

**TIZIMLI SKLERODERMIYA BILAN BOG'LIQ O'PKA INTERSTITSIAL
KASALLIGI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA RITUKSIMAB
PREPARATINING SAMARADORLIGINI BAHOLASH****Solixov B.M****Miraxmedova X.T***Toshkent davlat tibbiyot universiteti,**Toshkent, O'zbekiston***Annotatsiya**

Maqsad: Tizimli sklerodermiya bilan bog'liq o'pka interstitsial kasalligida (TSD-O'IK) rituksimab preparatining bir yillik samaradorligini baholash. **Material va usullar:** Prospektiv tadqiqotga o'rtacha yoshi 49 ± 15 bo'lgan 20 nafar bemor jalb qilindi. Rituksimab 1 g dan, 6–8 oy oralig'ida takroran yuborildi. Ko'rsatkichlar davolashdan oldin va $13,5 \pm 1,7$ oy o'tib baholandi. **Natijalar:** Teri fibroz ko'rsatkichi ikki baravarga kamaydi. FVK $88 \pm 18,1\%$ dan $97,24 \pm 16,15\%$ gacha, DLCO $55,7 \pm 16,1\%$ dan $62,2 \pm 17,4\%$ gacha oshdi. CRP va anti-topoizomeraza I antititachalari pasaydi. KTda 45% bemorda “xiralangan shisha” belgisi kamaydi. Prednizolon dozasi qisqarishi va hayot sifati yaxshilanishi qayd etildi. **Xulosa:** Rituksimab TSD-O'IKda teri fibrozini kamaytiruvchi va o'pka funksiyalarini yaxshilovchi samarali hamda yaxshi muhosaba qilinadigan terapiya bo'lib, birinchi qator dori sifatida qo'llanilishi mumkin.

Tizimli skleroz (yoki tizimli sklerodermiya) – kam uchrovchi autoimmun kasallik bo'lib, mikroangiopatiya, immun tizimining buzilishi hamda teri va ichki a'zolarining progressiv fibrozi jarayonlari bilan tavsiflanadi. Kasallikning klinik ko'rinishi juda xilma-xil bo'lib, asosan teridagi o'zgarishlardan tortib to o'pka, yurak va buyraklarning hayot uchun xavfli shikastlanishlarigacha bo'lgan holatlarni o'z ichiga oladi. Kasallanish chastotasi har 1 million aholi uchun taxminan 150-300 holatni tashkil etib, asosan 30-55 yoshli ayollarda kuzatiladi [1].

TSD bilan kasallanish darajasi hududlarga qarab farqlanadi; ko'pincha uchta klinik shakllar: chegaralangan teri shakli, tarqalgan (diffuz) teri shakli va aralash (overlap) shakllar uchraydi. Bu fenotipik shakllar rivojlanish tezligi, ichki a'zolariga ta'siri va prognozi bilan bir-biridan farqlanadi: diffuz teri shakli tez rivojlanuvchi teri fibrozi va erta ichki a'zolar zararlanishi bilan bog'liq bo'lsa, chegaralangan teri shakli sekinroq kechadi, biroq bemorlarda o'pka arterial gipertenziyasiga nisbatan moyillik kuzatiladi [2].

Kasallik patogenezida uch komponentli modeli asosiy bo'lib qolmoqda: (1) birlamchi endotelial disfunktsiya va mikroangiopatiya, (2) o'ziga xos autoantitanachalar va yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar ishlab chiqarish bilan immunitet faollashuvi, (3) mezenximal hujayralarning faollashuvi va hujayradan tashqari matritsaning ortiqcha sintezi - fibroz. So'nggi tadqiqotlar murakkablik darajalarini oshirmoqda: epigenetik mexanizmlar, I va III turdagi interferonlarning ahamiyati, fibroblastlarning funksional xususiyatlari va yangi davolash usullarini ishlab chiqishda nishon bo'lgan hujayralararo signal uzatish yo'llari kabilar [3].

TSDning klassik namoyon bo'lishi - terining qalinlashishi va qattiqlashishi; fibroz darajasini miqdoriy baholash uchun mRTBT (modifikatsiyalangan Rodnan teri ball tizimi) qo'llaniladi. Diffuz teri shakli odatda yuqoriroq mRTBT ko'rsatkichiga ega bo'lib, tezroq rivojlanadi, chegaralangan teri shakli esa sekinroq rivojlanib, tarqalishi cheklangan holda kechadi. Bundan tashqari, terida qon tomir ko'rinishlari: Reyno fenomeni, trofik o'zgarishlar va barmoq yaralari tez-tez uchraydi [4].

TSDda interstitsial o'pka kasalligi (IO'K) o'limning asosiy sababi hisoblanadi. IO'Kning uchrashi va namoyon bo'lishi diffuz teri shaklida yuqoriroq, biroq ba'zan chegaralangan teri shaklida ham kuzatilishi mumkin. Zamonaviy tavsiyanomalarda kasallikning erta tashxisi (spirometriya, yuqori aniqlikdagi kompyuter tomografiya) va uning rivojlanishini muntazam kuzatib borish muhimligi ta'kidlanadi. TSD bilan bog'liq IO'Kni davolashda immunosuppressiv dori vositalari (masalan, mikofenolat mofetil, siklofosfamid) qo'llaniladi, shuningdek, yangi maqsadli yondashuvlar va antifibrotik dorilar sinovdan o'tkazilmoqda [5].

Hozirgi kunda TSD bilan bog'liq IO'Kni davolashda rituksimab preparatidan keng foydalanilmoqda. CD20-musbat B-limfotsitlarga qarshi monoklonal antitana bo'lgan rituksimab (RTX) o'pkaning interstitsial kasalligi bilan asoratlanuvchi tizimli sklerodermiyada (TSD bilan bog'liq IO'K) istiqbolli davolash usuli sifatida qaralmoqda. Fibroz va immunovaskulopatiya patogenezida B-hujayralar faollashuvining muhim rolini inobatga olgan holda, rituksimab qo'llanilishi yallig'lanish jarayoni faolligini pasaytirishi va fibrotik o'zgarishlar rivojlanishini sekinlashtirishi mumkin. Adabiyotlarda ochiq klinik tadqiqotlar, kogorta kuzatuvlari va qiyosiy ishlar natijalari keltirilgan bo'lib, ular progressiv TSD bilan bog'liq IO'K bilan og'rigan bemorlarda, ayniqsa mifenolat va siklofosfamid samarasiz bo'lganda yoki ularni ko'tara olmaganida, o'pka funksiyasining (FVC, DLCO) barqarorlashishi yoki biroz yaxshilanishini ko'rsatadi. Rituksimabning xavfsizlik profili qoniqarli deb baholanadi, biroq preparatning diqqat bilan kuzatishni talab qiladigan yuqumli asoratlar xavfi mavjud. Mavjud ma'lumotlarga asoslanib, xalqaro tavsiyalarda progressiv TSD bilan bog'liq IO'K uchun rituksimab ikkinchi qator davolash usuli yoki qo'shimcha variant sifatida qo'llanilishi mumkinligi ta'kidlangan. Shunga qaramay, optimal dozalash, qo'llash tartibi va davolash samaradorligini bashorat

qiluvchi omillarni aniqlash uchun keng ko‘lamli randomizatsiyalangan tadqiqotlar o‘tkazish zarurati dolzarbligicha qolmoqda. Ushbu ish o‘pkaning interstitsial zararlanishi bilan kechadigan tizimli sklerodermiyali bemorlarda rituksimabning ta’sir mexanizmlari, klinik samaradorligi va xavfsizligi haqidagi zamonaviy ma’lumotlarni umumlashtiradi [6].

Maqsad: Bir yillik kuzatuv davomida tizimli sklerodermiya bilan bog‘liq o‘pka interstitial kasalligida (TSD-O‘IK) rituksimab preparatining samaradorligini baholash.

Material va usullar. Prospektiv kuzatuv tadqiqotiga 49 ± 15 yoshdagi 20 nafar bemor (14 nafar ayol) kiritildi. Bemorlarda kasallikning yuqori faolligi va rivojlanish xavfi omillarining mavjudligi rituksimab buyurish uchun ko‘rsatma bo‘ldi. Kasallikning o‘rtacha davomiyligi $3,6 \pm 2,8$ yilni tashkil etdi. Tadqiqotdagi bemorlar past dozalarda glyukokortikoidlar qabul qilgan bo‘lib, ularning yarmi ilgari immunodepressantlar ham qabul qilganligi aniqlandi. Lekin tadqiqotdan avval hech bir bemor biologik dori vositalari bilan davolanmagani ma’lum bo‘ldi. Rituksimab dastlab haftasiga 1 grammdan va 6-8 oydan so‘ng takroran buyurildi. 16 nafar (80%) bemorda rituksimab birinchi qator preparati bo‘ldi, chunki ular tadqiqot davomida immunodepressantlar qabul qilmadi. Asosiy ko‘rsatkichlarni baholash davolash boshlanishidan oldin va kuzatuv yakunida ($13,5 \pm 1,7$ oydan so‘ng) o‘tkazildi.

Natijalar va muhokama. Periferik qondagi B-hujayralarning barqaror depletsiyasi fonida kasallikning asosiy belgilari asta-sekin ijobiy o‘zgarishlar ko‘rsatdi. Biroq, oraliq baholashda teri hisobidan tashqari, asosiy ko‘rsatkichlar bo‘yicha boshlang‘ich holatga nisbatan statistik jihatdan sezilarli farqlar kuzatilmadi. Kuzatuv oxirida teri hisobi ko‘rsatkichi ikki baravarga kamaydi ($12,3 \pm 11,5$ dan $6,1 \pm 5,7$ gacha). Tadqiqot yakunida ko‘pchilik ko‘rsatkichlar bo‘yicha ham statistik jihatdan sezilarli yaxshilanish qayd etildi. O‘pkaning majburiy tiriklik sig‘imi (me’yorga nisbatan foizda) tadqiqot oxirida $88 \pm 18,1$ dan $97,24 \pm 16,15$ gacha oshdi. O‘pkaning diffuziya qobiliyati (me’yorga nisbatan foizda) $55,7 \pm 16,1$ dan $62,2 \pm 17,4$ gacha ko‘tarildi. C-reaktiv oqsil, topoizomeraza-1 ga qarshi antitanachalar miqdori statistik jihatdan sezilarli darajada pasaydi. HAQ-S hayot sifati ko‘rsatkichi deyarli ikki baravarga kamaydi. Prednizolonning o‘rtacha kunlik dozasi $11,0 \pm 2,5$ mg dan $9,3 \pm 2,4$ mg gacha tushirildi. Kompyuter tomografiyasi natijalariga ko‘ra, 9 nafar (45%) bemorda “xiralangan shisha” belgisining kamayishi hisobiga ijobiy o‘zgarishlar kuzatildi.

Xulosa. TSD-O‘IK uchun rituksimab preparati samaradorligi aniqlanib, teri fibrozining statistik jihatdan sezilarli darajada kamayishi va o‘pka funksiyalarining yaxshilanishi isbotlandi, bu esa sklerodermik o‘pka shakllanish jarayoniga qarshi ta’sirni aks ettiradi. Rituksimabning klinik ta’siri davolash boshlanganidan 6 oy o‘tgach asta-sekin kuchayib bordi va bir yildan so‘ng eng yuqori cho‘qqisiga yetdi. Yuqori samaradorligi va yaxshi qabul qilinishi tufayli rituksimab TSD-O‘IK uchun,

birinchi qator dori vositasi sifatida va monoterapiya ko‘rinishida tavsiya etilishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Volkman E.R., Andréasson K., Smith V. (2023) Systemic sclerosis. *Lancet*, 401(10373), 304-318.
2. Chaves SDA, Porel T, Mounié M, Alric L, Astudillo L, Huart A, Lairez O, Michaud M, Prévot G, Ribes D, Sailler L, Gaches F, Adoue D, Pugnet G. Sine scleroderma, limited cutaneous and diffuse cutaneous systemic sclerosis survival and predictors of mortality: Data from a French monocentric cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(49):e28084.
3. Jimenez S. A., Mendoza F. A., Piera-Velazquez S. A review of recent studies on the pathogenesis of Systemic Sclerosis: focus on fibrosis pathways. *Frontiers in Immunology*. 2025.
4. Jimenez S.A., Mendoza F.A., Piera-Velazquez S. A review of recent studies on the pathogenesis of Systemic Sclerosis: focus on fibrosis pathways. *Frontiers in Immunology*. 2025.
5. Ferrari H.M., Kale-Pradhan P., Konja J., Dierker M., Martirosov A.L. Systemic-Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: A Review of the Literature and Recommended Approach for Clinical Pharmacists. *Annals of Pharmacotherapy*. 2024 Sep;58(9):956-971.
6. Macrea M., Ghazipura M., Herman D., Barnes H., Knight S.L., Silver R.M., Montesi S.B., Raghu G., Hossain T. Rituximab in Patients with Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2024 Feb;21(2):317-327.