

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI**  
**SOG`LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI**  
**SAMARQAND DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**

*Qo'lyozma sifatida*

**UDK: 616.72-002.77**

**VOXIDOV JAXONGIR JAMSHEDOVICH**

**AYOLLARDA REVMATOID ARTRIT KASALLIGI DEBYUTIDA  
TASHXISLASH VA DAVOLASHNING O'ZIGA XOS XUSUSIYATLARI**

**5A10103 – Terapiya(ichki kasalliklar)**

**MAGISTRLIK DARAJASINI YOQLASH UCHUN**

**DISSERTASIYA**

**Ilmiy rahbar: t.f.d., prof.:**

Shodikulova G. Z.

**Ilmiy maslahatchi:PhD ass.**

Mirzayev O.V.

**SAMARQAND – 2023**

## MAZMUNI

QISTQARMALAR RO'YXATI.....	3
KIRISH.....	4
1-BOB. ADABIYOTLAR SHARHI. REVMATOID ARTRITNI TASHXISLASH VA DAVOLASHDA ZAMONAVIY QARASHLAR...	8
1.1. RA ning erta bosqichlarda diagnostik va prognostik jihatlari....	12
1.2. RA debyutida RO, immunologik belgilar va ASSP ning ahamiyati.....	14
1.3. Revmatoid artrit patogenezida ASSP ning klinik ahamiyati.....	16
1.4. RAni davolashning zamonaviy jihatlari .....	25
2-BOB. AYOLLARDA REVMATOID ARTRIT KASALLIGI DEBYUTIDA MATERIAL VA TADQIQOT USULLARI.....	33
2.1. Tekshiruv usullari va tekshirilayotgan bemorlar guruhlarining klinik xususiyatlari.....	33
2.2. Laborator va instrumental tadqiqot usullari.....	38
3-BOB. SHAXSIY TADQIQOT NATIJALARI. DEBYUTDA REVMATOID ARTRIT KLINIKASI, DIAGNOGNOSTIKASI VA TERAPIYASINING XUSUSIYATLARI.....	42
3.1. Kasallikning debyutida RA ning o'ziga xos klinik kechishi.....	42
3.2. Debyutda revmatoid artritli bemorlarning klinik va laboratoriya ko'rsatkichlari.....	44
3.3. Revmatoid artritli bemorlarda ASSP ni aniqlashning diagnostik ahamiyati.....	48
3.4. Erta revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarda turli xil davolash usullarining klinik va laboratoriya ko'rsatkichlari, funksional holati va davolash natijalariga ta'sirini qiyosiy baholash.....	51
XULOSA.....	54
XULOSA VA AMALIY TAVSIYALAR.....	65
ADABIYOTLAR RO'YXATI.....	67

## **QISQARTMALAR RO'YXATI**

ARK- Amerika revmatologiya kolleji

ANF – antinuclear faktor

ASSP - siklik sitrullinlangan peptidga antitanalar

VASH - vizual analog shkalasi

RI - Richi bo'g'im indeksi

IFU - immunoferment usuli

MRT - magnit-rezonans tomografiya

NYaQD - nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilar

YaQAD – yallig'lanishga qarshi asosiy dorilar

RA - Revmatoid artrit

RO – revmatoid omil

ECHT – eritrositlar cho'kish tezligi

SRO - S- reaktiv oqsil

UTT – ultratovush tekshiruvi

ShBS - shishgan bo'g'inlar soni

OBS - og'riqli bo'g'inlar son

DAS - disease activity score, birlashgan RA faoliyat indeksleri, EULAR tomonidan tavsiya etilgan

HAQ - sog'liqni saqlash indeksi

SOG - siklooksigenaza

GKS - glyukokortikosteroidlar

MT – metotreksad

LF – lefnuloamid

## KIRISH

### **Magistrlik dissertatsiyasi mavzusining talabchanligi va dolzarbligi.**

Revmatoid artrit (RA) noma'lum etiologiyali autoimmun revmatik kasallik bo'lib, surunkali eroziv artrit (sinovit) va ichki organlarning tizimli yallig'lanish rivojlanishi bilan tavsiflanadi [Petrov V.I., va boshq. 2012]. Surunkali yallig'lanishning rivojlanishi immunokompetent hujayralarning faollashishi va ko'payishi bilan bog'liq bo'lib, bu hujayra mediatorlari - sitokinlar, o'sish omillari, adgeziya molekulari va immunitet tizimi tomonidan antitanalar ishlab chiqarish (Siklik sitrullinlangan peptidga antitanalar va revmatoid omil) bilan birga keladi. o'z antijenlariga qarshi qaratilgan. Rivojlangan mamlakatlarda RA ning tarqalishi umumiy aholining 0,5-2% ni tashkil qiladi [Babaeva A.R., et al. 2016].

Shifokorlar RA tashxisi kasallikning boshlanishida bir qator muammolarga ega ekanligini aniqladilar. Bularga kasallikning boshlanishi va revmatologga birinchi murojaat qilish o'rtasidagi uzoq vaqt kiradi. Bularga kasallikning boshlanishi va revmatologga birinchi murojaat o'rtasidagi uzoq vaqt kiradi. Bu terapevtga murojaat qilish paytida simptomlarning davomiyligi va tashxis qo'yish uchun sarflangan vaqt bilan aniqlandi. O'rtacha bu muddat 18 hafta edi. Shuningdek, revmatolog 70% hollarda birinchi tashrifdan keyin 2 hafta ichida to'g'ri tashxis qo'yishi va kuzatuv paytida uni juda kamdan-kam hollarda o'zgartirishi aniqlandi. RA debyut variantlarining xilma-xilligi artrit belgilari paydo bo'lganidan keyingi dastlabki oylarda aniq tashxis qo'yishni qiyinlashtiradi. Shu sababli, RA diagnostik mezonlariga to'liq javob bermaydigan va boshqa revmatik kasallikning aniq belgilari bo'lmagan bo'g'imlarda doimiy yallig'lanish belgilari bo'lgan bemorlarning holati "farqlanmagan artrit" deb tasniflanadi.

Ra laboratoriya diagnostikasida Revmatoid omilni (RO) aniqlash eng muhim hisoblanadi, ammo bu ko'rsatkichning etarlicha yuqori o'ziga xosligi, ayniqsa RA debyutida va kasallikning seronegativ variantining mavjudligi RA serologik belgilarini yanada izlash zarurligini aniqladi. So'nggi yillarda

sitrullinlangan arginin qoldiqlariga antitanalarga katta e'tibor qaratilmoqda. Bir qator mualliflar Siklik sitrullinlangan peptidga antitanalar (ASSP) juda yuqori o'ziga xosligini (95-97%) ko'rsatdilar. Turli ma'lumotlarga ko'ra, RA bilan og'rigan bemorlarning 34-69,3 foizida ASSPlar aniqlangan.

ASSP RA ning erta tashxisiga hissa qo'shishi mumkin. RAni erta tashxislash uchun ASSP qiymatini baholash qo'shimcha o'rganishni talab qiladi.

Shunday qilib, erta tashxis qo'yish va erta terapiya imkoniyatlari bugungi kunda Romatoid artrit bilan bog'liq tadqiqotlarning eng dolzarb yo'nalishlaridan biridir.

### **Muammoni o'rganish darajasi.**

Yuqoridagi ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, revmatoid artritning dastlabki bosqichlarida tashxis va davolashni optimallashtirish, asoratlarning oldini olish yetakchi vazifalardan biri bo'lib qolmoqda va hal etilmagan, munozarali masalalar ushbu tadqiqotning ilmiy va amaliy zarurligini tasdiqlaydi. Bugungi kuerta RA bu borada to'plangan tajriba, olib borilgan ilmiy-amaliy tadqiqotlarni hisobga olish ushbu dolzarb masalani o'rganish imkonini bermoqda.

**Tadqiqot maqsadi** O'zbekiston Respublikasining sog'liqni saqlash tizimining birlamchi bo'g'inida ayollarda revmatoid artrit kasalligining debyutida erta tashxislash usullarini takomillashtirish.

### **Tadqiqot vazifalari:**

1. kasallikning debyutida Revmatoid artritli ayollarda bo'g'implarda yallig'lanish jarayonining rivojlanishi uchun xavf omillarini aniqlash;
2. kasallikning debyutida RA bilan og'rigan ayollarda klinik kechishini xususiyatlarini o'rganish;
3. kasallikning debyutida klinik va laboratoriya ko'rsatkichlari asosida RA ni erta tashxislash;
4. yanada samarali davolash, shuningdek, hayot sifati va mehnat qobiliyatini yaxshilash uchun ayollarda RA erta tashxisini optimallashtirish.

**O'rganish ob'ekti.** SamSHTB markaziy shifoxonasida, Samarqand shahridagi 3 ta oilaviy poliklinikada 2020 yildan 2022 yilgacha bo'lgan davrda 60 nafar bemor tibbiy ko'rikdan o'tkazildi va davolandi.

**Tadqiqot predmeti** biokimyoviy va immunologik tadqiqotlar uchun venoz qon va zardob edi.

**Tadqiqot usullari:** Belgilangan vazifalarni bajarish uchun kasallik debyutida revmatoid artrit bilan kasallangan 60 nafar bemor ayol tibbiy ko'rikdan o'tkaziladi. Umumiy klinik tekshiruvlar shikoyatlarni aniqlashtirish, anamnez yig'ish, bo'g'imlar va ichki organlar va tizimlarning holatini baholashni o'z ichiga olgan staerta RArt sxema bo'yicha o'tkaziladi. Keng qamrovli tekshiruv quyidagilarni o'z ichiga oladi - umumiy qon tahlili, umumiy siydik tahlili, C - reaktiv oqsil uchun qon analizi, revmatoid omil uchun tahlil, siklik sitrulin o'z ichiga olgan peptidga (ASSP), EKG, rentgenografiya, KT.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi** quyidagicha:

Birinchi marta kompleks maqsadli tadqiqotlar kasallikning boshlanishida RA bilan og'rigan ayollarda laboratoriya va instrumental ma'lumotlarning ko'rsatkichlarini o'rganadi, bu bemorlarning ushbu guruhida subpopulyatsiyalar qonida ko'payganligini aniqlashga imkon berdi. Kasallikning boshlanishida klinik ko'rinishlarning rivojlanishi va artikulyar destruksiyaning shakllantirishda patogenetik ahamiyatga ega bo'lgan faollashtirilgan revmatoid omil va siklik sitrulin o'z ichiga olgan peptidlarga antitanalar. Kasallikning boshlanishida ayollarda RA ning klinik kechish xususiyatlarini o'rganish va kasallikning boshlanishidagi klinik va laboratoriya ko'rsatkichlari asosida RAni erta tashxislash. Shu bilan birga, uzoq muddatli RA bilan taqqoslagaerta RA, erta RA qo'l bo'g'imlarining assimetrik oligoartritining shakllanishi, ertalabki qattqlikning qisqa davom etishi va qoerta RA revmatoid omilning past darajasi bilan tavsiflanadi. Revmatoid omilning laboratoriya faoliyatining klinik ko'rsatkichlari va siklik sitrulin o'z ichiga olgan peptidlarga antitanalar o'rtasida aloqalar o'rnatildi, bu RA ning progressiv kursi uchun prognostik omillarni aniqlash imkonini berdi. Erta revmatoid artritli bemorlarda bo'g'imlarda eroziv-

destruktiv o'zgarishlar rivojlanishining eng muhim xavf omillari siklik sitrulin o'z ichiga olgan peptidlarga antitanalarning yuqori titrlari ekanligi birinchi marta ko'rsatildi. Erta revmatoid artritni tashxislash uchun ishlab chiqilgan algoritm differensiallanmagan artritli bemorlarda uni tekshirish uchun yuqori sezuvchanlik va o'ziga xoslikka ega ekanligi ko'rsatilgan. Erta RA bo'lgan bemorlarga metotreksat yoki leflunomidning etarli dozalarini qo'llash RO va ASSP darajasining sezilarli darajada pasayishiga olib kelishi birinchi marta aniqlandi.

#### **Ilmiy va amaliy ahamiyati** tadqiqot natijalari.

Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati ayollarda RAning erta tashxisini yanada samarali davolash uchun aniqlash, shuningdek, hayot sifati va mehnat qobiliyatini yaxshilashdan iborat. Olingan ma'lumotlar ushbu toifadagi bemorlarga terapevtik-profilaktika choralari va ixtisoslashtirilgan yordam tizimini takomillashtirish uchun ishlatiladi.

Olingan natijalarning amaliy ahamiyati shuerta RAn iboratki, ayollarda erta RA ning erta tashxisi va prognozi, o'z vaqtida samarali davolash usullari kasallikning rivojlanishini oldini oladi, yuzaga kelishi mumkin bo'lgan asoratlarni kamaytiradi va davolash sifatini oshiradi. bemorlarning hayoti va mehnat qobiliyati.

**Magistrlik dissertatsiyasining tuzilishi va hajmi.** Ilmiy ish kompyuterda terilgan, 82 betli matndan iborat bo'lib, unda 8 ta javdal va 5 ta diagramma ifoda etilgan. Ilmiy ish kirish, 1-bob adabiyotlar sharhi, 2-bob tekshiruv materiallari va usullari, 3-bob izlanish natijalari, muhokama, xulosa va foydalanilgan adabiyotlar ro'yxatidan iborat.

## **1-BOB. ADABIYOTLAR SHARHI. REVMATOID ARTRITNI TASHXISLASH VA DAVOLASHDA ZAMONAVIY QARASHLAR.**

Revmatoid artrit (RA) - biriktiruvchi to'qimalarning surunkali yallig'lanishli otoimmün kasalligi bo'lib, u asosan periferik bo'g'imlarga ta'sir qiladi, ularda eroziv-destruktiv o'zgarishlar rivojlanishi bilan. RAda yallig'lanish bo'g'imning sinovial membranasiga ta'sir qiladi, bu esa sinovial to'qimalarning giperplaziyasiga olib keladi, artikulyar xaftaga va pastki subkondral suyakni yo'q qiladi. Zamonaviy kontseptsiyalarga ko'ra, RA rivojlanishi hujayra va gumoral reaksiyalarning rivojlanishini aniqlaydigan immunoregulyatsion mexanizmlarning umumlashtirilgan nuqsoniga asoslanadi. Bu nafaqat bo'g'imlarga, balki turli organlar va tizimlarga ham ta'sir qiladigan surunkali, progressiv yallig'lanishga olib keladi. RA patogenezida immunokompetent hujayralar apoptozidagi nuqsonlar fuerta RA mental ahamiyatga ega. apoptotik hujayralar va immun komplekslarni qon oqimidan tozalashning normal mexanizmlarini buzish. Patologik jarayonning rivojlanishi va rivojlanishida hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lgan kasallikning birinchi yillari ekanligi isbotlangan. Bo'g'imlardagi rentgenologik o'zgarishlarning eng katta o'sishi kasallikning dastlabki 2 yilida kuzatiladi, bu kasallikning yomon prognozi bilan bog'liq[3]. Shu munosabat bilan, RA ning dastlabki bosqichida diagnostika va terapevtik tadbirlarni faol ravishda o'tkazish tavsiya etiladi. Erta RA - 1 yilgacha bo'lgan faol sinovit davomiyligi bilan kasallikning shartli ravishda ajralib turadigan klinik va patogenetik bosqichi. Chet el adabiyotida juda erta RA ("juda erta RA") ham ajralib turadi - kasallikning davomiyligi 6 oydan kam va kech erta RA ("erta RA") - 6 oydan 12 oygacha. Erta RA ta'sirlangan bo'g'imlarda ekssudativ o'zgarishlarning ustunligi, tez-tez atipik kurs va davolanishga yaxshi javob berish bilan tavsiflanadi. To'liq rivojlanmagan otoimmün mexanizmlar va artikulyar destruksiyaning moROologik asosi bo'lgan pannusning yo'qligi tufayli patologik o'zgarishlarning qaytarilishi va davolanishga javob sezilarli darajada yuqori bo'ladi (jadval-1.1.).



Jadval 1. RA ning klinik bosqichlari
■ juda erta bosqich: kasallikning davomiyligi < 6 oy;
■ erta bosqich: kasallikning davomiyligi 6 oy - 1 yil;
■ rivojlangan bosqich: kasallikning davomiyligi;
■ > 1 yil tipik RA belgilari bilan;
■ kechki bosqich: kasallikning davomiyligi kichik (III-IV rentgen bosqichi) va katta bo'g'implarning qattiq buzilishi bilan birgalikda 2 yil yoki uerta RAn ko'p.

ARK Yevropa antirevmatik ligasi (EULAR) mutaxassislari bilan birgalikda kasallikning dastlabki bosqichida yuqori sezuvchanlikka ega RA uchun yangi tasniflash mezonlarini taqdim etdi(jadval-1.2.), shuningdek, yangi serologik markerni - siklik sitrulinlangan antitanalarni hisobga olgan holda. peptid (ASSP) [7].

Jadval 2. Tasniflash mezonlari PAARK / EULAR, 2010 [8]	
Mezonlar	Ballar
A. Bo'g'implarning shikastlanishining klinik belgilari (obyektiv tekshiruvda shish va/yoki sezuvchanlik) (0-5 ball).	
1 katta bo'g'in	0
2-10 ta katta bo'g'inlar	1
1-3 ta kichik bo'g'inlar (katta bo'g'inlar hisobga olinmaydi)	2
4-10 ta kichik bo'g'inlar (katta bo'g'inlar hisobga olinmaydi)	3
> 10 ta bo'g'in (kamida 1 ta kichik bo'g'in)	5
B. RO va ASSP testlari (0-3 ball, kamida 1 ta test talab qilinadi)	
Salbiy	0
RO yoki ASSP uchun zaif ijobiy (normaning yuqori chegarasidan oshib ketadi, lekin 3 martadan ko'p emas)	2
RO yoki ASSP uchun juda ijobiy (normalning yuqori chegarasidan 3 baravar ko'proq)	3
C. O'tkir bosqich ballari (0-1 ball, kamida 1 ta test talab qilinadi)	
ECHT va SRO ning normal qiymatlari	0
ECHT yoki SRO darajasining oshishi	1
D. Sinovitning davomiyligi (0-1 ball)	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

"Differentsiallanmagan artrit" bilan og'riغان bemorlar dinamik kuzatuv va to'liq differentsial diagnostika qidiruvini talab qiladi. Anti-SSP erta RA ning muhim immunologik belgisidir, ayniqsa revmatoid omil (RO) seronegativ kasallikda. Ma'lumki, RO past darajaga egakasallikning boshida sezuvchanlik. ASSP uchun seropozitivlik bo'g'implarda eroziv o'zgarishlarning rivojlanishi uchun xavf omilidir va RA ning mumkin bo'lgan noqulay kursini ko'rsatadi. Tavsiyalarning birinchi nuqtasi - erta RA ga shubha qilingan bemorlarni o'z vaqtida aniqlash va revmatologga yuborish. Shu maqsadda 2015 yilda bir guruh revmatologlar tomonidan taklif qilingan bemorlarni skrining diagnostika algoritmidan foydalanish mumkin. Emery va boshqalar. erta revmatoid artritga shubha tug'diradigan aniqlangan belgilar: uchtadan ortiq yallig'langan bo'g'implarning mavjudligi, metakarpofalangeal / metatarsofalangeal (MF / MF) bo'g'implarning ishtiroki - ijobiy "siqish" testi, shuningdek ertalabki qattiqlikning davomiyligi[9]. Subklinik sinovitda va rentgenogrammalarda o'zgarishlar bo'lmasa, qo'shimcha ravishda bo'g'implarning ultratovushli Dopplerografiyasi (ultratovush) yoki magnit-rezonans tomografiya (MRI) tayinlanishi mumkin. Ushbu usullar sinovit va suyak eroziyasi belgilarini aniqlashda rentgenografiyaga qaraganda RA yuqori sezuvchanlikka ega. Qo'shimchalarning ultratovush tekshiruvining kamchiliklari qo'l va oyoqlarning kichik bo'g'implarini o'rganishda diagnostik qiyinchiliklar bo'lib, eroziyalarni miqdoriy baholash ham qiyin. Bo'g'implarning MRIsi suyak to'qimalarida nafaqat eroziv, balki oldingi eroziv (suyak iligi shishi, revmatoid osteit) o'zgarishlarini ham eng aniq baholash imkonini beradi. Kasallik patogenezidagi asosiy aloqalarni hisobga olgan holda, RA davolashning asosiy maqsadlari artrit belgilari va bo'g'imdan tashqari ko'rinishlarni bostirish, suyaklar va bo'g'implarning deformatsiyasining oldini olish, hayot sifatini saqlab qolish va kasallikning remissiyasiga erishish. Agar faol davolash juda erta bosqichda (6 oygacha) belgilansa, bemorlarning 47 foizida 6 oydan keyin va 58,1 foizida 12 oydan keyin remissiyaga erishish mumkin[10]. Shuerta RAy qilib, RA ning dastlabki bosqichi tashxis qo'yish eng qiyin va davolash uchun strategik ahamiyatga ega. RA terapiyasining zamonaviy

tamoyillari remissiyaga erishish ( $DAS28 < 2,6$ ) yoki hech bo'lmagarta RA kasallik faolligini kamaytirish ( $DAS28 < 3,2$ ), kasallikning boshlanishida asosiy yallig'lanishga qarshi dorilar (YAQADs) bilan erta faol terapiya, diqqat bilan monitoring qilish uchun kamayadi. kasallik faolligini o'zgartirish (qattiq nazorat qilish) va terapiyani tuzatish kamida 3 oyda bir marta [11]. RA faoliyatini baholashning umumiy qabul qilingan usuli bu [www.das-score.nl](http://www.das-score.nl) veb-saytida avtomatik ravishda amalga oshirilishi mumkin bo'lgan DAS28 indeksini hisoblash(jadval 1.3.).

Jadval-1.3.

<b>RA uchun terapiyani tanlashda quyidagilarni hisobga olish kerak:</b>
■ kasallikning bosqichi (erta, rivojlangan, kech);
■ yallig'lanish faolligi;
■ noqulay prognostik omillar mavjudligi;
■ qo'shma kasallik.

RA ni davolashda asosiy narsa yallig'lanishga qarshi asosiy dorilarni (YaQAD) erta retseptlashdir. EULAR (2010) tavsiyalariga ko'ra, bemorga RA tashxisi qo'yilgach, darhol sintetik YaQAD bilan davolanishni buyurish kerak. YaQADlar RA boshlanganidan boshlab 3 oydan kechiktirmay, optimal ta'sirga erishish uchun dozani tez oshirish bilan ( $DAS < 2,4$ ) va agar u samarasiz bo'lsa, 2-4 oy ichida keyingi dori almashtirilishi kerak. YaQAD terapiyasi kasallik faolligi pasaygaerta RA va remissiyaga erishilgaerta RA ham davom ettirilishi kerak. Metotreksat faol RA bo'lgan bemorlar uchun birinchi strategik davolash rejimining bir qismi bo'lishi kerak. Metotreksat buyurilishiga qarshi ko'rsatmalar mavjud bo'lsa(yoki uning qabul qilolmaslik), quyidagi YaQAD(birinchi) davolash strategiyasi sifatida muhokama qilinishi kerak: leflunomid. Ilgari YaQAD olmagan bemorlarga, YaQAD monoterapiyasini o'tkazish tavsiya etiladi.

Birinchi qatorning YaQAD metotreksat va leflunomid va sulfasalazinni o'z ichiga oladi. Ularning bo'g'implarning halokatli o'zgarishining oldini olishda samaradorligi isbotlangan (dalil darajasi A). "Ikkinchi qator" preparatlari – gidroksixloroxin, oltin preparatlari va boshqalar – birinchi qator preparatlari samarasiz bo'lganda yoki ular bilan birgalikda qo'llaniladi. Agar YaQADni dastlabki tayinlashdan keyin terapiya maqsadiga erishilmasa, noqulay prognoz omillari (RO+/ ASSP+, eroziyaning erta paydo bo'lishi, tez rivojlanish, kasallikning yuqori faolligi) mavjud bo'lganda, genetik jihatdan yaratilgan BFM biologik preparatlarini qo'shish muhokama qilinishi kerak. Metotreksat yoki boshqa sintetik YaQADlarga etarlicha javob bermaydigan bemorlarga biologik faol moddalar(BFM) buyurilishi kerak. Amaldagi amaliyot metotreksat bilan birlashtirilishi kerak bo'lgan TNF- $\alpha$  ingibitorini buyurishdan iborat. Terapiyaning samarasizligi yoki intoleransi bo'lsa, birinchi TNF- $\alpha$  inhibitori bilan bemorga ikkinchi TNF- $\alpha$  inhibitori, abatacept, rituximab yoki tosilizumab buyurilishi kerak. Agar refrakter og'ir RA bo'lsa yoki BFM yoki ilgari ko'rsatilgan sintetik YaQADga qarshi ko'rsatmalar mavjud bo'lsa, monoterapiyada yoki yuqoridagi vositalar bilan birgalikda quyidagi dorilarni tayinlash muhokama qilinishi mumkin: azatioprin, siklosporin A, siklofosfamid [13]. Sxematik RA davolash algoritmi. Glyukokortikoidlar sintetik YaQAD bilan birgalikda dastlabki terapiya usuli (qisqa muddatli) sifatida qo'llanilishi mumkin. Steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilarni buyurish faqat faol asosiy terapiya bilan birgalikda amalga oshirilishi kerak. Shunday qilib, RA diagnostikasi va davolash juda qiyin. Biroq, ushbu kasallik uchun zamonaviy terapiya imkoniyatlari ortib bormoqda, bu esa bemorlarning umr ko'rish davomiyligi va sifatini yaxshilashga imkon beradi.

### **1.1. RA ning erta bosqichlarda diagnostik va prognostik jihatlari.**

Hozirgi vaqtda RA ning "dastlabki" bosqichini belgilaydigan aniq vaqt mezonlari ishlab chiqilmagan. Bir qator mualliflar birinchi eroziya paydo

bo'lishidan oldingi davrni RA ning dastlabki bosqichiga kiritadilar[67]. Ba'zi tadqiqotchilar kasallikning birinchi yilini[68] yoki kasallikning debyutidan dastlabki 6 oyni erta bosqich deb xato qilishadi. So'nggi paytlarda "erta" RA ni aniqlash muddati 6 haftadan 3 oygacha [69-71]. Chet elda erta RA registrlari turli xil alomatlar davomiyligi bo'lgan bemorlarni o'z ichiga olgan: 2 yilgacha [8,72], 1 yildan kam [9,73,74], 6 oydan kam [75], >12 hafta [70]. Shu bilan birga, ba'zi kogortalarda faqat RA tashxisini klinik tasdiqlash talab qilingan, boshqalarida tashxis 1958 [76] yoki 1987 [5] IAN mezonlariga javob berishi kerak edi. Kasallikning dastlabki oylarida RA tashxisini qo'yishdagi muammolardan biri bu ixtisoslashtirilgan tibbiy yordamni to'g'ri tashkil etmaslikdir. Qoida tariqasida, aniq tashxis qo'yish bilan kasallik belgilari paydo bo'lishi o'rtasida juda uzoq vaqt o'tadi. Bu vaqtni ikki davrga bo'lish mumkin alomatlar paydo bo'lishi va shifokorga murojaat qilish o'rtasidagi vaqt va alomatlar paydo bo'lishidan tashxis qo'yishgacha. Oxirgisi debyut varianti va semiotik shikastlanishga bog'liq[34].

Erta artrit bilan og'rigan bemorlar orasida baholash I. Van der Horst-Thepsma va boshqalar[11], tadqiqot yanada rag'batlantiruvchi natijalarga erishdi. Ixtisoslashgan IAN va oddiy revmatologiya klinikasiga murojaat qilgan bemorlar baholandi. Barcha bemorlar revmatolog tomonidan tekshirildi. Ko'pgina bemorlar birinchi tashrifdan keyin 2 hafta ichida tashxis qo'yilgan, kuzatuv yilida kamdan-kam hollarda o'zgargan. Mualliflarning fikriga ko'ra, RA tashxisini erta qo'yish mumkin va potentsial ishonchli. Bundan tashqari, tadqiqotchilar "erta" artritning ixtisoslashgan klinikasiga murojaat qilganda, alomatlar paydo bo'lishi va revmatolog bilan maslahatlashish o'rtasidagi davr 3 oyga kamayishini aniqladilar. Shunday qilib, bemorlarni revmatologga o'z vaqtida yuborish va umumiy amaliyot shifokorlarini erta RA ning turli belgilari bilan tanishtirish orqali tashxis qo'yish vaqtini qisqartirish mumkin. RA debyutining turli xil variantlari[12,13] artrit belgilari boshlanganidan keyingi birinchi oylarda tashxisni aniq belgilashni qiyinlashtiradi. Shuning uchun, RA diagnostik mezonlariga to'liq javob bermagan bo'g'imlarda doimiy yallig'lanish

belgilari bo'lgan va boshqa revmatik kasallikning aniq belgilari bo'lmagan bemorlar uchun "differentsiallanmagan artrit" ta'rifi tanlangan. Erta artrit kogortalariga qo'shilish mezonlari turlicha bo'lgan: 6 haftadan 12 oygacha davom etadigan sinovit (56), 1 yoki uerta RAn ortiq bo'g'imlarda 6 oydan kamroq vaqt davomida artrit [75], oxirgi 6 hafta ichida 2 bo'g'imdagi artrit, lekin 6 dan ko'p bo'lmagan. oylar [74], 1 bo'g'imning og'rig'i yoki shishishi va tezlashtirilgan ECHT bilan birgalikda 60 daqiqadan ko'proq vaqt davomida qattqlik, SRO kontsentratsiyasining oshishi, RO yoki leykotsitozni aniqlash [70].

RA diagnostikasi mezonlari 1956 yilda Amerika revmatologiya kolleji (ARK) tomonidan taklif qilingan bo'lib, 1958 [76] va 1987 [5] da qayta ko'rib chiqilgan. Aynan shu mezonlar so'nggi 35 yil ichida RA tashxisida qo'llanilgan. Biroq, ular RA aniqlangan bemorlar guruhida tuzilgan va tasdiqlangan va har doim ham RA tashxisida, ayniqsa kasallikning dastlabki bosqichlarida yoki uning atipik shakllarida foydali bo'lishi mumkin emas. 1987 yilda mezonlar qayta ko'rib chiqilgaerta RA, RA davomiyligi 1 yildan kam bo'lgan bemorlarda ularning diagnostik qiymati tahlili o'tkazildi, bu kasallikning dastlabki bosqichlarida sezuvchanlikning 91% dan 81% gacha pasayishini ko'rsatdi. Kelajakda erta RA bo'lgan bemorlarda tasniflash mezonlarini baholash uchun yana bir nechta tadqiqotlar o'tkazildi.

## **1.2. RA debyutida RO, immunologik belgilar va ASSP ning ahamiyati**

RF molekulaning Fc - fragmentiga antitanalar to'plamidir, ammo ularning barchasi antigen sifatida qabul qilinadi [85,86]. Laboratoriya tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, O'zbekiston Respublikasida  $\gamma$  m [16] izotipiga tegishli. Shunday qilib, surunkali yallig'lanishga asoslangan ko'plab kasalliklarda qon zardobida RO topiladi[22,23]. Shuningdek, u sog'lom aholining 3 foizida va keksa (>60 yosh) odamlarning 10-15 foizida aniqlanadi [87,88].

RO asl va qayta ko'rib chiqilgan RA ARK tasniflash mezonlariga kiritilgan [5,76]. Turli mualliflarning fikriga ko'ra, 30-90% hollarda RA aniqlanadi. Natijalardagi farqlar turli omillarga xususan, bemor populyatsiyasiga, tadqiqot dizaynlariga va RO ni aniqlashda qo'llaniladigan usullarga bog'liq. IgM RO izotipini aniqlaydigan eng ko'p ishlatiladigan lateks testi. RO ning har xil turlarini (IgV, IgM yoki IgA) aniqlashning yanada ob'ektiv usuli immunofermend analiz hisoblanadi. Shu bilan birga, xususan, RO IgM ni immunoferment bilan aniqlash lateks testi yoki nefelometrik usuldan ko'ra sezgirroqdir [17]. RO da, IgM RO kamroq o'ziga xos (67-81%), lekin sezgirroq (77-88%) marker ekanligi ko'rsatilgan [18]. IgM ta'rifi uning o'ziga xosligini oshirishga yordam berishi ko'rsatilgan. Qizig'i shundaki, ra davomiyligi 1 yildan kam bo'lgan  $^M$  RF 33% hollarda uchraydi [93].

Kasallikning dastlabki bosqichlarida O'zbekiston Respublikasining diagnostik qiymati ushbu markerning etarlicha yuqori o'ziga xosligi tufayli bahsli [21]. Shunday qilib, u o'tkir artritda past sezuvchanlik va o'ziga xoslikka ega, chunki u ko'pincha gepatit B virusi, Epstein-Barr, gripp va boshqalar keltirib chiqaradigan o'tkir infeksiyalari bo'lgan bemorlarning qon zardobida aniqlanishi mumkin, ammo yuqumli jarayon hal qilinganda yo'qoladi. RA bilan og'rigan bemorlarning 75-85% O'zbekiston Respublikasida seropozitiv bo'lsa-da, kasallikning dastlabki bosqichlarida ijobiy natijalar 20-70% hollarda aniqlanadi [24]. Yuqorida aytib o'tilganidek, O'zbekiston Respublikasida pozitivlik ko'pincha kasallikning doimiy va og'irroq kursi bo'lgan bemorlarda kuzatiladi. Biroq, kasallikning dastlabki bosqichlarida u aniqlanmasligi mumkin.

Shunday qilib, bir tomondan, O'zbekiston Respublikasida RA klinik ko'rinishi rivojlanishidan oldin ham paydo bo'lishi va kasallikning yanada og'ir kechishini ko'rsatishi mumkin, boshqa tomondan, u past o'ziga xoslikka ega va kasallikning dastlabki oylari va yillarida aniqlanmasligi mumkin. O'zbekiston Respublikasining RA prognozini tashxislash va baholashda shubhasiz ahamiyati bilan aniqroq markerlarni izlash dolzarb bo'lib qolmoqda.

Hozirgi vaqtda RA [81,82] da turli immunologik markerlarning diagnostik va prognostik ahamiyati bo'yicha ko'plab tadqiqotlar olib borilmoqda. Rossiya federatsiyasi eng ko'p o'rganilgan deb hisoblanadi, ASSPlarni o'rganish bo'yicha bir nechta tadqiqotlar o'tkazildi. Muayyan diagnostika va prognostik ahamiyatga ega bo'lgan boshqa otoantitanalar alfa-enolaza antitanalari va anti - 8a antitanalari hisoblanadi. "Mikro-qatorlar" ko'rinishidagi antigenler to'plamini ishlab chiqish qiziqarli ko'rinadi: yorug'lik mikroskopi uchun slaydda bir qator autoantigenlar, shu jumladan yuqorida tavsiflangan va xaftaga tushadigan glikoprotein 39, II turdagi kollagen, antitanalari, deiminatsiyalangan keratin, fibrinogen, vimentin va boshqalar. Usul bilvosita immunofloresansdan foydalanishga asoslangan. Dastlabki tadqiqotlar ko'p sonli o'zaro reaksiyalarni aniqladi, ammo topilmalar autoantigen panelidan foydalanish RA uchun yuqori sezuvchanlik va o'ziga xoslikka ega bo'lgan individual markerlarni aniqlashdan afzalliklarga ega degan farazni qo'llab-quvvatlaydi[84]. Biroq, ushbu usul ishlab chiqilmoqda, ko'p miqdordagi autoantigenlarni aniqlash iqtisodiy jihatdan foydasiz va RA diagnostikasi uchun eng maqbul immunologik markerni topish dolzarb bo'lib qolmoqda.

ASSPlar atipik aminokislota - sitrulinni o'z ichiga olgan sintetik peptidlar bilan o'zaro ta'sir qiluvchi autoantitanalardir. O'z navbatida, sitrulinlangan peptidlar translatsiyadan keyingi o'zgartirilgan arginin qoldiqlari[26]. Eng istiqbolli (diagnostika va prognostik nuqtai nazardan) va bugungi kunda keng o'rganilgan markerlardan biri siklik sitrullinlangan peptidga antitanalar(ASSP) deb hisoblanishi kerak.

### **1.3. Revmatoid artrit patogenezida ASSPning klinik ahamiyati.**

Hozirgacha sitrulinatsiyadan o'tishi mumkin bo'lgan bir nechta sutemizuvchilar oqsillari o'rganilgan. Filaggrindan tashqari, bularga trixogialin va asosiy miyelin oqsili kiradi. Ammo bu oqsillarning hech biri sinovial to'qimalarda mavjud emas va ularning ASP hosil bo'lishidagi roli. Ammo shuni



ta'kidlash kerakki, patologik sharoitda apoptoz bilan ba'zi boshqa hujayra oqsillari sitrullinatsiyaga duchor bo'lishi mumkin. RA bilan tashqi omillar patologik hujayra o'limini keltirib chiqarishi yoki apoptik hujayralarning klirensini buzishi mumkin. Xususan, yallig'langan sinovial to'qimalarda sitrulinlangan oqsillar vimentin, fibrinning - alfa va beta zanjirlari bilan ifodalanganligi ko'rsatilgan[110,111]. Ba-oqsili kabi marker vimentinning sitrulinlangan shakli bo'lishi mumkin degan fikr bor[83].

E.WoBBepaag va boshqalar [112,113] sichqon modelida va odamlarda sinovial to'qimalarda sitrullinlangan peptidlar va ularga antitanalarning mahalliy ishlab chiqarilishini o'rganishdi. Ular shuni ko'rsatdiki, RA bilan og'rigan bemorlarda sinovial suyuqlikdagi ASSP konsentratsiyasi qon zardobidagi konsentratsiyadan 1,4 baravar yuqori bo'lib, bu antitanalarning mahalliy ishlab chiqarilishini ko'rsatadi. Sitrullinlangan oqsillarning immunohistokimyoviy bo'yalishi sinovial, subsinovial qatlamlarda va sinovial to'qimalarning ekstravazal fibrin qatlamlarida nafaqat RA, balki boshqa artropatiyalarda ham kuzatilgan. Shunday qilib, yallig'langan sinovial membranada sitrullinlangan peptidlarning mavjudligi ra uchun xos emas va mualliflarning fikriga ko'ra, yallig'lanish belgisidir va ASSP ning yuqori o'ziga xosligi bu oqsillarga patologik gumoral javob natijasidir.

Peptidlarning sitrullinatsiyasi peptidilarginindeiminaza (PAD) fermenti ishtirokida sodir bo'ladi. Ushbu fermentning 4 turi mavjud. PAD1 va PAD3 asosan epidermis va soch follikulalarida, PAD2 mushak, miya va gematopoetik to'qima hujayralarida, PAD4 esa makrofaglar va monotsitlarda aniqlanadi. Ushbu fermentning oxirgi ikki turi ra da sinovial oqsillarning sitrullinatsiyasini faollashtirish uchun eng ko'p nomzodlardir. Fiziologik sharoitda PAD2 va PAD4 faol emas. Sitrulinatsiya jarayonlarini faollashtirish uchun apoptozda kuzatilishi mumkin bo'lgan hujayra ichidagi kaltsiyning sezilarli darajada ko'payishi kerak. Shuningdek, PAD faolligi estrogenlarning turli tarkibiy qismlariga bog'liqligi haqida dalillar mavjud. Eksperimental sharoitda makrofaglar tarkibidagi PAD faollashishi va hujayralarni kaltsiy ionlari bilan davolashda hujayra ichidagi

vimentinning sitrullinatsiyasini keltirib chiqarishi ko'rsatilgan. Apoptik o'limda PAD hujayralari hujayralararo bo'shliqqa chiqarilishi va hujayradan tashqari oqsillarning sitrullinatsiyasini keltirib chiqarishi mumkin, masalan, fibrin[114].

Yaqinda matritsali iRNKning 2 ta haplotipi aniqlandi tPAD2 va tajribalarda PAD2 mRNKning barqarorligini ta'minlaydigan ikkinchi haplotip ekanligi ko'rsatilgan. Bu ikkinchisining RA bilan yaqin genetik assotsiatsiyasini ko'rsatishi mumkin[115].

Yana bir tadqiqot shuni ko'rsatadiki, arginin o'z ichiga olgan peptidlarni sitrullash paytida ularning umumiy epitopini (HLA DRB1\*0101, 0104, 0404) ifodalovchi 2-sinf asosiy gisto-moslashuv kompleksi (GKG) molekulalariga afinaligi 100 baravar oshadi. O'z navbatida, "protektiv" DRB 1\*0402 alleli mavjud bo'lganda, antigen taqdim etuvchi hujayralar sitrullinlangan oqsillarni bog'lay olmaydi. Olingan natijalar sitrullinlangan peptidlarga immunitet reaksiyasi ba'zi HKG molekulalarining tashuvchisi bilan aniqlanishi mumkinligini tasdiqlaydi [116].

ASSP ning umumiy epitop tashuvchisi bilan kombinatsiyasi RA kasallarida yuqori o'ziga xoslikka ega ekanligi isbotlangan (99%). Ushbu ko'rsatkichlarning kombinatsiyasi kelajakda RA rivojlanishining bashoratli belgisidir[117].

Hozirgi vaqtda tadqiqotchilarning asosiy e'tibori ASPning RA diagnostikasidagi rolini, ularning prognostik ahamiyatini va kasallik faolligi bilan bog'liqligini aniqlashga qaratilgan.

G. Sshellekens va boshqalar. [26] ASSPlarning maqsadi sitrullinlangan peptidlarning heterojen guruhi ekanligini ko'rsatdi. U ushbu antikorlarni aniqlash uchun ferment immunoassay yordamida sitrullinlangan peptidlardan foydalanishni taklif qildi. Ushbu usul ilgari qo'llanilgan immunofloresans bilan taqqoslanadi (natijalarni talqin qilish qiyin) va substrat sifatida tabiiy materialni talab qilmaydi (ASE ni aniqlashda yonoq shilliq qavati, aka ni aniqlash uchun kalamush qizilo'ngach shilliq qavati, AFA uchun inson epiteliyasining tozalangan filaggrin).

Ra da ASSPlarning sezgirligi va o'ziga xosligini baholash bo'yicha bir qator tadqiqotlar o'tkazildi. Birinchi avlod tsiklik sitrullinlangan filaggrin peptididan foydalanganda, ASSP sezgirligi o'zgaruvchan edi-41% dan 68% gacha. Yaqinda ikkinchi avlod ASSPlarni aniqlash uchun to'plamni ishlab chiqishga imkon beradigan peptidlardan foydalanish taklif qilindi. Shu bilan birga, usulning sezgirligi 75-80% gacha ko'tarildi va o'ziga xoslik \ u003e 98% darajasida saqlanib qoldi [118]. Barcha tadqiqotchilar ASSP ning juda yuqori o'ziga xosligini ta'kidlashadi. Bu kasallikning turli davomiyligi bilan 89% dan 98% gacha (jadval 1.4.). Boshqa revmatik kasalliklarda ASSPlar tizimli skleroderma holatlarining 3% dan ko'p bo'lmagan, vaskulit, reaktiv artrit va Sjogren kasalliklarida 1% hollarda aniqlangan. Yuqumli kasalliklarda bemorlarning 2% dan ko'prog'i (sil, virusli gepatit, yersinioz, bakterial endokardit) ASSP uchun ijobiy bo'lgan. Tadqiqotda 6 oydan kam davom etadigan farqlanmagan artrit bilan og'rigan bemorlarda ASSP 5% hollarda aniqlangan (312 bemorning 14 tasi). 1 yillik kuzatuvdan so'ng, ushbu bemorlarning 2 tasida palindromik revmatizm, yana ikkitasida sarkoidoz va psevdogut tashxisi qo'yilgan, qolganlarida tashxis noaniq bo'lib qolgan. Ishonchli ra bilan og'rigan bemorlar guruhida 1 yillik kuzatuvdan so'ng 45% ijobiy, 44% salbiy, 3% salbiy va 8% ASSPda ijobiy bo'lib qoldi.

Jadval 1.4.

<b>RA da ASSPning sezuvchanligi va o'ziga xosligi.</b>				
<b>Aftori va boshqalar.</b>	<b>Guruh PA, n bemorlar TOB*</b>	<b>Nazorat guruhi, n bemorlar</b>	<b>ASSP</b>	
			<b>Sezuvc hanlik, %</b>	<b>xos 11 soat %</b>
<b>R.Golgbaeb-Mansky va boshqalar. al., 2000 [1</b>	102 (PA <1 yilning)	136 (22 - ReA, 14 - PsA va boshqa SA, 13 - boshqa revmatologik tashxis, 86 - ERTA RA)	41	91

<b>N.Bizzaro va boshqalar, 2001 (28)</b>	98 (36 -PA <1 yil)	232 (24 - SS, 14 - SLE, 3 - SJS, 1 - MCTD, 3 - JXA, 31 - virusli infeksiyalar, 20 - Lyme borrelioz, 29 - otoimmun tiroidit, 14 - malign neoplazmalar, 10 - monoklonal, sog'lom gam58 - donorlar)	41	98
<b>S.Bas va boshqalar, 2002 [27]</b>	179	50 (21 - mikrokrystalin artrit, 9 - DBST, 7 - boshqa revmatik kasalliklar, 7 - SA, 6 - DOA)	68	96
<b>A. Jansen va boshqalar, 2002 yil [31]</b>	258 (PA <3 yil)	21 (ERTA RA)	43	98
<b>S. Bas va boshqalar, 2003 [931]</b>	196	239 (45 - DBST, 45 - SA, 25 - kristalli artrit, 22 - boshqa yallig'lanish kasalliklari (CD, RP, sarkoidoz), 18 - osteoartrit, 3 - son bo'g'imining vaqtinchalik sinoviti, 2 - ajratilmagan poliartralgiya)	56	90
<b>X.Zeng va boshqalar. al., 2003</b>	191 (60 PA<1 yil)	320 (132 - SLE, SJS, SS, DOA, AS, ReA, PM/DM, VASHkultit, 98-TB, buk/endokardit, virusli infeksiyalar, UC, CD, autoimmun hepatit, 90- sog'lom donorlar)	47 (43)*	97
<b>D. Li va boshqalar, 2003 [1]</b>	103	(39 - SLE, 21 - PsA, 21 - JRA, ERTA RA-26, spondilit - 11, boshqa tashxis - 6)	66	90
<b>S. Dubusquo i va boshqalar, 2003 [1]</b>	46	22 (biriktiruvchi to'qima kasalliklari)	82-85	91-95
<b>A. Saraux va</b>	86 (PA	157 (12 - mikrokrystalin artrit,	47	93

<b>boshqalar, 2003 [1</b>	<1 yilning)	53 - SA, DBST - 17, 3 - HA/RP, IDA - 48, boshqa tashxis - 24)		
<b>K.Suzuki va boshqalar, 2003 [30]</b>	549 (91 - PA <1 yil)	528 (56 - SLE, 35 - SJS, 30 - SS, 24 - PM/DM, 16 - MCTD, 15 - VASHkulit, 15 - DOA, 17 - boshqa revmatik kasalliklar, 320 - sog'lom donorlar)	88 (84)*	89
<b>M. Bombard ieri va boshqalar, 2004</b>	o'ttiz	39 (virusli gepatit C)	77	100
<b>I. Vallbracht va boshqalar, 2004</b>	295	420 (163 - degenerativ va yallig'lanishli artrit (PsA, ReA, mikrokristalin artrit, DOA, SA), 103 - DBST, VASHkulit, 154 - sog'lom donorlar)	64.4	97.1
<b>L de Rycke va boshqalar, 2004 [1</b>		146 (25 - DOA, 25 - RP, 17 - SLE, 9 - SA, 70 - boshqa tashxis)	75.4	97.3

Kitoblar va boshqalar.[30] ASSP va RA faollik ko'rsatkichlari (C-reaktiv oqsil - SRO, eritrotsitlar cho'kindi tezligi - ECHT) o'rtasidagi bog'liqlikni aniqladi. 1.Valxasy va boshqalar. yuqori faollikka ega bo'lgan RA bemorlarida ASSPs 81,4% hollarda va past faollik bilan - 58,5% hollarda aniqlanganligini ko'rsatdi. RA faolligi yuqori bo'lgan bemorlarda RO-salbiy, ammo ASSP-musbat bemorlarning soni yuqori bo'lgan (kasallik faolligi past bo'lgan ASSP-musbat bemorlarning 8,5% ga nisbatan bemorlarning 17% da).

Ko'pgina tadqiqotchilar ASSPning izolyatsiya qilingan aniqlanishi diagnostik qiymatda RO dan oshmasligini aniqladilar. Bir vaqtning o'zida bir nechta markerlarni aniqlash maqsadga muvofiqdir - RO IgM va / yoki ASSP yoki ACA bilan birgalikda lateks testi [93,]. B.Vaz va boshqalar. [93] ACA, ASSP va RO IgM uchun pozitivlikning kombinatsiyasi 8 yildan keyin remissiya yo'qligining bashoratchisi ekanligini ko'rsatdi. Qizig'i shuerta RAKi, ularning

tadqiqotida nazorat guruhida ushbu belgilarning uchasi uchun ijobiy bo'lgan bemorlar yo'q edi. Ushbu hukm yakuniy deb hisoblanmasligi kerak, chunki b. tomonidan yaqiert RA o'tkazilgan tadqiqotda. be 11 uske va boshqalar. ASSP ga qo'shimcha ravishda RO ni aniqlash RAda sezuvchanlikni sezilarli darajada oshirmaganligini ko'rsatdi.

Gollandiyada o'tkazilgan tadqiqot natijalari qiziqish uyg'otadi, bu RA bilan og'rigan bemorlarda kasallikning rivojlanishidan 4,5 yil oldin qoerta RA ASSP va RO aniqlanganligini va ASSP RO paydo bo'lishidan 2,8 yil oldin aniqlanganligini ko'rsatdi. . Olingan ma'lumotlardan ma'lum bo'lishicha, ASSP va RO yuqori darajada o'ziga xosdir (mos ravishda 98,5% va 99,6%) va ikkita yoki ikkala immunologik markerdan biri ijobiy bo'lgan sog'lom odamlarda RA rivojlanish xavfini ko'rsatadi. Shuni ta'kidlash kerakki, ijobiy ASSP va RO bo'lgan bemorlar kasallik belgilari boshlanishidan oldin ushbu testlarning salbiy natijalariga ega bo'lgan bemorlarga qaragarta RA ancha yoshroq bo'lgan va keyinchalik aniqroq bo'g'imlarning destruksiyasiga ega edilar [32].

G. Pinheiro va boshqalar tomonidan kuzatilgan kasallikning uzoq davom etishi bilan ASSP ning yuqori darajasi ham aniqlanadi. Ularning ma'lumotlariga ko'ra, ASSPlar o'rtacha 12 yil davom etgan va kasallikning faolligi bilan bog'liq bo'lgan RA bemorlarining 80 foizida aniqlangan.

Boshqa revmatik kasalliklarda ASSP ni aniqlash bo'yicha qiziqarli ma'lumotlar. Bu marker "birlamchi" palindromik revmatizm bilan 56% hollarda va palindromik revmatizmning RA bilan birikmasi bilan 38,1% hollarda aniqlanganligi ko'rsatilgan. Shuerta RAY qilib, palindromik revmatizm RA ning abortiv shaklidir . Polimiyalgiya revmatikasida, aksincha, ASSP aniqlanmadi, bu bizga ASSPni keksa bemorlarda RA va polimialgiya revmatikasini farqlashda muhim belgi sifatida ko'rib chiqishga imkon beradi .

M. Bombardieri tomonidan olib borilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, ASSP gepatit C bilan bog'liq bo'lgan RA va poliartropatiyalarni farqlash uchun ishlatilishi mumkin.

Balog'atga etmagan surunkali artritda (JCA) ASSP ni aniqlash bo'yicha bir nechta tadqiqotlar o'tkazildi, ularning natijalari bir-biriga zid [131-133]. M. van Rossum va boshqalarga ko'ra. [131] ASSPs Rossiya Federatsiyasi uchun seropozitiv bo'lgan va asosan poliartikulyar turdagi kasalliklarga chalingan bemorlarning 73 foizida aniqlangan. J.Low va boshqalar. [132] tadqiqot guruhi kichik bo'lsa-da, ASSPs bemorlarning 90% da aniqlanganligini ko'rsatdi. Boshqa tadqiqotlarda ASSP JCA bo'lgan bemorlarning 5% dan ko'p bo'lmaganida aniqlangan.

Yaqiarta RA Shvetsiyada chop etilgan tadqiqot erta RAda ASSP qiymatini baholadi. Tadqiqotga qo'shilish vaqtida (kasalligi 1 yilgacha bo'lgan RA bemorlari) ASSP sezgirligi 64% ni, 3 yillik kuzatuvdan keyin esa 59% ni tashkil etdi. Buerta RAn tashqari, ASSP uchun seropozitiv bemorlarning ulushi ACC diagnostik mezonlari soniga mutanosib ravishda oshdi. 19% hollarda, 3 yillik kuzatuvdan so'ng, ASSP kontsentratsiyasi >15% ga oshdi, bemorlarning 35% da >15% ga kamaydi va 46% da o'zgarishsiz qoldi. ASSP bemorlarning 2 foizida kuzatuv paytida paydo bo'ldi. Shuni ta'kidlash kerakki, bu bemorlar kasallikning dastlabki uch oyida YAQAD o'tkazmagan. Kuzatish boshida YAQAD terapiyasini tayinlash ASSP uchun ijobiy bo'lgan bemorlarda sezilarli darajada tez-tez amalga oshirildi. Tadqiqotchilar ASSP va RA faoliyati o'rtasidagi munosabatni kuzatdilar. ASSP-musbat bemorlar guruhida kuzatuvning dastlabki ikki yilida ECHT va SRO kontsentratsiyasi sezilarli darajada yuqori bo'lgan. Shuningdek, ushbu guruhda DAS28 faolligining umumiy indeksi sezilarli darajada yuqori edi. RO IgA va IgM uchun ijobiy yoki salbiy guruhlardagi faollik indekslaridagi farqlar ASSPga nisbatan bir xil tendentsiyalarga ega edi.

Yuqorida aytib o'tilganidek, ASSP RA ning yanada og'ir kursini bashorat qiladi [93,134-136]. Bugungi kunga qadar tadqiqot dalillari noaniq. G. Schellekens va boshqalar. Birinchi tashrifda IgM RO va ASSP 2 yillik kuzatuvdan keyin eroziya ko'rinishini bashorat qilish qobiliyatiga ega ekanligini ko'rsatdi. V. Kroot va boshqalar. [102], erta RA bo'lgan bemorlarni tekshirgarta

RA, ASSP-musbat bemorlarda (tadqiqot boshida) keyinchalik aniqroq bo'g'implarning yo'q qilinishini aniqladilar. Olingan ma'lumotlarning ko'p regressiv tahlili shuni ko'rsatdiki, RO IgM ASSPga qaraganda RA radiologik progressiyaning ko'proq muhim prognozchisi. Ushbu ma'lumotlar S.Bas va boshqalar tomonidan tasdiqlangan. [93]. Biroq, K. Forslind va boshqalar.[107] ASSP RO kabi ko'rsatkichlar orasida qo'shma halokatning eng yaxshi prognozi ekanligini ko'rsatdi, ECHT, SRO, erkak jinsi, chekish va boshqalar. Yana bir tadqiqot shuni ko'rsatdiki, ECHT va IgA 5 yil ichida qo'shma halokatning eng yuqori prognozi edi. RO va xaftaga to'qimalarining oligometrik matritsa oqsili (kartilage oligometris matritsa oqsili), ASSP va IL-1a ga antitanalar ikkinchi darajali ahamiyatga ega edi. Shu bilan birga, faqat ASSP va SRO 10 yildan keyin aniqroq radiologik progressiyaning prognozi edi. Natijalardagi farqlar turli avlodlarning ASSP ni aniqlash uchun to'plamlardan foydalanish bilan bog'liq bo'lishi mumkin. ASSP va IL-1a ga antitanalar ikkinchi darajali ahamiyatga ega edi. Shu bilan birga, faqat ASSP va SRO 10 yildan keyin aniqroq radiologik progressiyaning prognozi edi. Natijalardagi farqlar turli avlodlarning ASSP ni aniqlash uchun to'plamlardan foydalanish bilan bog'liq bo'lishi mumkin. ASSP va IL-1a ga antitanalar ikkinchi darajali ahamiyatga ega edi. Shu bilan birga, faqat ASSP va SRO 10 yildan keyin aniqroq radiologik progressiyaning prognozi edi. Natijalardagi farqlar turli avlodlarning ASSP ni aniqlash uchun to'plamlardan foydalanish bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

RA da terapiya samaradorligini baholash uchun ASSP dan foydalanish hozirgi kunga qadar keng o'rganilmagan. Infliximab terapiyasi paytida ASSP titrlarining dinamikasini aniqlaydigan ikkita tadqiqot o'tkazildi. C.Alessansen va boshqalarning natijalariga ko'ra. [110], ASSP titrlari sezilarli darajada kamaydi, garchi ular staerta RArt rejimga (0, 2, 6 va keyin har 8 haftada) muvofiq 3 mg / kg dozada infliximab bilan 24 haftalik davolashdan keyin butunlay yo'qolmagan. Ushbu kuzatishning ahamiyati ASSP kontsentratsiyasining sezilarli pasayishi faqat 6 oylik terapiyadan keyin klinik yaxshilanishga ega bemorlarda kuzatilganligi bilan ta'kidlanadi. Davolash paytida ASSP titrlarining o'zgarishi



og'riqli bo'g'inlar sonining kamayishi bilan bog'liq. Pastki ASSP titrlari infliximab terapiyasiga aniqroq javob berishni taxmin qildi.

L.c.e. Jauske va boshqalarga ko'ra. [110], aksincha, TNF-alfa inhibitörleri bilan davolash paytida ASSP kontsentratsiyasi o'zgarmadi va u yallig'lanish faolligi ko'rsatkichlari (ECHT, SRO) bilan bog'liq emas. Qizig'i shuerti RAKi, bu holatda RO titrlari sezilarli darajada kamaydi. Antirevmatik terapiya samaradorligini baholashda ASSP ning rolini aniqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab qilinadi.

Shu erta RA qilib, ASSP RAdA ROga o'xshash sezgirlikni ko'rsatdi va bu kasallik uchun eng o'ziga xos belgi bo'lib chiqdi. Ushbu test shubhali yoki RA ga shubha bo'lgan RO seronegativ bemorlarda ayniqsa qimmatlidir. RO va ASSPni birgalikda qo'llash eng kuchli prognostik va diagnostika vositasi bo'lib, an'anaviy RO testlaridan izolyatsiya qilingan foydalanishga qaragarta RA ko'proq klinik ahamiyatga ega.

Barcha tadqiqotlarda kasallikning davomiyligi har xil bo'lib, 1 yilgacha bo'lgan. qiyosiy baholash tadqiqotlari ASSP va RO diagnostik ahamiyati, shuningdek, ularning 6 oydan kam davom etadigan RAdagi kasallik faolligi bilan bog'liqligi baholanmagan.

#### **1.4. RAni davolashning zamonaviy jihatlari**

Hozirgi vaqtda RA bilan og'rigan bemorlarni davolashning maqsadlari klinik remissiyaga yoki hech bo'lmagarta RA kasallik faolligining past darajasiga erishish, bo'g'imlardagi tarkibiy o'zgarishlarning rivojlanishini inhibe qilish, shuningdek, bemorlarning hayot sifatini yaxshilash ekanligi isbotlangan. va mehnat qobiliyatini saqlab qolish (Nasonov E. L., 2012; Salnikova T. S., Balabanova R. M., 2013; Nasonov E. L., 2015).

Bir qator G'arbiy Evropa mamlakatlaridagi erta artrit klinikalarining tajribasiga asoslangan klinik tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatadiki, RA bilan og'rigan bemorlarni erta faol davolash erta nogironlik xavfini kamaytiradi va

kasallikning uzoq muddatli prognozini yaxshilaydi (Anderson JJ va boshqalar, 2010; Geletka R., St Clair E.W., 2013; Grigor S., va boshqalar, 2014). Rossiyada buerta RAy tadqiqotlar kam, bu ularning dolzarbligini va RA uchun "erta tashxis - erta terapiya" tushunchasini joriy etish zarurligini oshiradi (Chichasova N.V. va boshq., 2012; Yaremenko O.B., 2012; Nasonov E.L. va boshq., 2015).

Dori terapiyasi juda erta RA davolashda asosiy narsa ekanligi haqidagi dalillar shubhasiz hisoblanadi (Breedveld F.C. va boshq., 2014; Nell VPK va boshq., 2014). Bu patogenetik bo'lgan va kasallikning borishini nazorat qila oladigan tibbiy usullardir. Qolgan usullar qo'shimcha va simptomatik (fizioterapiya, mashqlar terapiyasi va boshqalar) yoki doimiy qo'shma deformatsiyalarni tuzatish va hayot sifatini yaxshilash (ortopedik jarrohlik) sifatida ko'rib chiqiladi (Combe B. va boshq., 2011).

Simptomatik terapiya preparatlari bo'lgan va YaQADlar bilan birgalikda buyuriladigan steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilar (NYAQDlar) juda erta RA bilan kasallangan bemorlarni davolash uchun birinchi darajali dorilar hisoblanadi (Nasonov E.L., 2013). Ko'pgina NYAQDlarning yallig'lanishga qarshi va og'riq qoldiruvchi ta'siri araxidon kislotasining prostaglandinlar, prostatsiklin, tromboksanga biotransformatsiyasini tartibga soluvchi ferment - sikloksigenaza (SOG) faolligini bostirish orqali amalga oshiriladi (Karateev A.E., 2013). Fiziologik jarayonlarni saqlashda SOG-1 ning himoya roli va RAda yallig'lanishni qo'zg'atishda SOG-2 ning roli aniqlandi. Yallig'lanish jarayonini qo'zg'atish va saqlashda SOG-2 ning roli to'g'risidagi ma'lumotlar NYAQDlarning yangi guruhlarini - oshqozon-ichak trakti rivojlanishining eng past xavfiga ega bo'lgan selektiv SOG-2 inhibitörlerini ishlab chiqish uchun zarur shart bo'ldi (Fitzeraid G.A. va boshq., 2011; Breedveld F.C., Kalden JR, 2014). NYAQDlarni qabul qilishda eng ko'p uchraydigan nojo'ya ta'sirlar NYAQD-gastropatiyaning rivojlanishi (oshqozon-ichak traktining va, birinchi navbatda, oshqozon va o'n ikki barmoqli ichakning eroziv va yarali shikastlanishi) va ularning asoratlari (teshilish, qon ketish) (Hernandez) -Dias S

va boshqalar, 2011). NYaQD-induktsiyali gastropatiyaning oldini olish va davolash uchun proton nasos inhibitörleri va prostaglandin E ning sintetik analoglari, misoprostol va boshqalar qo'llaniladi."Selektif bo'lmagan" NYaQDlar. Shuni ta'kidlash kerakki, oshqozon-ichak traktining shikastlanishi bilan bir qatorda, barcha NYaQDlar (erta RA va SOG-2 inhibitörleri) buyraklar faoliyati va qon aylanish tizimiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin (Tsurko V.V. va boshq., 2011; Mazurov V.I. va boshq., 2011; Weir MR, 2012). RA bilan og'rigan bemorlarda NYAQDlarning yurak-qon tomir xavfsizligi muammosi ham dolzarb hisoblanadi, chunki ma'lumki, tizimli yallig'lanish jarayoni arterial tromboz uchun "klassik" xavf omillaridan qat'i nazar, qon tomir avariya (miyokard infarkti va insult) xavfining ortishi bilan bog'liq. (Mazurov V.I. va boshqalar, 2011; De Maria A.N., 2012). RA bilan og'rigan bemorlarda NYaQDlarning yurak-qon tomir xavfsizligi muammosi ham dolzarb hisoblanadi, chunki ma'lumki, tizimli yallig'lanish jarayoni arterial tromboz uchun "klassik" xavf omillaridan qat'i nazar, qon tomir zararlanishlari (miyokard infarkti va insult) xavfining ortishi bilan bog'liq. (Mazurov V.I. va boshqalar, 2011; De Maria A.N., 2012). Bu "protrombogen" (tromboksan) va "antitrombogen (prostatsiklin) prostaglandinlar sintezi o'rtasidagi nomutanosiblik, birinchisining ustunligiga va natijada tromboz xavfining oshishiga olib kelishi mumkin, deb ishoniladi. Ushbu ma'lumotlar yurak-qon tomir xavf omillari bo'lgan bemorlarga NYaQDlarni davolashda (ularning selektivligidan qat'iy nazar) aspirinning past dozalarini birgalikda qo'llash zarurligini isbotlaydi (Nasonov E.L., 2013).

So'nggi yillarda glyukokortikosteroidlarning (GKS) roli muhokama qilindi juda erta RA patogenezining immunoinflamatuar mexanizmlarini bostirish. Kortikosteroidlarning ta'sir qilish mexanizmi ularning epitelial hujayralari tomonidan adezyon molekulalarining (ELAM-1 va ICAM-1) ifodalanishini va yallig'lanishga qarshi sitokin genlarining (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-) transkripsiyasini bostirish qobiliyati bilan bog'liq. 8 va boshqalar), lipokortin sintezini induksiyasi va SOG faolligi -2, shuningdek, metalloproteinaza genlari

ekspressiyasini kamaytiradi (Sigidin Ya. A. va boshqalar, 2014). rRAda kortikosteroidlarni qo'llash uchun ko'rsatmalar: YaQAD ta'sirini rivojlantirgunga qadar o'tish (ko'prik) terapiyasi, asosiy dorilar ta'sirini mustahkamlash (past dozalarni uzoq muddat qo'llash), remissiya induksiya (puls terapiyasi). Juda erta RA ni davolash uchun uzoq vaqt davomida yuqori faollik, poliartikulyar lezyonlar bilan kuniga 10 mg dan past dozalarda prednizoloni buyurish oqlanadi. shuningdek, YaQADlarning etarli ta'siri (Cape11 N.A. va boshq., 2014). Bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, prednizolon 7,5 mg dozada, 2 yil davomida har bir o'rtada qo'llangaerta RA, erta faol RA bo'lgan bemorlarda, ayniqsa metotreksat (Mottonen T., Hannonen R) bilan birgalikda radiologik rivojlanish tezligini pasaytiradi., 2012; Gamero R., 2014). Shuni ta'kidlash kerakki, hozirgi vaqtda kasallik davomiyligi 16 haftadan oshmagan erta RA uchun metilprednizoloni mushak ichiga bir marta yuborish samaradorligini baholash bo'yicha xalqaro platsebo-nazoratli tadqiqot (Stop Artrit juda erta) davom etmoqda (Gotzsche R., Yoxansen H., 2014). Erta faol RA bo'lgan bemorlarda, ayniqsa metotreksat bilan birgalikda rentgenografik rivojlanish tezligini pasaytiradi (Mottonen T., Hannonen R., 2012; Gamero R., 2014). Shuni ta'kidlash kerakki, hozirgi vaqtda kasallik davomiyligi 6 oydan oshmagan juda erta RA uchun metilprednizoloni mushak ichiga bir marta yuborish samaradorligini baholash bo'yicha xalqaro platsebo-nazoratli tadqiqot (Stop Artrit juda erta) davom etmoqda (Gotzsche R., Yoxansen H., 2014).

Yuqori juda erta RA faolligi bilan immunosupressiyaga erishish uchun tez yallig'lanishga qarshi va immunomodulyatsion ta'sirga erishishga imkon beruvchi GKS "puls terapiyasi" qo'llaniladi (Nasonov E.L., Solovyov S.K., 2012; Mazurov V.I. va boshqalar, 2013). Shu bilan birga, uning rentgenografik progressiyaning sekinlashishiga ta'siri isbotlanmagan va asosiy ko'rsatkich pRAda kam uchraydigan VASHkultning rivojlanishi hisoblanadi. Bu erta RA tashqari, mikrokrystalin shakldagi kortikosteroidlarning (betametazon, triamsinolon, metilprednizolon) mahalliy terapiyasining ta'siri juda erta RA bilan og'rigan bemorlarda monoooligoartritda isbotlangan (Westby MD, 2010).

Shuni ta'kidlash kerakki, juda erta RA YaQADlarni erta davolash zarurati haqidagi dalillarga asoslangan kontseptsiya hozirda ustunlik qilmoqda (Jones G., 2013). Asosiy dori-darmonlarni darhol (3 oy ichida) retseptlash uchun ko'rsatma ishonchli RA bo'lib, juda erta RA NYaQADlarni etarli dozalarda qo'llashga qaramay, bo'g'implarda og'riq, ertalab qattqlik (yoki umumiy buzuqlik), faol sinovit, ECHTning doimiy o'sishi. yoki SRO va bo'g'implarning eroziv shikastlanish belgilari (Nasonov E.L., 2015). YaQADlarning xarakterli xususiyatlari terapevtik ta'sirga sekin erishish, RA ning klinik va laboratoriya belgilarining aniq bostirilishi, artikulyar destruktsiya tezligining sekinlashishi va remissiyani keltirib chiqarish qobiliyatidir. YaQAD ning asosiy ta'siri immunosupressiya, immunokompetent hujayralar (T va B-limfotsitlar, makrofaglar), shuningdek ular tomonidan ishlab chiqarilgan yallig'lanishga qarshi sitokinlarning patologik faolligini bostirishga olib keladi. YaQAD klinik ta'sirning sekin rivojlanishi bilan tavsiflanadi - terapiya boshlanganidan 8-12 hafta oldin emas, 6-8 oydan keyin maksimal darajaga etadi (Olsen NJ, Stein M., 2014). Shu munosabat bilan, bitta dori bilan davolanish muddati (terapiyaga qoniqarli javob bo'lsa) 6-12 oy juda erta va erta RA ko'p (Mazurov V.I., Lila A.M., 2015).

RAda YaQADlarning samaradorligini baholash bo'yicha ko'plab tadqiqotlar natijalari ("dalillarga asoslangan tibbiyot" mezonlari asosida) faqat so'nggi yillarda (Nasonov E.L., 2012) umumlashtirildi. Bu RA bilan og'riqan bemorlarni boshqarishning asosiy tushunchalarini shakllantirishga imkon berdi, ular milliy ko'rsatmalarda - AQSh, Shotlandiya, Ispaniyada, shuningdek, RA bilan kasallangan bemorlarni boshqarish bo'yicha Rossiya klinik ko'rsatmalari loyihasida (Nasonov E.L., 2016). Ushbu tavsiyalarning asosiy qoidalari quyidagilardan iborat:

Boshqa tibbiyot mutaxassisliklari mutaxassislarini (ortopedlar, fizioterapevtlar, kardiologlar, nevropatologlar, psixologlar va boshqalar) jalb qilgan holda, farmakologik va farmakologik usullardan foydalanishga asoslangan multidisipliner erta RA. (Dalillar darajasi B).

- NYaQDLar yaxshi simptomatik (og'riq qoldiruvchi) ta'sir ko'rsatadi, ammo bo'g'implarning yo'q qilinishining rivojlanishini sekinlashtirmaydi va toksikligi bo'yicha YaQADlardan sezilarli darajada farq qilmaydi. (Dalillar darajasi A).
- Glyukokortikoidlar (kuniga <10 mg) NYAQDLarga qaraganda RA samaraliroq va ba'zi hollarda (YaQADlar bilan birgalikda) bo'g'implarning yo'q qilinishini sekinlashtiradi. (Dalillar darajasi B).
  - RAni davolash YaQADlardan foydalanishga asoslangan bo'lib, ular RA borligini tasdiqlovchi barcha bemorlarga berilishi kerak. (Dalillar darajasi A).
- Kasallikning faolligi pasaygan va remissiyaga erishilgan bo'lsa ham, YaQADlarni davolash muddati cheklanmagan; kasallikning kuchayishi bo'lmasa, YaQAD dozasini kamaytirish mumkin. (Dalillar darajasi B).
- Seropozitiv faol RAda tanlangan dori metotreksat bo'lib, u boshqa YaQADlar bilan solishtirganda RA, eng yaxshi samaradorlik/toksiklik nisbatiga ega (leflunomidan tashqari) va shuningdek, YaQAD bilan kombinatsiyalangan terapiyada asosiy dori hisoblanadi. (Dalillar darajasi B).
- Leflunomid metotreksat kabi samarali, ammo boshqa YaQADlarga qaraganda erta RA kamroq nojo'ya reaksiyalarni keltirib chiqaradi. (Dalillar darajasi B).
- Kombinatsiyalangan terapiya (metotreksat, albatta, uning tarkibiy qismlaridan biri sifatida ishlatiladi) erta RA YaQAD bilan monoterapiyadan ko'ra samaraliroq, lekin ko'pincha salbiy reaksiyalarni keltirib chiqaradi.

Shu erta RA qilib, eng muhim dolzarb muammolardan biri revmatoid jarayonning klinik, biokimyoviy va immunologik ko'rinishlarini bostiradigan, sekin va asta-sekin rivojlanadigan terapevtik ta'sirga ega bo'lgan RAda kasallikni o'zgartiruvchi revmatik dorilarni erta retseptlashdir. Kasallikning dastlabki bosqichlarida faqat YAQADlarni qo'llash bilan mumkin bo'lgan tizimli shikastlanishning oldini olish uzoq muddatda bemorlarning funktsional faolligini saqlab qolishga yordam berishi isbotlangan. Biroq, hatto eng faol YAQAD terapiyasi ham bo'g'implarning shikastlanishini samarali ravishda sekinlashtirishi mumkin bo'lgan vaqt juda qisqa va ba'zan bir necha oyni tashkil qiladi (Paulus NE va boshq., 2014). Ushbu ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, RA

kasalliklarning asosiy namunasidir

RA ni davolash uchun klassik YAQADlar kimyoviy birikmalarning turli sinflariga tegishli bo'lib, ular aminokinolin preparatlari, oltin preparatlari, salaz hosilalari, metotreksat, leflunomid va "biologik" vositalarni o'z ichiga oladi (Scott DL, 2013; Van den Ende).

RA uchun erta agressiv terapiya nuqtai nazaridan metotreksat (MT) faol rRA bilan og'rig'an bemorlarni davolashda "oltin staerta RArt" bo'lib, uning kursining noqulay prognozi, tizimli ko'rinishlari mavjudligi va ko'pchilik bemorlarga ko'rsatiladi (Nasonov). E.L., 2014; Pincus T. va boshqalar, 2015). Delagil va SS bilan solishtirg'arta RA MT ning ko'proq ta'siri rRA bilan og'rig'an bemorlarda 12 oy davomida ishlatilg'arta RA klinik va laboratoriya faollig'ini kamaytirishi isbotlangan (Salnikova T.S., Balabanova R.M., 2013). MT ning terapevtik ta'sirining mexanizmi sitokinlar sintezining Th 1 dan Th 2 gacha o'zgarishi bilan bog'liq bo'lib, bu uning aniq yallig'lanishga qarshi va immunomodulyator ta'sirini tushuntiradi. Shu erta RA qilib, bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, RA bilan og'rig'an bemorlardan olingan sinovial to'qimalarda MT bilan davolash paytida yallig'lanish infiltratining bir qismi sifatida CD3+ fenotipli hujayralar sonining sezilarli darajada kamayishi kuzatiladi. CD8+, CD38+, CD68+, shuningdek, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  tarkibi va adezyon molekulalarining ifodasi (E-selektin, VCAM-1, ICAM-1) (Lard LR va boshq., 2013). RA bilan og'rig'an bemorlarning 50% dan ortig'i MTni 3 yildan ortiq qabul qilishi mumkinligi haqida dalillar mavjud, bu boshqa asosiy dorilarga qarag'arta RA ancha tez-tez kuzatiladi (Yaremenko O.B., 2012; Gong K. va boshq., 2016). Shostakning so'zlariga ko'ra N.A. va Timofeeva V.T. faol RA bo'lg'an bemorlarning 90 foizida ARK mezonlari bo'yicha MT ning klinik samaradorligi taxminan 50% ni tashkil qiladi. RRA bilan og'rig'an bemorlarda 12 oydan keyin MT ni tayinlash fonida og'riqli va shishgan bo'g'inlar sonining sezilarli darajada pasayishi, HAQ indeksi, ECHT, shuningdek Sharpe skorining pasayishi kuzatiladi. (Salnikova T.S., Balabanova R.M., 2013; Lard LR, 2014) . Buerta RAn tashqari, ma'lumotlar mavjud MT bilan samarali davolash (lekin boshqa

YaQADlar bilan emas) yurak-qon tomir o'limini sezilarli darajada kamaytirishi mumkin, bu RA bilan og'rigan bemorlarda erta o'limning asosiy sabablaridan biri (Dessein P. H. va boshq., 2013; Moreland L. va boshq., 2014).

Umuman olganda erta RA, MT bilan davolashni to'xtatish ko'pincha davolanishning muvaffaqiyatsizligidan ko'ra nojo'ya ta'sirlarning rivojlanishi bilan bog'liq. Ko'pgina yon ta'sirlarning chastotasi (stomatit, ko'ngil aynishi, diareya, alopesiya) foliy kislotasini tayinlash bilan samaradorlikni yo'qotmasdan kamayishi mumkin. Metotreksatni tayinlash uchun nisbiy kontrendikatsiyalar jigar kasalligi, buyrak funksiyasining sezilarli darajada buzilishi, o'pka kasalligi va spirtli ichimliklarni suiiste'mol qilishdir. Berilgan adabiyot ma'lumotlari RAni davolashda MT ning yuqori samaradorligidan dalolat beradi (Chan E.SL va boshq., 2002).



## **2-BOB. AYOLLARDA REVMATOID ARTRIT KASALLIGI DEBYUTIDA MATERIAL VA TADQIQOT USULLARI.**

### **2.1. Tekshiruv usullari va tekshirilayotgan bemorlar guruhlarining klinik xususiyatlari**

Tadqiqot "Juda erta va erta revmatoid artrit: tashxis, natija, mezonlar, faol davolash (RADIKAL)" dasturi doirasida o'tkazildi va dastlabki tekshiruv vaqtidagi klinik, laboratoriya va instrumental ma'lumotlarning tahlili hisoblanadi.

Tadqiqotga 18 yosh juda erta va erta RA katta yoshdagi ayollar, quyidagilardan biri yoki bir nechitasi bor:

- 1) kichik yoki katta bo'g'imlarning artriti (moho-, oligo- yoki poliartrit),
- 2) kamida 30 daqiqa ertalab qattiqlik,
- 3) katta va kichik bo'g'implarda nosimmetrik poliartralgiya,
- 4) qo'llar va oyoqlarning lateral siqilishining ijobiy belgilari,
- 5) tabiati va lokalizatsiyasi bo'yicha revmatoidga o'xshash teri osti tugunlari,
- 6) lateks testida diagnostik RO titrlarining mavjudligi ( $> 1/40$ ),
- 7) qo'l yoki oyoq bo'g'imlarida eroziya (radiografiyaga ko'ra),
- 8) ASSP elektroximiluminesans immunoassay (ECLIA).

Ushbu alomatlarining davomiyligi, bemorning so'roviga ko'ra, 12 oydan oshmasligi kerak.

Bemorni istisno qilish mezonlari bo'g'imlarning shikastlanish belgilarini (yiringli artrit, podagra, tizimli qizil yuguruk, juda erta va erta RA, osteoartrit va boshqalar), shuningdek ichki organlarning surunkali kasalliklarini (shu jumladan endokrin kasalliklar) keltirib chiqarishi mumkin bo'lgan boshqa kasallikning ishonchli belgilari mavjudligi edi. dekompensatsiya bosqichida.

Tekshiruvdan so'ng bemorlar 2 guruhdan biriga tayinlandi: 1) juda erta RA; 2) erta RA.

RA yoki boshqa revmatik kasallik va tashxisni aniqlashtirish uchun dinamik monitoringni talab qiladi.

RA tashxisi 1987 yilgi ARK tasniflash mezonlariga muvofiq, 7 mezoerta RA 4 tasi mavjud bo'lgan erta RA, birinchi 4 tasi 6 hafta ichida mavjud bo'lishi kerak bo'lgan holda o'rnatildi.

Amerika revmatologiya kolleji 1987 yilda RA tasnifi uchun qayta ko'rib chiqish mezonlari [5].

1. Ertalabki qattiqlik (bo'g'imlar va periartikulyar to'qimalarda) > 1 soat.
2. 3 dan ortiq artikulyar maydonlarning ishtiroki - shifokor tomonidan belgilanadigan kamida 3 ta sohada shish yoki efüzyon. 14 ta artikulyar zonalarga mumkin bo'lgan zarar: metakarpofalangeal, proksimal inteROalangeal, bilak, tirsak, oyoq Bilagi zo'r bo'g'imlar
3. Qo'llarning bo'g'imlarining artriti - quyidagi bo'g'imlarning kamida bitta guruhining shishishi: PFS, inteROalangeal, radiokajuda erta RA1.
4. Nosimmetrik artrit - har ikki tomonning bir xil artikulyar joylariga zarar etkazish (proksimal inteROalangeal, metakarpofalangeal yoki metatarsofalangeal bo'g'imlarning ikki tomonlama shikastlanishi, ehtimol mutlaq simmetriyasiz).
5. Revmatoid tugunlar - bu shifokor tomonidan bilakning ekstansor yuzasida tirsak bo'g'imi yaqinida yoki boshqa bo'g'imlar sohasida palpatsiya qilinadigan teri osti tugunlari.
6. Sarum revmatoid omil - zardobda RO mavjudligi, uni populyatsiyadagi sog'lom shaxslarning 5% dan kamrog'ida aniqlash imkonini beradigan har qaerta RAY usul bilan aniqlanadi.
7. Qo'l va oyoq bo'g'imlarining eroziyasi.

Juda erta va erta RA tashxisi qo'yilgan bemorlar uchun kasallikning faolligi RA uchun tavsiya etilgan mezonlar yordamida baholandi [139].

Barcha tahlil qilingan ko'rsatkichlar dastur uchun maxsus ishlab chiqilgan klinik ko'rik va dinamik kuzatuv kartasida qayd etilgan. U demografik ko'rsatkichlarni qayd etish shakllarini, kasallikning birinchi klinik belgilarini qayd etish bilan kasallik tarixi ma'lumotlarini, poliartikulyar lezyonlarda katta va kichik bo'g'imlarni jalb qilish vaqtini va RA ning bo'g'imdan tashqari belgilari

paydo bo'lishini o'z ichiga oladi. Alohida shaklda, tekshiruv vaqtida qo'shma zararning klinik belgilari qayd etilgan.

Biz <6 oy davomida bo'g'imlarda yallig'lanish belgilari bo'lgan 60 bemorni (60 ayol) tekshirdik. Bemorlarning klinik xususiyatlari ko'rsatilgan. Bemorlarning yoshi 19 yoshdan 76 yoshgacha bo'lgan va o'rtacha  $48,6 \pm 12,9$  yoshni tashkil etgan, bemorlarning yarmidan ko'pi 35 yoshdan 50 yoshgacha bo'lgan. Guruhda ayollar ustunlik qildi - 60 (100%). Tadqiqotga qo'shilish vaqtida kasallikning o'rtacha davomiyligi  $7,8 \pm 1,6$  oyni (2 haftadan 6 oygacha) tashkil etdi va 28 (47%) bemor simptomlar boshlanganidan keyin birinchi 6 oy ichida kuzatuv ostida olindi. kasallik.

O'tmishda qisqa muddatli bo'g'imlarning shikastlanishi (artralgiya, artrit), anamnezga ko'ra, 49 (65%) bemorda sodir bo'lgan. 38 (51%) bemorlarda artralgiya, 34 (45%) esa  $7,4 \pm 9,5$  (1-50) yil va 1-1,5 (0,5-50) yil oldin artrit bilan kasallangan.

Dastlabki tekshiruvdan so'ng bemorlar ikki guruhga bo'lingan(jadval 2.1.).

Jadval-2.1.

Tadqiqotga kiritilgan bemorlarning taqsimlanishi.		
Yo'q.	Diagnostika	Bemorlar soni n=
1 guruh	Juda erta RA (6 oygacha)	22 bemor
2 guruh	Erta RA (6-12 oy)	38 bemor

Juda erta RA bo'lgan bemorlar guruhida 22 (37%) ayollar bo'lib, bemorlarning o'rtacha yoshi  $45,4 \pm 10,3$  (19-76) yoshni tashkil etdi. Erta RA guruhida 38 (63%) ayollar bo'lib, bemorlarning o'rtacha yoshi  $47,6 \pm 10,8$  (19-76) yoshni tashkil etdi(jadval 2.2.).

Jadval 2.2.

Parametr	Juda erta RA (n=22)	Erta RA (n=38)
	Raqam(%) bemorlar	Raqam(%) bemorlar
Yoshi (yillar)	<b>45,4±10,3</b>	<b>47,6±10,8</b>
21-40 yosh	14(64%)	21 (55%)
41-60 yosh	7 (32%)	15 (40%)
60 yoshdan oshgan	14%	2 (5%)
Davomiyligi alamatlar (oylar)	4,1±1,5 (o'rtacha 4 oy)	9,1±1,7 (o'rtacha 10 oy)
3 oygacha	9 (41%)	
4-6 oy	13 (59%)	
9 oygacha		25 (66%)
10-12 oy		13 (34%)
Faoliyat darajasi (DAS 28 ga muvofiq) 0 (remissiyalar)		
men (past)	7 (32%)	11 (29%)
II (o'rtacha)	10 (45%)	14 (37%)
III (yuqori)	5 (23%)	13 (34%)

Umuman olganda erta RA, eng keng tarqalgan kichik guruhlar nosimmetrik poliartralgia - 53 (88%), lateral siqilishning ijobiy belgisi - 46 (77%), 30 daqiqa yoki uerta RAn ko'proq vaqt davomida ertalab qattiqlik - 45 (75%) va poliartrit - 109 (69%). ) holatlar.

Tadqiqot guruhidagi bemorlarning asosiy laboratoriya ko'rsatkichlari bo'yicha ma'lumotlar jadval-2.3. keltirilgan. Jadvalda ko'rsatilgandek, RA bilan og'riqan bemorlarda ECHT 28% bemorlarda 20 mm / soat dan oshmagan,

ko'pincha o'rtacha o'sish kuzatilgan. ECHT. Bemorlarning 44% gemoglobinining 110 g / l dan past bo'lgan kamqonligi bilan kasallangan. Periferik qoerta RA leykotsitlar va trombositlar darajasi mos ravishda 23,5% va 25% hollarda me'yordan oshdi.

33 bemor RO uchun seropozitiv edi va RO titrlari bemorlarning 64% da 14 ME/ml yoki uerta RAn ko'p edi.

Jadval-2.3.

Juda erta RA (n=22) va erta RA (n=38) guruhlarida asosiy laboratoriya parametrlarining xususiyatlari.

	Juda erta RA	Erta RA
Laboratoriya ko'rsatkichi	n (%) bemorlar	n (%) bemorlar
ECHT: soatiga 20 mm dan kam	(28%)	47 (62%)
21-40 mm / soat	30 (44%)	23 (30%)
41-60 mm/soat	17 (25%)	5 (7%)
soatiga 60 mm dan ortiq	2 (3%)	o'n bir%)
Gemoglobin: 100 g/l dan past	6 (9%)	3 (4%)
101- g/l	24 (35%)	15 (20%)
-140 g/l	30 (44%)	45 (59%)
140 g/l dan yuqori	8(12%)	13(17%)
Leykotsitlar soni $4,0 \times 10^6/l$ dan kam:	0	3 (4%)
4,0 - $9,0 \times 10^6/l$	51 (75%)	64 (84%)
$9,0 \times 10^6/l$ dan ortiq	17 (25%)	9 (12%)
Trombositlar soni $180 \times 10^9$ dan kam:	0	o'n bir%)
$180-320 \times 10^9$	52 (77%)	56 (74%)
$320 \times 10^9$ dan ortiq	16 (23%)	19 (25%)
RO (titr 0 lateks testi):	18 (27%)	51 (67%)

## 2.2. Laborator va instrumental tadqiqot usullari.

Bo'g'implarning yallig'lanishining og'irligini baholash uchun quyidagi ko'rsatkichlar qo'llaniladi:

1. bemor tomonidan 10 sm vizual analogli shkala (VASH) yordamida baholangan bo'g'implardagi og'riqning zo'ravonligi, bu erda 0 sm - og'riqning yo'qligi, 10 sm - og'riqning maksimal intensivligi;
2. bemorning sog'lig'i holatini umumiy baholash - OSZP (10 santimetr VASH bo'yicha);
3. articular Richie indeksi (IR) (53 bo'g'im) - palpatsiya paytida bo'g'implardagi og'riq intensivligining umumiy raqamli ifodasi. Og'riqning zo'ravonligi 4 balli shkala bo'yicha baholandi: 0 - og'riq yo'q, 1 - bemor shifokorga aytadigan engil va o'rtacha og'riq, 2 - qattiq og'riq, uerta RAn bemor irg'adi, 3 - kuchli og'riq, bemor tadqiqotchidan uzoqlashadi. Har bir qo'lning IR, IV proksimal interOalangeal bo'g'implari va IV metakarpofalangeal bo'g'inlari (MPJ), o'ng va chap oyoqning IV metatarsofalangeal bo'g'implari (MPJ), temporomandibular, sternoklavikulyar va klavikulyar-akromial bo'g'inlarni hisoblashda og'riqning kuchliligi bir guruhga birlashtiriladi, guruhda eng og'riqli og'riyotgan tomonidan aniqlanadi;
4. shishgan qo'shma raqam (SJN): 44 ta bo'g'imda shishning yo'qligi yoki mavjudligi baholandi;
5. og'riqli bo'g'inlar soni (TJN): 58 ta bo'g'implarda sezgirlikning yo'qligi yoki mavjudligi baholandi;
6. ertalabki qattqlikning davomiyligi (daqiqalarda);

Alohida-alohida, RAga shubha qilingan bemorni revmatologga yuborish uchun EULAR mezonlari baholandi [80], jumladan >3 yallig'langan bo'g'implarning mavjudligi, PFJ va PJF ishtiroki (lateral siqilish bilan aniqlanadi) va ertalabki qattqlik >30 min.

RA faolligini aniqlash uchun biz EULAR [140-142] tomonidan tavsiya etilgan birlashtirilgan DAS 28 indeksidan (Kasallik faolliigi balli) foydalandik. DAS 28 ni hisoblashda 53 ta bo'g'imdagi sezuvchanlik va bo'g'implarning

shishishi (44 ta bo'g'ierta RA baholanadi), ECHT (mm / soatda) va bemorning umumiy sog'lig'ini baholash (GAS) hisobga olinadi. Tadqiqotda biz hisoblab chiqdik: to'rt komponentli indeks (DAS28). DAS 28 indeksini hisoblash formulasi quyida keltirilgan(jadval 2.4.):

$$DAS\ 28=0,56\sqrt{NBS}+0,28\sqrt{NPV}+0,70\ln ECHT+0,014OOZB$$

Jadval 2.4.

EULAR tasnifiga ko'ra, RA faoliyati quyidagicha tasniflanadi :

Faoliyat	Past	O'rta	yuqori
DAS28	(2.6-3.1)	(3,2-5,0)	>5.1

Laboratoriya tekshiruvi o'z ichiga oladi: umumiy qon testi (gemoglobin, eritrotsitlar, leykotsitlar, trombositlar, ECHT va leykotsitlar formulasi darajasini aniqlash) va siydik, shuningdek qonning asosiy biokimyoviy ko'rsatkichlarini (shu jumladan umumiy protein, kreatinin,) tahlili.

Umumiy immunologik tekshiruv polietilen glikol cho'kmasi orqali aylanma immun komplekslarining lateks aglutinatsiyasi reaksiyasida RO IgM titrlarini aniqlashni o'z ichiga oladi.

Tadqiqotlar ARSmed va SamShTBning biokimyoviy va immunologik laboratoriyalarida yagona usullar bilan olib borildi

Funksional holat Revmatoid artritli bemorlar uchun tasdiqlangan Stenford sog'lig'ini baholash so'rovnomasi (HAQ) yordamida aniqlangan [104]. Anketa bemorning erta RA faoliyati (kiyinish, tanani parvarish qilish, tik turish, egiluvchanlik, ovqatlanish, yurish, gigiena, qo'l bilan ushlab, umumiy faoliyat) bilan bog'liq 8 guruh savollardan iborat.

Bemorning muayyan harakatlarni bajarishdagi qiyinchiliklari 4 balli tizimda baholanadi: 0 - qiyinchiliksiz bajarilgan, 1-chi-kichik qiyinchiliksiz, 2-chi-katta qiyinchilik bilan, 3- bemorning bu erta RA harakatni bajarishi mumkin emas. 8 ta savol guruhining har birida HAQ ni hisoblashda maksimal ball tanlanadi, guruhlarining maksimal balli umumlashtiriladi va ularning o'rtacha arIFUetik

qiymati hisoblanadi. Shuerta RAy qilib, HAQ 0 dan 3 gacha qiymatlarni qabul qilishi mumkin.

Rentgen tekshiruvi to'g'ridan-to'g'ri proektsiyada qo'llar va distal oyoqlarning rentgenografiyasini o'z ichiga oladi. SamShTB va 3-sonli oilaviy poliklinikaning rentgen bo'limida qo'l, oyoq va kerak bo'lgaerta RA boshqa bo'g'implarning rentgenologik tekshiruvi o'tkazildi.

Faoliyatni baholash va RA ning bo'g'imdan tashqari ko'rinishini va mumkin bo'lgan patologiyani aniqlash uchun organlar va tizimlarni tekshirishning klinik, laboratoriya va instrumental usullari qo'llaniladi.

Visseral lezyonlarni aniqlash uchun klinik tekshiruvdan tashqari, ko'krak qafasi rentgenogrammasi, elektrokardiografiya, agar kerak bo'lsa, ekokardiyografiya va ichki organlarning ultratovush tekshiruvi o'tkazildi. Ichki organlarning instrumental tadqiqotlari SamShTB, 3-sonli oilaviy poliklinika va ARSmed funktsional diagnostika laboratoriyasida o'tkazildi.

#### Maxsus tadqiqot usullari.

Qon zardobidagi SRO kontsentratsiyasi tijorat to'plami (SRO IEMA TEST, Oy Medix Biochemisa Ab, Finlyandiya) yordamida fermentga bog'langan immunosorbent tahlili[98] orqali aniqlandi. SRO uchun normaning yuqori chegarasi 3 mg/l edi. SRO kontsentratsiyasi erta RA bo'lgan 60 bemorning qon zardobida aniqlangan.

ASSP kontsentratsiyasini aniqlash ishlab chiqaruvchining ko'rsatmalariga muvofiq Axis-Shield Diagnostic Limited (Buyuk Britaniya) tijorat to'plamidan foydalangan holda ferment immunoassay orqali amalga oshirildi.

ASSP kontsentratsiyasi juda erta RA 6 oydan kam davom etgan 22 bemorda, 12 oydan ortiq davom etgan erta RA bo'lgan 38 bemorda aniqlandi. Tekshiruv davomida boshqa tashxis qo'yilgan juda erta artritli bemorlar guruhidan ASSP 1 bemorda aniqlandi: 1 reaktiv artrit bilan. Tekshirilayotgan bemorlarda normaning yuqori chegarasi 10 U/ml ni tashkil etganligi aniqlandi, bu ishlab chiqaruvchining tavsiyalariga mos keladi.



ASSP ning o'ziga xosligi va sezgirligini aniqlashda quyidagi formulalar qo'llanilgan: Klinik sezuvchanlik.

$a/(a+c)$  = bemorlar guruhidagi haqiqiy ijobiy natijalar nisbati,  $a$  = bemorlar guruhidagi haqiqiy ijobiy natijalar  $c$  = bemor guruhida noto'g'ri salbiy natijalar  
Klinik o'ziga xoslik:  $d/(d+b)$  = rostning nisbati nazorat guruhida salbiy natijalar  
 $d$  = nazorat guruhida haqiqiy salbiy natijalar  $b$  = nazorat guruhida noto'g'ri ijobiy natijalar  
IgM n RO konsentratsiyasi Orgentes Diagnostica (Germaniya) ning tijorat to'plamlari yordamida IFU yordamida aniqlandi, normaning yuqori chegarasi. ishlab chiqaruvchining tavsiyalariga ko'ra  $> 20 \text{ U / ml}$ .

RO IgM konsentratsiyasi juda erta RA bo'lgan 8 bemorda va erta RA bo'lgan 25 bemorda aniqlandi.

SRO, ASSP, IgM RO konsentratsiyasini aniqlash Samara davlat tibbiyot universiteti, 3-sonli oilaviy poliklinika va ARSmed laboratoriyasida o'tkazildi.

Statistik ishlov berish. Olingan ma'lumotlar shaxsiy kompyuterda Statistica 5.0, Biostatistics dasturlari yordamida amalga oshirildi. Tasviriy statistik usullar, Spirmenning darajali korrelyatsiya usuli, guruhlarni solishtirishda - Mann-Uitni testi, Kruskal-Uollis testi,  $\chi^2$  testi (chi-kvadrat) ishlatilgan. Natijalar  $p < 0,05$  ahamiyatlilik darajasida muhim deb hisoblandi.

### **3-BOB. SHAXSIY TADQIQOT NATIJALARI. DEBUTDA REVMATOID ARTRIT KLINIKASI, DIAGNOSTIKASI VA TERAPIYASINING XUSUSIYATLARI**

#### **3.1. Kasallikning debyutida RA ning o'ziga xos klinik kechishi**

RA guruhida kasallikning boshlanishi 31 (46%) bemorda o'tkir (1 hafta ichida simptomlarning rivojlanishi) va 37 (54%) bemorda bosqichma-bosqich edi. Anamnezga ko'ra, ko'pincha barcha guruhlardagi bemorlarda - juda erta RA va erta RA - kasallikning birinchi belgilari qo'llarning kichik bo'g'imlarining artriti bo'lgan (mos ravishda 41% va 63% hollarda). Shu bilan birga, juda erta RA da kasallikning boshlanishida ertalab qotib qolish erta RA ga qaraganda RA sezilarli darajada kamroq bo'lgan ( $x=3,87$ ,  $p<0,05$ ). Shuni ta'kidlash kerakki, juda erta RA da, boshqa guruhlarga nisbatan, boshlanishida qo'llarning mayda bo'g'imlarini jalb qilish artritisga qaraganda RA ancha kam tez-tez artralgiya bilan namoyon bo'ldi ( $x=11,4$ ;  $p<0,001$ ). Eng kam, kasallikning juda erta RA guruhida, artralgiyalarning boshlanishida. (shishmasdan) qo'llarning kichik bo'g'imlari (bemorlarning 14%) va kichik bo'g'imlarning artriti to'xtash (shuningdek, bemorlarning 23%) kuzatildi.

Yuqorida aytib o'tilganidek, juda erta RA bo'lgan bemorlar kasallikning birinchi belgilari boshlanganidan  $4,1 \pm 1,5$  oy o'tgach, erta RA -  $9,1 \pm 1,7$  oydan keyin, kuzatuv ostida bo'lishdan oldin kasallikning davomiyligi. Shuni ta'kidlash kerakki, kasallik boshlanganidan keyingi dastlabki 6 hafta davomida tibbiy yordamga murojaat qilgan bemorlarning 43 foizida simptomlar 4-6 oy davomida tadqiqotga kiritilgan bemorlarning aniq tashxisiga mos kelmadi. kasallik.

Umuman olganda RA, ikki guruh bemorlari o'rtasida tibbiy yordam so'rash, tadqiqotga qo'shilish va kasallikning boshlanishi tabiati jihatidan farqlar ahamiyatsiz edi.

Tadqiqotga kiritilgan bemorlarda RA ga shubha bo'lgan revmatologga murojaat qilish uchun EULAR mezonlarini aniqlash chastotasi baholandi. 60 bemorning barcha 3 mezonlari (3 yoki uerta RA n ortiq bo'g'imlarning ishtiroki, PFJ va / yoki PLJ ning og'riqli lateral siqilishi va 30 daqiqadan ko'proq vaqt

davomida ertalabki qattqlik) kamida bitta mezon bo'lgan 43 (72%) bemorda qayd etilgan. - 58 (97%) bemorda. Buerta RAn tashqari, guruhda deyarli bir xil chastotali ma'lum mezonlarga javob berildi: 3 yoki uerta RAn ortiq bo'g'implarning ishtiroki - 45 (75%), PFS va / yoki PFSning og'riqli lateral siqilishi - 42 (70%) va ertalabki qattqlik. 30 daqiqadan ortiq - 48 (80%) holatlar.

Barcha 3 mezon mavjud bo'lgan 60 bemordan 48 (80%) bemorda juda erta va erta RA tashxisi aniqlandi.

Kamida bitta mezon EULAR bo'yicha 21 (95%) bemorda RA juda erta, 33 (87%) bemorda erta bo'lgan. 3 mezonning kombinatsiyasi juda erta RA bilan 68% hollarda, erta RA bilan 83% hollarda kuzatilgan(jadval 3.1.).

**Jadval 3.1.**

**Erta artritli bemorlarda individual EULAR mezonlarining chastotasi.**

<b>klinik belgisi</b>	<b>Juda erta RA, n (%)</b>	<b>Erta RA n (%)</b>
3 yoki uerta RAn ortiq bo'g'implarda artrit	15 (68%)	29 (83%)
30 daqiqadan ko'proq vaqt davomida ertalab qattqlik	16 (73%)	32 (84%)
PFJ va / yoki PLJning og'riqli lateral siqilishi	17 (77%)	25 (66%)
Barcha uchta mezon	15 (68%)	32 (83%)

3 yoki uerta RAn ortiq bo'g'implarda artritning chastotasi, 30 daqiqadan ortiq ertalabki qattqlik va PFJ va / yoki PLJning og'riqli lateral siqilishi juda erta va erta RA guruhlarida deyarli bir xil edi. Shuerta RAy qilib, olingan ma'lumotlar foydalanishning maqsadga muvofiqligini ko'rsatadiRA ni erta tashxislash uchun tekshirish uchun ko'rsatilgan bemorlarni tanlashning tavsiya etilgan mezonlari.

Tadqiqot guruhlarining har birida tekshiruv vaqtida qo'l bo'g'imlarining artriti kabi klinik belgi ko'pincha aniqlangan - mos ravishda 20 (91%) va 32 (84%) bemorlarda juda erta RA va erta RA bo'lgan. . Keyingi tez-tez uch yoki uerta RAn ko'p artikulyar zonalarning ishtiroki bo'ldi - 19 (86%) juda erta RA bo'lgan bemorlarda va erta RA bilan 30 (79%) bemorlarda. Nosimmetrik artrit kamroq bemorlarda topilgan - 17 (77%) juda erta RA bo'lgan bemorlarda va erta RA bilan 27 (71%) bemorlarda.

14 IU/ml va erta RAn yuqori titrlarda RO juda erta RA 8 (36%) bo'lgan bemorlarning ko'pchiligida va erta RA bo'lgan 25 (66%) bemorlarda aniqlangan(3.1. rasm).

3.1. rasm – RO ko'rsatkichi bo'yicha bemorlar taqsimoti.

### **3.2. Debyutda revmatoid artritli bemorlarning klinik va laboratoriya ko'rsatkichlari.**

Tekshiruv vaqtida sezilarli darajada erta RA bo'lgan bemorlarda qo'l va / yoki oyoqlarning kichik bo'g'imlarining artriti 7 (32%) holatda, faqat katta bo'g'inlar - 2 (9%) holatda. Katta va kichik bo'g'implarni o'z ichiga olgan poliartrit bemorlarning ko'pchiligida (18 ta holat, 82%) juda erta RA bo'lgan. Katta va kichik bo'g'implarni o'z ichiga olgan erta RA bo'lgan guruhda bemorlarning

ko'pchiligi (30 [79%]), katta bo'g'inlar bilan bog'liq bo'lmagan qo'llar va / yoki oyoqlarning kichik bo'g'imlarining artriti 8 (36%) bemorlarda bo'lgan. , va 13 (34%) bemorlarda katta bo'g'imlarning artriti bor edi. Shuerta RAy qilib, juda erta va erta guruhdagi bemorlarda RA katta va kichik bo'g'imlarning ishtiroki bilan rivojlandi va faqat katta bo'g'imlarning artritiga yoki katta bo'g'imlarning ishtirokisiz qo'l va / yoki oyoqlarning kichik bo'g'imlarining artritiga qaragarta RA sezilarli darajada keng tarqalgan.  $p < 0,001$ ).

Ertalabki qattqlik juda erta RA bo'lgan bemorlarning ko'pchiligida (90%) qayd etilgan, o'rtacha  $157,4 \pm 148,7$  (o'rtacha ) daqiqa, faqat 2 (9%) bemorda tekshiruv vaqtida qattqlik yo'q edi. O'rtacha, erta RA guruhida ertalab qattqlikning davomiyligi juda erta RA bilan solishtirgarta RA qisqaroq ( $168,5 \pm 157,3$ ) bo'lgan va 5 (13%) bemorda yo'q edi. Erta RA bo'lgan bemorlar bilan solishtirgarta RA, ertalabki qattqlik juda erta RA guruhida sezilarli farq emas edi ( $p < 0,005$ ).

3.2.-jadval

**Laboratoriya faoliyatining asosiy ko'rsatkichlarini taqqoslash 3 guruhlar.**

Indeks	Juda erta RA (n=22)	Erta RA (n=38)
	M±a	M±a
ECHT,mm/soat	<b>35±15</b>	<b>29±14*</b>
SRP,mg/l	<b>63,5±61,5</b>	<b>49,9±46,1*</b>
Gemoglobin, g/l	<b>107±18</b>	<b>98±17*</b>

\* RA bilan solishtirgarta RA  $P < 0,05$

Laboratoriya yallig'lanish faolligi juda erta RA guruhida erta RA guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lgan (jadval3.2.), ECHT uchun eng yuqori ahamiyatga ega. Buerta RAn tashqari, RA guruhida ECHT kasallikning

davomiyligidan qat'i nazar, yuqori bo'lgan va gemoglobin darajasi uchun farqlar 12 haftagacha davom etgan simptomlar bilan erta RA da sezilarli edi.

Juda erta artritli bemorlarda klinik va laboratoriya faoliyatining sezilarli korrelyatsiyasi yo'q edi.

Juda erta artritli bemorlarda kasallik faolligi birlashtirilgan DAS28 indeksi yordamida aniqlangan. O'rtacha DAS28 qiymatlari keltirilgan.

Juda erta RA guruhida faollik erta RA guruhiga nisbatan yuqori edi ( $p < 0,001$ ). Juda erta RA bo'lgan bemorlar guruhida 5 (23%) bemorda yuqori faollik, 10 (45%) bemorda o'rtacha faollik va faqat 7 (32%) bemorda past faollik mavjud edi.

RA guruhida past (11 [29%] bemor) va o'rtacha (14 [37%] faollik chastotasi bilan solishtirganda RA yuqori faollik 13 (34%) bo'lgan bemorlar

### 3.3.-jadval

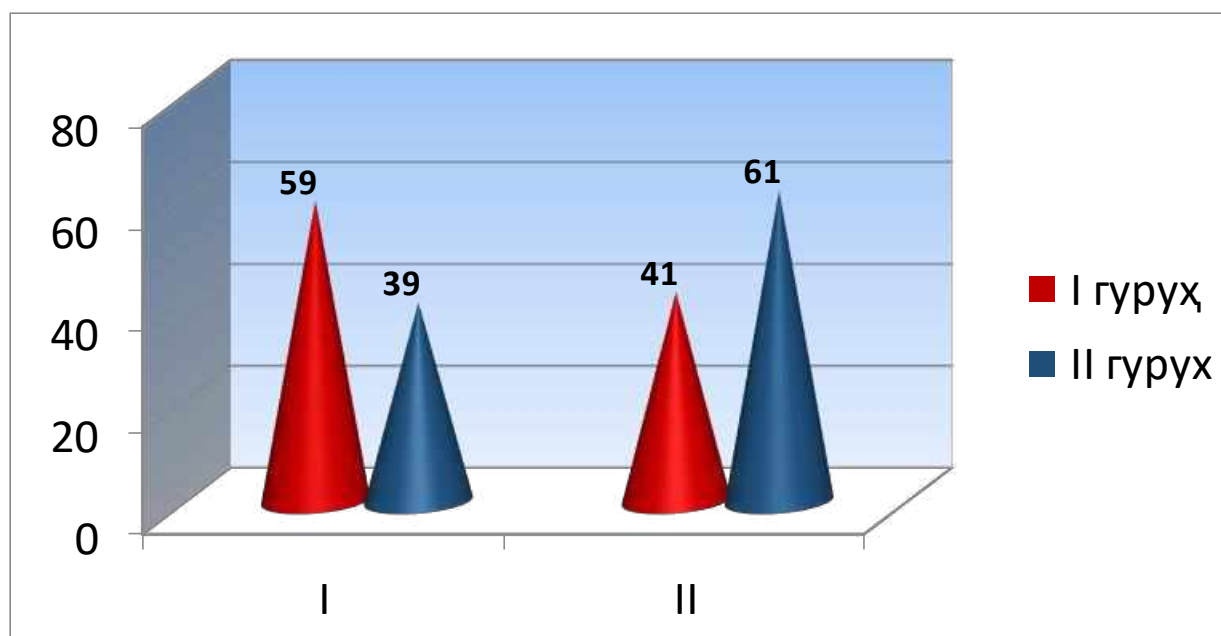
Juda erta RA va erta RA bo'lgan bemorlarda DAS28 faolligini o'rtacha.

	<b>DAS28 faoliyati, <math>M \pm st</math></b>
<b>Juda erta RA</b>	4,7 $\pm$ 1,27
<b>Erta RA</b>	4,5 $\pm$ 1,2

biroz ustunlik qildi.

DAS qiymatlari yallig'lanish jarayonining faolligining klinik va laboratoriya ko'rsatkichlari bilan bog'liq bo'lib, ertalabki qattqlik, VAS bo'yicha bo'g'imlardagi og'riqning og'irligi, juda erta RA va erta RA bo'lgan bemorlarda SRO konsentratsiyasi va boshqa kasalliklar guruhida. , DAS28 qiymatlari qon leykotsitlari darajasi bilan bog'liq.

Qo'llar va oyoqlarning distal qismlarining rentgenogrammasi 60 bemorda baholandi: RA juda erta bo'lgan guruhdagi 22 bemor, erta RA bo'lgan 38 bemor.(3.2.-rasm)



3.2. rasm. Rentgenologik bosqich bemorlar bo'linishi.

Eroziya faqat RA bilan og'riqan bemorlarda aniqlangan - 11 (24%) holatda. RAda kasallikning davomiyligi 3 oygacha bo'lgan kichik guruhdagi 3 (7%) bemorda, tadqiqotga kiritilgan bemorlarning kichik guruhidagi 8 (18%) bemorda eroziya boshlanganidan 4-6 oy o'tgach aniqlangan. kasallik. Umuman olgarta RA, guruhda eroziv bo'lmagan rentgenologik o'zgarishlar (periartikulyar osteoporoz, bo'g'imlararo bo'shliqlarning torayishi va kistlar)

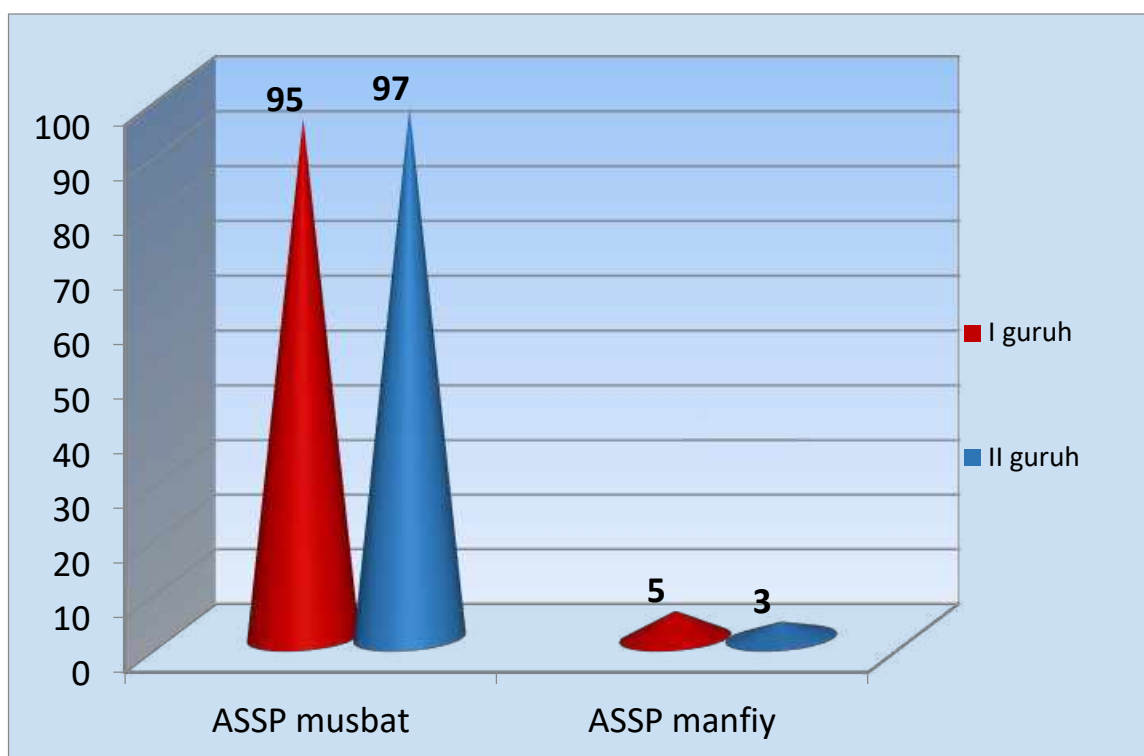
SRO kontsentratsiyasi va erta RA ning bo'g'imdan tashqari ko'rinishlari o'rtasidagi munosabatni baholash uchun bemorlar 2 guruhga bo'lingan: tizimli namoyon bo'lmagan 33 bemor va bir yoki bir nechta bo'g'imdan tashqari namoyon bo'lgan 15 bemor. Klinik va laboratoriyada sezilarli farqlar bu guruhlar orasida hech qaerta RAY belgilar topilmadi. RA ning tizimli ko'rinishlari bo'lgan guruhda SRO kontsentratsiyasi  $73,5 \pm 67,9$  mg/l ni tashkil etdi. Ikkinchi guruhda SRO kontsentratsiyasi pastroq bo'lgan -  $48,2 \pm 54,5$  mg/l, ammo farqlar sezilarli emas ( $p=0,24$ ). SRO kontsentratsiyasining ortishi (3,0 mg/l dan ortiq) 33 bemordan 28 tasida (85%) bo'g'imdan tashqari ko'rinishlarsiz va RA ning tizimli ko'rinishi bo'lgan 15 bemordan 13 tasida (87%) kuzatildi.

Shuerta RAY qilib, erta RA bo'lgan bemorlarda SRO darajasi va laboratoriya (ECHT) parametrlari o'rtasida sezilarli korrelyatsiya aniqlandi. Tizimli namoyon bo'lgan bemorlarda SRO kontsentratsiyasini oshirish

tendentsiyasi ham mavjud edi. SRO konsentratsiyasi RA faolligi darajasining oshishi bilan sezilarli darajada oshdi, garchi ASSP darajasi va qo'shma yallig'lanishning individual ko'rsatkichlari (HRS, NPS, Ritchie indeksi) yoki qiymatlari o'rtasida sezilarli bog'liqlik yo'q edi.).

### 3.3. Revmatoid artritli bemorlarda ASSP ni aniqlashning diagnostik ahamiyati

ASSP testining ijobiy natijalari ( $>10,0$  U / ml) juda erta RA bo'lgan 22 bemorning 21(95%) tasida, 12 oydan ortiq davom etgan erta RA bo'lgan 38 bemorlarning 37(97%) tasida kuzatilgan(3.3. rasm)



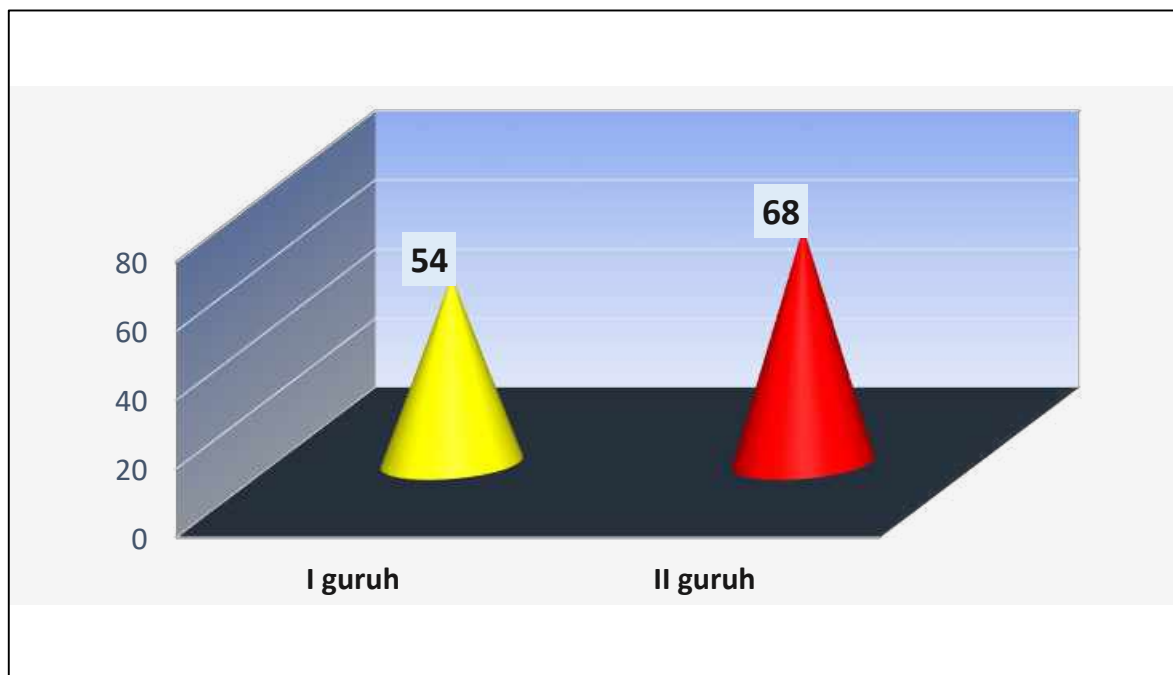
**3.3. rasm. Juda erat RA bilan og'rigan bemorlarda (n=22), erta RA bilan og'rigan bemorlarda (n=38) ASSPni aniqlash chastotasi.**

Erta RA bo'lgan bemorlarda qon zardobidagi ASSP darajasi juda erta RA bo'lgan bemorlarga qaraganda erta RA sezilarli darajada o'zgarish kuzatilmadi(har ikkala taqqoslash uchun  $p<0,05$ ).

ASSP konsentratsiyasi RA davomiyligiga bog'liq emas edi (3.3.-rasm). 6 oygacha bo'lgan juda erta RA davomiyligi bilan. -  $54,4\pm 33,2$  U/ml. Erta RA 6-



12 oy davom etishi bilan. ASSP konsentratsiyasi biroz yuqoriroq edi -  $68,3 \pm 38,4$  U/ml.



3.3. rasm. ASSP o'rtacha konsentratsiya nisbati guruhlar misolida.

**Jadval 3.4.**

**Erta juda erta RA (n = 22) va erta RA (n = 38) bo'lgan bemorlarda ASSP konsentratsiyasining o'sish darajasi.**

ASSP konsentratsiyasi	Juda erta RA		Erta RA	
	P	%	P	%
10,0 U/ml gacha	1	5	1	3
10,0 dan 100 U/ml gacha	19	86	34	89
100 U/ml va uerta RAn yuqori	2	9	3	8

6 oygacha davom etadigan juda erta RAda ASSP sezgirligi. 95% edi, erta RA (davomiyligi 6-12 oy) bilan - 95%. Juda erta va erta RAda ASSPning o'ziga xosligi 95% ni tashkil etdi.

Shuerta RAY qilib, juda erta va erta RA bo'lgan bemorlarning 95 foizida ASSPning o'sishi qayd etilgan. 58 bemorda RA faolligining klinik va laboratoriya ko'rsatkichlari bilan ASSP konsentratsiyasi baholandi.

ASSPning yoshga bog'liqligi aniqlanmagan, ammo ASSPning o'rtacha konsentratsiyasi 40-60 yoshli bemorlarda eng yuqori ekanligini ko'rish mumkin. 60 yoshdan oshgan bemorlar guruhida ASSPning o'sishi 50-59 yoshdagi bemorlarga qaraganda RA kamroq qayd etilgan va bu markerning darajasi pastroq bo'lgan, ammo konsentratsiyadagi farq sezilarli qiymatlarga erishmagan. RA bilan og'rigan bemorlarda ASSP konsentratsiyasi yoshga qarab.

ASSP ning sarum konsentratsiyasi va individual klinik belgilar (TPS, NPS, Ritchie indeksi, VAS bo'yicha og'riq zo'ravonligi va boshqalar) o'rtasidagi bog'liqlik juda erta va erta RAda topilmadi.

Sarum konsentratsiyasining DAS 28 indeksi yordamida va mahalliy mezonlarga ko'ra (V.A.Nasonova, M.G.Astapenko) baholangan RA faolligi bilan bog'liqligi ham aniqlanmagan.

ASSP ning o'rtacha darajasi aniq edi, ammo yallig'lanish faolligi bo'lmagan bemorlarda sezilarli darajada past emas edi va ichki mezonlarga ko'ra baholangan turli darajadagi artrit faolligi bilan farq qilmadi.

RAda ASSP konsentratsiyasi va laboratoriya parametrlari va ASSP darajasi o'rtasidagi bog'liqlik faqat SRO konsentratsiyasi bilan bog'liq ( $p < 0,01$ ).

Shuerta RA qilib, juda erta va erta RAda ASSP konsentratsiyasi va individual klinik va laboratoriya belgilari o'rtasidagi bog'liqlik aniqlanmadi. ASSP konsentratsiyasi va aniqlanish chastotasi faqat SRO kabi ko'rsatkich bilan bog'liq. ASSP ning kasallik faolligi bilan aloqasi, ichki mezonlarga muvofiq baholanadi va indeks yordamida DAS 28 ham aniqlanmadi.

Shuerta RAy qilib, ASSP turli usullar bilan aniqlangan RO bilan solishtirganda RA ko'proq diagnostik ahamiyatga ega edi. Biroq, ASSP yo'qligida individual bemorlarda RO ni aniqlash imkoniyati RO ni aniqlash uchun IFU ga ustunlik berib, RA tashxisida ikkala immunologik markerdan foydalanishning maqsadga muvofiqligini aniqlaydi.

### **3.4. Erta revmatoid artrit bilan og'riqan bemorlarda turli xil davolash usullarining klinik va laboratoriya ko'rsatkichlari, funksional holati va davolash natijalariga ta'sirini qiyosiy baholash**

MT va LFni davolashda juda erta va erta RA bo'lgan bemorlarning klinik xususiyatlari keltirilgan. Barcha guruhlar yoshi, kasallikning davomiyligi va tizimli ko'rinishlarning mavjudligi bilan taqqoslangan.

MT bilan davolangan bemorlar guruhida 12 oydan keyin klinik yaxshilanish Ritchie indeksi ( $47,72 \pm 5,28$  balldan  $39,75 \pm 5,79$  ballgacha;  $p < 0,05$ ), ShBS (9 dan) qiymatlarining sezilarli pasayishi bilan tavsiflanadi. ,  $35 \pm 1,15$  dan  $5,96 \pm 1,07$  gacha;  $p < 0,05$ ), ertalabki qattqlik vaqti ( $88 \pm 42,79$  min. dan  $33,45 \pm 28,27$  min. gacha;  $p < 0,001$ ) va VAS ko'rsatkichlari ( $68,19 \pm 5,604$  mm dan;  $r < 0,05$ ). MTni davolashning ijobiy dinamikasi HAQning sezilarli darajada pasayishi bilan ham tasdiqlandi ( $1,36 \pm 0,12$  balldan  $0,76 \pm 0,09$  ballgacha;  $p < 0,05$ ). MT ning yallig'lanishga qarshi ta'siri kasallikning laboratoriya faoliyatining pasayishi bilan namoyon bo'ldi. Shuerta RAY qilib, ECHT  $32,72 \pm 2,94$  mm/soat dan  $22,45 \pm 2,27$  mm/soatgacha ( $p < 0,05$ ), SRO -  $204,73 \pm 170,58$  mg/l dan  $38,71 \pm 8,53$  mg/l gacha ( $p < 0,001$ ) kamaydi. DAS 28da  $4,40 \pm 0,26$  dan  $2,38 \pm 0,21$  gacha sezilarli pasayish kuzatildi ( $p < 0,05$ ). DAS 28 qiymatlari bo'yicha MT bilan 12 oylik davolashdan keyin pPA faolligi past deb topildi va  $2,38 \pm 0,21$  ni tashkil etdi. MT davolashda tizimli ko'rinishlar 30,9% dan 18,2% gacha kamaydi ( $P < 0,05$ ). ,

Juda erta RA ni davolashda LF samaradorligi haqidagi ma'lumotlar qiziqarli bo'lib chiqdi.

Juda erta RA qilib, 12 oy davomida LF olgan bemorlar guruhida Ritchie indeksining  $51,22 \pm 4,89$  balldan  $29,27 \pm 4,04$  ballgacha ( $p < 0,01$ ), OBS -  $31,97 \pm 2,02$  dan  $16,51 \pm 1,85$  gacha ( $p$ ) pasayishi kuzatildi.  $< 0,05$ ), ShBS  $9,08 \pm 1,63$  dan  $2,94 \pm 0,79$  gacha ( $p < 0,01$ ), ertalabki qattqlikning davomiyligi -  $133,52 \pm 40,02$  min.  $45,38 \pm 19,20$  daqiqagacha. ( $p < 0,01$ ), shuningdek, VASH ballari  $62,49 \pm 4,02$  mm dan  $38,86 \pm 4,21$  mm gacha ( $p < 0,01$ ). 12 oylik LF davolashdan so'ng rRA bemorlarining funksional holatini yaxshilash HAQning

1,35 ± 0,11 dan 0,76 ± 0,13 gacha ( $p < 0,05$ ) sezilarli darajada pasayishi bilan tavsiflanadi. LF ning yallig'lanishga qarshi ta'siri laboratoriya faoliyati ko'rsatkichlarining sezilarli pasayishi bilan namoyon bo'ldi: ECHT ( $p < 0,01$ ), CRO ( $p < 0,001$ ) va Y globulinlar ( $p < 0,05$ ). Buerta RAn tashqari, DAS 28da 4,74 ± 0,27 balldan 2,39 ± 0,19 ballgacha sezilarli pasayish kuzatildi ( $p < 0,01$ ). DAS qiymatlari bo'yicha 12 oylik davolanishdan keyin juda erta PA faolligi past deb baholandi. Shuni ta'kidlash kerakki, LF terapiyasining ta'siri 12 oy davomida o'rtacha DAS 28 qiymatlarining 1,86 ga pasayishi bilan tavsiflangan va yaxshi deb baholangan.

Juda erta RA va erta RA bilan og'rigan bemorlarda MT va LF 12 oylik terapiyadan keyin klinik va laboratoriya parametrlarining dinamikasiga notekis ta'sir ko'rsatdi. 12 oylik davolanishdan so'ng juda erta RA bilan og'rigan bemorlarda MT va LF bilan 12 oylik davolanishdan so'ng, klinik ko'rsatkichlarning sezilarli ijobiy dinamikasi, tizimli ko'rinishga ega bemorlar sonining kamayishi, HAQ qiymatlari bo'yicha funktsional holatning yaxshilanishi va sezilarli ECHT va SRO qiymatlari bo'yicha laboratoriya faoliyatining pasayishi. DAS 28 qiymatlari bo'yicha MT va LF bilan 12 oylik davolashdan keyin juda erta PA faolligi past deb baholandi va MT va LF ning 12 oy davomida DAS 28 dinamikasiga ta'siri yaxshi deb baholandi.

MT va LF bilan 12 oylik davolanishdan so'ng juda erta RA bilan og'rigan bemorlarda klinik va laboratoriya faolligi va funktsional holat ko'rsatkichlarining qiyosiy dinamikasi (asosiy ko'rsatkichlarning% da). MT va LF ning Ritchie indeksining ( $p < 0,01$ ), NPI ( $p < 0,001$ ), OBS ( $p < 0,05$ ), HAQ ( $p < 0,01$ ) o'rtacha qiymatlarining pasayish dinamikasiga sezilarli darajada katta ta'siri. va DAS28 ( $p < 0,01$ ) va DAS28 ( $p < 0,01$ )  $< 0,01$ ).

VASH ko'rsatkichlarining dinamikasi LF bilan davolash paytida uning qiymatlarining sezilarli darajada pasayishini ko'rsatdi.

MT va LF ning yallig'lanishga qarshi ta'siri juda erta va erta RA bo'lgan bemorlarda sezilarli farqlarsiz o'rtacha SRO qiymatlarining sezilarli darajada pasayishi bilan tavsiflanadi.

Erta RA MT va LF qaraganda juda erta RA bilan og'rigan bemorlarni davolashda samaraliroq asosiy dorilar bo'lib chiqdi. Shuni ta'kidlash kerakki, MT va LF bilan davolangan juda erta RA bemorlarining 1/3 qismida 12 oydan keyin klinik remissiya rivojlandi.

MT bilan davolash paytida bemorda klinik remissiyaning rivojlanishi quyidagi klinik holat bilan namoyon bo'ladi. Bemor P., 26 yosh, 22.04.21 dan 07.05.21 gacha SamShTB kardiorevmatologiya bo'limiga yotqizilgan (ish No 695/6052). Qabul qilinganida 1 soat davomida ertalabki qo'zg'aluvchanlik, o'ng qo'lning 3 barmog'i PMFSdagi og'riq, LZS, chap qo'lning 3 barmog'i PMFS, LS, KS, chap HJ, tana haroratining ko'tarilishiga shikoyat qildi. ertalab 37,5 ° C gacha. Anamnezdan ma'lumki, kasallik 2 oy oldin gipotermiyadan so'ng o'ng SHda og'riq va shish paydo bo'lganida o'tkir boshlangan. 3 son OPga murojaat qilga u erda tekshiruv ECHT (32 mm / soat), SRO (64 mg / l), RO 1:40 manfiy. Reaktiv artritga kelsak, u ijobiy ta'sir ko'rsatadigan NYaQD va fizioterapiya oldi. Juda erta RAn so'ng, boshqa bo'g'inlar tezda shishib keta boshladi, tana haroratining 37,7 ° S gacha ko'tarilishi kuzatildi. Qo'shimcha kasalliklardan quyidagi kasalliklar tashxisi qo'yilgan: surunkali gastroduodenit.

Ob'ektiv tekshiruvda LZS, o'ng KS, chap qo'lning 3-barmog'i PMPS simmetrik sinovitlari aniqlandi. NPV-3, NPS-39, Ritchie indeksi - 39 ball, VAS shkalasi bo'yicha og'riq indeksi - 47 mm, HAQ indeksi - 1,1 ball, DAS 28 - 3,9 ball.

Shuni ta'kidlash kerakki, 12 oylik kuzatuvdan so'ng, MT ning aniq klinik ta'siriga qaramay, B-limfotsitlarning faollashuvini aks ettiruvchi CD19+ ning yuqori qiymatlari mavjud edi. Bu ushbu bemorda RA ning RO-musbat serokonversiyasini, shuningdek.

Immunologik ko'rsatkichlar dinamikasini baholash klinik remissiya rivojlanishiga va nazorat RG tekshiruvi paytida salbiy dinamikaning yo'qligiga qaramay, MTni saqlash dozasida iste'mol qilishni davom ettirish zarurligini tasdiqladi.

## XULOSA

RA - noma'lum etiologiyali keng tarqalgan tizimli yallig'lanishli revmatik kasallik bo'lib, surunkali destruktiv poliartrit va keng qamrovli bo'g'imdan tashqari ko'rinishlarning rivojlanishi bilan tavsiflanadi [1]. RA ning asosiy natijalaridan biri bu suyaklarning qaytarilmas destruktiv rivojlanishi va bemorlarning erta nogironligidir. Shu munosabat bilan, RA davolashning asosiy maqsadi kasallikning rivojlanishini bostirish va bemorlarning hayot sifatini yaxshilashdir. So'nggi o'n yillikda RA terapiyasiga yoerta RAshuv qayta ko'rib chiqildi va terapiyaning an'anaviy bosqichma-bosqich "kuchaytirishi" o'rniga, davolash zaif immunosupressiv faollikka ega YAQADlarning kechiktirilgan qo'shilishi bilan NYAQDlardan boshlanadi va keyin ularni faolroq vositalar bilan almashtiradi. yallig'lanish jarayonining faollashishi yoki qo'shma destruktiv paydo bo'lgaerta RA, Romatologlar YAQAD uchun faol terapiyani erta qo'llash tamoyilidan foydalanadilar [155-157]. Biroq, adekvat davolashni o'z vaqtida tayinlashni cheklaydigan bir qator muammolar mavjud [16]. Birinchidan, RA ning dastlabki bosqichlarida uni boshqa revmatik kasalliklardan ajratish qiyin [12,13]. Ikkinchidan, hatto "ma'lum" RAda ham bo'g'imlarni yo'q qilishning tarqalishi va tezligi o'zgaruvchan va oldierta RAn aytib bo'lmaydigan bo'lishi mumkin [146,147,149]. YaQAD terapiyasiga qaramay, tashxisdan keyin dastlabki 6 oy ichida og'ir qo'shma destruktiv rivojlanishi mumkin. Uchinchidan, kasallikning dastlabki bosqichlarida bemorlar kamdan-kam hollarda revmatologga yuboriladi [10,11]. Bu omillarning barchasi samarali terapiyani tayinlashda sezilarli kechikishga olib keladi va qaytarilmas anatomik o'zgarishlarning rivojlanishiga yordam beradi, erta nogironlik va bemorlarning umr ko'rish davomiyligini qisqartirish [151]. Shuerta RAY qilib, RA natijalarini yaxshilash uchun muhim qadam kasallikning boshlanishi va davolash boshlanishi o'rtasidagi davrni qisqartirishdir [33].

Hozirgi vaqtda kasallikning birinchi oylarida RA tashxisini yaxshilash usullarini izlashga katta e'tibor berilmoqda [6367]. RA ning dastlabki bosqichlarini o'rganishga qaratilgan tadqiqotlarning meta-tahlili asosida R.

Etegu va boshqalar. [80] revmatolog bo'lmaganlarga RAga shubha qilingan bemorni revmatologga yuborish mezonlarini taklif qildi. Ushbu mezonlarning klinik amaliyotda qo'llanilishini baholash hali amalga oshirilmagan.

RANing dastlabki bosqichlarida namoyon bo'lishini o'rganish uchun Evropa va AQShdagi revmatologik markazlar negizida "erta artrit klinikalari" yaratilmoqda [8,9]. Hozirgi vaqtda "erta bosqich" RA tushunchasi aniqlanmagan, shuning uchun "erta RA" ni o'rganish simptomlari davomiyligi 12 haftadan 1-2 yilgacha bo'lgan bemorlarni o'z ichiga oladi [68-75]. Bemorlar artritni "erta o'rganish" bo'yicha tadqiqotlarga kiritilgaerta RA, ikkita asosiy tendentsiya mavjud. Ba'zi tadkikotlar ARK mezonlari [72,73,75] bo'yicha faqat RA "ishonchli" tashxisi bo'lgan bemorlarni tavsiflaydi, boshqalari esa tashxisdan qat'i nazar, yangi boshlangan artritli barcha bemorlarni tavsiflaydi [8,9,68,73]. Shu bilan birga, RA debyutining turli xil variantlari va boshqa revmatik kasalliklar bilan differentsial tashxis qo'yish zarurati, ayniqsa dastlabki bosqichlarda, simptomlar majmuasi uchun,

Bizning tadqiqotimizga kasallikning juda qisqa davom etishi (<6 oy) bo'lgan yangi boshlangan bo'g'im kasalligi bo'lgan, kamida bitta klinik ko'rinishga ega bo'lgan yoki RA ni ko'rsatadigan zardob RO kabi laboratoriya ma'lumotlari bo'lgan va boshqa bemorlarni o'z ichiga olmaydi. tashxislar. Biz bemorlarni tadqiqotga kiritish uchun o'xshash klinik va laboratoriya mezonlari bilan erta artrit bo'yicha ishlarni topmadik, shuning uchun natijalarni solishtirish biroz qiyin. Shunga qaramay, bizning tahlilimiz natijalari ko'p jihatdan boshqa mualliflarning ma'lumotlari bilan solishtirish mumkin.

Bizning tadqiqotimizda erta artrit guruhi 68 (43%) RA bilan kasallangan, 76 (48%) ERTA RA bilan kasallangan va dastlabki tekshiruvdan so'ng boshqa tashxislarni olgan 15 (9%) bemorlardan iborat. Kasallik davomiyligi 1 yildan kam bo'lgan Erta RA ("erta" artrit guruhlaridagi bemorlarning 23-54%) bo'lgan bemorlarning sezilarli soni boshqa mualliflar tomonidan ham kuzatilgan [69,73].

Qo'shilish mezonlari klinik belgilarni o'z ichiga oladi, ular mavjud bo'lgan juda erta RA EULAR bemorni RAga shubha qilingan revmatologga yuborishni tavsiya qiladi [80]. Ushbu mezonlar kamida 30 daqiqa davomida ertalabki qattiqlikni, 3 yoki uerta RAn ortiq bo'g'imlarda artritni va ushbu qo'shma guruhlarining lateral siqilishi bilan aniqlangan PFJ va PJJ ishtirokini o'z ichiga oladi. Bizning natijalarimizga ko'ra, bu belgilar RA uchun juda xos emas edi, chunki ularning kamida bittasi barcha guruhlardagi bemorlarning ko'pchiligida mavjud edi (RA bilan og'rigan bemorlarning 98,5%, Juda erta RA bilan kasallanganlarning 89,5% va bemorlarning 73%). boshqa kasalliklar guruhida). Biroq, barcha uchta klinik mezonning kombinatsiyasi boshqa guruhlariga nisbatan RAda sezilarli darajada tez-tez kuzatilgan ( $p < 0,001$ ) va faqat RAda ( $p = 0,007$ ) yallig'lanish faolligining laboratoriya ko'rsatkichlari (ECHT, SRO) bilan birlashtirilgan.

Shuerta RA qilib, bemorlarni revmatologga yuborish va RA tashxisi uchun keng qamrovli tekshiruv uchun EULAR tomonidan tavsiya etilgan mezonlardan foydalanish terapevtik amaliyotda oqlanadi. Buerta RAn tashqari, LDA bilan og'rigan bemorlar revmatologning kuzatuvini ham talab qiladilar va boshqa kasalliklar guruhidagi bemorlar uchun qo'yilgan tashxislar orasida revmatik kasalliklar ustunlik qiladi.

Bizning tadqiqotimizda RA tashxisi ARK mezonlari (1987) [5] yordamida o'rnatildi. Ba'zi hollarda (bemorlarning 9%) "ishonchli" RA tashxisi poliartikulyar bo'g'imlarning shikastlanishining tipik semiotikasi, bo'g'imdan tashqari ko'rinishlarning mavjudligi, yuqori titrlarda RO asosida 4-5 hafta davom etadigan kasallik bilan qo'yildi. va aniq laboratoriya faoliyati.

Erta RA bilan og'rigan bemorlarda (teri osti tugunlari buerta RAn mustasno) ARKning eng keng tarqalgan klinik mezonlari qo'l bo'g'imlarining artriti (bemorlarning 93%), bemorlarning 3 yoki erta RAn ortiq bo'g'im zonalarining (90%) ishtirok etishi, simmetrik artrit (Bemorlarning 84%) va ertalab qattiqlik (bemorlarning 71%). RO biroz kamroq - 65% hollarda qayd etilgan. Qo'l yoki oyoqning kichik bo'g'imlarida eroziv o'zgarishlar



(rentgenografiyaga ko'ra) bemorlarning faqat 16 foizida, revmatoid tugunlar - bemorlarning 12 foizida. Shuerta RAy qilib, erta RA tashxisida asosiy ahamiyatga ega 5 ARK mezonlari - klinik belgilar (ertalab qo'zg'aluvchanlik, qo'l bo'g'imlarining artriti, simmetrik artrit va 3 yoki uerta RAn ortiq bo'g'imlarning ishtiroki) RO bilan birgalikda. Suyak eroziyasi va teri osti tugunlari, garchi ular RAda yuqori o'ziga xoslikka ega bo'lsa ham (F.Arnett va boshqalar [5] bo'yicha mos ravishda 94% va 98%)), kasallikning dastlabki bosqichlarida kamdan-kam hollarda aniqlanadi. Boshqa mualliflar, erta RAda ARK mezonlarining diagnostik qiymatini o'rganishda shunga o'xshash ma'lumotlarni olishdi [6,7].

Shuni ta'kidlash kerakki, erta RA guruhida ham, boshqa kasalliklar guruhida ham belgilari ARK mezonlari bo'yicha (1987) RA tashxisiga mos keladigan bemorlar bo'lgan - erta RA guruhida 16 (21%) va 2 (13 %) boshqa kasalliklarda (virusli gepatit, PsA). Machold va boshqalar [68] ma'lumotlariga ko'ra, LDA bilan kasallangan bemorlarning 19 foizida 4 yoki erta RAn ortiq ARK mezonlari mavjud edi. F.Arnett va boshqalar. [5] ba'zi kasalliklarda (SLE, PsA, Reiter kasalligi, aralash biriktiruvchi to'qima kasalligi va boshqalar) artrit belgilari ARK mezonlariga javob berishi mumkinligini unutmang va erta RA hollarda juda ehtiyot bo'lish kerak. Shunga ko'ra, klinik belgilar "ishonchli" RA tashxisini qo'yish uchun etarli bo'lmagan holatlarda kasallikning o'ziga xos laboratoriya yoki boshqa (radiologik, ultratovush yoki MRT) belgisi mavjudligi maqsadga muvofiqdir.

Birgalikda shikoyatlar bo'yicha tibbiy yordam so'rab murojaat qilgan bemorlarni tahlil qilishda barcha guruhlardagi bemorlarning ko'pchiligi (juda erta RA, erta RA va boshqa kasalliklar) boshlanganidan keyin birinchi 6 hafta ichida yashash joyidagi tibbiy muassasalarga murojaat qilganligi aniqlandi. alomatlar (har bir guruhda o'rtacha 4,5 hafta). Bu erta RA tashqari, tibbiy yordamga murojaat qilish vaqti RA va boshqa kasalliklarda kasallikning boshlanishi tabiatiga bog'liq emas va o'tkir simptomlar bilan erta RA bo'lsa, bemorlar asta-sekinlikdan ko'ra erta bosqichda tez-tez murojaat qilishgan.

kasallikning rivojlanishi. Bizning ma'lumotlarimiz erta artritning Leyden kogortasini [9] tahlil qilishda olingan ma'lumotlardan farq qiladi, erta RA RA bilan og'rikan bemorlar tibbiy muassasalarga LDA bilan kasallanganlarga qaraganda RA ancha kechroq (3 haftaga nisbatan 11 hafta) va Macioll ma'lumotlaridan farq qiladi. va boshqalar [68]. Shuningdek, u LDA (4 hafta) bilan solishtirganda RA RA (8 hafta) bilan og'rikan bemorlarning keyingi taqdimotini qayd etdi. Bu kasallikning boshlanishining tabiatiga bog'liq bo'lishi mumkin. Bizning tadqiqotimizda kasallikning boshlanishi tabiati RA, ERTA RA va boshqa kasalliklar guruhlarida o'rtasida sezilarli darajada farq qilmadi - semptomlar RA (46%) bilan solishtirganda RA erta RA (51%) bilan og'rikan bemorlarda biroz tez-tez namoyon bo'ldi. Macholl va boshqalarga ko'ra [68] RA bilan kasallikning o'tkir boshlanishi bemorlarning 40% da, LDA bilan esa - 57% bemorlarda qayd etilgan.

RA da ham, boshqa guruhlarda ham kasallikning birinchi klinik belgilari ko'pincha qo'llarning kichik bo'g'imlarining artriti edi (bemorlarning 49%). Biroq, ERTA RA va boshqa kasalliklardan farqli o'laroq, RA da ertalabki qattqlik (26% hollarda) va artritsiz kichik qo'l bo'g'imlarining artralgiyasi (bemorlarning 12%) kamroq edi. Juda erta RA va erta RA katta bo'g'imlardagi og'riqlar (28% hollarda) tez-tez debyuti bilan ajralib turardi, ammo bu guruhda qo'llarning kichik bo'g'imlarining artriti ham kasallikning eng keng tarqalgan birinchi belgisi edi. (42% hollarda). Shunisi e'tiborga loyiqki, boshqa kasalliklar guruhida kasallikning birinchi klinik ko'rinishlari orasida ertalabki qattqlik (42% hollarda) mavjud. Shuerta RA y qilib, kasallikning boshlanishining klinik ko'rinishi kasallikning tashxisini hukm qilish uchun etarli ma'lumot bermaydi.

Bizning tadqiqotimizda, dastlabki tekshiruv vaqtida, juda erta RA erta RA va boshqa kasalliklar guruhidan artritning og'irligi va tarqalishi bilan ajralib turardi, bu Macholl va boshqalarning ma'lumotlariga mos keladi. [68]. Tabiiyki, RA da poliartrit qo'l-oyoq bo'g'imlari yoki katta bo'g'imlarning izolyatsiyalangan shikastlanishiga nisbatan kichik va katta bo'g'imlarning shikastlanishi bilan tez-tez uchraydi. Juda erta RA bo'lgan bemorlarda, erta RA guruhi va boshqa

tashxis qo'yilgan bemorlar bilan solishtirganda RA, bo'g'imlarning funksional holatini aks ettiruvchi uzoqroq ertalabki qattqlik, yuqori NPV va HAC2 indeksi mavjud edi ( $p < 0,05$ ).

Erta artritda laboratoriya ko'rsatkichlarini baholashda juda erta RA va erta RA kasalliklarga nisbatan ECHT, SRO va gemoglobin darajasining sezilarli o'zgarishi bilan tavsiflanganligi aniqlanmadi.

Qo'shimcha tahlil shuni ko'rsatdiki, erta RA da NPV va HA < 3 qiymatlari kasallikning davomiyligi 4-6 oy bo'lgan kichik guruhlarda LDAGA qaraganda RA sezilarli darajada yuqori bo'lgan va ECHT, SRO kontsentratsiyasining oshishi va gemoglobin darajasining pasayishi - kasallikning davomiyligi 12 haftadan kam. Ko'rinishidan, kasallikning dastlabki bosqichlarida artritning aniq belgilari (shishish, og'riq, bo'g'imlarning funktsiyalarini cheklash) hali shakllanishga ulgurmagani, sinovial membranada yallig'lanish allaqachon aniqlangan [64]. Birinchi 3 oy ichida laboratoriya o'zgarishlarini ifoda etdi. RA yallig'lanishning yuqori umumiy faolligini ko'rsatadi, bu ma'lum darajada ushbu atamalarda tashxis qo'yishga yordam beradi.

RA rivojlanishining birinchi oylarida, tipik bo'g'imlarning deformatsiyasi va periartikulyar to'qimalarda o'zgarishlar paydo bo'lishidan oldin [12,44], shuningdek, suyaklarni yo'q qilishning rentgenologik belgilari bo'lmasa, o'ziga xos serologik belgilarni izlash ayniqsa muhimdir. Kasallik. RA ning klassik immunologik belgisi - RO - RA ning erta tashxisida foydalanish uchun barcha kerakli xususiyatlarga ega emas. Turli mualliflarning fikriga ko'ra, uning sezgirligi diagnostika usullariga qarab 54% dan 88% gacha [86,90] va o'ziga xosligi 48% dan 92% gacha [92]. RO boshqa kasalliklarda ham paydo bo'lishi mumkin va sog'lom odamlarda uni aniqlash chastotasi 5% gacha, yosh bilan ortadi [88,89]. Bu erda RAn tashqari, RO pozitivligi kasallikning davomiyligiga bog'liq. L. Jansen va boshqalarga ko'ra. [32], 8 haftalik RA davomiyligi bilan bemorlarning atigi 29% 10-12 oylik diagnostik titrlarda ROga ega edi. Kasallikning boshlanishidan boshlab - bemorlarning 68%. Shunga ko'ra, RAni erta tashxislash uchun serologik markerlarni izlash dolzarbligicha qolmoqda.

So'nggi yillarda ajratilgan antitanalar yoki fermentlar orasida erta RA da klinik ahamiyatga ega bo'lishi mumkin bo'lgan glyukoza-6-fosfat izomeraza, alfa-enolaza antitanalari, Sa, PHn / Ra33, bog'lovchi oqsilning og'ir zanjirlari (p68), C- aminokislotalarning qoldiqlari kalpastatin va boshqalar) [84,85], ASSPlar eng katta qiziqish uyg'otadi. Hozirgi vaqtda ASSP ning klinik va diagnostik ahamiyatini baholash uchun ko'plab tadqiqotlar olib borilmoqda. Tsitrulinlangan peptidlar RA patogenezida ma'lum rol o'ynashi ko'rsatilgan va ularga antitanalar ham kasallikning noqulay kursining belgilaridir. K. Suzuki va boshqalar. [30] ASSP va RA faollik ko'rsatkichlari (SRO, ECHT) o'rtasidagi korrelyatsiyani aniqladi. I.Vallbracht va boshqalar. yuqori faollikka ega bo'lgan RA bemorlarida ASSPs 81,4% hollarda va past faollik bilan - 58,5% hollarda aniqlanganligini ko'rsatdi.

Erta RA da ASSP ni aniqlash darajasi 95% ni tashkil etdi. Bu boshqa tadqiqotlarda aniqlanganidan ancha yuqoriroqdir - ko'pchilik mualliflarning natijalariga ko'ra, 1-2 yil davom etadigan erta RA. bo'lgan bemorlarning 95 foizida ASSP aniqlangan. RA davomiyligi 12 oydan ortiq. Bizning ma'lumotlarimizga ko'ra, bemorlarning 95% ASSP uchun seropozitiv edi. Boshqa tadqiqotlarga ko'ra, turli xil davomiylikdagi RA bilan og'rigan bemorlarning 43% dan 88% gacha ASSP [27,28,30]. Bizning tadqiqotimizda ASSP ning yuqori qiymatlari, ko'rsatilgan markerni aniqlash uchun 2-avlod to'plamidan (ASSP2) foydalanish bilan bog'liq. Ikki avlodning SSPA ni aniqlash uchun to'plamlarni solishtirgach RA, P. yn Caalsp va boshqalar. ASSP2 dan foydalangan erta RA ijobiy bemorlarning ulushi 17% ga yuqori ekanligini ko'rsatdi. Erta RA bo'lgan va kasallikning davomiyligi 12 oydan ortiq bo'lgan bemorlarda ASSPni aniqlash chastotasidagi farq. K. surila va boshqalarga ko'ra. [30] va X. Zeng va boshqalar va ahamiyatsiz edi (84% va 88%, 43% va 47%, 12 oydan kamroq va uerta RAn ko'p erta RA da). Bizning tadqiqotimizdagi aniqroq farq, uzoqroq davom etadigan RA guruhi yuqori klinik va laboratoriya faolligi va og'riyotgan og'riyotgan bemorlardan iborat bo'lganligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin (ma'lumotlar ko'rsatilmagan). Bu d.Plintero va boshqalarning

ma'lumotlariga mos keladi. , ASSPlar o'rtacha 12 yil davom etadigan RA bemorlarining 80 foizida aniqlanganligini va kasallikning faolligi bilan bog'liqligini ko'rsatdi. RA uzoqroq davom etadigan guruh yuqori klinik va laboratoriya faolligi va og'riyotgan og'riyotgan bemorlardan iborat (ma'lumotlar ko'rsatilmagan). Bu d. Plintero va boshqalarning ma'lumotlariga mos keladi. , ASSPlar o'rtacha 12 yil davom etadigan RA bemorlarining 80 foizida aniqlanganligini va kasallikning faolligi bilan bog'liqligini ko'rsatdi. RA uzoqroq davom etadigan guruh yuqori klinik va laboratoriya faolligi va og'riyotgan og'riyotgan bemorlardan iborat (ma'lumotlar ko'rsatilmagan). Bu d.Plintero va boshqalarning ma'lumotlariga mos keladi. , ASSPlar o'rtacha 12 yil davom etadigan RA bemorlarining 80 foizida aniqlanganligini va kasallikning faolligi bilan bog'liqligini ko'rsatdi.

ASSP ning ROga nisbatan asosiy afzalligi uning yuqori o'ziga xosligidir [27,28,30,-]. Turli mualliflarning fikriga ko'ra, u 89% dan 98% gacha. Boshqa revmatik kasalliklarda ASSP tizimli skleroderma bilan 3% dan ko'p bo'lmagan hollarda, vaskulit, reaktiv artrit va Sjogren kasalligi bilan 1% hollarda aniqlangan [28]. Yuqumli kasalliklarda bemorlarning 2% dan ko'p bo'lmaganida ASSP (sil, virusli gepatit, yersinioz, bakterial endokardit) ijobiy bo'lgan. Bizning tadqiqotimizda ASSP ning o'ziga xosligi 94% ni tashkil etdi, bu boshqa tadqiqotchilarning ma'lumotlariga mos keladi. Xlamidiya artritining tasdiqlangan tashxisi bo'lgan bir bemorda ASSP ijobiy bo'ldi. Biroq, 2 oylik kuzatuvdan so'ng, u RA ning odatiy klinik ko'rinishini ishlab chiqdi va bu holda RA va ReA kombinatsiyasi mavjud edi.

Adabiyotda biz ASSP va bemorlarning jinsi yoki yoshi o'rtasidagi munosabatlarni o'rganish bo'yicha ma'lumot topa olmadik. Bizning tadqiqotimizda RA bilan kasallangan bemorlarning yoshi bilan ASSPni aniqlash chastotasi va kontsentratsiyasi o'rtasida hech qaerta RAy bog'liqlik yo'q edi. S.Bas va boshqalarga ko'ra. [91] SSPA sog'lom donorlarning 2 foizida RO IgM pozitivligining 9 foiziga nisbatan aniqlandi. Shuningdek, bizning tadqiqotimizda erta RA bo'lgan erkaklar va ayollarda SSPAni aniqlashda farq yo'q edi.

Kasallikning xarakterli klinik ko'rinishi bo'lmagan, yallig'lanish jarayonining past faolligi bilan atipik boshlanishi bilan RA tashxisi ayniqsa qiyin. Tekshirilayotgan bemorlarda ASSPning individual klinik va laboratoriya ko'rsatkichlari bilan erta RA (HR, HR, Ritchi indeksi, ertalabki qattiqlik, ECHT) va umuman RA faolligi bilan bog'liqligi mahalliy mezonlarga muvofiq baholanadi (Nasonova V.A., Astapenko M.G.) va birlashtirilgan DAS indeksi yordamida, shuningdek, ko'rsatilgan immunologik markerning diagnostik qiymatini oshiradi. DAS [141,143] bo'yicha faoliyatni baholashda ASSPlarni aniqlash va kontsentratsiyasi chastotasi farq qilmadi va mahalliy mezonlardan foydalangaerta RA ASSP ko'proq (lekin sezilarli emas) o'rtacha va yuqori kasallik faolligida aniqlandi. ASSP SRO darajasi bilan bog'liq bo'lib, u K. Suzuki va boshqalar tomonidan ham kuzatilgan. [o'ttiz]. Bu ASSP ning yallig'lanish faolligi bilan bog'liqligini ko'rsatadi, ammo SRO darajasi normal bo'lgan bemorlar guruhi juda kichik edi va olingan natijalarni yakuniy deb hisoblash mumkin emas. Biroq, I. Vallbracht va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda. SSPA pozitivligi ham ARK soni yordamida baholangaerta RA past (58,5%) bilan solishtirgaerta RA yuqori kasallik faolligi (81,4%) bilan sezilarli darajada tez-tez kuzatilgan. ASSP dan nafaqat diagnostik marker, balki yallig'lanish jarayonining faolligi ko'rsatkichi sifatida foydalanish imkoniyati keyingi tadqiqotlarni talab qiladi. SSPA pozitivligi ham ARK soni yordamida baholangaerta RA past (58,5%) bilan solishtirgaerta RA yuqori kasallik faolligi (81,4%) bilan sezilarli darajada tez-tez kuzatilgan. ASSP dan nafaqat diagnostik marker, balki yallig'lanish jarayonining faolligi ko'rsatkichi sifatida foydalanish imkoniyati keyingi tadqiqotlarni talab qiladi. , SSPA pozitivligi ham ARK soni yordamida baholangaerta RA past (58,5%) bilan solishtirgaerta RA yuqori kasallik faolligi (81,4%) bilan sezilarli darajada tez-tez kuzatilgan. ASSP dan nafaqat diagnostik marker, balki yallig'lanish jarayonining faolligi ko'rsatkichi sifatida foydalanish imkoniyati keyingi tadqiqotlarni talab qiladi.

Shuerta RAy qilib, RA ning erta tashxisi uchun ASSP ni aniqlash, ularning yuqori sezuvchanligi va o'ziga xosligini hisobga olgan holda, maqsadga muvofiq ko'rinadi. Kasallikning davomiyligi, bemorlarning jinsi va yoshi, ko'pgina klinik va laboratoriya ko'rsatkichlari, erta RAda kasallikning faolligi bilan aloqaning yo'qligi, ayniqsa qiyin differensial diagnostika holatlarida ASSPni aniqlash qiymatini oshiradi.

ASSP va RO o'rtasidagi munosabatlarni o'rganish alohida qiziqish uyg'otadi. Hozirgacha RO RA ning asosiy immunologik belgisi bo'lib kelgan [17-19]. RO ning turli xil izotiplari mavjud bo'lib, ularning RAda ahamiyati biroz boshqacha. Ikki RO izotipini solishtirgach RA, IgA RO eng yuqori o'ziga xoslikka (88%), lekin eng kam sezgirlikka (65%) ega ekanligi ko'rsatildi, IgM RO esa kamroq o'ziga xos (67-81%), lekin ko'proq sezgir. 77-88% marker [72]. Shunisi qiziqki, IgA RO RA ning yanada og'ir kechishi, bo'g'imdan tashqari ko'rinishlar va aniqroq bo'g'imlarning buzilishi bilan bog'liq [89-91]. Biroq, erta RAda ushbu RO izotiplarining ahamiyati to'liq tushunilmagan.

ROni aniqlash uchun bir qancha usullar ishlab chiqilgan [159,160]. IgM RO izotipini aniqlaydigan eng ko'p ishlatiladigan lateks testi. ROning har xil turlarini (IgG, IgM yoki IgA) aniqlashning yanada ob'ektiv usuli ferment immunoassay hisoblanadi. Shu bilan birga, xususan, RO IgM ni ferment immunoassay bilan aniqlash lateks testi yoki nefelometrik usuldan ko'ra sezgirroqdir [17].

Biz ASSP ning IFU tomonidan aniqlangan IgM RO izotiplari bilan bog'liqligini tahlil qildik va ularning diagnostik qiymatini solishtirdik. Shuningdek, biz IgM RO qiymatlarini lateks aglutinatsiya bilan aniqlashda solishtirdik.

Ma'lum bo'lishicha, juda erta RAda ASSPlar IFU tomonidan aniqlangan IgM RO (36%) izotiplariga qaraganda erta RA yuqori chastotada (64%) aniqlangan. Lateks testida aniqlangan RO eng kam sezgirlikka ega (60%). Bizning ma'lumotlarimiz boshqa tadqiqotlar natijalarini tasdiqlaydi, ularda

ASSP ko'pincha RA bemorlarida aniqlangan va RO izotipi IgM eng kam uchraydi.

Shunday qilib, bizning tadqiqotimiz natijalari, juda erta va erta RA ning dastlabki 6-12 oyidagi klinik va laboratoriya ko'rinishlarini tavsiflashdan tashqari, kasallikning dastlabki bosqichlarida RA tashxisini qo'yishda ASSP ning yuqori diagnostik ahamiyatini ko'rsatdi. Uning afzalligi kasallikning davomiyligidan qat'i nazar, yuqori sezuvchanlik va o'ziga xoslik deb hisoblanishi mumkin. Biroq, ba'zi hollarda ASSP yo'qligida IgM ROni aniqlash imkoniyati RA tashxisida ikkala immunologik markerdan foydalanishning maqsadga muvofiqligini aniqlaydi, ROni aniqlash uchun IFUga ustunlik beradi.



## **XULOSA VA AMALIY TAVSIYALAR**

1. Erta revmatoid artritli ayollarda periferik qoerta RA faollashtirilgan T-limfotsitlar subpopulyatsiyasi, shuningdek siklik sitrulinga antitanalar ko'payadi. klinik ko'rinishlarning rivojlanishi va qo'shma destruksiyaning shakllanishida patogenetik ahamiyatga ega bo'lgan peptidlarni o'z ichiga oladi.
2. Erta revmatoid artritda, uning uzoq muddatli variantidan farqli o'laroq, qo'l bo'g'imlarining assimetrik oligoartritining tez-tez rivojlanishi, ertalab qisqa muddatli qattqlik, qoerta RA revmatoid omil darajasining pasayishi va ko'payishi kuzatiladi. siklik sitrulin o'z ichiga olgan peptidlarga antitanalarda, bu kasallikning boshlanishining xarakterli klinik va immunologik ko'rinishi.
3. Erta revmatoid artritning o'ziga xos klinik va immunologik belgilari qo'llarning bo'g'imlarining artriti, ijobiy qo'l siqish testi, ertalabki qattqlikning 30 daqiqadan ortiq davom etishi va siklik sitrulin o'z ichiga olgan peptidlarga antitanalardir.
4. Rivojlangan algoritm, shu jumladan artikulyar sindromning tabiatini aniqlash (qo'llarning bo'g'imlarining assimetrik oligoartriti, ijobiy qo'l siqish testi, 30 daqiqadan ortiq ertalabki qattqlik), immunologik parametrlar (tsiklik sitrulin o'z ichiga olgan peptidga antitanalarning seropozitivligi), shuningdek, rentgenografiya va MRTga ko'ra eroziv artrit mavjudligi. Erta revmatoid artrit bilan og'rigan bemorlarga metotreksat yoki leflunomidni buyurish erta faollashuv belgisini, erta RA revmatoid omil darajasini, shuningdek aylanib yuruvchi immun komplekslarni (siklik sitrulin o'z ichiga olgan peptidga antitanalar) ifodalash darajasining pasayishiga olib keladi.

**Amaliy tavsiyalar:**

1. Klinik amaliyotda RA ni erta aniqlash uchun EULARning erta RA ga shubha qilingan diagnostik qidiruv algoritmi bo'yicha tavsiyalariga amal qilish tavsiya etiladi.
2. Erta bosqichlarda RA tashxisini qo'yish uchun qon zardobidagi ASSP konsentratsiyasini aniqlash tavsiya etiladi. RO IFU ta'rifi lateks testidan ko'ra ko'proq diagnostik ahamiyatga ega.

## **ADABIYOTLAR RO'YXATI:**

1. Ahmed, H.M. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis / H.M. Ahmed, M. Youssef, Y.M. Mosaad // Clinical rheumatology.- 2014.- Vol.29.- №11.-P. 7-3.
2. Ahonen, T.M. The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome / T.M. Ahonen [et al.] // Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases.- 2017.- Vol.22.- №3.- P. 285-291.
3. Ajeganova, S. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset / S. Ajeganova, M.L. Andersson, I. Hafstrom // Arthritis Care Research.- 2013.-Vol.65.- №1.-P.78-87.
4. Baker, J.F. Deficits in muscle mass, muscle density, and modified associations with fat in rheumatoid arthritis / J.F. Baker [et al.] // Arthritis Care Research.- 2014.- Vol.66.- №11.-P. 1612-1618.
5. Chung, C.P. Inflammation-associated insulin resistance. Differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms/ C.P. Chung [et al.] // Arthritis and Rheumatism.- 2008.-Vol. 58.- №7.-P.2105— 2.
6. Chung, C.P. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis / C.P. Chung [et al.] // Semin Arthritis and Rheumatism.- 2015.-Vol.41.-№4.-P.535-544.
7. Crowson, C.S. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. Obesity fuels the upsurge in rheumatoid arthritis / C. S. Crowson [et al.] //Arthritis Care and Research.- 2013.-Vol.65.-№1.-P.71-77.

8. Da Cunha, V.R. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity/ V.R. Da Cunha [et al.] // Scandinavian Journal of Rheumatology.- 2018.-Vol.41.-№3.-P.186-191.
9. Dąbrowski, P. Insulin resistance and metabolic syndrome—a different image of disorders in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / P. Dąbrowski, M. Majdan // Wiad Lek.- 2015.-Vol.68.-№3.-P.235-241.
10. Conrad, K. Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies/ K. Conrad, D. Roggenbuck, D. Reinhold, T. Dorner // Autoimmun. Rev. - 2020. - № 9.-P. 431 -435.
11. Cope, A.P. T cells in rheumatoid arthritis./ A .P. Cope // Arthritis. Res Ther. -2018.-№ 10. - Suppl. 1.
12. Courtenay, J. S. Immunisation against heterologous type II collagen induces arthritis in mice/ J. S. Courtenay, M. J. Dallman, A. D. Dayan et al. // Nature. - 1980.-№283.-P. 666-668.
13. Engelmann, R.The impact of HLA-DRB alleles on the subclass titres of antibodies against citrullinated peptides/ R. Engelmann, M. Eggert, G. Neeck, B. Mueller-Hilke //Rheumatology. - 2013. - № 49. - P. 1862 - 1866.
14. Hsu, C. C. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in subjects with hypertension nationwide longitudinal cohort study / C. C. Hsu [et al.] // Hypertension. — 2015. —Vol. 66 — No 3. — P. 524-533.
15. Immonen, K. A marked decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases, data from nationwide registries in Finland / K. Immonen [et al.] // Amyloid. — 2017. — Vol. 18. — No 1. — P. 25-28.

16. Isaacs, J. D. Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials / J. D. Isaacs [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2014. — Vol. 16. — No 4. — P. 158.
17. Ix, J. H. Urine fibrosis markers and risk of allograft failure in kidney transplant recipients: a case-cohort ancillary study of the FAVORIT Trial / J. H. Ix [et al.] // *American journal of kidney diseases*. — 2017. — Vol. 69. — No 3. — P. 410-419.
18. Joshua, V. Antibody responses to de novo identified citrullinated fibrinogen peptides in rheumatoid arthritis and visualization of the corresponding B cells / V. Joshua [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2016. — Vol. 18. — No 1. — P. 284.
19. Jotwani, V. Association of Urine alpha-1-Microglobulin with Kidney Function Decline and Mortality in HIV-infected Women / V. Jotwani // *CJASN*. — 2015. — Vol. 10. — No 1. — P. 63-73.
20. Mirjafari, H. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR) / H. Mirjafari, P. Welsh, M. Suzanne [et al.] // *Ann Rheum Dis*. -2014. - № 73. - P. 684-690
21. Moraes, J. NT-proBNP levels may be influenced by inflammation in active ankylosing spondylitis receiving TNF blockers: a pilot study / J. Moraes, A. Ribeiro, C. Saad [et al.] // *Clin Rheumatol*. - 2013. - № 32. - P. 879-883.
22. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр) // *Сердечная недостаточность*. - 2013. - № 81(7). - С. 379-472.

23. Norton, S. Study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome / S. Norton, G. Koduri, E. Nikiphorou // *Rheumatology*. - 2013. - № 52. - P. 99-110. doi: 10.1093/rheumatology/kes262
24. Mantel, A. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure / A. Mantel, M. Holmqvist, D. C. Andersson, L. H. Lund, J. Askling // *J Am Coll Cardiol*. - 2017. - № 69(10). - P. 1275-1285. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.033.
25. Logstrup, B. B. Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study / B. B. Logstrup [et al.] // *Eur J Clin Invest*. -2018. - № 48(5). - P. e12915. doi: 10.1111/eci.12915.
26. Khalid, U. Incident heart failure in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study / U. Khalid, A. Egeberg, O. Ahlehoff [et al.] // *J Am Heart Assoc*. - 2018. - № 7(2). - pii: e007227. doi: 10.1161/JAHA.117.007227
27. Pappas, D. A. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study / D. A. Pappas, F. Nyberg, J. M. Kremer [et al.] // *Clin Rheumatol*. - 2018. - doi: 10.1007/s10067-018-4113-3. [Epub ahead of print].
28. Schau, T. Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type / T. Schau, M. Gottwald, O. Arbach [et al.] // *J Rheumatol*. - 2015. - № 42(11). - P. 2029-2037. doi: 10.3899/jrheum.141647.
29. Mareev, V. Yu. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF) / V.Yu. Mareev , I. V. Fomin , F. T. Ageev , G. P. Arutyunov , Yu.L. Begrambekova , Yu.N. Belenkov [et al.] // *Russian Heart Failure Journal*. - 2017. - № 18 (1). - P. 3-40 (In Russ.) [Клинические рекомендации. Хроническая сердечная

недостаточность (ХСН) / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев, и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2017. - № 18 (1). - С. 3-40]. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346

30. Siebert, S. Characteristics of rheumatoid arthritis and its association with major comorbid conditions: cross-sectional study of 502 649 UK Biobank participants / S. Siebert, D. Lyall, D. Mackay [et al.] // RMD Open. - 2016. - № 2. - P. e000267. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000267

31. Hallowell, R. W. lung disease in patients with rheumatoid arthritis: spontaneous and drug induced / R.W. Hallowell, M.R. Horton // Drugs. - 2014. - № 74. - p. 443-450. doi: 10.1007/s40265-014-0190-z

32. Kim, D. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis / D. Kim, S. Cho, C. Choi [et al.] // Rheumatol Int. - 2017. - № 37(10). - P. 1735-1745. doi: 10.1007/s00296-017-3781-7.

33. Corrao, S. Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis / S. Corrao, S. Messina, G. Pistone [et al.] // Int J Cardiol. - 2013. - № 167. - P. 2031-2038. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.057.

34. Shingaki, M. A case of acute aortic insufficiency due to severe rheumatoid arthritis, showing progression in two weeks / M. Shingaki, Y. Kobayashi, H. Suzuki // Cardiovasc Diagn Ther. - 2014. - № 4(3). - P. 267-269. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.06.07

35. Andersen, J. K. Feiring Heart Biopsy Study Group. Inflammatory cell infiltrates in the heart of patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic disease: a biopsy study / J. K. Andersen, I. Oma, R. A. Prayson, I. L. Kvelstad, S. M. Almdahl [et al.] // Arthritis Res Ther. - 2016. - № 18(1). - P. 232. doi: 10.1186/s13075-016-1136-5

36. Ilter, A. Arterial stiffness is associated with left ventricular dysfunction in patients with rheumatoid arthritis / A. Ilter, A. Kiris, M. Karkucak [et al.] // *Clin Rheumatol.* - 2016. - № 35. - P. 2663-2668. doi: 10.1007/s10067-015-3163-z
37. Fert-Bober, J. Citrullination of myofilament proteins in heart failure / J. Fert-Bober, J. T. Giles, R. J. Holewinski [et al.] // *Cardiovasc Res.* - 2015. - № 108. - P. 232-242. doi: 10.1093/cvr/cvv185
38. Myasoedova, E. Brief report: rheumatoid arthritis is associated with left ventricular concentric remodeling: results of a population-based cross-sectional study / E. Myasoedova, J. M. Davis, C. S. Crowson [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2013. - № 65(7). - P. 1713-1718. doi: 10.1002/art.37949
39. Cioffi, G. High prevalence of occult heart disease in normotensive patients with rheumatoid arthritis / G. Cioffi, F. Ognibeni, A. Dalbeni [et al.] // *Clin Cardiol.* -2018. - № 1-8. doi.org/10.1002/clc.22926
40. Cioffi, G. Prevalence and factors associated with subclinical left ventricular systolic dysfunction evaluated by mid-wall mechanics in rheumatoid arthritis / G. Cioffi, O Viapiana., F. Ognibeni [et al.] // *Echocardiography.* - 2016. - № 33(9). - P. 1290-1299. doi: 10.1111/echo.13186.
41. Cioffi, G. Prevalence and factors related to inappropriately high left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease / G. Cioffi, O. Viapiana, F. Ognibeni [et al.] // *J Hypertens.* - 2015. - № 33. - P. 2141-2149. doi: 10.1097/HJH.0000000000000669.
42. Garza-García, C. Risk factors for asymptomatic ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis patients / C. Garza-García, R. Sánchez-Santillán, A. Orea-Tejeda [et al.] // *ISRN Cardiol.* - 2013. - № 635439.



43. Moraes, J. NT-proBNP levels may be influenced by inflammation in active ankylosing spondylitis receiving TNF blockers: a pilot study / J. Moraes, A. Ribeiro, C. Saad [et al.] // Clin Rheumatol. - 2013. - № 32. - P. 879-883.
44. Breunig, M. Simple screening tools predict death and cardiovascular events in patients with rheumatic disease / M. Breunig, S. Kleinert, S. Lehmann // Scandinavian Journal of Rheumatology . - 2017. doi: 10.1080/03009742.2017.1337924
45. Bernardes, M. Myocardial perfusion in rheumatoid arthritis patients: associations with traditional risk factors and novel biomarkers / M. Bernardes, T.S. Vieira, M.J. Martins [et al.] // Biomed Res Int. - 2017. - № 2017. - P. 6509754. doi: 10.1155/2017/6509754.
46. Benacka, O. Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients / O. Benacka, J. Benacka, P. Blazicek [et al.] // Bratisl Med J. - 2017. - № 118(1). - P. 28-33. doi: 10.4149/BLL\_2017\_006
47. Norton, S. Study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome / S. Norton, G. Koduri, E. Nikiphorou, J. Dixey // Rheumatology. - 2013. - № 52. - P. 99110. doi:10.1093/rheumatology/kes262
48. Aslam, F. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review / F. Aslam, S.J. Bandeali, N.A. Khan // Arthritis Care Res (Hoboken). - 2013. - № 65(4). - P. 534-543.
49. Arnab, B. Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? / B. Arnab, G. Biswadip, P. Arindam // J Cardiovasc Dis Res. - 2013. - № 4(2). - P. 102-106.

50. Tomás, L. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiography parameters in patients with chronic inflammatory diseases / L. Tomás, I. Lazúrová, L. Pundová [et al.] // Clin Rheumatol. - 2013. - № 32. - P. 61-66.
51. Mirjafari, H. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR) / Mirjafari H., Welsh P., Suzanne M., [et al.] // Ann Rheum Dis. -2014. - № 73. - P. 684-690
52. Kobayashi, H. Tocilizumab Treatment Increases Left Ventricular Ejection Fraction and Decreases Left Ventricular Mass Index in Patients with Rheumatoid Arthritis without Cardiac Symptoms: Assessed Using 3.0 Tesla Cardiac Magnetic Resonance Imaging / H. Kobayashi, Y. Kobayashi, J. Giles [et al.] // J. Rheumatol. -2014. - P. 131540.
53. Kobayshi, H. Magnetic resonance-detected myocardial inflammation and fibrosis in rheumatoid arthritis: associations of disease characteristics and N-terminal pro brain natriuretic peptide levels / H. Kobayshi, Y. Kobayashi, I. Yokoe [et al.] // Arthritis Care & Research. - 2016. doi 10.1002/ARK.23138.
54. Bissell, A. Improvement in insulin resistance is greater when infliximab is added to methotrexate during intensive treatment of early rheumatoid arthritis — results from the IDEA study / A. Bissell, M. Elizabeth, K. Lukasz [et al.] // Rheumatology. -2016. - № 55. - P. 2181-2190.
55. Welsh, P. Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis / P. Welsh, K. Tuckwell, I. McInnes [et al.] // Atherosclerosis. - 2016. - № 254. - P. 167-171.

56. Аникин, С.Г. Современный взгляд на проблему кахексии и саркопении при ревматоидном артрите / С.Г.Аникин, Н.В. Торопцова // Научно-практическая ревматология. —2012.—Т. 53.—№4.— С. 73-79.
57. Горбунова, Ю.Н. Кардиоваскулярный риск у больных ранним РА до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА) / Ю.Н. Горбунова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 4. — С. 381-387.
58. Горбунова, Ю.Н. Метаболический синдром при ревматоидном артрите: роль адипонектина (предварительные результаты) / Ю.Н. Горбунова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2013. — №4. — С. 391-395.
59. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2017.—№6 (прил.2).—С.1-26.
60. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / Российское кардиологическое общество.—2017.—С.6-.
61. Кондратьева, Л.В. Метаболический синдром при ревматоидном артрите / Л.В. Кондратьева [и др.] // Научно-практическая ревматология.-2013.-Т.51.-№3.-С.302-312.
62. Кондратьева, Л.В. Роль жировой ткани при ревматоидном артрите / Л.В. Кондратьева [и др.] // Клиническая медицина .-2014.-№6.-С.62-67.

63. Новикова, Д.С. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных ревматоидным артритом / Д.С. Новикова [и др.] // Клиническая медицина.- 2019.-№1.-С.27-32.
64. Попкова, Т.В. Атеросклероз при ревматических заболеваниях / Т.В. Попкова [и др.] // В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. М., Геотар-Медиа.— 2014.-С.678-702.
65. Попкова, Т.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова [и др.] // Научно-практическая ревматология.- 2015.- №3.-С.4 - 11.
66. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. В кн.: Национальные клинические рекомендации. Сборник /Под. ред. Р.Г. Оганова // 2-е издание. Москва.- Силица-Полиграф.- 2017.- С. 292 -332.
67. Суляева, Н.М. Возможности лучевых методов исследования в диагностике висцерального ожирения / Н.М. Суляева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины.- 2015.-№5.-С.-.
68. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». 2015 // Современная ревматология. 2015. № 9(4). С. 25–36 [Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Rekomendacii po laboratornoj diagnostike revmaticeskikh zabolevanij Obshherossijskoj obshhestvennoj organizacii

«Associacija revmatologov Rossii». 2015 // Sovremennaja revmatologija. 2015. № 9(4). S. 25–36 (in Russian)].

69. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Владимиров С.А. Тяжелый вариант течения ревматоидного артрита // РМЖ. 2014. № 7. С. 488 [Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Igolkina E.V., Vladimirov S.A. Tjzhelyj variant techenija revmatoidnogo artrita // RMZh. 2014. № 7. S. 488 (in Russian)].

70. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. № 1. С. 4–23 [Karateev A.E., Nasonov E.L., Jahno N.N. i dr. Klinicheskie rekomendacii «Racional'noe primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov (NPVP) v klinicheskoy praktike» // Sovremennaja revmatologija. 2015. № 1. S. 4–23 (in Russian)].

71. Каратеев А.Е. Нимесулид – универсальный анальгетик с хорошей переносимостью // РМЖ. 2014. № 28. С. 2028 [Karateev A.E. Nimesulid – universal'nyj anal'getik s horoshej perenosimost'ju // RMZh. 2014. № 28. S. 2028 (in Russian)].

72. Лучихина Е.Л. Нимесулид при ревматоидном артрите // Современная ревматология. 2015. № 9(2). С. 75–82 [Luchihina E.L. Nimesulid pri revmatoidnom artrite // Sovremennaja revmatologija. 2015. № 9(2). S. 75–82 (in Russian)].

73. Башкова И.Б., Мадянов И.В. Анкилозирующий спондилит: диагностические аспекты и значение нестероидных

противовоспалительных препаратов в его лечении (в помощь врачу общей практики) // РМЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. 101–108 [Bashkova I.B., Madjanov I.V. Ankilozirujushhij spondilit: diagnosticheskie aspekty i znachenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov v ego lechenii (v pomoshh' vrachu obshhej praktiki) // RMZh. Revmatologija. 2016. № 2. S. 101–108 (in Russian)].

74. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита. 2021. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250\\_2/ссылка 01.11.2021](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_2/ссылка 01.11.2021).

75. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6.

76. Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Попкова Т.В., Дыйканов Д.Т., Алексанкин А.П., Насонов Е.Л. Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита. Научнопрактическая ревматология. 2018;56(4):423-428. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-423-428>.

77. Клинические рекомендации. Лечение ревматоидного артрита / Под ред. Е. Л. Насонова. — М.: Алмаз, 2016. — 123 с.

78. Ковалев Ю. Н., Молочков В. А., Петрова М. С. Болезнь Рейтера. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 224 с.

79. Колосова И. Р. К молекулярной характеристике лимфоцитов периферической крови больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. — 2013. — № 3. — С. 6-10.
80. Кремлева О. В., Колотова Т. Б. Ревматоидный артрит: влияние болезни на социальные аспекты качества жизни // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 2. — С. 14-19.
81. Лапин С. В., Маслянский А. Л., Иливанова Е. П., Мазуров В. И., Тотолян А. А. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (ЦЦП) при раннем ревматоидном артрите // Медицинская иммунология. — 2014. — Т. 6, № 1-2. — С. 57-66.
82. Лапин С.В., Маслянский А.Л., Мазуров В.И., Тотолян А.А. Сравнительная характеристика специфических аутоантител при ревматоидном артрите// Терапевтический архив. — 2015. — Т.77, №12. — С.53-59.
83. Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Чичасова Н. В. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ремикеид) при ревматоидном артрите: предварительные результаты // Терапевтический архив. — 2013. — № 5. — С. 9-12.

84. Мазуров В. И., Лиля А. М. Ревматоидный артрит И Клиническая ревматология. Руководство для врачей / Под ред. В. И. Мазурова. — СПб.: Фолиант, 2015. — С. 87-140.
85. Медведь Е. Э., Дубиков А. И., Белоголовых Л. А. Влияние метотрексата и лефлуномида на цитокиновый профиль и метаболизм оксида азота у больных ревматоидным артритом // Научнопрактическая ревматология. — 2016. — № 4. — С. 58-62.
86. Насонов Е. Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой // Клиническая фармакология и терапия. — 2013. — Т. 12, № 1. — С. 64-69.
87. Насонов Е. Л. Кардиоваскулярные эффекты противовоспалительных препаратов // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 3. — С. 28-31.
88. Насонов Е. Л. Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли в ревматологии: 2015 И РМЖ. — 2015. — Т. 1, № 7. — С. 390-394.
89. Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е., Чичасова Н. В. Новые возможности применения лефлуномида при ревматоидном артрите — ранняя комбинированная терапия И РМЖ. — 2015. — Т. 13, № 24. — С. 1573-1576.



90. Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е., Чичасова Н. В. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита // Клиническая фармакология и терапия. — 2015. — Т. 1. — С. 1-4.
91. Насонов Е. Л. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 6. — С. 5-7.
92. Насонова В. А., Насонов Е. Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практических врачей. — М.: Литература, 2013. — 507 с.
93. Плавинский С. Л. Биостатистика. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2015. — 560 с.
94. Рациональная фармакотерапия в ревматологии: Руководство для практикующих врачей. / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. — Москва: Литтерра, 2013. — 506 с.
95. Сигидин Я. А., Гусева Н. Г., Иванова М. И. Диффузные болезни соединительной ткани. — М.: Медицина, 2014. — 638 с.
96. Смирнов А. В. Дифференциальная рентгенологическая диагностика поражения суставов при ревматических заболеваниях // Consilium medicum. — 2015. — Т. 7, № 28. — С. 76-82.

97. Смутьская О. А. Поражение легких при ревматоидном артрите // Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. — СПб.: Нордмед, 2015. — С. 231-242.
98. Сучков С. В. Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике // Терапевтический архив. — 2014. — №12. — С. 83-87.
99. Чичасова Н. В., Чижова К. А., Иголкина Е. В. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита — Арава (лефлуномид): опыт многомесячного применения // РМЖ. — 2014. — Т. 12, № 2. — С. 124-128.
100. Шостак Н. А., Мурадян А. А., Логинов Т. К. Клинико-иммунологические особенности раннего ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 1. — С. 15-19.
101. Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Препараты золота в терапии ревматоидного артрита // Consilium medicum. - 2015. — Т.4, №8. — С. 1-7.
102. Сперанский А. И., Иванова С. М. Аутоиммунные болезни (клинические и теоретические аспекты) // Аллергология и иммунология. — 2014. — № 3. — С. 62-63.
103. Насонов Е.Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. // РМЖ. -2014. - Т.8, № 9. - С. 372.-376.
104. Маслянский А. Л., Лапин С. В., Иливанова Е. П. Антикератиновые антитела и антиперинуклеарный фактор являются маркерами агрессивного течения ревматоидного артрита // Медицинская иммунология. — 2015. — Т. 5, № 5. — С. 599-608.