

## Современное лечение остеоартроза: роль хондроитина сульфата

*Тухтаева Нигора Хасановна*

*Ташкентский государственный медицинский университет, Узбекистан, Ташкент*

*Абзалова Дилором Абдухалиловна*

*Ташкентский государственный медицинский университет, Узбекистан, Ташкент*

*Каримов Маъриф Шакирович*

*Ташкентский государственный медицинский университет, Узбекистан, Ташкент*

*nigora.to'xtayeva@tma.uz <https://orcid.org/0009-0006-8181-041X>*

**Резюме:** Деформирующий остеоартроз (ДОА) является распространенным заболеванием в практике врачей разных специальностей. Ведущими международными организациями регулярно обновляются рекомендации по лечению пациентов с этим заболеванием. Позиции экспертов отличаются по отношению к различным вмешательствам. Дискутабельным является применение группы медленнодействующих симптоматических средств для лечения ДОА (Symptomatic Slow-Acting Drug in Osteoarthritis, SYSADOA), таких как глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат (ХС). К сегодняшнему дню накоплены данные об эффективности и хорошей переносимости этих препаратов, что имеет большое значение при выраженной коморбидности пациентов с ДОА. Результаты многочисленных исследований, обзор которых представлен авторами, позволили предположить возможный механизм анальгетического и противовоспалительного действия ХС. В рекомендациях Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний костно-мышечной системы (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) в 2019 г. дана настоятельная рекомендация использовать высококачественный ХС для долгосрочной фоновой терапии.

**Ключевые слова:** остеоартрит, рекомендации, симптоматические препараты замедленного действия, хондроитина сульфат.

### Введение

Деформирующий остеоартроз (ДОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов, поражающим, по некоторым оценкам, более 240 млн человек в мире, и наиболее частой причиной ограничения активности у взрослых [1]. В МКБ-10 данное заболевание отнесено к классу «Артрозы» (M15-M19), в МКБ-11 — к классу «15. Болезни опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани».

К основным звеньям патогенеза ДОА относятся повышенная механическая нагрузка на сустав, которая приводит к повреждению тканей сустава, преобладание катаболических процессов над анаболическими в тканях хряща, приводящее к прогрессирующей потере содержания гликозаминогликанов и коллагена с последующим значительным снижением прочности на растяжение и эластичности хряща, а также хроническое системное воспаление низкой степени интенсивности в тканях сустава, возникающее либо вследствие генетических особенностей, либо при наличии ожирения и метаболического синдрома у пациента. Различные типы клеток,

присутствующие в тканях суставов, под механическим напряжением активируют рецепторы врожденного иммунитета, а именно толл-подобные рецепторы (TLR). Повреждение тканей, вызванное избыточной нагрузкой, приводит к высвобождению широкого спектра молекул: гиалуроновой кислоты, фрагментов фибронектина, небольших протеогликанов, богатых лейцином, коллагена или олигомерного матриксного белка хряща (COMP), которые активируют рецепторы интегрин и врожденный иммунный ответ, в основном TLR2/4-опосредованную передачу сигналов пути и систему комплемента.

В последнее время различными ассоциациями опубликованы новые клинические рекомендации по диагностике и лечению ДОО. В 2019 г. обновлены рекомендации The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) [2], Osteoarthritis Research Society International (OARSI) [3], American College of Rheumatology (ACR) [4], в 2020 г. — The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [5] и American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) [6]. Все они содержат рекомендации по обязательному применению нефармакологических, фармакологических методов, а при необходимости — и хирургических.

### Современные подходы к терапии ДОО

Сравнение рекомендаций по лечению ДОО тазобедренного и коленного суставов и уровня их доказательности [9] показало, что хотя руководящие принципы в целом согласованы с нехирургической мультимодальной концепцией, включая обучение пациентов, физические упражнения и снижение веса при ожирении, некоторые рекомендации остаются расплывчатыми, а уровень доказательств сильно различается. Рекомендации противоречат друг другу в отношении использования стелек и чрескожной электрической стимуляции. Ни в одном руководстве не определено минимальное время консервативного лечения перед операцией. Общим подходом во всех рекомендациях является использование симптоматических средств (в основном НПВП, а также анальгетиков и опиоидов). Различия выявлены и в отношении использования медленнодействующих симптоматических средств для лечения ДОО (Symptomatic Slow-Acting Drug in Osteoarthritis — SYSADOA). Группой авторов [10] было высказано предположение, что эти различия могут быть частично связаны с методологическими вопросами, что подчеркивает важность совершенствования и согласования методологии руководящих принципов и, в идеале, разработки единых руководящих принципов, одобренных многими обществами и неправительственными организациями. Возможно, это согласование может быть достигнуто путем поощрения сотрудничества между национальными и международными организациями.

С учетом гетерогенности пациентов с ДОО в последние годы проводится активная работа по выделению различных фенотипов ДОО [11], что может способствовать повышению доказательности эффективности различных видов терапии этого заболевания в будущих клинических исследованиях. Так, в 2014 г. OARSI были предложены фенотипы, которые основывались на локализации поражения и коморбидности [12]. В 2016 г. авторами по результатам систематического обзора 24 исследований [13] также было предложено фенотипирование пациентов с ДОО коленного сустава. Были выделены фенотипы: «Болевой» (16–19% пациентов), «Воспалительный» (16–30%), «Метаболический синдром» (до 16%), «Костный и хрящевой обмен» (0,2–1,3%), «Механическая перегрузка» (12–22%), «Минимальное заболевание суставов» (17–47%). В 2020 г. группа исследователей [14] предложила 4 клинических профиля у пациентов с ДОО на ранних стадиях заболевания: биомеханический, воспалительный, метаболический, остеопоротический. Авторами для каждого фенотипа предложены наборы анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных критериев, по которым будет оцениваться принадлежность к фенотипу, а также переменные, которые можно использовать для оценки эффективности терапии в будущих исследованиях. Так, например, биомеханический фенотип

может включать в себя избыточный вес, нарушенную геометрию суставов, инструментально можно использовать рентгенографию, выявляющую смещения, и МРТ с морфометрией хряща. В качестве экспериментального изучения предложены: композиционная МРТ, определение С-концевого телопептида коллагена II типа в моче и СОМР в крови, а также выявление слабости четырехглавой мышцы бедра и оценка уровня физической активности, измеренной шагомером. Остеопоротический фенотип имеет более высокую распространенность у женщин, чем у мужчин, а также показывает резкое увеличение распространенности среди женщин в постменопаузе. В значительной степени предполагается связь со статусом половых гормонов, особенно с уровнем эстрогена. При этом фенотипе ключевую роль в развитии и прогрессировании ДОО может иметь усиленное ремоделирование и нарушение структуры субхондральной кости, возможно, будут эффективны препараты, активные в отношении кости. Инструментально это может быть оценено с помощью цифровой рентгенографии, РКТ и МРТ. МРТ может выявить характерный паттерн в субхондральной кости — фиброз, некроз, отек, а также остеофиты. Перспективными биомаркерами визуализации для ДОО колена при этом фенотипе могут быть субхондральная текстура трабекулярной кости и морфометрия по данным МРТ, можно использовать двойную энергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA), изучаются возможности использования сцинтиграфии, ПЭТ. В качестве лабораторных маркеров используются С-концевой телопептид коллагена I типа в сыворотке и моче и остеокальцин. Повреждению суставов при метаболическом фенотипе могут в значительной степени способствовать компоненты метаболического синдрома, высокие уровни провоспалительных адипокинов, сахарный диабет и сердечно-сосудистые события. Поэтому с точки зрения исследователей биомаркерами могут служить: уровни лептина, жирных кислот (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, докозагексаеновая кислота), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие тяжелого локального синовита отличает воспалительный фенотип от хронического системного воспаления низкой степени интенсивности, наблюдаемого во всех подтипах ДОО. Оценка синовиального воспаления может быть проведена с помощью МРТ и УЗИ. Биомаркерами, отражающими системное и синовиальное воспаление, могут быть высокочувствительный С-реактивный белок, уровень сывороточного TLR4, CD163 и CD164 в плазме крови и в синовиальной жидкости. Тем не менее необходимо отметить, что в настоящее время нет варианта фенотипов ДОО, одобренного всеми экспертными группами.

Важной особенностью пациентов с ДОО является выраженная коморбидность. Так, по данным метаанализа [15], 67% пациентов с ДОО имеют по крайней мере еще одно хроническое заболевание, что встречается на 20% чаще, чем у лиц без ДОО. Чаще всего пациенты имели поражение желудочно-кишечного тракта, психологические проблемы, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были инсульт, язва желудка и метаболический синдром. Наличие нескольких хронических заболеваний у одного человека приводит к более высокой летальности, увеличению количества госпитализаций, ухудшению физического и психического здоровья, исхода болезни и снижению качества жизни. Кроме того, это усложняет лечение ДОО из-за увеличения количества лекарств (вариант лекарственного взаимодействия) и возможности обострения сопутствующих заболеваний на фоне терапии ДОО. Это значительно ограничивает врача в широком использовании НПВП и приводит к необходимости подбора других противовоспалительных препаратов, не имеющих так их побочных эффектов.

Поэтому уже с 2014 г. ESCEO предложило алгоритм, максимально приближенный к клинической практике. Наряду с нефармакологическими методами к терапии первой линии отнесены SYSADOA как базисные средства, обладающие противовоспалительным, анальгетическим эффектом, хорошей переносимостью и имеющие доказательства влияния на прогноз заболевания. Одним из представителей данной группы является хондроитин сульфат

(ХС), который включен во многие рекомендации по ведению пациентов с ДОА.

### Роль хондроитина сульфата в фармакотерапии пациентов с ДОА

Хондроитин является основным компонентом внеклеточного матрикса суставного хряща, который играет важную роль в создании значительного осмотического давления. Таким образом, он может обеспечить хрящу резистентность и эластичность, чтобы противостоять растягивающим нагрузкам. Фармакокинетика ХС была исследована у здоровых добровольцев [16]. ХС быстро всасывается при пероральном приеме, абсолютная биодоступность составляет 12%. Исследование показало, что ХС не взаимодействует с цитохромом P450 2D6, являющимся основным цитохромом печени, участвующим в метаболизме 25% наиболее часто назначаемых лекарственных средств [17]. ХС накапливается в коленных суставах по данным сцинтиграфии. ХС и его фракции ингибируют хемотаксис, индуцированный активированной зимозаном сывороткой, способны уменьшать фагоцитоз и высвобождение лизоцима, индуцированные зимозаном, и защищают плазматическую мембрану от активных форм кислорода. В синовиальной жидкости пациентов, нуждающихся во внутрисуставной пункции, получавших перорально до этого в течение 10 дней ХС, концентрация гиалуроната и внутренняя вязкость значительно увеличились, в то время как коллагенолитическая активность, уровни фосфолипазы А2 и N-ацетилглюкозаминидазы снизились. ХС снижает уровень не только NF-κB и связанных с ним белков, но и провоспалительных цитокинов, выделяемых из синовиальных клеток и хондроцитов, блокируя или замедляя биохимический каскад воспаления. Кроме того, было обнаружено положительное влияние на экспрессию синтетазы HAS1, возможно, способствующее сборке внеклеточного матрикса, что может объяснить замедление прогрессирования ДОА [16, 18].

В Узбекистане было проведено клиническое исследование с ХС, показавшее хороший анальгетический эффект при приеме препарата в дозе 1000 мг/сут. В этом исследовании у пациентов уменьшилась потребность в НПВП, улучшилось состояние суставов, качество жизни. Этот эффект сохранялся в течение 3 мес. после окончания курса лечения препаратом [19].

На фоне приема ХС отмечаются уменьшение боли в суставах, лучшие показатели по глобальным шкалам оценки пациентов и врачей, а также по индексу Лекена по сравнению с плацебо. Также отмечена хорошая переносимость ХС. В плацебо-контролируемом исследовании [21] с целекоксибом обе активные группы (ХС и целекоксиб) были сопоставимы по анальгетическому эффекту и обеспечили значительно большее снижение боли и более выраженное улучшение функции, чем плацебо, через 3 мес. и 6 мес. соответственно.

Однако при выборе препарата важным также является понимание, что ХС представлен в разных формах — это фармацевтические препараты (рецептурный и безрецептурные), а также БАД. Многочисленные пищевые добавки, содержащие ХС, становятся все более популярным альтернативным подходом к отпускаемым по рецепту лекарствам, особенно среди тех пациентов, которые предпочитают нефармакологические варианты лечения. Тем не менее все еще существует нерешенная проблема, связанная с количественным и качественным контролем ХС, содержащегося в пищевых добавках инутрицевических продуктах, и его эффективности как противовоспалительного препарата. В одном из исследований [18] были протестированы 10 пищевых добавок и 2 фармацевтических препарата, содержащих ХС, на чистоту, титр и происхождение, а также проведено исследование *in vitro* с использованием одной и той же конечной концентрации на первичных хондроцитах и синовиоцитах с точки зрения жизнеспособности клеток, активации пути воспаления, опосредованного NF-κB, COMP-2, ИЛ-6 и ИЛ-8. Среди всех протестированных образцов продукты фармацевтического класса продемонстрировали эффективную динамику биомаркеров, противодействующих воспалению и улучшающих жизнеспособность и физиологическое состояние клеток первичных хондроцитов и синовиоцитов человека с ДОА. В отличие от этого, большинство пищевых добавок были

цитотоксичными в тестируемых концентрациях, и только 3 из 10 показали сходство с фармацевтическими образцами *in vitro*.

В другом исследовании [22] проведено сравнение 2 фармацевтических препаратов, содержащих ХС, и 3 пищевых добавок с комбинацией ХС и глюкозамина (ГА). Анализ показал, что содержание ХС и ГА во всех пищевых добавках было ниже заявленных значений — в диапазоне от -6,9% до -14,7% и от -59,5% до -68,8% соответственно. Фармацевтические препараты снижали экспрессию СОМР-2, уровень ИЛ-6 и ИЛ-8, в отличие от пищевых добавок, которые не влияли на эти показатели.

Хочется отметить, что эта позиция прозвучала в рекомендациях ESCEO в 2019 г. [2]. Рабочая группа дала настоятельную рекомендацию использовать высококачественный ХС для долгосрочной фоновой терапии. В арсенале врача в Узбекистане в качестве ХС имеется препарат Структум (производство компании «Пьер Фабр»), содержащий оригинальную французскую субстанцию. Данное лекарственное средство широко изучено в плацебо-контролируемых исследованиях и доказало свою эффективность и хорошую переносимость. На основании данных метаанализов доказано симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие препарата. Н. Schneider et al. [23] провели метаанализ рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, которые предварительно были отобраны и оценены на предмет адекватного ослепления при рандомизации, полноты последующих действий и объективности оценки результатов. Пациенты принимали ХС (Структум) перорально в дозе 1 г/сут. По сравнению с плацебо применение ХС приводило к статистически значимому снижению интенсивности боли ( $p=0,005$ ), улучшению функциональности ( $p=0,01$ ) и статистически значимому увеличению доли пациентов, ответивших на терапию по OMERACT-OARSI ( $p=0,003$ ).

М.С. Hochberg [24] был обновлен метаанализ двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований для оценки эффективности ХС в качестве структурно-модифицирующего препарата при ДОО коленного сустава. Было показано, что применение ХС приводит к небольшому, но статистически значимому ( $p=0,0002$ ) замедлению скорости уменьшения суставной щели у пациентов с симптоматическим рентгенологическим ОА коленного сустава.

С 2014 г. и по настоящее время в рекомендациях ESCEO рабочая группа рекомендует начать фоновую терапию ОА коленного сустава препаратами группы SYSADOA, в т. ч. ХС, на первом этапе выбора терапии одновременно с немедикаментозным вмешательством [2]. В 2018 г. в рекомендации EULAR ХС включен как препарат, эффективный для облегчения симптомов ДОО кистей [25] по результатам плацебо-контролируемого исследования. В рекомендациях ACR 2019 г. [4] из всех SYSADOA только ХС получил рекомендацию как препарат с анальгетическим эффектом и хорошей переносимостью для пациентов с ДОО кистей с градацией «условно рекомендуемый».

### **Заключение**

Таким образом, ХС в фармацевтическом варианте входит во все ключевые российские и международные рекомендации по ведению пациентов с ДОО и может использоваться даже при начальных симптомах заболевания у пациентов с ДОО в качестве первой линии терапии с целью уменьшения выраженности симптомов, улучшения качества жизни и прогноза заболевания.

### **Список литературы**

1. Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. JAMA. 2021;325(6):568–578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
2. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee

- osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
3. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
  4. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. DOI: 10.1002/art.41142.
  5. NICE. Osteoarthritis: care and management. (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG177> (access date: 13.02.2022).
  6. Management of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty) Evidence-Based Clinical Practice Guideline. (Electronic resource.) <https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/osteoarthritis-of-the-knee/oak3cpq.pdf> (access date: 13.02.2022).
  7. Клинические рекомендации. Коксартроз. 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1) (дата обращения: 13.02.2022). [Clinical guidelines. Coxarthrosis. 2021. (Electronic resource.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1) (access date: 13.02.2022) (in Russ.)].
  8. Клинические рекомендации. Гонартроз. 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1) (дата обращения: 13.02.2022). [Clinical guidelines. Gonarthrosis. 2021. (Electronic resource.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1) (access date: 13.02.2022) (in Russ.)].
  9. Bichsel D., Liechti F.D., Schlapbach J.M., Wertli M.M. Cross-sectional Analysis of Recommendations for the Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis in Clinical Guidelines. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(3):559–569.e5. DOI: 10.1016/j.apmr.2021.07.801.
  10. Arden N.K., Perry T.A., Bannuru R.R. et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(1):59–66. DOI: 10.1038/s41584-020-00523-9.
  11. Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. Современная ревматология. 2019;13(2):4–8. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2019;13(2):4–8 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.
  12. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363–388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
  13. Dell'Isola A., Allan R., Smith S.L. et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):425. DOI: 10.1186/s12891-016-1286-2.
  14. Roman-Blas J.A., Mendoza-Torres L.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Setting up distinctive outcome measures for each osteoarthritis phenotype. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20937966. DOI: 10.1177/1759720X20937966.
  15. Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(7):991–1000. DOI: 10.1002/acr.24008.
  16. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6 Suppl A:14–21. DOI: 10.1016/s1063-4584(98)80006-x.
  17. Tan B.H., Ahemad N., Pan Y. et al. In vitro inhibitory effects of glucosamine, chondroitin and diacerein on human

hepatic CYP2D6. Drug Metab Pers Ther. 2021. DOI: 10.1515/dmdi-2020-0182.

18. Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V. et al. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv Ther.* 2019;36(11):3221–3237. DOI: 10.1007/s12325-019-01064-8.
19. Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И., Насонов Е.Л. и др. Структур (хондроитин сульфат) — новое средство для лечения остеоартроза. *Терапевтический архив.* 1999;5:51–53. [Alekseyeva L.I., Benevolenskaya L.I., Nasonov Ye.L. et al. Structum (chondroitin sulfate) — a new drug for the treatment of osteoarthritis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1999;5:51–53 (in Russ.)].
20. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
21. . Reginster J.Y., Dudler J., Blicharski T., Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1537–1543. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
22. Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V. et al. Chondroitin Sulfate in USA Dietary Supplements in Comparison to Pharma Grade Products: Analytical Fingerprint and Potential Anti-Inflammatory Effect on Human Osteoarthritic Chondrocytes and Synoviocytes. *Pharmaceutics.* 2021;13(5):737. DOI: 10.3390/pharmaceutics13050737.
23. Nurmetov, H. T., Marufkhanov, H. M., Talipov, R. M., & Tukhtaeva, N. H. (2023). Clinical and epidemiological features of ankylosing spondylitis in a hospital setting.
24. Azadayeva, K. E., Tukhtayeva, N. Kh., & Karimov, M. Sh. (2023). Characteristics of the lipid profile of blood in patients with reactive arthritis with impaired gastro-duodenal microbiocenosis and ways to correct it.
25. Nurmetov, K. T., Marufkhanov, K. M., Talipov, R. M., & Tukhtaeva, N. K. (2023). Clinical and epidemiological features of ankylosing spondylitis in a hospital setting.