

**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК 616.72-002

МАДЖОНОВА МАХВАШ МИРЗОАЛИЕВНА

**ИЗУЧЕНИЕ И ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ И «СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПО МНЕНИЮ
ПАЦИЕНТА» У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
НА ФОНЕ АКТИВНОЙ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ТЕРАПИИ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Душанбе - 2023

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино».

Научный руководитель: Саидов Ёр Умарович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»

Официальные оппоненты: Амирджанова Вера Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии боли и полиморфизма ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Шодиев Бехруз Раджаббоевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и кардиоревматологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»

Оппонирующая организация: ФГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Российская Федерация

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 6D.КOA -008 при ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: 734003, г. Душанбе, улица Сино 29-31, www.tajmedun.tj +992918724088

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино».

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент**

Р.Дж. Джамолова

Введение

Актуальность темы исследования. Последние два десятилетия ознаменовались достижением существенного, а в некоторых аспектах, прямо революционных успехов в изучении сложных и дискуссионных вопросов, связанных с проблемой ревматоидного артрита (РА). В этом аспекте наиболее важными успехами в проблеме РА являются: а) расшифровка ряда ключевых звеньев и выявление решающей роли провоспалительных цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин – 6 (ИЛ-6) в патогенезе заболевания; б) улучшение возможности ранней диагностики заболевания; в) появление в арсенале практикующих ревматологов инновационных препаратов симптоматического ряда, что особенно важно, синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), прежде всего инъекционных форм метотрексата (МТ)-методжекта (МТЖ) и лефлуномида, г) разработка и широкое внедрение в практическую ревматологию новой группы лекарственных препаратов, так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). [Каратеев Е.Д. и др., 2022; Чичасова Н.В., 2023; Насонов Е.Л. и др., 2020-2023; Саидов Ё.У. и др., 2023; Smolen J.S. et al., 2020; De Moel E.C. et al., 2022].

Наряду с вышеизложенным, другим особо важным фактором, который способствовал достижению коренного прогресса в таргетной терапии РА является разработка международных рекомендаций в рамках стратегии «Treat to target - T2T» - «Лечение до достижения цели» [Рыбакова В.В. и др., 2022; Каратеев А.Е. и др., 2022; Насонов Е.Л. и др., 2018-2023; Smolen J.S. et al., 2018; Stoffer M.A. et al., 2022].

Однако, несмотря на успешное применение стратегии T2T в таргетной терапии РА, в последние годы был идентифицирован ряд факторов, наличие которых серьезным образом лимитирует широкую имплементацию новой стратегии в реальную клиническую практику: а) недостаточная информированность большинства практикующих ревматологов, а также пациентов о принципах и важности новой стратегии в лечении РА; б) высокая стоимость, не только ГИБП, но и отдельных препаратов из группы синтетических БПВП; в) существующие сложности в ранней диагностике РА, верификация состояния клинической ремиссии и идентификация ее подтипов; г) низкая комплаентность пациентов с РА к лечению; г) открытость вопроса о влиянии стратегии T2T на параметры, которые считаются как «состояние здоровья по мнению пациента» - «patient-reported outcome – PRO: функциональное состояние, качество жизни (КЖ), уровень тревожности и интенсивность хронического болевого синдрома» [Насонов Е.Л. и др., 2021; Рыбакова В.В. и др., 2022; Каратеев А.Е. и др., 2022; Sharma J. et al., 2019; Smith J. T. et al., 2020; Henaux S. et al., 2022].

Показано, что если конечной целью фармакотерапии РА в рамках стратегии T2T для врача считается достижение состояния клинической ремиссии, то для пациента улучшение КЖ и функционального состояния считаются ведущими параметрами в оценке эффективности проводимой терапии [Юрова Е.В. и др., 2020; Каратеев А.Е. и др., 2022; Hilgsmann M. et al., 2018; Rodrigues J. et al., 2019; Van Tuyl L.H. et al., 2020].

В связи с этим у пациентов с РА тщательный анализ и мониторинг параметров PRO в комплексной оценке эффективности, проводимой активной противовоспалительной терапии в рамках стратегии T2T считается важным составляющим компонентом.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы

Несмотря на достигнутый за последние два десятилетия существенный прогресс в проблеме таргетной терапии РА в рамках стратегии Т2Т, существующие сложности, связанные с одной стороны, с ранней диагностикой заболевания, объективной оценкой коморбидного фона и приверженности больных к лечению БПВП [Каратеев А.Е. и др., 2019; Насонов Е.Л. и др., 2020; McInnes C.D. et al., 2019; Smolen J.S. et al., 2021], а с другой, присутствием целого ряда факторов, наличие которых серьезным образом лимитирует широкую имплементацию стратегии Т2Т в реальную клиническую практику. Наличие этих факторов также лимитирует развитие состояния стойкой («Sustained») ремиссии и способствует формированию «рефрактерного» варианта РА, а также открытость вопроса о влиянии стратегии Т2Т на параметры PRO, являются вопросами, которые по-прежнему остаются дискуссионными и требуют дальнейшего исследования [Каратеев А.Е. и др., 2022; Насонов Е.Л. и др., 2023; Namann P. et al., 2017; Henaux S. et al., 2018; Nagy G. et al., 2021].

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой

Научная работа связана с инициативной темой кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Ревматические и неревматические поражения сердца и сосудов: эпидемиология, половая избирательность, коморбидность, диагностика и лечение» (Государственный регистрационный номер 0195ТД161).

Общая характеристика работы

Цель исследования: комплексный анализ и сравнительная оценка эффективности применения МТ/МТЖ в сочетании с этанерцептом в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т у пациентов с ранним и развернутым РА и эффективное влияние терапии на параметрах PRO: функциональное состояние КЖ, уровень тревожности пациентов и интенсивности хронического болевого синдрома.

Задачи исследования:

1. Изучить и определить рейтинговую значимость современных рекомендаций в ранней диагностике РА и ретроспективно оценить приверженность пациентов с РА к терапии БПВП.

2. Комплексно оценить эффективность применения МТ в различных лекарственных формах в сочетании с этанерцептом (ЭТЦ) в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т у пациентов с ранним активным РА.

3. Комплексно изучить и сравнительно оценить эффективность применения МТ в различных лекарственных формах в сочетании с (ЭТЦ) и плаквенилом в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т у пациентов с активным развернутым РА.

4. Изучить и сравнительно оценить параметры PRO у пациентов с развернутым активным РА до и после достижения конечной цели стратегии Т2Т – состояния низкой активности заболевания (НАЗ)/ремиссии.

Объект исследования. Объектом исследования служили 105 больных (87 женщин и 18 мужчин) с достоверным диагнозом ранний (n=28, по критериям ACR/EULAR, 2010 г.) и развернутый РА (n=77, по критериям ACR, 1987 г.), которые в период с 2018 г. по 2022 г. находились на стационарном обследовании в ревматологическом отделении городского медицинского центра (ГМЦ) № 2 им. академика К.Т. Таджиева г. Душанбе.

Предмет исследования. Предметом исследования являлись современные подходы к ранней диагностике РА в реальной клинической практике, спектральном анализе и распространенности коморбидных и мультиморбидных заболеваний и приверженности пациентов с развернутым РА к лечению БПВП, а также анализ и сравнительная оценка эффективности применения МТ/МТЖ в сочетании с ЭТЦ в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т у пациентов с ранним и развернутым РА и эффективное влияние терапии на параметрах PRO.

Научная новизна исследования

Впервые в практике ревматологов Республики Таджикистана (РТ) установлено, что в верификации диагноза раннего РА, с одной стороны, наиболее высокой рейтинговой значимостью обладают ранее вовлечение в патологический процесс значительного числа суставов (от 4 до 10) и позитивность пациентов по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а с другой, значительный вклад анамнестических данных, положительность теста «поперечного сжатия» и результаты артросонографии (АСГ) суставов. Показано, что низкая приверженность к терапии БПВП являлась одной из характерных черт пациентов с развернутым РА до момента их включения в настоящее исследование.

Установлено, что в отличие от применения монотерапии МТ и по показаниям в сочетании с плаквенилом у пациентов с развернутым РА в традиционном стиле, применение монотерапии МТ/МТЖ и по показаниям в сочетании с ЭТЦ в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т у пациентов с ранним и развернутым РА (группы тщательного наблюдения) демонстрирует, с одной стороны, ярко выраженное снижение как общепринятых, так и иммунологических параметров активности заболевания, а с другой, высокий уровень индукции состояния НАЗ/ремиссии.

Показано, что частота достижения стойкой («Sustained») ремиссии на фоне сочетанного приема МТЖ и ЭТЦ у пациентов с ранним и развернутым РА достигает 39,2 и 33,3% соответственно (против 15,8% в группе традиционного наблюдения). При этом впервые, с одной стороны, были представлены предикторы развития стойкой («Sustained») ремиссии, а с другой перечень факторов, наличие которых лимитирует достижение состояния стойкой («Sustained») ремиссии у пациентов с активным ранним и развернутым РА.

Выявлено, что причинно-патогенетические механизмы, приводящие к нарушению функциональной активности и ухудшению КЖ пациентов, повышению уровня тревожности и индукции хронического болевого синдрома при развернутом РА сложны и мультифакторны, тесно сопряжены как между собой, так и с основными характеристиками, отражающими активность и тяжесть РА, что позволяет рассматривать генез отдельных параметров PRO при РА как единый, но мультифакторный – «коморбидный» процесс.

Впервые было установлено, что достижение конечной цели стратегии Т2Т – состояния клинической ремиссии и/или НАЗ (особенно стойкой «Sustained» ремиссии) у пациентов с активным развернутым РА радикальным образом положительно модифицирует параметры PRO у больных с длительным «ревматоидным анамнезом» и практически ликвидирует наличие хронического болевого синдрома.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Большое теоретическое и научно-практическое значение демонстрирует комплексный подход с идентификацией наиболее информативных клинико-

лабораторных и инструментальных симптомов в дебютном эволюционном этапе развития РА, ретроспективный подход к оценке приверженности пациентов к терапии БПВП, выявленное присутствие тесных причинно-патогенетических взаимосвязей между параметрами PRO и их тесной ассоциативной взаимосвязи с основными характеристиками, отражающими активность и тяжесть РА, а также результаты, которые были получены при сравнительном анализе и оценке эффективности применения монотерапии МТ/МТЖ и по показаниям в сочетании с плаквенилом или ЭТЦ в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т.

Полученные научные и практические результаты могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Положения, выносимые на защиту:

Чрезвычайная вариабельность первичных симптомов и вариантов дебюта РА делают трудно разрешаемой верификацию диагноза раннего РА. В связи с этим ранняя диагностика РА требует комплексного подхода и широкого применения, с одной стороны, классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г., а с другой, дополнительное изучение анамнестических данных, состояние теста «поперечного сжатия» и результатов АСГ суставов.

Сравнительная эффективность применения МТ/МТЖ и по показаниям в сочетании с ЭТЦ в интенсивном режиме, основанная на принципах стратегии Т2Т у пациентов с активным ранним и развернутым РА (группы тщательного наблюдения) и монотерапии МТ и по показаниям в сочетании с плаквенилом (группа традиционного наблюдения), направленная на индукцию состояния клинической ремиссии – конечной цели стратегии Т2Т.

Состояние стойкой («Sustained») ремиссии у пациентов с активным РА на фоне активной контролируемой терапии: верификации, спектра предикторов достижения и факторов, наличие которых лимитирует достижения состояния стойкой («Sustained») ремиссии способствует формированию «рефрактерного» варианта РА.

Параметры PRO при РА-это причинно-патогенетические механизмы и их ассоциативная взаимосвязь с основными характеристиками, отражающими активность и тяжесть РА, в том числе ярко выраженный положительно модифицирующий эффект достижения состояния клинической ремиссии на параметры PRO.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов и положений данной диссертационной работы определяется правильно выбранным направлением исследования с учетом данных, представленных в литературе последних лет, а также четким соответствием составленной цели и определенных для ее решения задач, комплексным обследованием пациентов с применением современных высокоинформативных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также применением адекватных методов активной терапии, основанных на принципах современной фармакотерапевтической концепции РА стратегии Т2Т. Работа выполнена на достаточно большом клиническом материале: исследуемую группу составили 105 пациентов с активным ранним (n=28) и развернутым (n=77) РА. Все обследованные пациенты с РА подвергались тщательному и многоплановому обследованию по единому протоколу.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследований). Диссертационная работа выполнена в соответствии с паспортом ВАК при Президенте РФ по специальности 14.01.04 – Внутренние болез-

ни и соответствует подпунктом 3.4. (Этиология, патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов); 3.7. (расстройство функций внутренних органов как у больного, так и у здорового взрослого человека); 3.8. (Клинические проявления внутренних органов).

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования. Весь спектр работы, направленный на выполнение основной идеи диссертации, его планирование и практическая реализация, выбор методов исследования, сбор первичного материала, тщательный анализ и оценка полученных результатов были осуществлены автором данной работы совместно с научным руководителем. Диссертант самостоятельно выполнял подбор и обследование пациентов с активным ранним и развернутым РА в соответствии с поставленными задачами диссертационной работы. Автор провел тщательный анализ и оценку основных клинико-лабораторных и инструментальных параметров, отражающих эффективность проводимой терапии у больных ранним и развернутым РА. Анализ, систематизация и статистическая обработка данных выполнена лично автором.

Апробация и реализация результатов диссертации.

Результаты исследований доложены и обсуждены на 67 - 71 годичных научно-практических конференциях ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2017 - 2022 гг.), XIV - XX научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2017-2022 гг.) и V Евразийском Конгрессе ревматологов (Москва, 2020 г.), на Конгрессе кардиологов и терапевтов Азии и СНГ (Душанбе, 2019 г.), VII съезде ревматологов России (Москва, 2021 г.), II Всероссийский Конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутоиммунное воспаление в ревматологии» (Москва, 2022) заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (29. 06. 2023 г., №11).

Публикации по теме диссертации. Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в 17 печатных работах, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ (для публикации основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 201 странице, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, двух глав собственных результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов исследования и списка используемой литературы. Указатель литературы содержит 326 источников, из них 169 на русском языке и 157 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 24 рисунками.

Содержание работы

Анализ и оценка эффективности современных рекомендаций в ранней диагностике РА

Принимая за основу основные положения новых классификационных критериев -ACR/EULAR, 2010 г. и учитывая итоговые результаты концепции «раннего РА» [Удачкина Е.В. и др., 2018; Каратеев А.Е. и др., 2022; Насонов Е.Л. и др., 2023;

McInnes I.B. et al., 2018; Smolen J. S / et al., 2020], нами с целью верификации диагноза РА в дебютном этапе заболевания был сконструирован многокомпонентный и поэтапный «диагностический сценарий», представленный на рисунке 1.-.

Полученные нами итоговые результаты об эффективности классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г. в реальной клинической практике и многочисленные данные, представленные в работах других исследователей [Каратеев Д.Е. и др., 2018; Насонов Е.Л. и др., 2022; Wabe N. et al., 2019; De Moel E.C. et al., 2019] свидетельствуют, с одной стороны, о высокой специфичности и чувствительности классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г.) в диагностике РА в дебютном этапе заболевания, а с другой, о достаточно высоком вкладе анамнестических данных, своевременного обращения к ревматологу, положительности теста «поперечного сжатия» и АСГ периферических суставов (особенно коленных суставов) в обосновании диагноза раннего РА (рисунок 1.-).



Рисунок 1. – Поэтапный «диагностический сценарий», направленный на верификацию диагноза раннего РА.

Комплексная и сравнительная оценка эффективности применения метотрексата в различных лекарственных формах и этанерцепта в интенсивном режиме, основанном на принципах стратегии Т2Т у пациентов с активным ранним и развернутым РА

Согласно дизайну настоящего исследования, а также поставленных задач и характера проводимой терапии в интенсивном режиме (в рамках стратегии Т2Т) нами были сформулированы три группы больных (таблица 1. -): а) пациенты с ранним РА (n=28); б) пациенты с развернутым РА (n=77), которые в зависимости от характера и интенсивности проводимой терапии были распределены на 2 группы: I группа (n=39) – группа тщательного наблюдения; в) II группа (n=38) – группа традиционного наблюдения.

Данные, представленные в таблице 1. - демонстрируют следующее: большинство пациентов были женского пола, среднего возраста, серопозитивными как по РФ, так и по АЦЦП, имели высокую активность воспалительного процесса, II и III

рентгенологическую стадию (пациенты с развернутым РА), а также системные проявления заболевания.

Таблица 1. - Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов с ранним (n=28) и развернутым РА I (n=39) и II (n=38) группы, (Ме [1Q-3Q]) до начала проведения активного противовоспалительного лечения

Показатель	Ранний РА (n=28)	I (n=39)	II (n=38)
	p1	p2	p2
Пол, муж	6 (21,4)	10 (25,6)	11 (28,9)
жен, n (%)	22 (78,6)	29 (74,4)	27 (71,1)
P	p1-p2>0,05, p1-p3>0,05, p2-p3>0,05		
Возраст, годы	44,6 [24;62]	55,4[29;66]	52,2[32;64]
p*	p1-p2<0,05, p1-p3>0,05, p2-p3>0,05		
Рентгенологическая стадия (I, II, III, IV), (%)	78,6/21,4/0/0	7,7/23,1/69,1/2,6	2,6/26,3/63,1/5,3
P	p1-p2<0,001, p1-p3<0,001, p2-p3>0,05		
IgM РФ+, n (%)	20 (71,4)	34 (87,2)	25 (65,7)
P	p1-p2>0,05, p1-p3>0,05, p2-p3<0,05		
АЦЦП+, n (%)	24 (85,7)	36 (92,3)	32 (84,1)
P	p1-p2>0,05, p1-p3>0,05, p2-p3>0,05		
DAS28, баллы	4,8 (3,6;5,9)	5,6 [3,8;7,2]	5,2 [3,4;6,6]
p*	p1-p2<0,01, p1-p3<0,05, p2-p3>0,05		
SDAI, баллы	48,6[25,8;55,2]	58,6 [32,5;67,4]	54,4 [30,6;65,8]
p*	p1-p2<0,01, p1-p3<0,05, p2-p3>0,05		
ПВА, баллы	165[70;180]	180 [75;205]	170 [70;190]
p*	p1-p2<0,01, p1-p3<0,05, p2-p3>0,05		
Степень активности, II	13 (46,4)	17 (43,6)	17 (44,7)
III, n (%)	15 (53,6)	22 (56,4)	21 (55,3)
P	p1-p2>0,05, p1-p3>0,05, p2-p3>0,05		
Системные проявления, n (%)	7 (25,0)	24 (61,5)	20 (52,6)
P	p1-p2<0,001, p1-p3<0,001, p2-p3>0,05		

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами (по критерию χ^2 , в том числе с поправкой Йетса и по точному критерию Фишера, *по U-критерию Манна-Уитни).

В процессе лечения и наблюдения обследованных больных с целью мониторинга активности РА и оценки эффективности проводимой терапии применялись: а) общепринятые клинические и лабораторные параметры, характеризующие активность заболевания (утренняя скованность - УС, визуальная аналоговая шкала - ВАШ, число болезненных суставов - ЧБС, число воспаленных суставов - ЧВС, СОЭ, СРБ); б) международные индексы DAS28 (disease activity score), SDAI (simplified

disease activity index) и ПВА (показатель воспалительной активности); в) критерии ACR/EULAR, 2011 г.

Всем пациентам с ранним и развернутым РА I группы с умеренной активностью РА II степени (46,4 и 38,3% соответственно) в качестве первого БПВП была назначена МТ перорально в первоначальной дозе 7,5 мг в неделю. В дальнейшем была осуществлена достаточно быстрая (каждые 1-3 недели) эскалация дозы препарата до 20-25 мг в неделю (в зависимости от переносимости препарата). В то же время всем пациентам с ранним и развернутым РА I группы с высокой активностью РА - III степени (53,6 и 61,7% соответственно) в качестве первого БПВП была назначена подкожная лекарственная форма МТ – МТЖ в первоначальной дозе 7,5 мг в неделю, также с быстрой эскалацией (каждые 1-3 недели) дозы до 20-25 мг в неделю. Все пациенты как с умеренной, так и с высокой активностью РА спустя сутки после приема МТ и МТЖ с целью минимизации побочных эффектов препаратов регулярно принимали фолиевую кислоту в дозе 5 мг в неделю. Все пациенты с развернутым РА II независимо от степени активности воспалительного процесса в качестве первого БПВП принимали МТ в первоначальной дозе 7,5 мг в неделю также с достаточно быстрой (каждые 1-3 недели) эскалацией дозы препарата до 20-25 мг в неделю.

Через 3 месяца от начала терапии все обследованные пациенты как с ранним, так и с развернутым РА I и II группы были распределены на две группы: а) пациенты достигшие состояния НАЗ/ремиссии на фоне монотерапии МТ и МТЖ, которые продолжали получать прежнюю терапию; б) пациенты с неудовлетворительным ответом на монотерапию МТ и МТЖ.

Пациентам с ранним и развернутым РА I группы, которые к 3 месяцам терапии не достигли состояния НАЗ/ремиссии (46,4 и 52,5% соответственно) осуществлялся перевод терапии в комбинированном режиме. В качестве второго препарата этой категории больным был назначен ЭТЦ в дозе 50 мг подкожно еженедельно. В то же время пациентам с развернутым РА II группы, не ответившим на монотерапию МТ, к терапии (65,8%) был добавлен второй препарат из группы БПВП – плаквенил в дозе 200 мг в сутки

Всем обследованным пациентам как с ранним, так и с развернутым РА (n=105) в качестве первой терапевтической линии был назначен прием различных препаратов из группы НПВП (в основном нимесулид, мелоксикам, целебрекс) и глюкокортикоиды (ГК). Прием ГК впервые в качестве «бридж-терапии» был назначен пациентам с ранним и развернутым РА I и II группы (24,9, 30,7 и 23,6% соответственно), у которых имели место высокоактивные формы РА.

Во время 1-го визита (спустя 3 месяцев) на фоне терапии у значительной части пациентов с ранним РА (53,6%) и развернутым РА I группы (40,2%) и в небольшой части (28,9%) пациентов с развернутым РА II группы было верифицировано статистически значимое ($p < 0.05-0,01$) снижение уровня клинических (УС, ВАШ, ЧБС, ЧВС) и острофазовых (СОЭ, СРБ, серомукоид) показателей активности заболевания, о чем ранее сообщали другие исследователи [Котовская М.А. и др., 2020; Мартынова А.В. и др., 2022; Гриднева Г.И. и др., 2022; Rigley L.A. et al., 2020; Eugen F. et al., 2023].

В целом в нашем исследовании, так же как и в аналогичных исследованиях [Рыбакова В.В. и др., 2022; Мазуров В.И. и др., 2022; Махмудов Х.Р. и др., 2023;

Finarsson J.T. et al., 2019; Eugen F. et al., 2023], целью которых также являлась комплексная и динамическая оценка эффективности активной контролируемой терапии, основанная на принципах стратегии Т2Т, была получена существенная и статистически значимая ($p < 0,05-0,001$) положительная динамика общепринятых клинико-лабораторных показателей (ВАШ, ЧБС, ЧВС, СРБ, СОЭ, серомукоид), отражающих активность воспалительного процесса как у пациентов с ранним, так и с развернутым РА. Однако полученные нами результаты при сравнительной оценке изучаемых клинико-лабораторных параметров активности РА у пациентов ранним и развернутым РА I и II групп согласуются с данными, представленными в работах других исследователей [Лапкина Н.А. и др., 2021; Мазуров В.И. и др., 2022; Каледа М.И. и др., 2023; Iannone F. et al., 2018; Smolen J.S. et al., 2020; Roubille C. et al., 2021] и свидетельствуют о том, что наиболее яркая положительная динамика клинико-лабораторных показателей активности заболевания к 12 месяцам терапии имеет место у пациентов группы тщательного наблюдения и наиболее худшая динамика - у пациентов группы традиционного наблюдения.

Исходно – до начала активной контролируемой противовоспалительной терапии (в рамках стратегии Т2Т) у пациентов с ранним РА и особенно с активным развернутым РА I группы (группы тщательного наблюдения) было зарегистрировано статистически достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов – ФНО-а и ИЛ-6, показателей гуморального (IgA, IgM, IgG) и ряд параметров клеточного иммунитета (CD4+, CD8+ и CD4+/CD8+) по сравнению с данными контрольной группы (таблицы 2-, 3-).

Таблица 2.- Исходный уровень и динамика показателей провоспалительных цитокинов (ФНО-а и ИЛ-6), клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с ранним (Ме 25q;75q, n=28)

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	P
ФНО-а, пг/мл	5,2 [4,0; 5,6]	3,6 [3,2; 4,4]	2,4 [2,2; 3,4]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	6,0 [5,2; 7,4]	3,8 [3,6; 4,2]	2,3 [2,1; 2,6]	<0,001
CD4+, %	236,8[228,4; 248,2]	222,2[214,4;224,8]	198,4[188,6; 218,4]	<0,001
CD8+, %	158,6[142,4; 164,2]	130,7[122,3; 140,6]	120,2[114,8;132,5]	<0,001
Ig A, мг/%	1518,4[1496;1536]	1470,2 [1446; 1476]	1414,6[1388;1426]	<0,001
Ig M, мг/%	40,6 [32,3; 46,8]	32,6 [24,2; 36,7]	24,6 [20,2; 32,4]	<0,001
Ig G, мг/%	26,8 [20,6; 30,4]	20,8 [16,4; 24,5]	16,8 [14,2; 20,6]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками (датами обследования); критерий ANOVA Фридмана.

При этом в результате корреляционного анализа было выявлено, что у пациентов с активными формами РА повышение уровня ФНО-а имеет тесные ассоциативные взаимосвязи с повышением уровня концентрации ревматоидного фактора (РФ) ($r=0,3$; $p < 0,01$) и СРБ ($r=0,2$; $p < 0,01$) и интенсивности болевого синдрома по ВАШ ($r=0,4$; $p < 0,05$). Представленные положительные корреляционные связи между ФНО-а и ряд общепринятых клинико-лабораторных параметров, отражающих активность РА свидетельствуют о том, что данный провоспалительный цитокин является весьма значимым патогенетическим фактором при РА, что согласуется с данными других исследователей [Авдеева А.С. и др., 2021-2023; Schiff M.H. et al., 2020; Catrina A.J. et al., 2022].

В целом результаты, которые были получены при сравнительном анализе и оценке влияния активной противовоспалительной терапии с применением МТ в различных лекарственных формах и ЭТЦ на содержание провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6) и параметров гуморального и клеточного иммунитета (CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG) согласуются с данными других исследователей [Четина Е.В. и др., 2019; Мазуров В.И. и др., 2022; Насонов Е.Л. и др., 2020-2023; Hazlewood G.S. et al., 2019; Romno V.C. et al., 2020] и свидетельствуют о том, что наиболее существенные положительные и статистически достоверные ($p < 0,01-0,001$) сдвиги изучаемых иммунологических показателей наблюдаются у пациентов принимавших МТЖ в виде монотерапии или в сочетании с ЭТЦ.

Таблица 3.-. Исходный уровень и динамика показателей провоспалительных цитокинов (ФНО-а и ИЛ-6), клеточного и гуморального иммунитета у больных развернутым РА I группы (Ме 25q;75q, n=39)

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	P
ФНО-а, пг/мл	5,8 [4,4; 6,6]	4,6 [3,2; 5,6]	2,4 [2,0; 3,2]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	6,8 [5,8; 7,4]	4,2 [3,4; 5,2]	2,4 [2,0; 2,8]	<0,001
CD4+, %	254,0[238,0; 260,0]	226,0[218,0;232,0]	204,0[188,0; 218,0]	<0,001
CD8+, %	168,0[145,0; 178,0]	140,0[128,0; 156,0]	122,5[114,0;132,0]	<0,001
Ig A, мг/%	1536,8[1490;1548]	1472,6 [1450;1495]	1412,5[1370;1420]	<0,001
Ig M, мг/%	48,4 [34,6; 58,4]	34,6 [26,2; 40,8]	30,6 [20,4; 36,2]	<0,001
Ig G, мг/%	30,8 [22,5; 40,6]	22,8 [18,5; 30,4]	16,5 [14,6; 24,2]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками (датами обследования); ANOVA Фридмана.

При оценке активности РА и эффективности проводимой терапии, наряду общепринятыми индексами активности заболевания - DAS28, SDAI и ПВА, широкое международное применение нашли критерии ACR, оценивавшие 20/50/70% улучшение состояние пациента [Насонов Е.Л. и др., 2019; Мазуров В.И. 2021]. У обследованных пациентов на всех этапах исследования ответ на терапию по критериям ACR 20/50/70% стабильно был более быстрым и весомым у пациентов с ранним РА, чем по этим же параметрам у больных II и III групп (рисунок 2.-).

В целом в нашей работе критериям ACR 20% к 3 месяцам лечения ответили все пациенты (рисунок 2.-). В ходе дифференцированного анализа и оценки эффективности применения МТ в различных лекарственных формах и по показаниям в сочетании с ЭТЦ (у пациентов групп тщательного наблюдения) или плаквенилом (у пациентов группы традиционного наблюдения) по критериям ACR 20/50/70% (рисунок 4.-). в момент завершения исследования (через 12 месяцев) наблюдался лучший ответ среди пациентов с ранним РА, где к 12 месяцам терапии 50% улучшения достигли 38,2% и 70% - 57,1%, среди пациентов с развернутым РА I группы 50% и 70% улучшение отмечалось у 40,9% и 31,6% больных соответственно, а в II группе ответ на терапию по критериям ACR 50/70% был менее значимым – 50% - у 33,2% и 70% - у 21,1% пациентов соответственно (рисунок 2.-).

Сходные результаты ранее были продемонстрированы в работах других исследователей [Бекмуродзода С.Б., 2019; Мартынова А.В и др., 2022; Рыбакова В.В. и др., 2022; Jacobs J.W. et al., 2021].

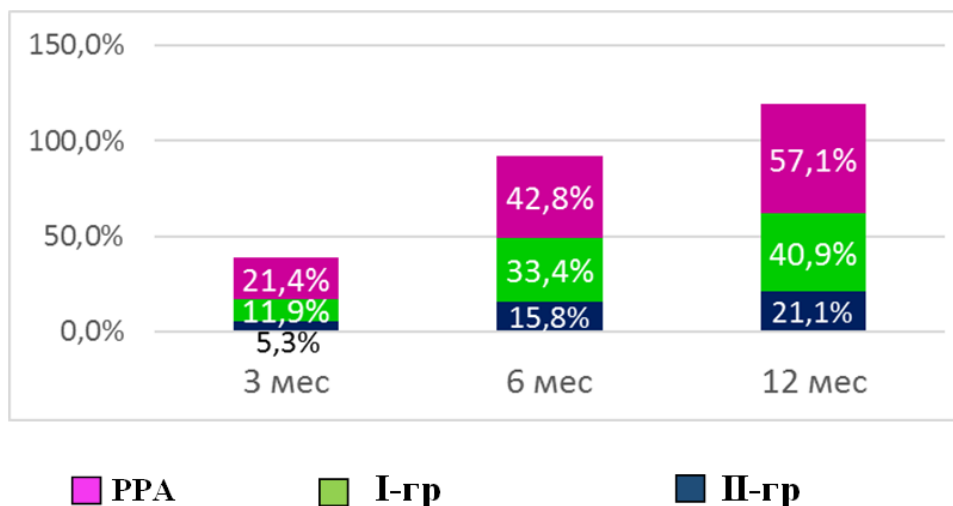


Рисунок 2.-. Итоговые результаты эффективности активной противовоспалительной терапии по критериям ACR 70% у пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы.

Общие результаты, которые были получены при анализе и оценке общей активности РА у пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы по индексам DAS28, SDAI и ПВА в момент завершения исследования (через 12 месяцев) на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии представлены в рисунке 3.-.

На фоне проводимой активной контролируемой терапии в целом по всем группам начиная с 3 месяцев активной терапии наблюдалось прогрессивное и статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение активности РА по всем индексам (рисунок 3.-). Суммарная частота достижения состояния НАЗ/ ремиссии на всех этапах исследования ожидаемо была значительно выше у пациентов с ранним РА, а значительно хуже у пациентов с развернутым РА II группы. Сходные данные ранее были получены в работах других исследователей [Мазуров В.И. и др., 2022; Мартынова А.В. и др., 2022; Махмудов Х.Р. и др., 2023; Rasch I.A. et al., 2019; Jacobs J.W. et al., 2021; Eugen F. et al., 2023]. В момент завершения исследования (рисунок 3.-) выявленная ранее закономерность в динамике современных индексов активности РА, как в нашей работе, так и в исследованиях других авторов [Борисова М.А. и др., 2018; Махмудов Х.Р. и др., 2023; Nam J.I. et al., 2019; Hazlewood G.S. et al., 2019; Eugen F. et al., 2023] приобрела еще более ярко выраженный характер и количество больных среди пациентов II группы, у которых устойчиво сохранялось состояние умеренной/высокой активности РА по индексу DAS28-СОЭ, составляло 38,2%, против 14,7 и 24,9% у пациентов с ранним и развернутым РА I группы соответственно.

Основным показателем, позволяющим определить, что применение МТ в различных лекарственных формах в сочетании с ЭТЦ более эффективен, чем пероральный прием МТ в сочетании с плаквенилом, как в нашем, так и в исследованиях других авторов, стал процент пациентов в каждой группе, достигших за 12 мес лечения состояния клинической ремиссии индексу DAS28 [Авдеева А.С. и др., 2021; Каратеев А.Е. и др., 2022; Мартынова А.В. и др., 2022; Henaux S. et al., 2018; Eugen F. et al., 2023]. Данные, представленные на рисунке 4.- показывают, что через 3 месяца терапии наибольшее число ремиссий имело место среди пациентов с ранним РА – 21,4%, наименьшее – у пациентов с развернутым РА II группы - 10,5%.

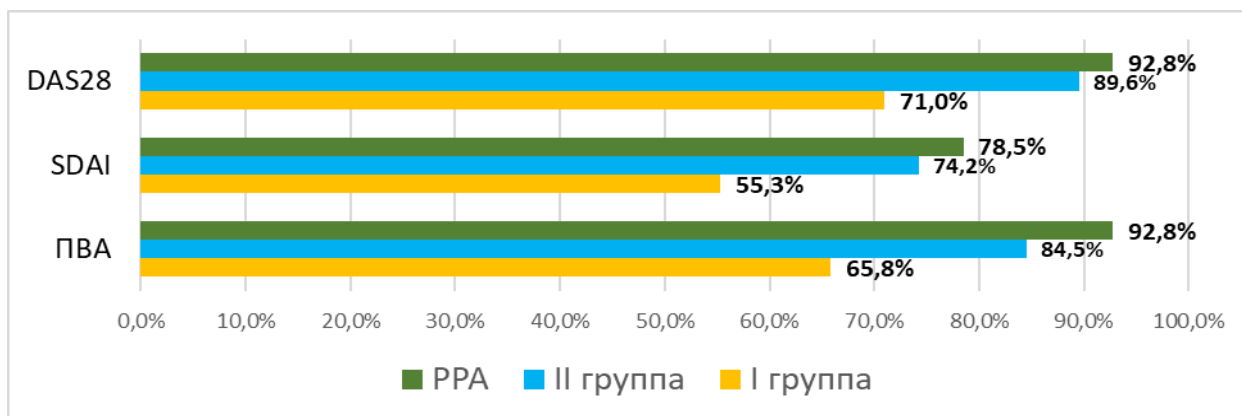


Рисунок 3.-. Значение индексов DAS28, SDAI и ПВА у пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы в момент завершения исследования.

В момент завершения исследования (через 12 месяцев) отмеченная тенденция сохранялась: чаще всего ремиссия регистрировалась в группах МТЖ (60,2%) и МТ (31,6%) в сочетании с ЭТЦ (группы тщательного наблюдения), заметно реже - среди пациентов группы традиционного наблюдения (21,1%) (рисунок 4. -).

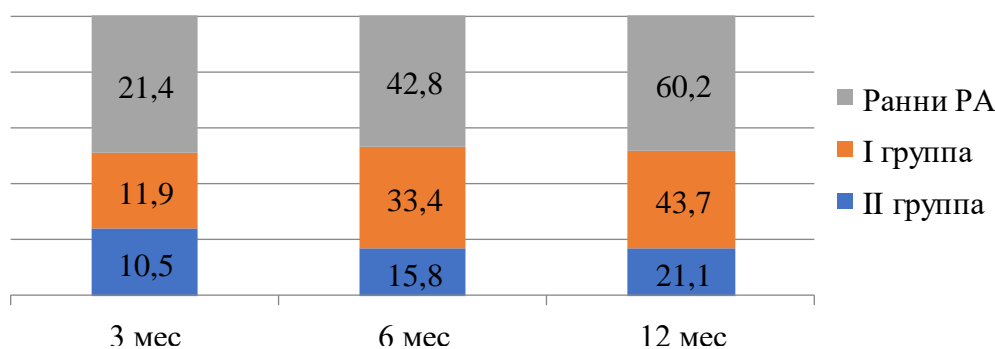


Рисунок 4.-. Число ремиссий по индексу DAS28 (%) в динамике (через 3, 6 и 12 месяцев) у пациентов с ранним и развернутым РА I и II группы.

Комплексный анализ и оценка параметров PRO у пациентов с активным развернутым РА на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии в рамках стратегии T2T

В завершающем этапе настоящего исследования нами была поставлена задача комплексно изучить и оценить состояние параметров PRO: функциональное состояние, КЖ, уровень тревожности и интенсивность хронического болевого синдрома у пациентов с активным развернутым РА I и II группы на фоне активной контролируемой терапии.

При анализе и оценке функционального статуса пациентов с развернутым РА I и II группы с помощью индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire) нами также как и другими исследователями [Полищук Е.Ю. и др., 2021; Каратеев А.Е. и др., 2022; Sharma J. et al., 2018; Köhler В.М. et al. 2019; Fautrel В. et al., 2020], было установлено достоверное его увеличение как у пациентов I группы ($2,2 \pm 0,8$; $p < 0,01$), так и у пациентов II группы ($1,6 \pm 0,6$; $p < 0,01$), что свидетельствуют о достаточно выраженных функциональных нарушениях у пациентов с активным развернутым РА. При более детальном анализе характера функциональных нарушений у пациентов с

активным развернутым РА I и II группы по индексу HAQ были получены следующие результаты (рисунки 5.- и 6. -):

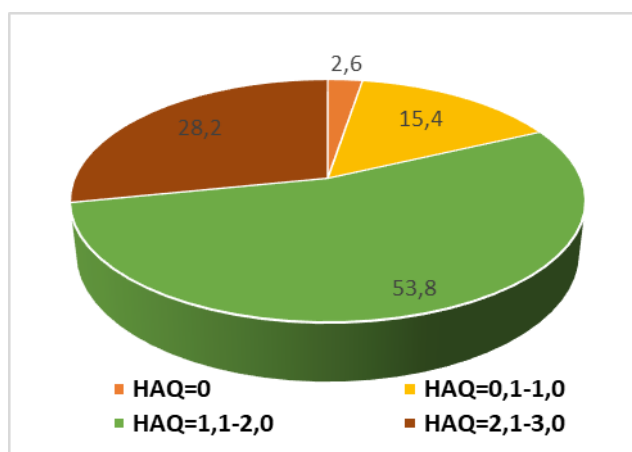


Рисунок 5. -. Характер функциональных нарушений у пациентов с активным развернутым РА I группы по индексу HAQ.

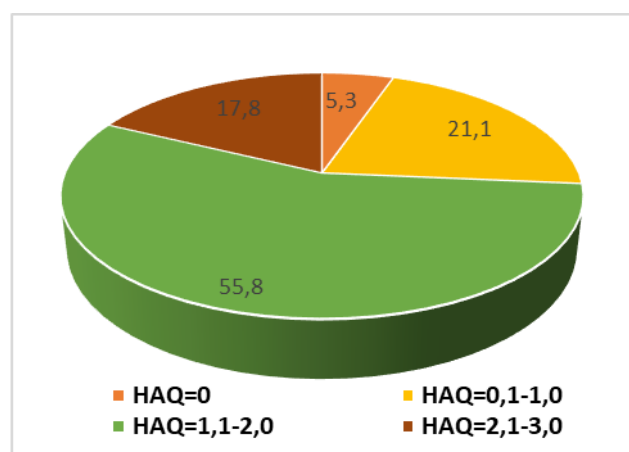


Рисунок 6.-. Характер функциональных нарушений у пациентов с активным развернутым РА II группы по индексу HAQ.

а) отсутствие затруднения в выполнении повседневных функций (HAQ = 0) – у 2,6 и 5,3% больных соответственно; б) минимальные затруднения в выполнении повседневных функций (HAQ = 0,1 – 1,0) – у 15,4 и 21,1% больных соответственно; в) умеренное затруднение в выполнении повседневных функций (HAQ = 1,0 – 2,0) – у 53,8 и 55,8% больных соответственно; г) серьезные проблемы в выполнении повседневных функций, а также при самообслуживании (HAQ = 2,1-3,0) имели 28,2 и 17,8% больных соответственно; Аналогичные данные ранее были продемонстрированы в работах других исследователей [Мазуров В.И. и др., 2021; Каратеев А.Е., 2022; Олюнин Ю.А., 2022].

У обследованных больных с развернутым РА, которые имели достаточно продолжительный «ревматоидный анамнез» (в среднем более 5 лет) с целью определения наличия или отсутствия инвалидности были проанализированы и оценены данные опроса пациентов и медицинской документации (рисунок 7.-).

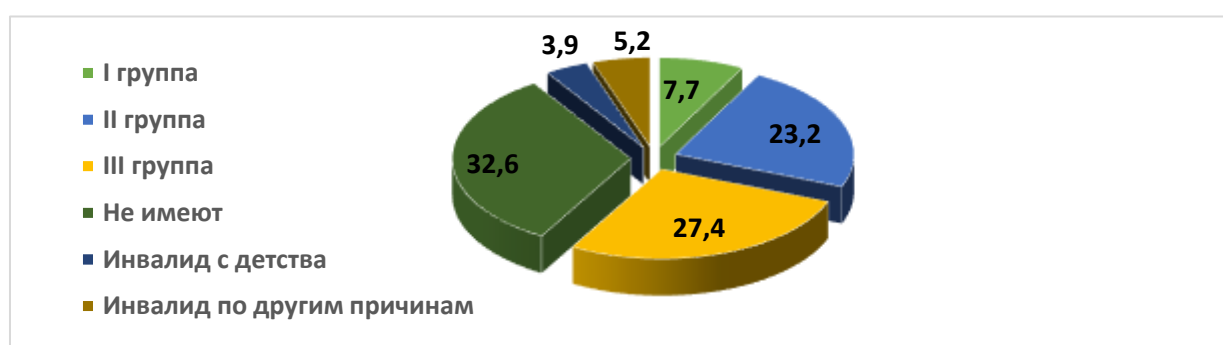


Рисунок 7.-. Количество пациентов с развернутым РА (n=77; в %), имеющих инвалидность.

В целом результаты, представленные в рисунке 7.- согласуются с литературными данными [Ермакова Ю.А. и др., 2020; Кожевникова П.О. и др., 2021; Полищук Е.Ю. и др., 2022; Насонов Е.Л. и др., 2023; McInnes I.B. et al., 2019; Smolen J.S. et al.,

2018-2020] и свидетельствуют о достаточно высоко неблагоприятном функциональном исходе у подавляющего большинства пациентов с развернутым РА получавших длительное время терапию в традиционном стиле. Большинство из них спустя в среднем 10 лет от начала РА потеряв работоспособность, стали функционально неполноценными и в итоге получили различные группы инвалидности.

В процессе анализа и оценки КЖ пациентов с активным развернутым РА I и II группы с помощью опросника RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life) было установлено следующее: а) средний балл по опроснику RAQoL у пациентов с I группы составил $24,3 \pm 1,8$ (от 6 до 30 баллов; $p < 0,01$), а у пациентов II группы - $22,5 \pm 1,6$ (от 3 до 30 баллов; $p < 0,01$). Представленные результаты согласуются с данными других исследователей [Амирджанова В.Н. и др., 2019; Наумов А.В. и др., 2021; Мазуров В.И. и др., 2022; Van Tuyl L.H. et al., 2019; Smith J.T. et al., 2020] и в целом свидетельствуют о значительном ухудшении КЖ у пациентов с активным развернутым РА (преимущественно у пациентов I группы). В результате активного поиска факторов, ассоциирующих с ухудшением КЖ у пациентов с развернутым РА нами, также, как и другие современные исследователи [Воробьева Л.Д. и др., 2019; Насонов Е.Л. и др., 2021; Гриднева Г.И., 2022; Rujan J. et al., 2019; Radner H. et al., 2020] были идентифицированы следующие факторы: активность заболевания, женский пол, постоянное присутствие хронического болевого синдрома, высокий уровень тревожности, наличие висцеральных проявлений заболевания и потери трудоспособности.

Итоговые результаты, которые нами были получены в процессе суммарного анализа и сравнительной оценки уровня тревожности по шкале Тейлора у пациентов с развернутым РА I и II группы (таблица 4.-) согласуются с данными современных исследователей [Шавловская О.А. и др., 2021; Каратеев А.Е. и др., 2022; Лисицына Т.А. и др., 2023; Smith J. et al., 2019; Lee K.E. et al., 2019; Ogdie M.E. et al., 2020] и свидетельствуют, с одной стороны о том, что повышенная тревожность является достаточно распространенным коморбидным спутником у пациентов с длительным «ревматоидным анамнезом», а с другой, высокая тревожность является достаточно характерной и отличительной чертой пациентов с развернутым РА.

Таблица 4-. Суммарный анализ и оценка уровня тревожности по шкале Тейлора у пациентов с развернутым РА I и II группы

Уровень тревожности по шкале Тейлора, баллы	I группа (n=39)	II группа (n=38)
Низкий (0 – 5)	-	-
Средний с тенденцией к низкому (5 - 15)	6 (15,4)	7 (18,4)
Средний с тенденцией к высокому (15 - 25)	11 (28,2)	12 (31,6)
Высокий (25 - 40)	17 (43,5)	16 (40,9)
Очень высокий (40 - 50)	5 (12,8)	3 (7,9)

В завершающем этапе нами всесторонне были изучены и оценены динамика параметров PRO (таблицы 5.-, 6.-) у пациентов с активным развернутым РА I и II группы на фоне активной контролируемой терапии с применением МТЖ и ЭТЦ (группа тщательного наблюдения – I группа) и терапии в традиционном стиле с применением МТ перорально и плаквенила (группа традиционного наблюдения – II группа).

Таблица 5.-. Динамика, изучаемых параметров PRO у пациентов I группы – группа тщательного наблюдения (n=39)

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	P
HAQ, баллы	2,2±0,8	1,3±0,5	0,8±0,3	P<0,01
RAQoL, баллы	24,3±1,8	13,4±1,3	9,6±0,8	P<0,001
Уровень тревожности, баллы	32,4±2,7	21,6±1,8	10,2±0,7	P<0,001
ИТ РА, баллы	8,6±0,8	5,2±0,4	2,2±0,2	P<0,01

Из данных, представленных в таблицах 5.- и 6.- следует, что положительные сдвиги всех изучаемых параметров PRO, отражающих функциональную активность, КЖ, уровень тревожности у пациентов с активным развернутым РА и общей тяжести заболевания на всех этапах исследования наиболее ярко были представлены у пациентов I группы (группа тщательного наблюдения).

Таблица 6.-. Динамика, изучаемых параметров PRO у пациентов II группы – группа традиционного наблюдения (n=38)

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	P
HAQ, баллы	1,6±0,9	1,4±0,5	1,1±0,4	P<0,05
RAQoL, баллы	22,5±1,7	16,5±1,3	12,4±0,8	P<0,01
Уровень тревожности, баллы	28,7±2,3	21,4±1,6	16,5±1,3	P<0,01
ИТ РА, баллы	7,2±0,6	5,4±0,4	4,2±0,3	P<0,05

Таким образом, итоговые результаты, которые нами были получены в процессе комплексного анализа и оценки эффективного влияния активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии T2T на параметрах PRO согласуются с данными, представленными в литературах последних лет [Каратеев А.Е. и др., 2019-2022; Насонов Е.Л. и др., 2020-20213; Лисицына Т.А. и др., 2023; Smith J. et al., 2019; Lee K.E. et al., 2019; Combeetal B. et al., 2020] и демонстрируют следующее: а) о достаточно высоко неблагоприятном функциональном исходе у подавляющего большинства пациентов с развернутым РА получавших длительное время терапию в традиционном стиле; б) значительное ухудшение КЖ и повышенная тревожность

являются достаточно характерной и отличительной чертой пациентов с активным развернутым РА; в) достижения конечной цели стратегии T2T–состояния клинической ремиссии и/или НАЗ (особенно ремиссии) у пациентов с активным развернутым РА положительно модифицирует функционально – психоэмоциональное состояние и КЖ больных с длительным «ревматоидным анамнезом».

Выводы

1. В верификации диагноза раннего РА, наряду с высокой рейтинговой значимостью ранее вовлечение в патологический процесс значительного числа суставов (от 4 до 10) и позитивность пациентов по АЦЦП (в рамках классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г.), высокую дополнительную диагностическую ценность показывают тщательный анализ анамнестических данных, положительность теста «поперечного сжатия» и результаты АСГ суставов. Показано, что низкая приверженность к терапии БПВП являлась одной из характерных черт пациентов с развернутым РА до момента их включения в настоящее исследование [2-А, 3-А, 4-А, 10-А, 11-А].
2. Длительное (годовое) применение МТ/МТЖ и по показаниям в сочетании с ЭТЦ в интенсивном режиме и в условиях тщательного контроля в рамках стратегии T2T у пациентов с активным ранним и развернутым РА (группы тщательного наблюдения) демонстрирует следующее: а) статистически высоко достоверное ($p < 0,001$) снижение уровня как клинико-лабораторных, так и иммунологических параметров активности заболевания; б) при этом как МТЖ, так и ЭТЦ, наряду с выраженной иммуносупрессивной и/или иммуномодулирующей активностью (достоверное снижение концентрации ФНО-а, ИЛ-6 и иммуноглобулинов) показывают собственную противовоспалительную эффективность; в) высокий уровень индукции состояния НАЗ/ремиссии к 12 месяцам терапии 24,9 и 53,6% соответственно и 35,9 и 38,6% соответственно (против 39,5 и 15,8% соответственно у пациентов группы традиционного наблюдения) [5-А, 6-А, 7-А, 8-А, 14-А, 15-А, 17-А].
3. Частота достижения стойкой («Sustained») ремиссии у пациентов с ранним и развернутым РА (группы тщательного наблюдения) достигает 39,2 и 33,3% соответственно (против 15,8% в группе традиционного наблюдения). Предикторами индукции состояния стойкой и/или непрерывной («sustained») ремиссии являются: а) назначение МТЖ с быстрой эскалацией дозы препарата в пределах "окна возможности"; б) комбинированный прием МТЖ и ЭТЦ (начиная с 3 месяцев терапии); в) ранняя (начиная с 3 месяцев лечения) и прогрессивная регрессия концентрации ФНО-а, ИЛ-6, РФ и АЦЦП на фоне активной агрессивной терапии; г) удовлетворительный уровень приверженности пациентов к лечению [1-А, 8-А, 16-А, 17-А].
4. Достаточно выраженное ухудшение показателей PRO: функциональное состояние и КЖ больных, уровень тревожности и постоянное присутствие хронического болевого синдрома являются достаточно характерными и отличительными чертами па-

циентов с активным развернутым РА. Причинно-патогенетические механизмы, приводящие к нарушению функциональной активности и ухудшению КЖ пациентов, повышению уровня тревожности и индукции хронического болевого синдрома при развернутом РА сложны и мультифакторны, тесно сопряжены как между собой, так и с основными характеристиками, отражающими активность и тяжесть РА, что позволяет рассматривать генез отдельных параметров PRO при РА как единый, но мультифакторный – «коморбидный» процесс [4-А, 12-А, 13-А].

5. Достижение конечной цели стратегии T2T – состояние клинической ремиссии и/или НАЗ (особенно стойкой «Sustained» ремиссии) у пациентов с активным развернутым РА радикальным образом положительно модифицирует функционально-психоэмоциональное состояние и КЖ больных с длительным «ревматоидным анамнезом» и практически ликвидирует наличие хронического болевого синдрома и минимизирует потребности пациентов к НПВП [4-А, 7-А, 9-А, 13-А, 16-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Широкое применение современных международных критериев и индексы: ACR/EULAR, 2010 г., PBA, DAS28, SDAI, ACR/EULAR, 2011 г. в практической ревматологии демонстрируют высокую информативность в ранней диагностике РА (при продолжительности «ревматоидного анамнеза» < 6 месяцев), постоянном мониторинге активности заболевания, эффективности проводимой терапии и верификации состояния клинической ремиссии, что диктует необходимость широкого внедрения в практическую работу врачей-ревматологов.

2. Высокая эффективность и удовлетворительный профиль переносимости/безопасности и доступности МТЖ и ЭТЦ у пациентов с активным ранним и развернутым РА в адекватной суточной дозе в рамках современной фармакотерапевтической стратегии заболевания – стратегии T2T требует необходимости их широкого применения в практической деятельности врачей – ревматологов.

3. Практическое применение русской версии таких международных инструментов как: а) Стэнфордская шкала оценки здоровья - HAQ; б) опросник RAQoL и SF-36 (короткая версия); в) тест Тейлора; г) индекс тяжести РА; д) ВАШ с целью объективной и количественной оценки характера и степени функциональных нарушений в повседневной жизни, КЖ, уровня тревожности и комплексной оценки тяжести состояния и интенсивности хронического болевого синдрома у пациентов с РА показывают высокую эффективность, что требует широкого их практического применения.

4. Параметры PRO: функциональное состояние и КЖ пациентов, уровень тревожности и степень интенсивности хронического болевого синдрома, наряду с общепринятыми инструментами оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с РА являются дополнительными критериями в оценке эффективности терапевтических мероприятий.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах:

- 1-А. Маджонова М.М. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанной на принципах стратегии "Treat to target" [текст] / С.Б.Бекмуродзода, Ё.У.Саидов, К.О.Шарифов, // «Вестник Авиценны». – 2019. - Том 21, №3.- С. 426-431.
- 2-А. Маджонова М.М. Анализ и рейтинговая оценка информативности классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г. в ранней диагностике ревматоидного артрита [текст] / К.О. Шарифов, Ф.М. Хомидов, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов // «Вестник Авиценны». – 2017. - Том 19, №4.- С. 501-505.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

- 3-А. Маджонова М.М. Оценка эффективности применения классификационных критериев ревматоидного артрита – ACR/EULAR, 2010г. и индекса SDAI в реальной клинической практике [текст] / С.М. Хасанзода, О.Д. Охонова // Материалы международной научно-практической конференции 67-й годичной посвященный 80-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». - Душанбе. – 2019.- С.219.
- 4-А. Маджонова М.М. Изучение и оценка приверженности больных РА в сочетании с ИБС к лечению БПВП [текст] / С.М. Хасанзода, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов. // Журнал «Научно-практическая ревматология. Тезисы VIII съезда ревматологов России №59(4)». - 2021. – С.510.
- 5-А. Маджонова М.М. Динамика клинико-иммунологических параметров активности раннего ревматоидного артрита на фоне введения подкожной формы метотрексата [текст] /Х.Р. Махмудов, Ё.У. Саидов // Научно-практическая ревматология. 2021 (приложение). - №59 (4). – С. 508-509.
- 6-А. Маджонова М.М. Оценка эффективности применения метотрексата в интенсивном режиме у больных ранним ревматоидным артритом [текст] /С.Б. Бекмуродзода, К.О.Шарифов, Ё.У.Саидов // Материалы Конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств. Актуальность проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний. Душанбе. - 2019. -С.119.
- 7-А. Маджонова М.М. Анализ и оценка эффективности применения подкожной формы метотрексата в интенсивном режиме у больных активным ранним ревматоидным артритом в рамках стратегии "Treat to target" [текст] /С.Б.Бекмуродзода, К.О. Шарифов // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».- Душанбе.-2019.-С.21.
- 8-А. Маджонова М.М. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанной на принципах стратегии "Лечение до до-

стижения цели" [текст] / С.Б.Бекмуродзода, Ё.У.Саидов, К.О. Шарифов // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».- Душанбе.-2019.-С.117.

9-А. Маджонова М.М. Применение современных международных индексов активности ревматоидного артрита (DAS28, SDAI, CDAI) в оценке эффективности активной контролируемой терапии заболевания, основанной на принципах стратегии T2T в реальной клинической практике [текст] / Х.Р. Махмудов, Ё.У. Саидов // Материалы международной научно-практической конференции (68-ой годичной), посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». - Душанбе. - 2020.- С.140-141.

10-А. Маджонова М.М. Комплексная клиничко-лабораторная и инструментальная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом до начала активной контролируемой противовоспалительной терапии [текст] / С.М. Хасанзода, О.Д. Охонова // Материалы XV международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов. – Душанбе. – 2020. – С. 95.

11-А. Маджонова М.М. Состояние комплаентности больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца к лечению базисными противовоспалительными препаратами [текст] / С.М. Хасанзода, О.Д. Охонова // Материалы юбилейной (70-ой) научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Современная медицина: традиции и инновации» с международным участием. – Душанбе. – 2022. С. 280-281.

12-А. Маджонова М.М. Результаты активного поиска и спектрального анализа висцеральных проявлений ревматоидного артрита [текст] / М.М. Талабова // Материалы XVIII международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Наука и инновация в медицине». - Душанбе. -2023. С.76.

13-А. Маджонова М.М. Комплексная оценка функционального состояния, качество жизни и уровня тревожности у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом [текст] / Х.Р. Махмудзода, М.М. Талабова // Материалы XVIII международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».- Душанбе.-2023.-С.75.

14-А. Маджонова М.М. Оценка эффективности применения различных лекарственных форм метотрексата в терапии больных ревматоидным артритом [текст] / С.М.Хасанзода, К.О.Шарифов // Материалы XVI международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». - Душанбе. - 2021. -С. 428-429.

15-А. Маджонова М.М. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения различных лекарственных форм метотрексата в терапии больных ревматоидным артритом в свете имплементации основных принципов стратегии Т2Т в реальной клинической практике [текст] / Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, Д.А. Халилова // Научно-практическая ревматология (приложения). – 2020. - №58 (5). – С. 607.

16-А. Маджонова М.М. Оценка эффективности активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии «Тreat to target» у больных ранним ревматоидным артритом [текст] / С.Б. Бекмуродзода, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, Р.Н. Зубайдов // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе. – 2019. – С. 119-120.

17-А. Маджонова М.М. Комплексная оценка эффективности применения метотрексата и этанерцепта у пациентов с активным ревматоидным артритом в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии Т2Т / [текст] / Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, М.М. Талабова, О.Д. Охонова // II Всероссийский Конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутоиммунное воспаление в ревматологии». – Научно-практическая ревматология (приложение). – 2022. - №60 (5). – С. 22.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACR	Американская коллегия ревматологов
CD	клеточные дифференцировочные антигены
CDAI	(Clinical disease activity index) - комбинированный индекс активности РА
DAS28	(Disease activity score) - индекс активности РА
EULAR	(European League Against Rheumatism) - Европейская антивревматическая лига
	PRO patient-reported outcome - состояние здоровья по мнению пациента
SDAI	(Simplified disease activity index) - комбинированный индекс активности РА
T2T	(Treat to target) - Лечение до достижения цели
АЦЦП	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ГК	глюкокортикоиды
ИНП	индикаторы неблагоприятного прогноза
ИЛ-6	интерлейкин – 6
КЖ	качество жизни
МТ	метотрексат
МТЖ	методжект
НАЗ	низкая активность заболевания
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ПВА	показатель воспалительной активности
РА	ревматоидный артрит
РФ	ревматоидный фактор
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТДР	тревожно-депрессивные расстройства
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
ЭТЦ	этанерцепт

**МДТ «ДОНИШГОҲИ ДАВЛАТИИ ТИББИИ ТОЧИКИСТОН
БА НОМИ АБУАЛӢ ИБНИ СИНО»**

УДК 616.72-002

МАҶОНОВА МАҲВАШ МИРЗОАЛИЕВНА

**ОМУӢИШ ВА БАӢОДИӢӢ БА ПАРАМЕТРӢОИ ФАӢОЛНОКИИ
ИЛТИӢОБӢ ВА «ВАЗӢИ САЛОМАТӢ БА АӢИДАИ БЕМОР» ДАР
БЕМОРОНИ ГИРИФТОРИ АРТРИТИ РЕВМАТОИДӢ ДАР
ЗАМИНАИ ТАБОБАТИ ФАӢОЛИ НАЗОРАТШАВАНДА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т И

диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмии
номзади илм аз рӯйи ихисоси:
14.01.04–Бемориҳои дарунӣ

Душанбе - 2023

Таҳқиқоти диссертатсия дар кафедраи таълими асосҳои бемориҳои дарунии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» иҷро карда шудааст.

Роҳбари илмӣ: Саидов Ёр Умарович, доктори илмҳои тиб, профессори кафедраи таълими асосҳои бемориҳои дарунии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино»

Муқарризи расмӣ: Амирджанова Вера Николаевна – доктори илмҳои тиб, ходими калони илмии лабораторияи патофизиологияи дард ва полиморфизми бемориҳои ревматики МДФБИ «ПИТ ревматологияи ба номи В.А. Насонова»

Шодиев Беҳруз Рачаббоевич – номзади илмҳои тиб, ассистенти кафедраи терапия ва кардиоревматологияи МДТ «Донишкадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон»

Муассисаи тақриздиханда: МТФБД Донишгоҳи давлатии тиббии Қазон, Федератсияи Россия

Ҳимояи диссертатсия «___» _____ соли 2023 соати _____ дар ҷаласаи шурои диссертатсионии 6D.KOA-008 МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» баргузор мегардад. Нишонӣ: 734026, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе, кучаи Сино 29-31, www.tajmedun.tj +992918724088

Бо диссертатсия дар китобхонаи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «_____» _____ соли 2023 ирсол гардид.

**Котиби илмии
Шурои диссертатсионӣ
номзади илмҳои тиб, дотсент**

Ҷамолова Р.Ҷ.

Муқаддима

Мубрамӣ мавзуи таҳқиқот.

Дар ду даҳсолаи охир муваффақиятҳои назаррасе ба даст оварда шуд, дар баъзе ҷанбаҳо бошад, дар омӯзиши масъалаҳои мушкӣ ва баҳсангези проблемаҳои артрити ревматоидӣ (АР) таҳаввулоти инқилобӣ ба назар расид. Дар ин росто муваффақияти нисбатан муҳимтари проблемаҳои АР инҳо махсуб мешаванд: а) рамзкушоӣ кардани як қатор звеноҳои калидӣ ва муайян кардани нақши ҳалқунандаи ситокинҳои пешилтиҳобӣ, пеш аз ҳама омили некрози омоси-а (ОНО-а - ФНО-а) ва интерлейкин – 6 (ИЛ-6) дар патогенези беморӣ б) беҳтар шудани имкониятҳои ташхиси барвақти беморӣ; в) дар арсенали ревматологҳои амалӣ пайдо шудани препаратҳои инноватсионӣ, препаратҳои синтетикӣ базавии зиддиинтиҳобӣ, пеш аз ҳама, шаклҳои тазриқии доругии метотрексат (МТ) – методжект (МТЖ) ва лефлуномид; г) коркард ва ба таври васеъ дар амалияи ревматологӣ татбиқ намудани гурӯҳи нави препаратҳои доругӣ, ки бо номи препаратҳои биологии генно-инженерӣ (ПБГИ) ёд мешаванд [Каратеев Е.Д. ва диг. 2022; Чичасова Н.В., 2023; Насонов Е.Л. ва диг. 2020-2023; Саидов Ё.У. ва диг. 2023; Uciechowski P. et al., 2020; Smolen J.S. et al., 2020; De Moel E.C. et al., 2022].

Дар баробари гуфтаҳои боло, омили дигари хеле муҳим, ки барои ба даст овардани прогрессии қатъӣ дар табобати таргети (мақсадноки) АР мусоидат намудааст, ин коркарди тавсияҳои байналмиалалӣ дар доираи стратегияи «Treat to target - T2T» - «Лечение до достижения цели» мебошад [Рыбакова В.В. ва диг. 2022; Каратеев А.Е. ва диг. 2022; Насонов Е.Л. ва диг. 2018-2023; Smolen J.S. et al., 2018; Stoffer M.A. et al., 2022].

Аммо, ба истифодаи муваффақонаи стратегияи T2T дар табобати мақсадноки АР нигоҳ накарда, солҳои охир як қатор омилҳои мушаххас карда шуданд, ки вучуди онҳо ба таври қидӣ имплементатсияи стратегияи навро дар амалияи воқеии клиникӣ маҳдуд месозанд: а) иттилоотнокии нокифояи бештари ревматологҳои амалӣ, инчунин беморон оид ба принципҳо ва муҳим будани стратегияи нав дар табобати АР; б) қимат будани на танҳо ПБГИ, балки препаратҳои ҷудоғонаи гурӯҳи препаратҳои базисии зиддиинтиҳобии (ПБЗИ) синтетикӣ; в) мушкӣлоти мавҷудбуда дар ташхиси барвақти АР, верификатсияи ҳолати ремиссияи клиникӣ ва мушаххас кардани зертипҳои онҳо; г) ба табобати АР хеле суст мутобиқ шудани беморон; д) кушода будани масъалаи таъсири стратегияи T2T ба параметрҳо, ки ҳамчун «вазъи саломатӣ тибқи назари бемор» - «patient-reported outcome – PRO» ҳисобида мешаванд [Насонов Е.Л. ва диг. 2021; Рыбакова В.В. ва диг. 2022; Каратеев А.Е. ва диг., 2022; Sharma J. et al., 2019; Smith J. T. et al., 2020; Henaux S. et al., 2022].

Нишон дода шудааст, ки агар мақсади ниҳии фармакотерапияи АР дар доираи стратегияи T2T барои табибон дастовари ҳолати ремиссияи клиникӣ ба ҳисоб равад, барои беморон беҳтар шудани сифати ҳаёт (СХ) ва ҳолати функционалӣ барои баҳодиҳӣ ба самаранокии табобати гузаронидашуда параметрҳои асосӣ ба ҳисоб мераванд [Юрова Е.В. ва диг. 2020; Каратеев А.Е. ва диг., 2022; Hilgsmann M. et al., 2018; Rodrigues J. et al., 2019; Van Tuyl L.H. et al., 2020].

Вобаста аз ин, дар беморони дорои таҳлили қиддиву мониторинги параметрҳои, ки аз як тараф, ҳолати функционалӣ ва психоэмотсионали

беморон, аз тарафи дигар, СХ-ро ба таври манфӣ тағйир медиҳанд, дар баҳодихии комплекси табобати фаъоли зиддиилтиҳобии гузаронидашуда, махсусан дар доираи стратегияи Т2Т ҳамчун ҷузъи муҳимтарини таркибӣ ҳисобида мешаванд.

Дарачаи коркарди илмӣ проблемаи мавриди омӯзиш.

Ба муваффақиятҳои дар ду даҳсолаи охир ба даст овардашуда дар самти пешравии назарраси мушкилоти табобати ҳадафманди АР дар доираи стратегияи Т2Т нигоҳ накарда, мушкилоти мавҷуда, ки аз як тараф, бо ташхиси барвақти беморӣ, баҳогузори объективии заминаи коморбидӣ ва пойбандии беморон ба табобати ПБЗИ алоқаманданд [Каратеев А.Е. ва диг., 2019; Насонов Е.Л. ва диг., 2020; McInnes C.D. et al., 2019; Smolen J.S. et al., 2021], аз тарафи дигар, - ҳузури як қатор омилҳо, ки вучуд доштани онҳо ба таври ҷиддӣ амалишавии васеи стратегияи Т2Т-ро дар амалияи воқеии клиникӣ маҳдуд месозанд ва мушкилот дар мушаххас сохтани предикторҳои муваффақият ва омилҳои, будани онҳо инкишофи ҳолати ремиссияи устуворро («Sustained») маҳдуд месозанд, барои пайдо шудани варианти «рефрактерии» АР мусоидат мекунанд, ҳамчунин кушода боқӣ мондани масъалаи таъсири стратегияи Т2Т-ба параметрҳои PRO, аз ҷумлаи масъалаҳои мебошанд, ки ҳанӯз ҳам баҳсангезанд ва таҳқиқоти минбаъдаро талаб мекунанд [Каратеев А.Е. ва диг., 2022; Насонов Е.Л. ва диг., 2023; Hamann P. et al., 2017; Henaux S. et al., 2018; Van Tuyl L.H. et al., 2020; Nagy G. et al., 2021].

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (мазӯҳо) -и илмӣ.

Таҳқиқоти илмӣ ба мавзӯи ташаббусии кафедраи таълими асосҳои бемориҳои дарунии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино»: осебҳои «Ревматикӣ ва ғайривревматикӣ дил ва рағҳо: эпидемиология, интиҳоби ҷинсӣ, коморбидият, ташхис ва табобат» (Рақами сабти давлатӣ 0195ТД161) иҷро карда шудааст.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот: таҳлили комплексӣ ва баҳогузори муқоисавии самаранокии истифода кардани МТ/МТЖ дар якҷоягӣ бо этанерсепт дар речаи интенсивӣ дар доираи стратегияи Т2Т дар беморони дорои АР-и барвақт ва тӯлонӣ ва таъсири самараноки табобат ба параметрҳои PRO: ҳолати функционалии СХ, сатҳи таҳлукаи беморон ва шиддатнокии синдроми музмини дард.

Вазифаҳои таҳқиқот:

1. Омӯхтан ва муайян кардани аҳамияти рейтинги тавсияҳои муосир барои ташхиси барвақти АР ва ба таври ретроспективӣ баҳогузори намудан ба пойбандии беморони дорои АР ба табобати ПБЗИ.

2. Ба таври комплексӣ баҳогузори намудан ба самаранокии истифодаи МТ дар шаклҳои гуногуни доругӣ дар якҷоягӣ бо этанерсепт (ЭТС) дар речаи интенсивӣ дар доираи стратегияи Т2Т барои беморони дорои АР барвақти фаъол.

3. Ба таври комплексӣ омӯхтан ва ба таври муқоисавӣ баҳогузори кардани МТ дар шаклҳои гуногуни доругӣ дар якҷоягӣ бо ЭТС ва плаквенил дар режими интенсивӣ дар доираи стратегияи Т2Т барои беморони дорои АР тӯлонии фаъол.

4. Омӯхтан ва ба таври муқоисавӣ баҳогузорӣ кардани параметрҳои PRO дар беморони дорои AP тӯлонии фаъол то ва пас аз ба даст овардани муваффақиятҳои ҳадафҳои ниҳой – ҳолати фаъолнокии пасти беморӣ (ФПБ)/ремиссия.

Объекти таҳқиқот. Объекти таҳқиқот 105 беморони (87 зан ва 18 мард) дорои ташҳиси саҳеҳи AP-и барвақт (n=28, мувофиқи меъёри ACR/EULAR, 2010 г.) ва тӯлонӣ (n=77, мувофиқи меъёри ACR, соли 1987), ки дар давраи солҳои 2018 - 2022 дар таҳқиқоти статсионарӣ дар шуъбаи ревматологияи Маркази шаҳрии тиббӣ №2 (МТШ №2) ба номи академик К.Т. Тоҷиев, ш. Душанбе қарор доштанд, интиҳоб гардид.

Мавзуи таҳқиқот. Мавзуи таҳқиқот муносибатҳои муосир ба ташҳиси барвақти AP дар амалияи воқеии клиникӣ, таҳлили спектралӣ ва паҳншавии бемориҳои коморбидӣ ва мултиморбидӣ ва тамоюли беморон и дорои AP-тӯлонӣ ба табобати ПБЗИ, ҳамчунин таҳлил ва баҳогузории муқоисавии самаранокии истифодаи МТ/МТЖ дар якҷоягӣ бо ЭТС дар режими интенсивӣ дар доираи стратегияи T2T барои беморони дорои AP барвақти тӯлонӣ ва таъсири самараноки табобат ба параметрҳои PRO.

Навгонии илмӣ таҳқиқот.

Бори нахуст дар амалияи ревматологҳои ҚТ муқаррар карда шуд, ки дар верификатсияи ташҳиси РА барвақт, аз як тараф, аҳамияти баланди рейтингиро миқдори зиёди (аз 4 то 10 адад) буғумҳое, ки барвақт ба протесси патологӣ чалб шудаанд ва позитивӣ будани беморон нисбат ба антитела ба пептиди сиклии ситруллинӣ (АССП), аз тарафи дигар, - дар бораи саҳми боризи маълумотҳои тести анамнезӣ, мусбати «фишурдагии кундаланг» ва натиҷаҳои артросонографияи (АСГ) буғумҳо доро ҳастанд. Нишон дода шудааст, ки майли ниҳоят кам доштан ба табобати БПВП яке аз хусусиятҳои махсуси беморони дорои шакли паҳншудаи AP то лаҳзаи дохил кардан ба ин таҳқиқот мебошад.

Муқаррар карда шудааст, ки дар муқоиса аз истифодаи монотерапияи МТ ва мувофиқи нишондодҳо дар якҷоягӣ бо плаквенил дар беморони дорои шакли паҳншудаи AP бо усули анъанавӣ, истифодаи монотерапияи МТ/МТЖ ва мувофиқи нишондодҳо дар якҷоягӣ бо ЭТС дар речаи интенсивӣ дар доираи стратегияи T2T дар беморони дорои AP-и барвақт ва тӯлонӣ (гурӯҳи муоинаи чиддӣ), аз як тараф, пастшавии назарраси ҳам параметрҳои маъмулӣ ва ҳам параметрҳои иммунологии фаъолнокии беморӣ ва аз тарафи дигар, сатҳи баланди индуксияи ҳолати фаъолнокии пасти беморӣ- ФПБ/ремиссияро нишон медиҳанд.

Нишон дода шудааст, ки басомади ба даст овардани ремиссияи («Sustained») устувор дар заминаи истифодабарии омехтаи МТЖ ва ЭТС дар беморони дорои шакли барвақт ва паҳншудаи AP мутаносибан то 39,2 ва 33,3% (дар муқобили 15,8% дар гурӯҳи муоинаи анъанавӣ) мерасад. Дар ин маврид бори нахуст, аз як тараф предикторҳои пайдошавии ремиссияи («Sustained») устувор пешниҳод карда шуда бошад, аз тарафи дигар, рӯйхати омилҳои зикр шудаанд, ки вучуд доштани онҳо ба даст овардани ремиссияи («Sustained») устуворро дар беморони дорои AP-и фаъоли барвақт ва паҳншуда маҳдуд месозад.

Муайян карда шуд, ки механизмҳои сабабиву патогенетикӣ, ки ба вайроншавии фаъолнокии функционалӣ ва бад шудани СХ-и беморон, баланд

шудани сатҳи изтироб ва индуксияи синдроми музмини дард ҳангоми АР-и паҳнфто оварда мерасонанд, мураккаб ва серомил мебошанд, байни худ ва ҳам бо хусусиятҳои асосие, ки фаъолнокӣ ва вазнинии АР-ро инъикос мекунанд, вобастаанд, ин имконият медиҳад, ки генези параметрҳои алоҳидаи PRO ҳангоми АР ҳамчун протесси воҳид, вале серомил –«коморбидӣ» баррасӣ карда шавад,

Бори нахуст муқаррар карда шуд, ки ба даст овардани мақсади ниҳоии стратегияи Т2Т – ҳолати ремиссияи клиникӣ ва ё ФПБ (махсусан ремиссияи («Sustained»)) устувор) дар беморони дорои АР –и фаъол ва паҳншуда ба таври радикалӣ параметрҳои беморони дорои «анамнези ревматоидии» тӯлонӣ тағйир диҳад ва тақрибан синдроми музмини дардро нест мекунад ва талаботи беморонро ба препаратҳои нестероидии зиддиинфлатуарӣ ба ҳадди минимум мерасонад.

Аҳамияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқот.

Равиши комплексӣ идентификатсияи симптомҳои нисбатан сериттилои клиникӣ-лабораторӣ ва ҳам инструменталиро дар марҳалаи аввалу эволюсионии пайдошавии АР, равиши ретроспективӣ нисбат ба баҳо додан ба майл доштани беморон ба табобати ПБЗИ, вучуд доштани иртиботи мутақобилаи сабабӣ – патогенетикии байни параметрҳои PRO ва муносибати ассотсиативӣ бо хусусиятҳои асосӣ, ки муайян карда шудаанд ва фаъолнокӣ ва вазнинии АР-ро нишон медиҳанд, ҳамчунин натиҷаҳое, ки ҳангоми таҳлили муқоисавӣ ва баҳодихӣ ба самаранокии истифодаи монотерапияи МТ/МТЖ ва тибқи нишондодҳо дар якҷоягӣ бо плаквенил ё ЭТС дар речаи интенсивӣ дар доираи стратегияи Т2Т аҳамияти бузурги илмӣ-амалӣ ва назариявиро намоиш медиҳад.

Натиҷаҳои илмӣ ва амалии ба даст овардашударо метавон дар раванди таълими муассисаҳои таҳсилоти олии тиббӣ истифода намуд.

Нуктаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда:

Тағйипазирӣи фавқуллодаи симптомҳои аввалия ва вариантҳои саршавии АР ҳалшавандагии верификатсияи ташҳиси АР-и барвақтро мушкул месозад. Вобаста аз ин, ташҳиси барвақти АР аз як тараф, муносибати комплексӣ ва истифодаи васеи меъёрҳои таснифии ACR/EULAR, с. 2010., аз тарафи дигар, - омӯзиши иловагии маълумотҳои анамнез, ҳолати тести «фишурдагии кундаланг» ва натиҷаҳои АСГ буғумҳоро талаб мекунад.

Самаранокии муқоисавии истифодаи МТ/МТЖ ва тибқи нишондод дар якҷоягӣ бо ЭТС дар речаи интенсивӣ, ки дар заминаи принципҳои стратегияи Т2Т-и беморони дорои АР-и фаъолу барвақт ва тӯлонӣ асос ёфтааст (гурӯҳи муоинаи ҷиддӣ), монотерапияи МТ ва тибқи нишондод дар якҷоягӣ бо плаквенил (гурӯҳи муоинаи анъанавӣ), ки ба индуксияи ҳолати ремиссияи клиникӣ – ҳадафи ниҳоии стратегияи Т2Т нигаронида шудаанд.

Ҳолати ремиссияи («Sustained»)) устувор дар беморони дорои АР –и фаъол дар заминаи табобати назоратшаванда: верификатсия, спектри предикторҳои муваффақият ва омилҳо, ки вучуд доштани онҳо ба даст овардани ремиссияи («Sustained»)) устуворро маҳдуд месозад ва барои ташаккул ёфтани варианти «рефрактерии» АР мусоидат менамояд.

Параметрҳои PRO ҳангоми АР- ҳолати функционалии беморон, СХ, сатҳи изтироб ва синдроми музмини дард: механизмҳои сабабу патогенетикӣ ва иртиботи ассотсиативии онҳо бо хусусиятҳои асосӣ, ки фаъолнокӣ ва вазнинии

АР-ро инъикос мекунанд, таъсири хеле возеҳу мусбати модификатсионии ба даст овардани ҳолати ремиссияи клиникӣ дар параметрҳои PRO.

дарачаи эътимоднокии натиҷаҳо. Эътимоднокии натиҷаҳои ҳосилшуда ва нуқтаҳои таҳқиқоти диссертатсионии мазкурро дуруст интиҳоб кардани самти таҳқиқот бо дар назардошти маълумотҳои дар адабиётҳои илмии солҳои охир пешниҳодшуда, ҳамчунин мувофиқати дурусти мақсади тартибдодашуда ва муайян барои ҳаллу фасли вазифаҳо, таҳқиқоти комплекси беморон бо истифода аз усулҳои муосири серитилои клиникӣ-лабораторӣ ва инструменталии ташхис, ҳамчунин истифода аз усулҳои муносиби табобати фаъол, ки дар заминаи принципҳои консепсияи муосири фармакотерапевтиии АР- стратегияи Т2Т бунёд шудаанд. Таҳқиқот дар маводҳои клиники ба қадри кофӣ зиёд таълиф шудааст: гурӯҳи таҳқиқшавандаро 105 бемори дорои АР-и барвакти фаъол (n=28) ва тӯлонӣ (n=77) ташкил дод. Ҳама беморони таҳқиқшудаи дорои АР аз таҳқиқҳои ҷиддиву бисёрпахлу тибқи протоколи ягона газаронида шудаанд.

Мутобиқати диссертатсия бо шиносномаи ихтисоси илмӣ. Пажӯҳиши диссертатсионӣ мувофиқи Шиносномаи КОА-и назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи ихтисоси 14.01.04 – Бемориҳои дарунӣ таълиф шуда, ба зербандҳои 3.4. (Этиология, патогенез, омилҳои хатар, генетикаи бемориҳои узвҳои дарунӣ); 3.7. (ихтилоли функцияҳои узвҳои дарунӣ ҳам дар беморон ва ҳам дар шахсоли солими болиғ); 3.8. (Зухуроти клиникии узвҳои дарунӣ).

Саҳми шахсии довталаби дарёфти дарачаи илмӣ дар таҳқиқот. Тамоми ҷанбаҳои таҳқиқот, ки ба иҷрои ғояҳои асосии диссертатсия, банақшагири ва татбиқи амалии он, интиҳоби маводи таҳқиқот, ҷамъовариҳои маводи аввалия, таҳлили муфассал ва баҳодиҳии натиҷаҳои ҳосилшуда равона гаштаанд, аз тарафи муаллифи таҳқиқоти мазкур яқоя бо роҳбари илмӣ анҷом дода шудааст. Диссертант интиҳоб ва таҳқиқоти беморони гирифтори РА-и фаъолу барвакт ва тӯлониро мувофиқи вазифаҳои дар назди таҳқиқот гузошташуда мустақилона анҷом додаст. Муаллифи рисола таҳлили муфассал ва баҳодиҳии параметрҳои асосии клиникӣ-лабораторӣ ва инструменталиро, ки самаранокии табобати гузаронидашудаи беморони гирифтори АР-и фаъолу барвакт ва тӯлониро инъикос мекунанд, иҷро намудааст. Таҳлил, систематизатсия ва коркарди омории маълумотҳоро шахсан ҳуди муаллифи диссертатсия анҷом додаст.

Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия.

Натиҷаҳои таҳқиқот дар конференсияи илмӣ- амалии 67 – 71-уми МДТ “ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино” (Душанбе, солҳои 2017 - 2022), конференсияҳои илмӣ- амалии XIV - XX -уми олимони ҷавон ва донишҷӯёни МДТ “ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино” (Душанбе, солҳои 2017-2022), дар Конгресси кардиологҳо ва терапевтони Осие ва ИДМ (Душанбе, с. 2019), VII съезди ревматологҳо (Москва, с.2020), съезди VII ревматологҳои Федератсияи Россия (Москва, с. 2021), Конгресси II-юми умумироссиягӣ бо иштироки намяндаги байналмилалӣ «Аутоиммунитет ва илтиҳоби аутоиммунӣ дар ревматология» (Москва, 2022), ҷаласаи байникафедравии Комиссияи проблемавии фанҳои терапевтии МДТ “ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино” (29.06.2023 г., №12) гузориш, баррасӣ ва муҳокима шудаанд.

Интишори аз рӯйи мавзӯи диссертатсия. Нуқтаҳои асосӣ ва хулосаҳои таҳқиқоти диссертатсионӣ да 17 таълифоти илмӣ инъикос ёфтаанд, ки аз онҳо 2

мақолаи илмӣ дар маҷаллаҳои тақризшавандаи КОА-и назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон нашр шуда, дар онҳо нуқтаҳои асосии диссертатсия ҳамачониба баён шудаанд).

Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия. Диссертатсия дар ҳаҷми 201 саҳифаи матни компютерӣ таълиф шуда, аз муқаддима, 4 боб (шарҳи адабиёт, тавсифи мавод ва тасвири усулҳои таҳқиқот, натиҷаҳои таҳқиқоти худӣ диссертант, баррасии натиҷаҳои ба даст овардашуда), хулоса, тавсияҳои амалӣ ва феҳристи адабиёти истифодашуда иборат мебошад. Дар феҳристи адабиёт 326 сарчашма зикр шудааст, ки аз онҳо 326 сарчашма бо забони русӣ ва 157 сарчашма бо дигар забонҳои хориҷӣ мебошанд. Дар рисола 32 ҷадвал ва 24 расм оварда шудааст.

НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ ВА БАРРАСИИ ОНҲО

Натиҷаҳои таҳқиқот ва баррасии онҳо

Таҳлил ва баҳогузори ба самаранокии тавсияҳои муосир дар ташҳиси барвакти АР

Нуқтаҳои асосии меъёрҳои нави таснифро ба эътибор - , ACR/EULAR, с.2010 ва натиҷаҳои ҷамъбастии концепсияи «АР барвакт»-ро ба ҳисоб гирифта [Удачкина Е.В. ва диг., 2018; Каратеев А.Е. ва диг., 2022; Насонов Е.Л. ва диг., 2023; McInnes I.V. et al., 2018; Smolen J.S/ et al., 2020], мо бо мақсади верификатсияи ташҳиси АР дар марҳалаи саршавии беморӣ «сенарияи ташҳисии» бисёрмарҳилавӣ ва марҳилавино сохтем, ки дар расми 1.- пешниҳод шудааст.



Расми 1. – «сенарияи ташҳисии» марҳилавӣ, ки ба верификатсияи ташҳиси АР-и барвакт нигаронида шудааст.

Баҳогузори комплексӣ ва муқоисавии самаранокии истифодаи метотрексат дар шаклҳои гуногуни доруворӣ ва этанерсепт дар режими интенсивӣ, ки дар заминаи принсипҳои стратегияи T2T дар беморони дорои АР-и фаъоли барвакт ва тӯлонӣ бунёд шудааст

Натиҷаҳои ба даст овардаи мо натиҷаҳои ниҳой дар бораи самаранокӣ, меъёрҳои таснифии ACR/EULAR, с. 2010 дар таҷрибаи воқеии клиникӣ ва маълумотҳои зиёди дар пажӯҳишҳои муҳаққиқони дигар овардашуда мебошанд [Каратеев Д.Е. ва диг., 2018; Насонов Е.Л. ва диг., 2022; Wabe N. et al., 2019; De

Moel E.C. et al., 2019] ва аз як тараф, аз махсусиятҳои оли ва хасосияти меъёрҳои таснифии ACR/EULAR, с.2010 дар таҳлили АР дар марҳалаи саршавии беморӣ дарак медиҳанд ва аз тарафи дигар саҳми зиёди маълумотҳои анамнез, сари вақт муроҷиат кардан ба ревматолог, мусбат будани тести «фишурдагии кундаланг» ва АСГ ва ТМР-и буғумҳои периферӣ (махсусан буғумҳои зону) дар асосноккунии таҳлили барвақти АР (расми 1.-).

Мувофиқи дизайни таҳқиқоти мазкур, ҳамчунин вазифаҳои дар пеш гузошташуда ва хусусиятҳои таъоботи гузаронидашуда дар режими интензивӣ (дар доираи стратегияи Т2Т) мо 3 гурӯҳи беморонро муайян кардем а) беморони дорои АР - барвақтӣ (n=28); б) беморони дорои АР –и тӯлонӣ (n=77), ки вобаста аз хусусиятҳо ва шиддатнокии таъоботи гузаронидашуда ба ду гурӯҳ ҷудо карда шуданд: гурӯҳи I (n=39) – гурӯҳи муоинаи ҷиддӣ; в) гурӯҳи II (n=38) – гурӯҳи муоинаи анъанавӣ.

Ҷадвали 1. – Хусусиятҳои умумии клиникӣ-лаборатории беморони дорои гурӯҳҳои РА I (n=39) ва II (n=38) гуруҳ, (Ме [1Q-3Q]) то гузаронидани таъоботи фаъоли зиддиилтиҳобӣ.

Нишондиҳанда	РА барвақт (n=28)	I (n=39)	II (n=38)
	p1	p2	p2
Ҷинс мард зан, n (%)	6 (21,4) 22 (78,6)	10 (25,6) 29 (74,4)	11 (28,9) 27 (71,1)
P	p1-p2>0,05, p1-p3>0,05, p2-p3>0,05		
Синну сол	44,6 [24;62]	55,4[29;66]	52,2[32;64]
p*	p1-p2<0,05, p1-p3>0,05, p2-p3>0,05		
Марҳалаи рентгенологӣ стадия (I, II, III, IV), (%)	78,6/21,4/0/0	7,7/23,1/69,1/2,6	2,6/26,3/63,1/5,3
P	p1-p2<0,001, p1-p3<0,001, p2-p3>0,05		
IgM PФ+, n (%)	20 (71,4)	34 (87,2)	25 (65,7)
P	p1-p2>0,05, p1-p3>0,05, p2-p3<0,05		
АССП+, n (%)	24 (85,7)	36 (92,3)	32 (84,1)
P	p1-p2>0,05, p1-p3>0,05, p2-p3>0,05		
DAS28, балл	4,8 (3,6;5,9)	5,6 [3,8;7,2]	5,2 [3,4;6,6]
p*	p1-p2<0,01, p1-p3<0,05, p2-p3>0,05		
SDAI, балл	48,6[25,8;55,2]	58,6 [32,5;67,4]	54,4 [30,6;65,8]
p*	p1-p2<0,01, p1-p3<0,05, p2-p3>0,05		
НФИ балл	165[70;180]	180 [75;205]	170 [70;190]
p*	p1-p2<0,01, p1-p3<0,05, p2-p3>0,05		
Дарачаи фаъолнокӣ, II III, n (%)	13 (46,4) 15 (53,6)	17 (43,6) 22 (56,4)	17 (44,7) 21 (55,3)
P	p1-p2>0,05, p1-p3>0,05, p2-p3>0,05		
Зухуроти системавӣ, n (%)	7 (25,0)	24 (61,5)	20 (52,6)
P	p1-p2<0,001, p1-p3<0,001, p2-p3>0,05		

Маълумотҳои дар ҷадвали 1. Овардашуда инҳоро нишон медиҳанд: бештари беморонро ҷинси зан ташкил доданд, синну соли миёна, серопозитивӣ ҳам аз рӯи ОР ва ҳам аз рӯи АССП, дорои фаъолнокии баланди протсессии илтиҳобӣ ҳастанд, марҳалаҳои II ва III-и рентгенологӣ (беморони дорои AP-и тӯлонӣ), ҳамчунин аломатҳои системавии беморӣ.

Дар протсессии табобат ва муоина беморони таҳқиқшуда бо мақсади мониторинги фаъолнокии AP ва баҳогузорӣ ба самаранокии табобати гузаронидашуда истифода карда шуданд: а) параметрҳои маъмулии клиникӣ ва лабораторӣ, ки фаъолнокии бемориро муайян мекунанд (карахтии субҳ - КС, шкалаи визуалии мушобе (ШВМ – ВАШ), миқдори буғумҳои дардманд - МБД, миқдори буғумҳои илтиҳобдор - МБИ, СОЭ, СРБ); б) шохисҳои байналмилалӣ DAS28, SDAI ва нишондиҳандаи фаъолнокии илтиҳобӣ (НФИ ПВА); в) меъёрҳои ACR 20/50/70% ва ACR/EULAR, с.2011. Ҳама параметрҳои клиникӣ ва лабораторӣ, ки фаъолнокии бемории AP-ро, ҳамчунин ҳолати шохисҳои DAS28, SDAI ва НФИ –ро инъикос мекунанд, бевосита пеш аз саршавии табобати фаъол (нуқтаи сифр) ва баъдан дар динамикаи баъди 3, 6 ва 12 моҳ таҳлил ва баҳогузорӣ карда шуданд.

Барои ҳамаи беморони дорои AP-и барвақт ва тӯлонии гурӯҳи I бо фаъолнокии миёнаи AP дараҷаи II (мутаносибан 46,4 ва 38,3%) ба сифати ПБЗИ-и якум MT-ро пероралӣ бо дозаи ибтидоии 7,5 мг/ҳафта таъйин карданд. Минбаъд эскалатсияи нисбатан босуръати (дар ҳар як - се ҳафта) дозаи препарат то 20-25 мг/ҳафта (вобаста аз таҳаммул кардани препарат) амалӣ карда шуд. Дар айни замон барои ҳамаи беморони дорои AP-и барвақт ва тӯлонии гурӯҳи I бо фаъолнокии баланди AP дараҷаи III (мутаносибан 53,6 и 61,7%) ба сифати ПБЗИ-и якум шакли доругии зерипӯстии MT – MTЖ бо дозаи ибтидоии 7,5 мг/ҳафта, ҳамчунин эскалатсияи нисбатан босуръати (дар ҳар як се- ҳафта) дозаи препарат то 20-25 мг/ҳафта таъйин карда шуд. Барои ҳамаи беморони дорои AP-и ҳам фаъолнокии миёна ва ҳам баланд баъди як шабонарӯзи истеъмор кардани MT ва MTЖ бо мақсади ба ҳадди камтарин расонидани таъсирҳои манфии препаратҳо мунтазам кислотаи фолиевиро бо дозаи 5 мг/ ҳафта таъйин карданд. Барои ҳамаи беморони дорои AP-и тӯлонӣ новобаста аз дараҷаи фаъолнокии протсессии илтиҳобӣ ба сифати ПБЗИ-и якум MT-ро бо дозаи ибтидоии 7,5 мг/ҳафта, ҳамчунин бо эскалатсияи нисбатан босуръати (дар ҳар як - се ҳафта) дозаи препарат то 20-25 мг/ҳафта истифода карда шуд.

Мувофиқи талаботи стратегияи T2T баъди 3 моҳи сар шудани табобат ҳамаи беморони таҳқиқшуда ҳам беморони дорои AP-и барвақт ва ҳам AP-и тӯлонӣ гурӯҳҳои I ва II ба ду гурӯҳ тақсим карда шуданд: а) беморони ба ҳолати ФПБ/ремиссия расида дар заминаи монотерпияи MT ва MTЖ, ки гирифтани табобати қаблӣ ро идома медоданд; б) беморон бо ҷавоби ғайриқаноатбахш ба монотерпияи MT ва MTЖ.

Барои ҳам беморони дорои AP-и барвақт ва ҳам AP-и тӯлонӣ гурӯҳи I (гурӯҳи муоинаи комил), ки дар моҳи сеюми табобат ба ҳолати ФПБ/ремиссия нарасидаанд (мутаносибан 46,4 ва 52,5%), табобат ба режими омехта гузаронида шуд.

Ба сифати препарати дуюм дар ин категорияи беморон ЭТС бо дозаи 50мг зерипӯстӣ ҳар ҳафта таъйин карда шуд. Дар айни замон барои беморони гурӯҳи

АР-и тӯлонӣ гурӯҳи II (гурӯҳи муоинаи анъанавӣ), ки ба монотерпияи МТ ҷавоб надодаанд (65,8%) препаратҳои дуҷум аз гурӯҳи ПБЗИ – плаквенил бо дозаи 200 мг/ш.р таъйин карда шудааст.

Барои ҳамаи беморони таҳқиқшудаи беморони ҳам дорои АР-и барвақт ва ҳам АР-и тӯлонӣ (n=105) ба сифати хати авали терапевтӣ истеъмоли препаратҳои гуногуни гурӯҳи ПБЗИ (асосан нимесулид, мелоксикам, селебрекс) ва глюкокортикоидҳо (ГК) таъйин карда шуд. Истеъмоли ГК бори нахуст ба сифати «бридж-терапия» барои беморони дорои АР-и барвақт ва ҳам АР-и тӯлонӣ гурӯҳҳои I ва II (мутаносибан 24,9, 30,7 ва 23,6%) таъйин карда шуд, ки дар онҳо шаклҳои фаъолнокии олиии АР ва индикаторҳои пешгӯии номатлуб (ИПН) мавҷуд буд.

Ҳангоми визити 1-ум (баъди 3 моҳ) дар заминаи таъбабат дар қисми бештари беморони дорои АР-и барвақт (53,6%) ва АР-и тӯлонӣ гурӯҳи I (40,2%) ва дар қисми ками (28,9%) беморони ларои АР-и тӯлонӣ гурӯҳи II пастшавии аз ҷиҳати омӯрӣ муҳимми ($p < 0.05-0,01$) сатҳи нишондиҳандаҳои клиникӣ (КС, ШВШ, МБД, МБИ) ва фазаҳои шадидаи беморӣ (СТЭ, ССР, серомукоид) ба мушоҳида расид, ки дар ин хусус қаблан муҳаққиқони дигар низ маълумот додаанд [Котовская М.А. ва диг., 2020; Мартынова А.В. ва диг., 2022; Гриднева Г.И. ва диг., 2022; Rigley L.A. et al., 2020; Eugen F. et al., 2023]. Дар маҷмуъ дар таҳқиқоти мо, ба монанди ҳамин гуна таҳқиқотҳои анҷом додашуда [Рыбакова В.В. ва диг., 2022; Мазуров В.И. ва диг., 2022; Махмудов Х.Р. ва диг., 2023; Finarsson J.T. et al., 2019; Eugen F. et al., 2023], ки мақсади онҳо низ баҳодиҳии комплексӣ ва динамикии самаранокии таъбабати фаъоли назоратшавандаи дар заминаи принципҳои стратегияи Т2Т асосёфта буд, динамикаи мусбати аз ҷиҳати омӯрӣ муҳимми ($p < 0,05-0,001$) нишондиҳандаҳои маъмулии клиникӣ-лабораторӣ (КС, ШВШ, МБД, МБИ, СРБ, СТЭ, серомукоид) ба даст оварда шуд, ки протсессҳои илтиҳобии ҳам беморони дорои РА-и барвақт ва ҳам АР-и тӯлониро инъикос мекунанд. Аммо натиҷаҳои ба даст овардаи мо ҳангоми баҳодиҳии муқоисавии параметрҳои омӯхташавандаи фаъолнокии АР дар беморони дорои АР-и барвақт ва АР-и тӯлонии гурӯҳҳои I ва II ба маълумотҳои дигар муҳаққиқон мувофиқат мекунанд [Лапкина Н.А. ва диг., 2021; Мазуров В.И. ва диг., 2022; Каледа М.И. ва диг., 2023; Iannone F. et al., 2018; Smolen J.S. et al., 2020; Roubille C. et al., 2021] ва аз он дарак медиҳанд, ки динамикаи мусбати нисбатан возеҳтари нишондиҳандаҳои клиникӣ-лаборатории фаъолнокии беморӣ дар моҳи 12-уми таъбабат дар гурӯҳи беморони муоинаи комил (дар заминаи истеъмоли МТЖ ва ЭТС) ва динамикаи нисбатан бадтар – дар беморони гурӯҳи муоинаи анъанавӣ (дар заминаи истеъмоли МТ ва плаквенил) ба мушоҳида мерасад.

Дар маҷмуъ натиҷаҳои ба даст овардаи мо ва маълумотҳои адабиётҳои илмӣ соҳаи охир [Сороцкая В.Н. ва диг., 2022; Насонов Е.Л. ва диг., 2020-2023; Freundlich V. et al., 2018; Smolen J.S. et al., 2020; Stoffer M.A. et al., 2021] нишон медиҳанд, ки истифодаи МТЖ дар якҷоягӣ бо ЭТС дар режими интенсивӣ дар шароити назорати ҷиддӣ дар муқоиса аз истифодаи омехтаи ПБЗИ-и анъанавӣ (МТ, плаквенил), имконият медиҳанд, ки фаъолнокӣ ва ҷараёни АР на танҳо дар марҳалаи саршавии беморӣ, балки ҳангоми муддати хеле зиёд будани беморӣ низ ба таври самаранок назорат карда шавад.

Бо мақсади таҳлил кардан ва баҳо додан ба самаранокии таъбабати фаъоли назоратшавандаи беморони дорои АР-и барвақт ва тӯлонии гурӯҳи I бо

назардошти, аз як тараф, нақши калидии гиперпродуксияи ОНО-а ва ИЛ-6 дар патогенези АР, аз тарафи дигар, - истифодаи МТ/МТЖ дар якҷоягӣ бо ЭТС (ингибитори ОНО-а) дар табобати беморони зикршуда, мо ба монанди муҳаққиқони дигар [Рыбакова В.В. ва диг., 2021; Насонов Е.Л. ва диг., 2022; Авдеева А.С. ва диг., 2023; Smolen J.S. et al., 2020; McInnes I.V. et al., 2021] ба сифати объекти минбаъда ва таҳлил омӯхтан ва баҳодиҳӣ ба динамикаи муҳтавои ситокинҳои ишорашуда, ҳамчунин нишондиҳандаҳои масунияти гуморалӣ ва як қатор параметрҳои масунияти ҳуҷайравӣ дар заминаи табобати гузаронидашуда гурӯҳи назоратӣ (ҷадвали 2.- ва 3.-) интихоб карда шуд.

Дар ибтидо – то сар шудани табобати фаъоли назоратшавандаи зиддиилтиҳобӣ (дар доираи стратегияи Т2Т) дар беморони дорои АР-и барвақт ва маъсусан беморони дорои АР-и фаъоли тӯлонӣ гурӯҳи I (гурӯҳи муоинаи комил) баландшавии аз ҷиҳати омори сахҳан ситокинҳои зиддиилтиҳобӣ ОНО-а ва ИЛ-6, нишондиҳандаҳои масунияти гуморалӣ (IgA, IgM, IgG) ва як қатор параметрҳои иммунитетии ҳуҷайравӣ (CD4+, CD8+ ва CD4+/CD8+) дар муқоиса аз маълумотҳои гурӯҳи назоратӣ (ҷадвали 2.-, 3.-) ба қайд гирифта шудааст.

Ҷадвали 2.-. Сатҳи ибтидоӣ ва динамикаи нишондиҳандаҳои сатҳи ситокинҳои (ОНО-а ва ИЛ-6), иммунитетии ҳуҷайравӣ ва гуморалӣ дар беморони дорои АР –и барвақт (Ме 25q;75q, n=28)

Нишондиҳанда	Ибтидоӣ	Баъди 6 моҳ	Баъди 12 моҳ	p
ОНО-а, пг/мл	5,2 [4,0; 5,6]	3,6 [3,2; 4,4]	2,4 [2,2; 3,4]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	6,0 [5,2; 7,4]	3,8 [3,6; 4,2]	2,3 [2,1; 2,6]	<0,001
CD4+, %	236,8[228,4; 248,2]	222,2[214,4;224,8]	198,4[188,6; 218,4]	<0,001
CD8+, %	158,6[142,4; 164,2]	130,7[122,3; 140,6]	120,2[114,8;132,5]	<0,001
Ig A, мг/%	1518,4[1496;1536]	1470,2 [1446; 1476]	1414,6[1388;1426]	<0,001
Ig M, мг/%	40,6 [32,3; 46,8]	32,6 [24,2; 36,7]	24,6 [20,2; 32,4]	<0,001
Ig G, мг/%	26,8 [20,6; 30,4]	20,8 [16,4; 24,5]	16,8 [14,2; 20,6]	<0,001

Эзоҳ: p – аҳамияти омории фарқияти нишондиҳандаҳои байниҳама нуқтаҳои назоратӣ (рӯзҳои таҳқиқот); критерияҳои ANOVA Фридман.

Дар маҷмуъ натиҷаҳо, ки мо ҳангоми таҳлили муқоисавӣ ва баҳодиҳӣ ба таъсири табобати фаъоли зиддиилтиҳобӣ бо истифодаи МТ дар шаклҳои гуногуни доругӣ ва ЭТС барои нигоҳ доштани ситокинҳои зидди илтиҳобӣ (ОНО-а, ИЛ-6) ва параметрҳои иммунитетии гуморалӣ ва ҳуҷайравӣ (CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG) бо маълумотҳои муаллифони дигар мувофиқат мекунад [Четина Е.В. ва диг., 2019; Мазуров В.И. ва диг., 2022; Насонов Е.Л. ва диг., 2020-2023; Hazlewood G.S. et al., 2019; Romno V.C. et al., 2020] ва аз он гувоҳӣ медиҳад, ки тағйиротҳои нисбатан муҳимтари мусбат ва сахҳи омории (p<0,01-0,001) нишондиҳандаҳои омӯхташавандаи иммунологӣ дар беморони истеъмолкунандаи МТЖ дар шакли монотерапия ва ё якҷоя шудани ЭТС ба назар мерасад.

Ҷадвали 3.-. Сатҳи ибтидоӣ ва динамикаи нишондиҳандаҳои сатҳи ситокинҳои (ОНО-а ва ИЛ-6), иммунитетӣ ҳуҷайравӣ ва гуморалӣ дар беморони дорои АР-и тӯлонӣ гурӯҳи I (Ме 25q;75q, n=39)

Нишондиҳанда	Ибтидоӣ	Баъди 6 моҳ	Баъди 12моҳ	p
ОНО-α, пг/мл	5,8 [4,4; 6,6]	4,6 [3,2; 5,6]	2,4 [2,0; 3,2]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	6,8 [5,8; 7,4]	4,2 [3,4; 5,2]	2,4 [2,0; 2,8]	<0,001
CD4+, %	254,0[238,0; 260,0]	226,0[218,0;232,0]	204,0[188,0; 218,0]	<0,001
CD8+, %	168,0[145,0; 178,0]	140,0[128,0; 156,0]	122,5[114,0;132,0]	<0,001
Ig A, мг/%	1536,8[1490;1548]	1472,6 [1450;1495]	1412,5[1370;1420]	<0,001
Ig M, мг/%	48,4 [34,6; 58,4]	34,6 [26,2; 40,8]	30,6 [20,4; 36,2]	<0,001
Ig G, мг/%	30,8 [22,5; 40,6]	22,8 [18,5; 30,4]	16,5 [14,6; 24,2]	<0,001

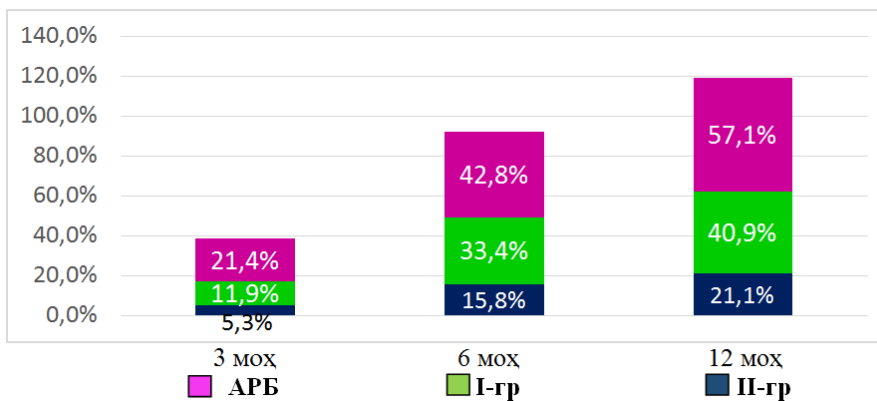
Эзоҳ: p – фарқияти аз ҷиҳати омӯри муҳимми нишондиҳандаҳои байни нуктаҳои назоратшаванда (санаи таҳқиқот); ANOVA Фридман.

Ҳангоми баҳодихӣ ба фаъолнокии АР ва самаранокии табобати гузаронидашуда, дар баробари шохисҳои маъмулии фаъолнокии беморӣ - DAS28, SDAI ва ФНИ (фаъолнокии нишондиҳандаи илтиҳобӣ), меъёрҳои АCR, низ истифодаи васеи умумичаҳониро касб кардаанд, ки ҳамчун 20/50/70% беҳтар шудани ҳолати бемор баҳогузори шудаанд [Насонов Е.Л. ва диг., 2019; Мазуров В.И. 2021]. Дар беморони таҳқиқшуда дар ҳама марҳилаҳои таҳқиқот ҷавоб ба табобат ҳангоми меъёрҳои АCR 20/50/70% устувор дар беморони дорои АР барвақт нисбатан босуръаттар ва муҳимтар буд, назар ба беморони гурӯҳҳои II ва III мувофиқи ҳамин параметрҳо (расми 2).

Ҳангоми баҳодихӣ ба фаъолнокии АР ва самаранокии табобати гузаронидашуда, дар баробари шохисҳои маъмулии фаъолнокии беморӣ - DAS28, SDAI ва ФНИ (фаъолнокии нишондиҳандаи илтиҳобӣ), меъёрҳои АCR, низ истифодаи васеи умумичаҳониро касб кардаанд, ки ҳамчун 20/50/70% беҳтар шудани ҳолати бемор баҳогузори шудаанд [Насонов Е.Л. ва диг., 2019; Мазуров В.И. 2021]. Дар беморони таҳқиқшуда дар ҳама марҳалаҳои таҳқиқот ҷавоб ба табобат ҳангоми меъёрҳои АCR 20/50/70% устувор дар беморони дорои АР барвақт нисбатан босуръаттар ва муҳимтар буд, назар ба беморони гурӯҳҳои II ва III мувофиқи ҳамин параметрҳо (расми 2).

Ҳамин гуна натиҷаҳо қаблан дар пажӯҳишҳои дигар муҳаққиқон низ нишон дода шудааст [Бекмуродзода С.Б., 2019; Мартынова А.В ва диг., 2022; Рыбакова В.В. ва диг., 2022; Jacobs J.W. et al., 2021].

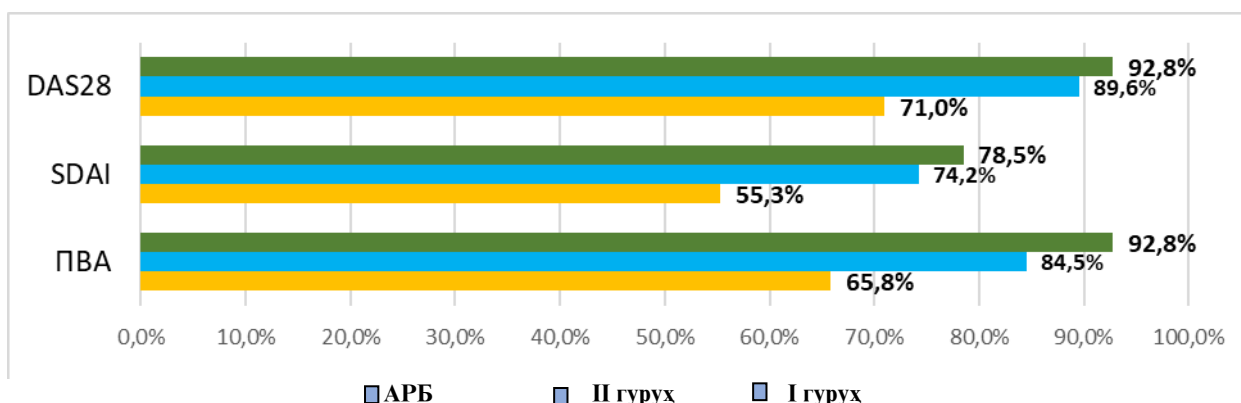
Натиҷаҳои ба даст овардаи мо ва маълумотҳои сарчашмаҳои илмӣ [Четина Е.В. ва диг. 2019; Авдеева А.С. ва диг., 2022; Насонов Е.Л. ва диг., 2019-22; Schiff M.H. et al., 2020; Catrina A.J. et al., 2021] аз он гувоҳӣ медиҳанд, ки МТ дар баробари фаъолнокии хоси зиддиилтиҳобӣ доштан, самаранокии нисбатан назарраси иммуносупрессивиро махсусан ҳангоми истифодаи шакли парентералии препарат низ (МТЖ) нишон медиҳад.



Расми 2.-. Натиҷаҳои ниҳии самарнокии табобати фаъоли зиддиилтиҳобӣ мувофиқи меъёрҳои ACR 70% дар беморони дорои РА-и барвақт ва тӯлонӣ гурӯҳҳои I ва II

Натиҷаҳои умумие, ки мо ҳангоми таҳлил ва баҳодиҳӣ ба фаъолнокии умумии AP дар беморони дорои AP-и барвақт ва тӯлонӣ гурӯҳҳои I ва II мувофиқи шохиси DAS28, SDAI ва НФИ дар лаҳзаи анҷом додани таҳқиқот (баъди 12 моҳ) дар заминаи табобати фаъоли навзоратшавандаи зиддиилтиҳобӣ ба даст овардаем, дар расми 3 пешниҳод карда шудаанд.

То сар шудани табобати фаъоли навзоратшавандаи зиддиилтиҳобӣ нишондоди шохисҳои DAS28, SDAI ва НФИ дар беморони ҳам дорои AP-и барвақт ва ҳам тӯлонии гурӯҳҳои I ва II, ба ҳолати миёна/баланд мувофиқат мекарданд. Дар заминаи гузаронидани табобати фаъоли назоратшаванда дар маҷмуъ дар ҳамаи гурӯҳҳо сар карда, аз моҳи 3-юм и табобати фаъол пастишавии прогрессивӣ ва аз ҷиҳати омӯри саҳеҳи ($p < 0,05$) фаъолнокии AP аз рӯйи ҳамаи шохисҳо (расми 3.-) ба назар мерасад. Миқдори умумии ба даст овардани ҳолати ФПБ/ремиссия дар ҳама марҳалаҳо ба таври интизорӣ дар беморони дорои AP-и барвақт баланд ва бадтаврин дар AP-и тӯлонии гурӯҳи II буд.

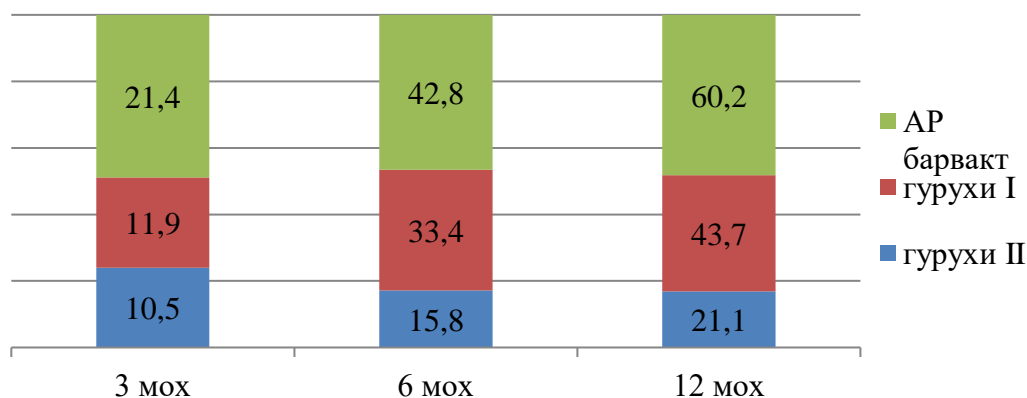


Расми 3.-. Нишондоди шохисҳои DAS28, SDAI ва ФНИ дар беморони дорои AP-и барвақт ва тӯлонӣ гурӯҳҳои I ва II дар лаҳзаи анҷом додани таҳқиқот – баъди 12 моҳи саршавии табобати фаъоли зиддиилтиҳобӣ.

Маълумотҳои мушобех дар таҳқиқотҳои донишмандони дигар ба даст оварда шуд [Мазуров В.И. ва диг., 2022; Мартынова А.В. ва диг., 2022; Махмудов Х.Р. ва диг., 2023; Rasch I.A. et al., 2019; Jacobs J.W. et al., 2021; Eugen F. et

al., 2023]. Дар лаҳзаи анҷом додани таҳқиқот (расми 3.-) қонунмандии қаблан муайянкардашуда дар динамикаи шохисҳои муосири фаъолнокии АР, ҳам дар таҳқиқоти мо ва ҳам дар таҳқиқоти муҳаққиқони дигар [Борисова М.А. ва диг., 2018; Махмудов Х.Р. ва диг., 2023; Nam J.I. et al., 2019; Hazlewood G.S. et al., 2019; Eugen F. et al., 2023], боз ҳам хусусияти равшантарро касб кард ва миқдори беморон дар гурӯҳи III, ки ҳолати миёна/баланди фаъолнокии АР-ро мувофиқи шохисҳои DAS28-COЭ ба таври боэътимод нигоҳ медоштанд, 38,2%-ро ташкил дод, мутаносибан дар муқобили 14,7 ва 24,9% дар беморони гурӯҳҳои I ва II.

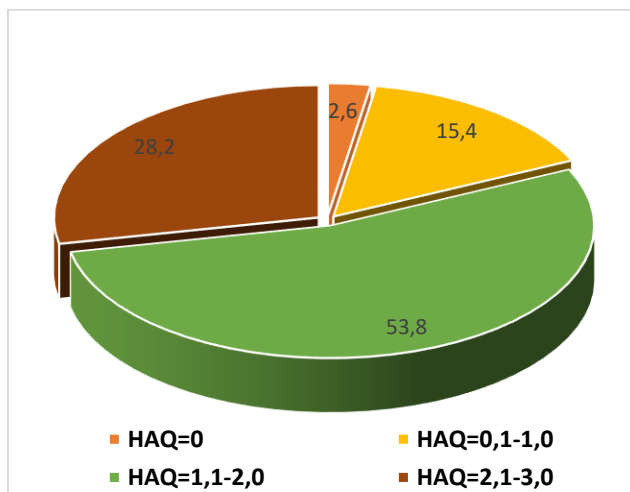
Нишондиҳандаи асосӣ, ки имконият медиҳад муайян кунем, ки истифодаи МТ дар шаклҳои гуногуни доруворӣ дар якҷоягӣ бо ЭТС назар ба истифодаи пероралии МТ дар якҷоягӣ бо плаквенил нисбатан самараноктар аст, дар таҳқиқоти мо ва ҳам дар пажӯҳишҳои дигар муҳаққиқон фоизи беморон дар ҳар як гурӯҳ буд, ки дар 12 моҳи таъобат ҳолати ремиссияи клиникӣ мувофиқи шохиси DAS28 ба даст оварда шудааст [Авдеева А.С. ва диг., 2021; Каратеев А.Е. ва диг., 2022; Мартынова А.В. ва диг., 2022; Henaux S. et al., 2018; Eugen F. et al., 2023]. Маълумотҳои дар расми 3.- овардашуда нишон медиҳанд, ки дар 3 моҳи таъобат миқдори бештари ремиссияҳо дар байни беморони дорои АР-и барвақт – 21,4%, камтарин – дар байни беморони дорои АР-и тӯлони гурӯҳи II – 10,5% буд. Дар лаҳзаи анҷом додани таҳқиқот (баъди 12 моҳ) тамоюли зикршуда нигоҳ дошта шудааст: бештар аз ҳама ремиссия дар гурӯҳи МТЖ (60,2%) ва МТ (31,6%) дар якҷоягӣ бо этанерсепт (гурӯҳи муоинаи комил), камтар – дар байни беморони гурӯҳи муоинаи анъанавӣ (21,1%) (расми 4.-) ба мушоҳида расид



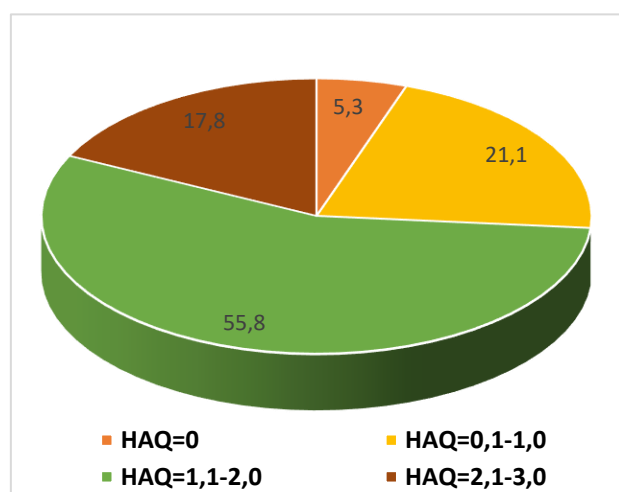
Расми 4.-. Миқдори ремиссияҳо мувофиқи шохиси DAS28 (%) дар динамика (баъди 3, 6 ва 12 моҳ) дар беморони дорои АР-и фаъоли тӯлони дар заминаи таъобати фаъоли назоратшавандаи зиддиинтeҳобӣ дар доираи стратегияи T2T.

Дар марҳалаи хотимавии таҳқиқоти мазкур дар назди мо ва дар назди худ вазифаи омӯзиши комплексӣ ва баҳодихӣ ба ҳолати параметрҳои PRO дар байни беморони дорои АР-и тӯлони гурӯҳи I ва II дар заминаи таъобати фаъоли назоратшавандаро гузоштаем. Ҳангоми таҳлил кардани статуси функционалии беморони дорои АР-и тӯлони гурӯҳи I ва II бо ёрии шохиси HAQ мо низ ба монанди дигар муҳаққиқон [Полищук Е.Ю. ва диг., 2021; Каратеев А.Е. ва диг., 2022; Sharma J. et al., 2018; Köhler В.М. et al. 2019; Fautrel В. et al., 2020]. зиёдшавии саҳеҳи онро ҳам дар байни беморони гурӯҳи I ($2,2 \pm 0,8$; $p < 0,01$), ҳам

дар байни беморони гурӯҳи II ($1,6 \pm 0,6$; $p < 0,01$) муайян кардем, ки ин аз ихтилолҳои ба қадри кофӣ назарраси функционалӣ дар байни беморони дорои АР-и фаъоли тӯлонӣ дарак медиҳад. Ҳангоми таҳлили нисбатан муфассалтари хусусиятҳои ихтилолҳои функционалӣ дар байни беморони дорои АР-и тӯлонӣ гурӯҳи I ва II тибқи шохиси НАQ натиҷаҳои зерин ба даст оварда шуданд (расмҳои 5.- ва 6.-):



Расми 5-. Хусусиятҳои ихтилолҳои функционалӣ дар беморони дорои АР-и тӯлонӣ гурӯҳи I мувофиқи шохиси НАQ.

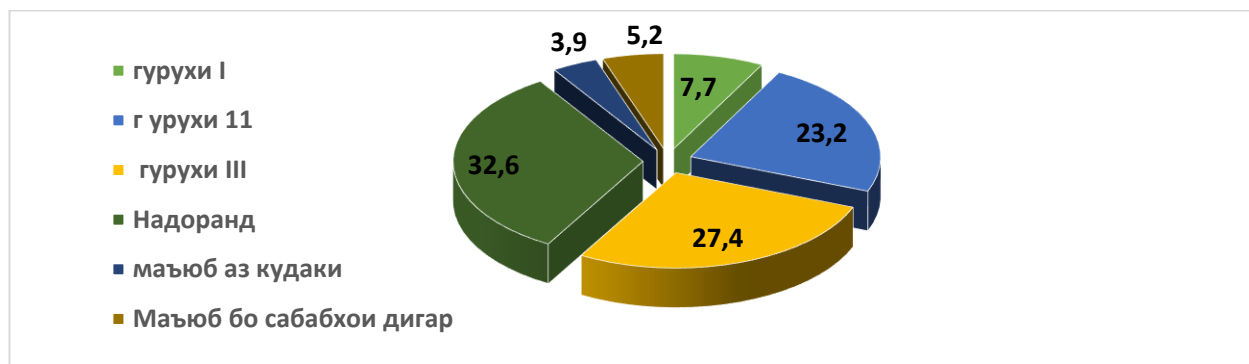


Расми 6-. Хусусиятҳои ихтилолҳои функционалӣ дар беморони дорои АР-и тӯлонӣ гурӯҳи II мувофиқи шохиси НАQ.

а) Набудани мушкилӣ дар иҷро намудани функсияҳои ҳаррӯза (НАQ = 0) – мутаносибан дар 2,6 ва 5,3% беморон; б) мушкилии камтарин дар иҷро намудани функсияҳои ҳаррӯза (НАQ = 0, -1,0) – мутаносибан дар 15,4 ва 1,1% беморон; в) мушкилии миёна дар иҷро намудани функсияҳои ҳаррӯза (НАQ = 1,0 – 2,0) – мутаносибан дар 53,8 ва 55,8% беморон; г) мушкилии чиддӣ дар иҷро намудани функсияҳои ҳаррӯза, ҳамчунин ҳангоми худхизматрасонӣ (НАQ = 2,1-3,0) –ро мутаносибан 28,2 ва 17,8% беморон доштанд. Ҳамин гуна маълумот қаблан дар таҳқиқотҳои муаллифони дигар низ нишон дода шудааст [Мазуров В.И. ва диг., 2021; Каратеев А.Е., 2022; Олюнин Ю.А., 2022].

Дар беморони таҳқиқшудаи дорои АР-и тӯлонӣ, ки дорои «анамнези ревматоидии» ба қадри кофӣ тӯлонӣ доштанд (ба ҳисоби миёна 5 сол) бо мақсади муайян кардани вучуд доштан ё надоштани маъюбӣ маълумотҳои пурсиши беморон ва ҳуҷҷатҳои тиббӣ таҳлил карда шуданд (расми 7.-).

Дар маҷмуъ маълумотҳои дар расми 6.- овардашуда бо маълумотҳои муаллифони дигар мувофиқат мекунанд [Ермакова Ю.А. ва диг., 2020; Кожевникова П.О. ва диг., 2021; Полищук Е.Ю. ва диг., 2022; Насонов Е.Л. ва диг., 2023; McInnes I.V. et al., 2019; Smolen J.S. et al., 2018-2020] ва аз оқибатҳои ниҳоят баланди номатлуби функционалӣ доштани бештари беморони дорои РА-и тӯлонӣ дарак медиҳад, ки муддати тӯлонӣ дар шакли анъанавӣ таъбабат мегирифтаанд, бештари онҳо баъди 10 соли саршавии АР қобилияти кориашонро аз даст додаанд, аз ҷиҳати функционалӣ номукамал шудаанд ва дар ниҳояти кор гурӯҳҳои гуногуни маъюбӣ гирифтаанд.



Расми 7.-. Миқдори беморони дорои АР тӯлонӣ (n=77; в %), ки маъюбӣ доранд.

Дар протсессии таҳлил ва баҳогузорӣ ба СХ –и беморони дорои АР-и фаъоли тӯлонӣ гурӯҳҳои I ва II бо ёрии пурсишномаи RAQoL инҳо муайян карда шудаанд: а) балли миёна мувофиқи пурсишномаи RAQoL дар беморони гурӯҳи I - $24,3 \pm 1,8$ (аз 6 то 30 балл; $p < 0,01$), дар беморони гурӯҳи II - $22,5 \pm 1,6$ (аз 3 то 30 балл; $p < 0,01$) –ро ташкил доданд. Маълумотҳои пешниҳод кардашуда бо маълумотҳои муаллифони дигар мувофиқат мекунад [Амирджанова В.Н. ва диг., 2019; Наумов А.В. ва диг., 2021; Мазуров В.И. ва диг., 2022; Van Tuyl L.H. et al., 2019; Smith J.T. et al., 2020] ва дар маҷмӯъ аз хеле бад шудани СХ-и беморони дорои АР-и фаъоли тӯлонӣ (асосан дар беморони гурӯҳи I). Дар натиҷаи ҷустуҷӯи фаъоли омилҳои, ки бо бад шудани СХ дар беморони дорои РА-и фаъоли тӯлонӣ вобаста мебошанд, мо низ мисли муаллифони дигар [Воробьева Л.Д. ва диг., 2019; Насонов Е.Л. ва диг., 2021; Гриднева Г.И., 2022; Rujan J. et al., 2019; Radner H. et al., 2020] омилҳои зеринро мушаххас кардем: фаъолнокии беморӣ, ҷинси зан, пайваستا мавҷуд будани синдроми музмини дард, сатҳи баланди изтироб, мавҷуд будани зухуроти вистсералии бемориҳо ва аз даст додани қобилияти қорӣ.

Ҷадвали 3-. Таҳлили умумӣ ва баҳогузори сатҳи изтироб мувофиқи шкалаи Тейлор беморони дорои АР-и тӯлонӣ гурӯҳҳои I ва II.

Сатҳи изтироб мувофиқи шкалаи Тейлор, балл	Гурӯҳи I (n=39)	Гурӯҳи II (n=38)
Паст (0 – 5)	-	-
Миёна бо майл доштан ба пастшавӣ (5 - 15)	6 (15,4)	7 (18,4)
Миёна бо майл доштан ба баландшавӣ (15 - 25)	11 (28,2)	12 (31,6)
Баланд (25 - 40)	17 (43,5)	16 (40,9)
Хеле баланд (40 - 50)	5 (12,8)	3 (7,9)

Натиҷаҳои ниҳой, ки мо дар протсессии таҳлили умумӣ ва баҳогузори муқоисавии изтироб мувофиқи шкалаи Тейлор беморони дорои РА-и фаъоли тӯлонӣ гурӯҳҳои I ва II (ҷадвали 3.-) ба даст овардем, бо маълумотҳои муаллифони дигар мувофиқат мекунад [Шавловская О.А. ва диг., 2021; Каратеев А.Е. ва диг., 2022; Лисицына Т.А. ва диг., 2023; Smith J. et al., 2019; Lee K.E. et al., 2019; Ogdie M.E. et al., 2020] ва аз он дарак медиҳанд, ки аз як тараф, баланд шудани сатҳи изтироб ҳамсафари паҳншудатарини коморбидӣ дар беморони дорои «анамнези ревматоидӣ» мебошад, аз тарафи дигар, - сатҳи баланди изтироб хусусияти хос ва фарқкунандаи беморони дорои АР-и тӯлонӣ мебошад.

Дар марҳалаи хотимаӣ мо динамикаи параметрҳои PRO –ро дар беморони дорои РА-и фаъоли тӯлонӣ гурӯҳҳои I ва II дар заминаи таъобати фаъоли

назоратшаванда бо истифода аз МТЖ ва ЭТС (гурӯҳи муоинаи комил – гурӯҳи I) ва табобат бо усули анъанавӣ бо истифода аз МТ пероральӣ ва плаквенил (гурӯҳи муоинаи анъанавӣ – гурӯҳи II) ҳаматарафа омӯхтем ва баҳогузорӣ намудем (ҷадвалҳои 4.- ва 5.-).

Ҷадвали 4.-. Динамикаи параметрҳои омӯхташавандаи PRO дар беморони гурӯҳи I – гурӯҳи муоинаи комил (n=39)

Нишондиҳанда	Ибтидоӣ	Баъди 6 моҳ	Баъди 12 моҳ	P
HAQ, балл	2,2±0,8	1,3±0,5	0,8±0,3	P<0,01
RAQoL, балл	24,3±1,8	13,4±1,3	9,6±0,8	P<0,001
Сатҳи изтироб, балл	32,4±2,7	21,6±1,8	10,2±0,7	P<0,001
ШВ AP, балл	8,6±0,8	5,2±0,4	2,2±0,2	P<0,01

Аз маълумотҳои дар ҷадвалҳои 4.- ва 5.- овардашуда бармеояд, ки тағйиротҳои мусбати ҳамаи параметрҳои омӯхташавандаи PRO, ки фаъолнокии функционалиро, СХ, сатҳи изтиробро дар беморони дорои AP-и фаъоли тӯлонӣ инъикос мекунанд ва вазнинии умумии беморӣ дар ҳамаи марҳалаҳои таҳқиқот дар беморони гурӯҳи I возеҳтар буд (гурӯҳи муоинаи комил).

Ҷадвали 5.-. Динамикаи параметрҳои омӯхташавандаи PRO дар беморони гурӯҳи II – гурӯҳи муоинаи анъанавӣ (n=38)

Нишондиҳанда	Ибтидоӣ	Баъди 6 моҳ	Баъди 12 моҳ	P
HAQ, балл	1,6±0,9	1,4±0,5	1,1±0,4	P<0,05
RAQoL, балл	22,5±1,7	16,5±1,3	12,4±0,8	P<0,01
Сатҳи изтироб, балл	28,7±2,3	21,4±1,6	16,5±1,3	P<0,01
ШВ PA, балл	7,2±0,6	5,4±0,4	4,2±0,3	P<0,05

Ҳамин тартиб, натиҷаҳои ниҳойӣ, ки мо дар протсессии таҳлили комплексӣ ва баҳогузорӣ ба самаранокии таъсири табобати фаъоли назоратшавандаи ки дар заминаи принсипҳои стратегияи T2T барои параметрҳои PRO ба даст овардаем, бо маълумотҳои дигар адабиётҳои илмӣ мувофиқат мекунанд [Каратеев А.Е. ва диг., 2019-2022; Насонов Е.Л. ва диг., 2020-20213; Лисицына Т.А. ва диг., 2023; Smith J. et al., 2019; Lee K.E. et al., 2019; Combe et al., 2020] ва ҷиҳатҳои зеринро нишон медиҳанд: а) дар бораи хеле баланд будани оқибати нохуби функционалӣ дар бештари беморони дорои AP- тӯлонӣ, ки муддати тӯлонӣ табобатро бо усули анъанавӣ гирифтаанд; б) хеле бад шудани СХ ва баланд шудани изтироб хусусияти хос ва фарқкунандаи беморони дорои AP-и фаъоли тӯлонӣ ҳастанд; в) ба даст овардани ҳадафи ниҳойии стратегияи T2T – ҳолати ремиссияи клиникӣ ва ё ФАБ (махсусан ремиссия) дар беморони дорои AP-и фаъоли тӯлонӣ аз ҷиҳати функционалӣ ба таври мусбат модификация мешавад – ҳолати психозмотсионалӣ ва СХ беморони дорои «анамнези ревматоидӣ»-и тӯлонӣ.

Хулосаҳо

1. Ташҳиси AP дар марҳалаи саршавии пайдо шудани беморӣ, ки дар баробари пойбанд будани беморон ба табобати ПБЗИ яке аз принсипҳои калидии стратегияи «Treat to Target» - «Табобат то расидан ба ҳадаф» ба ҳисоб мера-

- вад, то имрӯз вазифаи душворҳал буда, равиши комплексиро тақозо мекунад. Дар верификатсияи ташхиси АР-и барвақт, дар баробари аҳамияти рейтингии баланд ба протсессии патологӣ чалб шудани миқдори зиёди буғумҳо (аз 4 то 10) адад ва мусбат будани беморон ба АССП (дар доираи меъёрҳои таснифии ACR/EULAR, с.2010), арзиши баланди иловагии ташхисӣ таҳлили комили маълумотҳои анамнезӣ, мусбат будани тести «фишурдагии кундаланг» ва натиҷаҳои АСГ буғумҳоро нишон медиҳанд. Нишон дода шудааст, ки тамоюли паст ба табобати ПБЗИ яке аз хусусиятҳои хоси беморони гирифтори АР тӯлонӣ то лаҳзаи дохил кардани онҳо ба таҳқиқоти мазкур аст [2-М, 3-М, 4-М, 10-М, 11-М].
2. Истифодаи тӯлонии (солонаи) МТ/МТЖ ва аз рӯи нишондод якҷоя бо ЭТС дар режими интенсивӣ ва дар шароити назорати чиддӣ дар доираи стратегияи Т2Т дар беморони гирифтори АР –и тӯлонӣ (гурӯҳи муоинаи комил) инҳо намоиш дода мешаванд: а) пастшавии аз ҷиҳати омӯрӣ хеле боэътимоди ($p < 0,001$) сатҳи ҳам параметрҳои клиникӣ-лабораторӣ, ҳам иммунологии фаъолнокии беморӣ; б) дар ин маврид ҳам МТЖ, ҳам ЭТС, дар баробари назаррас будани фаъолнокии иммуносупрессивӣ ва ё иммуномодулятсионӣ (ба таври эътимоднок паст шудани консентратсияи ОНОа ва ИЛ-6 ва иммуноглобулинҳо) самаранокии ҳуди зиддиинтeхобиро нишон медиҳанд; в) сатҳи баланди ҳолати индуксияи ФПБ/ремиссия баъд аз 12 моҳи табобат мутаносибан 24,9 ва 53,6% ва мутаносибан 35,9 ва 38,6% (дар муқобили мутаносибан 39,5 ва 15,8% беморони гурӯҳи муоинаи анъанавӣ) [5-М, 6-М, 7-М, 8-М, 14-М, 15-М, 17-М].
 3. Басомади ба даст овардани ремиссияи устувор («Sustained»), таъсири кулминатсионии стратегияи Т2Т дар беморони гирифтори АР –и барвақт ва тӯлонӣ (гурӯҳи муоинаи комил) мутаносибан то 39,2 ва 33,3% (дар муқобили 15,8% дар гурӯҳи муоинаи анъанавӣ) мерасад. Предикторҳои ҳолати индуксияи ҳолати ремиссияи устувор ва ё муттасил («sustained») ба ҳисоб мераванд: а) таъйин кардани МТЖ бо эскалатсияи босуръати дозаи препарат дар ҳудуди «тирезаи имкониятҳо»; б) истифодаи омехтаи МТЖ ва ЭТС (аз моҳи 3-юми табобат сар карда); в) барвақт (аз моҳи 3-юми табобат сар карда) ва регрессии пешравандаи консентратсияи ОНОа, ИЛ-6, ОХ ва АССП дар заминаи табобати фаъол/агрессивӣ; г) сатҳи қаноатбахши тамоюли беморон ба табобат [1-М, 8-М, 16-М, 17-М].
 4. Ба қадри кофӣ возеҳу равшан бад шудани нишондиҳандаҳои «ҳолати саломатӣ ба андешаи бемор» - «patient-reported outcome – PRO»: ҳолати функционалӣ ва СХ-и беморон, сатҳи изтироб ва доимо вучуд доштани синдроми музмини дард хусусиятҳои хос ва фарқкунандаи беморони дорои АР-и фаъоли тӯлонӣ ҳастанд. Механизмҳои сабабӣ- патогенетикӣ, ки ба вайроншавии фаъолнокии функционалӣ ва бад шудани СХ-и беморон, баланд шудани сатҳи изтироб, индуксияи синдроми музмини дард ҳангоми АР-и тӯлонӣ оварда мерасонанд, мураккаб ва серомил буда, ҳам байни худ ва ҳам бо хусусиятҳои асосии инъикоскунандаи фаъолнокӣ ва вазнинии АР алоқаманд ҳастанд, ин имконият медиҳад, ки генези параметрҳои ҷудоғонаи PRO ва АР ҳамчун протсессии ягона, вале серомил- «коморбидӣ» баррасӣ карда шавад [4-М, 12-М, 13-М].
 5. Ба даст овардани мақсади ниҳонии стратегияи Т2Т – ҳолати ремиссияи клиникӣ ва ё ФПБ (махсусан ремиссияи устувор «Sustained») дар беморони

дорои АР-и фаъоли тӯлонӣ ба таври радикалӣ ҳолати функционалӣ – психомотсионалӣ ва СҲ-и беморони дорои «анамнези ревматоидӣ»-ро мусбат тағйир медиҳад ва тақрибан мавҷуд будани синдроми музмини дардро баргараф месозад ва талаботи беморонро ба ПНЗИ ба ҳадди минимум мерасонад [4-М, 7-М, 9-М, 13-М, 16-М].

Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои таҳқиқот

1. Истифодаи васеи меъёрҳо ва шохисҳои муосири байналмилалӣ: ACR/EULAR, с.2010, НФИ, DAS28, SDAI, ACR/EULAR, с. 2011. дар фаъолияти амалии ревматологҳо иттилоотнокии олиро дар ташҳиси барвақти АР (ҳангоми < 6 моҳ будани давомнокии «анамнези ревматидӣ»), мониторинги доимии беморӣ, самаранокии табобати гузаронидашуда ва верификатсияи ҳолати ремиссияи клиникӣ нишон медиҳад, ки ин зарурати дар фаъолияти амалии табибон-ревматологҳо ба таври васеъ татбиқ намудани онҳоро ба вучуд меорад.
2. Самаранокии баланд ва профили қаноатбахши таҳаммулпазирӣ/ бехатарӣ ва дастрасии МТЖ ва ЭТС беморони дорои АР-и фаъоли барвақт ва тӯлонӣ бо дозаи муносиби шабонарӯзӣ дар доираи стратегияи муосири фармакотерапевтии беморӣ – стратегияи Т2Т зарурати истифодаи васеи онҳоро дар фаъолияти амалии табибон-ревматологҳо талаб мекунад
3. Истифодаи амалии версияи русии чунин воситаҳои байналмилалӣ: а) шкалаи Станфордии баҳдиҳӣ ба саломатӣ - HAQ); б) пурсишномаи RAQoL ва SF-36 (версияи мухтасар; в) тести Тейлор; г) шохиси вазнинии АР; д) ВАШ бо мақсади баҳодиҳии объективӣ ва миқдорӣ хусусиятҳо ва дараҷаҳои ихтилолҳои функционалӣ дар ҳаёти ҳамарӯза, СҲ, сатҳи изтироб, баҳогузориҳои комплекси вазнинии ҳолат ва шиддатнокии синдроми музмини дард дар беморони дорои АР самаранокии баланд нишон медиҳанд, ки ин истифодаи васеи амалии онҳоро тақозо мекунад.
4. Параметрҳои PRO: ҳолати функционалӣ ва СҲ-и беморон, сатҳи изтироб ва дараҷаи шиддатнокии синдроми музмини дард, дар баробари воситаҳои маъмулии баҳодиҳии самаранокии табобати гузаронидашуда дар беморони дорои АР, меъёрҳои иловагии баҳодиҳӣ ба самаранокии чорабиниҳои табобатӣ ба ҳисоб мераванд.

Рӯйхати адабиёт ва интишорот аз рӯи мавзӯи диссертатсия

- 1-М. Маджонова М.М. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанной на принципах стратегии "Treat to target" / С.Б.Бекмуродзода, Ё.У.Саидов, К.О.Шарифов, // «Вестник Авиценны». – 2019. - Том 21 (№3).- С. 426-431.
- 2-М. Маджонова М.М. Анализ и рейтинговая оценка информативности классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г. в ранней диагностики ревматоидного артрита / К.О. Шарифов, Ф.М. Хомидов, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов // «Вестник Авиценны». – 2017. - Том 19 (№4).- С. 501-505.

Мақола ва фишурдаҳо дар маҷмуаҳои конференсияҳо

3-М. Маджонова М.М. Оценка эффективности применения классификационных критериев ревматоидного артрита – ACR/EULAR, 2010г. и индекса SDAI в реальной клинической практике / С.М. Хасанзода, О.Д. Охонова // Материалы международной научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». - Душанбе. – 2019.- С.219-220.

4-М. Маджонова М.М. Изучение и оценка приверженности больных РА в сочетании с ИБС к лечению БПВП /С.М. Хасанзода, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов. // Журнал «Научно-практическая ревматология». - 2021. - №59 (4, приложение). – С.510.

5-М. Маджонова М.М. Динамика клинико-иммунологических параметров активности раннего ревматоидного артрита на фоне введения подкожной формы метотрексата / Х.Р. Махмудов, Ё.У. Саидов // Научно-практическая ревматология. 2021 (приложение). - №59 (4). – С. 508-509.

6-М. Маджонова М.М. Оценка эффективности применения метотрексата в интенсивном режиме у больных ранним ревматоидным артритом / С.Б. Бекмуродзода, К.О.Шарифов, Ё.У.Саидов // Материалы Конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств. - Душанбе. - 2019. -С.119.

7-М. Маджонова М.М. Анализ и оценка эффективности применения подкожной формы метотрексата в интенсивном режиме у больных активным ранним ревматоидным артритом в рамках стратегии "Тreat to target" / С.Б.Бекмуродзода, К.О. Шарифов // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».- Душанбе.-2019.-С.21.

8-М. Маджонова М.М. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанной на принципах стратегии "Лечение до достижения цели" / С.Б.Бекмуродзода, Ё.У.Саидов, К.О. Шарифов // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».- Душанбе.-2019.-С.117.

9-М. Маджонова М.М. Применение современных международных индексов активности ревматоидного артрита (DAS28, SDAI, CDAI) в оценке эффективности активной контролируемой терапии заболевания, основанной на принципах стратегии T2T в реальной клинической практике / Х.Р. Махмудов, Ё.У. Саидов // Материалы международной научно-практической конференции (68-ой годичной), посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». - Душанбе. -2020.- С.140-141.

10-М. Маджонова М.М. Комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом до начала активной контролируемой противовоспалительной терапии / С.М. Хасанзода, О.Д. Охонова // Материалы XV международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов. – Душанбе. – 2020. – С. 95.

11-М. Маджонова М.М. Состояние комплаентности больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца к лечению базисными противовоспалительными препаратами / С.М. Хасанзода, О.Д. Охонова // Материалы юбилейной (70-ой) научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни

Сино» «Современная медицина: традиции и инновации» с международным участием. – Душанбе. – 2022. – 280-281.

12-М. Маджонова М.М. Результаты активного поиска и спектрального анализа висцеральных проявлений ревматоидного артрита / М.М. Талабова // Материалы XIVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов, ГОУ ТГМУ им.Абули ибни Сино «Наука и инновация в медицине-2023» с международным участием- Душанбе-2023.-С.75.

13-М. Маджонова М.М. Комплексная оценка функционального состояния, качество жизни и уровня тревожности у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом / Х.Р. Махмудзода // Материалы Материалы XIVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов, ГОУ ТГМУ им.Абули ибни Сино «Наука и инновация в медицине-2023» с международным участием-Душанбе-2023.-С.76.

14-М. Маджонова М.М. Оценка эффективности применения различных лекарственных форм метотрексата в терапии больных ревматоидным артритом / А.Б. Акрамов, М.Ф. Насриева // Материалы XVI международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».- Душанбе.-2021.-С. 428-429.

15-М. Маджонова М.М. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения различных лекарственных форм метотрексата в терапии больных ревматоидный артритом в свете имплементации основных принципов стратегии Т2Т в реальной клинической практике / Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, Д.А. Халилова // Научно-практическая ревматология (приложения). – 2020. - №58 (5). – С. 607.

16-М. Маджонова М.М. Оценка эффективности активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии «Тreat to target» у больных ранним ревматоидным артритом / С.Б. Бекмуродзода, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, Р.Н. Зубайдов // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе. – 2019. – С. 119-120.

17-М. Маджонова М.И. Комплексная оценка эффективности применения метотрексата и этанерцепта у пациентов с активным ревматоидным артритом в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии Т2Т / Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, М.М. Талабова, О.Д. Охонова // II Всероссийский Конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутоиммунное воспаление в ревматологии». – Научно-практическая ревматология (приложение). – 2022. - №60 (5). – С. 22

Рӯйхати ихтисораҳо

ACR	Коллегияи америкоии ревматологҳо
CD	антигенҳои хучайравии тафриқавӣ
CDAI	(clinical disease activity index) – шохиси омехтаи фаъолнокии АР
DAS28	(disease activity score) - шохиси фаъолнокии АР
EULAR	(European League Against Rheumatism) – Лигаи Аврупоии зиддиревматикӣ
PRO	patient-reported outcome – ҳолати саломатӣ бо андешаи бемор
SDAI	(simplified disease activity index) - шохиси омехтаи фаъолнокии АР
T2T	(Treat to target) - Табобат то расида ба ҳадаф
АССП	антитела ба пептиди сиклии ситруллинӣ
ПБЗИ	препаратҳои базисии зиддиилтиҳобӣ
ВАШ	шкалаи визуалии шабех
ПБГИ	препаратҳои биологии генно-инженерӣ
ГК	глюкокортикоидҳо
ИНП	индикаторҳои пешгӯии номатлуб
ИЛ-6	интерлейкин - 6
СҲ	сифати ҳаёт
МТ	метотрексат
МТЖ	методжект
ФПБ	фаъолнокии пасти беморӣ
ПНЗИ	препаратҳои нестероидии зиддиилтиҳобӣ
НФИ	нишондиҳандаи фаъолнокии илтиҳобӣ
АР	артрити ревматоидӣ
ОР	омили ревматоидӣ
ОДР	оризаҳои дилу рағҳо
ИИД	ихтилоли изтиробӣ-депрессивӣ
ОНО-α	омили некрози омоси алфа
ЭТС	этанерсепт

АННОТАЦИЯ
МАДЖОНОВА МАХВАШ МИРЗОАЛИЕВНА
ИЗУЧЕНИЕ И ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И
«СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПО МНЕНИЮ ПАЦИЕНТА»
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ
АКТИВНОЙ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, методджект, этанерцепт, плаквенил, стратегия T2T, ремиссия, параметры PRO.

Цель: комплексный анализ и сравнительная оценка эффективности применения МТ/МТЖ в сочетании с этанерцептом в интенсивном режиме в рамках стратегии T2T у пациентов с ранним и развернутым РА и эффективное влияние терапии на параметрах PRO.

Методы исследования и использованная аппаратура: на первом этапе исследования у 105 пациентов с активным ранним и развернутым РА были изучены и сравнительно оценены клиничко-иммунологическая эффективность применения современных БПВП (МТ, МТЖ, плаквенил) и по показаниям в сочетании с этанерцептом в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии T2T.

На втором этапе исследования было изучено и оценено влияние активной контролируемой терапии в рамках стратегии T2T на параметрах PRO. С целью объективной оценки полученных результатов применялись современные международные инструменты и индексы: ВАШ, критерии ACR 20/50/70%, ACR/EULAR, 2010-2011 гг., индексы DAS28, SDAI, ПВА, шкалы HAQ, опросник RAQoL, тест Тейлора.

Полученные результаты и их новизна: применение различных лекарственных форм МТ/МТЖ и по показаниям в сочетании с этанерцептом у пациентов с активным ранним и развернутым РА (группы тщательного наблюдения) в интенсивном режиме, основанной на стратегии T2T демонстрирует, с одной стороны, ярко выраженное снижение как общепринятых, так и иммунологических параметров активности заболевания, а с другой, - высокий уровень индукции состояния низкой активности заболевания - НАЗ/ремиссии. Выявлено, что достижение конечной цели стратегии T2T – состояния клинической ремиссии и/или НАЗ (особенно стойкой «Sustained» ремиссии) радикальным образом положительно модифицирует параметры PRO у больных с активным развернутым РА и минимизирует потребности пациентов к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП).

Рекомендации по использованию. Высокая эффективность и удовлетворительный профиль переносимости/доступности применения МТ/МТЖ и этанерцепта и их положительное влияние на параметрах PRO подтверждают положение о том, что данные препараты являются препаратами первого ряда в практической реализации основных принципов стратегии T2T в реальной клинической практике. Постоянный мониторинг и оценка предикторов достижения состояния клинической ремиссии у пациентов с РА на всех этапах терапии БПВП повышает шансы больных достичь конечной цели терапии.

Область применения: внутренние болезни, ревматология, фармакотерапия.

АННОТАТСИЯИ
МАҶОНОВА МАҲВАШ МИРЗОАЛИЕВНА
ОМУҶИШ ВА БАҲОДИҲИ БА ПАРАМЕТРҲОИ ФАЪОЛНОКИИ
ИЛТИҲОБИ ВА «ВАЗЪИ САЛОМАТИ БА АҚИДАИ БЕМОРИ» ДАР
БЕМОРОНИ ГИРИФТОРИ АРТРИТИ РЕВМАТОИДИ ДАР ЗАМИНАИ
ТАБОБАТИ ФАЪОЛИ НАЗОРАТШАВАНДА

Калимаҳои калидӣ: артрити ревматоидӣ, метотрексат, методжект, этанерсепт, плаквенил, стратегияи Т2Т, ремиссия, параметрҳои PRO.

Мақсад: таҳлили комплексӣ ва баҳогузори муқоисавии самаранокии истифодаи кардани МТ/МТЖ дар якҷоягӣ бо этанерсепт дар речаи интенсификацияи доираи стратегияи Т2Т дар беморони дорои АР-и барвақт ва тӯлонӣ ва таъсири самаранокии табобат ба параметрҳои PRO.

Усулҳои таҳқиқ ва истифодаи дастгоҳҳо: дар марҳалаи якум 105 нафар бемори дорои АР-и барвақти фаъол ва тӯлонӣ омӯхта ва самаранокии клиникӣ-иммунологии истифодаи БПЗИ-и муосир (МТ, МТЖ, плаквенил) ва тибқи нишондод дар якҷоягӣ бо этанерсепт дар режими интенсификация, ки дар заминаи принсипҳои стратегияи Т2Т асос ёфтааст, ба таври муқоисавӣ баҳогузорӣ карда шуд.

Дар марҳалаи дуюм таъсири табобати фаъоли назоратшаванда дар доираи стратегияи Т2Т ба параметрҳои PRO омӯхта ва баҳогузорӣ карда шуд. Бо мақсади баҳогузори объективӣ ба натиҷаҳои ба даст овардашуда воқифаҳо ва шохисҳои муосир байналмилалӣ истифода шуданд: ВАШ, критерияҳои ACR 20/50/70%, ACR/EULAR, солҳои 2010-2011, шохиси DAS28, SDAI, ПВА, шкалаҳои HAQ, пурсишномаи RAQoL, тести Тейлор.

Натиҷаҳои ҳосилшуда ва нағзони онҳо: истифодаи шаклҳои гуногуни доруворӣ МТ/МТЖ ва мувофиқи нишондодҳо дар якҷоягӣ бо этанерсепт (ЭТС) дар речаи интенсификацияи доираи стратегияи Т2Т дар беморони дорои АР-и барвақт ва тӯлонӣ (гурӯҳи муоинаи чиддӣ), аз як тараф, пастшавии назарраси ҳам параметрҳои маъмулӣ ва ҳам параметрҳои иммунологии фаъолнокии беморӣ ва аз тарафи дигар, сатҳи баланди индуксияи ҳолати фаъолнокии пасти беморӣ- ФПБ/ремиссияро нишон медиҳанд.

Муайян карда шуд, ки ба даст овардани мақсади ниҳони стратегияи Т2Т – ҳолати ремиссияи клиникӣ ва ё фаъолнокии пасти беморӣ (ФПБ) (махсусан ремиссияи («Sustained») устувор) дар беморони дорои АР –и фаъол ва паҳншуда ба таври радикалӣ параметрҳои PRO –ро дар беморони дорои АР –и фаъол ва тӯлонӣ ба таври мусбат тағйир медиҳад ва талаботи беморонро ба препаратҳои нестероидии зиддиилтиҳобӣ ба ҳадди минимум мерасонад.

Тавсияҳо барои истифодаи амалии натиҷаҳо. Самаранокии баланд ва профили қаноатбахши таҳаммулпазирӣ/ бехатарӣ ва дастрасии МТ/МТЖ ва этанерсепт (ЭТС) ва таъсири мусбати онҳо ба параметрҳои PRO ин нуқтаро тасдиқ мекунад, ки ин препаратҳо препаратҳои қатори якум мебошанд дар татбиқи амалии принсипҳои асосии стратегияи Т2Т дар фаъолияти воқеии амалии клиникӣ. Мониторинги доимӣ ва баҳодиҳӣ ба предикторҳои ба даст овардани ҳолати ремиссияи клиникӣ дар беморони дорои АР дар ҳама марҳалаҳои табобати ПНЗИ имконияти ба ҳадафи ниҳой расидани беморонро баланд мебардорад.

Соҳаи истифода: бемориҳои дарунӣ, ревматология, фармакотерапия.

ANNOTATION
MAJONOVA MAHVASH MIRZOALIEVNA
STUDY AND EVALUATION OF PARAMETERS OF INFLAMMATORY
ACTIVITY AND "PATIENT'S HEALTH STATUS" IN PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS ON THE BACKGROUND OF ACTIVE
CONTROLLED THERAPY

Key words: rheumatoid arthritis, methotrexate, methodject, etanercept, plaquenil, T2T strategy, remission, PRO parameters.

Objective: a comprehensive analysis and comparative evaluation of the effectiveness of the use of MT/MTJ in combination with etanercept in intensive mode as part of the T2T strategy in patients with early and advanced RA and the effective effect of therapy on the parameters of PRO.

Research methods and equipment used: at the first stage of the study, in 105 patients with active early and advanced RA, the clinical and immunological efficacy of the use of modern HDL (MT, MTJ, plaquenil) and according to indications in combination with etanercept in an intensive mode based on the principles of the T2T strategy were studied and comparatively evaluated.

At the second stage of the study, the effect of active controlled therapy within the framework of the T2T strategy on PRO parameters was studied and evaluated. In order to objectively evaluate the results obtained, modern international instruments and indices were used: VAS, ACR criteria 20/50/70%, ACR/EULAR, 2010-2011, DAS28, SDAI, PVA indices, HAQ scales, RAQoL questionnaire, Taylor test.

The results obtained and their novelty: the use of various dosage forms of MT/MTJ and according to indications in combination with etanercept in patients with active early and advanced RA (groups of careful observation) in an intensive regime based on the T2T strategy demonstrates, on the one hand, a pronounced decrease in both generally accepted and immunological parameters of disease activity, and on the other hand, there is a high level of induction of a state of low activity of the disease - LDA/remission. It was revealed that achieving the ultimate goal of the T2T strategy – the state of clinical remission and/or LDA (especially persistent "Sustained" remission) radically positively modifies the parameters of PRO in patients with active expanded RA and minimizes the needs of patients for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Recommendations for use. The high efficacy and satisfactory tolerability/accessibility profile of the use of MT/MTJ and etanercept and their positive effect on the PRO parameters confirm the position that these drugs are first-line drugs in the practical implementation of the basic principles of the T2T strategy in real clinical practice. Continuous monitoring and evaluation of predictors of achieving clinical remission in patients with RA at all stages of HDL therapy increases the chances of patients to achieve the ultimate goal of therapy.

Scope of application: internal diseases, rheumatology. pharmacotherapy.