## BOLALARDA GEN-INJENER BIOLOGIK TERAPIYASI FONIDA TIZIMLI BOSHLANUVCHI YUVENIL ARTRITNI KECHISH XUSUSIYATLARI

**Fayziyev Azamat Adilboyevich** – assistent
*Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti (Samarqand, O‘zbekiston)*

***Annotatsiya.*** *Respublika Iqtisoslashtirilgan Pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazida tizimli boshlanuvchi revmatoidli artrit bilan kasallangan 45 nafar 2 yoshdan 18 yoshgacha bo‘lgan bemor bolalar tekshirildi. Bemorlarning o‘rtacha yoshi 8,87±0,48 bo‘lib, ikkala guruhda ham erta maktab yoshidagi bemorlar ko‘pchilikni tashkil qildi. Har ikkala guruhda ham o‘g‘il bolalar soni (1-guruh 59,3%, 2-guruh 72,2%) guruhni asosiy qismini egalladi. Bugungi kunga qadar o'rnatilgan nashrlar tizimli yuvenil revmatoidli artrit uchun davolash taktikasini qayta ko'rib chiqish imkonini berdi. So'nggi o'n yillikda TBYRA asosiy immunobiologik preparatlarni qo'llash orqali patologiya rivojlanishining dastlabki bosqichlarida sitokinlar kaskadini bostirish zarurligi haqida katta dalillar bazasi yaratildi. Chunki ular turli xil ko'p a'zoli bo'g'imdan tashqari klinik ko‘rinishlarning spektrini keltirib chiqaradiganlardir. TBYRA bilan og'rigan bemorlarda terapiya samaradorligini oshirishning haqiqiy imkoniyati so'nggi 10-15 yil ichida paydo bo'ldi, ya'ni gen injener biologik preparatlardan (GEBP) foydalanish boshlanganidan buyon.*

***Kalit so‘zlar:*** *Tizimli boshlanuvchi yuvenil revmatoid artrit, gen-injener biologik terapiya (totsilizumab), CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire; 0–3) so’rovnomasi, remissiya.*

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**Файзиев Азамат Адилбоевич** – ассистент
*Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)*

***Аннотация.*** *В Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии было обследовано 45 детей в возрасте от 2 до 18 лет, больных системным начальным ревматоидным артритом. Средний возраст пациентов составил 8,87±0,48 лет, причем в обеих группах большинство составляли дети младшего школьного возраста. В обеих группах преобладали мальчики (в 1-й группе – 59,3%, во 2-й группе – 72,2%).*

*Установленные к настоящему времени закономерности позволили пересмотреть тактику лечения системного ЮИА. В последнее десятилетие создана большая доказательная база о необходимости при ЮИА подавления цитокинового каскада на самых ранних этапах развития патологии путем использования базисных иммунобиологических препаратов. Так как именно они вызывают спектр разнообразных полиорганных экстраартикулярных клинических проявлений. Реальная возможность повышения эффективности терапии у больных с ЮАсСН появилась в течение последних 10–15 лет, т.е. с момента начала применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).*

***Ключевые слова:*** *системный начальный ювенильный ревматоидный артрит, генно-инженерная биологическая терапия (тоцилизумаб), опросник CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire; 0–3), ремиссия.*

## FEATURES OF THE TREATMENT OF SYSTEMIC-ONSET JUVENILE ARTHRITIS IN CHILDREN ON THE BACKGROUND OF GENETIC ENGINEERING BIOLOGICAL THERAPY

**Fayziyev Azamat Adilboyevich** – assistant
*Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)*

***Annotation.*** *A total of 45 children aged 2 to 18 years with systemic-onset rheumatoid arthritis were examined at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics. The average age of the patients was 8.87±0.48 years, with the majority in both groups being early school-age children. Boys predominated in both groups (59.3% in the first group, 72.2% in the second group).*

*The established patterns have allowed us to reconsider the tactics of treating systemic JIA. In the last decade, a large evidence base has been created on the need for suppression of the cytokine cascade in JIA at the earliest stages of pathology development by using basic immunobiological drugs. Since they cause a spectrum of various polyorgan extra-articular clinical manifestations. A real opportunity to increase the effectiveness of therapy in patients with JIA has appeared over the past 10-15 years, i.e. since the beginning of the use of genetically engineered biological drugs (GEBD).*

***Key words:*** *systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, gene-engineered biological therapy (tocilizumab), CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire; 0–3), remission.*

**Dolzarbligi.** Tizimli boshlanuvchi yuvenil artrit (TBYA) – tashxislash hamda davolash borasida eng murakkab kasalliklardan biri bo'lib, bo'g'imlar destruktsiyasi va ichki a'zolar zararlanishi sababli 25-50% gacha erta nogironlik xavfi bilan tavsiflanadi (Каледа М.И., Никишина И.П., 2015; Валиева С.И., Глазырина А.А., 2019).

TBYRA diagnostikasi isitma yoki 2 hafta davomida oldingi isitma bilan kechadigan artrit mavjud bo'lganda, ikki yoki undan ortiq belgilar-vaqtinchalik, beqaror eritematoz toshmalar, serozit, umumiy limfadenopatiya, gepatomegaliya va yoki splenomegaliya bilan birgalikda belgilanadi. YRAning tizimli shaklida artikulyar sindromning xususiyatlari mavjud. Ko'pincha artikulyar sindrom ekstra-artikulyar ko'rinishlar bilan bir vaqtda paydo bo'ladi. Ammo kasallikning boshlanishida isitma, toshma, limfadenopatiya, gepatosplenomegaliya va poliserozitning ustunligi bilan artikulyar sindromning kechikishi mumkin. Klinik belgilarning xilma-xilligi ko'pincha YRAning tizimli shaklini tashxislash va to'g'ri davolash taktikasini tanlashda qiyinchiliklarga olib keladi. YRAning tizimli shaklini sepsis, yomon sifatli o'smalar va biriktiruvchi to'qimalarning diffuz kasalliklari bilan farqlash kerak. Tashxis va davolanishni kechiktirish jiddiy asoratlarni keltirib chiqarishi mumkin. Yaqin vaqtgacha artikulyar sindrom bo'lmaganida YRAning tizimli shakli boshlanishida an'anaviy immunosupressiv terapiya bilan birgalikda glyukokortikoidlar (GK) va tomir ichiga immunoglobulinlar qo'llanilgan. Ba'zi bemorlar bunday terapiyaga yaxshi javob berishadi va tizimli ko'rinishlar muvaffaqiyatli nazorat qilinadi. Biroq, YRAning tizimli shakli bo'lgan bemorlarning katta qismi an'anaviy dori-darmonlarning samarasizligini boshdan kechirmoqda, bu esa shifokorlarni ushbu kasallikni davolashning yangi usullarini izlashga undaydi.

Bugungi kunda bu muammoning yechimi genetik jihatdan yaratilgan biologik preparatlardir. Ushbu dorilar guruhining o'ziga xos xususiyati YRA patogenezida ma'lum omillarni tanlab zararsizlantirishdir. TNF-alfa ingibitorlari birinchi biologik dorilardan biridir, ammo xalqaro klinik tadqiqotlarga ko'ra, tizimli YRA bo'lgan bolalarda ushbu toifadagi dorilar har doim ham kerakli natijaga erisha olmaydi. Bu YRA ning tizimli va artikulyar shakllarini rivojlanishining turli patogenetik mexanizmlari bilan bog'liq. Hozirgi vaqtda tizimli shaklning rivojlanishi asosan IL-6 ning ortiqcha ishlab chiqarilishi bilan bog'liq deb qabul qilinadi. 2011 yilda interleykin-6 ta'sirini bloklaydigan tizimli YRAni davolash uchun birinchi dori tosilizumab (Aktemra) AQShda, Evropa Ittifoqi mamlakatlarida va Rossiyada ro'yxatga olingan. Bu tizimli YRAni davolash uchun tasdiqlangan yagona dori. Tosilizumab (Aktemra) immunoglobulinlarning IgG1 kichik sinfidan inson interleykin-6 retseptorlariga rekombinantlashtirilgan monoklonal antikordir.

TBYAli bemorlarni davolashda yallig'lanishga qarshi nosteroid va glyukokortikoid dori vositalarini qo'llanilishiga qaramay bo'g'imlarda destruktiv o'zgarishlarni zo'rayishi, ekstraartrikulyar belgilarni qaytalanishi va nogironlik darajasini kuchayishiga sabab bo'ladi (Kostik M. M., 2017; Horneff G., 2016; Berman M., 2021). Shu sababli, gen-injener biologik terapiyasi fonida tizimli boshlanuvchi yuvenil artritni kechish xususiyatlarini o'rganish dolzarb xisoblanadi.

**Tadqiqot maqsadi.** Bolalarda gen-injener biologik terapiyasi fonida tizimli boshlanuvchi yuvenil artritni kechish xususiyatlarini o'rganish.

**Material va tekshirish usullari.** Respublika Iqtisoslashtirilgan Pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazida tizimli boshlanuvchi revmatoidli artrit bilan kasallangan 45 nafar 2 yoshdan 18 yoshgacha bo'lgan bemor bolalar tekshirildi. Bemorlarning o'rtacha yoshi 8,87±0,48 bo'lib, ikkala guruhda ham erta maktab yoshidagi bemorlar ko'pchilikni tashkil qildi. Har ikkala guruhda ham o'g'il bolalar soni (1-guruh 59,3%, 2-guruh 72,2%) guruhni asosiy qismini egalladi.

Kasallik kechishini o'rganish maqsadida bemorlar 2 guruhga bo'lindi.1-asosiy guruh 27(60%) nafar bemor bolalar kompleks davoda gen injener biologik preparat (totselizumab)ni qabul qilgan, 2-taqqoslash guruhi 18(40%) nafar bemor esa kompleks davoda gen injener biologik preparat qabul qilmagan.

Bemor bolalar davodan oldingi davrda klinik-anamnestik, gemoglabin, leykosit, trombosit, s-reaktiv oqsil, laktatdegidrogenaza, instrumental tekshiruvlardan rentgenografiya, elektrokardiografiya, exokardiografiya, ultratovushli tekshiruv o'tkazildi. Bundan tashqari bemorlarni funktsional holatini va og'riq, diskomfort darajasini baxolash 30 banddan iborat bo'lgan CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire; 0–3) so'rovnomasi orkali o'tkazildi. Tekshiruv va so'rovnomalar davodan so'ng 3, 6, 9-oylarda o'tkazildi.

Statistik usullardan- IBM PC «Statistica 7,0», «BIOSTAT» programmalaridan foydalanildi.

**Natijalar.** Gen-injener biologik preparat (totsilizumab) 30 kg gacha bo'lgan bolalarga 12 mg/kg, 30 kg'dan yuqori bemorlarga 8mg/kg'dan tomir ichiga 1 soat mobaynida har 2-4 haftada bir marotaba yuborildi. O'rtacha kurslar soni 10 tani(8-10) tashkil qildi.

Natijada 9 oydan so'ng tizimli belgilar sezilarli kamayganligi kuzatildi.1-guruhdagi toshmalar 29,6%dan 3,7% ga, limfoadenopatriya 81,5%dan 7,4% ga,serozitlar 25,9%dan 0% gacha tushgan. 2-guruhda esa toshmalar 11,1%dan 5,6% ga, limfoadenopatriya 55,5%dan 33,3% ga,serozitlar 22,2% dan 1,1% ga tushgan.

**ТБЮА болаларда лаборатор кўрсаткичлар динамикаси**

| Кўрсатгичлар | 1 гурух | | | 2 гурух | | | P1 | P2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Давогача | 3 ой | 9 ой | Давогача | 3 ой | 9 ой | | |
| СРБ, мг/л | 49,9+8,1 | 31,1+6,8 | 25,2+6,1 *(<0,001) | 20,4+3,4 | 25,4+6,9 | 30,9+10,6 *(0,001) | <0,05 | <0,05 |
| СОЭ, мм/ч | 24,7+3,8 | 16,6+2,5 | 10,1+1,21 *(<0,001) | 20,7+3,84 | 19,0+3,9 | 19,06+3,8 *(>0,05) | <0,05 | <0,001 |
| Гемоглобин, г/л | 108,8+2,7 | 111,8+2,5 | 117,7+2,31 *(<0,001) | 105,0+3,7 | 106,6+4,9 | 111,6+3,5 *(<0,001) | <0,001 | <0,001 |
| Лейкоциты, тыс./мкл | 12,9+1,51 | 10,78+1,0 | 8,3+0,92 *(<0,001) | 10,1+1,3 | 11,9+ 1,6 | 10,3+1,1 *(>0,05) | <0,05 | <0,001 |
| Тромбоциты, тыс./мкл | 537,2+30,7 | 437,2+30,7 | 305,9+17,9 *(<0,001) | 446,6+31,9 | 425,6+59,2 | 419,5+40,3 *(<0,05) | >0,05 | <0,001 |
| ЛДГ (Ед/л) | 536,7+40,9 | 483,6+38,3 | 409,9+20,6 *(<0,001) | 421+50,9 | 462,8+43,6 | 471,3+54,2 *(<0,05) | >0,05 | <0,001 |

Изоҳ: *-даволашдан олдин ва 9 ойдан кейинги фарқларнинг ишончлилиги
P1 – даводан 3 ой кейинги даврда 1 ва 2 гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги
P2 – даводан 9 ой кейинги даврда 1 ва 2 гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги

Labarator ko‘rsatgichlar 1-guruhda SRO 49,9+8,1’dan 25,2+6,1 ga, ECHT 24,7+3,8’dan 10,1+1,21 ga, LDG 536,7+40,9’dan 409,9+20,6 ga o‘zgargan. 2-guruhda shu ko‘rsatgichlar SRO 20,4+3,4’dan 30,9+10,6 ga, ECHT 20,7+3,8’dan 19,06+3,8 ga, LDG 421+50,9’dan 471,3+54,2 ga o‘zgargan.

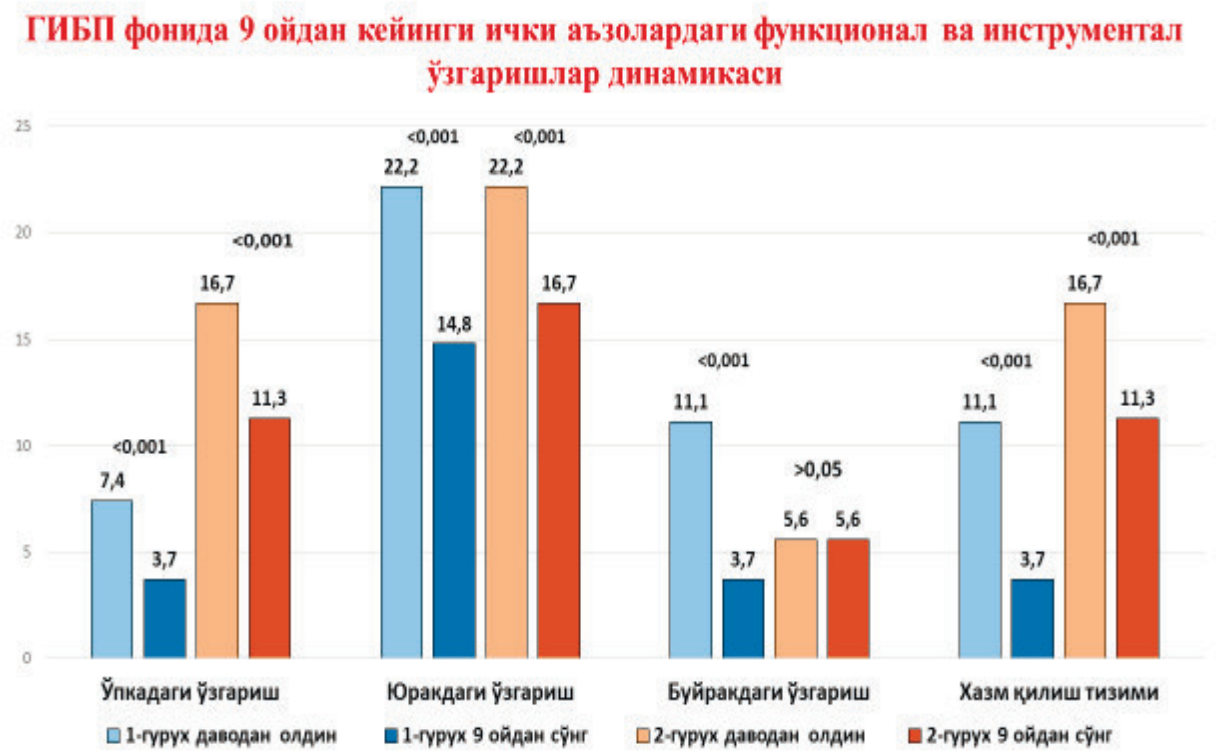
O‘rganilgan bo‘g‘imlarning rentgenologik belgilari zararlanish turidan qat’iy nazar o‘zgarishlar aniqlanib, faqat ularning paydo bo'lish vaqtida farqlar ko‘zga tashlandi. Har ikkala guruhdagi bemorlardagi bo‘imlarda zararlanish simmetrik edi. Ikkala guruhdagi bemorlarning asosiy qismida proksimal barmoq bo‘g‘imlari, bilak panja bo‘g‘imlari va bilak tirsak bo‘g‘imlarida simmetrik kasallikka xos belgolar kuzatildi.

Yuvenil artritning rentgenografik bosqichlariga ko'ra, bo'g'imlarda artrit belgilarining rivojlanishini aks ettiruvchi quyidagi o'zgarishlar aniqlandi: 1 bosqich - erta rentgenologik o'zgarishlarga mos keladi, yumshoq to'qimalarning periartikulyar qalinlashishi va qotib qolishi, periartikulyar osteoporoz va suyak to'qimalarining kistasimon kengayishi va alohida bo'g'inlar bo'shliqlarining torayishi bilan bir xil guruh guruhlarida aniqlandi. bemorlar soni (har biri 22,2%). Periartikulyar osteoporozning kuchayishi, kalta naysimon suyaklar va bilak suyaklari epifizalarida suyak to'qimalarining ko'p kistaga o'xshash kengayishining paydo bo'lishi, bo'g'imlarning ko'p torayishi, bo'g'imlardagi eroziv o'zgarishlar va suyaklarning engil marginal deformatsiyasi bilan ifodalanishi 1-guruh bemorlarning 51,9 foizida va 2-guruh bemorlarning 38% qismida qayd etildi. Ushbu bosqichda hali bo'g'imlarning o'rtacha yoki og'ir deformatsiyasi o'zgarishlari, chiqishlar, chala chiqishlar va suyak ankilozlari mavjud emas edi.

Ichki a’zolar instrumental tekshirilganda GIBP olgan bemorlarda ishonarli yaxshilanish kuztilgan. Bemor bolalarda bunday yaxshikanishni serozitlar foizida ham kuzatgan edik.

Jadas10 indeksi bo‘yicha TBYA aktivlik dinamikasi 1-guruhda 19,6 balldan 3,8 ballga, 2- guruhda esa 19,6 balldan 10,4 ballga tushgan.

C.Wallac remissiya kriteriyasi bo‘yicha tekshirilganda kasallikning noaktiv bisqichiga erishilgan bemorlar 1- guruhda 92,6%ni, 2-guruhda esa 72,2%ni tashkil qildi.




**Xulosa.** Davolash dinamikasida TBYAli bemorlarning 92,6% da terapiya boshlanganidan 9 oy o'tgach qonda gemoglobin kontsentratsiyasi, leykotsitlar, neytrofillar va trombotsitlar soni, qon zardobida SRO kontsentratsiyasining normallashishi kuzatildi, bu kasallikni noaktiv mezonlarlarga erishilganligidan dalolat berdi.

TBYAli bolalarda biologik terapiya fonida nafas olish, yurak-qon tomir va ovqat hazm qilish tizimlarining funktsional va instrumental buzilishlarining sezilarli regressiyasi kuzatiladi (p<0,01).

TBYAli bolalarda biologik terapiya fonida o'rtacha CHAQ ko'rsatkichi dinamikada 9 oydan keyin yaxshilandi. Minimal funktsional buzilishga to'g'ri keladi va 0,04 (0,01-0,37) ballni tashkil etdi.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксёнов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита. – 2021. №20 (3) – С.70–72.

2. Валиева С.И., Глазырина А.А., Кулешов Н.Н., Дзис М.С., Курбанова С.Х., Сологуб А.С., Возможна ли ремиссия при ювенильном идиопатическом артрите без применения генно-инженерных биологических препаратов. – 2019 - №13 (3) – С.45–50.

3. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатра / Под ред.— М.: ПедиатрЪ; 2016. — 144 с.

4. Мукушева З.С., Асылбекова М.К., Альбекова Ж.О., Садибекова Л.Д. 10-летный опыт применения биологической терапи пациентам с ювенильным идиопаимческим артритом. -2017.- № 3. - С.159-162

5. Сороцкая В.Н., Плахова А.О., Никитина Е.С., Вайсман Д.Ш. Структура системных проявлений у больных ревматоидным артритом. – 2019. - №57 (3) – С. 363-395.

6. Emery P, Sebba A, Huizinga TWJ. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. – 2013. – №72 (12) – P.1897-1904

7. Calvo I, Anton J, Lopez Robledillo JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. An Pediatr (Barc). -2016 Mar - №84(3) - P.177.

8. Малиевский В.А., Жуков С.С., Первушина Е.П., Нуриахметова А.Ж., Нургалиева Л.Р. Применение канакинумаба у пациента с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита с непереносимостью тоцилизумаба. 2019. Том 17 № 5 С. 228-230.

9. Абдрахманова, А.И. Применение физических упражнений в лечении ревматоидного артрита. Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 5.– С.67–72.

10. Авдеева А.С. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 4(53). — С. 385-390.

11. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом. Педиатрическая фармакология. – 2016 - №15(4)-С.390-4.

12. Алексеева Е.И., Ломакина О.Л. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2017.- Том 16. - №1.- С.18-19

13. Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., Бзарова Т.М. Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. – 2017. - №16 (2) – С.170–174.

14. Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Особенности поражения почек при системных заболеваниях соединительной ткани. – 2018.- №7 (4) – С.275-290.

15. Каледа М.И., Никишина И.П., Дечение системного варианта ювенильного идиопатического артрита с применением генно-инженерных иологических препаратов в клинической практике. – 2015. – С.116-124.

16. Костик М.М., Исупова Е.А., Чикова И.А. и др. Оценка эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного наблюдения. Современная ревматология. - 2017 - №11(4) - С. 30–39.