



Опыт Применения Генно-Инженерных Биологических Препаратов При Лечении Ревматоидного Артрита

Мирзаева Гулчехра Пайзуллаевна

Ташкентская медицинская академия

Аннотация: Ревматоидный артрит — широко распространенное и потенциально опасное заболевание. Недавнее достижение в лечении ревматоидного артрита — применение биологических препаратов, блокирующих медиаторы воспаления, играющих важную роль в патогенезе заболевания. Эти биологические препараты представлены антителами к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α): инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт; а также антителами к CD20 — антигену В-лимфоцитов (ритуксимаб) и препаратом «Абата цепт», блокирующим активацию Т-клеток в процессе иммунного ответа. Другие биологические препараты включают антитела к интерлейкину-6 (тоцилизумаб), а также антитела к интерферону- γ . В статье описаны эф - фективность и побочные действия биологических препаратов в лечении больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, биологические препараты.

Термин «**биологические препараты**» применяется по отношению к лекарственным средствам, производимым с использованием биотехнологий и осуществляющим целенаправленное («точечное», «таргетное» от англ. «target» мишень) блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, а также другим биологически активным молекулам.

Сегодня врачам-ревматологам доступно 9 биологических препаратов для лечения РА:

- ✓ 5 блокаторов ФНО α : *инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб;*
- ✓ модулятор Т-клеточной костимуляции, воздействует на CD80, CD86, CD28: *абатацепт;*
- ✓ блокатор рецепторов интерлейкина-1: *анакинра;*
- ✓ блокатор рецепторов интерлейкина-6: *тоцилизумаб;*
- ✓ В-клеточный агент, воздействует на CD20 (В-лимфоциты): *ритуксимаб.*

Для биологических препаратов характерны выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение деструкции суставов. Эти признаки позволяют относить биологические препараты к группе БПВП. В то же время особенностью группы является быстрое (нередко в течение нескольких дней) развитие яркого улучшения, что объединяет биологическую терапию с методами интенсивной терапии [1]. Характерной чертой биологических препаратов является потенцирование эффекта в сочетании с БПВП, в первую очередь с метотрексатом. В связи с высокой эффективностью при РА, в том числе у резистентных к обычной терапии пациентов, в

настоящее время биологическая терапия выдвинулась на второе по значимости место (после БПВП) в лечении этого заболевания (табл. 1).

В то же время биологические препараты отличаются весьма высокой стоимостью, заставляющей привлекать фармакоэкономические механизмы для обоснования целесообразности их применения на основании анализа соотношения затраты/эффективность. Их назначение ограничивается строго определяемыми показаниями и противопоказаниями, а также требует тщательного мониторинга эффективности и переносимости в ходе терапии биологическими агентами, а также после ее окончания [2, 5].

Одной из наиболее важных молекул-мишеней служит ФНО α , который имеет множество провоспалительных биологических эффектов и способствует персистенции воспалительного процесса в синовиальной оболочке, деструкции хряща и костной ткани за счет прямого действия на синовиальные фибробласты, хондроциты и остеокласты [35]. Именно поэтому первыми созданными биологическими средствами для лечения РА стали **ингибиторы ФНО α** , и сегодня они являются наиболее широко применяемыми биологическими препаратами в мире [4].

Одним из знаковых исследований, посвященных комбинированной терапии блокаторами ФНО α и метотрексатом, стало исследование SWEFOT (Swedish Pharmacotherapy Trial). Пациенты с РА, которые после 4 мес. терапии метотрексатом не достигли индекса активности заболевания < 3,2 по шкале DAS28 (Disease Activity Score), были рандомизированы на 2 группы: одна группа в добавление к метотрексату получала сульфасалазин (2000 мг/день) и гидроксихлорохин (400 мг/день), другая группа – инфликсимаб (3 мг/кг). Через 2 года в группе биологической терапии отмечено достоверно меньшее рентгенологическое прогрессирование РА по шкале эрозий, шкале Van der Heijde-Sharp и при измерении ширины суставной щели. Был сделан вывод о необходимости раннего добавления биологических препаратов к метотрексату у пациентов с ранним артритом в случае недостаточного ответа на монотерапию метотрексатом [39].

При назначении терапии биологическими препаратами большое значение имеет удержание длительности эффекта, а также своевременное назначение терапии для максимального предупреждения структурного разрушения суставов и инвалидности. Исследования, проведенные с использованием адалимумаба, дали ответы на эти вопросы.

Два долгосрочных трайла – DE019 и PREMIER – определили наиболее «благоприятное окно» для назначения биологической терапии и показали преимущества раннего назначения адалимумаба как у пациентов с ранним РА, так и при 5-летнем предыдущем лечении. Эти два исследования продемонстрировали, что пациенты с РА средней тяжести при назначении комбинированной терапии метотрексатом и адалимумабом имеют достоверно большую вероятность улучшения физических функций независимо от длительности РА (2 года или 5 лет). Однако при тяжелом течении РА преимущества имели пациенты с ранним выявлением РА и ранним назначением комбинированной терапии. Через 1 год в исследовании DE019 > 60% пациентов со среднетяжелым течением артрита достигли нормального популяционного уровня физической активности по шкале HAQ по сравнению с 34% пациентов с тяжелым течением РА. И это отличие сохранялось в течение 5-летнего периода наблюдения. В исследовании PREMIER 70% пациентов со среднетяжелым течением РА и 61% с тяжелым РА достигли нормального функционирования через 1 год. Таким образом, для предупреждения необратимых изменений и сохранения адекватной физической активности, особенно у пациентов с тяжелым РА, необходимо раннее назначение биологической терапии [38]. Относительно длительности применения биологической терапии также проведено немало исследований. В одном из последних изучали поддержание клинической эффективности при применении адалимумаба и метотрексата в течение более 8 лет [20]. Через 8 лет комбинированной терапии 60% пациентов достигли ремиссии РА (индекс по DAS28 < 2,6) и у 55% отмечена остановка прогрессирования

болезни по рентгенологическим данным. Произошло также значительное улучшение физических функций.

На последнем Конгрессе Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR), проходившем в мае 2011 года в Лондоне, были доложены результаты еще одного исследования – OPTIMA (Optimizing Treatment in Rheumatoid Arthritis), которые презентовали результаты 78-недельного лечения пациентов с применением метотрексата и адалимумаба. В ходе исследования оценивали состояние пациентов с РА на 78 неделе терапии при условии достижения низкого индекса по DAS28 на 26 неделе терапии. Результаты продемонстрировали, что 44% пациентов, получавших комбинированную терапию (адалимумаб + метотрексат), достигли низкой активности болезни через 26 недель, и только 24% достигли низкой активности при монотерапии метотрексатом. Пациенты, которые продолжили лечение адалимумабом и метотрексатом, на 78 неделе достигли хороших клинических, рентгенологических и функциональных показателей. Так, 77% достигли ремиссии по критериям ACR 70 (снижение выраженности симптомов на 70% по критериям Американской коллегии ревматологии [American College of Rheumatology]), 86% – по значению индекса DAS28 ($\leq 2,6$) и 89% не имели рентгенологической прогрессии. Интересно, что большинство пациентов, которые приостановили лечение адалимумабом и остались на монотерапии метотрексатом, также продемонстрировали хорошие результаты на 78 неделе: 65 и 66% достигли ремиссии по критериям ACR 70 и DAS28 $\leq 2,6$, а у 81% отмечено отсутствие рентгенологической прогрессии. Именно это исследование стало знаковым и широко обсуждаемым на прошедшем Конгрессе ревматологов. Во-первых, начальная терапия метотрексатом и адалимумабом способна гарантировать достижение с высокой вероятностью контроля над болезнью и сохранение этого эффекта в течение длительного времени. Во-вторых, стала возможной отмена биологической терапии после 26 недель лечения и достижения низкой активности с поддержанием полученных результатов на монотерапии метотрексатом еще в течение 52 недель. И хотя у пациентов, получавших непрерывную комбинированную терапию метотрексатом и адалимумабом, можно достичь значительно лучших результатов и большего контроля над болезнью, монотерапия метотрексатом является менее дорогостоящим вариантом лечения. Такие результаты позволяют отменить дорогостоящие биологические препараты через определенный период после достижения ремиссии или низкой активности при условии продолжения терапии метотрексатом. Это позволяет охватить лечением, направленным на достижение ремиссии, большую часть пациентов с РА, которые отказываются от терапии биологическими агентами из-за ограничений финансовых возможностей.

Важность раннего применения биологической терапии при РА подчеркнута еще в одном исследовании – TEAR (The Treatment of Early Aggressive RA). Указывается, что оптимальные терапевтические стратегии не установлены для больных с ранним агрессивным течением РА.

Двухгодичное рандомизированное двойное слепое исследование позволило сравнить эффективность 4 стратегий лечения:

1. метотрексат + этанерцепт с одновременным началом;
2. тройная терапия метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин с одновременным началом;
3. переход от монотерапии метотрексатом к комбинации метотрексат + этанерцепт;
4. переход от монотерапии метотрексатом к тройной терапии БПВП.

Это исследование не установило отличий по индексу DAS28 между группами через 48 и 102 недели лечения. Однако пациенты с одновременным началом комбинированной терапии более вероятно достигли ответов по критериям ACR 20/50/70 через 6 месяцев терапии, чем в группе ступенчатой терапии; но через 2 года не было отличий между выбранными стратегиями. Авторы заключают, что в случае раннего РА наиболее оптимальной и рациональной стратегией

будет назначение монотерапии метотрексатом с последующим назначением, при необходимости, либо этанерцепта, либо сульфасалазина/гидроксихлорохина [26].

Эффективность биологической терапии продемонстрирована в крупных рандомизированных клинических испытаниях, где их противоревматическая активность сравнивалась с плацебо или с «золотым» стандартом БПВП – метотрексатом. Однако есть несколько крупных рандомизированных исследований, в которых непосредственно сравнивались биологические агенты. Именно такие исследования представляют особую ценность, поскольку высокая стоимость препаратов, различные пути введения, разные профили безопасности, достаточно высокий риск потенциальных осложнений всегда вызывают сомнения у практикующих врачей в правильности выбора биологических препаратов. Знания о преимуществах того или иного лекарственного средства будут способствовать быстрому принятию верных решений.

Недавний анализ датской базы биологической терапии позволил сравнить 3 ингибитора ФНО α – *адалимумаб*, *этанерцепт* и *инфликсимаб* – относительно влияния на такие показатели, как ответ по критерию ACR 70, динамику индекса DAS28, CDAI (клинический индекс активности болезни), а также приверженность пациентов к лечению [16]. В исследование было отобрано 2326 пациентов с РА, получавших ранее терапию БПВП, но не получавших лечение биологическими препаратами. Через 6 мес. ответ на лечение по критериям ACR 70, а также динамика индексов DAS28 и CDAI была достоверно лучшей в группе пациентов, принимавших адалимумаб – 19, 26 и 15% соответственно. Вторую позицию занял этанерцепт – 17, 21 и 10% соответственно, инфликсимаб продемонстрировал более скромные достижения – 11, 17 и 8%. Приверженность к лечению через 48 мес. терапии была наиболее высокой для этанерцепта, вторую позицию занял адалимумаб, наименьшая приверженность к лечению наблюдалась при использовании инфликсимаба.

В то же время практика показывает, что использование даже такой мощной схемы терапии, как комбинация полной дозы метотрексата и антагониста ФНО α , не всегда позволяет удовлетворительно контролировать активность РА. Существует также немало больных с непереносимостью блокаторов ФНО α [1]. На сегодняшний день считается, что гетерогенность течения РА проявляется существованием ФНО-независимых механизмов воспаления, которые преобладают у некоторых пациентов и формируют патогенетическую основу неэффективности или резистентности к анти-ФНО α терапии [5].

Судя по данным национальных регистров биологических препаратов [17], первичная или вторичная неэффективность либо непереносимость ингибиторов ФНО α заставляла менять схему лечения у 20-30% больных, которым их назначали [29]. Появление препаратов с новым механизмом действия, не связанным с блокадой ФНО α , значительно расширило терапевтические возможности при РА, особенно в случае недостаточного ответа на анти-ФНО α терапию. Среди новых мишеней для лечебных воздействий – ИЛ-6, ИЛ-1 и другие цитокины, а также ассоциированные с клеткой структуры, включая молекулы, экспрессируемые на Т- и В-клетках [32]. Некоторые из этих мишеней расположены в патогенетической цепи ниже ФНО α , другие – выше, в т. ч. разрабатываются возможности влияния на события, ведущие к гиперпродукции ФНО α . Сегодня панель **альтернативных биологических препаратов** представлена тоцилизумабом, ритуксимабом, абатацептом и анакинрой.

Ритуксимаб применяется в гематологии с 1997 г. для лечения неходжкинских лимфом, в 2006 г. он был зарегистрирован для лечения РА. Известно, что основной механизм действия ритуксимаба при РА связан с деплецией (истощением) субпопуляции В-лимфоцитов, несущих на поверхности клетки антиген CD20 (CD20+ В-клетки) [7].

Клиническая эффективность ритуксимаба у больных с неэффективностью как синтетических БПВП, так и ингибиторов ФНО α подтверждена в многочисленных исследованиях, включая такие крупные, как DANCER и REFLEX, и в длительных открытых исследованиях [12, 13, 19]. В упомянутых рандомизированных клинических испытаниях ответ на лечение по критериям

ACR составил [25]: ACR 20 – от 51 до 54%, ACR 50 – от 27 до 34%, ACR 70 – от 12 до 20%. Тем не менее, эффективность ритуксимаба была выше при использовании его у пациентов после первой неудачи с использованием анти-ФНО α препарата, чем при переходе на ритуксимаб после смены двух или трех блокаторов ФНО α [22].

Старт лечения с комбинации ритуксимаба и метотрексата при раннем РА значительно улучшает ответ на лечение и прогноз, а также тормозит суставную деструкцию. 30% пациентов с РА на такой комбинации достигли ремиссии в течение 1 года, 18% достигли улучшения по критерию ACR 70 через 6 мес. и у 64% остановлено прогрессирование рентгенологических изменений при артрите [36].

Существуют исследования, помогающие обосновать подходы к прогнозированию эффекта ритуксимаба. По-видимому, препарат наиболее активен у группы больных РА [11], для которых наиболее важны В-лимфоцит-зависимые механизмы иммунного воспаления (аналогично тому, как резистентность к ингибиторам ФНО α может говорить о наличии особой категории пациентов с преобладанием ФНО α -независимого воспаления [7]). Одним из методов прогнозирования эффективности ритуксимаба может быть иммуногистохимический анализ [37], иммунофенотипирование В-лимфоцитов [31], с помощью которого были выявлены определенные различия между субтипами В-клеток у больных РА с разной выраженностью ответа на терапию.

В связи с накоплением результатов исследований и практических данных о применении ритуксимаба встает закономерный вопрос: почему бы не применять данный препарат наряду с ингибиторами ФНО α в качестве биологического препарата первого ряда? В недавно опубликованной работе D. McGonagle et al. [23] сообщили об успешном использовании в клинической практике ритуксимаба у 39 больных РА в качестве первого биологического препарата. В исследование включали пациентов, у которых БПВП были недостаточно эффективны и которым невозможно было по тем или иным причинам назначить лечение ингибиторами ФНО α . К 12 месяцу наблюдения ответ на лечение ритуксимабом был отмечен у 76,7% больных, что позволило сделать вывод о хорошем эффекте одного курса применения этого препарата в качестве первого средства биологической терапии. В то же время очевидно, что опыт лечения РА ритуксимабом существенно меньше, чем опыт применения ингибиторов ФНО α .

Еще одним перспективным направлением биологической терапии является использование препаратов с направленным действием на Т-клетки – селективной модуляцией костимуляции Т-лимфоцитов. Первым и единственным представителем этого класса препаратов является *абатацепт*. Он подавляет патологическую активацию Т-лимфоцитов, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе, и тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов путем уменьшения секреции воспалительных цитокинов активированными синовиальными макрофагами, а также путем торможения активации клонированных клеток, продуцирующих аутоантитела (например, ревматоидные факторы).

При исследовании абатацепта в крупных международных трайлах установлено, что добавление его к терапии БПВП в случае неадекватного ответа на анти-ФНО α препарат у пациентов с РА демонстрирует значительно больший эффект, чем плацебо. Через 6 месяцев в группе абатацепта ответ по критериям ACR 20/50/70 составил 50,4, 20,3 и 10,2% соответственно, превосходя значительно группу плацебо (19,5, 3,08 и 1,5% соответственно) [15]. Это улучшение стойко поддерживалось в течение 2 лет терапии абатацептом.

Терапия абатацептом была эффективной в течение 5 лет, что подтверждают результаты исследования AIM (Abatacept in Inadequate Responders to MTX). После отмены ингибиторов ФНО α вследствие недостаточной эффективности и перехода на комбинацию абатацепта и метотрексата пациентов достигли клинической ремиссии, отсутствие рентгенологического

прогрессирования и нормализации физических функций; данный эффект удерживался в течение 5 лет [42].

Среди новых мишеней для лечебных воздействий при РА – интерлейкин-6. *Тоцилизумаб* – первый представитель нового класса инновационных препаратов, обладающих принципиально новым механизмом действия. Тоцилизумаб является гуманизированным моноклональным антителом к рецептору ИЛ-6, подавляющим активность этого важного для развития воспалительного процесса фактора. Новый механизм действия приводит к снижению активности воспалительных процессов в суставах, а также к снижению интенсивности системных проявлений РА.

Тоцилизумаб продемонстрировал превосходство над существующим стандартом терапии (метотрексат): после 6 мес. приема препарата наблюдается более значительное снижение выраженности симптомов заболевания (припухлость и болезненность суставов) у пациентов, страдающих РА. Более того, при использовании тоцилизумаба примерно в 3 раза больше пациентов (по сравнению с метотрексатом) достигли ремиссии (по критериям DAS28 < 2,6) – основной цели терапии этого пока неизлечимого заболевания. Этот результат чрезвычайно важен, поскольку РА является длительным инвалидизирующим заболеванием, и существующие лекарственные средства дают лишь небольшую надежду на выздоровление [6].

Исследование AMBITION было предпринято для оценки эффективности и безопасности тоцилизумаба (в дозе 8 мг/кг) по сравнению с метотрексатом у пациентов с активным РА. Исследование показало, что при лечении тоцилизумабом значительно больше пациентов достигли критериев эффективности ACR 20 после 24 недели лечения, чем при использовании метотрексата (70 против 53%). Другие биологические препараты не демонстрируют преимуществ по сравнению с метотрексатом по этому важному клиническому параметру. Кроме того, при лечении тоцилизумабом в режиме монотерапии ремиссия достигалась примерно в 3 раза чаще (34% против 12% случаев), чем у пациентов, получавших только метотрексат [18].

Эти результаты делают тоцилизумаб первым и единственным биологическим препаратом, превосходящим по эффективности метотрексат. Такой исход лечения чрезвычайно важен, поскольку РА является продолжительным инвалидизирующим заболеванием и существующие в настоящее время лекарственные средства дают лишь небольшую надежду на достижение ремиссии или излечение – по существу, срочно необходимы новые варианты терапии этого заболевания.

В мета-анализе Кокрановской базы косвенно сравнивались преимущества и безопасность 6 биологических препаратов – *абатацепта, адалимумаба, анакинры, этанерцепта, инфликсимаба и ритуксимаба* [33]. Более современные *голимумаб, цертолизумаб и тоцилизумаб* не были включены в этот мета-анализ, хотя и получили одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (FDA). В мета-анализ были включены все исследования по биологической терапии при РА, имеющиеся в Кокрановской библиотеке и выполненные в соответствии с требованиями. Преимущества терапии оценивалось по критериям ACR 50 в оценке пациента и врача, безопасность – по количеству сообщений об отмене препаратов вследствие развития побочных реакций. Результаты продемонстрировали, что препарат анакинра был менее эффективен, чем другие биологические агенты, хотя статистически достоверные отличия установлены только по сравнению с адалимумабом и этанерцептом. Наибольшее количество побочных эффектов зарегистрировано у пациентов, которые получали инфликсимаб и анакинру.

Таким образом, спектр препаратов для активного подавления РА обогатился новыми высокоэффективными фармакологическими агентами, которые изменили представление о сущности этого заболевания, позволили эффективно контролировать отдельные его проявления (симптоматический эффект) и рентгенологическое прогрессирование, а также существенно

изменили его течение и возможный прогноз. В заключение следует отметить, что имеющийся в настоящее время арсенал медикаментозных и немедикаментозных методов лечения достаточно широк и для большинства больных вполне достаточен, чтобы добиться приемлемого уровня контроля над течением РА. Главное – своевременно и в полном объеме воспользоваться этим арсеналом [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2017. 456 с.
2. Smolen J, Landeve R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs; 2017 Jun;76(6):960-977.
3. Чичасова НВ, Каневская МЗ, Имаметдинова ГР и др. Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии базисными противовоспалительными препаратами. Научно-практическая ревматология. 2010;48(3)
4. Чичасова НВ. Возможности достижения максимального эффекта при контролируемом лечении ревматоидного артрита в реальной практике. Лечащий врач. 2015;(7):29-33.
5. Жаббаров, А. А., Бувамухамедова, Н. Т., & Мирзаева, Г. Ф. (2021). ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ИБС НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ ЭКСТРАКТА РАСТОРОПШИ. *Интернаука*, (4-1), 34-36.
6. Buvamukhamedova, N. T., Jabbarov, O. O., Mirzayeva, G. F., & Madazimova, D. K. (2021). PROSPECTS OF RIVAROXABAN USE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, 1(11), 496-502.
7. Ибрагимова, Ю. Х., Ахмедов, Х. С., Рахимова, М. Э., & Мирзаева, Г. П. (2015). ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИБС У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ. In *Особенности формирования здорового образа жизни: факторы и условия* (pp. 113-115).
8. Jumanazarov, S., Jabbarov, O., Umarova, Z., Tursunova, L., & Mirzayeva, G. (2022). Factors affecting platelet hemostasis and resistance to curantil in patients with chronic kidney disease.
9. Мирзаева, Г. П., Жаббаров, О. О., Аликулов, И. Т., Бувамухамедова, Н. Т., & Рахматов, А. М. (2022). Особенности течения подагрического поражения почек у больных с ожирением.
10. Mirzayeva, G. P., Jabbarov, O. O., & Buvamukhamedova, N. T. (2022). FEATURES OF THE COURSE OF GOUTY KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH OBESITY. *Евразийский журнал медицинских и естественных наук*, 2(13), 159-161.
11. Khayotjonovna, M. D., Ataxanova, J. A., & Otabekovna, N. N. (2020). Disorders of kidney function in patients with covid-19. *ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal*, 10(11), 178-183.
12. Назарова, Н., & Жаббаров, О. (2022). ЛЮПУС НЕФРИТ РИВОЖЛАНИШИДА TGFB1 ГЕНИНИНГ АҲАМИЯТИ.
13. Аvezов, Д. К., Турсунова, Л. Д., Назарова, Н. О., & Хайитов, Х. А. (2021). КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С COVID-19. *Интернаука*, (20-2), 15-16.

14. Назарова, Н. О., Жаббаров, А. А., & Мадазимова, Д. Х. (2020). ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ. In *Современная патология: опыт, проблемы, перспективы* (pp. 432-437).
15. Nazarova, N., & Jabbarov, A. (2020). STUDY OF KIDNEY DAMAGE SIGNIFICANCE OF APOL1 G1/G2 and HAS2 GENE POLYMORPHISM IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE UZBEK NATION. *Материалы конференций МЦНД*, 54-55.