

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2023 №5

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
**AXBOROTNOMASI**



**В Е С Т Н И К**  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

Султанова М.Х., Рустамов Р.Ш., Матчанов С.Х., Самадова Д.У. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ЕЕ СТРУКТУРА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ	Sultanova M.Kh., Rustamov R.Sh., Matchanov S.Kh., Samadova D.U. CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ITS STRUCTURE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	96
Халметова Ф.И., Ахмедов Х.С., Абдурахимова Л.А. РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ТЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА	Khalmetova F.I., Axmedov Kh.S., Abduraximova L.A. THE ROLE OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN VARIOUS CLINICAL FORMS OF REACTIVE ARTHRITIS	100
Нажмутдинова Д.К., Мирахмедова Х.Т., Худайбергенова Д.Х., Адитя Куш ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ	Najmutdinova D.K., Mirahmedova H.T., Khudaybergenova D.Kh., Aditya Kush TO STUDY THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES COMPLICATED BY POLYNEUROPATHY	103
Мирахмедова Х.Т., Эгамова С.Ш., Аликулов И.Т., Махкамова М.Н. РОЛЬ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ТЕЧЕНИИ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ	Mirahmedova X.T., Egamova S.S., Alikulov I.T., Makhkamova M.N. THE ROLE OF HEMATOLOGICAL INDICATORS IN THE ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF THE COURSE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	107
Эшмурзаева А.А., Сибиркина М.В. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ	Eshmurzaeva A.A., Sibirkina M.V. FEATURES OF CLINICAL AND HEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS	110

## ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

## HELPING A PRACTITIONER

Abduazizova N.X., Nabiyeva D.A., Rizamuxamedova M.Z., Matchanov S.X., Ziyayeva F.K., Aliyeva K.K., Ergashev Sh.B. OSTEOARTROZDA XONDROPROTEKTORLAR SAMARADORLIGI VA BEMORLAR HAYOT SIFATI	Abduazizova N.X., Nabieva D.A., Rizamuxamedova M.Z., Matchanov S.X., Ziyaeva F.K., Alieva K.K., Ergashev Sh.B. EFFECTIVENESS OF CHONDROPROTECTORS IN OSTEOAR-THRITIS AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS	116
Абдурахманова Н.М.-Б., Ахмедов Х.С., Рихсиева Л.М. ПОКАЗАТЕЛИ МАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТИ ПРИ АКСИАЛЬНОМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	Abdurahmanova N.M.-B., Akhmedov Kh.S., Rixsiyeva L.M. INDICATORS OF MARKERS OF BONE REMODELING IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY	120
Agzamova G.S., Pulatova Sh.B., Jo'raboyeva G.B. REVMATOID ARTRITLI BEMORLARDA BUYRAK ZARARLANISHIDA FIBROZ MARKYORLARINING ANAMIYATI	Agzamova G.S., Pulatova SH.B., Juraboyeva G.B. THE VALUE OF FIBROSIS MARKERS IN KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS	125
Бердиева Д.У., Ризамухамедова М.З., Алиева К.К., Бабакулиева А.Я., Қурбонова Ш.Р. ПОЛИАНГИИТЛИ ГРАНУЛЕМАТОЗЛИ БЕМОЛЛАРНИ ДАВОЛАШДА ТАРГЕТ ТЕРАПИЯНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ	Berdieva D.U., Rizamukhamedova M.Z., Alieva K.K., Babakulieva A.Ya., Qurbonova Sh.R. EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TARGETED THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS	130

## ПОЛИАНГИИТЛИ ГРАНУЛЕМАТОЗЛИ БЕМОЛЛАРНИ ДАВОЛАШДА ТАРГЕТ ТЕРАПИЯНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Бердиева Д.У., Ризамухамедова М.З., Алиева К.К., Бабакулиева А.Я., Курбонова Ш.Р.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

Бердиева Д.У., Ризамухамедова М.З., Алиева К.К., Бабакулиева А.Я., Курбанова Ш.Р.

## EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TARGETED THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

Berdieva D.U., Rizamukhamedova M.Z., Alieva K.K., Babakulieva A.Ya., Qurbonova Sh.R.

Тошкент тиббиёт академияси

Сўнги йилларда Европа мамлакатлари ва АҚШ мутахассисларини бирлаштирган EULAR, ERA-EDTA, Европа васкулитларни ўрганиш жамияти (European Vasculitis Society), Британия ревматология жамияти, Британия ревматологлар ассоциацияси томонидан ПАГни даволашга бағишланган тавсиялари мавжуд. Клиник кўринишларнинг хилма-хиллиги ва прогнознинг оғирлиги туфайли ПАГ билан оғриган беморларни олиб бориш ва даволаш тактикасини танлаш ҳар доим қийин.

ПАГни ўз вақтида ташхислаш зарурати агрессив терапияни эрта бошлаш зарурати билан белгиланади. Терапиянинг асосий мақсади тўлиқ ремиссияга эришиш учун касаллик асосидаги иммунопатологик реакцияларни бостириш ҳисобланади. Ушбу мақолада полиангиитли гранулематозни даволашда таргет терапиянинг самарадорлиги баҳоланганлигига гувоҳ бўлишимиз мумкин.

**Калит сўзлар:** полиангиитли гранулематоз, даволаш.

В последние годы EULAR, Европейское общество васкулитов, Британское общество ревматологов, Британская ассоциация ревматологов рекомендовали лечение гранулематоза с полиангиитом (ГПА). Из-за разнообразия клинических проявлений и тяжести прогноза выбор тактики лечения больных ГПА всегда затруднен.

Необходимость своевременной диагностики ГПА определяется необходимостью раннего начала агрессивной терапии. Основная цель терапии – подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания, для достижения полной ремиссии. В данной статье мы можем оценить эффективность таргетной терапии при лечении гранулематоза с полиангиитом.

**Ключевые слова:** гранулематоз с полиангиитом, лечение.

Сўнги ўн йилликларда ПАГ терапиясининг мақсадларида беморларнинг ҳаётини сақлаб қолишдан тортиб, "мақсадга эришиш" (Treat to target) даволашнинг замонавий концепциясига мувофиқ сезиларли ўзгаришлар рўй берди. Бу эса ПАГнинг барқарор ремиссияси, даволашни ноҳўя таъсирларини камайтириш, коморбид патологияни назорат қилиш ва юқори ҳаёт сифатига эришишга имкон беради [1]. ПАГ терапиясининг потенциал мақсадларини кенгайтириш асосан инновацион даволаш стратегияларининг пайдо бўлиши туфайли мумкин бўлди. ПАГ кечиши ва асоратларини эрта аниқлаш, шу билан бирга, касалликнинг клиник, биокимёвий ва иммунологик кўринишлари ўртасида муҳим боғланишлар мавжудлигини баҳолаш, самарали даволаш усуллари таҳлил қилиш ва муқобиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади [3]. Дунёнинг турли мамлакатларида ўтказилаётган кўпгина илмий изланишларга қарамасдан ПАГни ташхислаш ва даволаш, касалликнинг асоратлари ва оқибатларини башоратлаш тамойилларини ишлаб чиқиш, салбий оқибатларининг маркёрларини аниқлаш долзарб муаммолигича қолмоқда.

**Мақсад:** полиангиитли гранулематозли бемор-

ларни даволашда таргет терапиянинг самарадорлиги баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари:** Тадқиқотнинг объекти сифатида 2018-2022 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг ревматология, кардиоревматология бўлимларида стационар шароитда даволанган ва артрологик ИАДК бўлимида амбулатор шароитда кузатилиб даволанган 60 нафар ПАГ билан оғриган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг қон зардоби, рентгенологик ва ультратовуш текшириш усуллари, ҳамда касаллик фаоллиги (BVAS) даражасини аниқлаш ва васкулитнинг шикастланиш индексини (VDI) аниқлаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник сўровнома, лаборатор таҳлиллар, иммунологик (АНЦА), бурун-ҳалқумдан бактериологик экма олиш, BVAS ва VDI кўрсаткичлари, инструментал (бурун ёндош бўшлиқлари ва ўпка МСКТ, рентгенологик текшириш) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Индукцион терапия сифатида барча 60 бемор-

лар глюкокортикоидлар, шу жумладан ҳаддан ташқари юқори дозаларда («пульс» терапияси) 49 (81,6%) беморлар қабул қилдилар. Оғиз орқали глюкокортикоидларнинг ўртача бошланғич дозаси преднизолон учун суткасига 30 мг ни ташкил этди. Глюкокортикоидлар цитостатик воситалар ёки ген-инженер биологик дорилар, хусусан ритуксимаб билан биргаликда қўлланилди. Ўтказилаётган дори терапияси билан биргаликда 11 (18,3%) беморларда плазмаферез қўлланилди.

I гуруҳ (маҳаллий) (n=29) ва II гуруҳ (тарқоқ) (n=31) ПАГ билан оғриган беморларда даволаш натижаларини солиштирдик. I гуруҳда ремиссияни индукция қилиш учун барча беморлар юқори дозаларда глюкокортикостероидлар (шу жумладан васкулитнинг ўта юқори фаоллиги пайтида вена ичига пульс терапияси шаклида) қабул қилдилар, улар ҳар 2-4 ҳафта 800-1600 мг дозада вена ичига пульс терапияси сеанслари шаклида циклофосфамид билан бирга қўлланилди.

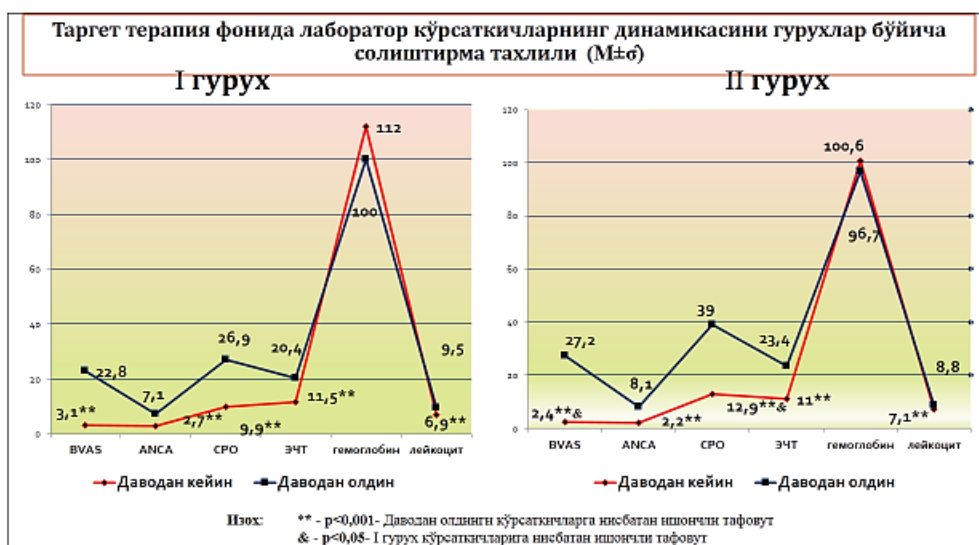
II гуруҳда ҳам ремиссияни индукция қилиш учун барча беморлар ритуксимаб билан биргаликда глюкокортикостероидларни юқори дозаларда қабул қилдилар (шу жумладан васкулитнинг ўта юқори фаоллиги пайтида вена ичига пульс тера-

пияси шаклида). Ритуксимаб вена ичига инфузия шаклида 1000 мг дозада, жами камида иккита инфузия билан буюрилган (стандарт умумий дозаси 2000 мг). Ритуксимаб инфузиялари билан бир вақтда 120 мг дозада преднизолон инфузиялари бажарилди. Назорат текширувлари кейинчалик ҳар 3 ойда ўтказилди.

Клиник баҳолаш учун BVAS ва VDI индекслари қўлланилди, улар клиник синовларда якуний нуқтани баҳолаш ва даволашнинг асосий мақсади "мақсадга эришиш" (Treat to target) учун фойдаланилади. BVAS ва VDI ни аниқлаштириш учун беморларнинг тизимли объектив ва инструментал текширувлар ўтказилди, шу жумладан бурун ёндош бўшлиқлари, орбита ва кўкрак қафаси органлари МСКТ си ўтказилди. Керакли лаборатория кўрсаткичлари рўйхатига умумий қон ва сийдик тахлили, суткалик протеинурия, мунтазам биокимёвий кўрсаткичлар ва қон зардобдаги оқсил фракцияларини аниқлаш, СРО, АНЦА киритилди.

**Натижалар:** Иккала гуруҳда даволаш курсидан 3 ой ўтгач, васкулит фаоллиги, ЭЧТ, С-реактив оқсил ва АНЦА титри кўрсаткичларининг пасайиши кузатилди (1-расм).

1-расм.



ПАГ нинг клиник фаоллигининг пасайиши лаборатория фаоллиги пасайиш билан намоён бўлди. РФ, СРО, ANCA, BVAS, Мочевина, ЭЧТ, сийдикдаги

оқсил таҳлиллари натижаларига кўра беморларнинг икки гуруҳида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланди (1 ва 2-жадвал).

1-жадвал.

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ (M±σ)		P
	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	
РФ	11,7±3,71	8±0,74	<0,0005
СРО	26,9±1,48	9,85±1,48	<0,0005
ANCA	8,09±2,97	2,16±0,74	<0,0005
BVAS	27,2±10,38	2,4±1,48	<0,0005
VDI	0,9±1,48	1,08±1,48	0,241
Мочевина	6,63±0,59	7,42±0,52	0,889
Креатинин	65,9±22,98	70,67±13,34	0,879
КФТ	99,75±5,93	99,4±2,97	0,839

Гемоглобин	96,65±15,57	100,6±3,71	<0,0005
ЭЧТ	20,4±5,19	11,5±2,22	<0,0005
Сийдикда эритроцитлар	6,25±5,19	2,65±2,97	0,689
Сийдикда оқсил	0,05±0,05	0,03±0	<0,0005

2-жадвал

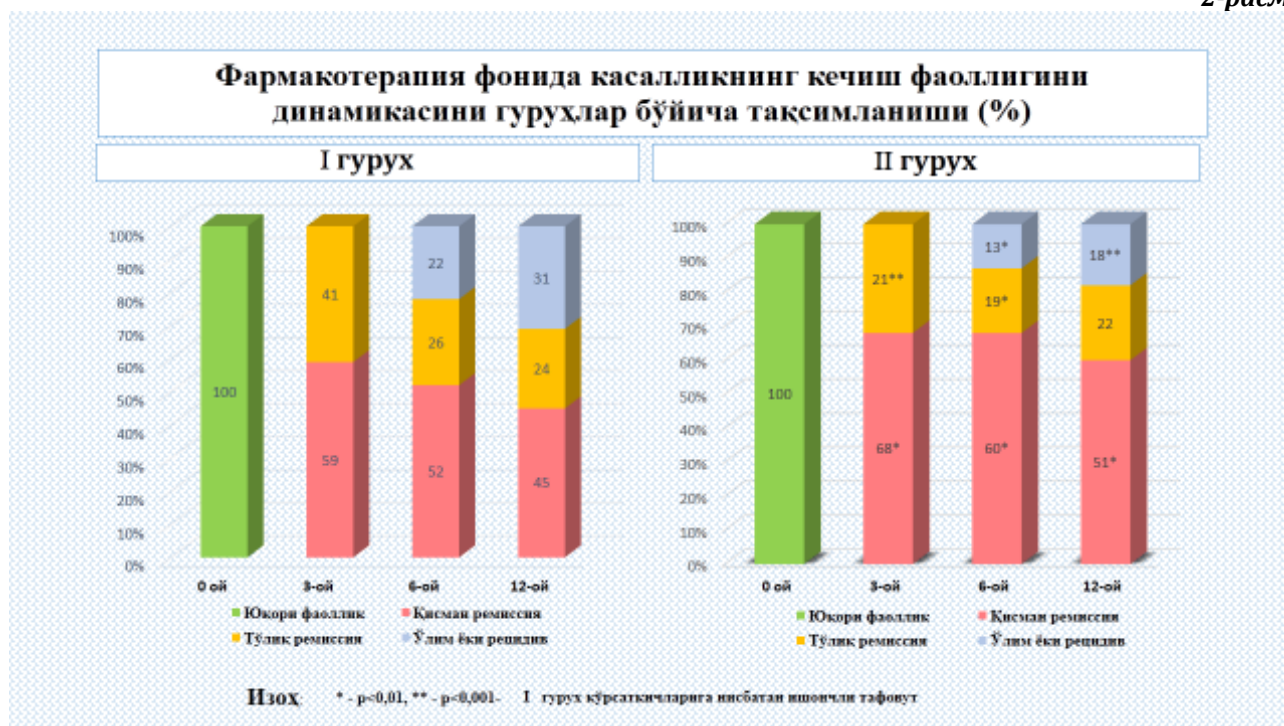
Кўрсаткичлар	2- гуруҳ (M±σ)		P
	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	
	РФ	10,15±4,45	
СРО	39,58±11,86	12,93±2,97	<0,0005
ANCA	6,65±6,35	2,44±1,91	<0,0005
BVAS	22,85±4,45	3,08±2,97	<0,0005
VDI	0,6±0	0,48±0	0,233
Мочевина	6,9±1,33	6,93±0,89	0,003
Креатинин	73,71±10,3	73,45±9,64	0,052
КФТ	93,4±11,12	93,25±5,93	0,737
Гемоглобин	95,55±21,5	105,43±17,79	0,095
ЭЧТ	23,18±5,93	11,1±2,97	<0,0005
Сийдикда эритроцитлар	4,65±1,48	2±0	0,975
Сийдикда оқсил	0,05±0,02	0,04±0	0,011

Помощь практическому врачу

Аксарият ҳолларда АНЦА РТМ нинг биринчи курсидан сўнг қон зардобиди аниқланмади ва бутун кейинги кузатув даврида йўқ эди. Биринчи курсдан сўнг тезда қон зардобидаги СРО даражаси тез ва доимий пасайиш кузатилди. РТМ томонидан ремиссия индукциясидан кейин ПАГ рецидивла-

рида СРО нинг сезиларли ўсиши бўлмади. Шу билан бирга, ЭЧТ РТМ нинг биринчи курсидан кўп ўтмай статистик жиҳатдан сезиларли даражада камайди, аммо кейин кўтарилди. СРО, ЭЧТ ва АНЦА динамикасини таҳлил қилиш ПАГ рецидив предиктори сифатида баҳоланмади (2-расм).

2-расм.



1 чи гуруҳда 3 ойдан кейин 59% (17) тўлиқ ремиссия, 41% (10) ҳолатда - касалликнинг қисман ремиссияси кузатилди. 6 ойдан кейин 22% яъни 6 бемордан 4 беморда дастлаб эришилган ремиссия беқарор бўлиб чиқди ва васкулитнинг қайталаниши кузатилди, 2 та беморда инфекцион асо-

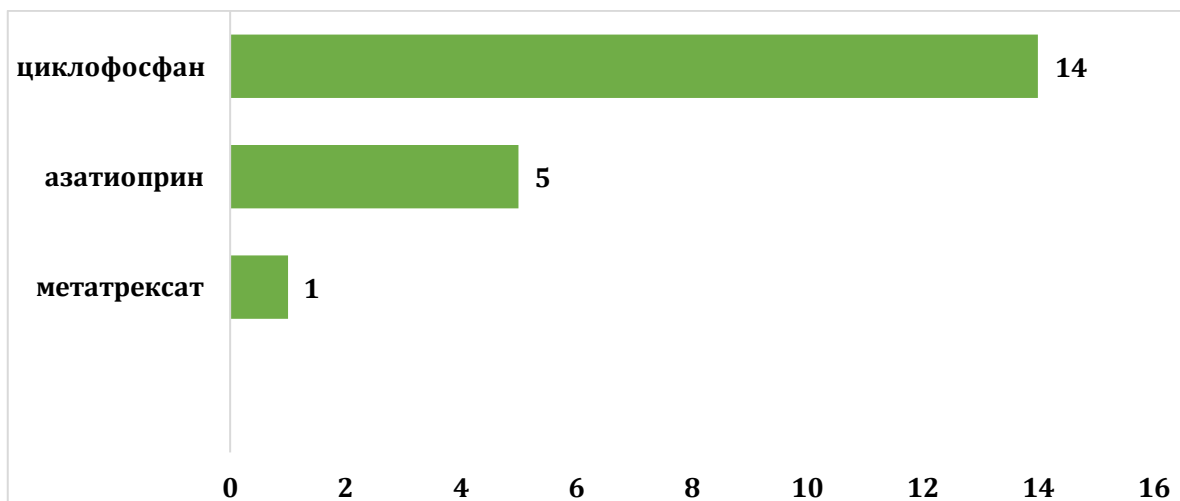
ратлар туфайли ўлим билан якунланди; 12 ойдан кейин 31% (9) бемордан 6 беморда дастлаб эришилган ремиссия беқарор бўлиб чиқди ва васкулитнинг қайталаниши ривожланди, 3 беморда инфекцион асоратлар кузатилди;

2 чи гуруҳда 3 ойдан кейин барча беморларнинг

аҳволи яхшилангани қайд этилди: яъни 68% (21) тўлиқ ремиссия, 32% (10) ҳолатда - касалликнинг қисман ремиссияси кузатилди. 6 ойдан кейин 13% (4) беморда дастлаб эришилган ремиссия беқарор бўлиб чиқди ва васкулитнинг оғир қайталаниши ривожланди, битта беморда ўлим билан якунланди; учта беморга икки ҳафталик интервал билан 1000 мг дан схема бўйича ритуксимабнинг такрорий курслари ўтказилди, бу яна глюкокорти-

коидлар дозасини оширмасдан тўлиқ ремиссияга эришишга имкон берди. Шу сабабли биз беморларга ҳар 6 ойда қайталаниш кузатилмаса ҳам ритуксимабни 500-1000 мгни тавсия қилдик.

Ритуксимаб билан даволанишни бошлаш пайтида барча беморлар комбинирланган иммуносупрессив терапияни қабул қилишган. Ритуксимабни буюриш вақтида цитостатик дорилар 3-расмда кўрсатилган.



**3-расм. Ритуксимабни буюриш вақтида цитостатик дорилар қабул қилаётган беморларнинг сони**

Даволаниш натижасида кўпчилик беморларда стероид қарамликни бартараф этишга эришилди. Шундай қилиб, агар ритуксимаб буюришдан олдин глюкокортикоидларнинг ўртача дозаси суткасига 40 мг ни ташкил этган бўлса ( $38,2 \pm 22,4$  мг/суткасига), кейинчалик эса 15 беморларда (75%) ўтказилган даволаниш курсидан сўнг уни камида 5 мг га камайтиришга эришилди — бошқа иммуносупрессив дориларни ишлатмасдан (фарқлар статистик ишончли,  $p < 0.01$ )

Сўнгги ўн йилликларда ПАГ терапиясининг мақсадларида беморларнинг ҳаётини сақлаб қолишдан тортиб, "мақсадга эришиш" (Treat to target) даволашнинг замонавий концепциясига мувофиқ сезиларли ўзгаришлар рўй берди [5]. Бу эса ПАГнинг барқарор ремиссияси, даволашни ноҳўя таъсирларини камайтириш, коморбид патологияни назорат қилиш ва юқори ҳаёт сифатига эришишга имкон беради. ПАГ терапиясининг потенциал мақсадларини кенгайтириш асосан инновацион даволаш стратегияларининг пайдо бўлиши туфайли мумкин бўлди.

ПАГни ўз вақтида ташҳислаш зарурати агрессив терапияни эрта бошлаш зарурати билан белгиланади. Терапиянинг асосий мақсади тўлиқ ремиссияга эришиш учун касаллик асосидаги иммунопатологик реакцияларни бостиришдир. Даволаш уч босқичга бўлинади: ремиссияни индукция қилиш (агрессив терапиянинг қисқа курси), ремиссияни ушлаб туриш (иммуносупрессантлар билан узок

муддатли терапия), қайталанишни даволаш [9,10].

Умумий қабул қилинган индукция схемаси глюкокортикостероидлар (ГКС), циклофосфан (ЦФ) ва бошқа цитостатикларнинг юқори дозаларини буюришни ўз ичига олади [6].

ПАГ ни даволашда ГКС циклофосфамид билан биргаликда вена ичига пулс терапия шаклида юбориш 15 мг/кг ҳар 2 ҳафтада 1-3 марта, кейин ҳар 3 ҳафтада ёки ичишга 2 мг/кг/ суткасига (200 мг /кг дан кўп бўлмаган ҳолда) 3-12 ой давомида буюрилади. ГКС юқори дозалари (қунига 1 мг/кг, қунига 80 мг дан кўп бўлмаган) қабул қилинади, преднизолоннинг дозаси 12 ҳафталик даволанишдан кейин аста-секин 7,5-10 мг гача камади [7]. Қон зардобиди креатинин ортганда ёки кекса беморларда ЦФнинг паст дозалари қўлланилади.

ЦФ билан даволаш давомийлиги ўртача 6 ойни ташкил қилади, чунки узок муддатли фойдаланиш ноҳўя таъсирларнинг юқори частотаси билан боғлиқ, биринчи навбатда инфекцион, ЦФнинг умумий кумулятив дозаси 25 г дан ошмаслиги керак. ЦФ дан фойдаланиш, шубҳасиз, омон қолишнинг сезиларли даражада ошишига ёрдам беради, узок муддатли кузатувлар натижаларига кўра, беморларнинг беш йиллик омон қолиш даражаси 82% га етади [9].

Шу билан бирга, беморларнинг тахминан 10% стандарт ЦФ терапиясига рефрактер [10], даволанишнинг дастлабки икки йилида ўлим даражаси анча юқори (15-20%), буйрак шикастланиши

бўлган беморларнинг 20 фоизда гемодиализ талаб қиладиган СБЕ терминал босқичи ривожланади. Бундан ташқари, бошқа цитостатиклар ва ГКС лар билан терапияси пайтида беморларнинг 35-65 фоизда рецидив ривожланади, бу ҳатто ЦФ нинг юқори кумулятив дозаларида ҳам мумкин. Шундай қилиб, S. Рагноух ва бошқалар [1] маълумотларига кўра, ЦФ билан стандарт даволаш фониди, ПАГда кучайиш хавфи мос равишда 64% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, циклофосфамидни амалиётга жорий этиш ПАГ билан касалланган беморларнинг кўпчилигида ремиссияга эришиш имкониятини берди, аммо самарали ва хавфсиз терапия учун кейинги изланишларни тўхтатиш учун асос бўлмади. Бу ПАГ терапиясининг стратегик мақсадини ўзгартиришга олиб келди – ножўя таъсирлар (биринчи навбатда инфекция) сонининг камайиши билан тўлиқ барқарор ремиссияга эришиш. 2007 йилда ПАГ прогнозини сезиларли даражада яхшилайдиган янги даволаш усуллари ўрганиш ва амалга ошириш учун, EULAR клиник тадқиқотлар устувор йўналишлар рўйхатига киритилган [2].

2001 йилдан CD20+-лимфоцитларнинг депляциясини келтириб чиқарадиган ритуксимаб АНЦА билан боғлиқ васкулитларнинг индукцион ва ушлаб турувчи терапияси учун самарадорлигини кўрсатади [3]. Дастлабки натижалар, асосан ЦФ га нисбатан рефрактер ёки қарши кўрсатмалар бўлган ПАГ билан оғриган беморларида олинган [4].

ПАГ да РТМ нинг юқори самарадорлиги ва нисбий хавфсизлигини кўрсатган иккита халқаро рандомизирланган клиник текширувлар (РКТ) натижаларини олгандан сўнг, тизимли текширувлар маълумотларини [5] ҳисобга олган ҳолда, РТМ ЦФ билан бирга ПАГ индукцион терапияси учун биринчи қатордаги дорилар қаторига киритилган [6].

2016 йилда нашр этилган АНЦА билан боғлиқ васкулитларни даволаш бўйича Европа антиревматик лигасининг (EULAR) тавсиялари ритуксимабни нафақат циклофосфамидга резистентлик мавжудлигида, балки биринчи даражали дори сифатида ҳам қўллаш мумкинлигини кўрсатди [7]. ПАГ ремиссиясини индукцияси учун РТМ ЦФ дан кам эмаслиги кўрсатилган [8], касалликнинг рецидивиди ва узоқ муддатли натижаларда устун бўлиш потенциалига эга [10].

Циклофосфамидга рефрактер, васкулитнинг қайталанувчи кечишида ритуксимаб ҳафтасига 375 мг/ м<sup>2</sup> 4 ҳафта давомида ёки 1000 мг икки марта 2 ҳафта оралиғида буюрилади. РТМ билан даволашда ҳам ГКС кунига 1 мг / кг дозада (кунига 80 мг дан кўп бўлмаган) тавсия қилинади, преднизолоннинг дозаси 12 ҳафталик даволанишдан сўнг аста-секин 7,5-10 мг гача камаяди. РТМ нинг биринчи курси давомида даволаш самарасини тезлаштириш учун вена ичига ГКС нинг юқори дозаларини юбориш мумкин. ЦФ ва РТМ нинг комбинациясидан қочиш керак, аммо касалликнинг оғир

ҳолатларида ва терапевтик таъсирни тезлаштириш учун стандарт дозада РТМ ва ЦФ комбинацияси бир ёки бир неча ой давомида қўлланилади. РТМ даволаш кўпинча азатиоприн (АЗА) ёки микофенолмофетил (ММФ) билан бирлаштирилади [8].

EULAR/ERA-EDTA мутахассислари ҳаётий аъзолар иштирокисиз рецидивланувчи ПАГ учун метатрексат (МТ) ёки ММФ [2] билан биргаликда ГКС ни тавсия қилади. МТ ҳафтасига 20-25 мг дозада буйрак зарарланиши белгилари бўлмаганда самарали бўлиши мумкин, масалан, ЛОР аъзоларининг деструктив бўлмаган зарарланиши (ҳид билиш бузилмаган ёки карлик бўлмаган ҳолда), ўпка паренхимасида деструкция ва қон туфлаш белгиларисиз тугунлар, ярали бўлмаган теридаги ўзгаришлар, шунингдек, ЦФ ёки РТМ дан фойдаланиш учун қарши кўрсатмалар мавжуд бўлганда ёки имкониятининг йўқлиги [3].

Шу билан бирга, шуни таъкидлаш керакки, рандомизирланган клиник текширув маълумотларига кўра, 18 ой давомида оғир буйрак шикастланиши бўлмаган ПАГ билан оғриган беморларнинг қиёсий кузатувида, ЦФ билан даволаш натижасида рецидивларсиз давр узоқроқ, яшовчанлик МТ гуруҳига қараганда юқори эди [6].

ПАГ да ММФ самарадорлиги РКТ натижалари билан тасдиқланади, унга кўра ММФ бирламчи ремиссия индукцияси бўйича ЦФ дан кам эмас, шу жумладан буйраклар зарарланган беморларда [2]. ММФ дастлаб кунига 1 г дозада буюрилади, кейин дозаси кунига 2 г гача оширилади. Яқинда нашр этилган икки йиллик кузатув натижаларига кўра, ПАГ билан оғриган беморларда, асосан, енгил буйрак касаллиги (креатинин <500 мкмол) бўлган беморларда ММФ билан индукцион терапиясининг самарадорлиги ЦФ билан солиштирилганда НТ ММФ тайинланганида камроқ эди [31]. ММФ нинг ренопротектив хусусиятлари аниқланганлиги сабабли, у буйраклар зарарланган беморларни даволашда маълум афзалликларга эга бўлиши мумкин [7].

Плазмафарез (ПАФ) оғир буйрак етишмовчилиги (қон креатинини > 500 мкмол/л), аллотрансплантация ўтказган беморларда оғир трансплантант дисфункцияси ёки алвеоляр қон кетишида, ПАГ дебюти ёки рецидив ҳолатларида қўлланилади [4]. Буйракнинг оғир зарарланишида РКТ натижаларига кўра, стандарт патогенетик терапия ва ПАФ комбинацияси буйрак етишмовчилигини 12 ой ичида терминал босқичга ўтиш хавфини 24% гача камайтиради, аммо беморларнинг умумий яшовчанлигини яхшиламайди [9].

Ҳозирги вақтда ПАГ да антиагрегант ёки антикоагулянт терапиядан фойдаланиш бўйича муҳим тавсиялар мавжуд эмас [5].

Агар индукцион терапия ёрдамида клиник-лаборатор ремиссияга эришилса ≥ 2 йил - метилпреднизолон қуйидаги дорилардан бири билан суткасига 6-8 мг дозада буюрилади [8]:

1) ритуксимаб 1 г ҳар 4-6 ой (энг самарали ва қайталанишнинг олдини олади);

2) азатиоприн (суткасига 2 мг/кг), метотрексат (ҳафта сига 25-30 мг), лефлунамид (суткасига 20 мг).

Ушлаб турувчи терапия фонида бир йил давомида касалликнинг доимий ремиссияси бўлган беморларда аввал ГКС дозасини камайтириш, сўнгра иммуносупрессив терапияни камайтириш ёки бекор қилиш тавсия этилади [6].

Триметоприм/сулфаметоксазолни (кунига икки марта 800/160 мг) қўшимча киритиш ПАГ рецидив хавфини камайтириши мумкинлиги қайд этилган [3], триметоприм/сулфаметоксазол монотерапияси ремиссияни сақлаб қолиш учун ишлатилмайди. Юқори нафас йўллари зарарланганда ва *Staphylococcus aureus* мавжуд бўлган беморларга топик антибиотиклар (мупиноцил) буюрилади. Бундан ташқари, *Pneumocystis jirovecii* инфекциясининг олдини олиш учун триметоприм/сулфаметоксазол ҳар куни 800/160 мг ёки кунига 400/80 мг узоқ муддатда берилди [6].

ПАГнинг рецидив хавфи узоқ муддатда сақланиб қолганлиги сабабли, ремиссияга эришгандан сўнг, британиялик мутахассисларнинг тавсиясига кўра, беморларнинг аҳолини мунтазам равишда кузатиб бориш керак, дастлаб 3 ойдан кейин, кейин ҳар 6 ойда, агар узоқ муддатли барқарор ремиссия сақланса ҳар йили [2].

ПАГ рецидивини даволашда, баъзида касалликнинг намён бўлган босқичларининг оғирроқ кечганда, индукцион даолашни қайта тиклашни талаб қилади. ПАГ дебютида бўлгани каби, ҳаётга хавф туғдирадиган ёки ҳаётга аъзоларга зарар етказадиган жиддий қайталаниш ҳолатларида, ГКС ни ЦФ ёки РТМ билан биргаликда қўлланилади [3].

ПАГнинг оғир бўлмаган рецидивлар учун кўп ҳолларда ГКС дозасини вақтинча ошириш самарали бўлиши мумкин, аммо кейинчалик рецидивлар одатда қайталангани, шунинг учун даволашни кучайтирганда, цитостатиклар ёки ген-инженер биологик препаратлар (ГИБП) афзалроқдир [1].

ЦФ томонидан ремиссия индукциясидан сўнг юқори фаолликка эга бўлган ПАГ нинг биринчи рецидиви бўлганда беморлар учун РТМ қўшилиши ЦФни қайта тиклашдан кўра самаралироқ ва иқтисодий жиҳатдан самаралироқ эканлиги ҳақида далиллар мавжуд. Циклофосфамиднинг юқори кумулятив дозаси бўлган беморларда ПАГ нинг рецидивми ҳам РТМ учун кўрсатма сифатида қабул қилинади. ЦФ ни юқори кумулятив дозаси қўлланилганда ёки ёндош инфекцияси бўлган беморларда РТМ ни буюриш имконияти РТМ ЦФ га қараганда яхшироқ хавфсизлик профилига эга деган фикрни акс эттиради. Баъзи ҳолларда РТМ қўшимча имтиёзларга эга бўлиши мумкин, масалан, репродуктив ёшдаги аёлларда [11].

Шундай қилиб, сўнгги йилларда ПАГ ни даволашда эришилган сезиларли ютуқларга қарамай, у ҳали ҳам қийин вазифа бўлиб қолмоқда ва ҳар бир аниқ ҳолатда индивидуал ечимни талаб қилади.

**Хулоса** ПАГнинг маҳаллий ва тарқоқ турларида

таргет даволашда циклофосфамид ва метилпреднизолон билан ўтказилган пульс терапия, касаллик фаоллиги ва BVAS кўрсаткичларининг пасайишига олиб келади. Стандарт терапияга рефрактер беморларда ритуксимабни қўллаш касалликнинг тўлиқ ёки қисман ремиссиясига эришиш ва шу билан биргаликда глюкокортикостероидларга бўлган эҳтиёжни ва улар таъсирида ривожланувчи ножўя ҳолатларни камайтириш имконини яратиб беради.

#### АДАБИЁТЛАР.

1. Бекетова ТВ. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Современная ревматология. 2019;13(1):19-25.
2. Буланов Н.М., Новиков П.И., Литвинова М.А., Моисеев С.В. Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям. Терапевтический архив. 2022. – №94(5). – С.704-708. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201503
3. Гордеев И.Г., Машукова Ю.М., Соболева В.Н., Романюкова К.В., Морозова Е.О. Клинический случай классического течения гранулематоза с полиангиитом с поздней диагностикой // Лечебное дело.-1.2019-стр. 100-104. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12096
4. Левина, Т. М., Романов М. Д., Киреева Е.М. Особенности диагностики и лечения гранулематоза Вегенера // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 1 (49). – С. 15-26. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-2.
5. Лопатина И.А., Моисеев С.В., Мезенцева М.В. Цитокиновый профиль у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). Обзор литературы // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. – №1(II). – С. 113-117.
6. Aripova N.A., Djurayeva E.R. Tizimli sklerodermiyada interleykin-4 klinik ahamiyati // Tibbiyotda yangi kun. – 2022. - № 12(50). – 18-24 б.
7. Chanouzas D., McGregor J.A.G., Nightingale P.et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 58
8. Djurayeva E.R., Normuradov A.D. Importance of coronavirus infection (covid-19) in the development of systemic vasculitis. *Advanced Performance Materials.* 2022; 2(1):7-12
9. He P., Hu J.P., Tian X.J., et al. Prevalence and risk factors of relapse in patients with ANCA-associated vasculitis receiving cyclophosphamide induction: a systematic review and meta-analysis of large observational studies. *Rheumatol Oxf Engl.* 2021; 60: 1067-1079
10. Robson J., Grayson P., Ponte C., et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.*



2022;81(3):315-20. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221795

11. Yates M. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis / M. Yates [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2016. — Vol. 75. — № 9. — P. 1583–1594.

**EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TARGETED THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**

Berdieva D.U., Rizamukhamedova M.Z., Alieva K.K., Babakulieva A.Ya., Qurbonova Sh.R.

*In recent years, EULAR, the European Vasculitis Society, the British Society of Rheumatology, the British Association of Rheumatology have recommended the treatment of granulomatosis with polyangiitis (GPA). Due to the variety of clinical manifestations and the severity of the prognosis, the choice of tactics for the treatment of patients with GPA is always difficult.*

*The need for timely diagnosis of GPA is determined by the need for early initiation of aggressive therapy. The main goal of therapy is to suppress the immunopathological reactions underlying the disease in order to achieve complete remission. In this article, we can evaluate the effectiveness of targeted therapy in the treatment of granulomatosis with polyangiitis.*

