

УДК: 616.72-002.08

ВЛИЯНИЕ ИММУНОДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ.

Маллаев Ш.Ш., Файзиев Н.Н.,
Мухторов М.Г., Эгамбердиев С.Б.

Ташкентский государственный медицинский университет

Резюме

В статье представлены результаты сравнительного исследования эффективности лефлуномида и метотрексата у детей с ювенильным идиопатическим артритом. В исследование было включено 96 детей в возрасте от 2 до 16 лет: в основную группу вошло 56 детей, лечившихся лефлуномидом, в группу сравнения — 40 больных, получавших метотрексат в средней дозе. Терапия лефлуномидом оказалась достоверно эффективней, чем метотрексатом в стандартных дозах. Отчетливое улучшение у детей, лечившихся лефлуномидом, наблюдалось уже через 12 нед. У 15% пациентов была зарегистрирована стадия неактивной болезни. У детей группы сравнения продолжали рецидивировать системные проявления, персистировал активный артрит, высокие лабораторные показатели, прогрессировала инвалидность.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, лефлуномид, метотрексат, дети.

Актуальность. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) сохраняет свое значение как одна из наиболее важных проблем научной и практической ревматологии. Заболевание характеризуется широкой распространенностью (около 1% населения), упорным прогрессирующим течением, сложным патогенезом, гетерогенностью клинико-иммунологических форм. В отсутствие адекватного лечения инвалидность может наступить в первые годы заболевания. «Золотым стандартом» для лечения ЮИА, безусловно, является метотрексат.

ГИБП радикально улучшили результаты лечения ранее некурабельных пациентов. Хорошо известно, что на стандартную терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), такими как метотрексат (МТ), лефлуномид, сульфасалазин, в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС), удовлетворительно отвечают только 50—60% больных (при раннем РА, когда длительность болезни не превышает 1 года, результаты могут быть лучше) [5]. Таким образом, около 50% пациентов оказываются резистентными к БПВП. Для лечения ЮИА в течение последних 20 лет специально разработано около 10 инновационных ГИБП — моноклональных антител и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в иммунопатогенезе РА [1–3].

В педиатрической ревматологии, несмотря на ряд специфических проблем, включающих «off label»-статус ряда ГИБП для детей, значение этих новых медикаментов постоянно возрастает. В первую очередь мы получили препараты, способные эффективно лечить системный вариант ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) – болезнь Стилла и полиартикулярный ЮИА тяжелого течения. В данной статье представлен короткий обзор ГИБП, используемых в настоящее время для лечения ЮИА. ГИБП – ингибиторы цитокинов. Важная роль цитокинов в патогенезе ЮИА [5] привела к мысли использовать блокаторы цитокинов в лечении данного заболевания. Похоже, антицитокиновая терапия обеспечивает вполне удовлетворительные результаты и способна существенно улучшить прогноз даже при тех тяжелых формах ЮИА, при которых общепринятые терапевтические стратегии лечения часто не давали положительного результата. Повышенные концентрации ФНО α определялись в суставах пациентов с ревматоидным артритом и коррелировали с активностью болезни. У пациентов с ревматоидным артритом терапия лефлуномидом приводила к уменьшению инфильтрации клеток воспаления в воспаленные участки суставов, а также снижению экспрессии молекул, опосредующих

клеточную адгезию, хемоаттракцию и разрушение тканей. После терапии лефлуномидом отмечалось снижение сывороточных концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ), а также повышение концентрации гемоглобина у пациентов с ревматоидным артритом с пониженной по сравнению с базовым уровнем концентрацией гемоглобина. Ингибиторы ФНО α Роль ФНО α в развитии воспаления ФНО α – цитокин, участвующий в формировании системного воспалительного процесса [6, 7]. Первично он оказывает регулирующее воздействие на рост, выживаемость и функции клеток иммунной системы [8–10]. Биологические функции ФНО α включают индукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ 1 и 6, равно как и самого ФНО α , увеличение подвижности лейкоцитов и их миграцию из кровеносного русла в ткани путем повышения проницаемости эндотелиального слоя кровеносных сосудов микроциркуляторного русла и усиления экспрессии молекул клеточной адгезии. ФНО α способен индуцировать гибель клеток путем апоптоза, обеспечивать запуск процессов воспаления, ингибировать канцерогенез и репликацию вирусов. Он играет очень важную роль в патогенезе ревматического воспаления, запуская каскад воспалительных и деструктивных процессов, в которые вовлечены остеокласты, синовиальные фибробласты и хондроциты, что приводит к развитию боли, отека, формированию костных эрозий и сужению суставной щели. Блокируя действие ФНО α , мы можем рассчитывать на инактивацию вышеуказанных процессов.

Цель исследования. Изучить эффективность иммунодепрессантов в лечении ювенильного идиопатического артрита у детей.

Материалы и методы.

В исследование было включено 96 детей (34 мальчика и 62 девочка) в возрасте от 2 до 16 лет с системным ювенильным идиопатическим артритом. Диагноз устанавливали на основании диагностических критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от характера иммуносупрессивной

терапии. В первую (основную) группу вошли 56 детей, лечившихся лефлуномидом, во вторую группу (сравнения) — 40 больных, получавших метотрексат в дозе от 15 до 25 мг/м² стандартной поверхности тела в неделю.

Большинство пациентов обеих групп заболели в дошкольном возрасте — средний возраст дебюта составил 5,3 и 5,6 лет, минимальный возраст дебюта болезни — 9 и 7 мес, максимальный — 18 и 16 лет, в первой и второй группах, соответственно (табл. 1).

На момент начала терапии у большинства пациентов обеих групп суставной синдром носил полиартикулярный характер (табл. 2). Активный суставной синдром сопровождался функциональной недостаточностью у большинства детей, включенных в исследование. У 30 (40%) и 26 (65%) больных основной группы и группы сравнения, соответственно, имелись значительные ограничения способности к самообслуживанию, что соответствовало III функциональному классу (см. табл. 2). Полностью были лишены возможности себя обслуживать в связи с тяжелым поражением опорно-двигательного аппарата (ФК IV) 7 (10%) и 6 (15%) пациентов, незначительное ограничение повседневной активности (ФК II) отмечалось у 26 (35%) и 8 (20%) детей из первой и второй группы, соответственно.

Таблица 1. Демографические характеристики больных, включенных в исследование.

Показатель	Основная группа (n = 56)	Группа сравнения (n = 40)
Девочки(абс.)	29	22
Мальчики (абс.)	26	18
Возраст, годы Me (25; 75%)	10,7 (3,0; 12,0)	9,1 (2,4; 10,5)
Длительность заболевания, годы Me (25; 75%)	4,32 (0,7; 8,0)	3,5 (0,7; 3,8)

Таблица 2. Исходные клинические характеристики больных, включенных в исследование.

Показатель	Основная группа ($n = 56$)	Группа сравнения ($n = 40$)
Клинический вариант ЮИА, абс.	56	40
Число суставов с активным артритом Me (25; 75%)	10,5 (3,0; 28,0)	14,0 (11; 19)
Число суставов с нарушением функции Me (25; 75%)	12,0 (2,0; 25,0)	12,0 (7; 16)
Функциональный класс (%)		
I	15	
II	35	20
III	40	65
IV	10	15
Длительность противоревматической терапии (годы)	3,2 (0,6; 3,8)	2,9 (0,8; 3,4)
Число системных проявлений на одного больного	4,5 (2,0; 6,0)	4,8 (2,5; 6,0)
Гемоглобин, г/л	91 (84; 112)	101 (88; 105)
СОЭ, мм/ч	38 (40; 66)	46 (42; 56)
СРБ, мг/дл	86 (45; 160)	81 (50; 100)
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	620 (490; 810)	670 (450; 860)

У 11 (15%) пациентов основной группы (см. табл. 2) никаких нарушений

функциональной способности (ФК I) не было. Экстраартикулярные проявления болезни включали фебрильную лихорадку - у 55 (75%) и 34 (85%), кардит - у 15 (20%) и 12 (40%), лимфаденопатию - у 68 (92%) и 36 (90%), пятнисто-папулезную сыпь на коже - у 40 (55%) и 26 (65%), гепатомегалию - у 29 (40%) и 16 (40%), спленомегалию - у 15 (20%) и 6 (15%) больных из основной группы и группы сравнения, соответственно. Число системных проявлений на одного больного составило 4,5 и 4,8 в обеих группах.

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась общей воспалительной реакцией. Медианы показателя СОЭ превышали нормальное значение в 4,2 и 3,3 раза, а сывороточной концентрации СРБ - в 18 и 16 раз в обеих группах, соответственно.

Критериями включения в основную группу являлись: ювенильный идиопатический артрит, активный суставной синдром, непрерывное рецидивирование системных проявлений, неэффективность терапии глюкокортикоидами, НПВП, и, по меньшей мере, двумя иммунодепрессантами с обязательным использованием метотрексата в стандартных дозах, неэффективность терапии ингибиторами ФНО α , побочные эффекты и развитие вторичной неэффективности анти ФНО α терапии. Критериями исключения являлись: повышение сывороточной концентрации мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ; наличие значимых очагов острой и хронической инфекции.

Метотрексат назначался в дозе от 15 до 25 мг/м² стандартной поверхности тела в нед. Средняя доза составила $18,7 \pm 4,3$ мг/м²/нед. Препарат вводился внутримышечно.

У всех больных до назначения препаратов и на фоне лечения проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Контроль уровня гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови и клинического анализа мочи

осуществлялся 1 раз в 2 нед. Измерение артериального давления проводилось ежедневно.

Число суставов с активным артритом (припухлость, болезненность, нарушение функции), число системных проявлений заболевания, сывороточная концентрация СРБ определялись 1 раз в 3 мес. Функциональную активность пациентов оценивали в соответствии с критериями Штейнброккера: функциональный класс (ФК) I - полная сохранность выполнения ежедневной нагрузки без ограничения, ФК II - адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, несмотря на определенные трудности, ФК III - ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, ФК IV - полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки.

Таблица 3. Фоновая противоревматическая терапия

Препарат	Доза (M ± m) Число пациентов (n)	
	Основная группа (n = 56)	Группа сравнения (n = 40)
Метотрексат мг/м ² /нед	22,5 ± 2,5 (n = 14)	
Преднизолон мг/кг/сут	—	0,7 ± 0,3 (n = 32)
Метотрексат мг/м ² /нед + Циклоспорин мг/кг/сут	21,3 ± 3,7/4,0 ± 0,7 (n = 30)	—
Преднизолон мг/кг/сут + Метотрексат мг/м ² /нед + Циклоспорин, мг/кг/сут	0,56 ± 0,2/19,3 ± 5,7/4,1 ± 0,56 (n = 31)	—
НПВП	56	40

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считались частота достижения стадии неактивной болезни. Неактивная фаза болезни устанавливалась в случае отсутствия активного синовита, системных

проявлений заболевания, наличия нормальных показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, а также при отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Оценка эффективности терапии проводилась через 12 и 24 нед.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (25; 75 процентиля). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результат и обсуждение

Динамика экстраартикулярных проявлений. К 12 нед наблюдения в группе детей, лечившихся лефлуномидом, значительно уменьшилось число системных проявлений. Такие жизнеугрожающие проявления, как кардит и пневмонит, купировались у 90% больных, высыпания на коже - у 20%, размеры печени и селезенки нормализовались у 80%, подъемы температуры прекратились у 60% пациентов. В группе сравнения динамика системных проявлений была незначительная. Лихорадка сохранялась у 70% больных, кардит - у 24%, пневмонит - у 10%, пятнисто папулезная сыпь на коже - у 60% детей. У 30% пациентов уменьшилась выраженность лимфаденопатии, у 15% сократились размеры печени, у 10% - селезенки.

Через 24 нед число системных проявлений на одного больного у детей основной группы достоверно сократилось и составило 2,8; в группе сравнения динамики этого показателя не было (4,3). Лихорадка сохранилась у 10 и 80% детей, сыпь - у 20 и 60%. У 10% пациентов, лечившихся метотрексатом, продолжал рецидивировать пневмонит (рис. 2 и 3). Динамика суставного синдрома. К 12 нед у детей, лечившихся лефлуномидом, статистически значимо ($p < 0,01$) уменьшилось число суставов с активным артритом (болью, скованностью и экссудацией). У больных, получавших метотрексат, отмечалась лишь тенденция к уменьшению этого показателя (рис. 4).

Через 24 нед у детей основной группы медиана числа суставов с активным

артритом уменьшилась в 3,5 раза; в группе сравнения статистически значимой динамики не отмечалось: число суставов с активным артритом было в 3 раза больше, чем у пациентов, получавших лефлуномид.

Анализ влияния исследуемых препаратов на функциональную способность суставов показал, что через 12 нед у пациентов обеих групп наблюдалась тенденция к уменьшению числа суставов с нарушением функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метотрексат в стандартной дозе 15–25 мг/м²/нед в сочетании с глюкокортикоидами у детей с длительно текущим системным ЮИА с активным суставным синдромом был не эффективен. На протяжении 24 нед лечения у 90% больных продолжали рецидивировать системные проявления, включая опасные для жизни, а также суставной синдром; сохранялись высокие лабораторные показатели активности процесса и нарастала инвалидизация, о чем свидетельствует увеличение доли детей не способных себя обслуживать. Обратная картина наблюдалась у пациентов, лечившихся лефлуномидом. Отчетливое улучшение состояния пациентов наблюдалось уже к 12 нед. В эти сроки у 90% детей купировались опасные для жизни системные проявления, снизилась активность суставного синдрома и улучшились лабораторные показатели.

Полученные предварительные данные позволяют сделать вывод о том, что если метотрексат в стандартных дозах в комбинации с глюкокортикоидами неэффективен в течение 12 нед у детей с системным ЮИА и активным суставным синдромом, целесообразно проводить либо коррекцию дозы метотрексата в сторону ее повышения, либо переключать пациентов на лефлуномида.

Список литературы:

1. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. —

2009; 8 (5): 14–25.

2. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под общей ред. акад. РАМН, проф. А. А. Баранова. — М., 2007. — 368 с.

3. Cassidy J. T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis // J. Pediatr. — 1998; 133: 179–180.

4. Ruperto N., Murray K. J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate // Arthritis Rheum. — 2004; 50: 2191–2201.

5. Каримджанов, И. А., & Исраилова, Н. А. (2017). Хроническая болезнь почек у детей (обзор литературы). *Здоровье ребенка*, 12(7), 832-840.

6. Karimdzhanov, I. A., Madaminova, M. S., Iskanova, G. K., Gazieva, A. S., & Togaev, M. Q. (2024). Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children. *Childs Health*, 19(5), 312-315.

7. Каримджанов, И. А., Исканова, Г. Х., & Исраилова, Н. А. (2019). Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии. *Нефрология*, 23(5), 47-55.

8. Каримджанов, И. А., & Рахманова, Л. К. (2018). Некоторые аспекты течения и лечения хронической болезни почек у детей. *Детская медицина Северо-Запада*, 7(1), 144-144.

9. Каримджанов, И. А., Исканова, Г. Х., & Исраилова, Н. А. (2016). Диагностика и лечение внебольничной пневмонии у детей. *Здоровье ребенка*, (1 (69)), 133-138.

10. Ахмедова, Н. Р., & Собирова, Б. О. (2021). Клинические Особенности Течения Дилатационной Кардиомиопатии У Детей. *EDITOR COORDINATOR*, 473.

11. Karimdzhanov, I. A., Iskanova, G. K., Israilova, N. A., Dinmuhammadieva, D. R., & Madaminov, M. S. (2022). Juvenile Idiopathic Arthritis: Etiopathogenesis, Therapy And Outcomes.
12. Исканова, Г. Х., Каримжанов, И. А., & Бобомурадов, А. Т. (2015). Новые подходы лечения внебольничной пневмонии у детей. Материалы VIII съезда пульмонологов Узбекистана, 268.
13. Каримджанов, И. А., Исканова, Г. Х., & Исраилова, Н. А. (2014). Ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у детей. Здоровье ребенка, (3 (54)), 70-73.
14. Karimjonov, I. A., & Fayzieva, U. R. (2021). Genetic Predisposition To Out-Of-Hospital Pneumonia In Children: A Modern Interpretation Of The Problem. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 3(05), 51-57.
15. Karimdzhanov, I. A., Rakhmanova, L. K., & Karimova, U. N. (2020). A highly effective algorithm for predicting chronic kidney disease in children with atopy. International Journal of Advanced Science and Technology, 29(7), 3389-3394.
16. Karimdzhanov, I. A., Gazieva, A. S., & Togaev, M. K. (2023). Community-acquired pneumonia in children (literature review). Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences, 3(1), 34-41.
17. Маллаев, Ш. Ш., Н. Н. Файзиев, and М. Г. Мухторов. "ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ." (2024).
18. Mukhtorov, Mallaev Sh Sh Egamberdiev SB. "WAY TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITH GENETIC ENGINEERED BIOLOGICAL DRUGS." (2024).

19. Мухторов, М. Г. "Современные принципы терапевтической тактики при ювенильном ревматоидном артрите у детей." *Молодежь, наука, медицина*. 2019.
20. Bobomuratov, T. A., Sh, M. S., SB, F. N. E., & Muxtorov, M. G. (2024). SHIFOXONADAN TASHQARI ZOTILJAM BILAN KASALLANGAN BOLALARDA GEMOSTAZ TIZIMINING OZGARISHLARIDA GEN POLIMORFIZMINING ROLI.
21. Bobomuratov, T. A., and Sh Sh Mallayev. "TIZIMLI SKLERODERMIYA VA YUVENIL DERMATOMIOZITNING BIRGALIKDA KECHISHI: KLINIK HOLAT." *Modern education and development* 38.3 (2025): 193-200.
22. Bobomuratov, T. A., Mallaev Sh Sh, and M. G. Mukhtorov. "INSTRUMENTAL, LABORATORY, AND CLINICAL FEATURES OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN CHILDREN DURING THE POST-COVID-19 PERIOD." *Modern education and development* 37.4 (2025): 73-82.
23. Sh, Mallayev Sh. "BOLALARDA COVID-19 DAN KEYINGI DAVRDA YUVENIL IDIOPATIK ARTRITNING INSTRUMENTAL, LABORATOR VA KLINIK XUSUSIYATLARI." *Лучшие интеллектуальные исследования* 56.2 (2025): 175-184.
24. Mukhtorov, Mallayev Sh Sh Egamberdiev SB. "The role of gene polymorphism in the development of juvenile idiopathic arthritis in children." (2024).
25. Muxtorov, M. G., and R. T. Yunusova. "Bolalarda COVID-19 dan keyingi davrda biriktiruvchi to 'qimaning tizimli kasalliklarining laborator va klinik xususiyatlari." *Журнал академических исследований нового Узбекистана* 1.6 (2024): 33-35.

26. Muxtorov, Maqsud. "Biriktiruvchi to 'qimaning tizimli kasalliklari bor bolalarda COVID-19 NING UCHRASH chastotasi." *Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences* 3.10 (2024): 149-151.
27. Бобомуратов, Т. А., Маллаев, Ш. Ш., Файзиев, Н. Н., Эгамбердиев, С. Б., & Мухторов, М. Г. (2024). Роль генетического полиморфизма RA1-1 в тяжелом течении внебольничной пневмонии.
28. Маллаев, Ш. Ш., Файзиев, Н. Н., Эгамбердиев, С. Б., & Мухторов, М. Г. (2024). ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ.
29. Sh, Mallayev Sh, and MG Muxtorov. "BOLALARDA COVID-19 DAN KEYINGI DAVRDA TIZIMLI QIZIL YUGURIKNING KLINIK, INSTRUMENTAL VA LABORATOR XUSUSIYATLARI." *Modern education and development* 44.2 (2026): 214-222.
30. Sh, M. S., Egamberdiyev, S. B., G', M. M., & O'rinov, A. F. (2024). BOLALARDA COVID-19 DANKEYINGI DAVRDA YUVENIL REVMATOID ARTRITNING LABORATOR VA KLINIK XUSUSIYATLARI.
31. Бобомуратов, Т. А., Маллаев, Ш. Ш., Файзиев, Н. Н., Эгамбердиев, С. Б., & Мухторов, М. Г. (2026). КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ. *Modern education and development*, 44(3), 3-16.
32. Бобомуратов, Т. А., Маллаев, Ш. Ш., Файзиев, Н. Н., Эгамбердиев, С. Б., & Мухторов, М. Г. (2026). КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ. *TADQIQOTLAR*, 80(2), 250-261.

33. 1. Юсупова, Г. А., Закирова, У. И., Толипова, Н. К., Латипова, Ш. А., & Турсунбоев, А. К. (2022). Роль предикторов в формировании рекуррентного течения обструктивного бронхита у детей. *Вестник Ташкентской медицинской академии*, 3, 182-185.
34. 2. Динмухаммадиева, Д. Р., Юсупова, Г. А., Каримова, Б. Н., Исроилова, Н. А., Эрнаева, Г. Х., & Карахонова, С. А. (2025). Нарушение кровообращения суставов при ювенильном Идиопатическом артрите и психоэмоциональные осложнения: обзор Современной литературы. *БОЛЕЗНИ КРОВООБРАЩЕНИЯ*, 1(4), 42-47.
35. 3. Zakirova, U. I., Israilova, N. A., Karimova, U. N., Yusupova, G. A., & Gaziyeva, A. S. (2023). Variability of the pharmacological response in children with different ADRB2 gene polymorphisms in recurrent bronchial obstruction and bronchial asthma. In *BIO Web of Conferences* (Vol. 65, p. 05011). EDP Sciences.
36. 4. Юсупова, Г. А., & Каримджанов, И. А. (2020). Рецидивирующие бронхиты у детей: патогенетические аспекты, особенности течения и лечения.
37. 5. Юсупова, Г. А., Талипова, Н. К., & Исроилова, Н. А. (2017). Синдром Картагенера: клиническое наблюдение. In *Научный форум: Медицина, биология и химия* (pp. 47-51).
38. 6. Юсупова, Г. А. (2010). КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БРОНХИТОМ И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ. *Врач-аспирант*, 39(2.2), 304-310.
39. 7. Karimdzhanov, I. A., Kh, I. G., Yusupova, G. A., & Israilova, N. A. (2023). Diagnosis and treatment of pneumonia in children.
40. 8. Динмухаммадиева, Д. Р., Обидова, Д. У., Уролов, К. И., & Юсупова, Г. А. (2025, November). ИССЛЕДОВАНИИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО

ДЫХАНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ПОДРОСТКОВ. In *E-Conference platform* (Vol. 1, No. 17-noyabr 2025, pp. 138-140).

41. 9. Мадаминова, М. Ш., Толипова, Н. К., Юсупова, Г., & Амониллаевна, М. А. Ф. реабилитация детей с Ювенильным ревматоидным артритом.
42. 10. Мадаминова, М. Ш., & Юсупова, Г. А. (2018). Характеристика состояния мочевыделительной системы у детей при ювенильном ревматоидном артрите. *Детская медицина Северо-Запада*, 7(1), 214-214.
43. Латыпова, Ш. А. (2011). Роль NO-ергической системы в формировании рецидивирующих форм бронхитов у детей и принципы их лечения. *Автореф. дисс... канд.. мед. наук*.
44. Юсупова, Г. А., Закирова, У. И., Толипова, Н. К., Латипова, Ш. А., & Турсунбоев, А. К. (2022). Роль предикторов в формировании рекуррентного течения обструктивного бронхита у детей. *Вестник Ташкентской медицинской академии*, 3, 182-185.
45. Толипова, Н. К., & Латипова, Ш. А. (2024). Муковисцидоз у детей.
46. Латипова, Ш. А., & Мадрахимов, П. М. (2019). Характеристика иммунологических сдвигов при внебольничной пневмонии у часто болеющих детей. *Молодой ученый*, (5), 63-65.
47. Толипова, Н. К., & Латипова, Ш. А. (2023). Пневмония у недоношенных детей. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(6), 181-185.
48. Максудова, Л. И., Закирова, У. И., & Латипова, Ш. А. (2014). Оптимизация бактериотерапии в лечении острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной флорой у детей раннего возраста. *Врач-аспирант*, 65(4), 109-114.

49. Толипова, Н. К., & Латипова, Ш. А. (2024). РОЛЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ.

50. Толипова, Н. К., & Латипова, Ш. А. (2024). КОНЦЕНТРАЦИЯ ОСТЕОКАЛЬЦИНА ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ (Doctoral dissertation, " THE USE OF HIGH INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN PREVENTIVE MEDICINE").

51. Латипова, Ш. А. (2023). Обструктивный Бронхит У Детей Стандартное Лечение. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(6), 621-627.

52. Толипова, Н. К., Латипова, Ш. А., & Тораев, М. К. (2023). ЛЕЧЕНИЕ ДИСБАКТЕРИОЗА У ДЕТЕЙ (Doctoral dissertation, KLINIK TIBBIYOTDA ZAMONAVIY MUAMMOLAR VA INNOVATSION YONDASHUV: Xalqaro ilmiy-amaliy anjumani tezislari to'plami (Toshkent, 2023 yil 28 aprel)).