

УДК 616.61-002.26:615.03:615.065:615.817

**БЕМОРЛАРДА ИММУНОСУПРЕССИВ ТЕРАПИЯ НЕГИЗИДА ЮЗАГА КЕЛАДИГАН  
ЖИГАРНИНГ ДОРИЛИ ШИКАСТЛАНИШЛАРИНИ ВИЗУАЛ ТЕКШИРУВЛАРДАГИ  
ЎЗГАРИШЛАРИ МАНЗАРАСИ**

*Даминова Лола Турғунпулатовна – т.ф.д., профессор, Тошкент давлат тиббиёт  
университети*

*Рашидова Асал Сайфуллаевна – Тошкент давлат тиббиёт университети*

*Адилова Дурдона Шухратовна – т.ф.н., Тошкент давлат тиббиёт университети*

**Аннотация** Мақолада 102 нафар сурункали гломерулонефритларни патогенетик даволашда қўлланиладиган иммуносупрессив терапиянинг жигар функционал ҳолатига таъсири ва уни ултратовуш текширувидаги намоён бўлиш манзараси бўйича ўтказилган илмий изланишларни натижалари акс эттирилган. Шу билан бирга ушбу патологик жараён бўйича соҳа олдида турган муаммоларига чуқур ва батафсил шарҳ берилиб, бу борада ўтказилган таҳлиллар асосида келиб чиққан фикр ва мулоҳазалар келтирилган. Шунингдек, унда глутатион препаратининг самарадорлиги ҳақида маълумотлар келтирилган.

**Калит сўзлар:** гломерулонефрит, глутатион, жигарнинг дорили шикастланиши, иммуносупрессив терапия, ултратовуш текшируви.

**Аннотация** В статье представлены результаты научного исследования влияния иммуносупрессивной терапии, использованной в патогенетическом лечении 102 больных хроническим гломерулонефритом, на функциональное состояние печени и его проявления при ультразвуковом исследовании. При этом дано глубокое и подробное объяснение проблем, стоящих перед отраслью при данном патологическом процессе, а также представлены мнения и соображения, основанные на проведенных по этому поводу анализах. Также представлены сведения об эффективности препарата глутатион.

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, глутатион, лекарственное поражение печени, иммуносупрессивная терапия, ультразвуковое исследование.

**Abstract** This article presents the results of a scientific study examining the impact of immunosuppressive therapy used in the pathogenetic treatment of 102 patients with chronic glomerulonephritis on liver function and its ultrasound manifestations. It also provides a comprehensive explanation of the challenges facing the field in this pathological process, as well as opinions and considerations based on the analyses conducted on this topic. Information on the effectiveness of glutathione is also presented.

**Key words:** glomerulonephritis, glutathione, drug-induced liver injury, immunosuppressive therapy, ultrasound examination.

Бутун жахон соғлиқни сақлаш ташкилотининг VigiBase глобал маълумотлар базасида дориларнинг ножўя таъсирлари бўйича 2016 йилнинг ўзида 13208000 ҳолат қайд этилган. 2015-2016 йилнинг ўзида ушбу қайдлар 18 % га ошган. Уларнинг аксарияти жигарнинг дорили шикастланиши манзарасида намоён бўлиб, барча дорилар ножўя таъсирларининг 10 % дан ортиғи мазкур ҳолатга тўғри келади. Бу ўринда шуни тавъкидлаш лозимки, нафақат кимёвий таркибли дори воситалари, балки ўсимликлардан тайёрланган биологик фаол қўшимчалар ҳам гепатотоксиклик таъсирни

юзга келтирмоқда [3, 5, 7, 9]. Дунё мамлакатларида, айниқса ривожланган давлатларда аҳоли орасида шифохонага госпитализация қилинган беморларнинг 2,7 % и ўткир жигарнинг дорили шикастланиши (ЖДШ) га тўғри келиши қайд этилган. Улар асосан силга қарши, антибиотиклар, анальгетик ва цитостатик ва гормонал препаратлардир. Европа ва АҚШда ҳар 100000 беморнинг 10-20 нафари ЖДШ патологиясига тўғри келиб, улардан 2-5 % и сариқлик, 10 % и ўткир гепатит, 11 % и ўткир жигар етишмовчилиги билан шифохонага госпитализация қилинади [2, 4, 10]. Шунингдек, бу юртларда йилига 40 минг одам ЖДШ билан вафот этади. АҚШ ва ғарбий Европа мамлакатларида олганда сурункали гепатитларни 40 % сабаби ЖДШ билан боғлиқ бўлиб, у 40 ёшдан катталарда 25 % ини ташкил этмоқда. Ушбу гепатотоксик препаратлар орасида антибиотикдан ҳам аввал энг олдинги ўринларни аутоиммун касалликлани даволашда қўлланиладиган иммуносупрессив терапия (ИСТ) эгалламоқда [8, 11]. Шунинг учун, клиник тиббиётда соха клиник фармакологларнинг энг устивор вазибалари бу ИСТ асоратларини камайтирилишини таъминловчи турли схемаларни тадқиқ қилиш, ноҳўя таъсирларини эрта ташхислаш, даволаш, оқибатларини прогноз қилиш ва олдини олиш бўйича истиқболли тадқиқотларни олиб борилиши лозимлигига ишора бермоқда.

**Тадқиқот мақсади.** Гломерулонефритларни патогенетик даволашда қўлланиладиган иммуносупрессив терапия негизида юзага келадиган жигарнинг дорили шикастланишларини ултратовуш текширувидаги ўзгаришларини тахлил қилиш.

**Материал ва услублар.** Тадқиқот учун Миллий тиббиёт маркази нефрология бўлимида стационар даволанаётган ва кейинчалик мазкур муассасада амбулатор назоратда бўлган 102 нафар гломерулонефрит беморлари олинди. Ташхисни тасдиқлаш ва олиб борилаётган давони баҳолаш тиббиёт муассасаларидаги лаборатор ҳамда асбобий текширувлар асосида шакллантирилди. Беморларнинг ёши 19 дан 60 ёшгача ташкил этиб, ўртача ёш 1-гурухда  $38,7 \pm 3,89$ ; 2-гурухда эса  $39,4 \pm 3,97$  йилни ташкил этади. Тадқиқотга олинган мазкур гломерулонефрит беморларида ИСТ ўтказилишига кўрсатма бўлиб, уларнинг барчасида жигар дорили шикастланишини юзага келтирувчи хавф омиллари мавжуд. Тадқиқотга олинган беморлардан шартли иккита гуруҳ тузилди. 1-гурух (n-53) беморларига ИСТ негизида патогенетик терапиянинг бошқа таркибларини ўзида мужассамлаштирган анъанавий даво олиб борилди. 2-гурух (n-49) беморларига эса ИСТ негизида патогенетик терапиянинг бошқа таркибларини ўзида мужассамлаштирган анъанавий давога қўшимча глутатион 1200 мг/сутка миқдорда 5-10 кун инъекцион равишда ва сўнгра яна Ацетил-глутатион 200 мг/сутка миқдорда 20 кунга перорал тавсия этилди. Тадқиқот гуруҳларидан ИСТ дан кейин жигар ултратовуш текшируви (УТТ) ўтказилди. Олинган натижалар статистик тахлил қилинди. Жигарнинг дорили шикастланишларида ултратовуш текширувида намоён бўладиган баъзи ўзгаришларни турли даволаш схемаларига боғлиқлиги даражаси <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html> онлайн компьютер дастурида ҳисобланди.

#### **Натижалар ва уларни муҳокамаси.**

Жигарнинг дорили шикастланиши бир қатор асбобий текширувларда ўзига хос ўзгаришларни намоён қилади. Шу жумладан жигарнинг УТТ ноинвазив ҳамда қўллаш қулай бўлган текширув усули сифатида аҳамиятга молик бўлиб, унда ИСТ негизида пульс терапиядан кейин беморларда ўткир гепатитга хос бир қатор ўзгаришларга гувоҳ бўлдик. Унга кўра, жигарнинг ўнг бўлагининг қийшиқ вертикал ўлчами (ҚВЎ) ИСТ негизида патогенетик терапиянинг бошқа таркибларини ўзида мужассамлаштирган анъанавий даво олиб борилган 1-гурухда  $165,2 \pm 10,1$  мм.ни ташкил этиб, у назорат гуруҳига нисбатан 25,9 % га ишончли ( $p < 0,05$ ) ошгани кўрилди. ИСТ негизида патогенетик терапиянинг бошқа таркибларини ўзида мужассамлаштирган анъанавий давога қўшимча глутатион препаратини қабул қилиб келаётган 2-гурухда эса  $135,1 \pm 11,1$

мм.га, яъни назорат гуруҳига нисбатан 2,9 % га ишончсиз ( $p>0,05$ ) ошгани кузатилди. Тадқиқот гуруҳлари ўзаро таққосланганида 1-гуруҳга нисбатан глутатион қабул қилган 2-гуруҳда ҚВЎ ни ишончли ( $p<0,05$ ) даражада фарқланиши ва мазкур ўлчамни соғлом шахслардан иборат назорат гуруҳи қийматиға яқин бўлишлиғи муҳим аҳамият касб этади. Жигарнинг ўнг бўлаги олд-орқа ўлчами назорат гуруҳига нисбатан 1-гуруҳда  $92,2\pm 6,1$  мм., яъни 3,47 % га ишончсиз ( $p>0,05$ ) ошиб, 2-гуруҳда ҳам  $83,1\pm 4,8$  мм.га ишончсиз ( $p>0,05$ ) ўзгаргани кузатилди. Натижаларни ўзаро солиштирилганида ҳам ўзгаришлардаги фарқларни ишончсиз ( $p>0,05$ ) эканлиги намоён бўлди (1-жадвал).

Жигарнинг чап бўлагининг ҚВЎ назорат гуруҳига нисбатан 1-гуруҳда  $79,6\pm 11,4$  мм., яъни 5,6 % га ишончсиз ( $p>0,05$ ) ошиб, 2-гуруҳда ҳам  $78,4\pm 10,1$  мм.га ишончсиз ( $p>0,05$ ) ўзгарди. Натижалар гуруҳлараро солиштирилганида ҳам ўзгаришлардаги фарқларни ишончсиз ( $p>0,05$ ) экани кузатилди. Жигарнинг чап бўлаги олд-орқа ўлчами назорат гуруҳига нисбатан 1-гуруҳда  $77,3\pm 3,8$  мм., яъни 4,8 % га ишончсиз ( $p>0,05$ ) ошгани аниқланиб, 2-гуруҳда ҳам  $67,9\pm 4,6$  мм.га ишончсиз ( $p>0,05$ ) ўзгаргани кузатилди. Натижалар ўзаро солиштирилганида ҳам қийматларни ишончсиз ( $p>0,05$ ) ўзгарганлиги статистик таҳлилларда ўз ифодасини топди (1-жадвал).

Шундай қилиб, ЖДШ да УТТ да асосан жигарнинг ўнг бўлаги ўлчамларини ишончли ( $p<0,05$ ) катталаниши ва глутатион қабул қилган беморлар ушбу ўлчамларни 1-гуруҳга нисбатан ишончли ( $p<0,05$ ) ўзгарганлиги ҳамда бу ерда қийматларни соғлом шахсларникиға яқинлиги препаратнинг гепатопротектив самараси билан изоҳланади.

Бу ўзгаришлар жигарнинг визуал морфоструктур манзарасида ҳам ўз аксини топди. Унга кўра, пульс терапиядан кейин 1-гуруҳда 53 нафар беморнинг 23 нафарида жигар структурасида донаторлик аниқланган бўлса, 2-гуруҳда 49 нафар беморнинг 12 нафарида жигар структурасида донаторлик аниқланди. Жигар структурасида донаторлик юзага келишининг гепатопротектив терапияға боғлиқлиги мезонлари бўйича статистик таҳлил қилинганда  $\chi^2$  мезони 4,038 ишончли ( $\chi^2=4,038$ ;  $p=0,045$ ) қийматға тенг экани маълум бўлди. Жигар экзогенлиги пульс терапиядан кейин 1-гуруҳда 53 нафар беморнинг 3 нафарида ошиб, 25 нафарида пасайгани кузатилган бўлса, 2-гуруҳда 49 нафар беморнинг 1 нафарида ошиб, 16 нафарида жигар экзогенлигини пасайиши аниқланди. Одатда жигар экзогенлигининг ошиши унинг катталаниши, яъни реактив ўзгаргани, яна ҳам аниқроғи жигарнинг ўткир шикастланиш ҳолатларида пайдо бўлиб, уни гепатопротектив терапияға боғлиқлиги мезонлари бўйича статистик таҳлил қилинганда  $\chi^2$  мезони 4,64 ишончли ( $\chi^2=4,64$ ;  $p=0,032$ ) қийматға тенг эканлиги намоён бўлди. Шундай қилиб, глутатион қабул қилаётган гуруҳда жигар экзогенлигини 1-гуруҳга қараганда деярли икки бараварға камроқ одамда пасайиши ва ушбу натижаларни статистик таҳлилларда  $\chi^2$  мезонини ишончли ( $\chi^2=4,64$ ;  $p=0,032$ ) қийматларни акс эттириши бу ИСТ таъсирида ЖДШ жараёнини кам содир бўлаётганини асослайди (1-жадвал).

Жигарнинг дорили шикастланишларида ултратовуш текширувида юзага келадиган визуал ўзгаришларини тахлил қилиш.

Параметрлар	Назорат гуруҳи (n-20)	1-гуруҳ (n-53) Анъанавий даво	2-гуруҳ (n-49) Анъанавий даво + Глутатион
Ўнг бўлак қийшиқ вертикал ўлчами (мм.) (КВР)	131,2±9,6	165,2±10,1*	135,1±11,1^
Ўнг бўлак олд-орқа ўлчами, мм	89,1±5,4	92,2±6,1	83,1±4,8
Чап бўлак қийшиқ вертикал ўлчами (мм.)	75,4±9,2	79,6±11,4	78,4±10,1
Чап бўлак олд-орқа ўлчами, мм	67,3±4,1	77,3±3,8	67,9±4,6
Жигар структураси: -бир хил/ донатор/ ҳар хил, ғадир-будир	20/0/0	30/23/0	37/12/0 $\chi^2=4,038$ ; $p=0,045$
Жигар эхогенлиги: -ўзгаришсиз/ ошган/ пасайган/	20/0/0	25/3/25	32/1/16 $\chi^2=4,64$ , $p=0,032$
Дарвоза венаси диаметри, мм	9,6±1,4	10,5±1,2	9,7±1,3
Умумий ўт йўли диаметри, мм	5,6±0,2	6,6±0,4*	6,0±0,7
Ўт пуфаги узунлиги, мм	60,4±6,4	63,4±7,2	61,7±5,4
Ўт пуфаги эни, мм	45,1±3,1	48,1±4,1	44,1±4,6
Ўт пуфаги девори қалинлиги, мм	2,5±0,2	2,6±0,2	2,4±0,2
Ўт пуфаги сақламаси: -бир хил/- қуйқали	20/0	35/18	42/7 $\chi^2=5,328$ ; $p=0,021$

**Изоҳ:** \* - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларга нисбатан аҳамиятли (\*-  $p<0,05$ , \*\*-  $p<0,01$ , \*\*\*-  $p<0,001$ ); ^ - фарқлар 1-гуруҳ қийматларига нисбатан аҳамиятли (^ -  $p<0,05$ , ^^ -  $p<0,01$ , ^^ -  $p<0,001$ ); жигарнинг дорили шикастланишларида ултратовуш текширувида намоён бўладиган баъзи ўзгаришларни турли даволаш схемаларига боғлиқлиги даражаси <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html> онлайн компьютер дастурида ҳисобланди.

Маълумки, жигарнинг томирлар тизими артериал, веноз ва ўт йўллари каби ўзига хос ва алоҳида мураккаб тузилмавий манзарани намоён этади. Олиб борган тадқиқотларимиз натижаларига мувофиқ уларда қуйидаги ўзгаришлар содир бўлди. Жумладан, дарвоза венаси 1-гуруҳда  $10,5\pm 1,2$  мм.ни ташкил этиб у назорат гуруҳига нисбатан 9,3 % га ишончсиз ( $p>0,05$ ), 2-гуруҳда ҳам  $9,7\pm 1,3$  мм., яъни 1,1 % га ишончсиз ( $p>0,05$ ) кенгайгани аниқланди. Натижалар гуруҳлараро солиштирилганида ҳам ўзгаришлардаги фарқларни ишончсиз ( $p>0,05$ ) экани кузатилди (1-жадвал).

Умумий ўт йўли 1-гуруҳда  $6,6\pm 0,4$  мм. аниқланиб у назорат гуруҳига нисбатан 17,8 % га ишончли ( $p<0,05$ ) кенгайгани ҳамда 2-гуруҳда эса  $6,0\pm 0,7$  мм., яъни 7,1 % га ишончсиз ( $p>0,05$ ) ўзгарди. Натижалар гуруҳлараро солиштирилганида ўзгаришлар орасидаги фарқни ишончсиз ( $p>0,05$ ) экани намоён бўлди. Ўт пуфаги узунлиги 1-гуруҳда

63,4±7,2 мм.ни ташкил этиб у назорат гуруҳига нисбатан 4,9 % га ишончсиз ( $p>0,05$ ) ва 2-гуруҳда 61,7±5,4 мм., яъни 2,1 % га ишончсиз ( $p>0,05$ ) катталашган. Натижалар гуруҳлараро солиштирилганида ўзгаришлар орасидаги фарқни ишончсиз ( $p>0,05$ ) экани ўз ифодасини топди. Ўт пуфаги эни 1-гуруҳда 48,1±4,1 мм.ни ташкил этиб у назорат гуруҳига нисбатан 6,7 % га ишончсиз ( $p>0,05$ ) ва 2-гуруҳда 44,1±4,6 мм., яъни 2,3 % га ишончсиз ( $p>0,05$ ) ўзгаргани кузатилган. Бу ўринда ҳам натижалар гуруҳлараро солиштирилганида ўзгаришлар орасидаги фарқни ишончсиз ( $p>0,05$ ) экани кузатилган. Ўт пуфаги деворининг қалинлик ўлчамлари 1-гуруҳда 2,6±0,2 мм. ва 2-гуруҳда 2,4±0,2 мм.ни ташкил этиб улар назорат гуруҳига нисбатан ишончсиз ( $p>0,05$ ) ўзгаргани аниқланди. Бу ўринда ҳам натижалар гуруҳлараро солиштирилганида ўзгаришлар орасидаги фарқни ишончсиз ( $p>0,05$ ) экани намоён бўлди. Ўт қопидаги сақлама ҳолати эса пульс терапиядан кейин 1-гуруҳда 53 нафар беморнинг 18 нафарида қуйқали экани аниқланиб, 2-гуруҳда 49 нафар беморнинг 7 нафарида ўт сақламасини қуйқали хира экани кузатилди. Бу одатда жигардаги холестаза жараёнини белгилаб, уни гепатопротектив терапияга боғлиқлиги мезонлари бўйича статистик таҳлил қилинганда  $\chi^2$  мезони 5,328 ишончли ( $\chi^2=5,328$ ;  $p=0,021$ ) қийматга тенг эканлиги кузатилди (1-жадвал).

#### **ХУЛОСА.**

Шундай қилиб, олиб борган изланишларимизда сурункали гломерулонефритни патогенетик даволашда қўлланиладиган иммуносупрессив терапия беморларда жигарнинг дорили шикастланишига олиб келади ва у беморларда жигарнинг ўнг бўлагини ишончли катталашуви ҳамда унга боғлиқ равишда паренхима экзогенлигининг ошиши, шунингдек асосий ўт йўллари визуал (меёрда кўринмайди) кенгайиши ва ўт суюқлигининг қуюқлашиши, яни холестаза белгилари кузатилди. Ушбу ўзгаришларнинг барчаси ЖДШ ни тавсифлайди. Шу билан бир қаторда, глутатион қабул қилган гуруҳларда мазкур ўзгаришларни соғлом шахсларга нисбатан ишончсиз экани ҳамда барча олинган арифметик қийматлар статистик таҳлилларда хулоса қилишга етарли даражада ўзининг ишончилиликни ифода этиши муҳим аҳамият касб этади. Демак, ИСТ негизида ЖДШ муқаррар ва уни олдини олиш ёхуд кечишини енгиллаштириш учун глутатионни етарли миқдорларда узоқ муддат қўллаш мақсадга мувофиқдир.

#### **ФЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ**

1. Ватутин Н.Т. и др. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы. Российский онкологический журнал. 2016; 21(6): 325–333.
2. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть I). // Здравоохранение (Минск). 2013; (7): 41–50.
3. Ивашкин В.Т. и др. Лекарственные поражения печени. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29(1): 101–131.
4. Кукес В.Г. и др. Клиническая фармакология: учебник // Под ред. В. Г. Кукеса. - 6-е изд., Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021.-1024 с.: ISBN 978-5-9704-58815
5. Björnsson E.S. et al. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based upon published case reports. Hepatology. 2016; 63(2): 590–603.
6. Heerspink HJL et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7(2): 128–39.
7. Luo M-N. et al. (2023), Efficacy and safety of sequential immunosuppressive treatment for severe IgA nephropathy: A retrospective study. //

Front. Pharmacol.14:1093442. doi: 10.3389/fphar.2023.1093442  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1093442>

8. Rathmann J. et al. Incidence and predictors of severe infections in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(6):2745-54.

9. Vassilopoulos A. et al. Incidence of serious infections in patients with ANCA-associated vasculitis receiving immunosuppressive therapy: A systematic review and metaanalysis. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1110548.

10. Yuichi Torisu et al. Clinical usefulness of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis. *World J Hepatol.* 2017;9(1):57-63. doi:10.4254/wjh.v9.i1.57

11. Zhao S.X. et al. Clinical features of drug-induced autoimmune hepatitis and drug-induced liver injury: a comparative analysis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2016;24(4):302-306. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.04.012