



TADQIQOTLAR

TADQIQOTLAR

jahon ilmiy metodik jurnal tadqiqotlar.uz



Yanvar, 2023



6-son



2-to'plam



OPEN ACCESS



Google Scholar



JOURNALS MASTER LIST

www.tadqiqotlar.uz

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ
ГИПЕРУРИКЕМИИ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА РАЗВИТИЯ
ПОДАГРЫ

Ширанова Шахноза Абдиназаровна

Набиева Дилдора Абдумаликовна

Мухаммадиева Севара Муродуллаевна.

Ташкентской медицинской академии

В статье рассматриваются современные подходы к терапии подагры, представленные в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях. Если применение уратснижающей терапии при подагре является необходимой и высокоэффективной стратегией, то в случае бессимптомной гиперурикемии преимущества такого подхода неочевидны. Отмечены безопасность и эффективность колхицина, а также его кардиопротективные свойства у коморбидных пациентов, страдающих подагрой и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приведены сравнительные данные о безопасности и эффективности основных уратснижающих препаратов – аллопуринола и фебуксостата. Показано, что, согласно последним исследованиям, фебуксостат более эффективно, чем аллопуринол, нормализует уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, не уступает ему по кардиобезопасности и характеризуется более низкой частотой возникновения других нежелательных реакций.

Ключевые слова: подагра; колхицин; фебуксостат; аллопуринол; гиперурикемия; хроническая болезнь почек; факторы риска; сердечно-сосудистые заболевания.

The article discusses modern approaches to the gout treatment, presented in foreign and domestic clinical guidelines. While the use of urate-lowering therapy for gout is a necessary and highly effective strategy, in the case of asymptomatic hyperuricemia, the benefits of this approach are not clear. The safety and efficacy of colchicine, as well as its cardioprotective properties, were noted in comorbid patients suffering from gout and cardiovascular diseases. Comparative data on safety and efficacy of the main urate-lowering drugs, allopurinol and febuxostat, are presented. It has been shown that, according to recent studies, febuxostat is more effective than allopurinol in normalizing

serum uric acid levels, is not inferior in its cardio safety and is characterized by a lower incidence of other adverse reactions.

Key words: *gout; colchicine; febuxostat; allopurinol; hyperuricemia; chronic kidney disease; risk factors; cardiovascular diseases.*

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Увеличение продолжительности жизни способствует росту распространенности подагры, являющейся наиболее частой формой артрита. За последние 20 лет регистрируется более чем двукратное повышение заболеваемости подагрой и большее число коморбидных состояний и сердечнососудистых факторов риска у таких пациентов, что подчеркивает важность признания подагры тяжелым заболеванием, требующим особого внимания, комплексного и междисциплинарного подхода [2]. Согласно результатам эпидемиологического исследования, распространенность подагры в пересчете на всех жителей России 18 лет и старше составила 0,3% [3]. По данным национальной базы данных США (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey), в 2007–2008 гг. подагра была диагностирована у 3,9% взрослого населения, что соответствует 8,3 млн человек, при этом ее частота у мужчин (5,9%) была практически в 3 раза выше, чем у женщин (2,0%) [4]. Подагра, как и ряд других мышечно-скелетных заболеваний, отнесена экспертами GDB (Global Burden of Diseases) к одному из главных факторов, оказывающих негативное влияние и на отдельного человека, и на общество в целом. Из 291 состояния, изученного в исследовании GBD 2010 г., подагра заняла 138-е место по влиянию на показатель инвалидизации и 173-е – по глобальному бремени болезни [5].

Несмотря на многочисленные публикации, посвященные подагре и ГУ, лечение этих состояний далеко от оптимального [6]. Так, в Великобритании в 1997 г. в течение первого года после установления диагноза уратснижающую терапию (УСТ) получали всего 27,3% пациентов, при этом в последующие 16 лет ситуация

существенно не изменилась [7]. Основная цель лечения подагры – купирование острого приступа, предупреждение новых обострений и предотвращение развития отложений МУН в органах и тканях [1]. Клинические рекомендации являются необходимым инструментом для совершенствования медицинской помощи, оказываемой больным подагрой как ревматологами, так и врачами других специальностей: терапевтами, кардиологами, эндокринологами [8]. ГУ и подагра с позиций метаболического континуума. Основопологающие принципы ведения пациентов с подагрой подробно изложены в рекомендациях EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. [9], одним из базовых принципов которых является согласованное принятие решений врачом и пациентом в отношении соблюдения диеты, отказа от алкоголя, снижения массы тела, а также приема противовоспалительных препаратов и УСТ. Доказанная взаимосвязь подагры с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и хронической болезнью почек (ХБП) обосновывает необходимость своевременного выявления дислипидемии, гликемии, ожирения, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) с целью предупреждения сердечно-сосудистых катастроф. Бессимптомная ГУ широко распространена в популяции (18–21%) [5] и связана с такими факторами риска, как АГ, гипергликемия, избыточная масса тела и ожирение, гипер- триглицеридемия, дислипидемия, снижение скорости клубочковой фильтрации, жировая болезнь печени, большинство из которых известны как компоненты метаболического синдрома [10].

В Японии было проведено крупномасштабное когортное исследование, основанное на анализе общенациональной базы данных, включавшей 500 511 взрослых в возрасте 40–74 лет. Было показано, что значительное увеличение риска кумулятивной и сердечно-сосудистой смертности наблюдается при уровне МК в сыворотке крови ≥ 7 мг/дл у мужчин и ≥ 5 мг/дл у женщин [11]. В то же время, как указали авторы, наблюдательный дизайн исследования не позволяет использовать полученные результаты для доказательства того, что ГУ является прямой причиной смертности. Для поиска взаимосвязи ГУ со смертностью были предприняты

генетические исследования. В метаанализе, объединившем 110 340 лиц европейского происхождения из базы данных GWAS (Genom-Wide Association Scale), с помощью метода менделевской рандомизации было изучено влияние 28 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с ГУ, на частоту широкого спектра заболеваний. В результате связи между генетически детерминированной ГУ и частотой ИБС, инфаркта миокарда, инсульта и другой невровазкулярной патологией не обнаружено [12].

По данным канадских исследователей [14], проанализировавших частоту госпитализаций с 1997 по 2015 г. по поводу тяжелых кожных реакций (КР), связанных с приемом аллопуринола, назначенного по разным показаниям, общий риск госпитализации составил 1:1196. Все случаи развития нежелательных КР пришлось на первые 3 мес терапии. В 12% наблюдений госпитализация закончилась летальным исходом. Риск тяжелых КР был значимо выше (относительный риск, ОР=1,55) у пациентов с ССЗ. Другими факторами риска были: женский пол (ОР=2,45), возраст 60–70 лет (ОР=2,24) и старше (ОР=5,04), ХБП (ОР=1,88), первоначальная доза аллопуринола >100 мг/сут (ОР=2,78). Риск значительно возрастал при сочетании ССЗ с ХБП и стартовой дозой аллопуринола >100 мг/сут (ОР=11,13). Влияние ГУ на риск развития подагры было установлено в 15-летнем проспективном исследовании, включавшем 18 889 пациентов, которые исходно не имели признаков подагры. Совокупная частота клинически очевидной подагры при уровне МК в сыворотке крови <6 мг/дл составила 1,1%, 8–8,9 мг/дл – 16,3% и ≥10 мг/дл – 49%. Таким образом, было продемонстрировано, что ГУ является сильным нелинейным предиктором подагры. Тем не менее ее развитие даже при очень высокой концентрации МК (≥10 мг/дл) не является неизбежным, что рассматривают как значимое доказательство вклада дополнительных и мало изученных факторов. Авторы пришли к заключению, что с учетом риска осложнений современной специфической УСТ ее применение оправданно только при клинических проявлениях подагры, т. е. при артрите и тофусах [15]. Сходная позиция отражена в рекомендациях ACR (American College of Rheumatology) 2020 г., в которых также не поддерживается назначение УСТ пациентам с

бессимптомной ГУ. Важным вопросом является прогнозируемая низкая приверженность УСТ бессимптомных пациентов. По данным С.Ф. Куо и соавт. [16], в Великобритании из 49 395 пациентов, получавших УСТ по поводу подагры, полностью рекомендации врача выполняли 40%, частично – 43% и вообще их не придерживались 17%. Интересны результаты исследования, основанного на изучении 24 768 случаев подагры у взрослых 20–79 лет, показавшие антигиперуремический эффект антигипертензивных препаратов [17]: лечение блокаторами кальциевых каналов было независимым фактором уменьшения риска развития подагры (OR=0,82), как и использование лозартана (OR=0,81). Увеличивал риск подагры прием диуретиков (OR=2,36; 1,29), сартанов (OR=1,24), кроме лозартана, а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (OR=1,24). Ограничение применения диуретиков при подагре является общепринятой рекомендацией, но при этом ни один из приведенных выше классов гипотензивных препаратов не имеет доказанных преимуществ перед тиазидами в профилактике сердечно-сосудистых событий и смертности, инсульта и ХСН [18]. Однако эти данные получены при изучении популяции пациентов с АГ без учета заболеваемости подагрой. Принципы ведения пациентов с острым подагрическим артритом Согласно Федеральным клиническим рекомендациям (ФКР), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин, глюкокортикоиды (ГК) могут выступать в качестве терапии «первой линии» при лечении острого приступа подагры, что согласуется с рекомендациями ACR (2020) [1, 19]. По эффективности профилактики рецидивов, снижению их количества и уменьшению степени тяжести острых приступов подагры колхицин сопоставим с НПВП и превосходит низкие дозы пероральных ГК [20]. В соответствии с новыми рекомендациями ACR (2020) [19] при атаке подагры, а также ее рецидивах, возникающих несмотря на поведение УСТ, предпочтительно назначение колхицина в низких дозах (до 1,5 мг/сут) в течение 3–6 мес. Y.J. Oh и K.W. Moon [21] показали, что длительный комбинированный прием колхицина и фебуксостата не увеличивает гепатотоксичности и по безопасности не уступает монотерапии фебуксостатом. Колхицин – фактически единственный растительный

препарат, использующийся на протяжении столетий для лечения подагры. Интерес, проявленный к нему в последние годы, обусловлен широким спектром воздействий этого препарата, направленных как на блокаду клеточного воспалительного ответа, стимулированного МУН, так и на активацию противовоспалительных медиаторов. После перорального приема колхицин селективно накапливается в нейтрофилах, создавая внутриклеточную концентрацию, в десятки раз превышающую плазменную, что приводит к нарушению полимеризации микроканалцев клеток с последующей их дезинтеграцией и блокадой каскада воспалительных реакций [22]. Колхицин, по-видимому, обладает плеiotропными эффектами, которые реализуются у пациентов с ИБС без признаков подагры. В трехлетнем проспективном рандомизированном слепом клиническом исследовании [23], включавшем 532 больных со стабильной ИБС, которые получали аспирин и/или клопидогрел (93%), статины (95%) с/без колхицина (0,5 мг/сут), была продемонстрирована эффективность комбинированной терапии с использованием колхицина в отношении профилактики острого коронарного синдрома, внебольничной остановки сердца или некардиоэмболического ишемического инсульта у пациентов со стабильной ИБС. В крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) COLCOT участвовали 4745 больных, перенесших за 30 дней до включения в эту программу острый инфаркт миокарда [24], из которых 2366 принимали колхицин 0,5 мг/сут. В среднем за 22,6 мес наблюдения в группе колхицина отмечено значимое снижение частоты событий (OR=0,77; p=0,02), относящихся к первичной конечной точке (сердечно-сосудистая смертность, эпизоды остановки сердца, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу стенокардии), по сравнению с группой плацебо: 5,5 и 7,1% соответственно [25]. Из-за высокой стоимости и ограниченного клинического опыта ингибиторы интерлейкина 1 рассматриваются в качестве терапии «четвертой линии» при острых приступах подагры в случае неэффективности, недостаточной эффективности или наличия противопоказаний к применению противовоспалительной терапии [26]. УСТ при подагре: сравнение эффективности и безопасности аллопуринола и фебуксостата В соответствии с рекомендациями

ACR (2020) показанием для УСТ являются: установленный диагноз подагры, наличие ≥ 1 подкожного тофуса, или рентгенологических признаков данного заболевания, или ≥ 2 его обострений в год [19]. Данные положения поддержаны в ФКР [1, 27]. Все прежние клинические рекомендации (2003–2017) придерживались отсроченной тактики инициации УСТ, что связано с хорошо известным ее провоцирующим влиянием на активность артрита.

Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о преимуществах фебуксостата в достижении целевого уровня МК в сыворотке крови [1]. Исследование FOCUS продемонстрировало последовательное стабильное снижение сывороточного уровня МК на фоне применения фебуксостата: на 1-м году лечения целевого уровня МК достигли 78% пациентов, на 2-м – 76%, на 3-м и 4-м – 84 и 90% соответственно, помимо этого, в течение первых 2 лет снизилось потребление противовоспалительной терапии и частота обострений. Через 4 года у 76,9% больных, исходно имевших тофусы, зафиксировано их полное рассасывание [29]. Эффективность и безопасность уратснижающих препаратов продолжают изучаться. В 2018 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования CARES с участием пациентов с подагрой и ССЗ. Всего было рандомизировано 6190 пациентов, получавших фебуксостат или аллопуринол в среднем в течение 32 мес. В результате не выявлено значимых различий между фебуксостатом и аллопуринолом по частоте развития на фоне лечения несмертельного инфаркта и инсульта, нестабильной стенокардии с потребностью в реваскуляризации. Однако в группе фебуксостата частота сердечно-сосудистой смерти и кумулятивной летальности была выше, чем в группе аллопуринола [30,43]. Впоследствии эти данные были подвергнуты критике [31;41], в первую очередь из-за неоднородности групп: в группе фебуксостата было больше пациентов с СД, ожирением, АГ и старше 65 лет. К существенному недостатку была отнесена и частота отказа от приема препаратов, которая составила 57%. Несмотря на это, в феврале 2019 г. FDA (Food and Drug Administration), используя данные исследования CARES, выпустило официальное заявление о том, что фебуксостат должен рассматриваться как препарат «второй линии» у больных,

которые не отвечают на максимальные дозы аллопуринола или его не переносят [32]. Тем не менее в последние годы накоплен успешный клинический опыт использования фебуксостата у пациентов с широким спектром сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Так, по данным 5-летнего наблюдения в условиях клинической практики, при сравнительном анализе влияния аллопуринола и фебуксостата на сердечно-сосудистую смертность у 255 пожилых пациентов с ХСН легкой и средней степени тяжести кумулятивная выживаемость без сердечно-сосудистых событий в группе фебуксостата составила 0,96, а в группе аллопуринола – 0,89. Различия между группами, скорректированные с учетом основных факторов риска ССЗ, были статистически значимыми ($p=0,04$), это свидетельствует о том, что фебуксостат может благоприятно влиять на сердечно-сосудистую смертность у пожилых пациентов с умеренной степенью ХСН [33,36]. Точку в дискуссии о сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата поставили данные многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования FAST, в котором была оценена сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата по сравнению с таковой аллопуринола. С декабря 2011 г. по январь 2018 г. в исследование было включено 6128 пациентов с подагрой (средний возраст – 71 год, из них 85,3% – мужчины, 14,7% – женщины; 33,4% с предшествующими ССЗ), которые были случайным образом распределены в группу аллопуринола ($n=3065$) или фебуксостата ($n=3063$). В исследование не включали больных, перенесших инфаркт миокарда или инсульт менее чем за 6 предшествующих месяцев, а также имеющих тяжелую ХСН или ХБП. Период наблюдения в среднем составил 1324 дня. В течение вводного периода проводилось титрование дозы аллопуринола до достижения целевого уровня МК в крови (<6 мг/дл), затем пациентов рандомизировали в одну из изучаемых групп: больные группы аллопуринола продолжали прием препарата в ранее подобранной дозе; пациенты группы сравнения получали фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, которая при необходимости увеличивалась до 120 мг/сут. Первичная конечная точка была композитной и учитывала госпитализации по поводу несмертельного инфаркта, острого коронарного синдрома, инсульта, а также смерти от сердечно-

сосудистых заболеваний. Анализ данных показал, что по показателям первичной конечной точки фебуксостат не уступал аллопуринолу; количество событий в группе фебуксостата составило 1,72 на 100 пациентов-лет, в группе аллопуринола – 2,05. Показатели смертности также были сопоставимы: 7,2 и 8,6% соответственно [34]. Представляют интерес сведения о частоте возникновения повторных кожных нежелательных реакций (НР) у пациентов с подагрой после перехода с приема аллопуринола на фебуксостат. Т. Vardin и соавт. [35] проанализировали результаты наблюдения 101 пациента с подагрой, последовательно получавшего аллопуринол и фебуксостат. Обнаружено, что 22 (21,8%) из этих пациентов ранее имели кожные НР на аллопуринол, и только у 2 (9%) из них после перевода на фебуксостат зарегистрированы повторные эпизоды поражения кожи. Впервые возникшая незначительно выраженная кожная НР отмечена в 2,5% наблюдений при переходе с аллопуринола на фебуксостат. Авторы пришли к выводу, что риск кожных НР при приеме фебуксостата умеренно повышен, если ранее они отмечались при использовании аллопуринола. Необходимо указать, что ограниченные нетяжелые кожные НР на аллопуринол встречаются часто, однако не требуют госпитализации и исчезают после отмены препарата.

Тяжелые кожные НР с системными проявлениями, среди которых наиболее известны токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), связаны с высоким риском смертельных исходов. По данным тайваньского национального регистра, их 526 случаев кожных НР 487 приходилось на аллопуринол и 39 – на фебуксостат (частота 15,37 и 3,48 на 1000 пациентов-лет соответственно). Прием аллопуринола ассоциировался с более высоким риском возникновения всех кожных НР (ОР=5,55): для легкого течения ОР составил 1,86, для тяжелого – 16,75 и фатального – 16,18 [36,41]. Фебуксостат, в отличие от аллопуринола, элиминируется из организма не только с мочой, >45% его метаболитов выводятся через кишечник, что позволяет назначать препарат при ХБП [37]. В ретроспективном сравнительном исследовании эффективности аллопуринола и фебуксостата и их влияния на функцию почек у пациентов с ХБП

и ГУ было подтверждено преимущество фебуксостата по таким параметрам, как снижение уровня МК в сыворотке крови ($5,7 \pm 1,0$ против $7,1 \pm 1,2$; $p < 0,001$) и нефропротективное действие. Фебуксостат значительно снижал риск прогрессирования ХПН на 74,3% (OR=0,257, $p=0,036$), в то время как эффект аллопуринола оказался статистически незначимым [38]. Сходные данные, подтверждающие способность фебуксостата оказывать более выраженный нефропротективный эффект и уменьшать риск прогрессирования ХПН, получены и в других исследованиях [39], в том числе у пациентов с ХБП IV–V стадии [40]. Кроме того, у больных, находящихся на гемодиализе, снижение уровня МК в сыворотке крови на фоне его приема сопровождалось улучшением эндотелиальной функции, а также процессов перекисного окисления [41,36].

Заключение

Таким образом, необходима оптимизация стратегии немедикаментозной и лекарственной терапии подагры – одного из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов. Применение УСТ при данном заболевании высокоэффективно как в отношении улучшения качества жизни, так и профилактики осложнений, однако ее польза при бессимптомной ГУ остается предметом дискуссий. Атаки подагрического артрита и инициация УСТ требуют обязательного применения противовоспалительной терапии, при этом у пациентов с сопутствующими ССЗ предпочтение отдается колхицину, оказывающему доказанное вазопротекторное действие. Эффективность и безопасность, а также нефропротективные свойства фебуксостата свидетельствуют о возможности его применения у пациентов с подагрическим артритом на фоне ХБП. Результаты исследования FAST позволяют рассматривать фебуксостат в качестве препарата выбора у пациентов с сопутствующими ССЗ.

1. Подагра. Клинические рекомендации, 2018 [Gout. Clinical recommendations, 2018]. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/251_1

2. Smith E, Hoy D, Cross M, et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Aug;73(8):1470-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204647
3. Elfishawi MM, Zleik N, Kvirgic Z, et al. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-Based Study Over 20 Years. *J Rheumatol.* 2018 Apr;45(4):574-9. doi:10.3899/jrheum.170806
4. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распростра- ненность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медици- ны.* 2018;46(1):32-9.
[Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2018;46(1):32-9. (In Russ.)].
5. Zhu Y, Bhavik J, Pandya BJ, et al. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007- 2008. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3136- 41. doi: 10.1002/art.30520
6. Li Q, Li X, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a sys- tematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open.* 2019; 9:e026677. doi:10.1136/ bmjopen-2018- 026677
7. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continu- ing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr; 74(4):661-7. doi: 10.1136/annrheumdis- 2013-204463. Epub 2014 Jan 15.
8. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommenda- tions for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):31-8. doi: 10.1136/ annrheumdis-2019-215315. Epub 2019 Jun 5.
9. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based rec- ommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):29-42.doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
10. Ni Q, Lu X, Chen C, et al. Risk factors for the development of hyperuricemia. *Medicine(Baltimore).*2019Oct;98(42):e17597.doi: 10.1097/MD.0000000000017597.

11. Konta T, Ichikawa K, Kawasaki R, et al. Association between serum uric acid levels and mortality: a nationwide community- based cohort study. *Sci Rep.* 2020 Apr 8; 10(1):6066. doi: 10.1038/s41598-020-63134-0
12. Efstathiadou A, Gill D, McGrane F, et al. Genetically Determined Uric Acid and the Risk of Cardiovascular and Neurovascular Diseases: A Mendelian Randomization Study of Outcomes Investigated in Randomized Trials. *J Am Heart Assoc.* 2019 Sep 3;8(17):e012738. doi: 10.1161/JAHA.119.012738.
Epub 2019 Aug 23.
13. Chazova IE, Zhernakova JV, Kisliak OA, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension.* 2019;4(16):8-21. doi: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
14. Yokose C, Lu N, Xie H, et al. Heart disease and the risk of allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a general population-based cohort study. *CMAJ.* 2019 Sep 30;191(39):E1070-E1077. doi: 10.1503/ cmaj.190339

TABLE OF CONTENTS / ОГЛАВЛЕНИЯ / MUNDARIJA

№	The subject of the article / Тема статьи / Maqola mavzusi	Page / Страница / Sahifa
1	9-10 YOSHLI KURASHCHI BOLALARDA TEZKOR SIFATLARINI XARAKATLI O'YINLAR YORDAMIDA SHAKLLANTIRISH TEXNOLOGIYALARI	2
2	ПОЧЕМУ РЕБЕНОК ПЛОХО ЧИТАЕТ-ДИСЛЕКСИЯ	6
3	LAVANDA O'SIMLIGINING FOYDALI XUSUSIYATLARI	11
4	GUAVA O'SIMLIGINING TIBBIYOTDA VA FARMOSEVTIKADA ISHLATILISHI.	14
5	OQQURAY O'SIMLIGINING FOYDALI XUSUSIYATLARI.	20
6	ZA'FARON O'SIMLIGINING DORIVOR XUSUSIYATLARI	23
7	CAUSES AND FACTORS OF VIRTUALITY THAT IS DEEPENING IN THE LIFE OF YOUTH TODAY	27
8	DASTUR VA PYTHON DASTURLASH TILINI O'RGATISH	34
9	MAQOLLAR – LINGVOMADANIY AXBOROT TASHUVCHI TIL BELGISI	37
10	АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА: ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ СООТНОШЕНИЯ	58
11	СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА РАЗВИТИЯ ПОДАГРЫ	72
12	DARS JARAYONIDA RIVOJLANTIRUVCHI TA'LIMNING AYRIM METOD VA USULLARIDAN FOYDALANISH	84
13	BOSHLANG'ICH SINIF O'QUVCHILARIDA ONA TILI DARSIDA QO'LLANILADIGAN DIDAKTIK O'YINLAR	89