisoblanadi, chunki bu hujayra membranalarning yirtilishisiz va atrofdagi to'qimalarga hujayra ichidagi antigenlarning chiqarilishisiz sodir bo'ladi [4]. Apoptoz jarayoni hujayra signal molekullarini sintezlash va chiqarish bilan boshlanadi, bu esa leykotsitlarning faollashishini va o'lgan hujayra tomonidan migratsiyasini rag'batlantiradi, va neytrofillarning migratsiyasi laktoferrin ajralib chiqishi orqali tanlab bloklanadi, shu sababli yallig'lanish jarayoni boshlanmaydi. Keyingi bosqichda fosfatidilserin signal molekulasi, fagotsitlar tomonidan tan olinadi, bu fagosoma hosil bo'lishini boshlaydi. Fagotsitoz jarayoni IL10 (interleukin 10) va to'qima o'sish omili kabi yallig'lanishga olib keladigan tsitokinlarni ajralib chiqishini o'z ichiga oladi [9].

TQY patogenezida apoptoz jarayonlarining buzilishi (organizmdagi har qanday hujayralarga) va immun hujayralarining ishlab chiqarilishiga bog'liq anomaliya muhim rol o'ynaydi. Odatda potentsial avtoreaktiv hujayralar apoptozga uchraydi va limfa tugunlarining zardob markazlaridagi makrofaglar tomonidan yo'q qilinadi, chunki avtoantigenlar antigen taqdim etuvchi hujayralar tomonidan ifodalab berilmaydi. Ammo o'lgan limfotsitlarning klirensi buzilganda, yadro avtoantigenlari zardob markazlarida to'planishi va ba'zi hollarda avtoreaktiv B-limfotsit klonlarni "qo'llab-quvvatlashi" mumkin, ular mos yordamchi bilan uchrashganda avtoantitanalar ishlab chiqarishni boshlaydi [5].

RAG1/RAG2 genlaridagi mutatsiyalar (rekombinatsiyani faollashtiruvchi gen - rekombinatsiyani faollashtiruvchi gen) birinchi darajali immun tanqisligi va avtoimmun kasallik belgilari bo'lgan turli bemorlar guruhida tavsiflangan. RAG oqsillari B-limfotsitlarning pishib yetilish vaqtida yengil zanjirlar retseptorlarini sintezlashda ikkilamchi DNK rekombinatsiyasini rag'batlantiradi. Bu bir vaqtda antigen-spezifik retseptorlarning xilma-xilligini oshiradi va avtoreaktiv hujayralarning miqdorini kamaytiradi. RAG1/RAG2 genlarining gomozigot mutatsiyalari og'ir kombinatsiyalangan immun tanqisligi bilan bog'liq, va TQY bilan bemorda RAG2 mutatsiyasining geterozigot varianti tavsiflangan. Uning yuqori titrlari maxsus antitanalar, anamnezida eroziv artrit, volchanko nefriti va takrorlanuvchi infeksiyalar mavjud [11].

Gen mutatsiyasidan kelib chiqqan prolidaza yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda TQY bilan kasallanishning ko'payishi. Prolidaza - C-terminal holatida prolin yoki gidroksiprolinni o'z ichiga olgan endogen va ekzogen dipeptidlarni parchalaydigan ferment; Prolidaza kollagen almashinuvida muhim rol o'ynaydi. Prolidaza yetishmovchiligining patogenezini to'liq tushunilmagan namoyon bo'ladi: yuz dismorfofobi, aqliy zaiflik, teri toshmasi va oshqozon yarasi, anemiya, splenomegali, takroriy infeksiyalar; Prolidaza yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda TQY bilan kasallanish darajasi taxminan 13% ni tashkil qiladi. Ushbu ikki holat o'rtasidagi patogenetik bog'liqlik aniq emas. Avtoagressiya oqsillarning hujayra ichidagi ortiqcha to'planishi, shuningdek, tomirlar almashinuvi bilan bog'liq bo'lgan kollagen tarkibidagi o'zgarishlar tufayli yuzaga kelishi mumkin deb taxmin qilinadi. Patogenez ko'p miqdorda prolinni o'z ichiga olgan komplement C1 fraksiyasining ishtirokini ham o'z ichiga olishi mumkin [12].

Monogen qizil yuguruk nefritiga o'xshash ko'plab kasalliklarning patogenezini o'rganilmoqda. TQY bilan og'rikan bemorda mumkin bo'lgan asosiy simptom monogen kasallik bo'lib, u erta bolalik davrida, ayniqsa bemorning erkak jinsi bilan birgalikda boshlanadi. Bundan tashqari, anamnezdan og'ir oilaviy ahvolga, jumladan, qarindoshlar nikohining mavjudligiga e'tibor berish kerak, bu kasallikni davolashga qarshilik va atipik belgilarni aniqlash imkonini beradi [13].

**Tizimli qizil yugurukning diagnostik mezonlari.**

TQYU diagnostikasi uchun kasallikning boshlanish yoshi (yosh bemorlar), ayol jinsi katta ahamiyatga ega, qo'zg'atuvchi omillar bilan munosabatlar (insolyatsiya, homiladorlik, tug'ish). Puxta anamnez ma'lumotlarini o'rganish uning ahamiyatini yo'qotmaydi. TQYU ning ishonchli tashxisi bo'lgan bemorlarning hayot tarixi, ingliz revmatologi G. Xyuz anamnezda bir qator alomatlar mavjudligiga e'tibor qaratdi, ularning chastotasi sog'lom odamlarda sezilarli darajada oshdi. Bu o'smirlar o'sish harakat, tez-tez migren, tonzillit va faringit deb atalmish kiritilgan; tendinit, agar va klostrofobiya, sulfanilamid preparatlariga allergik reaksiyalar va hasharotlar chaqishi uchun og'ir reaksiyalar, homilaning takroriy yo'qolishi va hayzdan oldingi alevlenmeler (artrit, subfebrilitet, bosh og'rig'i), quruq og'iz va ko'zlar [21]. Ko'pincha kasallikning rivojlanishi uzoq davom yetdi oldin laboratoriya kasalliklari (limfopeniya, oddiy CRO darajasida tezlashtirilgan ECHT, pasayish komplementning C4 komponenti darajasida).

TQYU diagnostikasi klinik ko'rinish, laboratoriya va instrumental ma'lumotlar asosida belgilanadi Amerika revmatologiya kollejining tasniflash mezonlariga muvofiq tadqiqot usullari [3]. Ishonchli

tashxisni tekshirish uchun TQYU mavjudligini talab 4 yoki undan ko'p 11 mezonlar. Ammo shuni hisobga olish kerakki, acrnig diagnostika mezonlari klinik amaliyot uchun emas, balki ilmiy tadqiqotlar uchun ishlab chiqilgan, shuning uchun ular TQYU ning yengil va dastlabki bosqichlari bo'lgan bemorlarda aniqlashda yuqoridagi sezgir emas. TQYU bir yoki ikkita alomat bilan boshlanishi mumkin, ammo kasallikning batafsil tasviri ko'plab organlarning shikastlanishi bilan tavsiflanadi. TQYU ning o'ziga xos xususiyati bu turli xil belgilarning aniq o'zgaruvchanligi bemorlar va bir xil bemorda turli vaqtlarda kechishi.

#### **Tizimli qizil yugurik kasalligi laborator- diagnostik tekshiruv usullari.**

TQY diagnostikasi uchun kasallikning boshlanishi yoshi (yosh bemorlar), ayol jinsi va qo'zg'atuvchi omillar (insolatsiya, homiladorlik, tug'ish) bilan bog'liqligi katta ahamiyatga ega. To'liq tarixni tekshirish muhim bo'lib qolmoqda. TQY aniq tashxisi bo'lgan bemorlarning hayot tarixi, ingliz revmatologi G. Xyuz anamnezda bir qator alomatlar mavjudligiga e'tibor qaratadi, ularning chastotasi sog'lom odamlarda sezilarli darajada oshadi. Bu o'smirlarda ko'pincha deb atalmish o'sish harakati, migren, tonzillit va faringit jalb qilingan; tendinit, agar- va klaustrofobiya, sulfa preparatlariga allergik reaksiyalar va hasharotlar chaqishidan og'ir reaksiyalar, takroriy abort va hayzdan oldingi davrda kasallikning kuchayishi (artrit, past darajadagi isitma, bosh og'rig'i), quruq og'iz va ko'zlar [21]. Ko'pincha kasallikning rivojlanishi laboratoriyaga kasalliklaridan ancha oldin sodir bo'lgan (limfopeniya, normal FRO darajasida ECHTning tezlashishi, komplementning C4 komponenti darajasining pasayishi).

TQY diagnostikasi klinik ko'rinish, laboratoriya va instrumental ma'lumotlar asosida Amerika revmatologiya kollejining tadqiqot usullarini tasniflash mezonlariga muvofiq belgilanadi [3]. Ishonchli tashxisni tekshirish uchun 4 yoki 11 dan ortiq mezonlarga muvofiq TQY mavjudligi kerak. Shu bilan birga, ACR diagnostik mezonlari klinik amaliyot uchun emas, balki tadqiqot uchun ishlab chiqilganligini hisobga olish kerak, shuning uchun ular TQYning yengil va erta bosqichlari bo'lgan bemorlarni aniqlash uchun yetarlicha sezgir emas. TQY bir yoki ikkita alomat bilan boshlanishi mumkin, ammo kasallikning to'liq tasviri ko'plab organlarning shikastlanishi bilan tavsiflanadi. TQY ning o'ziga xos xususiyati turli bemorlarda va bir bemorda turli vaqtlarda turli xil simptomlarning aniq o'zgaruvchanligidir.

#### **Tizimli qizil yugurukni o'rganish uchun laboratoriya diagnostika usullari.**

Antinuklear omil (ANF) TQY bilan og'rigan barcha bemorlar uchun tavsiya etiladi. ANF uchun ijobiy test TQY uchun tasniflash mezonlariga kiritilgan, ammo u TQY uchun xos emas va ko'pincha boshqa revmatik va revmatik bo'lmagan kasalliklari bo'lgan bemorlarda ijobiy bo'ladi [12] (dalil darajasi: 3). Antinuklear omil bemorlarning 95 foizida aniqlanadi, chunki u boshqa revmatik va revmatik bo'lmagan kasalliklarda ko'pincha ijobiydir. Tashxis qo'yish uchun TQYga shubha qilingan barcha bemorlarga TQY mezonlari [13] (dalillar darajasi: 5) bo'yicha sm antigeniga antitanalarni tekshirish tavsiya etiladi. Sm antigen-musbat antitanalar TQY uchun juda xosdir. TQY 20-50% bemorlarda Sm antigeniga antitanalar mavjudligi bilan tashxis qo'yilgan.

TQYga shubha qilingan barcha bemorlarga TQY tasniflash mezonlariga muvofiq Kumbs testi uchun testdan o'tish tavsiya etiladi (dalil darajasi: 5). TQY Coombs-musbat gemolitik anemiya bilan tavsiflanadi. Kumbs testi ijobiy bo'lgan bemorlarning faqat 10-15% gemoliz rivojlanadi, 30-40%.

TQYga shubha qilingan barcha bemorlarga TQY tasnifi mezonlariga muvofiq Wassermann reaksiyasini sinovdan o'tkazish va tashxis qo'yish tavsiya etiladi (dalil darajasi: 5).

TQY bilan og'rigan barcha bemorlarga buyrak shikastlanishini aniqlash uchun Shvarts formulasi yordamida glomerulyar filtratsiya tezligini aniqlash tavsiya etiladi [15] (dalillar darajasi: 4). Shvarts formulasi ko'ra glomerulyar filtratsiyaning pasayishi buyrak yetishmovchiligining rivojlanishini ko'rsatadi.

#### **Tizimli qizil yuguruk patogenezida komplement tizimining ahamiyati.**

20-asrning 70-yillarida monogen TQY ning eng keng tarqalgan shakllari komplement komponentlarining konjenital etishmovchiligidan kelib chiqqan kasalliklar bo'lib, birinchi klinik holatlar tasvirlangan; Hozirgi vaqtda C1, C2, C4a va C4b komplement tizimining TQY etishmovchiligining rivojlanishiga genetik moyillik aniqlangan. Ko'pgina bemorlarda kasallik erta bolalik, infeksiyalar tarixi, og'ir teri buzilishlari va antinuklear omilning yo'qligi bilan tavsiflanadi.

Komplement komponentlarining yetishmasligi turli mexanizmlar orqali autoimmun jarayonni keltirib chiqaradi. C1qa, C1qb, C1qs genlari mutatsiyalari natijasida kelib chiqqan C1q etishmovchiligi retsessiv irsiy tur bo'lib, eng yuqori penetratsiyaga ega - taxminan 90% (TQY ning bir nechta patogenezida ishtirok etganligi sababli, C4 etishmovchiligining penetratsiyasi ham yuqori - 75). %, boshqa fraksiyalar uchun bu ko'rsatkich pastroq: C1 va C1c - 65%, C2 -10% [13].

Komplement tizimi (C1 va C4 fraksiyalari) tartibga solish jarayonlarida ishtirok etadi va ularning etishmovchiligi avtoreaktiv B limfotsitlarining salbiy tanlanishiga olib keladi [9]. C4 geni populyatsiyada juda o'zgaruvchan bo'lib, xavf omillarini o'rganish shuni ko'rsatdiki, "klassik" TQY C4 ning null alleli (nisbatan evropaliklar orasida keng tarqalgan) ulardan eng keng tarqalgani va 4a bilan ko'p nusxalar himoya qiladi [10].

#### **TQYda komplement tizimini faollashtirish va uning vazifalari**

Komplement tizimi va uning mavjudligi haqidagi birinchi fikrlar Natollaga tegishli. Immunizatsiya qilinmagan yangi qon plazmasi bakteritsiddir va bu faollik emlashdan mustaqil bo'lgan omilga bog'liq, dedi u. Biroq, komplement tizimining keng miqyosda o'rganilishi va ochilishi J. Borden nomi bilan bog'liq. Komplement tizimi faollashganda, uning tarkibiy qismlari bir-biri bilan va immun tizimining boshqa elementlari bilan o'zaro ta'sir qiladi [12,18]. Komplementni faollashtirishning muqobil, klassik va lektin usullari mavjud. Muqobil yo'l bir qator mikroorganizmlar yuzasida antigenlar(asosan lipopolisaxaridlar) tomonidan o'z-o'zidan faollashadi va tug'ma immunitetning tarkibiy qismlaridan biridir. Biroq, klassik yo'l faollashganda, orttirilgan immun tizimining tarkibiy qismlari bo'lgan antitanalar mikroorganizmlar yuzasida antigenlar bilan bog'lanadi. Faollashtirish kaskad printsipiga asoslanadi. Har bir komponent keyingi komponentni unga ta'sir qilish orqali faollashtiradi. Komplement tizimining oqsillari ham o'z nomenklaturasiga ega. Klassik yo'lning faollashuvida ishtirok etadigan oqsillar C belgisi bilan belgilanadi va arab raqamlari bilan raqamlanadi. C1, C2, C3, C4, C5 va boshqalar oqsillar yoki komponentlar. Ushbu oqsillarning aksariyati odatda qon plazmasida aylanib yuradigan profermentlardir. Komplement tizimi faollashganda ular gidrolizga uchraydi va faol shakllarga - fermentlarga aylanadi. Boshqa tomondan, har bir faollashtirilgan omillar navbatdagi komponentni faollashtiradi [22, 16].

Birinchi beshta to'ldiruvchi oqsilning biologik xususiyatlari amalga oshirilganda, ular faol faol mahsulotlarga ma'lum bir ketma-ketlikda, "rejalashtirilgan" faoliyat joyiga bo'linadi. Qismlarning bo'linishi natijasida hosil bo'lgan komponentlar "a", "b", "c", "d" yoki "e" harflari bilan kichik harflar bilan belgilanadi va tizimning qolgan qismlari fermentlar vazifasini bajaradi. Atrofdagi suyuqlikka kiradigan kichikroq qism "a" bilan belgilanadi va molekulaning katta qismi boshqa komponentlar yoki immun kompleksi bilan bog'liq bo'lib qoladi, ba'zi qismi esa "b" (masalan, C3a va C3b) bilan belgilanadi [14,20].

Komplement komponentlarining shakllanishi birinchi navbatda jigar, suyak iligi va taloqda, C1 esa ingichka ichak epiteliysida hosil bo'ladi. Makrofaqtlar komplement komponentlarini sintez qilishda rol o'ynaydi, bu ikki tizim o'rtasidagi yaqin aloqani aks ettiradi. Sintez yuqori tezlikda sodir bo'ladi (masalan, C3 soatiga 0,5-1 mg protein/kg tana vaznida sintezlanadi) [15].

Komplement tizimi organizmning immunitetini himoya qilishning eng muhim omili bo'lib, quyidagi funksiyalarni bajaradi: yallig'lanish reaksiyalarini kuchaytirish, fagotsitozni faollashtirish, fagotsitlarning xemotaksisida ishtirok etishi, immun komplekslarni yo'q qilish, patogen mikroorganizmlarni bevosita yo'q qilish, antitanalar ishlab chiqarishda ishtirok etish.

Komplement bilan o'zaro ta'sir qiluvchi oqsillar tizimi. Odatda komplement komponentlari faol emas. Komplementning faollashishi

hujayra lizisiga olib keladi va uning yuzasida komplement reaksiyalarining kaskadi sodir bo'ladi [19].

Klassik yo'lining faollashishi komplement tizimini adaptiv immunitet tizimiga bog'laydi. Faollashuv Ca<sup>2+</sup> ishtirokida antigen bilan bog'langan antitanalar ishtirokida sodir bo'ladi, ya'ni bu immunologik jihatdan aniqlangan jarayondir. Komplement faollashuvining klassik va muqobil yo'llari bir-biri bilan C3 orqali o'zaro ta'sir qiladi. C3 konvertazasi anafilatoksin va xemotaksin xususiyatlariga ega bo'lgan C3 fragmentidan C3a ajratiladi. C3b ning qolgan qismida bo'linish tufayli C3 dan C3a hujayra membranasi guruhlari bilan ester aloqasini yaratishga qodir bo'lgan guruh ochiladi, uning yordamida C3b bakteriyalarning hujayra membranasi o'rnatiladi. O'zining bog'langan (hujayra membranasi) shaklida C3b makrofaglar, neytrofillar, B va T limfotsitlar yuzasiga yaqinlikka ega va C5 bilan bog'lanishi va hosil bo'lgan kompleksni C5 konvertazasi ta'siriga optimallashtirishi mumkin. Klassik faollashtirish yo'llari kompleksi C4, 2a, C5 konvertaza faolligiga ega. Bakteriyalar orasida komplement ta'siriga chidamli turlar mavjud. Bunday holda, makrofaglarining opsonizatsiyasi, so'ngra

fagotsitozning ta'siri hal qiluvchi ahamiyatga ega. Lizozim gram-manfiy bakteriyalarning komplement hujumida rol o'ynaydi. Yig'ilgan immunoglobulinlar klassik yo'l bo'ylab komplementni faollashtiradi, bu esa anafilaktik shok rivojlanishi bilan ko'p miqdorda anafilatoksin hosil bo'lishiga olib kelishi mumkin. Immun komplekslarga birlashtirilishi (immun kompleksining bir qismi bo'lgan fragment ularning hujayra membranasi cho'kishiga olib keladi, endotelial hujayralar va qon hujayralari bilan bog'lanib, bir qator tizimli shikastlanishlarni keltirib chiqaradi. Bunday immun kompleks mexanizmlar 3 turdagi allergik kasalliklar uchun asos yaratadi. reaksiyalar, aktivlanish reaksiyalari kaskadi komplement, ko'chki komplementi faol komplement bo'laklari sonining ko'payishi bilan reaksiyaga o'z komponentlarini jalb qiladi [24, 25].

Xulosa qilib aytganda, tizimli qizil yugurik bilan og'riqan bemorlarda komplementning C3 va C4 komponentlarining darajalarining pasayishi, ularning kasallik faolligini baholashda va samarali davolashda effektiv biomarkerlar sifatida ishlatilishi mumkinligini tasdiqlaydi.

### Список литературы / References/ Iqtiboslar:

1. Marlow AA, Nickel WR. Familial occurrence of systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 2016;173:1641-3. doi: 10.1001/jama.1960.03020330009002
2. Omarjee O, Picard C, Frachette C, et al. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev*. 2019; 18(10):102361. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102361
3. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med*. 2018;365:2110-21. doi: 10.1056/NEJMr1100359
4. Gaip US, Voll RE, Sheriff A, et al. Impaired clearance of dying cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2015; 4(4):189-94. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.007
5. Baumann I, Kolowos W, Voll RE, et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2019;46(1):191-201. doi: 10.1002/1529-0131(200201)46:13.0.CO;2-K
6. Lee-Kirsch MA, Chowdhury D, Harvey S, et al. A mutation in TREX1 that impairs susceptibility to granzyme A-mediated cell death underlies familial chilblain lupus. *J Mol Med*. 2017;85(5):531-7. doi: 10.1007/s00109-007-0199-9
7. Massaad MJ, Zhou J, Tsuchimoto D, et al. The base excision repair enzyme NEIL3 protects against autoimmunity. *J Clin Investigat*. 2016;126(11):4219-36. doi: 10.1172/JCI85647
8. Rodero MP, Tesser A, Bartok E, et al. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency. *Nat Commun*. 2017;8(1):2176. doi: 10.1038/s41467-017-01932-3
9. Bryan AR, Wu EY. Complement deficiencies in systemic lupus erythematosus. *Curr Allerg Asthma Rep*. 2016;14(7):448-56. doi: 10.1007/s11882-014-0448-2
10. Yang Y, Chung EK, Wu YL, et al. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (CKB): low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against CKB susceptibility in European Americans. *Am J Hum Genet*. 2017;80:1037-54. doi: 10.1086/518257
11. Walter JE, Lo MS, Kis-Toth K, et al. Impaired receptor editing and heterozygous RAG2 mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and erosive arthritis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;135:272-3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.063
12. Dickens C., Psycii M.R.C., Jackson J. Association of depression and rheumatoid arthritis. // *Psychosomatics*. - 2019. - Vol. 44. - N. 3. - P. 209-215.
13. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al. A meta-AHALysis of cytokines in major depression. // *Biol Psychiatry*. - 2019. - Vol. 67. - N. 5. - P. 446-457.
14. Drewes A.M., Swendsen L., Jorgensen Taagholt S., et al. CKBep in rheumatoid arthritis: a comparison with healthy subjects and studies of CKBep/wake interactions. // *British Journal of Rheumatology*. - 2018. - Vol. 37. - P. 71-81.
15. Abad V.C., Sarinas P., Guilleminault C. CKBep and rheumatologic disorders. // *CKBep Med. Rev*. - 2017. - Vol. 12. - P.211-228 .
16. Agatisa P.K., Matthews K.A., Bromberger J.T. et al. Coronary and aortic calcification in women with a history of major depression. // *Arch Intern Med*. - 2016. -Vol. 165. - P. 1229-36.
17. Alarcon-Segovia D., Perez-Vazquez M.E., Villa A.R. et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. // *Semin. Arthritis Rheum*. - 2019. - Vol. 21. - P. 275-286.
18. Ash G., Dickens C.M., Creed F.H. et al. The effects of dothiepin on subjects with rheumatoid arthritis and depression. // *Rheumatology*. - 2019. - Vol.38. - P. 959967.
19. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W., Kroenke K. Depression and pain comorbidity. A literature review. // *Arch Intern Med*. - 2020. - Vol. 163. - N. 10. - P. 24332445.
20. Bertsias G.K., Ioannidis J.P.A, Aringer M et al. EULAR recommendations for the mAHAgement of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. // *Ann Rheum Dis*. - 2019. - Vol. 69. - P. 2074-2082.
21. Bingham B., Ajit S.K., Blake D.R., Samad T.A. The molecular basis of pain and its clinical implications in rheumatology. *Nature clinical practice*. // *Rheumatology*. - 2019. - Vol. 5. - N. 1. - P. 28-37.
22. Bratus B., Weltischief D., Lysloff A. Affekt als Befindlichkeit des Menschen. // *ExistenzAHalyse*. - 2018. - Vol. 27. - N.2. - P. 124-127.
23. Bruce T.O. Comorbid depression in rheumatoid arthritis: pathophysiology and clinical implications. // *Curr Psychiatry Rep*. - 2018. - Vol. 10. - P. 258-264.
24. Cleanthous S., Tyagi M., Isenberg D.A., Newman S.P. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? // *Lupus*. - 2017. - Vol. 21. -P. 465-476.
25. Cohen P. Pine D.S. Must A. et al. Prospective association between somatic illness and mental illness from childhood to adulthood. // *Am J Epidemiol*. - 2018. -Vol. 147.-N.3.-P. 232-239.



Равшанова М.С.

Самаркандский государственный медицинский университет  
Самарканд, Узбекистан

Ибрагимов Х.И.


Самаркандский государственный медицинский университет  
Самарканд, Узбекистан

Зиядуллаев Ш.Х.

Самаркандский государственный медицинский университет  
Самарканд, Узбекистан

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ И СИНТЕТИЧЕСКИМИ БПВП ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

**For citation:** M.S. Ravshanova, Kh.I. Ibragimov, Sh.X. Ziyadullayev. CLINICAL EFFECTIVENESS OF BIOLOGIC AND SYNTHETIC DMARDS COMBINATION THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/12>

#### АННОТАЦИЯ

Данное наблюдательное когортное исследование оценивало эффективность и безопасность комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом (РА), у которых отмечался недостаточный ответ на монотерапию метотрексатом. Пациенты были разделены на три группы.

Первичной конечной точкой было изменение индекса активности заболевания DAS28 (Disease Activity Score по 28 суставам) от исходного уровня до 6 месяцев. Вторичные конечные точки включали достижение критериев ответа Американской коллегии ревматологов (ACR) 20, 50 и 70, изменения показателей индекса инвалидизации HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), а также рентгенологическое прогрессирование, оцененное с использованием модифицированного индекса Sharp/van der Heijde (mTSS).

Результаты показали, что комбинация ритуксимаба и метотрексата значительно превосходила монотерапию метотрексатом в достижении клинически значимых ответов (ACR20, ACR50 и ACR70) в течение девяти месяцев лечения. Группа IB, получавшая более высокую дозу метотрексата, продемонстрировала несколько более высокие показатели клинического улучшения по сравнению с группой IA, однако различия не были статистически значимыми. Через девять месяцев 88,9% пациентов в группе IB достигли ответа ACR20 по сравнению с 74,2% в группе IA и 46% в группе сравнения. Аналогичные тенденции наблюдались для ответов ACR50 и ACR70. Исследование показывает, что комбинация ритуксимаба и метотрексата клинически превосходит монотерапию метотрексатом при лечении ревматоидного артрита, при этом более высокая доза метотрексата может быть связана с лучшими исходами.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ритуксимаб, метотрексат, наблюдательное исследование, активность заболевания, ACR20, ACR50, ACR70.

Ravshanova M.S.

Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan

Ibragimov Kh.I.

Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan

Ziyadullayev Sh.X.

Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan

### CLINICAL EFFECTIVENESS OF BIOLOGIC AND SYNTHETIC DMARDS COMBINATION THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

#### ANNOTATION

This observational cohort study assessed the efficacy and safety of rituximab and methotrexate combination therapy in patients with rheumatoid arthritis (RA) who had an inadequate response to methotrexate monotherapy. Patients were divided into three groups. The primary outcome was the change in the Disease Activity Score based on 28 joints (DAS28) from baseline to 6 months. Secondary outcomes included the American College of Rheumatology (ACR) 20, 50, and 70 responses, changes in the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) scores, and radiographic progression assessed using the modified Sharp/van der Heijde score (mTSS). Results showed that the combination of rituximab and methotrexate was significantly superior to methotrexate monotherapy in achieving clinically significant responses (ACR20, ACR50, and

ACR70) over nine months of treatment. Group IB, receiving a higher dose of methotrexate, exhibited slightly better clinical improvement rates than Group IA, although the difference was not statistically significant. By nine months, 88.9% of patients in Group IB achieved an ACR20 response, compared to 74.2% in Group IA and 46% in the comparison group. Similar trends were observed for ACR50 and ACR70 responses. The study suggests that the combination of rituximab and methotrexate is clinically superior to methotrexate monotherapy in the treatment of RA, with a higher methotrexate dose potentially leading to better outcomes.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, rituximab, methotrexate, observational study, disease activity, ACR20, ACR50, ACR70.

**Ravshanova M.S.**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti  
Samarqand, O'zbekiston

**Ibragimov X.I.**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti  
Samarqand, O'zbekiston

**Ziyadullayev Sh.X.**

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti  
Samarqand, O'zbekiston

## РЕВМАТОИД АРТРИТДА BIOLOGIK VA SINTETIK DMARD'LAR KOMBINATSIYALI TERAPIYASINING KLINIK SAMARADORLIGI

### ANNOTATSIYA

Ushbu kuzatuvli kohorta tadqiqoti revmatoid artrit (RA) bilan og'riqan, metotreksat monoterapiyasiga yetarlicha javob bermagan bemorlarda rituksimab va metotreksat kombinatsiyali terapiyasining samaradorligi va xavfsizligini baholadi. Bemorlar uch guruhga bo'lingan. Birinchi darajali yakuniy ko'rsatkich 6 oy davomida 28 bo'g'im bo'yicha kasallik faoliyati indeksi (DAS28 – Disease Activity Score) o'zgarishi bo'ldi. Ikkinchi darajali yakuniy ko'rsatkichlar qatoriga Amerika revmatologlar kollegiyasi (ACR) 20, 50 va 70 javob darajalari, sog'liqni baholash so'rovi bo'yicha nogironlik indeksi (HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire-Disability Index) o'zgarishlari, shuningdek, modifikatsiyalangan Sharp/van der Heijde indeksi (mTSS) yordamida rentgenologik progressiya kiradi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, rituksimab va metotreksat kombinatsiyasi metotreksat monoterapiyasiga nisbatan klinik jihatdan sezilarli javoblarni (ACR20, ACR50 va ACR70) olishda sezilarli darajada ustun bo'ldi. IB guruhi, yuqori dozalangan metotreksat olgan bemorlar, IA guruhi bilan solishtirganda biroz yaxshiroq klinik yaxshilanish ko'rsatkichlarini namoyish etdi, ammo farq statistik jihatdan sezilarli emas edi. 9 oy davomida IB guruhining 88,9% bemorlari ACR20 javobini oldi, IA guruhida bu ko'rsatkich 74,2% va taqqoslash guruhida 46% edi. ACR50 va ACR70 javoblarida shunga o'xshash tendensiyalar kuzatildi. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, rituksimab va metotreksat kombinatsiyasi revmatoid artritni davolashda metotreksat monoterapiyasiga nisbatan klinik jihatdan ustun bo'lib, metotreksatning yuqori dozalari yaxshiroq natijalarga olib kelishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, rituksimab, metotreksat, kuzatuvli tadqiqot, kasallik faoliyati, ACR20, ACR50, ACR70.

### Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic autoimmune disease characterized by inflammation of the synovial joints, leading to progressive joint destruction, pain, and disability. The etiology of RA is complex and multifactorial, involving genetic, environmental, and immunological factors that contribute to the pathogenesis of the disease. The clinical manifestations of RA are diverse, ranging from mild joint stiffness to severe joint damage and systemic complications, impacting the quality of life of affected individuals [1–4,16].

The management of RA has evolved significantly over the past few decades, with the advent of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biologic agents that target specific components of the immune system. Methotrexate is a conventional DMARD that has been a cornerstone in the treatment of RA due to its efficacy in controlling disease activity and slowing disease progression. However, not all patients respond adequately to methotrexate monotherapy, necessitating the use of combination therapy or alternative agents [1,4,6,9].

Biologic agents, such as monoclonal antibodies, have revolutionized the treatment landscape of RA. Rituximab, a fully human monoclonal antibody that inhibits CD20 on B lymphocytes, has demonstrated significant efficacy in reducing the signs and symptoms of RA, inhibiting the progression of joint damage, and improving physical function when used alone or in combination with methotrexate [5,6].

Despite the availability of effective therapies, the optimal treatment strategy for individual patients remains a challenge. The heterogeneity of the disease and the variability in patient response to treatment underscore the need for personalized approaches and the exploration of different treatment regimens. In this context, the present study aims to compare the efficacy and safety of different combinations of rituximab and methotrexate in patients with RA who have an inadequate response to methotrexate monotherapy [7,8, 12-15].

This study is designed to provide insights into the comparative effectiveness of these treatment regimens, which may inform clinical decision-making and contribute to the optimization of therapeutic

strategies for patients with RA. The results section of this article presents the findings of this investigation, including the demographic and baseline clinical characteristics of the patients, the impact of the treatment regimens on disease activity, and the safety profile of the combinations.

### Materials and methods

This observational cohort study was conducted to compare the efficacy and safety of different combinations of rituximab and methotrexate in patients with RA who had an inadequate response to methotrexate monotherapy. Adult patients (aged  $\geq 18$  years) diagnosed with RA according to the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria, with a disease duration of at least 6 months, were included in the study. Eligible participants had active disease, defined as having at least 6 swollen joints and 6 tender joints, along with either an ESR  $> 28$  mm/hour or a CRP level  $> 1.0$  mg/dL.

Participants were categorized into three exposure groups based on their treatment regimen:

Group IA: Rituximab 1000 mg IV at day 1 and 15 + methotrexate 7.5 mg orally once weekly

Group IB: Rituximab 1000 mg IV at day 1 and 15 + methotrexate 15 mg orally once weekly

Comparison Group: Methotrexate 15 mg orally once weekly

The primary outcome was the change in the DAS28 from baseline to 6 months. Secondary outcomes included the ACR20, ACR50, and ACR70 responses, changes in the HAQ-DI scores, and radiographic progression assessed using the modified Sharp/van der Heijde score (mTSS).

Data on demographic characteristics, clinical parameters, treatment regimens, and outcomes were collected from medical records and patient interviews. Descriptive statistics were used to summarize baseline characteristics. Comparative analyses between the exposure groups were performed using chi-square tests for categorical variables and ANOVA or Kruskal-Wallis tests for continuous variables, as appropriate. Multivariable regression analyses were conducted to adjust

for potential confounders and to estimate the adjusted effect of the treatment regimens on the outcomes.

The study protocol was approved by the institutional review board or ethics committee at each participating center, and the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines. Written informed consent was obtained from all participants before enrollment in the study.

**Results**

Demographic and baseline clinical characteristics of the patients reflected a population with RA and were comparable among the 3 treatment groups. We divided patients into three groups. Group - IA consisted of patients who received a combinations of rituximab 1000mg at days 1 and 15 + methotrexate 7.5mg weekly, IB- those who received a combinations of rituximab 1000mg + methotrexate 15mg and the comparison group received only methotrexate 15mg once weekly. The mean age of patients were 43.4±15.7 years in group IA, 41.8±14.7 years in group IB and 42.9±6.2 years of the patients following MTX monotherapy in comparison group. We found no statistically significant difference between the comparison groups in terms of mean age of

participants (p>0.05). Majority of the patients were females in all three groups with no difference in the female male ratio between the groups (67.7%, 66.7% and 69.0% respectively). In each treatment group, the mean duration of RA at baseline was 6.7, 7.2 and 6.9 years respectively. Majority of patients had disease duration of between 3-7 years. Of notes, 12 (38.7%) patients in IA group, 11 (40.7%) patients in IB group and 44 (44.0%) patients taking methotrexate monotherapy had disease duration of between 3 to 7 years. Moreover, over 60% of the study patients in all groups had RA for over 5 years. We found no statistically significant difference between the comparison groups in the disease duration (p>0.05). Similar percentages of patients in each treatment group had previously received treatment with a DMARD (other than MTX). Among all patients who previously received DMARDs, 41% had received leflunomide and 39% had received sulfasalazine. Approximately one-third of patients in each treatment group were taking corticosteroids at baseline (38.7%, 37.0% and 37.0% respectively). The mean corticosteroid dosage (prednisone equivalent) was 12.7 mg/day in the IA treatment arm, 13.1 mg/day in the IB treatment arm, and 14.8 mg/day in the comparison group (table 1).

**Table 1. Characteristics of patients according to treatment group**

	Group IA (n = 31)	Group IB (n = 27)	Comparison group (n = 100)
Age, years (m±sd)	43.4±15.7	41.8±14.7	42.9±6.2
Male n(%)	10(32.3%)	9 (33.3%)	31 (31.0%)
Female n(%)	21 (67.7%)	18 (66.7%)	69 (69.0%)
Disease duration (years)	6.7±1.9	7.2±1.2	6.9±2.1
Disease duration<1 years	9 (29.0%)	7 (25.9%)	30 (30.0%)
Disease duration 1-3 years	12 (38.7%)	11 (40.7%)	44 (44.0%)
Disease duration >3 years	10 (32.3%)	9 (33.3%)	28 (28.0%)
Taking corticosteroids n (%)	12 (38.7)	10 (37.0%)	37 (37.0%)
Tender joint count (0-68)	35.8±14.8	36.2±15.6	37.3±1.1
Swollen joint count (0-66)	27.2±13.6	29.2±13.1	30.5±11.4
C-reactive protein (mg/dl)	3.9±4.2	4.1±3.9	4.0±4.0
ESR (mm/h)	29.5± 8.2	28.5± 8.9	27.2± 5.4
Anti-CCP positive n (%)	30 (96.7%)	27 (100%)	100 (100.0%)
RF positive n (%)	28 (90.3%)	24 (88.9%)	81 (81.0%)

Note: ESR- Erythrocyte Sedimentation Rate; MTX-methotrexate. RF-rheumatoid factor. CCP- cyclic citrullinated peptide, statistical significance \*-p<0.05

In terms of joint involvement, both tender and swollen joint counts exhibited similar values across Group IA (35.8±14.8 and 27.2±13.6, respectively), Group IB (36.2±15.6 and 29.2±13.1, respectively), and the comparison group (37.3±1.1 and 30.5±11.4, respectively). These figures imply a consistency in the severity of joint tenderness and swelling at the baseline within this patient cohorts. Similarly, the levels of inflammatory markers, CRP (Group IA: 3.9±4.2, Group IB: 4.1±3.9, Comparison group: 4.0±4.0) and ESR (Group IA: 29.5±8.2, Group IB: 28.5±8.9, Comparison group: 27.2±5.4), did not display significant variations, indicating uniform disease activity among the groups at the baseline.

Furthermore, the prevalence of anti-CCP positivity was notably high in all groups, with percentages of 96.7% in Group IA, 100% in Group IB, and 100.0% in the Comparison group. Similarly, RF

positivity was prevalent, with percentages of 90.3% in Group IA, 88.9% in Group IB, and 81.0% in the Comparison group. These numbers underscore a consistent immunological profile among patients with RA at the commencement of the study. The lack of significant differences in the percentages of positive patients emphasizes the uniformity of autoimmune characteristics in the studied populations.

The presented baseline characteristics elucidate a remarkable homogeneity among patients with rheumatoid arthritis in terms of joint involvement, inflammatory markers, and autoimmune markers. These actual numerical findings provide a concrete understanding of the initial disease presentation and lay the groundwork for further exploration of treatment responses and disease progression in these distinct patient groups (table 2).

**Table 2. Characteristics of disease activity and disability indexes in patients with RA**

	Group IA (n = 31)	Group IB (n = 27)	Comparison group (n = 100)
HAQ - disability index	1.1±0.42	1.0±0.35	1.1±0.52
VAS score – physician (100-mm)	39.1±9.6	41.2±10.2	42.1±7.3
VAS score – patient (100-mm)	36.2±10.1	37.8±11.3	38.0±8.0
Patient’s assessment of pain	32.5 ±10.3	34.6±11.6	29.6±10.3
DAS28	6.3±0.9	6.4±0.9	6.3±0.9

Note: HAQ = Health Assessment Questionnaire; VAS = visual analog scale; DAS28 = 28-joint Disease Activity Score; Statistical significance \*-p<0.05

The mean HAQ disability index was  $1.1 \pm 0.42$  in group IA,  $1.0 \pm 0.35$  in group IB and  $1.1 \pm 0.52$  in the comparison group among those who received only methotrexate. There were not any statistically significant baseline differences among treatment groups in the HAQ disability score ( $p > 0.05$ ). The mean VAS score assessed by physician's global assessment of disease activity did not show statistically significant baseline differences among the comparing groups with VAS score of  $39.1 \pm 9.6$ ,  $41.2 \pm 10.2$  and  $42.1 \pm 7.3$  respectively ( $p > 0.05$ ). Similarly, the analysis of mean VAS score assessed by patient's global assessment of disease activity did not show significant baseline differences among the comparing groups ( $p > 0.05$ ).

Table 3.3 delineates the baseline radiographic findings in patients with rheumatoid arthritis (RA) across three distinct groups. In terms of the TSS score, the numeric values indicate that group IA has a mean score of  $2.2 \pm 0.8$ , group IB has  $2.3 \pm 0.8$ , and the comparison group has  $2.4 \pm 0.7$ . The associated p-values ( $p_1 > 0.05$ ,  $p_2 > 0.05$ ) suggest that there

were low to moderate level of joint damages across groups and are no statistically significant differences in the overall joint damage, as measured by the TSS scale between the groups.

Further examination of the erosion score reveals similar trends. Group IA demonstrates an erosion score of  $1.1 \pm 0.7$ , group IB has  $1.0 \pm 0.5$ , and the comparison group has  $1.2 \pm 0.7$ . The p-values indicate no significant distinctions in bone damage among the groups.

Similarly, the joint space narrowing score demonstrates comparable values across the groups. Group IA has a score of  $1.2 \pm 0.8$ , group IB has  $1.3 \pm 0.8$ , and the comparison group has  $1.2 \pm 0.6$ , with p-values denoting no statistically significant differences in cartilage loss levels.

The baseline radiographic findings, elucidated by actual numerical values and supported by p-values, portray a consistency in joint damage, bone erosion, and cartilage loss among patients with RA in the studied groups (table 3).

Table 3. Baseline radiographic findings in patients with rheumatoid arthritis

	Group IA (n = 31)	Group IB (n = 27)	Comparison group (n = 100)
mTSS score	$2.2 \pm 0.8$	$2.3 \pm 0.8$	$2.4 \pm 0.7$
Erosion score	$1.1 \pm 0.7$	$1.0 \pm 0.5$	$1.2 \pm 0.7$
Joint space narrowing score	$1.2 \pm 0.8$	$1.3 \pm 0.8$	$1.2 \pm 0.6$

Note: TSS = total Sharp score; Statistical significance \* $p < 0.05$

The table 4 represents the rate of clinically significant response to treatment defined as ACR20, ACR50 and ACR70 based on criteria given by American College of Rheumatology among three different treatment groups. The data shows that the combination of rituximab and

methotrexate was significantly superior to the methotrexate monotherapy over the period of 9 months of treatment in clinically significant response rate defined as 20%, 50% and 70% improvement from baseline.

Table 4. Baseline characteristics of immunological indexes in patients with rheumatoid arthritis

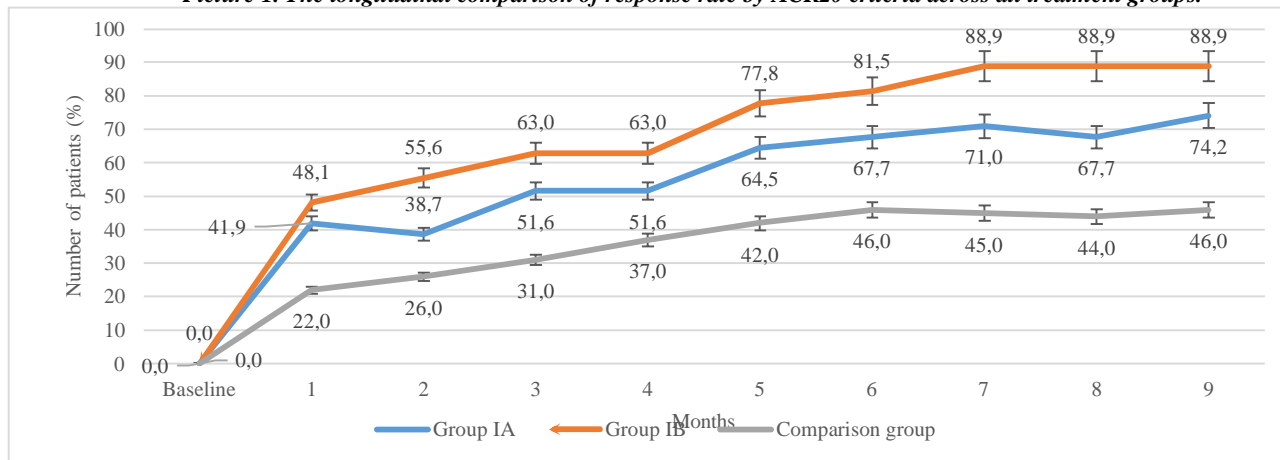
	Group IA (n = 31)	Group IB (n = 27)	Comparison group (n = 100)
ACR20	23(74.2%)*	24(88.9%)*	46(46.0%)
ACR50	19 (61.3%)*	21(77.8%)*	39(39.0%)
ACR70	17(54.8%)*	18(66.7%)*	33(33.0%)

Note: \* $p < 0.05$

The improvement rates in group IA was slightly lower than the rates among the IB group patients which suggests that combinations of rituximab with 15mg of methotrexate may lead to better clinical improvement compared to the combination with 7.5mg of methotrexate, however, this trend was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). By 9 months of treatment 88.9% of patients in IB group reached clinically significant 20% improvement compared to 74.2% patients in IA and only 46% in comparison group ( $p_1 < 0.05$ ,  $p_2 < 0.05$ ). Similar response rates trend was observed when assessed for clinically important 50% and 70% improvements in patients from baseline. As per results, by

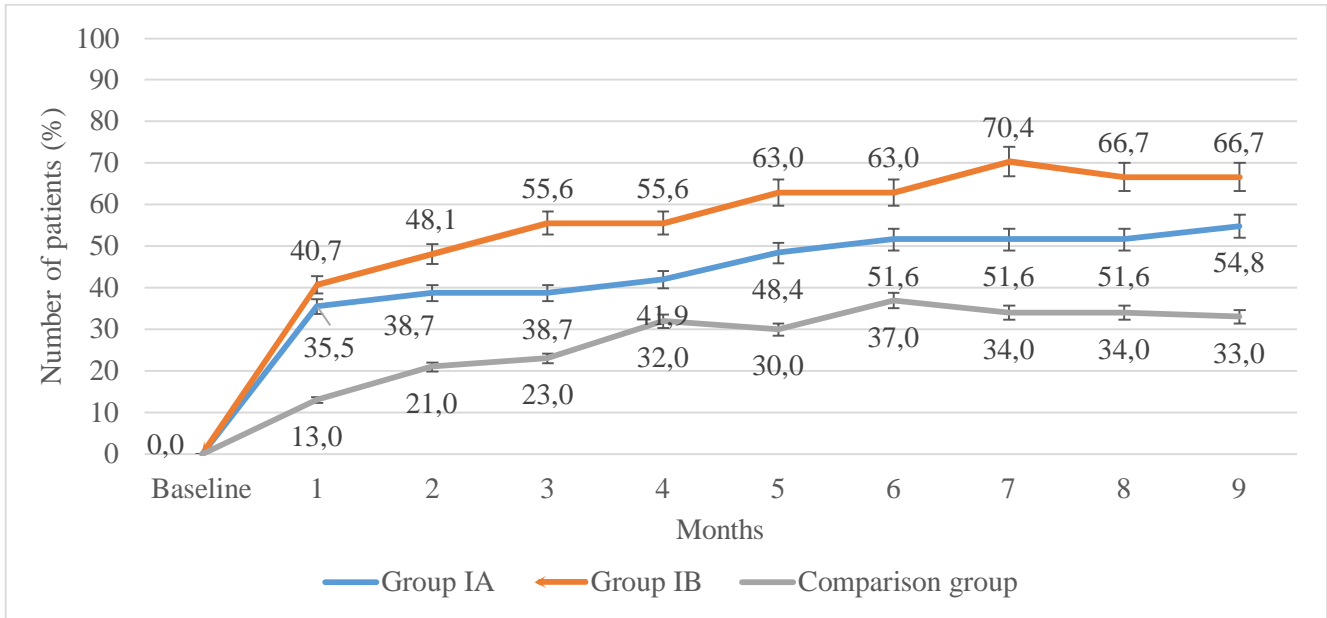
month 9, 66.7% of patients in group IB reached 70% improvement clinical, functional and laboratory findings compared to 54.8% patients in IA groups and only 33.0% of those receiving methotrexate monotherapy. The obtained results suggests that, rituximab and methotrexate combinations is clinically significantly superior compared to methotrexate monotherapy in treatment of rheumatoid arthritis. The combination of rituximab with 15 mg methotrexate tends to be superior to the combination with 7.5mg of methotrexate, however, statistically significant difference between combinations groups was not observed.

Picture 1. The longitudinal comparison of response rate by ACR20 criteria across all treatment groups.



The graph 1 presents a longitudinal comparison of the percentage of patients achieving a 20% improvement in symptoms, as defined by ACR20 criteria, over a period of nine months. From baseline to the 9-month mark, there is a notable increase in the percentage of patients achieving ACR20 across all groups. Group IA shows a consistent upward trajectory, starting at 22.0% at the first month and reaching 74.2% by the ninth month. Group IB, which received a higher dose of methotrexate in combination with rituximab, starts at a similar level of improvement in the first month (26.0%) but shows a faster rate of increase, achieving the highest percentage of improvement across all groups by the end of the study period (88.9% at month 9). This suggests

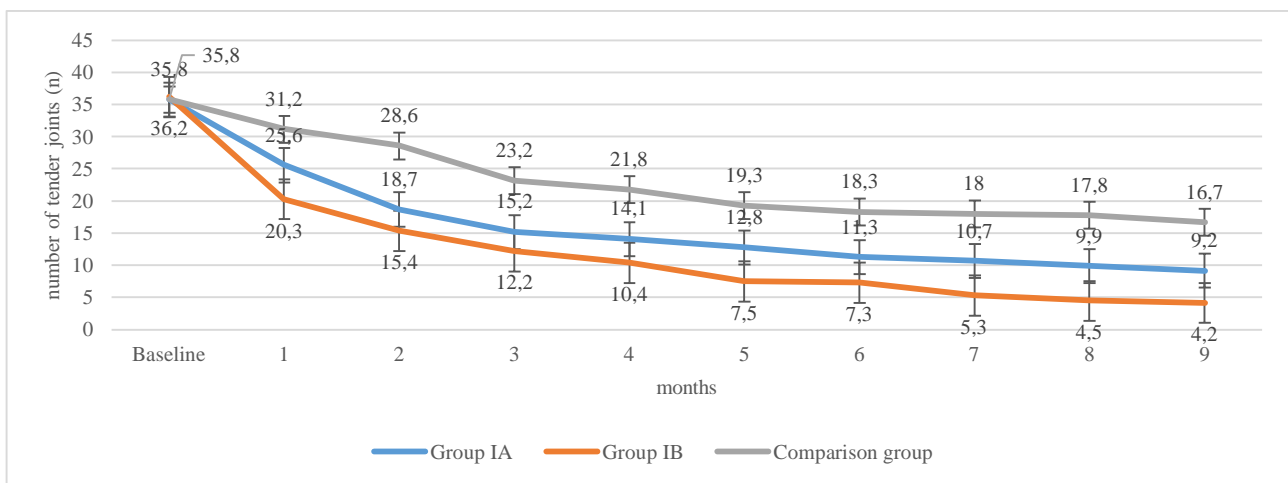
a dose-response effect, with higher doses of methotrexate potentially leading to better outcomes when combined with rituximab ( $p < 0.05$ ). The comparison group, treated with methotrexate monotherapy, demonstrates a more gradual and less pronounced improvement ending at 46.0%. While there is improvement, it is considerably less than that seen in the combination therapy groups. Statistically, the graph indicates that both combination therapy groups (IA and IB) are significantly superior to the methotrexate monotherapy group, as evidenced by the final percentages and the apparent gaps between the curves. Specifically, Group IB's final ACR20 improvement rate is nearly twice that of the comparison group, which is clinically significant.



Picture 2. The longitudinal comparison of response rate by ACR20 criteria across all treatment groups

The graph 2 illustrates the progression of the percentage of patients achieving a 70% improvement in rheumatoid arthritis symptoms over a nine-month treatment period, as defined by ACR70 criteria. This higher threshold of improvement is indicative of a more substantial amelioration of symptoms. Over the nine months, group IA experiences a gradual increase in patient response, starting from 13.0% and reaching 54.8% by the ninth month. The upward trend is consistent, with occasional plateaus, reflecting a continuous yet variable response to the treatment. Group IB, on the other hand, demonstrates a more rapid

initial increase, which suggests an early onset of significant improvement with the higher dose of methotrexate. After the initial surge, the increase continues at a steadier pace, eventually reaching 66.7% by month nine. This group consistently outperforms Group IA, indicating a dose-related response, where a higher methotrexate dose with rituximab may be more effective. The comparison group, which received only methotrexate monotherapy, exhibits the most modest improvement throughout the study period with a final ACR70 response rate of 33.0% at nine months.



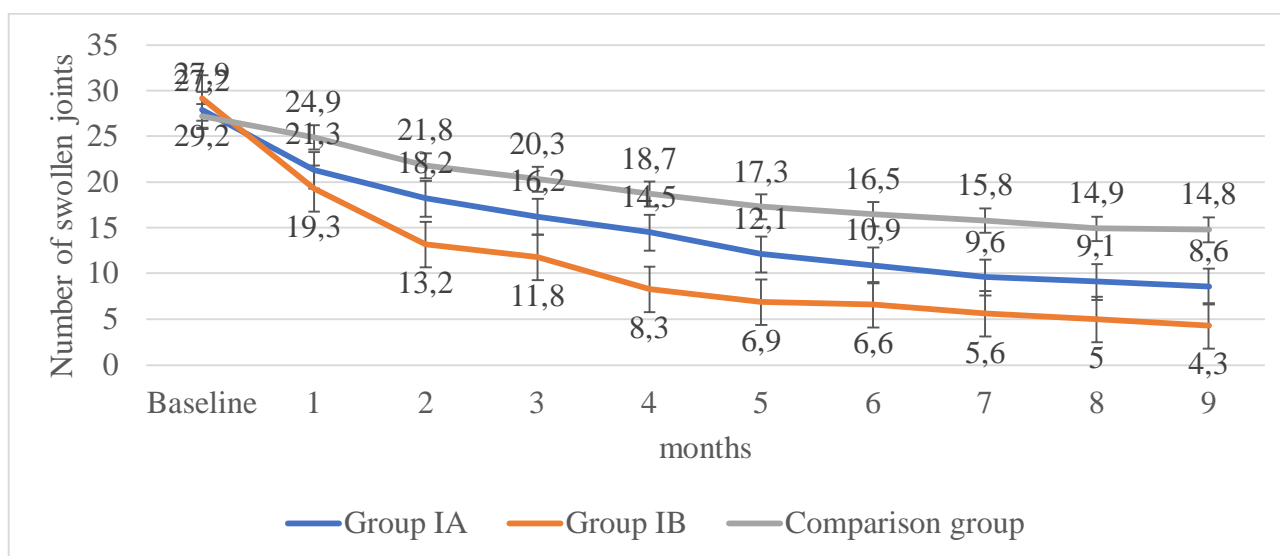
Picture 3. The dynamics of tender joints count in patients with rheumatoid arthritis across all treatment groups.

The graph 3 provides a detailed depiction of the changes in the number of tender joints among patients with rheumatoid arthritis over a nine-month period, segmented by combinations treatment groups IA,

IB, and the comparison group. Over the course of the treatment, group IA showed a gradual decline in the mean number of tender joints, reaching 9.2 by the end of the ninth month. In comparison, group IB,

treated with rituximab in combination with a higher dose of methotrexate, exhibits a more pronounced decline in the number of tender joints. Starting from a similar baseline, the count drops sharply

within the first month and continues to decline, ending at 4.2 tender joints by the ninth month.



Picture 4. The dynamics of swollen joints count in patients with rheumatoid arthritis across all treatment groups.

This trend not only demonstrates the effectiveness of the treatment but also suggests that a higher dose of methotrexate may have a more potent effect on reducing joint tenderness when used alongside rituximab. The comparison group, also showed a reduction in tender joints from the baseline. However, the decline is less steep compared to the combination therapy groups. By the ninth month, the comparison group's mean number of tender joints stands at 16.7, which, while indicative of improvement, highlights a less robust response to monotherapy versus combination therapy.

The data suggests that while all treatments result in improvements in tender joints, the combination of rituximab with methotrexate is more effective, and the efficacy increases with the methotrexate dosage. The graph effectively visualizes the superiority of combination therapy over monotherapy in the management of tender joints in rheumatoid arthritis patients. It underscores the importance of considering both the type and dosage of medication when treating this disease to achieve optimal patient outcomes.

The graph 4.4 depicts the change in the number of swollen joints in patients with rheumatoid arthritis over a nine-month treatment period, segmented by treatment groups IA, IB, and the comparison group. Group IA, receiving a combination of rituximab 40mg and methotrexate 7.5mg, demonstrates a steady decrease in swollen joint count from 27.9 to 8.6. This reduction suggests that the treatment is effective in reducing joint swelling, a key symptom and marker of inflammation in rheumatoid arthritis. Group IB, which was administered rituximab 40mg in combination with a higher dose of methotrexate at 15mg, shows a more accelerated reduction in swollen joint count, starting at 29.2 and reaching 4.3 by the end of the nine months. The sharper decline relative to Group IA suggests that the increased dose of methotrexate may enhance the efficacy of the treatment in reducing swelling in the joints. The comparison group also exhibited a decline in the number of swollen joints, but it was less pronounced, ending at 14.8. Although there is an improvement, the graph highlights that the combination

therapy groups, particularly Group IB, are more effective in reducing the swollen joint count compared to monotherapy.

The data presented convey the overall effectiveness of the treatments in managing swollen joints, with the steepest decline in Group IB indicating the highest efficacy. This visual representation underscores the benefit of combination therapies, especially with higher methotrexate dosages, in treating the inflammatory symptoms of rheumatoid arthritis.

**Conclusions**

This observational cohort study demonstrated the superior efficacy of combination therapy with rituximab and methotrexate compared to methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (RA) who had an inadequate response to methotrexate alone. Over nine months of treatment, patients receiving combination therapy showed significantly higher rates of clinically meaningful improvements in disease activity, as measured by ACR20, ACR50, and ACR70 criteria. Specifically, the combination of rituximab with a higher dose of methotrexate (15 mg weekly) appeared to provide slightly better outcomes than the combination with a lower dose (7.5 mg weekly), although the difference was not statistically significant.

The study also highlighted the importance of considering both the type and dosage of medications in the management of RA to achieve optimal patient outcomes. The consistent reduction in tender and swollen joint counts further supports the effectiveness of combination therapy in controlling disease symptoms and reducing inflammation.

In summary, the findings of this study contribute to the growing body of evidence supporting the use of combination therapy with biologic agents and methotrexate in the treatment of RA. They underscore the need for personalized treatment strategies that consider the individual patient's response to therapy and disease severity. Future research should focus on long-term outcomes and the identification of predictors of response to optimize the management of RA and improve the quality of life for patients living with this chronic condition.

**Список литературы / References/ Iqtiboslar:**

1. Akram M. S. [и др.]. Challenges for biosimilars: focus on rheumatoid arthritis // Critical Reviews in Biotechnology. 2021. № 1 (41). С. 121–153.
2. Aletaha D., Smolen J. S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review // Jama. 2018. № 13 (320). С. 1360–1372.
3. Anderson K. O. [и др.]. Rheumatoid arthritis: review of psychological factors related to etiology, effects, and treatment. // Psychological bulletin. 1985. № 2 (98). С. 358.
4. Bang L. M., Keating G. M. Rituximab: A Review of its Use in Rheumatoid Arthritis // BioDrugs. 2004. № 2 (18). С. 121–139.
5. Bartelds G. M. [и др.]. Clinical response to rituximab: relationship to anti-rituximab antibodies and serum rituximab concentrations in rheumatoid arthritis // Annals of the rheumatic diseases. 2007. № 7 (66). С. 921–926.

6. Buchs N. d [и др.]. IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels // *Genes & immunity*. 2001. № 4 (2). С. 222–228.
7. Firestein G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis // *Nature*. 2003. № 6937 (423). С. 356–361.
8. Kim G. W. [и др.]. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future // *Archives of pharmacal research*. 2015. (38). С. 575–584.
9. Narazaki M., Tanaka T., Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017. № 6 (13). С. 535–551.
10. Ogata A. [и др.]. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review // *Modern rheumatology*. 2019. № 2 (29). С. 258–267.
11. Pickens S. R. [и др.]. IL-17 contributes to angiogenesis in rheumatoid arthritis // *The Journal of Immunology*. 2010. № 6 (184). С. 3233–3241.
12. Radu A.-F., Bungau S. G. Management of rheumatoid arthritis: an overview // *Cells*. 2021. № 11 (10). С. 2857.
13. Rajaei E. [и др.]. Evaluating the relationship between serum level of interleukin-6 and rheumatoid arthritis severity and disease activity // *Current rheumatology reviews*. 2020. № 3 (16). С. 249–255.
14. Smolen J. S., Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges // *Nature Reviews Rheumatology*. 2015. № 5 (11). С. 276–289.
15. Van Den Berg W. B., Miossec P. IL-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis // *Nature Reviews Rheumatology*. 2009. № 10 (5). С. 549–553.
16. Ziolkowska M. [и др.]. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism // *The Journal of Immunology*. 2000. № 5 (164). С. 2832–2838.

**Равшанова М.С.**Самаркандский государственный медицинский университет  
Самарканд, Узбекистан**Эшбеков М.А.**Самаркандский государственный медицинский университет  
Самарканд, Узбекистан**Ибрагимов Х.И.**Самаркандский государственный медицинский университет  
Самарканд, Узбекистан**Зиядуллаев Ш.Х.**Самаркандский государственный медицинский университет  
Самарканд, Узбекистан**СОВРЕМЕННЫЕ ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА****For citation:** M.S. Ravshanova, M.A. Eshbekov, Kh.I. Ibragimov, Sh.X. Ziyadullaev. MODERN IMMUNOPATHOGENETIC MECHANISMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/13>**АННОТАЦИЯ**

Иммунологические изменения, наблюдаемые при ревматоидном артрите, предоставляют важные сведения о механизмах развития и прогрессирования заболевания. Аутоантитела, такие как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП), играют ключевую роль в патогенезе РА, способствуя воспалению и повреждению суставов. Дисрегуляция Т-клеток, особенно провоспалительных субпопуляций, дополнительно усиливает патологический иммунный ответ, наблюдаемый при РА. Иммунологические изменения при РА имеют важное значение для профилактики, ранней диагностики, лечения и прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, аутоантитела, патогенез, цитокины.**Ravshanova M.S.**Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan**Eshbekov M.A.**Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan**Ibragimov Kh.I.**Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan**Ziyadullaev Sh.Kh.**Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan**MODERN IMMUNOPATHOGENETIC MECHANISMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS****ANNOTATION**

The immunological changes observed in RA provide crucial insights into the underlying mechanisms of disease development and progression. Autoantibodies, such as antibodies to rheumatoid factor (RF) and antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), play a key role in the pathogenesis of RA, contributing to inflammation and joint damage. Dysregulation of T cells, especially pro-inflammatory subpopulations, further contributes to the abnormal immune response seen in RA. Immunological changes observed in RA have important implications for prevention, early diagnosis, treatment and prognosis of the disease.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, autoantibodies, pathogenesis, cytokines.**Ravshanova M.S.**Samarqand davlat tibbiyot universiteti  
Samarqand, O'zbekiston

Eshbekov M.A.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti  
Samarqand, O'zbekiston

Ibragimov Kh.I.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti  
Samarqand, O'zbekiston

Ziyadullaev Sh.X.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti  
Samarqand, O'zbekiston

## РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ ЗАМОНАВИЙ ИММУНОПАТОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ

## ANNOTATSIIYA

Ревматоид артритда кuzatiladigan immunologik o'zgarishlar kasallikning rivojlanishi va progreslanish mexanizmlarini tushunishda muhim ahamiyatga ega. Ревматоид фактор (RF) va siklik sitrullinlangan peptidga qarshi antitanalar (anti-CCP) kabi autoantitanalar RA patogenezida asosiy rol o'ynab, yallig'lanish va bo'g'imlarning shikastlanishiga olib keladi. T-hujayralarning, ayniqsa proyallig'lanish subpopulyatsiyalarining disregulyatsiyasi ham RA da kuzatiladigan patologik immun javobni kuchaytiradi. RA da kuzatiladigan immunologik o'zgarishlar kasallikni oldini olish, erta tashxis qo'yish, davolash va prognozini baholashda muhim ahamiyat kasb etadi.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, autoantitanalar, patogenez, sitokinlar.

**Introduction**

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by chronic inflammation of the synovial and eventual erosion of the joints, functional impairment, and a continuum of systemic manifestations. The Global Burden of Disease (GBD) project states that the highest age-standardized prevalence of RA is in the United States (0.38% -1 95-percent confidence interval [CI]: 0.36-0.40) and in Western Europe (0.35% -1 95-percent confidence interval [CI]: 0.31-0.38) [8]. Such epidemiologic results highlight the timeless applicability of RA in health sciences especially considering that it has a significant effect on the social and occupational capacity of patients [11].

Recent studies have significantly contributed to our understanding of the immunopathogenesis of RA with complex intricacy in crosstalk between innate and adaptive immune effectors. The immune dysregulation is central in the pathogenesis and maintenance of the disease and this requires a careful demarcation of the immunologic disturbances that cause this debilitating syndrome. In affected persons, the synovial structures are aberrantly attacked by the immune system and this triggers an evolutionary process that encompasses both the myeloid-derived cells and lymphocytes and finally coordinates the destruction of the joints [9].

The process of autoantibody identification and its examination, in particular, rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA), have transformed the process of RA diagnostics and prognostication. Not only these antibodies can be used as biomarkers but also they are directly involved in the pathogenic processes due to the formation of immune complexes and infiltration of the synovium. At the same time, it is now known that dysregulation of T-cell subsets including imbalance of Th1, Th2, Th17, and lack of regulatory T-cell (Treg) activity [14] are key players. Autoimmune loop is maintained by hyperactive T-cell responses and cytokine generation that promote synovial hyperplasia and unremitting destruction of the joints. The proposed study will examine and clarify the immunologic changes that support the pathogenesis of RA.

**Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis**

The exact etiology of rheumatoid arthritis (RA) has been elucidated with a wide range of genetic, environmental and immunological factors largely agreeing to bring about its occurrence. Genetic predisposition is the most critical factor especially with certain human leukocyte antigen (HLA) alleles that carry the shared epitope of human leukocyte antigen-DRB1, which have been conclusively associated with an increased risk of RA [29]. Exposures to the environment such as tobacco smoke and some infectious agents have also been found to play a role in the triggering of RA in persons with a pre-existing genetic experience [12].

The typical feature of RA is chronic inflammation of the synovial membrane, which is manifested by synovitis and degeneration of the joints. Synovial inflammation is characterized by the presence of immune cells, in particular, lymphocytes, macrophages, and dendritic cells [28]. These cells trigger the release of pro-inflammatory cytokines that in turn maintain the inflammatory environment including

interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) leading to further destruction of the joint. Repeated inflammatory processes result in synovial hyperplasia and growth, which results in the development of pannus. This pannus enters articular cartilage and eats underlying bone, thus causing permanent loss of joint and functional disability [31]. The inflammatory and tissue destruction cycle is also enhanced by the continuous erosion of joint components such as cartilage and bone that liberate other pro-inflammatory mediators.

In RA, it is an autoimmune process in the center of the action, whereby the elements of the synovial membrane are mistakenly identified as foreign by the host immune system. Two typical auto-antibodies, rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA), are essential in the pathogenesis of the disease. In the case of formation of immune complexes by these antibodies, they cause inflammatory reactions and complement cascades. The development of disease is controlled by complicated interactions between different kinds of immune cells- T cells, B cells and innate immune effectors. The dysregulation of the T-cell subsets that causes an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines promotes a pro-inflammatory state [30, 31, 34]. Comprehensive knowledge of such cell interactions is crucial to the successful regulation of immune reactions and prevention or reversal of inflammation and degeneration of the joints in RA.

The auto-antibody that is most commonly identified in RA is the rheumatoid factor (RF) which has been researched extensively. RF is a type of immunoglobulin M (IgM), and uncommonly, immunoglobulin G (IgG) antibody against the Fc of IgG [10]. RF may not be a disease-specific diagnostic marker of RA, but it is still a very prevalent one. High RF titres are associated with disease severity and damage to the joints. The other typical auto-antibody that is involved in RA is the anti-citrullinated protein antibody (ACPA). RF is regularly detected by serology through the use of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or latex agglutination. RF positivity is more common in diverse populations with the rates being higher in those patients who present the disease with more severe manifestations.

**Role of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis**

Auto-antibodies, especially, RF and ACPA are not only useful in diagnosis, but also significant in prognosis. RF is detected in about 70-80% in RA patients, but it can also be found in other autoimmune infectious disease states [8, 12]. By contrast, ACPA is very specific to RA, and it is able to be identified in approximately 60-70 percent of individuals, thus, is a dependable diagnostic tool [17]. These auto-antibodies when identified early help in the differentiation of RA and other arthritic conditions. Furthermore, their titres are associated with the disease activity and may predict the progression, damage of the joints and the chances of a successful therapeutic outcome [14, 20].

The auto-antibodies play a pathogenic role in RA, which is multifaceted. To begin with, RF and ACPA are capable of assembling immune complexes when attached to their cognate antigens IgG or citrullinated proteins. These complexes trigger complement pathways and initiate inflammatory reactions thus enhancing synovial

inflammation and joint damage [4]. Also, these auto-antibodies can enhance inflammatory processes in the synovial membrane itself. As an example, ACPA have been found to exist in the synovial tissue of RA patients and can bind citrullinated proteins directly with the encouragement of the generation of pro-inflammatory cytokines and chemokines in collaboration with resident synovial immune cells [26].

The auto-antibodies also mobilize and activate the immune effector cells (macrophages and neutrophils) in the synovial milieu. The binding of immune complexes/citrullinated proteins to these cells results in additional release of pro-inflammatory cytokines and degradative enzymes, and thus the continuance of the inflammatory process and destruction of the joints in the synovia [3]. Combined, these results highlight the importance of RF and ACPA in the pathogenesis of RA. Not only does it help in the diagnostic work-up but it has important clinical implications to disease prognosis and progression. These auto-antibodies mediate inflammation in the synovium through the mechanisms of immune-complex formation, complement activation, and through pro-inflammatory cascades. A thorough understanding of their roles offers to understand therapeutic points that can counter their harmful influences and prevent the development of the disease.

#### **Dysregulation of T-Cell Regulation in Rheumatoid Arthritis**

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by a significant disturbance in the subpopulations of T-cells that results in the dysfunction of adaptive immune systems. Among them, T helper (Th) cells with a CD4+ positivity are one of the central organizers of the immune system, and they play a key role in the pathogenesis of RA [37]. Th subsets are also disproportionate in the arthritic environment; there is increased Th17 and a reduced quantity of regulatory T cells (Tregs) [16]. Th17 cells have pro-inflammatory effects using cytokines like interleukin -17 (IL -17), which increase inflammation of the synovium and destroyed joints. On the other hand, Tregs contain anti-inflammatory capability, keeping the immune-tolerant state by overseeing the overactivation of immune activities; their decrease in quantity or functionality may result in the ineffective suppression of the autoreactive lymphocytes to continue the autoimmune process and disease progression.

T cells invade the synovial membrane where they trigger resident macrophages and fibroblast-like synoviocytes transforming them into tissue-destructive effectors [19]. The pro-inflammatory Th17 Th17 subset, which produces IL-17, is the one believed to be one of the major causes of loss of tolerance to citrullinated self-proteins [13,15]. The autoimmune cascade is further enhanced by the tripartite costimulatory interaction between dendritic cells, T and B cells. The first inflammatory attacks happen in lymphoid tissues and joints and bring humoral factors and immune cells to the synovial fluid and create a pathogenic microenvironment that characterizes the RA pathogenesis [15].

The continuing imbalance between T17 and Treg enhances the lack of regulation of immunity, because a shrunken Treg compartment can no longer properly suppress the effects of inflammation. This creates a self-sustaining cycle of inflammation and leads to the ongoing damage of the joints and the development of the disease [19]. In addition, aberrant stimulation and pathophysiological changes of T cells in RA precondition the destruction of self-tolerance. T cells which have specificity to autoantigens are autoantigen-presenting cells that present citrullinated peptides and thereby perpetuate an autoimmune response of joint tissue. The sustained response of T cells with autoreactive properties leads to secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines, and attracts other immune effectors, and sustains synovial inflammation [30].

In addition to being an indicator of RA pathophysiology, Th17 cells are found in high density which correlates with other pathophysiological markers such as anti-citrullinated protein antibodies and C-reactive protein [36]. High levels of Th17 are linked to high levels in IL 21 and IL 23 as Th17 cells are reported to express a wide range of cytokines including IL 17A, IL 17F and IL 22 [13,15]. These agents trigger additional production of pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, and TNF- $\alpha$  and prostaglandin E 2 (PGE 2) by the synovial fibroblasts and macrophages and enhance the level of inflammatory environment in the joint [38].

To summarize, T-cell homeostasis is dysregulated and decisively determines RA pathogenesis. The imbalance in Th subsets, the inadequacy of Treg cells and functions, and the abnormal activation of T-cells promotes chronic inflammation of the synovia and destruction of the joint. An in-depth insight into the processes of T-cell dysregulation provides a basis of specific therapeutic options that can help to restore the immune balance and prevent the development of the disease.

#### **Dysregulation of B-Cell Regulation in Rheumatoid Arthritis**

It is common knowledge that B lymphocytes represent an essential part of the adaptive system of the immune organism of the mammalian organism; however, in the case of rheumatoid arthritis (RA), they become the key players in the disease pathogenesis. Autoreactive B cells are the autoreactive B cells that identify self antigens and play a role in the destruction of host cells or tissues. In regular conditions, B cells that are autoreactive are destroyed at two major immune checkpoints: B-cell receptor (BCR) and a costimulatory signal. These two checkpoints are often breached in RA leading to massive accumulation of autoreactive mature naive B cells.

The initial activation of B cells is brought about by antigen interaction with BCR, and a costimulatory signal is needed to cross inhibitory checkpoints. The major mediators of these costimulatory signals are Toll-like receptors (TLRs) and CD40 that is expressed on B cells. The role played by the aberrate BCR signalling in the progression of autoreactive B cells in RA is central and this effect can be at least partially explained by mutations in PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) which can modify BCR signalling pathways. Signaling defects of this peripheral checkpoint result in hindrance of T cell and B cell regulation and apoptosis.

There is evidence that blocking the B-cell activating factor (BAFF) and the proliferation-inducing ligand (APRIL) receptors decreases the levels of anti-collagen IgG in mice with collagen-induced arthritis (CIA), which eventuates the reduction of joint inflammation. In addition, the local production of cytokines (e.g., TNF-21, IL-12, IL-6, and IL-12) plays a significant role in inflammatory activity and cartilage and bone degradation. B cells and macrophages in the synovial fluid of people with RA produce IL-6; IL-6 enhances the differentiation of osteoclasts; therefore, joint destruction is strongly linked with the presence of IL-6 in the serum of people with RA the high levels of IL-6 are most often seen in the serum of patients with RA.

Memorial B cells (CD19 + CD27 +), tocilizumab is reported to improve clinical symptoms of RA patients to a considerable degree. Pro-inflammatory states are also sustained through the action of IL1 IL21 that promotes the proliferation and activation of B-cells. Therefore, IL-21 inhibition suppresses B-cell proliferation and differentiation caused by T-cells, and inflammation is suppressed.

Altogether, B cells are the key players in the pathogenesis and progression of rheumatoid arthritis by both producing autoantibodies and pro-inflammatory cytokines and by presenting antigens to T cells. TNF- $\alpha$ , IL-1 together with the receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) stimulates osteoclastic activity and osteolysis in RA. In addition to this, TNF- $\alpha$  causes IL-1 release in synovial fibroblasts and macrophages. The B cell targeting is thus a good therapeutic approach to inhibit inflammation, pain and joint destruction in patients with RA. Continued studies on B-cell neuroscience and the contribution of autoantibodies to RA have potential application in the formulation of more effective and specific therapies of this disabling condition.

#### **Innate Immune Responses in Rheumatoid Arthritis**

The macrophages and dendritic cells (INAC) are a central part of the pathogenic cascade of rheumatoid arthritis (RA). The cells serve as major orchestrators of innate immunities and hence maintaining synovial inflammation and old age joint degradation. The macrophages concentrate in large masses in the synovial membrane, particularly in joints with RA. When activated, they release pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor 0 (TNF- $\alpha$ ), interleukin 1 (IL-1), and interleukin 6 (IL-6). The resultant effect of these cytokines in turn increases the local inflammatory milieu, attracts other immune cells, angiogenesis and ultimately leads to the destruction of joints [13].

Dendritic cells (DCs) are well positioned in the synovial membrane where they act as effective antigen-presenting cells. Through the antigen introduction of T cells, DCs promote the process of autoreactive T cell activation and maintain the autoimmune response. Moreover, the DCs release pro-inflammatory cytokines, thus worsening the inflammatory condition of the synovial tissue [24]. Macrophages and dendritic cells working together generate a vast range of inflammatory mediators, such as TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23, and other chemokines, which mediate synovial inflammation and play a role in joint damage in RA.

TNF- $\alpha$  is one of the key players of inflammation in RA. Its synthesis by native immunity cells facilitates leukocytes recruitment, induces the production of other pro-inflammatory cytokines, and stimulates the growth of fibroblast-like synoviocytes, hence continuing to destroy joints [7]. IL-1 and IL-6, in turn, are pro-inflammatory cytokines that are produced by innate cells of the immune system. IL-1 triggers inflammatory reactions of the synovium, angiogenesis, and the synthesis of matrix metalloproteinases (MMPs), which contribute to the breakdown of the joints. The IL-6 stimulates B-cells activation, T-cells differentiation, and production of acute-phase reactants, which maintains the inflammatory cascade that is typical of RA [14].

Both IL-12 and IL-23 are released by innate immune cells and they are critical to T-cell activation and differentiation. These cytokines facilitate the emergence and sustenance of Th1 and Th17 cell reactions, which boost additional synovial infection and destruction of the joints in RA [27]. Innate immune cells also produce a number of different chemokines in RA, including CCL2, CCL3, CCL5, and CXCL8. These chemokines recruit and stimulate more immune cells to inflame site locations thus maintaining inflammatory processes and continuing inflammatory processes of the synovium [6].

The innate immune cells that prevail in inflammatory RA have resulted in the development of specific therapeutic interventions. Anti-TNF- $\alpha$  biologics such as adalimumab and etanercept have shown significant response in alleviating RA through counteracting the pro-inflammatory activity of TNF- $\alpha$  and decreasing the synovial inflammation as well as the joint erosion. Therefore, innate immune cells have become the focus of RA pathogenicity, and the production of

cytokines and chemokines by them, along with their communication with adaptive immune cells, determines the development of effective therapeutic strategies that should suppress synovial inflammation and prevent inflammatory damage to joints.

**Conclusions.** Overall, rheumatoid arthritis (RA) is a naturally complex autoimmune disease, which is characterized by chronic inflammation and progressive destruction of the joints. The immunological disruptions of RA provide vital information on the mechanisms that mediate the development and progression of the disease. As the leading contributors to RA pathogenesis, autoantibodies, in particular, rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies, play a central role in the amplification of inflammatory processes and damage of the joints. Unchecked T-cell reactions, particularly those of pro-inflammatory groups also play a role in the pathology of immunopathology that is aberrant in RA. TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6 are cytokines and chemokines that play the major role of triggering inflammation and synovial destruction of the joints.

The immunological changes that are related to RA have serious implications in terms of diagnosis, management and prognosis. Autoantibodies are useful diagnostic tools that aid in the distinction between RA and other arthritides and give prognostic data which feed on to severity of the disease and predicts sensitivity to treatment. Decent evaluation of the interplay between immune cells in the synovial membrane (macrophages, dendritic cells, fibroblast-like synoviocytes) may help in the development of specific desensitizing therapies that will break the vicious cycle of inflammation and destruction of joints. Immunomodulatory therapies, which include methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) have shown to be effective in reducing the disease activity. Further research on the immunopathological mechanisms that occur in RA is likely to promote the management of the patient and improve the clinical outcomes. Recent discoveries of individual autoantibody patterns, T-cell subset dysregulatory, and pathological cytokine profiles are promising therapeutic options and a better understanding of these immunological changes can help create individualized treatment protocols based on individual immune phenotype.

#### Список литературы / References/ Iqtiboslar:

1. Arkatkar T., Du S.W., Jacobs H.M., Dam E.M., Hou B., Buckner J.H., Rawlings D.J., Jackson S.W. B cell-derived IL-6 initiates spontaneous germinal center formation during systemic autoimmunity//*Journal of Experimental Medicine*, 2017, Vol. 214, No. 11, P. 3207-3217.
2. Bullock J., Rizvi S.A.A., Saleh A.M., Ahmed S.S., Do D.P., Ansari R.A., Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment//*Medical Principles and Practice*, 2018, Vol. 27, Rheumatoid Arthritis, No. 6, P. 501-507.
3. Chang M.H., Nigrovic P.A. Antibody-dependent and-independent mechanisms of inflammatory arthritis//*JCI insight*, 2019, Vol. 4, No. 5.
4. Derksen V., Huizinga T.W.J., Van Der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis//*Seminars in immunopathology*. – Springer, 2017. – Vol. 39. – P. 437-446.
5. Ehrenstein M.R., Evans J.G., Singh A., Moore S., Warnes G., Isenberg D.A., Mauri C. Compromised Function of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis and Reversal by Anti-TNF $\alpha$  Therapy//*The Journal of Experimental Medicine*, 2004, Vol. 200, No. 3, P. 277-285.
6. Elemam N.M., Hannawi S., Maghazachi A.A. Role of Chemokines and Chemokine Receptors in Rheumatoid Arthritis//*ImmunoTargets and Therapy*, 2020, Vol. Volume 9, P. 43-56.
7. Farrugia M., Baron B. The role of TNF- $\alpha$  in rheumatoid arthritis: a focus on regulatory T cells//*Journal of Clinical and Translational Research*, 2016, Vol. 2, The role of TNF- $\alpha$  in rheumatoid arthritis, No. 3, P. 84-90.
8. Finckh A., Gilbert B., Hodgkinson B., Bae S.-C., Thomas R., Deane K.D., Alpizar-Rodriguez D., Lauper K. Global epidemiology of rheumatoid arthritis//*Nature Reviews Rheumatology*, 2022, Vol. 18, No. 10, P. 591-602.
9. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies//*Bone research*, 2018, Vol. 6, Rheumatoid arthritis, No. 1, P. 15.
10. Ingegnoli F., Castelli R., Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications//*Disease markers*, 2013, Vol. 35, Rheumatoid factors, P. 727-734.
11. Karlson E.W., Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis//*Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2012, Vol. 38, No. 2, P. 405-426.
12. Kinne R.W., Bräuer R., Stuhlmüller B., Palombo-Kinne E., Burmester G.-R. [No title found]//*Arthritis Research*, 2000, Vol. 2, No. 3, P. 189.
13. Klak A., Raciborski F., Samel-Kowalik P. Social implications of rheumatic diseases//*Reumatologia/Rheumatology*, 2016, Vol. 54, No. 2, P. 73-78.
14. Kondo N., Kuroda T., Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis//*International Journal of Molecular Sciences*, 2021, Vol. 22, No. 20, P. 10922.
15. Kotake S., Nanke Y., Yago T., Kawamoto M., Kobashigawa T., Yamanaka H. Ratio of circulating IFN $\gamma$ +“Th17 cells” in memory Th cells is inversely correlated with the titer of anti-CCP antibodies in early-onset rheumatoid arthritis patients based on flow cytometry methods of the human immunology project//*BioMed Research International*, 2016, Vol. 2016.

16. Lee G.R. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity//International journal of molecular sciences, 2018, Vol. 19, No. 3, P. 730.
17. Liang Z., Wang N., Shang L., Wang Y., Feng M., Liu G., Gao C., Luo J. Evaluation of the immune feature of ACPA-negative rheumatoid arthritis and the clinical value of matrix metalloproteinase-3//Frontiers in Immunology, 2022, Vol. 13, P. 939265.
18. Malemud C.J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis//Therapeutic advances in musculoskeletal disease, 2018, Vol. 10, No. 5-6, P. 117-127.
19. Mellado M., Martinez-Munoz L., Cascio G., Lucas P., Pablos J.L., Rodríguez-Frade J.M. T cell migration in rheumatoid arthritis//Frontiers in immunology, 2015, Vol. 6, P. 384.
20. Moura R.A., Cascao R., Perpetuo I., Canhao H., Vieira-Sousa E., Mourao A.F., Rodrigues A.M., Polido-Pereira J., Queiroz M.V., Rosario H.S., Souto-Carneiro M.M., Graca L., Fonseca J.E. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival//Rheumatology, 2011, Vol. 50, No. 2, P. 278-282.
21. Rapetti L., Chavele K.-M., Evans C.M., Ehrenstein M.R. B cell resistance to Fas-mediated apoptosis contributes to their ineffective control by regulatory T cells in rheumatoid arthritis//Annals of the Rheumatic Diseases, 2015, Vol. 74, No. 1, P. 294-302.
22. Rasmussen T.K., Andersen T., Hvid M., Hetland M.L., Hørslev-Petersen K., Stengaard-Pedersen K., Holm C.K., Deleuran B. Increased interleukin 21 (IL-21) and IL-23 are associated with increased disease activity and with radiographic status in patients with early rheumatoid arthritis//The Journal of rheumatology, 2010, Vol. 37, No. 10, P. 2014-2020.
23. Romas E., Gillespie M.T., Martin T.J. Involvement of receptor activator of NF $\kappa$ B ligand and tumor necrosis factor- $\alpha$  in bone destruction in rheumatoid arthritis//Bone, 2002, Vol. 30, No. 2, P. 340-346.
24. Santiago-Schwarz F., Anand P., Liu S., Carsons S.E. Dendritic Cells (DCs) in Rheumatoid Arthritis (RA): Progenitor Cells and Soluble Factors Contained in RA Synovial Fluid Yield a Subset of Myeloid DCs That Preferentially Activate Th1 Inflammatory-Type Responses//The Journal of Immunology, 2001, Vol. 167, Dendritic Cells (DCs) in Rheumatoid Arthritis (RA), No. 3, P. 1758-1768.
25. Scott L.J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis//Drugs, 2017, Vol. 77, Tocilizumab, No. 17, P. 1865-1879.
26. Sokolova M.V., Schett G., Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: historical background and novel findings//Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2022, Autoantibodies in rheumatoid arthritis, P. 1-14.
27. Tang C., Chen S., Qian H., Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases//Immunology, 2012, Vol. 135, Interleukin-23, No. 2, P. 112-124.
28. Tran C.N., Lundy S.K., Fox D.A. Synovial biology and T cells in rheumatoid arthritis//Pathophysiology, 2005, Vol. 12, No. 3, P. 183-189.
29. Van Drongelen V., Holoshitz J. Human leukocyte antigen–disease associations in rheumatoid arthritis//Rheumatic Disease Clinics, 2017, Vol. 43, No. 3, P. 363-376.
30. Wang T., Li C. Transcriptional Regulation of CD4+ T Cell Differentiation in Experimentally Induced Arthritis and Rheumatoid Arthritis//Arthritis & rheumatology, 2018, Vol. 70, No. 5, P. 653-661.
31. Wehr P., Purvis H., Law S.C., Thomas R. Dendritic cells, T cells and their interaction in rheumatoid arthritis//Clinical & Experimental Immunology, 2019, Vol. 196, No. 1, P. 12-27.
32. Wei S.-T., Sun Y.-H., Zong S.-H., Xiang Y.-B. Serum levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  may correlate with activity and severity of rheumatoid arthritis//Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2015, Vol. 21, P. 4030.
33. Wu H., Su S., Wu Y., Wu Y., Zhang Z., Chen Q. Nanoparticle-facilitated delivery of BAFF-R siRNA for B cell intervention and rheumatoid arthritis therapy//International Immunopharmacology, 2020, Vol. 88, P. 106933.
34. Wu Q., Zhou X., Huang D., Ji Y., Kang F. IL-6 Enhances Osteocyte-Mediated Osteoclastogenesis by Promoting JAK2 and RANKL Activity In Vitro//Cellular Physiology and Biochemistry, 2017, Vol. 41, No. 4, P. 1360-1369.
35. Wysocki T., Olesińska M., Paradowska-Gorycka A. Current understanding of an emerging role of HLA-DRB1 gene in rheumatoid arthritis—from research to clinical practice//Cells, 2020, Vol. 9, No. 5, P. 1127.
36. Yap HY, Tee SZ, Wong MM, Chow SK, Peh SC, Teow SY. Pathogenic role of immune cells in rheumatoid arthritis: implications in clinical treatment and biomarker development. Cells. 2018 Oct 9;7(10):161.



Тайров Д.Р.

ассистент кафедры, PhD.

Самаркандский государственный медицинский университет,  
кафедра пропедевтики внутренних болезней  
Самарканд, Узбекистан

Бердиев Д.Х.

ассистент кафедры, базовый докторант

Самаркандский государственный медицинский университет,  
кафедра пропедевтики внутренних болезней  
Самарканд, Узбекистан

### КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ПОДАГРЕ И ГИПЕРУРИКЕМИИ

**For citation:** D.R. Tairov, D.H. Berdiev. CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF CARDIORENAL LESIONS AND METABOLIC SYNDROME IN GOUT AND HYPERURICEMIA. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/14>

#### АННОТАЦИЯ

**Цель исследования:** Комплексное изучение клинических, иммунологических и генетических особенностей кардиоренальных поражений и метаболического синдрома у пациентов с подагрой и гиперурикемией.

**Материал и методы:** В исследование включено 98 пациентов с подтвержденным диагнозом подагры. Пациенты распределены по группам в зависимости от возраста, течения заболевания и наличия сердечно-сосудистой патологии. Проведены клинические, антропометрические, лабораторные (мочевая кислота, липидный профиль, креатинин, СРБ, цитокины), иммунологические (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , sVCAM-1) и генетические (полиморфизмы генов SLC2A9, ABCG2) исследования. Кардиоренальные поражения оценивались с помощью эхокардиографии, суточного мониторирования АД и оценки функции почек (СКФ, альбуминурия).

**Результаты:** У 78,6% пациентов выявлена артериальная гипертензия, у 62,2% - ишемическая болезнь сердца, у 41,8% - хроническая болезнь почек. Компоненты метаболического синдрома встречались с высокой частотой: абдоминальное ожирение (71,4%), дислипидемия (68,3%), гипергликемия (28,6%). Иммунологические исследования показали значительное повышение провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ). Вариант rs12498742 гена SLC2A9 и полиморфизм rs2231142 гена ABCG2 ассоциированы с развитием гиперурикемии и кардиоренальных осложнений.

**Заключение:** У пациентов с подагрой и гиперурикемией кардиоренальные поражения встречаются с высокой частотой и тесно связаны с компонентами метаболического синдрома, иммуновоспалительной активностью и генетическими полиморфизмами.

**Ключевые слова:** подагра, гиперурикемия, кардиоренальный синдром, метаболический синдром, цитокины, полиморфизм генов, SLC2A9, ABCG2.

Тайров Д.Р.

PhD, Assistant of the Department

Samarkand State Medical University

Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Samarkand, Uzbekistan

Бердиев Д.Х.

Assistant of the Department, Basic Doctoral Student

Samarkand State Medical University

Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Samarkand, Uzbekistan

### CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF CARDIORENAL LESIONS AND METABOLIC SYNDROME IN GOUT AND HYPERURICEMIA

#### ANNOTATION

**Objective:** To comprehensively study the clinical, immunological and genetic characteristics of cardiorenal lesions and metabolic syndrome in patients with gout and hyperuricemia.

**Material and methods:** The study included 98 patients with confirmed diagnosis of gout. Patients were divided into groups according to age, disease course and presence of cardiovascular pathology. Clinical, anthropometric, laboratory (uric acid, lipid profile, creatinine, CRP,

cytokines), immunological (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , sVCAM-1) and genetic (SLC2A9, ABCG2 gene polymorphisms) examinations were performed. Cardiorenal lesions were assessed using echocardiography, 24-hour BP monitoring and renal function assessment (GFR, albuminuria).

**Results:** Arterial hypertension was detected in 78.6% of patients, coronary heart disease in 62.2%, chronic kidney disease in 41.8%. Components of metabolic syndrome occurred with high frequency: abdominal obesity (71.4%), dyslipidemia (68.3%), hyperglycemia (28.6%). Immunological studies showed a significant increase in proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ). The rs12498742 variant of the SLC2A9 gene and the rs2231142 polymorphism of the ABCG2 gene were associated with the development of hyperuricemia and cardiorenal complications.

**Conclusion:** In patients with gout and hyperuricemia, cardiorenal lesions occur with high frequency and are closely associated with components of metabolic syndrome, immunoinflammatory activity and genetic polymorphisms.

**Key words:** gout, hyperuricemia, cardiorenal syndrome, metabolic syndrome, cytokines, gene polymorphism, SLC2A9, ABCG2.

**Tairov D.R.**

PhD, kafedra assistenti  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti  
Ichki kasalliklar propedevtikasi kafedrası  
Samarqand, O'zbekiston

**Berdiyev D.H.**

Kafedra assistenti, tayanch doktorant  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti  
Ichki kasalliklar propedevtikasi kafedrası  
Samarqand, O'zbekiston

## PODAGRA KASALLIGI VA GIPERURIKEMIYA XOLATIDA KARDIORENAL ZARARLANISHLAR VA METABOLIK SINDROMNING KLINIK, IMMUNOLOGIK VA GENETIK XUSUSIYATLARINING O'ZIGA XOSLIGI

**ANNOTATSIYA**

**Tadqiqot maqsadi:** Podagra kasalligi va giperurikemiya holatida bemorlarda kardiorenal zararlanishlar va metabolik sindromning klinik, immunologik hamda genetik xususiyatlarini kompleks o'rganish.

**Material va usullar:** Tadqiqotga podagra bilan kasallangan 98 nafar bemor kiritildi. Bemorlar yosh ko'rsatkichlari, kasallik kechishi va kardiovaskulyar patologiyalar mavjudligiga qarab guruhlarga ajratildi. Barcha bemorlarda klinik, antropometrik, laborator (siydik kislotasi, lipid profili, kreatinin, SRO, sitokinlar), immunologik (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , sVCAM-1) va genetik (SLC2A9, ABCG2 gen polimorfizmi) tekshiruvlar o'tkazildi. Kardiorenal zararlanishlarni baholash uchun exokardiografiya, kunlik AQB monitoringi va buyrak funksiyasi (KFT, albuminuriya) aniqlandi.

**Natijalar:** Bemorlarning 78,6% da arterial gipertenziya, 62,2% da yurak ishemik kasalligi, 41,8% da surunkali buyrak yetishmovchiligi aniqlangan. Metabolik sindrom komponentlari yuqori chastotada uchragan: abdominal semizlik (71,4%), dislipidemiya (68,3%), giperglikemiya (28,6%). Immunologik tekshiruvlarda yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) darajasining sezilarli oshishi qayd etilgan. SLC2A9 genining rs12498742 varianti va ABCG2 genining rs2231142 polimorfizmi giperurikemiya va kardiorenal asoratlarni rivojlanishi bilan bog'liqligi aniqlangan.

**Xulosa:** Podagra bilan kasallanish va giperurikemiya holatida, bemorlarda kardiorenal zararlanishlar yuqori chastotada uchraydi va metabolik sindrom komponentlari, immun yallig'lanish faolligi hamda genetik polimorfizmlar bilan chambarchas bog'liq.

**Kalit so'zlar:** podagra, giperurikemiya, kardiorenal sindrom, metabolik sindrom, sitokinlar, gen polimorfizmi, SLC2A9, ABCG2.

Podagra – purin almashinuvining buzilishi natijasida rivojlanadigan metabolik kasallik bo'lib, organizmda siydik kislotasi darajasining oshishi va to'qimalarda natriy urat kristallarining to'planishi bilan tavsiflanadi. So'nggi yillarda ushbu kasallikning butun dunyo bo'ylab tarqalishi sezilarli darajada o'sib borayotgani qayd etilmoqda. Epidemiologik tadqiqotlarga ko'ra, rivojlangan mamlakatlarda podagra aholining 1-4 foizida uchraydi, erkaklar orasida esa bu ko'rsatkich 6% gacha yetadi [1, 2].

Ko'plab ilmiy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, podagra nafaqat bo'g'im patologiyasi, balki metabolik sindromning muhim tarkibiy qismi bo'lib, yurak-qon tomir tizimi va buyrak patologiyalari bilan chambarchas bog'liq [3, 4]. Giperurikemiya arterial gipertenziya, yurak ishemik kasalligi, surunkali yurak yetishmovchiligi va surunkali buyrak kasalligi rivojlanishining mustaqil xavf omili sifatida tan olingan [5, 6].

Kardiorenal sindrom – yurak va buyrak disfunktsiyasining o'zaro bog'liq holda rivojlanishi bilan tavsiflanadigan patologik holat bo'lib, so'nggi yillarda uning rivojlanishida giperurikemiyaning roli faol o'rganilmoqda [7, 8]. Giperurikemiya endotelial disfunktsiya, oksidlovchi stress, renin-angiotenzin-aldosteron tizimining faollashuvi va yallig'lanish kaskadlarini qo'zg'atish orqali yurak va buyrak to'qimalariga zarar etkazadi [9, 10].

Immun yallig'lanish jarayonlari podagra patogenezida asosiy o'rin tutadi. Urat kristallari NLRP3 inflyammasomasini faollashtirib, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  kabi yallig'lanishga qarshi sitokinlarning ishlab chiqarilishini kuchaytiradi [11, 12]. Bu sitokinlar nafaqat bo'g'imlardagi yallig'lanishni, balki tizimli yallig'lanishni va endotelial disfunktsiyani ham kuchaytiradi, natijada kardiovaskulyar va renal asoratlarni rivojlanish xavfi ortadi [13].

So'nggi yillarda podagra va giperurikemiya genetik moyillik masalalari faol o'rganilmoqda. Siydik kislotasi transportida ishtirok etuvchi genlarning polimorfizmlari (SLC2A9, ABCG2, SLC22A12, SLC17A1) giperurikemiya rivojlanishida muhim rol o'ynaydi [14, 15]. Xususan, SLC2A9 genining rs12498742 varianti va ABCG2 genining rs2231142 polimorfizmi siydik kislotasi darajasining oshishi va podagra rivojlanish xavfi bilan bog'liqligi ko'rsatilgan [16, 17].

Metabolik sindrom komponentlari (abdominal semizlik, dislipidemiya, giperglikemiya, arterial gipertenziya) podagra bilan og'riqan bemorlarda yuqori chastotada uchraydi. Turli mualliflarning ma'lumotlariga ko'ra, podagra bilan og'riqan bemorlarning 60-80 foizida metabolik sindrom tashxisi qo'yiladi [18, 19]. Metabolik sindrom va giperurikemiyaning birgalikda kechishi kardiorenal asoratlarni rivojlanish xavfini bir necha barobar oshiradi [20].

Shu bilan birga, podagra va giperurikemiya bilan og'riqan bemorlarda kardiorenal zararlanishlar, metabolik sindrom, immun yallig'lanish va genetik omillarning o'zaro bog'liqligi kompleks tarzda yetarlicha o'rganilmagan. Bu esa ushbu tadqiqotning maqsadini belgilab berdi.

**Tadqiqot maqsadi:** Podagra va giperurikemiya holatida bemorlarda kardiorenal zararlanishlar va metabolik sindromning klinik, immunologik hamda genetik xususiyatlarini kompleks o'rganish va ularning o'zaro bog'liqligini aniqlash.

**Tadqiqot materiallari va usullari:** Tadqiqot dizayni. 2023-2025 yillarda Samarqand davlat tibbiyot universiteti 1-klinikasi kardiologiya, revmatologiya bo'limlarida davolangan bemorlar o'rtasida ochiq prospektiv nazorat qilinadigan tadqiqot o'tkazildi.

Tadqiqotga kiritish mezonlari: podagraning tasdiqlangan tashxisi (ACR/EULAR mezonlari, 2015), giperurikemiya (siydik kislotasi >420

mkmol/l erkaklarda va >360 mkmol/l ayollarda), yoshi 35-75 yosh, bemorning xabardor roziligi.

Tadqiqotdan chiqarish mezonlari: ikkilamchi giperurikemiya (gemoblastozlar, sitostatik terapiya, psoriasis), simptomatik arterial gipertenziya, og'ir darajali buyrak yetishmovchiligi (KFT <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), jigar sirrozi, dekompensatsiyalangan yurak yetishmovchiligi, o'tkir yurak-qon tomir hodisalari (oldingi 6 oy ichida), onkologik kasalliklar, homiladorlik va laktatsiya.

Bemorlarning xarakteristikasi. Tadqiqotga podagra va giperurikemiya tashxisi qo'yilgan 98 nafar bemor kiritildi. Bemorlarning o'rtacha yoshi 58,4±9,6 yilni tashkil etdi. Erkaklar 82 nafar (83,7%), ayollar – 16 nafar (16,3%) edi. Bemorlar yosh ko'rsatkichlariga qarab quyidagi guruhlariga ajratildi: 45 yoshgacha – 14 nafar (14,3%), 45-59 yosh – 42 nafar (42,9%), 60-74 yosh – 34 nafar (34,7%), 75 yosh va undan katta – 8 nafar (8,2%).

Kasallik kechishiga ko'ra bemorlar ikki guruhga bo'lindi:

1-Retsidivlanib kechish (n=52) – yiliga 2 va undan ortiq xurujlar kuzatilgan bemorlar;

2-Surunkali kechish (n=46) – doimiy artrit belgilari saqlanib qolgan, xurujlar aro davrda to'liq remissiya bo'lmagan bemorlar.

Tekshiruv usullari. Barcha bemorlarda quyidagi tekshiruvlar o'tkazildi:

1. *Klinik va antropometrik tekshiruvlar:* Bo'y va tana vazni o'lchandi, tana massasi indeksi (TMI) hisoblandi (kg/m<sup>2</sup>), bel aylanasi (BA) va son aylanasi (SA) o'lchandi, BA/SA nisbati aniqlandi, qon bosimi (Korotkov bo'yicha) va kunlik AQB monitoringi orqali o'lchandi, bo'g'im sindromi baholandi: zararlangan bo'g'imlar soni, xurujlar chastotasi, tofuslar mavjudligi

2. *Laborator tekshiruvlar:* Siydik kislotasi darajasi (fermentativ usul), lipid profili: umumiy xolesterin, triglitseridlar, YZLP va PZLP xolesterin, buyrak funksiyasi: kreatinin, mochevina, KFT, albuminuriya, glyukoza, yallig'lanish markerlari: SRO, fibrinogen

3. *Immunologik tekshiruvlar:* Sitokinlar: IL-1β, IL-6, TNF-α (I FA usulida), endotelial disfunktsiya markerlari: sVCAM-1

4. *Genetik tekshiruvlar:* SLC2A9 genining rs12498742 polimorfizmi, ABCG2 genining rs2231142 polimorfizmi, SLC22A12 genining rs3825016 polimorfizmi, Genotiplash real vaqt polimeraza zanjir reaksiyasi (PCR) usulida amalga oshirildi

5. *Instrumental tekshiruvlar:* Exokardiografiya (M-modal, B-modal, Doppler rejimlari): chap qorincha miokard massasi (CHQMM), chap qorincha miokard massasi indeksi (CHQMMI), diastolik funktsiya, ejeksion fraksiya (EF), kunlik AQB monitoringi, buyraklar ultratovush tekshiruvi

6. *Statistik tahlil.* Ma'lumotlarning statistik qayta ishlashi SPSS 23.0 dasturlar paketi yordamida amalga oshirildi. O'rtacha arifmetik qiymatlar (M) va standart chetlanishlar (SD), medianalar (Me) va kvartillar (Q1; Q3) hisoblandi. Farqlarning ishonchligi bog'liq va bog'liq bo'lmagan tanlamalar uchun Styudentning t-mezoni, Mann-Uitni U testi, Kruskal-Uollis testi yordamida baholandi. Kategoriyali o'zgaruvchilar uchun χ<sup>2</sup> testi qo'llanildi. Genotiplarning kasallik bilan bog'liqligi oddiy va multipl logistik regressiya tahlili yordamida o'rganildi. Farqlar p<0,05 da statistik ahamiyatli deb hisoblandi.

**Tadqiqot natijalari:** Tadqiqotga kiritilgan 98 nafar bemorning asosiy klinik-demografik ko'rsatkichlari 1-jadvalda keltirilgan.

**Jadval 1. Bemorlarning klinik-demografik xarakteristikasi (M±SD, n(%))**

Ko'rsatkichlar	Barcha bemorlar (n=98)
Yosh, yil	58,4 ± 9,6
Erkaklar	82 (83,7%)
Ayollar	16 (16,3%)
Kasallik davomiyligi, yil	8,6 (3,5; 14,2)
Kasallik boshlangan yosh	49,6 ± 8,4
Tana massasi indeksi, kg/m <sup>2</sup>	29,7 ± 4,2
Bel aylanasi, sm	102,4 ± 11,3
BA/SA nisbati	0,96 ± 0,08
Siydik kislotasi, mkmol/l	568,4 ± 92,6
Sistolik AQB, mm sim.ust.	148,6 ± 16,4
Diastolik AQB, mm sim.ust.	92,3 ± 10,2

**2. Metabolik sindrom komponentlarining uchrash chastotasi**

Bemorlarda metabolik sindrom komponentlari yuqori chastotada aniqlandi (2-jadval). Metabolik sindrom (IDF mezonlari, 2005) bemorlarning 71 nafarida (72,4%) tashxislangan.

**Jadval 2. Metabolik sindrom komponentlarining uchrash chastotasi**

Metabolik sindrom komponentlari	n	%
Abdominal semizlik (BA: erkaklar >94 sm, ayollar >80 sm)	70	71,4
Gipertriglisideremiya (TG ≥1,7 mmol/l)	67	68,4
Past YUZLP (<1,03 mmol/l erkaklarda, <1,29 mmol/l ayollarda)	58	59,2
Arterial gipertenziya (AG ≥130/85 mm sim.ust.)	77	78,6
Giperqlikemiya (glyukoza ≥5,6 mmol/l yoki 2-tip QD)	28	28,6
Metabolik sindrom (3 va undan ortiq komponent)	71	72,4

**3. Kardiovaskulyar zararlanishlar**

Bemorlarda kardiovaskulyar patologiyalar yuqori chastotada uchradi (3-jadval). Exokardiografik tekshiruvda chap qorincha gipertrofiyasi (CHQMMI >115 g/m<sup>2</sup> erkaklarda va >95 g/m<sup>2</sup> ayollarda)

bemorlarning 62 nafarida (63,3%) aniqlandi. Diastolik disfunktsiya 58 nafar bemorda (59,2%) qayd etildi. Ejeksion fraksiya (<50%) 12 nafar bemorda (12,2%) kuzatildi.

**Jadval 3. Kardiovaskulyar patologiyalarning uchrash chastotasi**

Patologiya	n	%
Arterial gipertenziya	77	78,6
Yurak ishemik kasalligi	61	62,2
- Shu jumladan: anamnezida miokard infarkti	12	12,2
Surunkali yurak yetishmovchilligi	58	59,2
- I-II NYHA sinf	42	42,9
- III-IV NYHA sinf	16	16,3
Chap qorincha gipertrofiyasi	62	63,3
Diastolik disfunksiya	58	59,2
Ritm buzilishlari	24	24,5

**4. Renal zararlanishlar**

Buyrak funksiyasi ko'rsatkichlari tahlil qilinganda, bemorlarning 41 nafarida (41,8%) surunkali buyrak kasalligi (KFT <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) aniqlandi (4-jadval). Mikroalbuminuriya (30-300 mg/kun) 34 nafar bemorda (34,7%), makroalbuminuriya (>300 mg/kun) 10 nafar bemorda (10,2%) qayd etildi.

**Jadval 4. Buyrak funksiyasi ko'rsatkichlari**

Ko'rsatkich	Qiyamat
Kreatinin, mkmol/l	98,6 ± 24,3
KFT, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	67,4 ± 18,6
KFT <60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> , n(%)	41 (41,8%)
Albuminuriya, mg/kun	42,6 (12,4; 186,3)
Mikroalbuminuriya, n(%)	34 (34,7%)
Makroalbuminuriya, n(%)	10 (10,2%)

**5. Immunologik ko'rsatkichlar**

Immunologik tekshiruvlarda yallig'lanishga qarshi sitokinlar darajasining sezilarli oshishi qayd etildi (5-jadval). Sitokinlar darajasi surunkali kechish guruhida retsidivlanuvchi kechish guruhiga nisbatan yuqori ekanligi aniqlandi.

**Jadval 5. Sitokinlar va yallig'lanish markerlari darajasi (M±SD)**

Ko'rsatkich	Barcha bemorlar (n=98)	Retsidivlanuvchi (n=52)	Surunkali (n=46)	p
IL-1β, pg/ml	8,64 ± 3,12	7,28 ± 2,64	10,18 ± 3,46	<0,01
IL-6, pg/ml	12,46 ± 4,38	10,34 ± 3,72	14,86 ± 4,92	<0,001
TNF-α, pg/ml	16,82 ± 5,64	14,26 ± 4,88	19,72 ± 6,14	<0,001
sVCAM-1, ng/ml	824,6 ± 186,4	746,8 ± 162,4	912,4 ± 204,6	<0,001
SRO, mg/l	4,86 ± 2,34	3,92 ± 1,86	5,92 ± 2,68	<0,01

**6. Genetik polimorfizmlarning tahlili**

SLC2A9 genining rs12498742 polimorfizmi tahlil qilinganda, AA genotipi 32 nafar bemorda (32,7%), AG genotipi 48 nafar bemorda (49,0%), GG genotipi 18 nafar bemorda (18,4%) aniqlandi. AA genotipiga ega bemorlarda siydik kislotasi darajasi sezilarli yuqori ekanligi qayd etildi (6-jadval).

ABCG2 genining rs2231142 polimorfizmi bo'yicha: CC genotipi 28 nafar bemorda (28,6%), CA genotipi 46 nafar bemorda (46,9%), AA genotipi 24 nafar bemorda (24,5%) aniqlandi. A alleli tashuvchilarda (CA va AA genotiplari) giperurikemiya darajasi yuqori va podagra erta boshlanishi kuzatildi.

**Jadval 6. Genetik polimorfizmlar va siydik kislotasi darajasi**

Gen/Polimorfizm	Genotip	n (%)	Siydik kislotasi, mkmol/l	p
<b>SLC2A9 rs12498742</b>	AA	32 (32,7%)	612,4 ± 84,6	<0,001
	AG	48 (49,0%)	558,6 ± 76,4	
	GG	18 (18,4%)	502,8 ± 68,2	
<b>ABCG2 rs2231142</b>	CC	28 (28,6%)	524,6 ± 72,8	<0,01
	CA	46 (46,9%)	568,4 ± 80,6	
	AA	24 (24,5%)	614,8 ± 94,2	

**7. Yoshga bog'liq o'zgarishlar**

Bemorlar yosh guruhlariga ajratilgan holda tahlil qilinganda, yosh oshgan sari kardiorenal zararlanishlar chastotasi va og'irligi ortib borishi aniqlandi (7-jadval).

**Jadval 7. Yosh guruhlariga ko'ra klinik ko'rsatkichlar**

Ko'rsatkich	45 yoshgacha (n=14)	45-59 yosh (n=42)	60-74 yosh (n=34)	75 yosh va > (n=8)	p
Siydik kislotasi, mkmol/l	542,6 ± 86,4	568,4 ± 90,2	586,8 ± 94,6	602,4 ± 98,2	<0,05
SKF, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	84,6 ± 12,4	72,4 ± 14,6	58,6 ± 16,8	46,8 ± 14,2	<0,001
AG, n(%)	6 (42,9%)	32 (76,2%)	30 (88,2%)	8 (100%)	<0,001
YUIK, n(%)	4 (28,6%)	24 (57,1%)	26 (76,5%)	7 (87,5%)	<0,001
SYUY, n(%)	3 (21,4%)	22 (52,4%)	25 (73,5%)	8 (100%)	<0,001
SBK, n(%)	2 (14,3%)	14 (33,3%)	19 (55,9%)	6 (75,0%)	<0,001

**8. Kardiorenal zararlanishlar va metabolik sindrom o'rtasidagi bog'liqlik**

Metabolik sindromi bor va bo'lmagan bemorlarda kardiovaskulyar va renal ko'rsatkichlar qiyosiy tahlil qilinganda, metabolik sindromi bor bemorlarda barcha ko'rsatkichlar sezilarli darajada yomon ekanligi aniqlandi (8-jadval).

**Jadval 8. Metabolik sindromi bor va bo'lmagan bemorlarda kardiorenal ko'rsatkichlar**

Ko'rsatkich	Metabolik sindrom bor (n=71)	Metabolik sindrom yo'q (n=27)	p
SAQB, mm sim.ust.	152,4 ± 14,6	138,6 ± 12,4	<0,001
DAQB, mm sim.ust.	96,2 ± 8,4	86,4 ± 7,6	<0,001
CHQMMI, g/m <sup>2</sup>	124,6 ± 24,8	98,4 ± 18,6	<0,001
KFT, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	62,4 ± 16,8	78,6 ± 18,4	<0,001
Albuminuriya, mg/kun	86,4 (24,6; 246,8)	22,6 (8,4; 48,6)	<0,001
Siydik kislotasi, mkmol/l	588,4 ± 86,4	516,8 ± 74,6	<0,001
IL-6, pg/ml	14,2 ± 4,6	8,4 ± 3,2	<0,001

### 9. Korrelyatsion tahlil

O'tkazilgan korrelyatsion tahlilda siydik kislotasi darajasi bilan quyidagi ko'rsatkichlar o'rtasida bog'liqlik aniqlandi:

- Sistolik AQB ( $r=0,48$ ;  $p<0,001$ )
- CHQMMI ( $r=0,52$ ;  $p<0,001$ )
- KFT ( $r=-0,56$ ;  $p<0,001$ )
- Albuminuriya ( $r=0,46$ ;  $p<0,01$ )
- IL-6 ( $r=0,58$ ;  $p<0,001$ )
- TNF- $\alpha$  ( $r=0,54$ ;  $p<0,001$ )

SLC2A9 genining AA genotipi va ABCG2 genining AA genotipi siydik kislotasi darajasi bilan mustahkam korrelyatsiyaga ega ekanligi aniqlandi (mos ravishda  $r=0,62$  va  $r=0,58$ ;  $p<0,001$ ).

**Muhokama.** O'tkazilgan tadqiqot podagra va giperurikemiya bilan kasallangan bemorlarda kardiorenal zararlanishlar va metabolik sindrom komponentlarining yuqori chastotada uchrashini ko'rsatdi. Bemorlarning 78,6 foizida arterial gipertenziya, 62,2 foizida yurak ishemik kasalligi, 41,8 foizida surunkali buyrak kasalligi aniqlandi. Bu ko'rsatkichlar adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlar bilan mos keladi [3, 5, 8]. Metabolik sindrom bemorlarning 72,4 foizida tashxislangan bo'lib, bu podagra va metabolik sindrom o'rtasidagi chambarchas bog'liqlikni tasdiqlaydi. Abdominal semizlik (71,4%), gipertriglyceridemiya (68,4%) va past YUZLP (59,2%) eng ko'p uchraydigan metabolik sindrom komponentlari bo'ldi. Bu ma'lumotlar boshqa tadqiqotchilarning natijalari bilan uyg'un [18, 19, 20]. Immunologik tekshiruvlarda yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) darajasining sezilarli oshishi qayd etildi. Ayniqsa, surunkali kechish guruhida sitokinlar darajasi reitsidivlanuvchi kechish guruhiga nisbatan yuqori ekanligi aniqlandi. Bu surunkali yallig'lanishning kardiorenal asoratlar rivojlanishidagi muhim rolini ko'rsatadi [11, 12, 13]. sVCAM-1 darajasining oshishi esa endotelial disfunktsiya mavjudligidan dalolat beradi. Genetik polimorfizmlar tahlili SLC2A9 genining rs12498742 varianti va ABCG2 genining rs2231142 polimorfizmi giperurikemiya va podagra rivojlanishi bilan bog'liqligini ko'rsatdi. A alleli tashuvchilarda siydik kislotasi darajasi sezilarli yuqori ekanligi aniqlandi. Bu ma'lumotlar xoriqlik tadqiqotchilarning natijalariga mos keladi [14, 15, 16, 17]. Yoshga bog'liq tahlil shuni ko'rsatdiki, yosh oshgan sari kardiorenal zararlanishlar chastotasi va og'irligi ortib boradi. 60 yoshdan katta bemorlarda arterial gipertenziya, yurak ishemik kasalligi, surunkali yurak yetishmovchiligi va surunkali buyrak kasalligi sezilarli darajada yuqori ekanligi aniqlandi. Bu yosh omilining podagra kechishiga va asoratlar rivojlanishiga ta'sirini ko'rsatadi.

Metabolik sindromi bor bemorlarda kardiorenal ko'rsatkichlar sezilarli darajada yomon ekanligi aniqlandi. Bu metabolik sindrom va giperurikemiyaning birgalikda kechishi kardiorenal asoratlar rivojlanish

xavfni bir necha barobar oshirishini tasdiqlaydi [7, 8, 10]. Korrelyatsion tahlilda siydik kislotasi darajasi bilan qon bosimi, chap qorincha gipertrofiyasi, buyrak funksiyasi va yallig'lanish markerlari o'rtasida mustahkam bog'liqlik aniqlandi. Bu giperurikemiyaning kardiorenal zararlanishlar patogenezidagi bevosita rolini ko'rsatadi [5, 6, 9]. Tadqiqotimizning klinik ahamiyati shundan iboratki, podagra va giperurikemiya bilan kasallangan bemorlarda nafaqat bo'g'im sindromi, balki kardiorenal zararlanishlar va metabolik sindrom komponentlarini ham kompleks baholash zarur. Bu bemorlarni davolashda yondashuvni optimallashtirish va asoratlar rivojlanishining oldini olish imkonini beradi. Tadqiqotimizning cheklolari sifatida nisbatan kichik tanlama hajmi va genetik tahlilning faqat bir necha polimorfizmlar bilan chegaralanganligini ko'rsatish mumkin. Kengaytirilgan genetik tahlillar va uzoq muddatli prospektiv kuzatuvlar talab etiladi.

**Xulosa.** Podagra va giperurikemiya bilan kasallangan bemorlarda kardiorenal zararlanishlar yuqori chastotada uchrashi aniqlanib, arterial gipertenziya 78,6%, yurak ishemik kasalligi 62,2%, surunkali yurak yetishmovchiligi 59,2%, surunkali buyrak kasalligi 41,8% hamda chap qorincha gipertrofiyasi 63,3% hollarda qayd etiladi. Shu bilan birga, metabolik sindrom ushbu bemorlarning 72,4% ida tashxislanib, uning eng ko'p uchraydigan komponentlari sifatida abdominal semizlik (71,4%), gipertriglyceridemiya (68,4%) va arterial gipertenziya (78,6%) ustunlik qiladi. Immunologik tekshiruvlar natijalari yallig'lanish jarayonining faolligini tasdiqlab, IL-1 $\beta$ , IL-6 va TNF- $\alpha$  kabi proyallig'lanish sitokinlari hamda endotelial disfunktsiya markeri bo'lgan sVCAM-1 darajasining sezilarli oshishini, ayniqsa kasallikning surunkali kechishida yaqqol namoyon bo'lishini ko'rsatadi. Molekulyar-genetik tahlillar natijasida SLC2A9 genining rs12498742 polimorfizmi (AA genotipi) va ABCG2 genining rs2231142 polimorfizmi (AA genotipi) giperurikemiya darajasi hamda podagra rivojlanish xavfi bilan bevosita bog'liqligi aniqlangan bo'lib, A alleli tashuvchilarda siydik kislotasi darajasi sezilarli yuqori ekanligi qayd etiladi. Yosh oshgani sari kardiorenal zararlanishlarning nafaqat chastotasi, balki og'irligi darajasi ham ortib boradi, ayniqsa 60 yoshdan katta bemorlarda arterial gipertenziya, yurak ishemik kasalligi, surunkali yurak yetishmovchiligi va surunkali buyrak kasalligi ancha yuqori darajada uchraydi. Bundan tashqari, siydik kislotasi darajasi bilan qon bosimi ko'rsatkichlari, chap qorincha gipertrofiyasi, buyrak funksiyasi va yallig'lanish markerlari o'rtasida mustahkam korrelyatsion bog'liqlik mavjudligi aniqlanib, bu giperurikemiyaning kardiorenal zararlanishlar patogenezidagi muhim va bevosita rolini tasdiqlaydi. Shu munosabat bilan podagra va giperurikemiya bilan kasallangan bemorlarni kompleks tekshirish va davolash jarayonida nafaqat bo'g'im sindromiga, balki kardiorenal zararlanishlar va metabolik sindrom komponentlariga ham alohida e'tibor qaratish zarur hisoblanadi.

### Список литературы / References/ Iqtiboslar:

1. Dalbeth N., Gosling A.L., Gaffo A., Abhishek A. Gout // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397(10287). – P. 1843-1855.
2. Richette P., Doherty M., Pascual E., et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout // *Ann Rheum Dis*. – 2020. – Vol. 79(1). – P. 31-38.
3. Borghi C., Agabiti-Rosei E., Johnson R.J., et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease // *Eur J Intern Med*. – 2020. – Vol. 80. – P. 1-11.
4. Johnson R.J., Bakris G.L., Borghi C., et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop // *Am J Kidney Dis*. – 2019. – Vol. 73(6). – P. 852-865.
5. Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384(11). – P. 1021-1032.
6. Kanbay M., Jensen T., Solak Y., et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player // *Eur J Intern Med*. – 2021. – Vol. 89. – P. 3-11.

7. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41(12). – P. 1245-1256.
8. Saito Y., Tanaka A., Node K., Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review // *J Cardiol.* – 2021. – Vol. 78(1). – P. 51-57.
9. Pontremoli R., Viazzi F. Uric acid and hypertension: A clinical review // *J Nephrol.* – 2022. – Vol. 35(4). – P. 1155-1165.
10. Wang Y., Li Y., Liu C., et al. Uric acid and endothelial dysfunction: A molecular perspective // *Front Med.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1125678.
11. So A.K., Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets // *Nat Rev Rheumatol.* – 2021. – Vol. 17(8). – P. 459-472.
12. Cavalcanti N.G., Marques C.D.L., Lins E., et al. Cytokine profile in gout: Inflammation driven by IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  // *Clin Rheumatol.* – 2022. – Vol. 41(5). – P. 1489-1498.
13. Perez-Ruiz F., Castillo E., Chinchilla S.P., et al. Clinical manifestations and diagnosis of gout // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2022. – Vol. 48(4). – P. 789-804.
14. Major T.J., Dalbeth N., Stahl E.A., Merriman T.R. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout // *Nat Rev Rheumatol.* – 2022. – Vol. 18(7). – P. 414-430.
15. Merriman T.R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout // *Arthritis Res Ther.* – 2021. – Vol. 23(1). – P. 97.
16. Nakayama A., Nakatochi M., Kawamura Y., et al. SLC2A9 rs12498742 polymorphism and gout susceptibility: A meta-analysis // *Rheumatology.* – 2023. – Vol. 62(3). – P. 1124-1133.
17. Matsuo H., Yamamoto K., Nakaoka H., et al. ABCG2 rs2231142 variant and gout risk: A systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12(1). – P. 4567.
18. Thottam G.E., Krasnokutsky S., Pillinger M.H. Gout and metabolic syndrome: a tangled web // *Curr Rheumatol Rep.* – 2021. – Vol. 23(5). – P. 31.
19. Singh J.A., Cleveland J.D. Gout and the risk of incident metabolic syndrome: A cohort study // *Arthritis Res Ther.* – 2022. – Vol. 24(1). – P. 112.
20. Vazquez-Mellado J., Cruz J., Guzman S., et al. Metabolic syndrome and its components in patients with gout // *J Clin Rheumatol.* – 2021. – Vol. 27(3). – P. 98-104.
21. Tairov D.R., Berdiev D.H. Gout: Immunological and genetic characteristics of the disease // *Academic Journal.* – 2024. – Vol. 3(12). – P. 45-52.
22. Tairov D.R., Berdiev D.H. Characteristics of Cardiohemodynamic Disorders in Gout Disease // *Scientific Progress.* – 2021. – Vol. 2(3). – P. 112-118.
23. Tairov D.R., Berdiev D.H. Medication and Non-Medication Methods to Eliminate Hyperuricemia in Gout // *Science and Education.* – 2023. – Vol. 4(5). – P. 234-242.
24. Tairov D.R., Berdiev D.H. Characteristics of Heart Functional Disorders in Gout Disease // *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal.* – 2022. – Vol. 10(5). – P. 178-186.
25. Tairov E.S., Tairov D.R. Metabolic Syndrome in Gout: Its Relationship with Renal Functional Disorders // *Questions of Science and Education.* – 2019. – No. 28(77). – P. 45-52.
26. Tairov D.R., Makhmudova H.D. Cardiovascular Damage in Patients with Gout // *Scientific Progress.* – 2021. – Vol. 2(2). – P. 242-249.
27. Yarmukhamedova S.Kh., Kamolova D.Zh. Study of Myocardial Geometry in Hypertensive Patients Using Echocardiography // *Achievements of Science and Education.* – 2019. – No. 12(53). – P. 34-41.
28. Eliseev M.S., Barskova V.G., Nasonov V.A. Clinical Significance of Metabolic Syndrome in Gout // *Clinical Gerontology.* – 2021. – Vol. 27(3-4). – P. 29-35.
29. Tairov E.S., Tairov D.R., Solovyev S.K. Gout: Diagnosis and Treatment. – Tashkent, 2020. – 184 p.
30. Jalal D.I., Chonchol M., Chen W., Targher G. Uric Acid as a Therapeutic Target in CKD // *Am J Kidney Dis.* – 2022. – Vol. 79(5). – P. 134-146.

**Таирова З.К.**


Докторант кафедры «Внутренние болезни №3», PhD  
Самаркандский государственный медицинский университет,  
Самарканд, Узбекистан

**Шодиккулова Г.З.**

Зав. кафедры «Внутренние болезни №3», д.м.н., проф.  
Самаркандский государственный медицинский университет,  
Самарканд, Узбекистан

### СОВРЕМЕННЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СТРАТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА

**For citation:** Tairova Z.K., Shodikulova G.Z., OSTEOPOROZ RIVOJLANISHINING ZAMONAVIY ETIOLOGIK JIHATLARI VA XAVF OMILLARINING STRATIFIKATSIYASI. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/15>

**АННОТАЦИЯ**

Остеопороз является одним из прогрессирующих заболеваний, характеризующийся высокой распространенностью. Ключевыми проявлениями остеопороза является снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и нарушение ее архитектоники. По данным ВОЗ, каждая 3 женщина и каждый 5 мужчина старше 50 лет страдает от проявлений остеопороза. В современной научной парадигме наблюдается рост научного интереса к факторам риска развития остеопороза, в котором помимо первичного остеопороза (постменопаузальный, сенильный) всё большее внимание уделяется вторичному остеопорозу, который может развиваться в любом возрасте, независимо от пола и является осложнением различных заболеваний (эндокринных, гематологических, гастроэнтерологических, ревматологических), или является результатом лекарственной терапии (iatrogenный остеопороз).

**Ключевые слова:** минеральная плотность костной ткани, факторы риска, перелом.

**Tairova Zarangis Kamolidinovna**

Doctoral student  
of the Department of Internal Medicine №3, PhD  
Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan

**Shodikulova Gulandom Zikriyayevna**

Head of the Department of Internal Medicine №3, DSc, professor  
Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan

### MODERN ETIOLOGICAL ASPECTS AND STRATIFICATION OF RISK FACTORS FOR OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT

**ANNOTATION**

Osteoporosis is one of the progressive diseases characterized by high prevalence. The main manifestations of osteoporosis are a decrease in the mineral density of bone tissue (BTMD) and a disruption of its architectonics. According to the WHO, every 3 women and every 5 men over 50 suffer from manifestations of osteoporosis. In the modern scientific paradigm, there is a growing scientific interest in risk factors for the development of osteoporosis, in which, in addition to primary osteoporosis (postmenopausal, senile), increasing attention is paid to secondary osteoporosis, which can develop at any age, regardless of gender, and is a complication of various diseases (endocrine, hematological, gastroenterological, rheumatological), or is a result of drug therapy (iatrogenic osteoporosis).

**Keywords:** bone tissue mineral density, risk factors, fracture.

**Tairova Zarangis Kamolidinovna**

3-son ichki kasalliklar kafedrası doktoranti, PhD  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti,  
Samarqand, O'zbekiston

**Shodikulova Gulandom Zikriyayevna**

3-son ichki kasalliklar kafedrası mudiri, t.f.d., professor  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti,  
Samarqand, O'zbekiston

**OSTEOPOROZ RIVOJLANISHINING ZAMONAVIY ETIOLOGIK JIHATLARI VA XAVF OMILLARINING STRATIFIKATSIYASI**

**ANNOTATSIYA**

Osteoporoz keng tarqalganligi bilan ajralib turuvchi, avj olib boruvchi kasalliklardan biridir. Uning suyak to'qimasi mineral zichligining (STMZ) pasayishi va arxitektonikasining buzilishi bilan xarakterlanadi. JSST ma'lumotlariga ko'ra, 50 yoshdan oshgan har uchinchi ayol va har beshinchi erkak osteoporozdan aziyat chekadi. Zamonaviy ilmiy paradigmadagi osteoporozning rivojlanish xavfi omillariga bo'lgan ilmiy qiziqish ortib bormoqda. Bunda birlamchi osteoporozdan (postmenopauzal, senil) tashqari, jinsi va yoshidan qat'i nazar rivojlanishi mumkin bo'lgan ikkilamchi osteoporozga tobora ko'proq e'tibor qaratilmoqda. Ikkilamchi osteoporoz turli kasalliklar (endokrin, gematologik, gastroenterologik, revmatologik) asorati yoki dori-darmonlar bilan davolash (yatrogen osteoporoz) natijasi hisoblanadi.

**Kalit so'zlar:** suyak to'qimasi mineral zichligi, xavf omillari, sinish.

Osteoporoz (OP) - metabolik osteopatiyalar guruhidan bo'lgan skeletning tizimli kasalligi bo'lib, suyak to'qimasi zichligining kamayishi va uning arxitektonikasining buzilishi bilan tavsiflanadi, bu suyak mustahkamligining pasayishi va sinish xavfining oshishi bilan namoyon bo'ladi [1].

Osteoporoz polietiologik kasallik bo'lib, uning rivojlanishi irsiy moyillik, turmush tarzi, jismoniy faollik, endokrin tizimi holati, hamroh kasalliklar mavjudligi, dori-darmonlarni qabul qilish, insonning qarishi va individual umr ko'rish davomiyligi bilan bog'liq [3, 8]. Suyak to'qimasi massasining to'planishi bolalik va o'smirlik davrida boshlanib, 20-30 yoshlarda maksimal darajaga yetadi. 35-40 yoshgacha cho'qqiga chiqqandan so'ng suyak massasi deyarli o'zgarmaydi, keyin asta-sekin kamaya boshlaydi.

Kasallik asosida suyak to'qimasi rezorbsiyasining kuchayishi (osteoklastlar) va suyak hosil bo'lishining pasayishi (osteoblastlar) bilan suyak remodellanishi jarayonlarining buzilishi yotadi [1]. Ko'rsatilgan jarayonlar osteotrop gormonlar tomonidan boshqariladi, ular orasida kalsiy gomeostaziga ta'sir qiluvchi ikkita gormon - paratgormon (PTG) va 1,25-digidroksivitamin D3 (D vitamini) va boshqalar - kalsitonin, jinsiy gormonlar (estrogenlar va androgenlar), o'sish gormoni, tireoid gormonlar va glyukokortikoidlar (GK). Osteoklastlar (OK) kalsitonin, estrogenlar va GK uchun retseptorlarni, osteoblastlar (OB) esa tireoid gormonlar, D vitamini, PTG, estrogenlar va GK uchun retseptorlarni ifodalaydi. Markaziy regulatsiya bilan bir qatorda OB va OK rivojlanishi va differentsiatsiyasi suyak ko'migida sintezlanadigan o'sish omillari, sitokinlar va adgeziya molekullari tomonidan nazorat qilinadi, ular suyak hujayralari va matrisning o'zaro ta'sirini, tizimli gormonlar va mexanik signallar ta'sirini birlashtiradi. OK rezorbtiv faolligini boshqarishda markaziy o'rinni RANKL/RANK/OPG (Receptor activator of NF-kB/receptor activator of NF-kB ligand/osteoprotegerin) tizimi egallaydi. Biroq, ba'zi "yallig'lanish oldi" sitokinlar RANKL va OPG ishtirokisiz O'K hosil bo'lishi va stimulyatsiyasini rag'batlantirishi mumkin. Bularga interleykin (IL) 1, IL-3, IL-6, IL-11, o'sma nekrozi omili  $\alpha$  (O'NO- $\alpha$ ), granulotsitar-makrofagal koloniya stimullovcchi omil (GM-KSF) kiradi. Shu bilan birga, IL-4, IL-10, IL-33, IL-18 va interferon g (IFN-g) OK rivojlanishini ingibirlaydi. OBni rag'batlantiruvchi yagona mediatorlar

transformatsiyalovchi o'sish omili  $\beta$  (TFR- $\beta$ ) oilasiga mansub suyak morfogen oqsillari 2 va 4 hisoblanadi. Osteoporozning rivojlanishi irsiy moyillik, turmush tarzining o'ziga xos xususiyatlari, kam jismoniy faollik, yallig'lanish, shuningdek, yondosh kasalliklar va ba'zi dori-darmonlarni qabul qilish bilan bog'liqligi isbotlangan [1, 5].

Masalan, osteoporoz fonidagi patologik sinishlar o'z bo'yi balandligidan yiqilish, noqulay harakat, yo'tal, aksirish va umuman ko'rinadigan travmatik aralashuvsiz yuzaga kelishi mumkin. [4].

Osteoporozning ijtimoiy ahamiyati uning oqibatlarini - umurtqa tanalari va periferik skelet suyaklarining sinishi bilan belgilanadi, bu sog'liqni saqlash sohasida katta moddiy xarajatlarga olib keladi va mehnatga layoqatsizlikning yuqori darajasini, shu jumladan nogironlik va o'limni keltirib chiqaradi. Osteoporoz tufayli eng tipik sinishlar son suvagi proksimal qismining sinishi, bilak suvagi va umurtqalar tanasining sinishi hisoblanadi, ammo boshqa yirik skelet suyaklarining (tos, qovurg'alar, to'sh, boldir, yelka suvagi va h.k.) sinishini ham kuzatish mumkin [2, 3, 9].

Birlamchi osteoporoz skelet mustahkamligi pasayishining aniqlanmagan boshqa sababisiz mustaqil kasallik sifatida rivojlanadi, postmenopauza davridagi ayollarda osteoporoz tarkibida 95% ni (postmenopauzal osteoporoz) va 50 yoshdan oshgan erkaklarda osteoporoz tarkibida 80% ni egallaydi [2, 4]. Birlamchi osteoporozga ayollarda menopauzadan oldin va erkaklarda 50 yoshgacha rivojlanadigan idiopatik osteoporoz va bolalarda (18 yoshgacha) tashxis qo'yiladigan yuvenil osteoporoz ham kiradi. Birlamchi osteoporozning idiopatik va yuvenil shakllari kam uchraydi. Ikkilamchi osteoporoz turli kasalliklar yoki holatlar, shuningdek, dori vositalarini qabul qilish natijasida rivojlanadi, ya'ni osteoporozga olib keladigan aniq sabab mavjud (1-jadval). Osteoporoz tuzilmasida ikkilamchi osteoporoz ayollarda 5% va erkaklarda 20% ni tashkil qiladi [4, 10]. Aralash xarakterdagi osteoporoz ham boshlanishi mumkin. Masalan, menopauzadan keyingi davrda ayollarda og'ir somatik kasallik tufayli glyukokortikoidlarni qabul qilish o'z-o'zidan ikkilamchi osteoporoz rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Ushbu holatda skelet suyaklari mustahkamligining pasayishining asosiy sababini aniqlash juda qiyin. [3, 4].

1-jadval. Ikkilamchi osteoporoz rivojlanishiga olib kelishi mumkin bo'lgan holatlar, kasalliklar va dorilar [2, 3, 4, 8].

Turmush tarzi omillari	A gipervitaminozi, tana vaznining yaqqol yetishmovchiligi, tana vaznining keskin kamayishi, ovqatlanishning buzilishi: kalsiyning kam iste'mol qilinishi, D vitamini tanqisligi, ratsionda tuzning ortiqchaligi
Genetik kasalliklar	mukovissidoz, Elers-Danlo sindromi, Goshe kasalligi, glikogen to'planishi kasalliklari, gemoxromatoz, gomotsistinuriya, gipofosfataziya, Marfan sindromi, "po'lat sochlar" kasalligi (Menkes kasalligi) - mis transportining buzilishi, nomukammal osteogenez, oilaviy dizovtonomiya (Reyli-Deya sindromi), porfiriya
Gipogonad holatlar	androgenlarga sezuvchanlikning yo'qolishi, asab anoreksiyasi, atlet amenoreyasi, giperprolaktinemiya, pangipopituitarizm, erta menopauza (40 yoshgacha), Turner va Klaynfelter sindromlari
Endokrin buzilishlar	akromegaliya, androgen giperkortitsizm, 1 va 2-toifa qandli diabet, giperparatireoz, tireotoksikoz
Oshqozon-ichak buzilishlari	seliakiya, oshqozon shunti, oshqozon-ichak traktining jarrohlik aralashuvlari, ichakning yallig'lanish kasalliklari (Kron kasalligi va nospetsifik yarali kolit), malabsorbsiya, pankreatit, birlamchi billar sirroz
Gematologik buzilishlar	gemofiliya, leykemiya va limfomalar, monoklonal gammopatiyalar, tarqoq miyeloma, o'roqsimon hujayrali anemiya, tizimli mastositoz, talassemiya
Revmatologik va autoimmun kasalliklar	ankilozlovchi spondilit, boshqa revmatik va autoimmun kasalliklar, revmatoid artrit, tizimli qizil yugurik

Nevrologik va suyak-mushak xavf omillari	epilepsiya, tarqoq skleroz, mushak distrofiyasi, Parkinson kasalligi, orqa miya shikastlanishi, insult
Boshqa holatlar va kasalliklar	OITS/OIV infeksiyasi, surunkali obstruktiv o'pka kasalligi, amiloidoz, surunkali metabolik asidoz, dimlanishli yurak yetishmovchiligi, immobilizatsiya, alkogolizm, terminal bosqichdagi buyrak yetishmovchiligi, giperkalsiyuriya, idiopatik skolioz, transplantatsiyadan keyingi suyak kasalligi, sarkoidoz
Dori vositalari	alyuminiy (antatsidlar tarkibida), antikoagulyantlar (geparin natriy), tutqanoqqa qarshi dorilar, o'smaga qarshi vosita - gonadotropin-rilizing gormon analogi, barbituratlar, o'smaga qarshi gormonal dorilar - aromataza ingibitorlari Medroksiprogesteron (menopauzadan oldingi kontratsepsiya), glyukokortikosteroidlar ( $\geq 5$ mg/sut prednizolon yoki unga tenglashtirilgan doza $\geq 3$ oy davomida), lity karbonat, siklosporin va takrolimus, metotreksat, parenteral oziqlantirish, proton nasosi ingibitorlari, antidepressantlar, pioglitazon va rosiglitazon, qalqonsimon bez gormonlari (supressiv dozalar, uzoq vaqt davomida)

Revmatik kasalliklar odamning surunkali yallig'lanish patologiyasining eng og'ir shakllari qatoriga kiradi. Hozirgi vaqtda shu narsa ma'lumki, OP nafaqat birlamchi kasallik sifatida keksalarning kasallanishi va o'limi tarkibida muhim o'rin tutadi, balki ham komorbid holat, ham ularning asorati sifatida immun yallig'lanish revmatik kasalliklari (IYaRK) kechishida katta rol o'ynaydi. OP patogenezi turlari immun mexanizmlar ishtirok etib, ular IYaRK immunopatogenezi asosini tashkil etadi. Shunday qilib, suyak massasining yetishmovchiligi va mikroarxitektonikaning buzilishiga olib keladigan suyak to'qimalarining ortiqcha yo'qolishi, kuchaygan suyak yemirilishiga javoban suyak hosil bo'lishining yetarli darajada oshmasligi birinchi navbatda T-limfotsitlarning faollashishi va yallig'lanish oldi va yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarish o'rtasidagi muvozanatning buzilishi bilan bog'liq [1, 11].

Revmatik kasalliklarda OP patogenezi birlamchi OP rivojlanishidagi mexanizmlar yotadi, ammo yallig'lanish, immobilizatsiya va revmatik kasalliklarni davolash uchun qo'llaniladigan preparatlar suyak to'qimasining yo'qolishiga va uning sifatining yomonlashishiga qo'shimcha ta'sir ko'rsatadi [5, 6]. RANKL/RANK/OPG tizimi (RANKL - kB yadro omili retseptor-faollashtiruvchi ligand, RANK - kB yadro omili retseptor-faollashtiruvchi, OPG - osteoprotegerin) va kanonik Wnt - signal yo'li (kWnt-SP) nafaqat birlamchi OP patogenezi, balki revmatik kasalliklarda suyak to'qimasining sitokinlarga bog'liq rezorbsiyasini boshqarishda ham muhim bo'g'in hisoblanadi. RANKL o'sma nekrozi omillari oilasiga mansub sitokin bo'lib, osteoklastlarning o'tmishdosh hujayralarida RANK bilan bog'lanadi, osteoklastlarning differentsiatsiyasini rag'batlantiradi va suyak rezorbsiyasini faollashtiradi. OPG eruvchan retseptor-tuzoq bo'lib, u osteoblastlar tomonidan ekspressiyalanadi va RANKLni neytrallaydi, natijada

osteoklastlarning differentsiatsiyasi va faollashuvi jarayoni susayadi. Kanonik Wnt - signal yo'li (kWnt-SP) osteoblastlarga xos genlar transkripsiyasini faollashtirib, osteogenezning asosiy boshqaruvchisi sifatida osteoblastlar differentsiatsiyasini boshqaradi. Osteoblastlarda kWnt-SP faollashuvi OPG ishlab chiqarilishining ko'payishiga olib keladi, natijada osteoklastlar faolligi pasayadi va suyak to'qimasi rezorbsiyasi kamayadi. kWnt-SP ingibitorlari - Dkkopf-1 (Dkk-1) oqsillari va sklerostin kWnt-signal faolligini pasaytiradi va osteoblastlar yetilishining buzilishiga olib keladi. RANKL revmatik kasalliklar patogenezi muhim rol o'ynaydigan faollashgan T-limfotsitlar, sinovial fibroblastlar va dendritik hujayralar membranasida ekspressiyalanishi aniqlangan. Ko'pgina revmatik kasalliklar patogenezi asosida yotuvchi T-limfotsitlarning tizimli faollashuvi RANKL/RANK/OPG tizimida RANKL sekretsiasining oshishi bilan nomutanosiblikni keltirib chiqaradi, bu esa kWnt-SP ingibitorlari sekretsiasining kuchayishi bilan bir qatorda og'ir OPga olib keladi [5]. OP rivojlanishida RANKL/RANK/OPG tizimi, shuningdek boshqa mexanizmlar orqali OP rivojlanishiga, suyak to'qimasi sifatining yomonlashishiga va yiqilish xavfining oshishiga olib keladigan glyukokortikoidlarning (GK) ahamiyati shubhasiz [6, 7].

Shunday qilib, OP muammosi ko'p sonli xavf omillari tufayli dolzarbligicha qolmoqda. Suyak to'qimasi mahalliy va tizimli yallig'lanish jarayoni, glyukokortikoidlar bilan davolash va boshqa xavf omillari mavjudligi sababli ko'plab revmatik kasalliklarda jarayonga jalb qilinadi, natijada ikkilamchi osteoporoz turli kasalliklarda tez-tez uchraydigan komorbid holat hisoblanadi. Revmatologlar, terapevtlar va umumiy amaliyot shifokorlari bemorlarda OP va sinishlarning o'z vaqtida oldini olish, shuningdek, antiosteoporotik dori-darmonlar bilan yetarli darajada davolash uchun bemorlarda OP xavfi yuqori ekanligini bilishlari kerak.

#### References / Список литературы / Iqtiboslar

1. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Насонов ЕЛ. Остеопороз: вчера, сегодня, завтра. Научно-практическая ревматология. 2023;61(3):249–259.
2. Галушко Е. А., Насонов Е. Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–9. Galushko E. A., Nasonov E. L. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46 (1): 32–9.
3. Беляя Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 4-47. doi: <https://doi.org/10.14341/osteol2930>
4. Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В., Гребенникова Т.А., Дзеранова Л.К., Древалев А.В., Загородний Н.В., Ильин А.В., Крюкова И.В., Лесняк О.М., Мамедова Е.О., Никитинская О.А., Пигарова Е.А., Родионова С.С., Скрипникова И.А., Тарбаева Н.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392-426. doi: [10.14341/probl2017636392-426](https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426).
5. AAOS.org [Internet]. Rosemont (IL): American Association of Orthopaedic Surgeons; Orthopaedic Care of Patients with Fragility Fractures. American Association of Orthopaedic Surgeon Position Statement, Doc. No. 1159, December 2009 [updated 2016 Sep; cited 2021 Jul 26]. Available from: <https://www.aaos.org/uploadedFiles/1159%20Orthopaedic%20Care%20of%20Patients%20with%20Fragility%20Fractures.pdf>.
6. Shodikulova G.Z., Khasanov O.G., & Tairova Z.K. (2025). Prediction of the Development of Osteoarthritis of the Hip Joint Based on Distribution of the Gene Encoding 5-Factor Gdf5 Growth Differentiations. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 6(2), 812–818. <https://doi.org/10.51699/cajms.v6i2.2770>
7. Ziade N., El Khoury B., Zoghbi M. et. al. Prevalence and pattern of comorbidities in chronic rheumatic and musculoskeletal diseases: the COMORD study. Sci Rep. 2020 May 6;10 (1): 7683.
8. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019;30(1):3-44. doi: [10.1007/s00198-018-4704-5](https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5).

9. Adami G, Fassio A, Rossini M. et. al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 22; 20 (23): 5867.
10. Kamolidinova T. Z., Zikriyeva S. G. Risk factors and features of coronary heart disease in patients with rheumatoid arthritis // *journal of biomedicine and practice.* – 2022. – Т. 7. – №. 6.
11. Axadova M.Z., Tairova Z.K., Axadov A.A. REVMATOID ARTRIT KASALLIGINING ETIOPATOGENEZI VA TASHXISLASH MEZONLARI // *Zamonaviy tibbiyot jurnali (Журнал современной медицины).* 2025. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/revmatoid-artrit-kasalligining-etiotopogenezi-va-tashxislash-mezonlari>.




Туркманов М. М.

Ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета  
Самаркандский государственный медицинский университет  
Самарканд, Узбекистан

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТЕОАРТРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**For citation:** M.M.Turkmanov. CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/16>

#### АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Остеоартроз (ОА) в современных представлениях рассматривается как сложное, многофакторное и клинко-патогенетически гетерогенное заболевание. Особую значимость приобретает его течение на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), что обуславливает более ранний дебют, атипичность клинической картины и особенности прогрессирования заболевания.

**Цель исследования:** Систематизировать современные данные о патогенезе и клинических особенностях ОА при НДСТ, а также оценить роль гипермобильности в формировании фенотипа заболевания.

**Материал и методы:** Проведён нарративный анализ современных международных рекомендаций, научных обзоров и клинических исследований, посвящённых остеоартрозу и нарушениям соединительной ткани.

**Результаты:** Установлено, что при НДСТ структурная неполноценность соединительной ткани приводит к функциональной нестабильности суставов, их хронической перегрузке и повторной микротравматизации. Это способствует раннему развитию ОА, вариабельности клинических проявлений и особенностям болевого синдрома. Ассоциация гипермобильности с ОА носит неоднозначный характер и зависит от возраста, пола и диагностических критериев.

**Заключение:** ОА у пациентов с НДСТ целесообразно рассматривать как особый структурно-диспластический фенотип заболевания, требующий индивидуализированного подхода к диагностике и лечению. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для уточнения патогенетических механизмов и оптимизации клинических стратегий.

**Ключевые слова:** остеоартроз, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, гипермобильность суставов, коллаген, фенотипирование, хроническое воспаление, дегенеративные заболевания суставов.

Turkmanov M.M.

Assistant of the Department of Internal Diseases, Pediatric Faculty  
Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan

### CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

#### ANNOTATION

**Background:** Osteoarthritis (OA) is currently recognized as a complex, multifactorial, and clinically heterogeneous disease. Its course in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) is of particular importance, as it is associated with earlier onset, atypical clinical presentation, and distinct patterns of progression.

**Objective:** To systematize current knowledge on the pathogenesis and clinical features of OA in patients with UCTD and to evaluate the role of joint hypermobility in shaping disease phenotype.

**Materials and Methods:** A narrative analysis was conducted based on contemporary international guidelines, scientific reviews, and clinical studies focusing on osteoarthritis and connective tissue disorders.

**Results:** It was found that in UCTD, structural insufficiency of connective tissue leads to joint instability, chronic overload, and recurrent microtrauma. These factors contribute to earlier onset of OA, clinical variability, and specific pain characteristics. The association between joint hypermobility and OA appears inconsistent and depends on age, sex, and diagnostic criteria. Conclusion. OA associated with UCTD should be considered a distinct structural-dysplastic phenotype requiring a personalized diagnostic and therapeutic approach. Further prospective studies are needed to clarify pathogenetic mechanisms and improve clinical management strategies.

**Keywords:** osteoarthritis, undifferentiated connective tissue dysplasia, joint hypermobility, collagen, phenotyping, chronic inflammation, degenerative joint disease.

**DIFFERENSIYALANMAGAN BIRIKTIRUVCHI TO'QIMA DISPLAZIYASI BO'LGAN BEMORLARDA OSTEOARTROZ MUAMMOSINING ZAMONAVIY HOLATI****ANNOTATSIYA**

**Dolzarbli:** Osteoartroz (OA) zamonaviy tibbiyotda murakkab, ko'p omilli va klinik-patogenetik jihatdan geterojen kasallik sifatida qaraladi. Ayniqsa, differensiyalanmagan biriktiruvchi to'qima displaziyasi (NBTD) fonida uning erta boshlanishi, atipik kechishi va progressivligi ilmiy hamda klinik jihatdan muhim ahamiyat kasb etadi.

**Tadqiqotning maqsadi:** NBTD bilan bog'liq osteoartrozning patogenetik mexanizmlari va klinik xususiyatlarini tizimli ravishda umumlashtirish, shuningdek, gipermobillikning kasallik rivojlanishidagi roli va uning klinik fenotip shakllanishiga ta'sirini baholash.

**Material va usullar:** Tadqiqot doirasida osteoartroz va biriktiruvchi to'qima displaziyasiga oid zamonaviy xalqaro klinik tavsiyalar, ilmiy sharhlar va tadqiqotlar asosida narrativ tahlil o'tkazildi.

**Natijalar:** Aniqlanishicha, NBTD sharoitida biriktiruvchi to'qima strukturaviy yetishmovchiligi bo'g'imlarning funksional beqarorligiga, ortiqcha biomekanik yuklanishga va takroriy mikrotravmalarga olib keladi. Bu omillar esa OAning erta rivojlanishi, klinik variabelligi va og'riq sindromining o'ziga xos shakllanishiga sabab bo'ladi. Gipermobillik va OA o'rtasidagi bog'liqlik esa yosh, jins va diagnostik mezonlarga bog'liq holda turlicha namoyon bo'ladi.

**Xulosa:** NBTD bilan bog'liq osteoartrozni alohida klinik ahamiyatga ega struktur-displastik fenotip sifatida ko'rib chiqish maqsadga muvofiqdir. Bunday bemorlarni boshqarishda individual yondashuv zarur bo'lib, ushbu yo'nalishda yanada chuqur, tizimli va istiqbolli ilmiy tadqiqotlar olib borilishi talab etiladi.

**Kalit so'zlar:** osteoartroz, differensiyalanmagan biriktiruvchi to'qima displaziyasi, bo'g'imlar gipermobilligi, kollagen, fenotiplash, surunkali yallig'lanish, degenerativ bo'g'im kasalliklari.

**Введение**

Остеоартрит относится к наиболее распространённым заболеваниям опорно-двигательного аппарата и является значимой причиной хронической боли, снижения функции и инвалидизации. По данным информационного бюллетеня Всемирная организация здравоохранения (2023) [1], остеоартрит поражает сустав «в целом» (не только хрящ) и клинически проявляется болью, отёчностью и тугоподвижностью; отмечается преобладающее поражение коленных, тазобедренных, кистевых суставов и позвоночника.

Глобальная нагрузка OA продолжает расти. В крупных систематических оценках бремени заболевания сообщается, что число пациентов с OA в мире измеряется сотнями миллионов, а прогнозы указывают на дальнейший рост к 2050 г., особенно для коленного и тазобедренного OA. Этот эпидемиологический фон усиливает значимость раннего выявления и профилактики прогрессирования, а также повышает ценность стратификации риска и клинико-патогенетического «разделения» OA на подтипы [2].

Долгое время OA трактовали преимущественно как возраст-ассоциированное «изнашивание» суставного хряща. Однако современные крупные обзоры и клинические рекомендации закрепили иной подход: OA рассматривается как многофакторное заболевание с поражением всех компонентов сустава и сложной динамикой воспаления низкой активности, ремоделирования субхондральной кости и изменения ноцицептивной обработки боли. Эта концепция объясняет клиническую вариабельность и тот факт, что симптомы могут предшествовать выраженным рентгенологическим изменениям, а интенсивность боли не всегда коррелирует со степенью рентгенологического поражения.

Одна из наиболее практико-ориентированных следствий новой парадигмы — признание гетерогенности OA и необходимость фенотипирования/эндотипирования. В систематизирующих обзорах подчеркивается, что «единый» OA как объект лечения часто не существует: различаются триггеры (травма/перегрузка, ожирение/метаболические нарушения, воспалительные механизмы), топография поражения, скорость прогрессирования и ответ на терапию. Параллельно развивается направление эндотипирования на основе биомаркеров и кластерных моделей, позволяющее выделять подгруппы пациентов с потенциально различными доминирующими механизмами заболевания [5,12].

В этой логике особый интерес представляет OA у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ). В российской клинической традиции НДСТ

рассматривается как генетически детерминированное состояние дефекта волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушениям формообразования органов и систем и определяющее особенности ассоциированной патологии и даже фармакокинетики/фармакодинамики лекарственных средств. При этом НДСТ не имеет строго специфичных клинико-генетических маркеров, а диагностика строится на комплексе фенотипических и функциональных признаков.

Теоретическая связь НДСТ с OA биологически правдоподобна: системная несостоятельность коллаген-эластинового каркаса и матрикса может способствовать гipermобильности, нестабильности, микротравматизации и нарушению биомеханики, что соответствует «механическому/посттравматическому» пути формирования OA. Однако клинические данные неоднозначны: популяционные исследования гipermобильности и OA демонстрируют как отсутствие положительной ассоциации, так и эффекты, зависящие от локализации суставов, определения гipermобильности и особенностей выборки. В этой связи точная распространённость OA среди пациентов с клинически подтверждённой НДСТ (по унифицированным критериям) в доступных источниках — неуточнено.

**Цель данного обзорного исследования** — систематизировать современное состояние проблемы OA у пациентов с НДСТ (2016–2026) на основе международных руководств и ключевых обзоров, сопоставить фенотипы/эндотипы OA с диспластическим вариантом, предложить практические инструменты скрининга НДСТ у пациентов с ранним OA и сформировать интегрированные рекомендации по ведению пациентов с сочетанием OA+НДСТ.

На этом фоне особый интерес представляет OA у лиц с конституционально обусловленными особенностями соединительной ткани, прежде всего при НДСТ. В клинических рекомендациях Российское научное медицинское общество терапевтов НДСТ определяются как генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушениям «формообразования» органов и систем, имеющие прогрессивное течение и влияющие на коморбидность, а также на фармакокинетику/фармакодинамику лекарственных средств. В фенотипе НДСТ значительное место занимают костно-суставные изменения (в т.ч. гipermобильность суставов, повторные подвывихи/вывихи, плоскостопие, Hallux valgus), что теоретически создаёт предпосылки к ранним и/или атипичным вариантам OA [4].

Проблема осложняется тем, что НДСТ нередко остаётся

недиагностированной: отсутствует единый «золотой стандарт», а диагностическая модель во многом клинико-фенотипическая и требует целенаправленного поиска сочетаний признаков. В связи с этим задача современного обзора — интегрировать данные «большой» парадигмы ОА (эндотипы/фенотипы, роль воспаления и боли, ограничения визуализации) с клиническими рамками НДСТ и оценить, какие механизмы наиболее вероятно определяют специфику ОА у таких пациентов.

**Материалы и методы.** Обзор выполнен как нарративный (обзорный) с элементами воспроизводимого тематического поиска. В качестве опорных источников использованы:

- (1) международные руководства по ведению ОА (нередко обновляемые и отражающие консенсус ведущих профессиональных сообществ);
- (2) концептуальные и клинико-патогенетические обзоры по ОА (включая воспаление, боль, фенотипирование/эндотипирование);
- (3) клинические рекомендации по НДСТ и публикации по гипермобильности/наследственным нарушениям соединительной ткани как «мост» к интернациональной номенклатуре (hypermobility spectrum disorders, hEDS и др.).

**Результаты.** Современные руководства и крупные обзоры согласованно фиксируют сдвиг от «хрящ-центричной» деградации к модели «whole-joint disease». В российских рекомендациях Российское научное медицинское общество терапевтов ОА определяется как гетерогенная группа заболеваний, где поражаются хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула и околосуставные мышцы. В крупных международных обзорах также подчеркивается, что клиническая картина обусловлена не только структурным повреждением, но и воспалительными и нейросенсорными механизмами боли, что объясняет возможное несоответствие симптомов и рентгенологической стадии.

Руководства OARSI (2019), ACR/Arthritis Foundation (2020), NICE (2022) и EULAR (2024) демонстрируют консенсус в одном: базой ведения ОА остаются образование пациента, программы самопомощи, лечебная физическая активность/упражнения и контроль массы тела (при её избытке), тогда как медикаментозная терапия рассматривается как симптом-ориентированная и ограниченная профилем безопасности. Различия касаются силы рекомендаций и места отдельных вмешательств (например, внутрисуставная гиалуроновая кислота и SYSADOA/хондропротекторы), что особенно важно при попытке перенести «универсальные» алгоритмы на специфические подгруппы, включая пациентов с диспластическим фоном.

Гетерогенность ОА в литературе описывается через фенотипы (клинико-патогенетические варианты) и эндотипы (подлежащие биологические механизмы). Обзор Deveza и соавт. систематизирует подходы к выделению фенотипов/эндотипов и подчеркивает, что пока ни одна фенотипическая классификация не стала универсальным стандартом для клиники; тем не менее она полезна для прогнозирования и разработки таргетных вмешательств. Исследования кластеризации на биохимических маркерах (Angelini и соавт.) поддерживают существование доминирующих подгрупп (включая «системно-воспалительную»), что приближает ОА к модели «точной медицины» и одновременно

расширяет возможности концептуализации диспластического фенотипа как клинического «входа» в определённые эндотипы (например, посттравматический/механический путь с вторичным воспалением).

Связь НДСТ и ОА следует рассматривать не как «однофакторную», а как мультикомпонентную: (а) врождённая слабость связочно-капсульного аппарата → гипермобильность/нестабильность → атипичное распределение нагрузок и микротравматизация; (б) потенциально изменённые свойства внеклеточного матрикса и механобиология суставных тканей; (в) высокая вероятность повреждений и, как следствие, посттравматического каскада, где воспаление синовиальной оболочки и ремоделирование субхондральной кости становятся драйверами боли и прогрессирования. Такой «каскад» хорошо согласуется с современными представлениями о роли синовита в прогрессировании ОА и о значимости костномозговых поражений как структурных «маркеров» активного процесса.

При этом эмпирические данные по гипермобильности и ОА неоднозначны. В популяционном исследовании Flowers и соавт. (2018) оценивалась связь генерализованной гипермобильности с ОА коленного, тазобедренного суставов и поясничного отдела позвоночника; авторы демонстрируют, что результаты зависят от расы/популяции и выбора исходов, что усложняет прямую экстраполяцию на клиническую НДСТ. В работе Gullo и соавт. (2019) гипермобильность (Beighton >4) в целом не была «положительно» ассоциирована с мультисуставным ОА в пожилой когорте, а в отдельных определениях даже наблюдалась обратная ассоциация, что может отражать как методологические различия, так и «разнонаправленность» эффектов гипермобильности (риск травм vs потенциально меньшая жесткость/другая механика).

Отдельный пласт доказательств относится к связке «травма → ОА» и вопросу, модифицирует ли гипермобильность этот путь. В исследовании Shie и соавт. (2020) в трёх когортах показано, что травма коленного сустава ассоциирована с болью и рентгенологическим/симптоматическим ОА; при этом модифицирующая роль гипермобильности была непоследовательной: в одной из когорт эффект травмы на ОА-исходы усиливался при наличии гипермобильности, а в других — статистически значимого взаимодействия не выявлено. Для клинической интерпретации это означает: гипермобильность/НДСТ следует рассматривать как потенциальный фактор уязвимости к травматизации и неблагоприятной биомеханике, но не как универсальный «детерминист» ОА.

Российская клиническая традиция НДСТ опирается на клинико-фенотипический и синдромный подход. В проекте клинических рекомендаций по НДСТ (2019) предложена верификация диагноза при вовлечении не менее двух систем и использовании процедуры последовательного распознавания Вальда с диагностическими коэффициентами; диагностический порог НДСТ указан как +17, а также приводятся пороги, связанные с прогнозом (+21–23 и >+23). Этот инструментарий важен именно для практики скрининга НДСТ у пациентов с ранними/атипичными вариантами ОА в первичном звене, поскольку «генетического теста первого уровня» для НДСТ обычно нет.

**Таблица 2. Практические рекомендации по скринингу НДСТ у пациентов с ранним ОА (параметры, пороги, инструменты, маршрутизация).**

Домен скрининга	Инструменты и пороги	Интерпретация в контексте раннего ОА	Когда направлять к генетику/в специализированный центр
Гипермобильность суставов	Beighton (0–9); возраст-зависимые пороги применяются в международной номенклатуре гипермобильности (HSD/EDS); в эпидемиологических ОА-исследованиях часто использован порог >4	Поддерживает «диспластический/нестабильный» компонент боли и перегрузки; важно учитывать, что с возрастом гипермобильность может уменьшаться, а последствия	При выраженной гипермобильности + системные признаки (кожа/сосуды/семейный анамнез) для исключения синдромных НСТД (например, EDS подтипов)

Домен скрининга	Инструменты и пороги	Интерпретация в контексте раннего ОА	Когда направлять к генетику/в специализированный центр
		(нестабильность, травмы) сохраняться	
Фенотипические маркёры кожи	Гиперрастяжимость/тонкость кожи, стрии, «плохое» рубцевание (качественная клиническая оценка)	Косвенно указывает на матриксную несостоятельность; повышает вероятность НДСТ-контекста при раннем ОА	При выраженной кожной гиперрастяжимости, тканевой «ломкости», семейных случаях тяжёлых проявлений
Скелетные/ортопедические маркёры	Сколиоз/кифоз, деформации грудной клетки, плоскостопие, hallux valgus, нарушения оси, частые подвывихи/вывихи; оценка биомеханики (ось, походка)	Механическая перегрузка при НДСТ часто реализуется через осевые нарушения и нестабильность → ранний ОА/боль	При сочетании скелетных деформаций с сосудистыми/сердечными «красными флагами» (аорта, семейная история диссекций/внезапной смерти)
Анамнез травм и нестабильности	Повторные растяжения/«подворачивания», травмы мениска/ПКС, «щелканье», ощущение нестабильности, спортивный анамнез	Травма — сильный независимый фактор риска ОА; при гипермобильности может повышаться риск травматизации и посттравматического каскада	При тяжелых повторных травмах, ранних разрывах связок, сочетании с фенотипом «синдромного» НСТД
Полисистемные проявления	Грыжи/птозы, варикоз, миопия, функциональные вегетативные/психовегетативные симптомы; синдромная оценка «≥2 систем» с применением Вальда/диагностических коэффициентов (порог НДСТ +17)	Усиливает вероятность НДСТ как фонового состояния, модифицирующего жалобы и переносимость терапии	При тяжелой мультисистемности, подозрении на синдромные нарушения соединительной ткани или неясной сосудистой патологии
Формализованная верификация НДСТ	Процедура Вальда по проекту рекомендаций: диагностика при сумме коэффициентов ≥+17; прогноз: +21–23 (благоприятнее), >+23 (риск осложнений)	Даёт клиническую «точку сборки» для решения о диспластическом фенотипе ОА и маршрутизации	При превышении порогов и наличии клинически значимых осложнений/подозрения на дифференцированные НСТД
Минимальная лабораторно-инструментальная поддержка	По показаниям: ЭхоКГ (аорта/клапаны), УЗИ вен/брюшной полости, консультации смежных специалистов; [неуточнено: единого лабораторного «золотого стандарта» НДСТ]	Нужна для оценки риска осложнений и для безопасного планирования нагрузок/операций	При выявлении аортопатии, значимой клапанной патологии, семейных случаев сосудистых катастроф

Источник-основание: российские проекты клинических рекомендаций по НДСТ (пороговые значения по Вальду), международная номенклатура гипермобильности/EDS (критерии и возрастные пороги), а также исследования, использующие Beighton в контексте ОА.

В вопросе «частота ОА при НДСТ» данные остаются ограниченными. Среди доступных публикаций чаще встречаются исследования, оценивающие распространённость признаков/маркёров НДСТ у пациентов с ОА. Например, в одном поперечном исследовании у женщин с ОА суставов кистей сообщалось, что фенотипические признаки НДСТ и ряд ассоциированных состояний встречались чаще, чем в контрольной группе без суставной патологии; авторы интерпретируют это как поддержку роли дисплазии соединительной ткани как предиктора ОА. Такие данные важны как гипотезообразующие, но не заменяют проспективные популяционные оценки ОА-риска у пациентов, где НДСТ диагностирована по единым критериям.

Клиническая симптоматика ОА в современных руководствах описывается как комплекс боли, функциональных ограничений и структурных изменений. NICE (2022) подчёркивает оценку клиники и не рекомендует рутинно использовать визуализацию для динамического наблюдения или для управления нехирургическим лечением; это отражает идею, что клинические решения должны опираться на симптомы, функцию и цели пациента, а не только на «картинку». Для ОА+НДСТ это особенно

актуально, поскольку при диспластическом фоне болевой синдром и нестабильность могут проявляться до выраженных рентгенологических изменений.

Современная научная база усилила роль воспаления (пусть и низкоинтенсивного) в патогенезе и прогрессировании ОА. В обзоре Sanchez-Lopez и соавт. синовиальное воспаление рассматривается как клинически значимый компонент: оно ассоциировано с прогрессированием боли и структурными изменениями, а МРТ/УЗ-маркеры синовита помогают «увидеть» активность процесса, которая может отсутствовать на стандартной рентгенографии. Для диспластического фенотипа ОА это создает патогенетический мост: механическая нестабильность/микротравма → синовит (как ответ на повреждение) → поддержание боли и ускорение прогрессирования.

Важной частью современного «структурно-функционального» понимания ОА являются костномозговые поражения (bone marrow lesions, BMLs) как МРТ-феномен субхондральной кости. Обзор Walsh и соавт. (2023) подчёркивает, что BMLs ассоциированы с болью, могут флюктуировать синхронно с симптомами и обладают прогностической ценностью для структурного прогрессирования и исходов лечения. В диагностике ранних/атипичных форм ОА (включая потенциально НДСТ-ассоциированные варианты) это означает, что при несоответствии клиники и рентгенологии МРТ

может выявлять релевантные «активные» очаги, влияет на стратификацию риска и объяснение боли пациенту.

Параллельно развивается концепт «раннего ОА», но критерии остаются непоследовательными. В scoring-review Liew и соавт. (2023) показано, что в исследованиях «early-stage knee OA» часто включались пациенты с K-L  $\geq 2$ , что скорее соответствует установленному ОА, а не пред-рентгенологической стадии; это подчеркивает методологическую проблему ранней диагностики и делает особенно ценными клинико-функциональные и МРТ-ориентированные определения. Для НДСТ-контекста это означает практическую осторожность: «ранний ОА» у пациента с гипермобильностью может быть как истинным началом дегенеративного процесса, так и фенотипом боли/нестабильности без сформированной рентген-картины, что требует дифференцированного подхода.

Нейросенсорный компонент боли также приобретает более центральное значение. Обзор Ohashi и соавт. (2023) резюмирует данные о периферической и центральной сенситизации при боли при ОА и указывает на клиническую значимость феномена (включая влияние на исходы терапии и послеоперационные результаты). С практической точки зрения для ОА+НДСТ это задаёт важный принцип: если боль становится постоянной, диспропорциональной структуре, сопровождается широким распространением болевых ощущений и психосоциальными факторами, целесообразно рассматривать механизмы сенситизации наряду с «чисто суставной» патологией и корректировать реабилитационную и фармакологическую тактику.

**Обсуждение.** Сопоставление современной парадигмы ОА и клинического фенотипа НДСТ позволяет выделить несколько принципиальных выводов. Первый — ОА у пациентов с НДСТ логично рассматривать как вариант, где «механический модуль» заболевания усилен микронестабильностью и мягкотканной недостаточностью, а потому простая «возрастная» модель объяснения симптомов может приводить к диагностическим ошибкам и позднему вмешательству. Второй — воспалительный компонент ОА (пусть и низкой активности) и феномены сенситизации боли обеспечивают биологическое объяснение ситуаций, когда выраженность боли у пациентов с НДСТ не соответствует «скромным» рентгенологическим находкам.

С практической точки зрения оправдана клиническая настороженность в отношении НДСТ у пациентов с: (а) ранним дебютом боли и функциональных ограничений (особенно до типичного «клинического порога» возрастного ОА), (б) жалобами на нестабильность, частые подвывихи/ «подворачивания», (в) сочетанием суставных симптомов с характерными кожными/скелетными и/или сердечно-сосудистыми признаками диспластического круга. В этой группе целесообразно использовать стандартизированные инструменты оценки гипермобильности (шкала Бейтона) и диагностические рамки гипермобильных состояний (пересмотренные критерии 1998 года;

современные критерии 2017 года для hEDS/HSD — с пониманием различий терминологии).

Тактика ведения в целом должна следовать доказательным рекомендациям по ОА (первичная роль упражнений, обучения, контроля массы тела; рациональное использование НПВП и внутрисуставных вмешательств по показаниям), однако при НДСТ требуется «биомеханическая адаптация» реабилитационной стратегии: акцент на нейромышечный контроль, стабилизацию, проприоцепцию, избегание избыточных растяжений и провокации нестабильности. В этом контексте сопряжённость гипермобильности с травмами и последующей посттравматической траекторией ОА делает профилактику травм, коррекцию двигательных стереотипов и поэтапное дозирование нагрузок ключевыми компонентами профилактики и замедления прогрессирования.

Критическим ограничением текущей доказательной базы является отсутствие универсально применимых критериев НДСТ в международных исследованиях и неоднородность определений гипермобильности. Это препятствует количественной оценке риска ОА при НДСТ и стандартизированному выделению «диспластического фенотипа ОА». Поэтому ближайшие исследовательские приоритеты — унификация клинико-фенотипической диагностики, проспективные когорты молодых пациентов с признаками НДСТ и ранними суставными симптомами, а также интеграция визуализационных и биомаркерных эндотипов для прогноза прогрессирования и ответа на вмешательства.

**Заключение.** Остеоартроз сегодня следует трактовать как многофакторное и гетерогенное заболевание сустава как органа, в патогенезе которого сочетаются биомеханические, воспалительные, метаболические и нейросенсорные механизмы. НДСТ — генетически детерминированное состояние с системной несостоятельностью соединительной ткани и характерным костно-суставным фенотипом (гипермобильность, нестабильность, повторные подвывихи/вывихи и др.), создающее предпосылки к ранним и атипичным траекториям ОА.

Доказательность прямой связи «гипермобильность/НДСТ → ОА» в популяции остаётся неоднозначной и зависит от возраста, локализации и конечных точек исследования. Тем не менее совокупность данных поддерживает клинически значимую модель, согласно которой при НДСТ возрастает вероятность суставной микронестабильности и травматизации, а у пациентов с ранним дебютом суставной боли и/или нестабильности целесообразно целенаправленно оценивать диспластические признаки и использовать расширенные методы визуализации мягких тканей.

Переход к фенотип-ориентированной диагностике и реабилитации при сочетании ОА и НДСТ является ключевым направлением повышения качества помощи: он позволяет точнее объяснять вариабельность симптомов, рациональнее подбирать нагрузочные и медикаментозные стратегии и формировать профилактику прогрессирования.

#### Список литературы / References/ Iqtiboslar:

1. Всемирная организация здравоохранения. Остеоартрит [Электронный ресурс]. 2023.
2. Клинические рекомендации. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект). Российское научное медицинское общество терапевтов; 2021.
3. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2019;393(10182):1745–1759.
4. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697–1707.
5. Всемирная организация здравоохранения. Osteoarthritis (fact sheet). 2023.
6. Steinmetz JD, et al. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050. *The Lancet Rheumatology*. 2023.
7. Kolasinski SL, et al. 2019 ACR/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020.
8. Bannuru RR, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019.
9. NICE. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management (NG226). 2022.

10. Moseng T, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2024.
11. Kloppenburg M, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24.
12. Knights AJ, et al. Inflammation in osteoarthritis: the latest progress and ongoing challenges. 2022.
13. Sanchez-Lopez E, et al. Synovial inflammation in osteoarthritis progression. 2022.
14. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. 2017.
15. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008;9:116.
16. Finan PH, et al. Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis. 2013.
17. Ohashi Y, et al. Mechanisms of peripheral and central sensitization in osteoarthritis pain. 2023.
18. Vincent TL. Peripheral pain mechanisms in osteoarthritis. 2020.
19. Thoenen J, et al. Imaging of synovial inflammation in osteoarthritis. 2021.
20. Келлгрэн, Лоуренс. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494–502.
21. Deveza LA, et al. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. 2019.
22. Dell’Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: data from the Osteoarthritis Initiative. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0191045.
23. Courties A, Sellam J. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. 2019.
24. Dille JE, et al. Post-traumatic osteoarthritis: a review of pathogenic mechanisms. 2023.
25. Evers BJ, et al. Post-traumatic knee osteoarthritis; the role of inflammation. 2022.
26. Blagojevic M, et al. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: systematic review and meta-analysis. 2010.
27. Vincent TL. The extracellular matrix of articular cartilage controls bioactive signalling. 2022.
28. Kiani C, et al. Structure and function of aggrecan. *Cell Research*. 2002. [\[97\]](#)
29. Wu Z, et al. Collagen type II: from biosynthesis to advanced biomaterials. 2021.
30. Zhai G. Genetics of osteoarthritis. 2024.
31. Li P, et al. COL2A1 mutation leads to early-onset osteoarthritis. 2021.
32. Malfait F, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. 2017.
33. Carroll MB, et al. Hypermobility spectrum disorders: a review. 2023.
34. Yew KS, et al. Hypermobility Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders. 2021.
35. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome. *J Rheumatol*. 2000;27(7):1777–1779.
36. Flowers PPE, et al. Association between generalized joint hypermobility and knee, hip, and lumbar spine osteoarthritis: data from the Johnston County OA Project. 2018.
37. Golightly YM, et al. General joint hypermobility and hip osteoarthritis. 2012.
38. Gullo TR, et al. Joint hypermobility is not positively associated with prevalent multiple joint osteoarthritis: cross-sectional study of older adults. 2019.
39. Chen HC, et al. Inverse association of general joint hypermobility with hand osteoarthritis. 2008.
40. Pacey V, et al. Generalized joint hypermobility and risk of lower limb joint injury during sport: systematic review with meta-analysis. 2010.
41. Sundemo D, et al. Generalised joint hypermobility increases ACL injury risk and is associated with inferior outcome after ACL reconstruction: systematic review. 2019.



Хасанов О.Г

PhD, Кафедра внутренних болезней №3, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Хазратов Н.М

MSc, Кафедра внутренних болезней №3, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

**МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**For citation:** Khasanov O.G., Khazratov N.M. GUT MICROBIOTA AND RHEUMATOID ARTHRITIS: A LITERATURE REVIEW. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.


<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/17>
**АННОТАЦИЯ**

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое аутоиммунное заболевание, связанное с изменениями кишечного микробиома. Эти изменения влияют на развитие заболевания посредством воздействия на иммунную толерантность, продукцию цитокинов и молекулярную мимикрию. В данном обзоре рассматриваются специфические характеристики кишечной микробиоты у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми, а также оценивается их связь с биохимическими и иммунологическими показателями, такими как С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ) и профили цитокинов. Систематический поиск литературы был проведен в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. У пациентов с РА обычно наблюдается снижение микробного разнообразия, характеризующееся увеличением *Prevotella copri* и снижением *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*. Эти изменения положительно коррелируют с повышенными уровнями СРБ и РФ, что свидетельствует о роли дисбиоза в воспалительных процессах. Кишечная микробиота играет ключевую роль в иммунопатогенезе РА, открывая новые перспективы для ранней диагностики и персонализированных подходов к лечению. Терапии, направленные на микробиоту, включая пробиотики, пребиотики и синбиотики, демонстрируют значительный потенциал в улучшении управления РА.

**Ключевые слова:** Ревматоидный артрит, кишечная микробиота, дисбиоз, иммунная модуляция, баланс Th17/Treg, цитокины, пробиотики, пребиотики, микробиомная

Khasanov O.G

PhD, Department of Internal Medicine No.3, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Khazratov N.M

MSc, Department of Internal Medicine No.3, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

**GUT MICROBIOTA AND RHEUMATOID ARTHRITIS: A LITERATURE REVIEW****ANNOTATION**

Rheumatoid arthritis (RA), a long-lasting autoimmune disease, is associated with changes in the gut microbiome. These changes affect how the disease develops by influencing immune tolerance, the production of cytokines, and molecular mimicry. This review examines specific gut microbiota characteristics in RA patients relative to healthy individuals, evaluating their correlation with biochemical and immunological indicators such as C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), and cytokine profiles. A systematic literature search was performed using PubMed, Scopus, and Web of Science. RA patients typically demonstrate diminished microbial diversity, characterized by increased *Prevotella copri* and decreased *Bifidobacterium* and *Faecalibacterium prausnitzii*. These changes positively correlate with elevated CRP and RF levels, suggesting that dysbiosis contributes to inflammatory processes. The gut microbiota is integral to RA immunopathogenesis, providing new perspectives for early diagnosis and personalized treatment approaches. Therapies targeting the microbiota, including probiotics, prebiotics, and synbiotics, exhibit considerable potential for enhancing RA management.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, gut microbiota, dysbiosis, immune modulation, Th17/Treg balance, cytokines, probiotics, prebiotics, microbiome therapy

Xasanov O.G

PhD, Ichki kasalliklar kafedrası №3, Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

Xazratov N.M

MSc, Ichki kasalliklar kafedrası №3, Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

**ICHAK MIKROBIOTASI VA REVMATOID ARTRIT: ADABIYOTLAR SHARHI**

Revmatoid artrit (RA) — uzoq davom etuvchi autoimmun kasallik bo'lib, ichak mikrobiomasi tarkibidagi o'zgarishlar bilan bog'liq. Ushbu o'zgarishlar kasallik rivojlanishiga ta'sir qiladi, xususan immun tolerantlik, sitokinlar ishlab chiqarilishi va molekulyar mimikriya orqali. Ushbu sharh RA bemorlarida ichak mikrobiotasining o'ziga xos xususiyatlarini sog'lom shaxslar bilan taqqoslab o'rganadi hamda ularning C-reaktiv oqsil (CRP), revmatoid faktor (RF) va sitokin profillari kabi biokimyoviy va immunologik ko'rsatkichlar bilan bog'liqligini baholaydi. Tizimli adabiyot qidiruvi PubMed, Scopus va Web of Science ma'lumotlar bazalarida amalga oshirildi. RA bemorlarida odatda mikrobiologik xilma-xillikning kamayishi kuzatiladi, bu esa *Prevotella copri* ning ko'payishi va *Bifidobacterium* hamda *Faecalibacterium prausnitzii* ning kamayishi bilan tavsiflanadi. Ushbu o'zgarishlar CRP va RF darajalarining oshishi bilan ijobiy korrelyatsiya qiladi, bu esa disbiozning yallig'lanish jarayonlarida muhim rol o'ynashini ko'rsatadi. Ichak mikrobiotasi RA ning immunopatogeneza muhim ahamiyatga ega bo'lib, erta diagnostika va shaxsga moslashtirilgan davolash yondashuvlari uchun yangi istiqbollarni ochadi. Mikrobiotaga yo'naltirilgan terapiyalar, jumladan probiotiklar, prebiotiklar va sinbiotiklar, RA ni boshqarishni yaxshilashda katta salohiyatga ega.

**Kalit so'zlar:** Revmatoid artrit, ichak mikrobiotasi, disbioz, immun modulyatsiya, Th17/Treg muvozanati, sitokinlar, probiotiklar, prebiotiklar, mikrobioma terapiyasi

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology that affects approximately 0.5–1% of the world's population, with a higher prevalence in women. The disease is primarily characterized by inflammation of the joints, but it can also affect multiple organ systems, including the heart (pericarditis), lungs (fibrosis), nervous system (peripheral neuropathy), and the musculoskeletal system (osteoporosis). Early detection, prevention of complications, and development of effective treatment strategies therefore remain important priorities in medical research.

The central mechanism underlying RA is a dysregulation of the immune system, whereby the body's own antibodies attack its own tissues, resulting in a state of chronic inflammation. The fact that the disease occurs across different ages, climatic conditions, and genetic backgrounds further complicates the identification of its precise causes.

In recent years, scientific evidence has grown substantially indicating that the intestinal microbiota may play an important role in the pathogenesis of RA. Studies show that changes in gut microbiota composition often occur before the onset of clinical symptoms, and that these changes can activate the host immune response through the gastrointestinal lymphatic system, triggering autoimmune processes.

Modern molecular methods — particularly 16S rRNA gene sequencing and metagenomic shotgun sequencing — allow determination of the composition and diversity of the intestinal microbiota. 16S rRNA sequencing offers high accuracy in identifying and classifying bacteria and is a relatively fast and efficient method, though it captures only bacterial composition. Metagenomic shotgun sequencing, by contrast, allows identification of all microorganisms (bacteria, viruses, fungi) and provides more comprehensive functional data, though it is more expensive and time-consuming.

In this context, studying the complex relationships between RA and the gut microbiota is of great importance for the development of new diagnostic approaches and individualized therapy strategies. Modulation of the gut microbiota through prebiotics, probiotics, and synbiotics offers the prospect of regulating the immune system and slowing the progression of RA.

#### Origin and Development of the Human Microbiota.

Human microbiota is a complex ecosystem that forms alongside the body and is constantly changing throughout life. Initially, humans develop in an almost sterile environment during the fetal period, though recent studies have shown that traces of microorganisms are present in the placenta and amniotic fluid. The active formation of microbiota begins mainly during childbirth. Babies born through natural childbirth come into contact with the mother's vaginal and intestinal microflora and are early colonized with beneficial bacteria such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. In children born by caesarean section, the microflora is formed predominantly by skin bacteria — *Staphylococcus* and *Corynebacterium* — which reduces microbiota diversity.

During the first year of life, the composition of the microbiota changes rapidly. While *Bifidobacterium* predominates in breastfed infants, formula-fed infants show greater overall diversity but a decrease in beneficial species. Antibiotics, the composition of breast milk, and environmental factors significantly influence microbiota development during this period. By the age of two, the child's microbiota is relatively stable and resembles the adult microbiota in structure. Microorganisms during this period act as "teachers" for the immune system, training it to distinguish between beneficial and harmful antigens.

During adulthood, the human gut is home to more than a trillion microorganisms. The main phyla are Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, and Proteobacteria, which together regulate digestion, metabolism, and immune function. As we age, microbial diversity decreases and beneficial bacteria decline, leading to weakening of immunity and increased inflammation — a condition termed "inflammaging."

The development of the microbiota is strongly influenced by genetic factors, birth method, diet, antibiotics, environment, and stress. Dysbiosis — a disruption of the microbiota balance — is considered one of the main pathogenic factors in the development of a number of autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, and type 1 diabetes. A deep understanding of the mechanisms governing normal microbiota development is therefore of scientific and practical importance for improving RA prevention and treatment strategies.

**Impact of Gut Microbiota Alterations on Immune Function.** The interaction between the human immune system and the gut microbiota is a complex process crucial for maintaining immune homeostasis. Changes in the composition and functional activity of the microbiota directly affect the quality of the immune response. Dysbiosis drives several interconnected immunological changes relevant to RA pathogenesis.

*Impaired intestinal barrier function.* A healthy intestinal microbiota strengthens tight junctions between epithelial cells, preventing microbes and toxins from entering the bloodstream. In dysbiosis, this barrier weakens and "leaky gut" occurs, allowing bacterial lipopolysaccharides (LPS) and antigen-like molecules to enter the bloodstream and trigger systemic inflammation.

*Th17/Treg imbalance.* The intestinal microbiota controls the balance between T-regulatory (Treg) and T-helper 17 (Th17) cells. Treg cells provide immune tolerance, limiting the immune attack against self-tissues. Th17 cells produce inflammatory mediators, especially cytokines (IL-17, IL-22). In dysbiosis, beneficial bacteria are reduced and Th17 activation increases, enhancing chronic inflammation and autoimmune reactions.

*Short-chain fatty acid (SCFA) depletion.* Under normal conditions, intestinal bacteria produce SCFAs — butyrate, propionate, and acetate — which provide epithelial cells with energy, stimulate Treg cell differentiation, and inhibit Th17 expression. In dysbiosis, SCFA-producing bacteria are reduced, causing a pro-inflammatory state.

*Protein citrullination.* Certain bacteria — notably *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella copri* — carry the enzyme peptidylarginine deiminase (PAD), which citrullinates proteins. The body then recognizes these modified proteins as foreign and produces anti-citrullinated protein antibodies (ACPA), a hallmark of seropositive RA.

*Cytokine activation.* As a result of intestinal dysbiosis, the blood-borne release of LPS and other microbial components activates macrophages and dendritic cells, which produce inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6. These substances increase inflammation in synovial tissues and play a key role in RA pathogenesis.

#### Research on the Role of Microbiota in Rheumatoid Arthritis Pathogenesis

In recent decades, numerous scientific studies have confirmed the important role of the gut microbiota in RA pathogenesis. Dysbiosis is

now considered one of the main factors disrupting immune balance and activating autoimmune reactions.

A landmark study by Scher et al. (2013) was the first to reveal a significant increase in *Prevotella copri* in stool samples from patients with new-onset, untreated RA. This bacterium activates T-lymphocytes through its antigenic structures, increasing production of inflammatory cytokines such as IL-6 and IL-17. Subsequent metagenomic studies confirmed the association of *P. copri* with RA, though the magnitude of this change was noted to vary with disease stage and dietary habits.

*Collinsella aerofaciens* has been shown to disrupt intestinal epithelial barrier function, increase intestinal permeability, and allow autoantigens to enter the bloodstream, stimulating production of anti-CCP antibodies. According to metatranscriptomic analysis by Zhang et al. (2015), levels of beneficial bacteria such as *Faecalibacterium prausnitzii* and *Bifidobacterium* were reduced in RA patients, leading to decreased butyrate production.

The interaction between oral and intestinal microbiota has also attracted considerable attention. *Porphyromonas gingivalis*, a pathogenic oral bacterium, increases protein citrullination through the PAD enzyme, leading to autoantigen formation closely associated with seropositive RA. According to the gut–lung axis concept, intestinal dysbiosis may trigger RA onset by altering not only the immune response but also the lung microbiota.

These connections have also been demonstrated in experimental animal models. Germ-free mice practically do not exhibit RA-like inflammatory responses, but when colonized with Segmented Filamentous Bacteria (SFB), an increase in Th17 cells and development of joint inflammation were observed, indicating that the microbiota may be a key factor in initiating the disease by polarizing the immune system.

**Factors Influencing Microbiota Composition.** The composition of the human intestinal microbiota is a dynamic system subject to many external and internal influences. *Diet.* Fiber, fats, proteins, and probiotic products directly impact microbiota diversity. Plant-rich, fiber-rich diets (e.g., the Mediterranean diet) increase beneficial bacteria such as *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, reducing inflammatory processes. Conversely, diets rich in animal fats and low in fiber promote growth of pathogenic microorganisms including *Prevotella copri* and *Clostridium* species, increasing the risk of RA.

*Antibiotics.* Antibiotics destroy not only pathogenic but also beneficial microorganisms, creating dysbiosis. Prolonged or repeated antibiotic use disrupts immune tolerance in the gut, and microbiota recovery may take months to years, exacerbating autoimmune inflammation.

*Stress.* Cortisol, adrenaline, and other stress hormones increase intestinal permeability, creating conditions for microbial toxins to enter the systemic bloodstream. The resulting leaky gut syndrome activates the immune system and initiates an inflammatory cascade — an important link in RA pathogenesis.

*Genetic factors.* Genetic polymorphisms such as the HLA-DRB1 allele alter the immune system's response to bacterial antigens, leading to the overgrowth or loss of certain microorganisms. The interaction between genetics and microbiota thus determines immune balance in the body.

In summary, changes in intestinal microbiota composition are a multifactorial process driven by diet, medications, psychological stress, and genetic predisposition, each of which can independently or collectively influence RA pathogenesis.

### Clinical Relevance of Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, and Postbiotics

*Prebiotics* are non-digestible substances that serve as a food source for beneficial microorganisms — primarily polysaccharides such as inulin, fructooligosaccharides (FOS), and galactooligosaccharides (GOS). They stimulate the growth of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* species, increasing SCFA production. In particular, butyrate increases the activity of T-regulatory cells, restoring cytokine balance and reducing inflammation, thereby potentially attenuating RA-associated autoimmune mechanisms.

*Probiotics* are live microorganisms that confer benefit when consumed in sufficient quantities. Commonly used strains include *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, and *Lactobacillus*

*rhamnosus*. Studies have shown that probiotics improve intestinal barrier function, reduce leaky gut syndrome, and suppress production of pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ ). RA patients receiving probiotic supplementation have shown reduced CRP levels, reduced joint pain, and improved clinical activity indices.

*Synbiotics* are combinations of prebiotics and probiotics that enhance each other's effectiveness. When FOS or inulin is combined with *Lactobacillus* strains, the number of beneficial bacteria increases and their intestinal colonization is stabilized. Synbiotics have shown promising results in increasing gut microbiota diversity and reducing inflammatory biomarkers in RA patients.

*Postbiotics* consist of metabolites produced by probiotic bacteria — such as SCFAs, peptidoglycan fragments, polysaccharides, and cell wall components. They do not contain live bacteria but have immunomodulatory and antioxidant properties, strengthen epithelial barrier integrity, block the NF- $\kappa$ B pathway, and reduce inflammation. Their advantage lies in greater safety and stability compared to live probiotics.

### Comparison with International Research Data

The findings reviewed in this article are broadly consistent with international scientific literature while also revealing some regional and ethnic specificities relevant to the Uzbek population.

*Microbiota diversity.* Reviewed data confirm a significant decrease in  $\alpha$ -diversity (Shannon index) in RA patients compared to healthy controls, consistent with studies by Zhang et al. (2015) and Chen et al. (2016), which found decreased microbiota diversity in RA with predominance of *Bacteroides* and *Prevotella* species. A particularly pronounced decrease in *Faecalibacterium prausnitzii*, leading to reduced SCFA production, confirms the findings of Scher et al. (2013).

*The role of Prevotella copri.* Overexpression of *P. copri* in RA patients is consistent with studies from Japan (Maeda et al., 2016), China (Zhang et al., 2015), and the USA (Scher et al., 2013). This bacterium produces antigens that bias the immune system towards Th17, increasing IL-17 and TNF- $\alpha$  levels. However, some European studies (Vahtovuo et al., 2008) have reported a less significant role for this bacterium, likely due to dietary and genetic differences.

*SCFA levels.* Reduced butyrate and propionate levels in RA patients are consistent with work by Nishimura et al. (2021), which found decreased butyrate-producing bacteria (*Roseburia* spp., *Clostridium XIVa*). Some European studies (Picchianti-Diamanti et al., 2020) did not show a significant decrease in butyrate levels, possibly explained by higher dietary fiber intake.

*Immunological marker correlations.* Strong correlations between CRP, RF, and anti-CCP indices with microbiota changes have been observed: *Faecalibacterium prausnitzii*  $\leftrightarrow$  negative association with CRP ( $r = -0.48$ ;  $p < 0.01$ ); *Prevotella copri*  $\leftrightarrow$  positive association with anti-CCP ( $r = +0.51$ ;  $p < 0.01$ ). These results are consistent with data from Chen et al. (2016) and Scher et al. (2013).

*Regional characteristics.* Some differences identified in the Uzbek population indicate that microbiota changes associated with RA are closely related to regional dietary habits, antibiotic use, and genetic factors. For example, relatively high levels of *Bifidobacterium* may be attributable to high consumption of dairy products. These regional differences are important for developing locally appropriate probiotic therapy strategies.

### Gut Microbiota in RA Pathogenesis

Recent scientific studies have demonstrated that structural and functional changes in the intestinal microbiota play a central role in the development of rheumatoid arthritis. Under normal conditions, intestinal microbes maintain immune homeostasis by stimulating Treg cell activity. In dysbiosis, this balance is disrupted: Treg cells decrease, Th17 cells increase, and inflammatory cytokines (IL-17, IL-6, TNF- $\alpha$ ) rise, causing inflammation and destructive processes in synovial tissues.

*Prevotella copri* and other pathobionts produce antigens that pathologically activate T-lymphocytes, increasing autoantibody production (RF and anti-CCP) and disrupting intestinal barrier function, creating systemic inflammation. Deficiency of SCFA-producing bacteria impairs intestinal barrier function and promotes a pro-inflammatory cytokine profile. Furthermore, microbial changes interact with HLA-DRB1 "shared epitope" alleles, accelerating the autoimmune

cascade. Intestinal dysbiosis causes not only local inflammation but also systemic immune imbalance through metabolites — indole propionate, TMAO, and phenylalanine derivatives — reaching joint tissues and increasing oxidative stress.

#### Therapeutic Perspectives

Therapeutic modulation of the gut microbiota represents a promising complementary direction in RA management. Traditional approaches — methotrexate, TNF- $\alpha$  inhibitors, IL-6 inhibitors — reduce inflammation but do not address the underlying dysbiosis. Probiotic therapy with *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium longum*, and *Lactobacillus casei* has been shown in clinical trials to reduce inflammatory cytokines, normalize the Treg/Th17 ratio, and reduce CRP, ESR, and DAS28 scores. Prebiotics, synbiotics, and postbiotics offer additional strategies for restoring microbial balance and immune homeostasis. Fecal microbiota transplantation (FMT)

remains at an early investigational stage for RA but has shown promising results in animal models.

#### Future Research Directions

Future research should focus on: (1) deeper characterization of gut-immune-joint axis signaling pathways; (2) validation of RA-specific microbiota biomarkers (*Prevotella copri*, *Collinsella aerofaciens*, butyrate levels) for early non-invasive diagnosis; (3) development of personalized probiotic combinations based on individual microbiome profiles; (4) standardization of FMT protocols and development of synthetic microbiota consortia; and (5) integration of multi-omics data (metagenomics, metabolomics, transcriptomics) with artificial intelligence for predicting disease activity and treatment response. These directions lay the foundation for a new paradigm of predictive and preventive medicine for RA.

#### Список литературы/References/Iqtiboslar:

1. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife*. 2013;2:e01202.
2. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015;21(8):895–905.
3. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, et al. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(11):2646–61.
4. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* — implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2662–72.
5. Kishikawa T, Maeda Y, Nii T, Masuda K, Yamada R, Nakatsuka S, et al. Metagenome-wide association study of the gut microbiome revealed novel links with rheumatoid arthritis. *Genome Med*. 2019;11(1):65.
6. Maeda Y, Takeda K. Host-microbiota interactions in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med*. 2019;51(12):1–6.
7. Engström M, Eriksson K, Lee L, Hermansson M, Johansson A, Nicholas AP, et al. Increased citrullination and expression of peptidylarginine deiminases in RA synovium. *J Transl Med*. 2018;16(1):248.
8. Kim D, Chung H, Park Y. Can *Prevotella copri* be a causative pathobiont in rheumatoid arthritis? *Front Immunol*. 2016;7:40.
9. Larsen DN, Nørskov-Lauritsen N, Bendix M, Mogensen S, Hermansen MLF, Stengaard-Pedersen K, et al. Citrullinome of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles and its implications in RA pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:493.
10. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Microbiome and rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and therapeutic perspectives. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(7):421–36.
11. Ragab G, Stoll ML, Atkinson TP, editors. *The Microbiome in Rheumatic Diseases and Infection*. Cham: Springer; 2018.
12. Balakrishnan B, Taneja V. Microorganisms in pathogenesis and management of rheumatoid arthritis. In: *Microbial Pathogenesis: Strategies for Host Adaptation*. Amsterdam: Elsevier; 2017. p. 201–20.
13. De Luca F, Shoenfeld Y, Segal Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(3):305–14.
14. Peterson DA, Round JL. The role of the gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Immunity*. 2014;41(3):357–68.
15. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(10):569–78.
16. Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta EV, Murray J, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med*. 2016;8:43.
17. Wells JM, Mercenier A. Mucosal delivery of therapeutic and prophylactic molecules using lactic acid bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(5):349–62.
18. Appelboom T. Hypothesis: Rubens — one of the first victims of an epidemic of rheumatoid arthritis that started in the 16th–17th century? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(5):681–3.



Хусанов М.У.


Магистрант, кафедра «Внутренние болезни №3»  
Самаркандский государственный медицинский университет,  
Самарканд, Узбекистан

Эргашова М.М.

PhD, кафедра «Внутренние болезни №3»  
Самаркандский государственный медицинский университет,  
Самарканд, Узбекистан

### СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

**For citation:** Khusanov M.U., Ergashova M.M. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND MODERN TREATMENT APPROACHES. Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/18>

#### АННОТАЦИЯ

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание с полиорганным поражением, обусловленное нарушением иммунной толерантности и образованием аутоантител к ядерным антигенам. По данным эпидемиологических исследований, распространённость СКВ составляет 20–150 случаев на 100 000 населения, при этом заболеваемость существенно выше среди женщин репродуктивного возраста. Патогенез включает дефекты апоптоза, активацию интерфероновых сигнальных путей I типа, нарушения В- и Т-клеточной толерантности, а также отложение иммунных комплексов в тканях. Клинические проявления чрезвычайно разнообразны — от поражения кожи и суставов до жизнеугрожающих висцеральных осложнений. Современная стратегия лечения основана на достижении ремиссии с применением гидроксихлорохина, глюкокортикоидов, иммуносупрессантов и биологических препаратов (белimumаб, анифролумаб).

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, аутоиммунитет, антинуклеарные антитела, интерферон I типа, люпус-нефрит, биологическая терапия.

Khusanov M.U.

Master's student, Department of Internal Medicine №3  
Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan

Ergashova M. M.

PhD, Department of Internal Medicine №3  
Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan

### SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND MODERN TREATMENT APPROACHES

#### ANNOTATION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by multi-organ involvement, resulting from disrupted immune tolerance and the production of autoantibodies against nuclear antigens. Epidemiological data indicate a global prevalence of 20–150 cases per 100,000 population, with a markedly higher incidence among women of reproductive age. The pathogenesis encompasses defective apoptotic clearance, activation of type I interferon signaling pathways, impaired B- and T-cell tolerance, and deposition of immune complexes in target tissues. Clinical manifestations are extraordinarily heterogeneous, ranging from cutaneous and musculoskeletal involvement to life-threatening visceral complications including lupus nephritis and neuropsychiatric lupus. Contemporary management strategies aim at achieving and sustaining remission through hydroxychloroquine, glucocorticoids, immunosuppressive agents, and biologic therapies such as belimumab and anifrolumab.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, autoimmunity, antinuclear antibodies, type I interferon, lupus nephritis, biologic therapy.

Khusanov M.U.

Magistrant, «Ichki kasalliklar №3» kafedrası  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti,  
Samarqand, O'zbekiston

Ergashova M.M.

PhD, «Ichki kasalliklar №3» kafedrası

**TIZIMLI QIZIL YUGURIQ: EPIDEMIOLOGIYA, PATOGENEZ, TASHXIS VA ZAMONAVIY DAVOLASH YONDASHUVLARI**

**ANNOTATSIYA**

Tizimli qizil yuguriq (TQY) — immunologik tolerantlikning buzilishi va yadroviy antigenlarga qarshi autoantitelolar hosil bo'lishi natijasida rivojlanadigan, ko'p organlarni zararlovchi surunkali autoimmun kasallikdir. Epidemiologik ma'lumotlarga ko'ra, TQY tarqalishi 100 000 aholiga nisbatan 20–150 holat tashkil etib, reproduktiv yoshdagi ayollar orasida kasallanish ko'rsatkichi sezilarli darajada yuqori. Patogenezida apoptotik klirens defektlari, I tipdagi interferon signal yo'llarining faollashuvi, B- va T-hujayra tolerantligining buzilishi hamda to'qimalardagi immun komplekslarning cho'kishi muhim o'rin tutadi. Klinik ko'rinishlari juda xilma-xil — teri va bo'g'im shikastlanishidan hayot uchun xavfli visseral asoratlargacha. Zamonaviy davolash strategiyasi gidroksilorokin, glyukokortikoidlar, immunosuppressivlar va biologik preparatlar (belimumab, anifrolumab) yordamida remissiyaga erishish va uni saqlashga asoslanadi.

**Kalit so'zlar:** tizimli qizil yuguriq, autoimmunitet, antinuklear antitelolar, I tipdagi interferon, lupus nefriti, biologik terapiya.

Tizimli qizil yuguriq (TQY, lot. Lupus erythematosus systemicus) — autoimmun xarakterga ega bo'lgan, ko'plab organ va tizimlarni zararlovchi, surunkali kechuvchi diffuz biriktiruvchi to'qima kasalligi. Kasallikning asosini immunologik tolerantlikning buzilishi tashkil etadi: organizm o'z hujayralari yadroviy va sitoplazmik komponentlariga qarshi autoantitelolar ishlab chiqarishni boshlaydi va natijada immun komplekslar hosil bo'lib, to'qimalarda yig'iladi [1, 2]. TQY revmatologiyaning eng murakkab kasalliklaridan biri hisoblanadi va o'z ichiga epidemiologik, genetik, immunologik hamda klinik jihatdan ko'plab muammolarni qamrab oladi [3].

TQY dunyo miqyosida 100 000 aholiga nisbatan 20 dan 150 gacha holat bilan tarqalgan bo'lib, Osiyo va Afrikadagi populyatsiyalarda bu ko'rsatkich yuqoriroq [4]. Kasallanish ko'rsatkichi yiliga 100 000 aholiga 1–10 holat bo'lib, barcha yoshdagi kishilar, shu jumladan bolalar va keksa yoshdagilar ham kasallanishi mumkin. Ammo TQY ning 90% dan ortiq holatlari ayollarda kuzatiladi, ayniqsa reproduktiv yoshdagi (15–44 yosh) ayollar orasida kasallik 9–10 marta ko'proq uchraydi [1, 5].

Xavf omillarini bir necha guruhga bo'lish mumkin. Genetik moyillik muhim o'rin tutadi: HLA-DR2, HLA-DR3 genlari, komplementning C4A, C2 komponentlari, TREX1, IRF5, STAT4, BLK, PTPN22 genlaridagi polimorfizmlar kasallik xavfini oshiradi [3, 6]. Identik egizaklarda kasallikning uyg'unligi 25–50% ni tashkil etishi genetik omillarning katta ahamiyatini ko'rsatadi. Ekzogen omillar orasida ultrabinafsha nurlanish (UV-B), ayrim dori-darmonlar (gidralazin, prokainamid, minosiklin, izoniazid — dori bilan bog'liq lupus), Epshteyn-Barr virusi infeksiyasi alohida ajralib turadi [5, 7]. Gormonlar ham muhim rol o'ynaydi: estrogenlar B-limfotsitlar faolligini oshiradi va immunotoleranceni kamaytiradi, bu esa kasallikning ayollarda ustunligini izohlaydi.

TQY patogenezida bir qancha o'zaro bog'liq mexanizmlar ishtirok etadi. Markaziy zveno — apoptotik hujayralar va hujayraviy debrisi ning yetarli darajada tozalanmasligi (defektli klirens). Odatda makrofaqrlar va dendritik hujayralar tomonidan o'z vaqtida yo'q qilinishi kerak bo'lgan

apoptotik qoldiqlarda yadroviy antigenlar — DNK, ribonukleoproteinlar, histonlar — to'planadi va immun tizim uchun antigenik stimullar bo'lib xizmat qiladi [2, 8].

Plazmasitoid dendritik hujayralar (pDHK) tomonidan I tipdagi interferonlar (IFN- $\alpha$  va IFN- $\beta$ ) ning ortiqcha sintezi — «interferon imzosi» (interferon signature) — TQY patogenezining bosh mexanizmi sifatida tan olingan. Endosomal toll-like retseptorlar (TLR-7, TLR-9) orqali o'z-DNK va RNK ning tanib olinishi pDHK ni faollashtiradi va interferon kaskadini ishga tushiradi. Natijada B-limfotsitlar faollashuvi, autoantitelolar ishlab chiqarilishi, dendritik hujayra etilishi va tizimli yallig'lanish kuchayadi [6, 8].

B-limfotsitlar tolerantligining buzilishi TQY patogenezining muhim bo'g'ini. BlyS (B-limfotsitlarni stimullovchi omil) darajasining yuqoriligi autoreaktiv B-hujayra klonlarining omon qolishi va differentsiatsiyasiga olib keladi. Natijada anti-dsDNK (ikki zanjirli DNKga qarshi antitelolar), anti-Sm, antifosfolipid antitelolari va boshqa autoantitelolar ko'plab to'qimalarni zararlaydigan immun komplekslar hosil qiladi [3, 9]. T-limfotsitlar tomonidan, ayniqsa folikulyar yordamchi T-hujayralar (Tfh) tomonidan B-hujayralarning yordam olishi autoantitelo ishlab chiqarilishini yanada kuchaytiradi, regulyator T-hujayralar (Treg) esa kamayib ketadi [6].

Immun komplekslarning buyrak klochkachalari, teri, bo'g'imlar va qon tomir devorlari komplementiga cho'kishi mahalliy yallig'lanishni, to'qima shikastlanishini va organ disfunktsiyasini keltirib chiqaradi. Buyrakda bu jarayon lupus nefriti ko'rinishida namoyon bo'lib, TQY da og'ir prognozli asoratlardan biri hisoblanadi [7, 10].

TQY tashxisi klinik ko'rinishlar, laboratoriya va instrumental ma'lumotlarning majmui asosida qo'yiladi. 1997 yilgi ACR mezonlari uzoq vaqt qo'llanib keldi, ammo 2012 yilda SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) va 2019 yilda ACR/EULAR qo'shma mezonlari ishlab chiqildi. ACR/EULAR 2019 mezonlari bo'yicha tashxis uchun kirish mezonni sifatida ANA titri  $\geq 1:80$  talab etiladi, so'ngra turli domenlarda to'plangan ball 10 va undan yuqori bo'lganda TQY tashxisi qo'yiladi [11].

**1-jadval. TQY tashxis mezonlari (ACR/EULAR 2019 asosida) [11, 12]**

SLICC 2012 va ACR/EULAR 2019 mezonlari bo'yicha TQY tashxis mezonlari	
Soha / Domain	Mezonlar / Criteria
Tizimli belgilar	Isitma ( $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ), og'irlik yo'qotish, charchoq
Teri va shilliq qavat	Malar toshma, diskoid toshma, og'iz yarasi, fotosezgirlik, sochlarning to'kilishi, Raynaud fenomeni
Tayanch-harakat tizimi	Artralgiya va artrit (bo'g'im yallig'lanishi), miaalgiya, avaskular nekroz xavfi
Buyrak	Proteinuriya ( $>500$ mg/kun), silindruriya, lupus nefriti (biopsiya bilan tasdiqlanadi)
Neyrologik	Epileptik xurujlar, psixoz, mononeyrit, periferik neyropatiya, miyelin shikastlanishi
Gemolitik	Autoimmun gemolitik anemiya, leykopeniya ( $<4000$ /mkl), trombositopeniya ( $<100\ 000$ /mkl)

Immunologik	Anti-dsDNA, anti-Sm, antifosfolipid antitelolari, komplement pasayishi (C3, C4), to'g'ridan-to'g'ri Koombs testi
Antinuklear antitelolar (ANA)	ANA titri $\geq 1:80$ (HEp-2 hujayralari bo'yicha) — kirish mezoni hisoblanadi

Laboratoriya tashxisida asosiy ko'rsatkichlar quyidagilar: ANA (sezgirlik >95%, lekin o'ziga xosligi past), anti-dsDNA (yuqori o'ziga xosligi, kasallik aktivligi bilan korrelyatsiya qiladi), anti-Sm (past sezgirlik, lekin TQY uchun o'ta spetsifik), antifosfolipid antitelolari (antikardiolipin, beta-2 glikoprotein I), komplement C3 va C4 darajasining pasayishi. Qon tahlilida leykopeniya, limfopeniya, trombositopeniya va gemolitik anemiya kuzatilishi mumkin. Siydik tahlilida proteinuriya va silindruriya lupus nefritini ko'rsatadi [4, 9].

Instrumental usullar orasida buyrak biopsiyasi lupus nefritini tasniflashda (WHO yoki ISN/RPS tasnifi bo'yicha I–VI sinf) va prognozni belgilashda hal qiluvchi ahamiyatga ega. Ekokardiografiya, MRT va KT tekshiruv organlardagi shikastlanish darajasini aniqlashda qo'llaniladi [7, 10].

TQY ning klinik ko'rinishlari nihoyatda xilma-xil bo'lib, deyarli har qanday organ va tizimni zararlashi mumkin. Teri shikastlanishi kasallikning eng ko'p uchraydigan belgisi bo'lib, klassik «kapalak» ko'rinishidagi malar toshma (yuzda yonoq va burun ustida) bemorlarning 50–60% da kuzatiladi. Diskoid toshma, fotosezgirlik, og'iz yarasi va sochlarning to'kilishi (lupus alopetziyasi) ham tez-tez uchraydi [1, 5].

Tayanch-harakat tizimi shikastlanishi (artrit, artralgiya, miaalgiya) bemorlarning 90% da kuzatilib, kasallikning dastlabki belgilari sifatida namoyon bo'lishi mumkin. TQY da artrit odatda eroziv bo'lmaydi va

simmetrik xarakter kasb etadi. Serozit (plevrit, perikardit) 30–50% bemorlarda uchraydi va ko'krak og'rig'i, nafas qisishi bilan namoyon bo'ladi [3, 8].

Buyrak shikastlanishi (lupus nefriti) TQY da eng og'ir asoratlardan biri bo'lib, bemorlarning 40–60% da rivojlanadi. Proteinuriya, silindruriya, arterial gipertenziya va buyrak yetishmovchiligi uning asosiy belgilari. Davolanmagan lupus nefritida terminal buyrak yetishmovchiligi xavfi yuqori [7, 10].

Neyropsixiatrik lupus (NPSLE) inme, epileptik xurujlar, kognitiv buzilishlar, psixoz va periferik neyropatiya ko'rinishida namoyon bo'lishi mumkin. NPSLE bemorlarning 25–75% da qayd etiladi va og'ir prognoz bilan bog'liq [6, 9]. Gemolitik anemiya, leykopeniya va trombositopeniya kabi gematologik buzilishlar ham tez-tez kuzatiladi va infeksiyon asoratlari hamda qon ketish xavfini oshiradi.

TQY davolashda asosiy maqsad — remissiyaga erishish yoki minimal kasallik aktivligiga tushirish, organ shikastlanishining oldini olish, hayot sifatini yaxshilash va umumiy o'lim ko'rsatkichini kamaytirish. EULAR 2023 ko'rsatmalariga ko'ra, gidroksilorokin (HCQ) kontraindikatsiyalar bo'lmasa barcha TQY bemorlari uchun asosiy bazis preparat sifatida tavsiya etiladi, chunki u qo'zishlar chastotasini, organ shikastlanishini va o'lim xavfini kamaytiradi [11, 12].

2-jadval. TQY da qo'llaniladigan asosiy dori guruhlar [11, 12, 13]

TQY da qo'llaniladigan asosiy dori guruhlar		
Dori guruhi	Asosiy preparatlar	Ko'rsatmalar
NSAIDlar	Ibuprofen, naproksen, diklofenak	Artralgiya, serozit, isitma, engil kechim
Antimalariyaliklar	Gidroksilorokin (Plaquenil)	Barcha bemorlarda bazis terapiya; aktivlikni kamaytiradi, qo'zishlarni oldini oladi
Glyukokortikoidlar	Prednizolon, metilprednizolon	O'rta va og'ir kechim; impuls-terapiya — og'ir organlardagi shikastlanishlarda
Immunosuppressivlar	Azatioprin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, metotreksat	Lupus nefriti, neyrolupus, og'ir sitopenik holatlar
Biologik preparatlar	Belimumab (anti-BlyS), anifrolumab (anti-IFN-I)	O'rta/og'ir kechim; standart terapiyaga javob bermaydigan holatlarda
Kalsineyirin ingibitorlari	Siklosporin, takrolimus	Lupus nefriti (memranoz turi), ko'z shikastlanishi

Glyukokortikoidlar (GK) kuchli yallig'lanishga qarshi ta'siri tufayli qo'zish davrida keng qo'llaniladi. Ammo uzoq muddatli foydalanish osteoporoz, infeksiyon asoratlari, glyukoza metabolizmi buzilishi va yurak-qon tomir kasalliklariga olib kelishi mumkin. Shu bois zamonaviy ko'rsatmalar GK dozasi imkon qadar tez kamaytirish va uni immunosuppressivlar bilan almashtirish tavsiya etadi [12].

Biologik preparatlar orasida belimumab (BlyS ingibitori) 2011 yilda TQY uchun birinchi muvaffaqiyatli maqullangan biologik preparat bo'lib, o'rta va og'ir kechimda kasallik aktivligini kamaytiradi. 2021 yilda maqullangan anifrolumab (I tipdagi IFN retseptori ingibitori) teri, bo'g'im va buyrak asoratlari bo'lmagan holatlarda yuqori samaradorligini ko'rsatgan [8, 13]. Lupus nefritida mikofenolat mofetil va takrolimus kombinatsiyasi, shu jumladan voclosporin (kalsineyirin

ingibitori) yaqin yillarda kuchli klinik dalillar asosida tavsiya etilmoqda [10].

TQY — murakkab patogenez, xilma-xil klinik ko'rinishlari va og'ir asoratlari bilan ajralib turadigan autoimmun kasallik. Kasallikning erta aniqlash, zamonaviy tashxis mezonlarini (ACR/EULAR 2019) to'g'ri qo'llash va individual davolash strategiyasini belgilash bemorlar prognozini sezilarli yaxshilaydi. I tipdagi interferon yo'li va BlyS tizimiga yo'naltirilgan biologik terapiya yangi davolash imkoniyatlarini ochib, organ shikastlanishini kamaytirish va remissiyani saqlashda muhim ahamiyat kasb etmoqda. Kelgusida genomik va proteomik tadqiqotlar, aniqlik tibbiyoti (precision medicine) prinsiplari asosida TQY davolashning yanada samarali va shaxsiylashtirilgan usullarini ishlab chiqish istiqbolli yo'nalish bo'lib qolmoqda [6, 8, 13].

Список литературы / References / Iqtiboslar:

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2011;365(22):2110–2121. doi: 10.1056/NEJMr1100359

2. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(6):329–341. doi: 10.1038/nrneph.2015.33
3. Immunology of SLE. Craft JE. Follicular helper T cells in immunity and systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(6):337–347.
4. Izmirlly PM, Wan I, Sahl S, et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in New York County (Manhattan), New York. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10):2006–2017.
5. Nasonov EL, Soloviev SK. Tizimli qizil yuguriq. In: *Revmatologiya.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. pp. 456–520.
6. Ronnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000270.
7. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):825–835. doi: 10.2215/CJN.05780616
8. Khamashta M, Furie R, Bhd M, et al. Anifrolumab, an anti-interferon- $\alpha$  receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):376–386.
9. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine.* 2003;82(5):299–308.
10. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1). *Lancet.* 2021;397(10289):2070–2080.
11. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151–1159.
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736–745.
13. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117–1128.

**Шодикулова Г. З.**


д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №3  
Самаркандского государственного медицинского университета,  
Самарканд, Узбекистан

**Садикова Ш.Н.**

Базовый докторант кафедры внутренних болезней №3  
Самаркандского государственного медицинского университета  
Самарканд, Узбекистан

### КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D, ПОЛИМОРФИЗМЫ ВДР И ПАРАМЕТРЫ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ

**For citation:** G.Z. Shodikulova, Sh.N. Sadikova. COMPREHENSIVE CLINICAL-GENETIC AND INSTRUMENTAL ASSESSMENT OF THE RISK OF OSTEOPOROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: METABOLISM OF VITAMIN D, VDR POLYMORPHISM AND PARAMETERS OF BONE MINERAL DENSITY Journal of cardiorespiratory research. 2026, vol 7, issue 2/3.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/19>

#### АННОТАЦИЯ

**Введение:** Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее частых аутоиммунных ревматических заболеваний, в клинической картине которого превалирует хронический эрозивный артрит, приводящий к нарушению функций суставов и инвалидизации пациентов. Витамин D в настоящее время рассматривается как стероидный гормон, играющий важную роль в гомеостазе костной ткани. Так он непосредственно регулирует метаболизм кальция и фосфора, способствуя здоровой минерализации, росту и ремоделированию костей. Показано, что дефицит витамина D связан с рядом иммунологических нарушений и может являться одним из средовых факторов риска развития РА.

**Цель:** исследования было изучение взаимосвязи между уровнем витамина D, полиморфизмами гена рецептора витамина D (VDR), минеральной плотностью костной ткани и риском остеопоротических переломов у пациентов с ревматоидным артритом (РА). **Методы:** Обследовано 90 пациентов с РА и 45 лиц контрольной группы. Оценивались уровень витамина D, генотипы VDR, показатели МПКТ по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), трабекулярный костный индекс (ТКИ) и 10-летний риск переломов (FRAX). Уровень активности болезни определялся с помощью шкалы DAS28, а функциональные возможности — по модифицированному опроснику МНАQ.

**Результаты:** У больных с РА выявлены достоверно сниженные показатели витамина D, минеральной плотности кости и более высокие значения FRAX по сравнению с контролем. Генотип GG (rs2228570, FokI) достоверно чаще встречался у пациентов с РА. Установлена связь между дефицитом витамина D, полиморфизмами VDR и показателями риска переломов.

**Выводы:** Полученные данные подтверждают необходимость комплексного подхода к оценке остеопороза у пациентов с РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, витамин D, ген рецептора витамина D (VDR), полиморфизм, остеопороз, FRAX, ТКИ, DEXA.

**Shodikulova G.Z.**

DSc, professor, head of Department  
of Internal Medicine N 3  
Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan

**Sadikova Sh.N.**

Basic doctoral degrees of the Department  
Internal Medicine N 3  
of Samarkand State Medical University  
Samarkand, Uzbekistan

COMPREHENSIVE CLINICAL-GENETIC AND INSTRUMENTAL ASSESSMENT OF THE RISK OF OSTEOPOROSIS IN  
RHEUMATOID ARTHRITIS: VITAMIN D METABOLISM, VDR POLYMORPHISM, AND PARAMETERS OF BONE MINERAL  
DENSITY

## ANNOTATION

**Introduction:** Osteoarthritis (OA) is a common degenerative inflammatory disease of the joints that develops as a result of cellular stress and maladaptive regeneration processes, leading to loss of function and the need for total joint replacement. Vitamin D is currently considered a steroid hormone that plays an important role in bone tissue homeostasis. Thus, it directly regulates calcium and phosphorus metabolism, promoting healthy bone mineralization, growth and remodeling. Vitamin D deficiency has been shown to be associated with a number of immunological disorders and may be an environmental risk factor for the development of OA.

**Aim:** The study aimed to investigate the relationship between vitamin D levels, vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms, bone mineral density and the risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Methods:** 90 patients with RA and 45 controls were examined. Vitamin D levels, VDR genotypes, BMD indices according to dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), trabecular bone index (TBI), and 10-year fracture risk (FRAX) were assessed. Disease activity was assessed using the DAS28 scale, and functional capabilities were assessed using the modified MHAQ questionnaire.

**Results:** Patients with RA showed significantly reduced levels of vitamin D, bone mineral density, and higher FRAX values compared to controls. The GG genotype (rs2228570, FokI) was significantly more common in patients with RA. A relationship was established between vitamin D deficiency, VDR polymorphisms, and fracture risk indicators.

**Conclusions:** The obtained data confirm the need for a comprehensive approach to the assessment of osteoporosis in patients with RA.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, vitamin D receptor gene (VDR), polymorphism, osteoporosis, FRAX, TBS, DEXA.

**Shodikulova G. Z.**

3-son ichki kasalliklar kafedrasini mudiri t.f.d., professor

Samarqand davlat tibbiyot universiteti,

Samarqand, O'zbekiston

**Sadikova Sh. N.**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti.

3-son ichki kasalliklar kafedrasini tayanch doktoranti

Samarqand, O'zbekiston

## REVMATOID ARTRITDA OSTEOPOROZ RIVOJLANISH XAVFINI KOMPLEKS KLINIKO-GENETIK VA INSTRUMENTAL BAHOLASH: D VITAMINI METABOLIZMI, VDR POLIMORFIZMLARI VA SUYAK MINERAL ZICHLIGI PARAMETRLARI

### ANNOTATSIYA

**Kirish:** Revmatoid artrit (RA) eng keng tarqalgan autoimmun revmatik kasalliklardan biri bo'lib, uning klinik ko'rinishida surunkali eroziv artrit ustunlik qiladi, bu esa bo'g'imlarning disfunktsiyasiga va bemorlarning nogironligiga olib keladi. D vitamini hozirda suyak gomeostazida muhim rol o'ynaydigan steroid gormoni sifatida qaraladi. Shunday qilib, u kalsiy va fosfor metabolizmiga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir etib, suyaklarning sog'lom minerallasuvi, o'sishi va qayta tiklanishiga yordam beradi. D vitamini yetishmovchiligi bir qator immunologik kasalliklar bilan bog'liqligi va RA rivojlanishi uchun atrof-muhit xavf omillaridan biri bo'lishi mumkinligi ko'rsatilgan.

**Maqsad:** Tadqiqot maqsadi revmatoid artrit (RA) bilan og'riqan bemorlarda D vitamini darajasi, D vitamini retseptorlari (VDR) gen polimorfizmlari, suyak mineral zichligi va osteoporotik yoriqlar xavfi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish.

**Metodlar:** RA bo'lgan 90 nafar bemor va 45 nafar nazorat tekshiruvchi o'tkazildi. Vitamin D holati, VDR genotiplari, ikki energiyali rentgen absorptiometriyasi (DEXA) bo'yicha BMD, trabekulyar suyak indeksi (TSI) va 10 yillik sinish xavfi (FRAX) baholandi. Kasallik faolligi DAS28 shkalasi bo'yicha baholandi va funksional imkoniyatlar o'zgartirilgan IHAQ so'rovnomasi bilan baholandi.

**Natijalar:** RA bilan og'riqan bemorlarda D vitamini, suyak mineral zichligi va FRAX darajasi nazorat bilan solishtirganda sezilarli darajada pasaygan. GG genotipi (rs2228570, FokI) RA bilan og'riqan bemorlarda sezilarli darajada keng tarqalgan. Vitamin D yetishmovchiligi, VDR polimorfizmlari va sinish xavfi ko'rsatkichlari o'rtasida aloqa o'rnatildi.

**Xulosa:** Olingan ma'lumotlar RA bilan kasallangan bemorlarda osteoporozni baholashga kompleks yondashuv zarurligini tasdiqlaydi.

**Kalit so'zlar:** revmatoid artrit, vitamin D, vitamin D retseptorlari geni (VDR), polimorfizm, osteoporoz, FRAX, TBS, DEXA.

### Tadqiqot dolzarbligi

Revmatoid artrit (RA) autoimmun kasallik bo'lib, surunkali progressiv kechish va biriktiruvchi to'qimaning tizimli shikastlanishi bilan tavsiflanadi. Kasallik asosan o'rta yoshdagi ayollarda tashxislanadi va bo'g'im va bo'g'imdan tashqari alomatlarini o'z ichiga olgan turli xil klinik shakllarda namoyon bo'ladi. RAning kechishi o'z-o'zidan regressiya bilan yengil shakllardan tortib, bo'g'imlarning deformatsiyasi va mehnat qobiliyatini yo'qotish bilan kechadigan og'ir, progressiv turigacha bo'lishi mumkin [1].

Suyak to'qimasi doimiy qayta shakllanish holatida bo'lgan dinamik tuzilma bo'lib, u osteoklastlar (rezorbsiya) va osteoblastlar (hosil bo'lish) o'rtasidagi muvozanatli o'zaro ta'sir bilan ta'minlanadi. Revmatoid artritda bu muvozanat buziladi, bu esa rezorbsiyaning shakllanishdan ustun kelishiga, suyaklar mustahkamligining pasayishiga va osteoporotik sinishlar xavfining oshishiga olib keladi [2].

Suyak remodeling suyak to'qimasi hujayralari - osteoblastlar va osteoklastlarning muvofiqashtirilgan faoliyati tufayli amalga oshiriladi, ularning ishlashi turli xil molekulyar omillar, jumladan gormonal regulyatorlar, sitokinlar va o'sishning signal oqsillari ta'siriga bog'liq [3]. Suyak qayta tuzilishi jarayonlaridagi nomutanosiblik - kuchaygan osteoliz tomonga ham, yangi suyak to'qimasining shakllanishini susaytirishda ham - osteoporotik sinishlar rivojlanishiga

hissa qo'shadigan asosiy patogenetik mexanizmlardan biri sifatida qaraladi [4,5].

Revmatoid artrit bilan og'riqan bemorlarda osteoporoz va yondosh sinishlar rivojlanishi tufayli hayot sifatining sezilarli pasayishi kuzatiladi, bu esa ushbu asoratni eng muhim asoratlardan biriga aylantiradi [6].

RA ko'p omilli kasallik bo'lib, patogeneza irsiy moyillik muhim o'rin tutadi. O'rganilayotgan genetik omillar orasida RA ning kechishi va suyak to'qimasi metabolizmiga ta'sir qilishi mumkinligi taxmin qilinayotgan D vitamini retseptorlari (VDR) genining polimorfizmlariga alohida e'tibor qaratilmoqda [7]. Xususan, odam VDR genining 3'-sohasida BsmI restriksiya fermentlari bilan belgilanadigan polimorf uchastkalar, shuningdek, FokI bilan belgilanadigan 2-ekzon varianti tasvirlangan. Ushbu polimorfizmlar organizmning oziq-ovqat tarkibiy qismlariga javobini o'zgartirishi, shuningdek, kalsiy gomeostazi va suyak to'qimalarining minerallasuviga ta'sir ko'rsatishi mumkin deb hisoblanadi [8].

FRAX algoritmi 40 yoshdan oshgan erkak va ayollarda osteoporotik sinishlarning 10-yillik xavfini baholash uchun ishlab chiqilgan. Usul bir qator klinik xavf omillari, shu jumladan son suyagi mineral zichligi ko'rsatkichlari bo'yicha sinish ehtimolini hisoblashga asoslangan. Baholash aniqligini oshirish uchun turli mamlakatlarda algoritmnin mahalliy versiyalari moslashtirildi [9]. Osteoporoz diagnostikasining

oltin standarti suyaklarning mineral zichligini o'Ichaydigan ikki energiyali rentgen absorbsiometriyasi (DEXA) bo'lib qolmoqda [10]. Biroq, DEXA sinish xavfini baholashda cheklangan prognostik ahamiyatga ega bo'lganligi sababli [11, 12], qo'shimcha usul - trabekulyar suyak indeksi (TSI) taklif qilingan bo'lib, u suyak to'qimasining mikrostrukturasi baholashga imkon beradi [13].

#### Tadqiqotning maqsadi

Ushbu tadqiqotning maqsadi qon zardobidagi D vitamini miqdorini aniqlash, shuningdek, revmatoid artrit bilan og'rikan bemorlarda D vitamini retseptorlari (VDR) genining polimorfizmlari va suyak to'qimalarining mineral zichligi holatini tahlil qilishga qaratilgan. Bemorlarning ushbu guruhida osteoporoz va u bilan bog'liq sinishlar rivojlanishiga moyil bo'lishi mumkin bo'lgan omillar qo'shimcha ravishda o'rganildi.

#### Materiallar va tadqiqot usullari

Tadqiqotga 2010-yilda tasdiqlangan ACR/EULAR tasnifiy mezonlari asosida [14], shuningdek, XKTni hisobga olgan holda, ilgari revmatoid artrit (RA) tashxisi qo'yilgan 97 nafar bemor kiritilgan. Nazorat guruhiga yoshi (40-65 yosh) va jinsi bo'yicha asosiy tanlov bilan taqqoslanadigan 38 nafar shartli sog'lom shaxslar kiritilgan. Metabolik buzilishlar va suyaklarning mineral almashinuviga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan kasalliklar, shu jumladan qandli diabet, gipertiroz, jigarning og'ir shikastlanishi va erta menopauza (45 yoshgacha) bo'lgan shaxslar ishtirok etishdan chetlashtirildi.

Klinik tadqiqotlar shikoyatlarni aniqlash, kasallik tarixi, ambulator kartalar bilan tanishish, anamnestik ma'lumotlar va birlamchi ko'rik protokolini o'rganish, turli toifadagi bemorlarda kasallikning kechish xususiyatlarini o'rganishdan iborat edi. Bemorlarga hayz va menopauza tarixi, parhez xususiyatlari, quyosh nurining ta'sir darajasi, zararli odatlarning mavjudligi, dori-darmonlarni qabul qilish, o'tkazilgan sinishlar, shuningdek, son suyagi bo'yni sinishining oilaviy tarixi to'g'risidagi ma'lumotlarni o'z ichiga olgan anamnez yig'ildi. Klinik tekshiruv va tana vazni indeksi (TVI) baholash o'tkazildi. Og'riq vizual-analog shkala (VASH) yordamida baholandi [15]. Funktsional holat esa modifikatsiyalangan salomatlik holati so'rovnomasi (MHAQ) bo'yicha aniqlandi [16]. Revmatoid artrit faolligini miqdoriy baholash uchun xalqaro miqyosda tan olingan DAS28 indeksi qo'llanildi, u quyidagi formula bo'yicha hisoblanadi:  $DAS28 = 0,56 \times \sqrt{CHBS} + 0,28 \times \sqrt{CHPS} + 0,70 \times \ln(ECHT) + 0,014 \times OOBZ$  [17]. Bundan tashqari, tahlilga dolzarb diagnostik mezonlar asosida metabolik sindrom belgilarini baholash kiritildi [18].

Tadqiqotning barcha ishtirokchilarida eritrotsitlarning cho'kish tezligi (ECHT), C-reaktiv oqsil (CRO) darajasi, umumiy va ionlangan kalsiy, qon zardobidagi 25-gidroksivitamin D miqdorini aniqlashni o'z ichiga olgan kengaytirilgan klinik-laborator tahlil o'tkazildi. Bundan tashqari, jigar va buyrak funksiyalari, tireotrop gormon (TTG), paratireoid gormon (PTG) miqdori, ishqoriy fosfataza (IF) faolligi, uglevod almashinuvi ko'rsatkichlari (glikirlangan gemoglobin - HbA1c), lipid spektri parametrlari va revmatoid omil (RO) baholandi.

Molekulyar-genetik tadqiqotlar RIGIATM Gematologiya markazining tibbiy genetik laboratoriyasida (O'zbekiston Respublikasi, Toshkent) o'tkazildi va gen variantlarini deteksiya qilishdan iborat bo'ldi. VDR polimorfizmlarini tahlil qilish uchun EDTAl probirkalar yordamida 2 ml butun qon olindi va -80 °C da muzlatildi. Genom DNKsini ajratish Qiagen (Germaniya) to'plami yordamida amalga oshirildi. DNK konsentratsiyasi NanoDrop lite (Thermo Scientific) spektrofotometri yordamida o'lchandi. FokI (rs2228570) va BsmI (rs1544410) polimorfizmlarini genotiplash TaqMan SNP Genotyping Assay test tizimi yordamida real vaqt rejimida PZR usulida amalga oshirildi. Reaksiyon aralashma tarkibiga 5 mkl Master Mix (2x), 0,5 mkl TaqMan SNP reagenti (20x), 3,5 mkl suv va 1 mkl DNK namunasi (50 ng) kiritildi, yakuniy hajm 15 mkl ni tashkil etdi. PZR reaksiyasi 95 °C haroratda 10 daqiqa va 40 sikl (94 °C - 15 soniya, 60 °C - 1 daqiqa) davomida faollashtirishni o'z ichiga oldi.

Suyak to'qimasining mineral zichligi (STMZ) umurtqa pog'onasining bel qismi (L1-L4), son bo'yni va son oldi sohalarida GE Lunar iDXA (Madison, WI, AQSH) skaneri yordamida ikki energiyali rentgen absorbsiometriyasi (DEXA) usuli bilan baholandi. O'rtacha

ko'rsatkichdan  $MKXT \leq -2,5 SD$  ko'rsatkichi bir xil jinsdagi sog'lom yoshlarda osteoporoz sifatida talqin qilindi [10]. Bemorlar uchta anatomiik zonadan biridagi eng yomon ko'rsatkichga qarab osteopeniya yoki osteoporoz bilan tasniflangan.

Trabekulyar suyak indeksi (TSI) - suyak to'qimasining mikroarxitekturasini aks ettiruvchi DEXA tasvirining kulrang darajalari asosida hisoblanadigan parametrlar. TBS ni hisoblash TBS iN Sight dasturiy ta'minoti yordamida amalga oshirildi.

10-yillik istiqbolda osteoporotik sinishlar ehtimolini baholash uchun FRAX rasmiy onlayn vositasidan foydalanildi (kirish: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Hisob-kitoblarga yosh, tana vazni indeksi, anamnezda past energiyali sinishlar mavjudligi, son suyagi bo'yni sinishi bo'yicha og'ir irsiyat, chekish, spirtli ichimliklar iste'mol qilish, glyukokortikoid terapiya, revmatoid artritning mavjudligi, ikkilamchi osteoporoz belgilari, shuningdek, son suyagi bo'yni sohasidagi suyakning mineral zichligi to'g'risidagi ma'lumotlar kiritilgan. Natijalarni statistik qayta ishlash OpenEpi dasturiy ta'minoti yordamida amalga oshirildi (2.3-versiya, 2009-yil).

#### Tadqiqot natijalari

Tadqiqotga revmatoid artrit (RA) tashxisi qo'yilgan 90 nafar bemor kiritilgan bo'lib, ularning asosiy qismini ayollar - 83 nafar (92,2%), erkaklar esa 7 nafar (7,8%) tashkil etdi. Tanlanmadagi gender nisbati ayollar foydasiga 11,9:1 ni tashkil etdi. Bemorlarning o'rtacha yoshi  $52,1 \pm 6,3$  ni tashkil etdi (40-65 yosh oralig'i). Nazorat guruhini taqqoslanadigan yoshdagi ( $50,7 \pm 6,4$  yosh) va jinsdagi (39 ayol va 6 erkak; nisbat 6,5:1) 45 nafar sog'lom kishilar tashkil etdi. Guruhlar o'rtasida yosh va jins bo'yicha statistik ahamiyatli farqlar kuzatilmadi (mos ravishda  $p = 0,18$  va  $p = 0,88$ ). RA bilan og'rikan bemorlarda kasallikning o'rtacha davomiyligi  $9,4 \pm 6,2$ -yilni tashkil etdi. DAS28 shkalasiga ko'ra, bemorlarning 62,9 foizi kasallikning o'rtacha faolligi, 27,8 foizi yuqori, 6,2 foizi past va 3,1 foizi remissiyada bo'lgan. DAS28 va MHAQ ning o'rtacha qiymatlari mos ravishda  $4,52 \pm 1,04$  va  $0,6 \pm 0,4$  ni tashkil etdi.

Revmatoid artrit bilan og'rikan bemorlarda qon zardobida 25 (OH) vitamin D ning o'rtacha konsentratsiyasi  $8,6 \pm 6,0$  ng/ml ni tashkil etdi, bu ushbu ko'rsatkichning sezilarli tanqisligini ko'rsatadi. Nazorat guruhida sezilarli darajada yuqori qiymatlar kuzatildi -  $22,0 \pm 7,5$  ng/ml, bu klinik jihatdan aniqlangan yetishmovchilik darajasiga to'g'ri keladi. Taqqoslangan guruhlar o'rtasidagi farq statistik jihatdan ishonchli bo'ldi ( $p < 0,0001$ ). Tadqiqot vaqtida bemorlarning hech biri antiosteoporotik yoki biologik terapiya olmagan. Revmatoid artrit bilan og'rikan bemorlarning 39 (40,2%) nafarida va nazorat guruhining 3 (6,7%) nafarida osteopeniya aniqlandi. Guruhlar o'rtasidagi farq statistik jihatdan yuqori ahamiyatga ega bo'ldi ( $p = 0,0001$ ), bu esa revmatoid artritning suyak to'qimasining mineral zichligining erta pasayishi bilan chambarchas bog'liqligini ko'rsatadi.

Bemorlar va nazorat guruhini o'rtasidagi DEXA va FRAX ma'lumotlarini taqqoslashda statistik jihatdan sezilarli farqlar aniqlandi ( $p < 0,0001$ ), TKI ko'rsatkichlari va VDR genotiplari chastotasi esa taqqoslandi (mos ravishda  $p = 0,29$  va  $p = 0,12$ ).

Osteoporozning mavjudligi va quyidagi parametrlar o'rtasida statistik jihatdan muhim bog'liqlik aniqlandi: yosh, kasallikning davomiyligi, menopauza va revmatoid omil (RF) bo'yicha seropozitivlik. Ijobiy RO va + Anti-CCP bilan og'rikan bemorlarda TKI qiymatlari sezilarli darajada past, FRAX ko'rsatkichlari esa yuqori edi. rs2228570 (FokI) polimorfizmini tahlil qilishda DEXA ma'lumotlari bo'yicha suyakning mineral zichligi ko'rsatkichlarida, shuningdek, turli genotiplar (GG, AG, AA) tashuvchilari o'rtasida TBS va FRAX qiymatlarida statistik jihatdan sezilarli farqlar aniqlandi. VDR rs2228570 (FokI) genotiplarining taqsimlanishi revmatoid artrit bilan og'rikan bemorlar va nazorat guruhini o'rtasida sezilarli darajada farq qildi ( $r = 0,0044$ ). GG genotipi RA bilan og'rikan bemorlarda sezilarli darajada - 69,1% , nazorat guruhidagi 40,0% bilan solishtirganda aniqlandi. AG genotipi esa nazorat guruhida ustunlik qildi (48,9%), RA bilan og'rikan bemorlarda esa 24,7% holatda uchradi. AA genotipining chastotasi nazorat guruhida biroz yuqori bo'lgan, ammo ikkala guruhda ham 12 % dan kam bo'lgan (1-jadval).

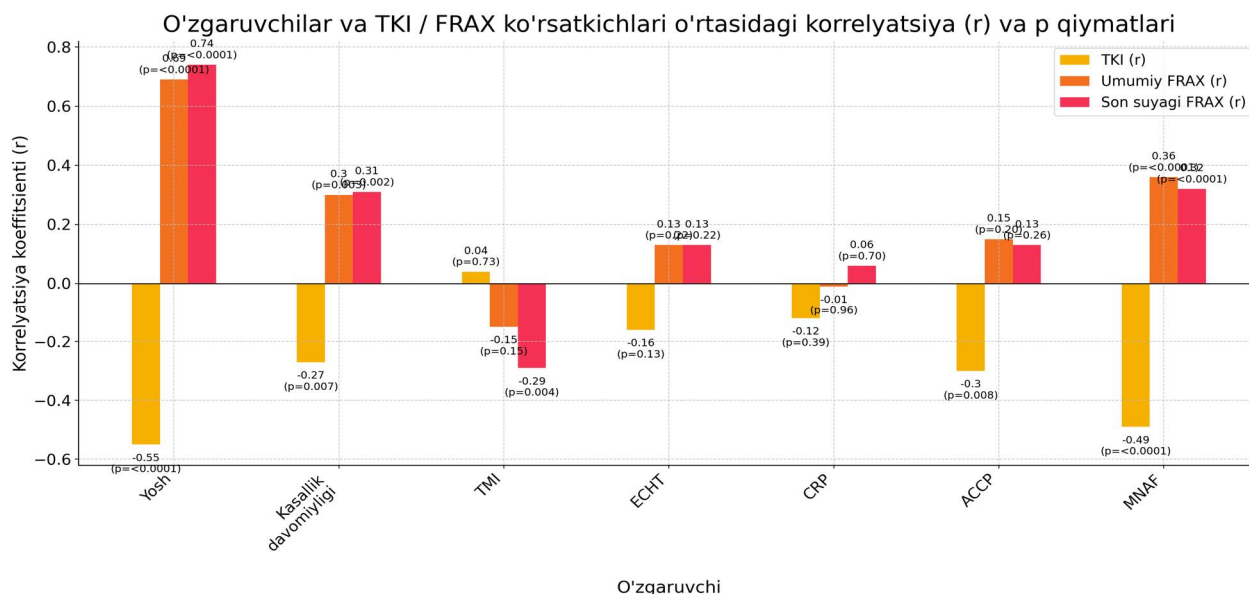
RA bilan ogʻrigan bemorlar va nazorat guruhining asosiy klinik va instrumental xususiyatlari

Koʻrsatkich	RA bilan bemorlar (n=90)	Nazorat guruhi (n = 45)	p qiymat
Yosh (yosh)	52,1 ± 6,3	50,7 ± 6,4	0,18
Ayollar, n (%)	83 (92,2%)	39 (86,7%)	0,88
TVI (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 ± 3,5	27,1 ± 3,5	0,24
Menopauza, n (%)	28 (29,8%)	14 (31,1%)	1,000
D vitamini miqdori (ng/ml)	8,4 ± 5,3	22,0 ± 7,5	<0,0001
DEXA T-skori (umurtqa pogʻonasi)	-0,94 ± 1,35	1,6 ± 0,27	<0,0001
Osteopeniya, n (%)	39 (40,2%)	3 (6,7%)	0,0001
Osteoporoz, n (%)	10 (11,3%)	4 (8,9%)	NS
DEXA T-skori (son)	-0,45 ± 1,16	1,08 ± 1,34	<0,0001
Osteopeniya, n (%)	24 (24,7%)	6 (13,3%)	0,051
Osteoporoz, n (%)	1 (1,0%)	0 (0%)	-
TKI (oʻrtacha qiymat)	1,49 ± 0,16	1,46 ± 0,15	0,29
FRAX: katta sinishlar xavfi (%)	4,65 ± 2,36	2,42 ± 0,95	<0,0001
FRAX: son sinishi xavfi (%)	0,73 ± 0,75	0,17 ± 0,33	<0,0001
VDR genotipi (rs2228570)	GG: 69,1%; AG: 24,7%; AA: 6,2%	GG: 40,0%; AG: 48,9%; AA: 11,1%	0,0044

Ijoiy +ATSP boʻlgan bemorlarda, shuningdek, seronegativ bemorlarga nisbatan suyaklarning mineral zichligi (umurtqa pogʻonasi, son) ning past qiymatlari, TKI qiymatlarining pasayishi va FRAX koʻrsatkichlarining oshishi kuzatildi. (1-rasm)

**Tadqiqot Muhokamasi**

1-rasm. Revmatoid artrit bilan ogʻrigan bemorlarda trabekulyar suyak indeksi (TSI) va FRAXning klinik va laboratoriya



**koʻrsatkichlari bilan bogʻliqligi**

Revmatoid artrit (RA) va osteoporozning bir vaqtning oʻzida mavjudligi tez-tez uchraydigan klinik kombinatsiyalardan biri boʻlib, patologik sinishlar, jismoniy faollik darajasining pasayishi, hayot sifatining yomonlashishi va potensial nogironlik kabi asoratlarning ortishi bilan birga keladi. Shu munosabat bilan bunday holatlarning rivojlanishiga olib keladigan omillarni oʻrganish zamonaviy tibbiyotning dolzarb yoʻnalishi boʻlib qolmoqda. Soʻnggi yillarda D vitamini va uning retseptoridagi genetik oʻzgarishlar - xususan, VDR geni polimorfizmlarining roliga alohida eʼtibor qaratilmoqda. Oʻtkazilgan tadqiqotlarning sezilarli soniga qaramay, ularning natijalari noaniq va qarama-qarshi boʻlib qolmoqda, bu, ehtimol, genetik moyillik, populyatsiyaning etnik xususiyatlari, shuningdek, ekologik va iqlim sharoitlari kabi koʻplab omillarning taʼsiri bilan bogʻliq. [19].

Ushbu tadqiqot natijalari suyak mineral zichligi (DEXA), trabekulyar suyak indeksi (TSI) parametrlari va FRAX shkalasi boʻyicha sinish xavfini prognostik baholash boʻyicha revmatoid artrit bilan ogʻrigan bemorlar guruhi va nazorat guruhlari oʻrtasida sezilarli farqlarni koʻrsatdi. RA bilan ogʻrigan bemorlarda ham STMZ, ham TKI pasayishi aniqlandi, bu suyak toʻqimasining ham miqdoriy, ham tarkibiy-sifat xususiyatlarining yomonlashuvidan dalolat beradi. Ushbu maʼlumotlar Rada osteoporoz va sinishlarning tarqalishi yuqoriligi haqida xabar berilgan oldingi tadqiqotlar bilan mos keladi [20].

Rada osteoporotik sinishlar xavfini baholashning qoʻshimcha vositasi sifatida TKI samaradorligi bir qator tadqiqotlarda tasdiqlangan [21]. Masalan, Choi va hammual. [22] RA bilan ogʻrigan bemorlarning katta qismida umurtqa pogʻonasi sinishlari tashxis qoʻyilgandan keyingi birinchi yildayoq, uchdan bir qismida esa kuzatuvning dastlabki besh yilida rivojlanishini aniqladilar. Single va hammual. [23] shuni

ko'rsatdiki, faol RA bilan og'rikan bemorlar hatto normal KTMZ ko'rsatkichlarida ham FRAX qiymatlarining oshishini ko'rsatadi, bu esa keng qamrovli baholashning muhimligini ta'kidlaydi.

13 ta tadqiqotni o'z ichiga olgan metanaliz RA bilan og'rikan bemorlarda, ayniqsa umurtqa pog'onasi va son suyaklari sinishlariga nisbatan, populyatsiyaga nisbatan sinish xavfining sezilarli darajada yuqori ekanligini tasdiqladi [24]. Biroq, boshqa mualliflarning ta'kidlashicha, FRAX ko'rsatkichlari, ayniqsa RA bilan og'rikan bemorlarda, STMZni hisobga olgan holda va usiz sezilarli darajada farq qilishi mumkin [25]. Shuni yodda tutish kerakki, FRAX algoritmi cheklovlariga ega: u oldingi sinishlar sonini, glyukokortikoidlar dozasi, spirtli ichimliklarni iste'mol qilish va chekish darajasini, yiqilishlar sonini, shuningdek, umurtqa pog'onasidagi IPKTni hisobga olmaydi [26].

Olingan ma'lumotlarga ko'ra, revmatoid artrit bilan og'rikan bemorlarda D vitamini sezilarli yetishmovchiligi aniqlandi, nazorat namunasida esa uning darajasi faqat yetishmovchilik holatiga to'g'ri keldi. Ushbu farq revmatoid artrit va yondosh osteoporotik buzilishlarning rivojlanishida D vitamini yetishmovchiligining potentsial patogenetik ahamiyatini ta'kidlaydi.

Aniqlangan statistik ishonchli farq ( $p < 0,0001$ ) revmatoid artrit bilan og'rikan bemorlarda D vitamini konsentratsiyasini muntazam nazorat qilish va uni tuzatish maqsadga muvofiqligini asoslaydi [27, 28]. Elbassioniy va hamkasblari [29] shuningdek, revmatoid artrit bilan og'rikan bemorlarda D vitamini konsentratsiyasi nazorat guruhiga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada past ekanligini aniqladilar, bu esa funksional holatning yanada yaqqol buzilishi bilan birga kechdi.

VDR genining polimorfizmlari ilmiy qiziqish uyg'otishda davom etmoqda. Ular orasida BsmI, ApaI, TaqI, FokI va PolyA o'zgaruvchan uzunlikdagi restriksiya saytlari ajralib turadi. Xususan, FokI (rs2228570) polimorfizmi 2-ekzon variatsiyasi bilan tavsiflanadi va VDR transkripsion faolligiga potentsial ta'sir ko'rsatadi. Ushbu tadqiqotda VDR genotiplari va RA mavjudligi o'rtasida ishonchli bog'liqlik aniqlandi. Shuningdek, ba'zi tadqiqotlar RA bilan og'rikan bemorlarda FokI allellarining yuqori chastotasini ko'rsatdi [30], shuningdek, ma'lum gaplotiplar (masalan, TGGA, CTAA, CGAT va boshqalar) va kasallikning rivojlanish xavfi o'rtasidagi bog'liqliklarni tavsifladi [31]. So'nggi ma'lumotlar FokI (rs10735810) polimorfizmi va RA o'rtasida mumkin bo'lgan bog'liqlikni ko'rsatadi.

Ushbu tadqiqot doirasida AA (FokI) genotipi va yallig'lanish markerlarining (ECHO va CROD) yuqori darajalari o'rtasida sezilarli bog'liqlik aniqlandi. Ushbu dalil D vitamini biologik faol shakli VDR retseptori bilan o'zaro ta'sirlashib, immunosupressiv xususiyatlarni namoyon qilib, immun tizimiga modulyatsiyalovchi ta'sir ko'rsatishini tasdiqlaydi.

#### Xulosa

Ushbu tadqiqot doirasida tekshirilgan revmatoid artrit bilan og'rikan bemorlarda qon zardobida D vitamini darajasining pasayishi kuzatildi, bu suyak to'qimalarining mineral zichligining pasayishiga va osteoporoz rivojlanishiga moyillikning oshishiga olib keladigan omillardan biri bo'lishi mumkin. Bundan tashqari, aniqlangan genetik xususiyatlar, xususan, D vitamini retseptorlari (VDR) genining FokI polimorfizmining mavjudligi, ehtimol, ushbu bemorlar guruhida suyak metabolizmining buzilishida ham rol o'ynaydi. Olingan ma'lumotlar revmatoid artritda osteoporotik o'zgarishlarning ham metabolik, ham genetik xavf omillarini kompleks baholash muhimligini ko'rsatadi.

Shu bilan birga, TKI va FRAX ko'rsatkichlari RA bilan og'rikan bemorlarda suyak to'qimasining mikrostrukturaviy buzilishlarini baholash va sinish xavfini bashorat qilish uchun samarali vositalar sifatida o'zini ko'rsatdi. Ularni klinik amaliyotda qo'llash osteoporoz diagnostikasining aniqligini va profilaktik terapiyani o'z vaqtida tayinlashni oshirishi mumkin.

Ushbu tadqiqot davomida olingan natijalar revmatoid artrit bilan og'rikan bemorlarni davolashda kompleks, multidissiplinar yondashuv zarurligini ta'kidlaydi. Bunday yondashuv suyak to'qimasining mineral zichligini muntazam ravishda baholashni, osteoporotik sinishlarning xavf omillarini tahlil qilishni, yallig'lanish faolligini laboratoriya monitoringini, shuningdek, qon zardobidagi D vitamini konsentratsiyasini muntazam ravishda kuzatishni o'z ichiga olishi kerak. Suyak metabolizmi jarayonlariga ta'sir ko'rsatishi mumkin bo'lgan D vitamini retseptori genining genetik variantlarini, shu jumladan FokI polimorfizmini aniqlash alohida ahamiyatga ega. D vitamini tanqisligini o'z vaqtida tashxislash va bartaraf etish, ko'rsatmalar mavjud bo'lganda antiosteoporotik terapiyani tayinlash ushbu toifadagi bemorlarda suyak massasi pasayishining oldini olish va sinishlarning oldini olishda hal qiluvchi rol o'ynashi mumkin.

#### Список литературы/References/Iqtiboslar:

- Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J va boshqalar. Revmatoid artrit: patologik mexanizmlar va zamonaviy farmakologik davolash usullari. *Bone Res.* 2018;6:15
- Eriksen EF. Suyak qayta shakllanishining hujayravii mexanizmlari. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11 (4):219-227.
- Sims NA, Martin TJ. Suyak hosil bo'lishi va rezorbsiya faoliyatining bog'liqligi: asosiy ko'p hujayrali birlik ichidagi ko'plab signallar. *Bone Key Rep.* 2014;3:481.
- G.Z. Shodikulova, SH.N. Sadikova. D vitamini va uning turli yoshdagi ayollarda osteoartrit rivojlanishidagi roli. *Kardiorespirator tadqiqotlar jurnali.* 2025, vol.6, issue 2.3, pp.20-24
- Gheita TA, Fathi HM. Osteoporozning biologiyasi: biz qayerda turamiz? *Tayanch-harakat tizimi buzilishini davolash.* 2018;4:059.
- Ranganathan P. Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis: the role of vitamin D receptor polymorphisms. *Revmatologiya (Oksford).* 2009;48:342-346.
- Di Spigna G, Del Puente A, Covelli B, Abete E, Varriale E, Salzano S va boshqalar. Revmatoid artrit bilan og'rikan ayollarda og'ir suyak yo'qotishlarini erta skrining qilish vositasi sifatida D vitamini retseptorlari polimorfizmlari. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:4664-4669.
- Rai V, Dietz NE, Dilisio MF, Radwan MM, Agrawal DK. D vitamini giperlipidemik mikrovinyalar tizzasidagi yallig'lanish, yog'li infiltratsiya va tog'ay yo'qotilishini susaytiradi. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:203.
- Chapurlat R. FRAX vositasining hissalar va cheklovlari. *Bo'g'im suyaklari.* 2013;80:355-357.
- Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti. Suyak sinishi xavfini baholash va uni postmenopauzal osteoporoz skriningiga qo'llash: JSST tadqiqot guruhining hisoboti. Rim; 1992. Geneva: World Health Organization; 1994.
- Seeman E, Delmas PD. Suyak sifati: suyak mustahkamligi va mo'rtligining moddiy-strukturaviy asosi. *N Engl J Med.* 2006;354:2250-2261.
- Compston J. Monitoring osteoporosis treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:781-788.
- Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg MA va boshqalar. Old-orqa ikki tomonlama energiya rentgen absorbsiometriyasi yordamida o'lgangan trabekulyar suyak bali va suyak mikroarxitekturasi 3 o'lgan parametrlari o'rtasidagi bog'liqlik: inson jasadida umurtqalarida eksperimental tadqiqot. *J Clin Densitom.* 2011-yil;14:302-312.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62 (9):2569-2581.
- Hawker GA, Main S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: visual analogue scale for pain (VAS), numeric rating scale (NRS), McGill pain questionnaire (MPQ) and others. *Arthritis Care Res (Hoboken)* <3. 2011;63 (qo'shimcha):S240-S252.

16. Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Revmatik kasalliklar bilan ogʻrigan bemorlarga standart yordam koʻrsatish uchun MDHAQ boʻyicha jismoniy funktsiya shkalasini yanada ishlab chiqish. *J revmatol.* 2005;32 (8):1432-1439.
17. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Revmatoid artritda remissiya va faol kasallik: kasallik faollik holatlari mezonlarini aniqlash. *Arthritis Rheum.* 2005-yil;52 (9):2625-2636.
18. Hallajzade J, Safiri S, Mansourni MA va boshqalar. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;1-21.
19. Puceviciene E, Gaizevska J, Sabaliauskaite R va boshqalar. Litva aholisida revmatoid artrit bilan vitamin D va VDR genlari polimorfizmlarining bogʻliqligi. *Tibbiyot (Kaunas)* . 2021;57:346.
20. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Revmatoid artrit bilan ogʻrigan ayollarda suyak mineral zichligi va osteoporoz chastotasi. *Arthritis Rheum.* 2000;43:522-530.
21. Breban S, Briot K, Kolta S, Paternotte S, Ghazi M, Fechtenbaum J et al (2012) Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J Clin Densitom* 15:260–266
22. Choi YJ, Chung YS, Suh CH, Jung JY, Kim HA (2017) Trabecular bone score as a supplementary tool for the discrimination of osteoporotic fractures in post menopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine* 96:45

**Шодикүлова Г.З.**


д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №3  
Самаркандского государственного медицинского университета,  
Самарканд, Узбекистан

**Шамсиев О.Ф.**

Резидент магистратуры 3 курса по направлению "Терапия"  
Самаркандского государственного медицинского университета,  
Самарканд, Узбекистан

### КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН

**For citation:** G.Z. Shodikulova, O.F. Shamsiev. PECULIARITIES OF THE DEVELOPMENT AND COURSE OF OSTEOPOROSIS IN MIDDLE-AGED WOMEN. Journal of Cardiorespiratory Research. 2026, vol 7, issue 2/3.

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974/2026/7/2/3/20>

#### АННОТАЦИЯ

Остеопороз, один из основных системных заболеваний скелета, характеризуется снижением прочности костей, что приводит к увеличению риска переломов. Прочность кости определяется суммой ее количественных и качественных свойств, таких как минеральная плотность кости (МПК), метаболизм кости и минерализация костной ткани. Из-за постепенного прогрессирования заболевания остеопороз часто диагностируется только после перелома, поэтому его называют "тихой эпидемией." Полученные данные свидетельствуют о популяционной характеристике ВМД у женщин и позволяют улучшить качество диагностики остеопоротических изменений и начать адекватное лечение остеопороза рано и своевременно.

В связи с этим целью нашего исследования было изучение особенностей развития и клинического течения остеопороза у женщин среднего возраста.

**Ключевые слова:** костная ткань, первичный и вторичный остеопороз, перелом, патогенез остеопороза.

**Shodikulova G.Z.**

DSc, professor, head Department  
of Internal Medicine No. 3  
Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan

**Shamsiev O. F.**

3rd year master's resident in the field of "Therapy"  
Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan

### CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT IN WOMEN

#### ANNOTATION

One of the primary systemic skeletal diseases is osteoporosis, which is characterized by a decrease in bone strength that leads to an increased risk of fractures. Bone strength is determined by a combination of quantitative and qualitative characteristics, such as bone mineral density (BMD), bone turnover, and bone mineralization. Due to the gradual progression of the disease, osteoporosis is often diagnosed only after a fracture has occurred, which is why it is called a "silent epidemic." The data obtained indicate population-specific features of BMD in women and will help improve the quality of diagnostics for osteoporotic changes, allowing for the early and timely initiation of adequate OP therapy. Therefore, the purpose of our study was to investigate the features of the development and clinical course of osteoporosis in middle-aged women.

**Keywords:** bone tissue, osteoporosis, pathogenesis and clinical presentation of osteoporosis.

**Shodikulova G.Z.**

3-son ichki kasalliklar kafedrasini mudiri t.f.d., professor  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti,  
Samarqand, O'zbekiston

**Shamsiyev O. F.**

„Terapiya“ yo'nalishi 3 kurs magistratura rezidenti  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti,  
Samarqand, O'zbekiston

AYOLLARDA OSTEOPOROZ RIVOJLANISHINING KLINIK-PATOGENETIK JIHLARI

ANNOTATSIYA

Skeletning asosiy tizimli kasalliklaridan biri osteoporoz bo'lib, suyak to'qimasi mustahkamligining pasayishi bilan tavsiflanadi, bu esa sinish xavfining oshishiga olib keladi. Suyak to'qimasining mineral zichligi (SMZT), suyak almashinuvi, suyak to'qimasining minerallashuvi va h.k. kabi miqdoriy va sifat xususiyatlarining yig'indisi suyakning mustahkamligini belgilaydi. Osteoporoz ko'pincha sinishdan keyin, kasallikning asta-sekin rivojlanishi tufayli aniqlanadi, shuning uchun u "yashirin epidemiya" deb ataladi. Olingan ma'lumotlar ayollar KMPning populyatsion xususiyatlarini ko'rsatadi va osteoporotik o'zgarishlarni tashxislash sifatini oshirish, OPni erta va o'z vaqtida adekvat davolashni boshlash imkonini beradi.

Shu munosabat bilan bizning tadqiqotimizning maqsadi o'rta yoshli ayollarda osteoporozning rivojlanish va klinik kechish xususiyatlarini o'rganish edi.

**Kalit so'zlar:** suyak to'qimasi, birlamchi va ikkilamchi osteoporoz, sinish, osteoporoz patogenezi.

**Introduction:** According to official data, osteoporosis (OP) has been detected in 200 million people and contributes to 8.9 million fractures annually [2]. In 9 out of 10 cases, osteoporotic fractures are caused by low-energy mechanical impact on bone tissue. According to research by our colleagues in the USA, osteoporosis affects 1 in every 10 to 20 patients over the age of 50 [6]. In Russia, OP is diagnosed in approximately one-third of women and one-quarter of men [8].

Bone mineral density (BMD) is a key factor in bone strength that, along with the specifics of its microarchitecture, including the characteristics of the trabecular network and organic matrix, either prevents or contributes to the development of low-energy fractures. At the same time, BMD values are a fluctuating quantity that depends on the continuous activity of two opposing processes: osteogenesis and bone resorption [2]. Osteoporosis (OP) is a disease with a polyetiological nature, which encompasses genetic predisposition and the influence of various exogenous and endogenous factors. The most significant modifiable risk factors include hormonal status (hyperparathyroidism, hypercortisolism, hyperthyroidism), level of physical activity (sedentary lifestyle), age-related changes (age over 50), dietary patterns, gender (female), tobacco smoking, and other parameters [9].

A distinction is made between primary osteoporosis, a disease caused by a genetic predisposition combined with environmental factors. This form is the most common and is subdivided into several types: postmenopausal, senile, juvenile, and idiopathic. Unlike primary osteoporosis, secondary osteoporosis has a specific cause and develops as a result of various pathologies (endocrine, gastroenterological, hematological, and others) or due to medications that negatively affect bone metabolism. In particular, 30-50% of patients on long-term glucocorticoid or proton pump inhibitor therapy have a significantly increased risk of bone fractures [10].

A characteristic feature of osteoporosis is increased bone fragility, which makes bones vulnerable to even minor mechanical impact. A fracture can occur from a fall from a standing height or even from an awkward movement [1]. The disease develops gradually: the initial stage is characterized "silent" vertebral body fractures, which progress over time to more serious injuries, such as low-energy fractures of the femoral neck or radius [11].

Osteoporosis and its related complications develop in both sexes, but at different rates and in different age periods [12]. For every man suffering from osteoporosis, there are four women; however, a number of authors emphasize in their work that men are characterized by a more severe course of the disease with frequent development of complications. Clinical observations show that after a fracture, the worst quality of life indicators and the highest mortality rates are recorded

Table 1. Clinical and anthropometric characteristics of the examined patients

Parameter	Patients with osteoporosis (n=60)
Age, years	54.7±3.35
Body weight, kg	79.5±7.17
Waist circumference, cm	90.5±6.07
BMI, kg/m <sup>2</sup>	31.02±3.05

As shown in Table 1, the examined patients were characterized by increased body weight and abdominal obesity, as indicated by elevated BMI and waist circumference values. Obesity is known to be a significant risk factor for metabolic disorders and may influence bone

specifically in women [14]. As it turns out, sexual dimorphism plays a key role in the differences in the etiopathogenesis of the disease, which is related to the specific features of hormonal regulation of bone metabolism in the different sexes.

Thus, the data presented underscore the importance of studying gender differences in the mechanisms of osteoporosis development as a separate area within genetic and epigenetic studies of this pathology.

Therefore, **the purpose** of our study was to examine the developmental features and clinical course of osteoporosis in middle-aged women.

**Methods and Materials:** The study included patients who presented to the Samarkand State Medical University Clinical Hospital and Family Polyclinic No. 2 between 2024 and 2025 with complaints of persistent pain in the back, lower back, and thoracic spine, as well as changes in posture, stooping, nocturnal leg cramps, and brittle nails and hair. The main group consisted of 70 women diagnosed with osteoporosis who were examined in inpatient and outpatient settings, with a mean age of 54.7±3.35. The control group comprised 20 apparently healthy women of a comparable age. A general clinical examination was performed according to a standard protocol, which included clarifying complaints, collecting medical history, assessing the condition of organs, and measuring bone density. A comprehensive laboratory and instrumental examination included a complete blood count; determination of blood levels of Mg<sup>2+</sup>, P, Ca<sup>2+</sup>, malondialdehyde (MDA), and superoxide dismutase (SOD); X-ray densitometry; MRI and MSCT of the bones; ECG; ultrasound; and survey radiography of the joints. The One-Minute Osteoporosis Risk Test (in accordance with the 2010 recommendations of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) was used, as well as the VAS pain scale and the SF-36 quality of life questionnaire, which are widely used in both clinical practice and research to monitor patient condition and treatment effectiveness.

**Results and Discussion**

The study included female patients with osteoporosis aged 43 to 63 years. The mean age was 54.7±3.35 years. All participants were women, which is consistent with epidemiological data indicating a higher prevalence of osteoporosis in the postmenopausal period.

During the clinical and anamnestic assessment, the main risk factors for osteoporosis were analyzed. The most common factors were hereditary predisposition (26.9%), history of trauma (39.6%), and obesity (42.9%), confirming the multifactorial nature of the disease. The diagnosis of osteoporosis was established in accordance with current clinical guidelines and international classification standards.

remodeling processes through hormonal and inflammatory mechanisms. Therefore, the identified anthropometric features may contribute to the progression of osteoporosis and worsening of its clinical course.

To assess functional status and quality of life, the Visual Analogue Scale (VAS), the One-Minute Osteoporosis Risk Test, and the SF-36 questionnaire were used.

Table 2. Comparative characteristics of functional status

Parameter	Control group (n=20)	Main group (n=70)	p
VAS pain, mm	57 (47–70)	49 (35.7–52.7)	<0.001
VAS general well-being, mm	51.5 (47.2–71)	46 (34.7–66)	<0.005
Physician's assessment, mm	52.5 (42–60)	42 (33–51)	<0.001
Osteoporosis risk test	5 (1–7.75)	3 (0–5.2)	<0.001

Note: statistically significant differences (Mann–Whitney test,  $p < 0.05$ )

The analysis demonstrates that patients with osteoporosis showed a significant deterioration across all studied parameters. The most pronounced differences were observed in pain intensity, which significantly limited daily activity. In addition, a decrease in overall well-being and a lower assessment of health status by both patients and physicians were observed.

Table 3. Quality of life indicators according to SF-36 questionnaire

Parameter	Control	Main group	p
PF (Physical Functioning)	94.4±2.6	76.4±2.6	<0.001
RP (Role Physical)	94.6±2.4	64±9.6	<0.001
BP (Bodily Pain)	96.5±1.6	67.8±7.8	<0.001
GH (General Health)	73.3±2.3	53.7±3.8	<0.001
VT (Vitality)	78.3±1.9	49.4±4	<0.001
SF (Social Functioning)	92.7±2.3	69.7±4.8	<0.001
RE (Role Emotional)	76±7	57.8±7.2	<0.001
MH (Mental Health)	86.3±2.4	66.1±4.5	<0.001

The results of quality-of-life assessment demonstrated a significant decrease across all parameters in patients with osteoporosis. The most pronounced changes were observed in physical functioning and role limitations, indicating substantial restrictions in daily activities.

Physical functioning was reduced by more than 1.2 times, reflecting decreased physical activity. Role limitations due to physical condition decreased by nearly 48%, highlighting the significant impact of the disease on daily functioning. Additionally, significant reductions were observed in vitality, general health perception, and mental health.

These findings confirm that osteoporosis has a systemic impact on quality of life, affecting both physical and psychological domains.

The study also included an assessment of oxidative stress markers. A significant positive correlation was found between malondialdehyde (MDA) levels and osteoporosis severity ( $r=0.44$ ,  $p<0.001$ ), indicating increased lipid peroxidation activity in disease progression. Furthermore, a positive correlation between MDA levels and urinary deoxyypyridinoline, a marker of bone resorption, was identified ( $r=0.41$ ,  $p<0.001$ ).

A negative correlation was observed between MDA levels and bone mineral density, indicating the detrimental effect of oxidative stress on

bone mass. Additionally, the activity of antioxidant enzymes, particularly superoxide dismutase, showed an inverse relationship with disease severity ( $r=-0.5$ ,  $p<0.001$ ), suggesting depletion of antioxidant defense mechanisms.

Lower scores in the osteoporosis risk test indicate a higher burden of risk factors contributing to disease progression. Overall, these findings reflect a substantial impairment in functional status and highlight the need for a comprehensive therapeutic approach.

Thus, the obtained results demonstrate that oxidative stress plays a significant role in the pathogenesis of osteoporosis, contributing to increased bone resorption and decreased bone mineral density.

**Conclusions:** The research findings confirm the existence of differences in bone mineral density (BMD) indicators among middle-aged women. These data are of significant clinical importance, as they allow for the improvement of osteoporosis diagnostics by considering specific standards for different population groups. More

An accurate assessment of BMD is conducive to the early detection of osteoporotic changes, which is critical for preventing fractures through the timely initiation of pathogenetic therapy. Implementing these findings in clinical practice will help optimize examination algorithms, reduce the risk of fractures, and improve the prognosis for patients with osteoporosis (OP).

bone mass. Additionally, the activity of antioxidant enzymes, particularly superoxide dismutase, showed an inverse relationship with disease severity ( $r=-0.5$ ,  $p<0.001$ ), suggesting depletion of antioxidant defense mechanisms.

#### Список литературы/References/Iqtiboslar:

1. Бадалов, Н. Г. Роль немедикаментозных методов в комплексе мероприятий по профилактике и лечению остеопороза (обзор литературы) / Н. Г. Бадалов, А. Л. Кончугова, Т. В. Марченкова, Л. А. Персиянова-Дуброва, Е. Ю. Мартынова // Современная ревматология. – 2016. – Т. 10. – № 3. – С. 62–68.
2. Хусаинова, Р. И. Генетика остеопороза / Р. И. Хусаинова, Э. К. Хуснутдинова. – Уфа: Гилем, 2015. – 392 с.
3. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. Эпидемиология остеопороза и переломов // Руководства по остеопорозу / под ред. Л. И. Беневоленской. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний 2003. с.24–27.
4. Захаров И. С. Оценка согласованности результатов различных методов остеоденсометрии в диагностике остеопороза у женщин // Политравма. 2015 № 2. С. 120–121.
5. Osterhoff, G. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis/G. Osterhoff, E. F. Morgan, S. J. Shefelbine et al. // Injury. – 2016. – V. 47. – P. S11–S20.
6. Wright, N. C. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine /N. C. Wright, A. C. Looker, K. G. Saag et al. // Journal of Bone and Mineral Research. – 2014. – V. 29. – № 11. – P. 2520–2526.
7. Report on the adult on burden of osteoporosis in eight countries of the Eurasian Region: Armenia, Belarus, Georgia, Moldova, Kazakhstan, the Kyrgyz Republic, the Russian Federation, and Uzbekistan // Arch.Osteoporos.2020. Vol. 15. P. 175. DOI: 10.1007/s11675-020-00836-y.
8. Sozen, T. An overview and management of osteoporosis / T. Sozen, L. Ozisik, N. C. Basaran // European Journal of Rheumatology. – 2017. – V. 4. – № 1. – P. 46–56.

9. Ghayor, C. Epigenetic regulation of bone remodeling and its impacts in osteoporosis / C. Ghayor, F. E. Weber // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – V. 17. – № 9. – P. 1446.
10. Panday, K. Medication-induced osteoporosis: Screening and treatment strategies / K. Panday, A. Gona, M. B. Humphrey // Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. – 2014. – V. 6. – P. 185-202.
11. Cosman, F. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis / F. Cosman, S. J. de Beur, M. S. LeBoff et al. // Osteoporosis International. – 2014. – V.25. – № 10. – P. 2359-2381.
12. Alswat, K. A. Gender Disparities in Osteoporosis / K. A. Alswat // Journal of Clinical Medicine Research. – 2017. – V. 9. – № 5. – P. 382-387.
13. Zhu, D. L. Multiple Functional Variants at 13q14 Risk Locus for Osteoporosis Regulate RANKL Expression Through Long-Range Super-Enhancer / D. L. Zhu, X. F. Chen, W. X. Hu et al. // Journal of Bone and Mineral Research. – 2018. – V. 33. –
14. Sterling, R. S. Gender and race/ethnicity differences in hip fracture incidence, morbidity, mortality, and function / R. S. Sterling // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2011. – V. 469. – № 7. – P. 1913–1918.
15. Kamolidinova T. Z., Zikriyeva S. G. RISK FACTORS AND FEATURES OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS // JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. – 2022. – T. 7. – № 6.
16. Ralston, S. H. Genetics of osteoporosis / S. H. Ralston, A. G. Uitterlinden // Endocrine Reviews. – 2010. – V. 31. – № 5. – P. 629-662.
17. Shodikulova G. Z. et al. The Correlation among Osteoporosis, Calcium-Phosphore Metabolism and Clinical Symptoms of Main Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – C. 4185-4190



ISSN: 2181-0974

DOI: 10.26739/2181-0974

# ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

**Контакт редакций журналов. [www.tadqiqot.uz](http://www.tadqiqot.uz)**

ООО Tadqiqot город Ташкент,  
улица Амира Темура пр.1, дом-2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: [info@tadqiqot.uz](mailto:info@tadqiqot.uz)  
Тел: (+998-94) 404-0000

**Editorial staff of the journals of [www.tadqiqot.uz](http://www.tadqiqot.uz)**

Tadqiqot LLC the city of Tashkent,  
Amir Temur Street pr.1, House 2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: [info@tadqiqot.uz](mailto:info@tadqiqot.uz)  
Phone: (+998-94) 404-0000