

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ИБРАГИМОВ ХАСАН ИСМОИЛОВИЧ

**РЕВМАТОИД АРТРИТДА СИНТЕТИК ВА БИОЛОГИК КАСАЛЛИК
ЎЗГАРТИРУВЧИ АНТИРЕВМАТИК ПРЕПАРАТЛАРНИНГ
КЛИНИК ВА ИММУНОЛОГИК САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Самарқанд – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ибрагимов Хасан Исмоилович

Ревматоид артритда синтетик ва биологик касаллик ўзгартирувчи
антиревматик препаратларнинг клиник ва иммунологик
самарадорлиги.....3

Ибрагимов Хасан Исмоилович

Клинико-иммунологическая эффективность синтетических и
биологических болезнь-модифицирующих антиревматических
препаратов при ревматоидном артрите.....32

Ibragimov Khasan Ismoilovich

Clinical and immunologic efficacy of synthetic and biological
disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis62

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....67

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ИБРАГИМОВ ХАСАН ИСМОИЛОВИЧ

**РЕВМАТОИД АРТРИТДА СИНТЕТИК ВА БИОЛОГИК КАСАЛЛИК
ЎЗГАРТИРУВЧИ АНТИРЕВМАТИК ПРЕПАРАТЛАРНИНГ
КЛИНИК ВА ИММУНОЛОГИК САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Самарқанд – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2022.1.PhD/Tib2392 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд Давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.urgfiltma.uz) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Нурбаев Фармон Эргашевич,**
тиббиёт фанлари доктори, доцент.

Рустамова Мамлакат Тулабаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Андижон давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали ҳузуридаги илмий даража берувчи PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 рақамли илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 220100, Хоразм вилояти, Урганч ш., Ал-Хоразмий кўчаси, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84), e-mail: ttaurgfil@umail.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 220100, Хоразм вилояти, Урганч ш., Ал-Хоразмий кўчаси, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84), e-mail: ttaurgfil@umail.uz.

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ кунни тарқатилди.
(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Р.Ю.Рузибаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

З.Ф.Джуманиязова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Р.Б.Абдуллаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ревматоид артрит (РА) — бу иммун яллиғланиш касаллиги бўлиб, у ногиронликка ва эрта ўлимга сабаб бўлади. 2020 йилдаги маълумотларга кўра, бутун дунёда РА билан касалланган беморлар сони 17,6 миллион кишини ташкил этган, уларнинг 6,5–12% да касаллик оғир ногиронликка олиб келган, ва тахминан 38300 киши ушбу касаллик туфайли вафот этган. РА нафақат тиббий, балки иқтисодий жиҳатдан ҳам катта муаммо ҳисобланади ва бу муаммо ҳам индивидуал, ҳам давлат миқёсида сезилади. Касалликни даволашда асосан базис антиревматик препаратлар, ностероид яллиғланишга қарши воситалар ва глюкокортикостероидлардан фойдаланилади. Асосий харажатлар биологик ва таргет антиревматик препаратларга сарфланиб, даволашга кетадиган тўғридан-тўғри харажатларнинг 87% ни ташкил этади. Билвосита харажатлар, масалан, меҳнатга лаёқатни йўқотиш ҳам РАнинг умумий иқтисодий юкида муҳим ўрин тутди. Баъзи тадқиқотларга кўра, бу харажатлар 39% дан 86% гача етган. Ҳозирги вақтда РА даволашда биологик касалликни ўзгартирувчи антиревматик препаратлар (бКЎАРП), шунингдек, маълум цитокинларга мўлжалланган Янус киназа (ЯК) ингибиторлари каби таргет антиревматик препаратлар қўлланилиши клиник натижаларни сезиларли даражада яхшилаган. Бу усуллар иммунологик гомеостазни тиклашга кўмаклашади ва яллиғланишга хос цитокинлар ва уларнинг сигнал йўллари, жумладан, лимфоцитлар, макрофаглар, TNF, IL-1, IL-6, G-CSF ва ЯКга таъсир кўрсатади. Ушбу элементлар РА патогенезида марказий роль ўйнаб, бўғимлар ва бошқа органлардаги патологик жараёнларни самарали бартараф этишга, шунингдек, барқарор клиник ремиссияга эришишга ёрдам берган.

Ўзбекистон Республикаси давлат сиёсатининг асосий устувор йўналишларидан бири аҳоли саломатлигини сақлаш ва мустаҳкамлаш, шу билан бирга тиббий ёрдамнинг сифатини ва унинг аҳоли учун мавжудлигини оширишдан иборат.¹ Ихтисослаштирилган юқори технологияли тиббий хизмат янги ривожланиш босқичига етди ва бу хизмат мамлакатнинг турли ҳудудларидаги ихтисослашган тиббиёт муассасалари, илмий-тадқиқот институтлари ва илмий-амалий марказлар орқали тақдим этилмоқда. Бу муассасалар жадал суръатда инновацион даволаш усулларини ишлаб чиқмоқда ва жаҳон тиббиёти ютуқларини миллий амалиётга татбиқ этмоқда. Бунинг яққол мисоли сифатида ревматоид артрит яллиғланиш фаоллигини аниқлашнинг самарали усуллари ва самарали антиревматик препаратларнинг клиник амалиётда кенг қўлланилишини келтириш мумкин.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон, «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш чора-тадбирлар тўғрисидаги»ги ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ 215-сон «Бирламчи тиббий –

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

санитария ёрдамини аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммони ўрганилганлиги даражаси. Адалимумаб - РАни даволаш учун ишлатиладиган асосий биологик касалликларни ўзгартирувчи антиревматик дори воситаларидан биридир (КЎАРД). Ушбу препарат моноклонал антитаналар бўлиб, РА патогенезида муҳим рол ўйнайдиган ўсимта некрози омили алфа (ЎНО- α) га қаратилган (Farrugia S. ва бошқ., 2016; Bai L. ва бошқ., 2021). ЎНО- α нинг адалимумаб томонидан блокланиши яллиғланишнинг сезиларли даражада пасайишига ва бўғимларнинг секинлашишига олиб келган (Neovius M. ва бошқ., 2015). Клиник тадқиқотлар, адалимумабни қабул қилган беморларнинг тахминан 60% Америка Ревматология Коллежи (АКР) мезонларига мувофиқ сезиларли яхшиланишга эришганлигини кўрсатмоқда, шу жумладан оғриқни камайиши ва бўғимлар функциясини яхшиланиши кузатилган (Takeuchi T. ва бошқ., 2014; Ternant D. ва бошқ., 2015).

Адалимумаб ва метотрексатнинг комбинацияси РАни даволаш учун шахсийлаштирилган тиббиётда муҳим стратегия бўлиб қолмоқда. Ушбу терапевтик комбинация беморларнинг кўпчилигида клиник натижаларнинг сезиларли яхшиланиши, касаллик фаоллигини камайиши ва бўғим функцияларини яхшиланишига олиб келган (Burmester G.R. ва бошқ., 2017). Олдинги тадқиқотларда, ДНК синтези ингибитори сифатида ишлайдиган метотрексат иммунитет фаоллигини самарали равишда пасайтирган, мақсадли биологик препарат бўлган адалимумаб эса РАда яллиғланишнинг муҳим воситачиси бўлган ЎНО- α даражасини сезиларли камайтирган (Ramanan A.V. ва бошқ., 2017). Улар биргаликда касалликнинг ривожланишини олдини оладиган ёки сезиларли даражада секинлаштирадиган кучли синергик таъсирни таъминлаган. Айнан шундай комбинациялар орқали замонавий ревматология ҳар бир беморнинг ўзига хос клиник эҳтиёжлари ва жавобларидан келиб чиққан ҳолда даволанишга индивидуал ёндашувни тақлиф қилиши мумкин, бу эса ҳаёт сифатини яхшилашга ва умумий соғлиқни сақлаш харажатларини камайтиришга олиб келган (Насонов Е. ва бошқ., 2023; Ramiro S. ва бошқ., 2017).

РАни даволашнинг инновацион ёндашуви мавжуд даволаш бўшлиқларини бартараф этиш учун адалимумабни метотрексат билан бирлаштиришни ўз ичига олади. РАни даволашда узок вақтдан бери асосий дори сифатида маълум бўлган метотрексат симптомларни камайтириш ва касалликнинг ривожланишини секинлаштиришда самарали бўлган, аммо барча беморлар тўлиқ ремиссияга ёки сезиларли яхшиланишга эриша олмаган

(Weinblatt M.E., 2018). Терапевтик режимга ЎНО- α га қаратилган моноклонал антитаналардан ташкил топган адалимумаб қўшилиши клиник ремиссияга эришиш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш эҳтимолини оширган ва синергик таъсир кўрсатган (Шодикулова Г. ва бошқ., 2023). Статистик маълумотлар шуни кўрсатадики, ушбу дориларнинг комбинацияси беморларнинг ўртача 75% да клиник натижаларнинг яхшиланишига олиб келган бўлса, фақат метотрексат қабул қилганлар учун бу кўрсаткич ўртача 40-50%га тенг бўлган (Smolen J.S. ва бошқ., 2014; Burmester G.R. ва бошқ., 2017).

Юқоридаги маълумотларга асосланиб, адалимумаб ва метотрексат комбинациясини РА билан оғриган беморларда қўллаш клиник, биокимёвий ва иммунологик механизмларни ўрганишни талаб қилган. Бу комбинация касалликнинг патофизиологик механизмларига асосланган ҳолда, даволашни индивидуаллаштириш имконини берган (Neovius M. ва бошқ., 2015; Ramiro S. ва бошқ., 2017). Бундай терапевтик стратегиялар клиник натижаларни яхшилашга ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам берган. Шу билан бирга, комбинациянинг самарадорлигини клиник тадқиқотларда баҳолаш, касалликнинг ривожланишини секинлаштириш ва иммунологик ўзгаришларни тартибга солишда муҳим аҳамиятга эга бўлган (Ramiro S. ва бошқ., 2017). Беморларда терапевтик жавобни оптималлаштириш учун биомаркерларни аниқлаш ва уларнинг касалликка таъсир қилувчи механизмларини тушуниш, ревматоид артритда шахсийлаштирилган тиббиётни ривожлантириш, беморларнинг клиник ва клиник бўлмаган хусусиятларига асосланиб, комбинирланган терапия самарасини прогноз қилиш долзарб масала бўлиб қолмоқда (Ternant D. ва бошқ., 2015; Smolen J. ва бошқ., 2014).

Тадқиқотнинг мақсади: Ревматоид артритда касалликни модификацияловчи антиревматик препаратларнинг самарали комбинациясини танлаш стратегиясини ишлаб чиқиш ва терапияни прогноз қилишда иммунологик мезонларни асослашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

1. РА беморларда турли касаллик ўзгартирувчи антиревматик препаратлар комбинацияларининг клиник самарадорлигини ўрганиш;
2. РА билан оғриган беморларда комбинирланган терапия фонида иммунологик (ИЛ-6 ва ИЛ-17) ва структур-метаболик (СОМР) ўзгаришларни баҳолаш;
3. Комбинирланган терапия схемаларининг терапевтик потенциалини прогноз қилишга ёрдам берадиган иммунологик ва структур-метаболик мезонларни аниқлаш;
4. РА билан оғриган беморларнинг клиник, иммунологик ва структур-метаболик хусусиятлари асосида касаллик ўзгартирувчи антиревматик препаратларнинг рационал комбинацияси моделини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти: Ушбу тадқиқотга 2021 йилдан 2024 йилларда проспектив кузатув бўлган 158 та ревматоид артрит билан касалланган беморлар киритилган. Беморлар олган терапияга қараб учта гуруҳга бўлинган.

Тадқиқот предмети: Клиник кўрсаткичларни баҳолаш учун ЭКГ, УТТ, рентгенография, МРТ каби инструментал тадқиқотлар натижалари ва умумий ҳамда биокимёвий қон таҳлили ва иммунологик кўрсаткичлар ИЛ-6, ИЛ-17, шунингдек, РА билан оғриган беморларда тоғай олигомер матрикс оқсили даражасини (СОМР) баҳолаш учун периферик қон намуналари ишлатилган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда саволномалар, объектив ва физикал текширувлар, ревматоид артрит фаоллигини баҳолаш учун махсус ишкалалар (DAS28, HAQ, VAS), УТТ, рентгенография ва электрокардиографияни ўз ичига олган инструментал текширувлар, умумий клиник, биокимёвий ва иммунологик лаборатория тадқиқотлари қўлланилган. Маълумотларнинг статистик таҳлили аналитик усуллар ёрдамида амалга оширилган.

Натижаларнинг ишончлилик даражаси: Етарли миқдордаги кузатувлар ва «R-studio версия 2023.09.1» дастури ёрдамида адекват статистик ишлов бериш усуллариининг қўлланилиши таклиф этилган қоидалар, хулосалар ва тавсияларнинг ишончлилигини таъминлаган.

Илмий янгилиги:

илк бор ревматоид артрит билан оғриган беморларда иммунологик ва структур-метаболик кўрсаткичлар призмаси орқали касалликни модификацияловчи антиревматик препаратлар билан комбинирланган терапия самарадорлиги ўрганилган ва клиник амалиёт ҳамда назарий тадқиқотлар учун янги устувор йўналишлар аниқланган;

илк бор структур-метаболик маркер СОМР даражаси ва касаллик фаоллиги кўрсаткичлари, шунингдек, ИЛ-6 ва ИЛ-17 даражалари ҳамда ревматоид артритда суяк-тоғай деструкциясининг радиологик белгилари ўртасида ишончли тўғри корреляцион боғлиқлиги аниқланган, бу СОМР, ИЛ-6 ва ИЛ-17 ни касаллик фаоллигини мониторинг қилиш учун потенциал мезонлар сифатидаги аҳамиятини исботлаган;

илк бор ИЛ-6, ИЛ-17 цитокинлари ва тоғай олигомер матрикс оқсили (СОМР) даражалари ревматоид артрит билан оғриган беморларда турли комбинирланган терапия схемаларини баҳолаш учун юқори прогностик аҳамиятга эга эканлиги кўрсатилган ва уларнинг клиник амалиётга тадбиқ қилиниши касалликни даволаш жараёнини мониторинг ва персонализация қилишни сезиларли даражада яхшилаши аниқланган;

илк бор комбинирланган терапия самарадорлигини баҳолаш имконини берадиган услубий ёндашув таклиф этилган, бу нафақат терапиянинг рационал схемаларини аниқлаш, балки касалликни модификацияловчи антиревматик препаратлар комбинациясининг таъсир механизмларини чуқурроқ тушуниш имконини берган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

Адалимумаб ва метотрексат комбинирланган терапияси монотерапияга караганда ревматоид артритда юқори клиник-иммунологик самарадорликни кўрсатиши, касаллик фаоллигини камайтириши ва бўғимларнинг функционал кўрсаткичларини яхшилаши аниқланган;

Адалимумаб ва метотрексат комбинирланган терапияси тоғай олигомер матрикс оқсили (СОМР) даражасини сезиларли даражада камайтириши, ва бу

билан бўғим тоғай тўқимасининг деструктив жараёнларини секинлаштириши исботланган;

Адалимумабни метотрексат билан қўллаш нафақат яллиғланишни камайтириш, балки бўғимларнинг кейинги бузилишини олдини олиш, умумий функционал фаолликни ва ревматоид артрит билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаши аниқланган;

Олинган натижалар асосида яллиғланишга хос цитокинлар даражалари ва касаллик фаоллигининг клиник кўрсаткичлари ўртасида тўғри корреляцион боғлиқлик кузатилган, бу маркерлар орқали терапия самарадорлигини мониторинг қилиш ва клиник натижаларни прогноз қилиш имконини берган.

Тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти шундаки, ўтказилган тадқиқот ревматоид артрит билан оғриган беморларда базис антиревматик дори воситалари фонидаги клиник-иммунологик кўрсаткичларни батафсил ўрганишга имкон берган. Яллиғланишга хос цитокинлар, жумладан, ИЛ-6 ва ИЛ-17, шунингдек, тоғай олигомер матрикс оксиди (СОМР) даражаларидаги ўзига хос ўзгаришлар аниқланган. Бу маълумотлар ревматоид артрит патогенези ва базис терапия механизмлари тўғрисидаги илмий тасаввурларни сезиларли даражада бойитган. Тадқиқот натижалари ревматоид артритни даволашда синтетик ва биологик касаллик ўзгартирувчи антиревматик препаратни (КЎАРП) ўз ичига олган комплекс ёндашув зарурлигини тасдиқлаган. Бу касалликни даволаш ва унинг ривожланишини олдини олиш бўйича янги стратегик усулларнинг шаклланишига ҳисса қўшиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, олинган маълумотлар ревматоид артрит билан оғриган беморларни даволашни оптималлаштириш учун клиник амалиётда бевосита қўллаш имконини берган. Тадқиқот натижалари адалимумаб ва метотрексат билан қўбинирилган терапияни клиник самарадорликни ошириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш учун асосли тавсия қилиш имконини берган. Яллиғланишга хос цитокинлар даражалари ва касаллик фаоллигининг клиник кўрсаткичлари ўртасида аниқланган корреляцион боғлиқликлар терапия самарадорлигини мониторинг қилиш ва прогнозлаш имконини берган. Бу ревматоид артритни даволашнинг аниқ ва персоналлаштирилган даволаш стратегиясини ривожлантириб, беморларда касаллик прогнози ва функционал натижаларни яхшилаш имконини берган. Олинган натижалар ревматоид артрит патогенези тўғрисидаги билимларни кенгайтиради ва ревматология ва персоналлаштирилган тиббиёт соҳасидаги кейинги тадқиқотлар учун асос яратиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилинганлиги.

Олинган илмий натижалар, қўбинирилган даволаш усулларини қўллаш ва унинг клиник ва иммунологик самарадорлигини баҳолаш асосида:

Ревматоид артрит билан оғриган беморларда базис КЎАРП билан терапия фонида клиник ва иммунологик кўрсаткичларнинг ўзига хос хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар асосида «Особенности

клинических и иммунологических показателей больных с ревматоидным артритом на фоне терапии базисными противоревматическими препаратами» мавзусидаги услубий тавсияномалар тасдиқланган (СамДТУнинг 2024 йил 27 мартдаги 21-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсияномалар базис КЎАРПни қабул қилувчи ревматоид артрит билан оғриган беморларда эрта диагностика, клиник кўрсаткичларни яхшилаш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва касалликнинг асоратларини олдини олиш имконини берган.

Олинган илмий натижалар асосида, ревматоид артритда синтетик ва биологик КЎАРПнинг клиник-иммунологик самарадорлигини баҳолаш натижасида «Сравнительная оценка эффективности синтетических и биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов при ревматоидном артрите» мавзусида услубий тавсияномалар ишлаб чиқилди (СамДТУнинг 2024 йил 27 мартдаги 21-сон маълумотномаси). Бу методик тавсияномалар синтетик ва биологик препаратларни қабул қилувчи ревматоид артрит билан оғриган беморларда клиник-иммунологик ва структур-метаболик кўрсаткичларни ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Иқтисодий самарадорлиги: ушбу усулни амалиётга жорий этиш натижасида асоратлар сони камайган ва стационарда даволаш ётоқ куни 4 кунга қисқарганлиги ҳисобига 520 000 сўм давлат бюджети (Самарқанд шаҳар кўп тармоқли клиникасида терапия бўлимида 1 кунлик койка пули 130 000 сўмни ташкил қилади) маблағларини иқтисод қилишга эришилган.

Иқтисодий самарадорлик: РА беморларда структур-метаболик маркер - СОМРни даражасини мониторинг қилиш орқали мунтазам зарур бўладиган умумий ва биокимёвий қон таҳлиллари (35400 сўм ва 115000 сўм) ва радиологик (60900 сўм) текширувларга талаб камайган ва умумий 211300 сўм маблағ иқтисод қилинган.

Иқтисодий самарадорлик: ревматоид артритда самарали терапевтик схемаларни танлаш орқали беморларда ремиссияга эришиш имконияти ошган, асоратлар камайган ва касалхонада умумий даволаниш вақти қисқарган. Бунинг натижасида стационарда даволаниш муддати ўртача 4 кунга қисқарганлиги ҳисобига 520 000 сўм давлат бюджети (Самарқанд шаҳар кўп тармоқли клиникасида терапия бўлимида 1 кунлик койка пули 130 000 сўмни ташкил қилади) маблағларини иқтисод қилишга эришилган.

Иқтисодий самарадорлик: терапевтик режимларни оптималлаштириш орқали ревматоид артритни даволаш харажатлари камайган, натижада самарасиз терапевтик воситалар буюрилиши сонини ва юзага келиши мумкин бўлган асоратларни камайтирган. Бунинг натижасида стационарда даволаниш муддати ўртача 4 кунга қисқарганлиги ҳисобига 520 000 сўм ва шифохонада ўртача 4 кунлик дори воситалари учун 340 000 сўм маблағ иқтисод қилинишига эришилган.

Тадқиқот натижалари Самарқанд шаҳри 6-оилавий поликлиника амалиётига (2024 йил 24 мартдаги 19-У-сонли буйруқ) ва СамДТУ хузуридаги Реабилитология ва спорт тиббиёти илмий-тадқиқот институтига (2024 йил 24 мартдаги 9-ич-сонли буйруқ) амалиётига ревматоид артрит билан оғриган беморларни даволаш учун жорий этилган. Шунингдек, соғлиқни сақлаш

вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 22 июлдаги 4-сонли йиғилиш баённомасига асосан илмий тадқиқот ишлари натижаларини амалиётга тадбиғи буйича хулоса олинган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертациянинг мавзуси бўйича 14 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан тасдиқланган, фалсафа доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, 2 таси республика ва 3 таси хорижий журналида нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 117 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмда диссертация мавзусининг долзарблиги, мақсад ва вазифалар, шунингдек, тадқиқот объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотларнинг Ўзбекистон Республикаси илмий ва технология ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги келтирилган, илмий янгилик ва тадқиқотларнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалий тиббиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг **биринчи боби** "Адабиётлар шарҳи"да ревматоид артритнинг (РА) глобал тарқалиши муҳокама қилинган, бу бутун дунёдаги катта ёшли аҳолининг тахминан 0,5% дан 1% гача таъсир қилади ва аёллар орасида кўпроқ даражада учрайди. Тарқалиш генетик омиллар, турмуш тарзи ва тиббий хизматдан фойдаланиш имконияти сабабли минтақага қараб ўзгаради, бу жамоат саломатлиги соҳасида минтақага йўналтирилган стратегияларнинг зарурлигини таъкидлайди. Хужжатда РАга хос бўлган сурункали яллиғланиш, иммун ҳужайраларининг инфльтрацияси ва ЎНО-α ва ИЛ-6 каби яллиғланиш цитокинларининг ишлаб чиқарилиши, бу бўғимларнинг емирилишига ва чарчоқ ҳамда камқонлик каби тизимли симптомларга олиб келиши ҳақида батафсил маълумот берилади.

Даволаш стратегиялари ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари (НЯКП), кортикостероидлар ва КЎАРПдан фойдаланишни ўз ичига олади, биологик КЎАРП ва мақсадли терапиялар соҳасидаги ютуқларга эътибор қаратилади. Бу янги даволаш усуллари РАни яхшироқ бошқаришга умид бахш этади, чунки улар касаллик жараёнида иштирок этадиган молекуляр йўлларга мақсадли таъсир кўрсатади.

Ушбу боб адалимумаб ва метотрексат каби комбинирланган терапиялардан фойдаланишни тушуниш учун назарий асос яратади ва ушбу даволаш усуллариининг пациентлар натижаларини яхшилаш ва соғлиқни

сақлаш харажатларини камайтириш контекстидаги аҳамиятини муҳокама қилади. Эпидемиологик омиллар, патогенез ва даволаш вариантларининг батафсил таҳлили РА бўйича ҳар томонлама шарҳни таъминлайди, кейинги бобларда келтирилган батафсил тадқиқотларга замин яратади.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва методлари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари, клиник-лаборатория ва статистик усуллар ёритиб берилган, ишда фойдаланилган тадқиқот материаллари тавсифланади, натижаларнинг статистик ишлови келтирилади.

Ушбу иш 2021 йилдан 2024 йилгача СамДТУ кўп тармоқли клиникаси ревматология бўлимида ўтказилган проспектив кузатув тадқиқоти бўлиб, унда 18 ёшдан 63 ёшгача бўлган 158 та ревматоид артрит билан касалланган беморлар иштирок этди (жадвал 1).

IA гуруҳи 26 (83,9%) аёл ва 5 (16,1%) эркакдан иборат бўлиб, уларнинг ёши ўртача $41,1 \pm 6,8$ ёшни ташкил қилди ва касалликнинг ўртача давомийлиги $5,0 \pm 1,9$ йилни ташкил қилди. Беморларнинг тана массаси индекси (ТМИ) ўртача $25,9 \pm 4,6$ кг/м² ни ташкил қилди. IB гуруҳи 18 (66,7%) аёл ва 9 (33,3%) эркакдан иборат бўлиб, уларнинг ёши ўртача $41,8 \pm 14,7$ ёшни ташкил қилди ва касалликнинг ўртача давомийлиги $3,2 \pm 1,2$ йилни ташкил қилди. Асосий гуруҳнинг ТМИ ўртача $24,3 \pm 5,7$ кг/м² ни ташкил қилди. Солиштирув гуруҳи 82 (82,0%) аёл ва 18 (18,0%) эркакдан иборат бўлиб, уларнинг ёши ўртача $39,4 \pm 9,2$ ёшни ташкил қилди ва касалликнинг ўртача давомийлиги $4,8 \pm 1,9$ йилни ташкил қилди. Солиштирув гуруҳининг ТМИ ўртача $25,3 \pm 5,3$ кг/м² ни ташкил қилди.

РА билан касалланган беморларни клиник тадқиқ қилиш шикоятлар ва анамнез йиғиш, палпация, перкуссия, аускультация усулларини қўллаш орқали текширувни, антропометрия параметрларини (бўй, тана вазни, тана массаси индекси) ўлчашни ўз ичига олди. Барча клиник-анамнестик ва лаборатор-инструментал маълумотлар индивидуал рўйхатга олиш картага киритилди, бу ерда бўғим синдроми ва бўғимдан ташқари кўринишлар, ревматоид артрит ва бошқа касалликлар ҳақида анамнез маълумотлари ва бошқалар қайд этилди. Барча беморлардан умумий қон ва сийдик таҳлиллари, қон биокимёвий текширувлари ўтказилди. С-реактив оқсил, РФ, АЦЦП, билирубин, глюкоза, сийдик кислота миқдори аниқланди; умумий оқсил ва фракциялар, сийдик, креатинин миқдори; АлАТ, АсАТ, γ -глутамилтранспептидаза, ишқорий фосфатаза фаоллиги; протромбин индекси, АЧТВ, фибриноген қийматлари аниқланди. Тоғай олигомер матрикс оқсили (СОМР) миқдори иммунофермент таҳлили усули билан аниқланди. Инструментал усуллардан бўғимларнинг рентгенографияси, қорин бўшлиғи ва буйрақларнинг ультратовуш текшируви, ЭКГ, ЭхоКГ ўтказилди.

Диссертациянинг "**Ревматоид артрит билан касалланган беморларнинг бошланғич клиник ва иммунологик хусусиятлари**" деб номланган **учинчи бобида** беморларнинг тадқиқотдан олдинги клиник кўрсаткичлари тавсифланган.

Демографик ва тадқиқотдан олдинги клиник хусусиятлар РА билан оғриган беморлар контингентини акс эттиради ва 3 даволаш гуруҳлари

ўртасида таққосланган. Беморлар учта алоҳида гуруҳга бўлинган. IA гуруҳи беморлари 40 мг адалимумаб ва 7,5 мг метотрексат комбинациясини қабул қилишган. IB гуруҳи беморлари эса 40 мг адалимумаб ва 15 мг метотрексат комбинациясини қабул қилишган. Солиштирув гуруҳи фақат 15 мг метотрексатни ҳафтада бир марта қабул қилган беморлардан иборат. IA гуруҳида беморларнинг ўртача ёши $43,4 \pm 15,7$ ёшни, IB гуруҳида эса $41,8 \pm 14,7$ ёшни ташкил қилган. Солиштирув гуруҳида фақат метотрексат монотерапиясини олган беморларнинг ўртача ёши $42,9 \pm 6,2$ ёшни ташкил қилган (жадвал 1).

Бўғимларнинг шикастланиши бўйича оғриқли ва шишган бўғимлар сони барча уч гуруҳда таққосланади: IA гуруҳи ($35,8 \pm 14,8$ ва $27,2 \pm 13,6$ мувофиқ равишда), IB гуруҳи ($36,2 \pm 15,6$ ва $29,2 \pm 13,1$ мувофиқ равишда) ва солиштирув гуруҳи ($37,3 \pm 1,1$ ва $30,5 \pm 11,4$ мувофиқ равишда). Тадқиқот бошида бўғимлар оғриғи ва шиши даражаси ушбу гуруҳлар ўртасида бир хил даражада бўлгани кўрсатилган.

1-жадвал

Даволаш гуруҳларига қараб бошланғич хусусиятлар

	IA гуруҳи (n = 31)	IB гуруҳи (n = 27)	Солиштирув гуруҳи (n = 100)	p-value
Ёш (m±sd)	41.1 ± 6.79	39.7 ± 8.71	39.4 ± 9.2	p1=0.26 p2=0.89
Эркактлар n (%)	5(16.1%)	3 (11.1%)	18 (18.0%)	p1>0.98 p2>0.57
Аёллар n (%)	26 (83.9%)	24 (88.9%)	82 (82.0%)	p1=0.98 p2=0.57
ИМТ (кг/м ²)	25.9 ± 4.6	24.4 ± 3.9	25.3 ± 5.3	p1=0.53 p2=0.31
Касаллик давомийлиги (йил)	5.0 ± 1.9	4.9 ± 1.8	4.8 ± 1.9	p1=0.67 p2=0.74
Касаллик давомийлиги <3 йил	9 (29.0%)	7 (25.9%)	29(29.0%)	p1=0.97 p2=0.95
Касаллик давомийлиги 3-5 йил	12 (38.7%)	11 (40.7%)	44(44.0%)	p1=0.93 p2=0.97
Касаллик давомийлиги >5 йил	10 (32.3%)	9 (33.3%)	27 (27.0%)	p1>0.96 p2>0.94
Кортикостероидлар қабул қилиш n (%)	12 (38.7)	10 (37.0%)	37 (37.0%)	p1=0.99 p2=0.99
Оғриқли бўғимлар сони (0-28)	11.8 ± 4.4	11.4 ± 4.6	13.2 ± 6.7	p1=0.19 p2=0.12
Шишган бўғимлар сони (0-28)	10.6 ± 3.8	9.7 ± 3.3	9.6 ± 4.0	p1=0.25 p2=0.96
C-реактив оқсил (мг/л)	3.9 ± 1.8	4.1 ± 2.2	4.0 ± 2.2	p1=0.81

				p2=0.77
ЭЧТ (мм/соат)	29.5± 9.6	28.5± 10.1	27.2± 9.3	p1=0.24 p2=0.42
АЦЦП ижобий n (%)	30 (96.8%)	27 (100%)	100 (100.0%)	p1=0.97 p2=0.99
РФ ижобий n (%)	29 (93.6%)	25 (92.6%)	88 (88.0%)	p1=0.51 p2=0.73
<i>Изоҳ: ЭЧТ - эритроцитлар чўкиши тезлиги; РФ - ревматоид фактор; АЦЦП – циклик цитруллинирован пептидига қарши антитела.</i>				

Аналогик тарзда, яллиғланиш маркерлари, жумладан, С-реактив оксил (СРО) (IA гуруҳи: 3,9±4,2, IB гуруҳи: 4,1±3,9, солиштирув гуруҳи: 4,0±4,0) ва эритроцитлар чўкиши тезлиги (ЭЧТ) (IA гуруҳи: 29,5±8,2, IB гуруҳи: 28,5±8,9, солиштирув гуруҳи: 27,2±5,4) даражаларида сезиларли фарқлар аниқланмади, бу тадқиқотнинг бошида гуруҳларда касаллик фаоллигининг бир хил даражада эканлигини кўрсатади.

Бундан ташқари, анти-ЦЦПга ижобий натижа берган шахсларнинг фоиз нисбати барча гуруҳларда жуда юқори бўлган, IA гуруҳида 96,7%, IB гуруҳида 100% ва солиштирув гуруҳида 100,0%. Худди шундай тарзда ревматоид фактор (РФ) ижобийликнинг тарқалиши ҳам юқори бўлган, IA гуруҳида 90,3%, IB гуруҳида 88,9% ва солиштирув гуруҳида 81,0%. Ушбу рақамлардан келиб чиқиб, РА ташхиси қўйилган беморлар тадқиқотнинг бошида бир хил иммунологик профилни кўрсатган. Ижобий беморлар фоизида статистик аҳамиятли фарқлар мавжуд эмаслиги тадқиқ қилинган популяциялардаги аутоиммун характеристикаларнинг мувофиқлигини таъкидлайди.

Бўғимларнинг шикастланиши, яллиғланиш маркерлари ва аутоиммун маркерлари нуқтаи назаридан тақдим этилган бошланғич хусусиятларда ревматоид артрит билан касалланган беморлар гуруҳлари ўртасидаги тадқиқотдан олдин фарқлар йўқлигини кўриш мумкин (жадвал 2).

2-жадвал

РА билан касалланган беморларда касаллик фаоллиги ва ногиронлик индекслари бўйича бошланғич хусусиятлар

Хусусиятлар	IA гуруҳи (n = 31)	IB гуруҳи (n = 27)	Солиштирув гуруҳи (n = 100)	p-value
HAQ - индекс	1.1±0.41	1.0±0.28	1.1±0.54	p1=0.67 p2=0.65
ВАШ – врач (100 мм)	39.1±8.0	41.1±13.2	42.1±6.8	p1=0.07 p2=0.81
ВАШ – пациент (100 мм)	36.2±7.5	37.7±12.0	38.0±9.0	p1=0.26 p2=0.90
Беморнинг оғриқ баҳоси	32.5 ±7.1	34.6±17.5	29.6±10.1	p1=0.08 p2=0.16
DAS28	6.1±0.6	5.9±0.5	6.0±0.9	p1=0.73 p2=0.72

Изоҳ: НАQ - Соғлиқ ҳолатини баҳолаш анкетаси; ВАШ - визуал аналог шкаласи; DAS28 - 28-балл касаллик фаоллиги шкаласи.

Тадқиқотда РА билан касалланган беморларнинг ногиронлик даражаси НАQ шкаласи бўйича баҳоланди. IA гуруҳида НАQ ногиронлик индексининг ўртача кўрсаткичи $1,1 \pm 0,42$ ни, IB гуруҳида $1,0 \pm 0,35$ ни, ва фақат метотрексат олган солиштирув гуруҳида $1,1 \pm 0,52$ ни ташкил қилди. Даволаш гуруҳлари ўртасида НАQ индексининг бошланғич кўрсаткичлари бўйича статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади ($p > 0,05$).

РА даволашнинг бошланғич босқичида рентгенографик маълумотлар учта гуруҳда таҳлил қилинди ва жадвал 3 да келтирилди. Бўғимлар рентгенологик шикастланишининг умумий Шарп индекси (TSS) бўйича ўртача баллар IA гуруҳида $2,2 \pm 0,8$, IB гуруҳида $2,3 \pm 0,8$ ва солиштирув гуруҳида $2,4 \pm 0,7$ ни ташкил қилди. Гуруҳлар ўртасида статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади (3-жадвал).

3-жадвал

Гуруҳларда даволашдан олдинги рентгенографик кўрсаткичлар тавсифи маълумотлар

Хусусиятлар	Мак с. балл	IA гуруҳи (n = 31)	IB гуруҳи (n = 27)	Солиштирув гуруҳи (n = 100)	p-value
TSS балл	280	11.2 ± 4.4	11.6 ± 6.6	12.7 ± 5.4	$p_1 = 0.11$ $p_2 = 0.42$
Эрозив балл	160	3.1 ± 1.5	2.9 ± 1.9	3.6 ± 1.9	$p_1 = 0.20$ $p_2 = 0.14$
Бўғим ёриқларининг торайиши	120	8.1 ± 2.9	8.7 ± 4.7	9.2 ± 3.4	$p_1 = 0.08$ $p_2 = 0.63$

*Изоҳ: Гуруҳларни солиштириш учун Стюдент критерийи қўлланилган.
TSS = умумий Шарп балли.*

Шундай қилиб, асосий рентгенографик текширув натижалари, статистик маълумотлар, РА билан касалланган беморлар орасида бўғимларнинг емирилиши, суяк эрозияси ва тоғай деструкцияси даражасини тавсифлайди (3-жадвал). ИЛ-6 ва ИЛ-17 учун ўртача даражалар барча гуруҳларда нормал диапазондан анча юқори бўлиб, бу РА билан боғлиқ бўлган фаол яллиғланишни кўрсатади. Бу ИЛ-6 ва ИЛ-17 даражалари кўрсатганидек, яллиғланишнинг бошланғич ҳолати барча уч гуруҳда бир хил эканлигини англатади ва кейинги босқичларга асос бўла олади (4-жадвал).

4-жадвал

Ревматоид артрит билан касалланган беморларда иммунологик кўрсаткичлар тавсифи

	Норма	IA гуруҳи (n = 31)	IB гуруҳи (n = 27)	Солиштирув гуруҳи (n = 100)	p-value
IL-6	<7.0	84.3 ± 15.7	91.5 ± 12.8	87.9 ± 13.9	$p_1 > 0.26$

(пг/мл)					p2>0.20
IL-17 (пг/мл)	<10.0	231.5±53.1	218.6±40.9	227.9±39.5	p1>0.72 p2>0.30
<i>Изоҳ: Гуруҳларни солиштириши учун Стюдент критерийи қўлланилган. TSS = умумий Шарп балли.</i>					

Шундай қилиб, жадвалда даволаш бошланишидан олдин барча уч гуруҳдаги беморларда ИЛ-6 ва ИЛ-17 даражалари бир хил юқори эканлиги кўрсатилган. Цитокинларнинг бундай бир хил юқори даражалари гуруҳларда касаллик фаоллигининг ёки тизимли яллиғланишнинг бир хил даражада эканлигини кўрсатади. Гуруҳлар ўртасида ИЛ-6 ва ИЛ-17 даражаларида сезиларли фарқлар йўқлиги асосий иммунологик ҳолатнинг бир хиллигини тасдиқлайди, бу турли даволаш схемаларининг самарадорлиги ва таъсирини таққослаш учун изчил бошланғич нуқтани таъминлайди.

Жадвал 5.

Ревматоид артрит билан касалланган беморларда иммунологик кўрсаткичлар тавсифи

	Норма	Ўртача фаоллик (DAS28) n=60	Юқори фаоллик (DAS28) n=98	p-value
IL-6 (пг/мл)	<7	78.7±10.5	93.4±13.2	p<0.001
IL-17 (пг/мл)	<10	195.0±38.6	247.0±31.5	p<0.001

Шундай қилиб, жадвалда ИЛ-6 ва ИЛ-17 даражалари ва РАнинг DAS28 шкаласи бўйича касаллик активлиги ўртасидаги боғлиқлик кузатилган. Маълумотлар бу цитокинлар даражаларининг касаллик фаоллигининг ошиши билан мутаносиб равишда ошишини кўрсатди. Аналогик тарзда, ИЛ-17 даражалари РАнинг активлигининг мувофиқ сезиларли даражада ошиши аниқланди. Бу маълумотлар ИЛ-6 ва ИЛ-17 даражалари РА оғирлигининг ортиши билан бирга ошиб бораётганлигини самарали таъкидлайди, уларни РА билан касалланган беморларда касаллик фаоллигини баҳолаш ва мониторинг қилиш учун биомаркер сифатидаги потенциалини кўрсатади.

Олинган маълумотлар ИЛ-6 ва ИЛ-17 даражалари касаллик фаоллиги ва оғирлигига мувофиқ келади, бу уларни РА ташхиси ва унинг ривожланишини мониторинг қилиш учун муҳим аҳамиятга эга. Бундан ташқари, бу корреляция РАдаги мақсадли терапияларнинг аҳамиятини, шу жумладан ИЛ-6 ва ИЛ-17 ингибиторларини таъкидлайди, улар касаллик фаоллигини камайтириш ва клиник натижаларни яхшилашда самарали бўлган. Хулоса қилиб айтганда, ИЛ-6 ва ИЛ-17 даражалари РА оғирлиги билан боғлиқ тенденциялар нафақат касалликнинг иммунологик асосларини тушунишни кенгайтиради, балки клиник бошқарувда ҳам ёрдам беради, шахсийлаштирилган ва самарали даволаш стратегияларини таклиф этади.

Тадқиқотда иштирок этган гуруҳлар клиник кўрсаткичлар бўйича яхши таққосланди. Оғрикли ва шишган бўғимлар сони, шунингдек, СРО ва ЭЧТ

даражалари барча гуруҳларда бир хил бўлиб, касалликнинг ўртадан юқори даражадаги оғирлиги ва фаоллиги кўрсаткичларини аниқлади. Барча гуруҳларда анти-ЦЦП ва РФ ижобий натижаларининг юқори ва бир хил тарқалганлиги РАнинг аутоиммун табиати ва тадқиқот популяциясида унинг тарқалганлигини таъкидлайди. НАQ ногиронлик индекси ва ВАШ балллари гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқларни аниқламади, бу эса бошланғич босқичда бир хил енгил ва ўртача функционал ногиронлик ва касаллик фаоллигини кўрсатади. Тадқиқотда рентгенографик маълумотлар, ШАРП умумий балли (TSS) орқали, бошланғич бўғим шикастланишининг пастдан ўртача даражадаги натижаларини кўрсатди. Барча даволаш гуруҳларидаги беморлар бошланғич метаболизм ва жигар функцияси профиллари бир хил ва нормал бўлган. Барча гуруҳларда ИЛ-6 ва ИЛ-17 даражалари юқори бўлиши фаол яллиғланишни кўрсатади, бу РА учун хосдир. DAS28 баллари юқори бўлган беморларда ИЛ-6 ва ИЛ-17 даражалари юқори бўлиши бу цитокинлар ва касаллик оғирлиги ўртасидаги корреляцияни таъкидлайди ва уларни РА касаллигининг фаоллигини баҳолаш ва мониторинг қилиш учун биомаркер сифатидаги ролини тасдиқлайди.

Диссертация ишининг «Ревматоид артритда биологик ва синтетик КЎАРП комбинациясининг қиёсий клиник-иммунологик самарадорлиги» деб номланган тўртинчи бобида асосий тадқиқот натижалари тақдим этилган. Жадвал 6 даволаш гуруҳлари орасида АКР20, АКР50 ва АКР70 кўрсаткичлари бўйича клиник аҳамиятли жавобни кўрсатади. АКР (Американинг ревматология коллежи мезонлари) ревматоид артрит ва бошқа ревматик касалликларни даволаш самарадорлигини баҳолаш учун стандартлаштирилган кўрсаткичлар тўпламидир. Улар оғриқли ва шишган бўғимлар сони ҳамда касаллик фаоллигининг бошқа кўрсаткичлари, жумладан оғриқ, функция ва тезкор фазали реактивлар бўйича фоизли яхшиланишни аниқлайди. Энг кўп қўлланиладиган АКР мезонлари АКР20, АКР50 ва АКР70 бўлиб, улар мос равишда ушбу кўрсаткичларда 20%, 50% ва 70% яхшиланишни англатади.

Олинган маълумотлар шундан далолат берадики, адалимумаб ва метотрексат комбинацияси 9 ой давомида метотрексат монотерапиясидан клиник аҳамиятли жавоб кўрсаткичи бўйича сезиларли даражада юқори бўлган (6-жадвал).

6-жадвал

Терапияга АКР мезонлари бўйича клиник жавоб критерийлари бўйича беморларнинг тақсимоти

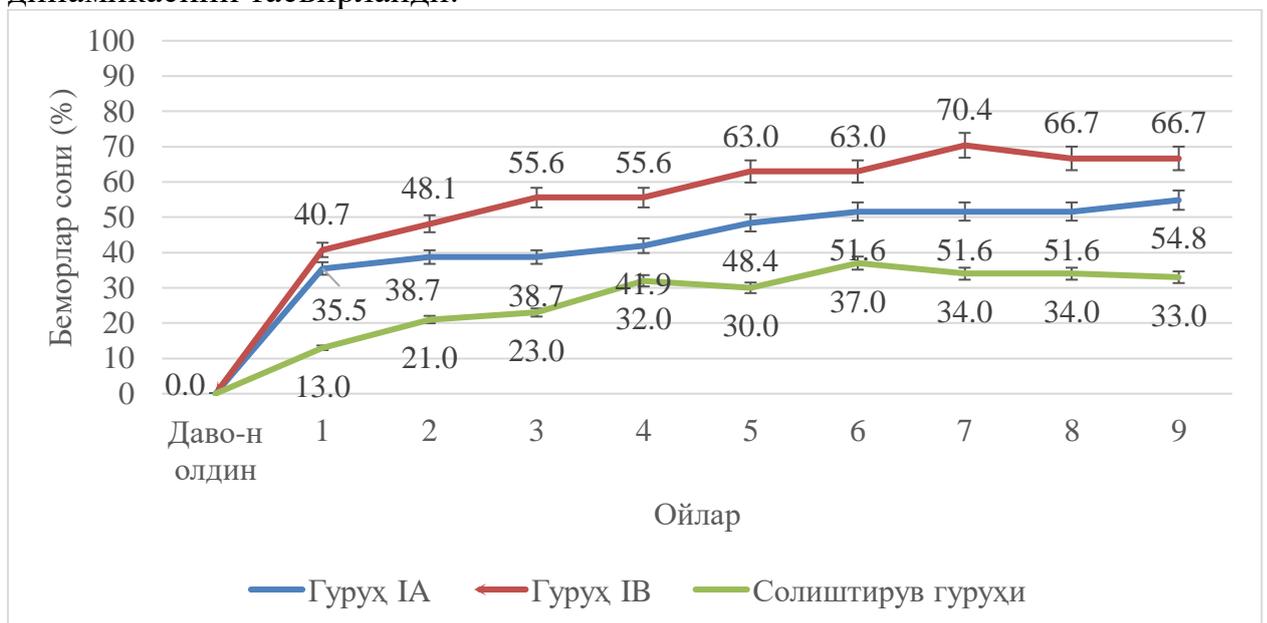
	IA гуруҳи (n = 31)	IB гуруҳи (n = 27)	Солиштиру в гуруҳи (n=100)	p-value
АКР 20%	23(74.2%)	24(88.9%)	46(46.0%)	p1=0.007 p2<0.001
АКР 50%	19 (61.3%)	21(77.8%)	39(39.0%)	p1=0.03 p2<0.001

АКР 70%	17(54.8%)	18(66.7%)	33(33.0%)	p1=0.03 p2=0.002
<i>Изоҳ: Фақат АКРнинг якуний қийматлари (9 ойдан кейин) кўрсатилган. Ўзгарувчиларни солиштириш учун Фишер критерийи қўлланилган.</i>				

9 ойлик даволаш давомида ІВ гуруҳидаги беморларнинг 88,9%и клиник аҳамиятли 20% яхшиланишга эришди, ІА гуруҳида эса бу кўрсаткич 74,2%ни, назорат гуруҳида эса фақат 46%ни ташкил қилди ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). Бу маълумотлар метотрексат монотерапиясига нисбатан комбинирланган терапиянинг клиник аҳамиятли натижаларга эришишда сезиларли афзаллиги борлигини кўрсатади. Шундай тенденция 50% ва 70% бошланғич даражадан клиник аҳамиятли яхшиланишни баҳолашда ҳам кузатилди. 9 ойлик даволаш давомида, ІВ гуруҳидаги беморларнинг 66,7%и клиник, функционал ва лаборатория кўрсаткичларида 70% яхшиланишга эришган бўлса, ІА гуруҳида бу кўрсаткич 54,8%ни ва фақат метотрексат монотерапиясини олган беморларнинг фақат 33,0%и шундай натижаларни кўрсатган.

Олинган натижаларга асосланиб, адалимумаб ва метотрексат комбинациялари ревматоид артритни даволашда метотрексат монотерапиясига нисбатан клиник аҳамиятли афзалликка эга эканлигини хулоса қилиш мумкин.

1-расм ревматоид артрит симптомларининг АКР70 мезонлари бўйича 70% яхшиланишига эришган беморлар фоизининг 9 ойлик даврдаги динамикасини тасвирлайди.



1-расм. Тадқиқот гуруҳларида АКР70 мезонлари бўйича терапияга клиник аҳамиятли жавоб частотасининг узлуксиз қиёсий таҳлили

Тўққиз ой давомида ІА гуруҳи комбинирланган терапиядан сўнг клиник жиҳатдан аҳамиятли 70% яхшиланишга эришган беморлар сонининг босқичма-босқич кўпайишини кўрсатиб, 9 ойда 54,8%га етди. Бу гуруҳдаги ўсувчи тренд барқарор бўлиб, даврий плато билан узилиб турди, бу даволашга давомий, лекин нотўғри жавобни акс эттиради. Бу барқарорлик даврлари доимий тараққиётни қўллаб-қувватлаш учун терапевтик ёндашувни қўшимча

тузатиш зарурлигини кўрсатиши мумкин. Бошқа томондан, IV гуруҳи тезроқ бошланғич ўсишни кўрсатади, бу метотрексатнинг юқори дозасида эрта сезиларли яхшиланишни кўрсатади. Биринчи ўсишдан сўнг, ўсиш барқарорроқ суръатда давом этиб, 9 ойда 66,7% га етди. Бу гуруҳ доимий равишда IA гуруҳидан устун бўлиб, жавобнинг дозага боғлиқлигини кўрсатади, бу ерда метотрексатнинг юқори дозаси адалимумаб билан биргаликда беморлар ҳолатини сезиларли даражада яхшилашда самарали бўлиши мумкин. Фақат метотрексат монотерапиясини олган назорат гуруҳи тадқиқот давомида энг кичик яхшиланишни кўрсатиб, 9 ойдан кейин АКР70 жавоб кўрсаткичи 33,0% ни ташкил қилган. Бу натижа ревматоид артрит симптомларини сезиларли даражада енгиллаштиришда метотрексат монотерапиясининг самарадорлиги чекланганлигини ва комбинирланган терапевтик стратегияларнинг потенциалини тасдиқлайди.

Яқуний таҳлилда тақдим этилган маълумотлар графикда яққол кўрсатилган бўлиб, адалимумаб ва метотрексат комбинациясидан иборат комбинирланган терапия ревматоид артрит симптомларининг 20% ва 70% яхшиланишига эришишда метотрексат монотерапиясидан сезиларли даражада устун эканлиги кўрсатилган. Бу топилма ушбу касалликни даволашда комбинирланган ёндашувнинг синергетик потенциалини таъкидлайди. Ушбу маълумотлар ревматоид артритни даволашда адалимумаб билан биргаликда метотрексат дозасини оптималлаштиришнинг танқидий аҳамиятини таъкидлайди, бу терапевтик самарадорликни максималлаштириш ва беморларнинг клиник натижаларини яхшилашга ёрдам беради.

IA гуруҳига 40 мг адалимумаб ва 7,5 мг метотрексат комбинацияси тайинланган беморларда оғриқли ва шишган бўғимлар сонида сезиларли даражада пасайиш кузатилди, оғриқли бўғимлар сони ўртача 35,8 дан 9,2 гача камайди, шишган бўғимлар сони эса 27,9 дан 8,6 гача камайди. Бундан ташқари, ушбу гуруҳда яллиғланиш кўрсаткичлари сезиларли даражада камайди, С-реактив оксил даражаси 3,9 мг/дл дан 0,8 мг/дл гача, ва СОЭ 29,5 мм/соат дан 9,1 мм/соат гача камайди, бу даволашга кучли жавобни кўрсатади (7 -жадвал).

7-жадвал

IA гуруҳидаги ревматоид артрит билан касалланган беморларда клиник-лаборатория кўрсаткичлар динамикаси

	Даводан олдин (n = 31)	3 ой (n = 31)	6 ой (n = 31)	9 ой (n = 31)
Оғриқли бўғимлар сони (n)	11.8±4.4	5.7±2.5**	4.5±2.1***	3.6±2.4***
Шишган бўғимлар сони (n)	10.6±3.8	6.8±4.3**	5.7±3.5***	4.9±2.3***
С-реактив оксил (мг/дл)	3.9±1.8	1.9±0.9**	1.1±0.6***	0.9±0.6***
СОЭ (мм/соат)	29.5± 9.6	15.2± 7.0***	10.2±4.0** *	8.1±2.9***
<i>Изоҳ:</i> * - бошланғич маълумотлар билан солиштирганда. * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001.				

IV гуруҳига 15 мг метотрексат ва 40 мг адалимумаб комбинацияси

тайинланган беморларда янада сезиларли яхшиланишлар кузатилди. Бу гуруҳда оғриқли бўғимлар сони ўртача 36.2 дан 4.2 гача камайган, шишган бўғимлар сони эса 29.2 дан 4.3 гача камайган. Бундан ташқари, тадқиқот даври охирига келиб С-реактив оқсил ва СОЭ даражалари сезиларли даражада пасайиб, мос равишда 0.65 мг/дл ва 6.9 мм/соат ни ташкил этган. Ушбу ўзгаришлар уч ойлик босқичдаёқ юқори аҳамиятли бўлган, бу метотрексатнинг адалимуаб билан биргаликда дозага боғлиқ самарадорлигини кўрсатади (8-жадвал).

8-жадвал

IV гуруҳидаги ревматоид артрит билан касалланган беморларда клиник-лаборатория кўрсаткичлари динамикаси

	Даводан олдин (n = 31)	3 ой (n = 31)	6 ой (n = 31)	9 ой (n = 31)
Оғриқли бўғимлар сони (n)	11.4±4.6	4.2±2.4***	3.1±1.8***	2.5±1.6***
Шишган бўғимлар сони (n)	9.7±3.3	5.2±3.2***	4.6±2.3***	3.8±2.6***
С-реактив оқсил (мг/дл)	4.1±2.2	1.3±0.9***	0.8±0.4***	0.6±0.4***
СОЭ (мм/соат)	28.5± 10.1	11.3± 7.2***	9.3±2.6***	6.9±2.9***
<i>Изоҳ:</i> * - бошланғич маълумотлар билан солиштирилганда. * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001.				

Солиштирув гуруҳида ҳам клиник яхшиланиш кузатилди, аммо улар комбинирланган терапия гуруҳларига қараганда камроқ ифодаланганлиги аниқланди. Бу гуруҳда оғриқли бўғимлар сони бошланғич қийматдан икки бараварга яқин камайиб, ўртача 16.7 ни ташкил этган юълса, шишган бўғимлар сони эса ўртача 14.8 гача камайган. Яллиғланиш кўрсаткичлари ҳам пасайиб, С-реактив оқсил даражаси 1.1 мг/дл га ва ЭЧТ ўртача 11.3 мм/соат гача пасайганлиги аниқланган (9-жадвал).

9-жадвал

Назорат гуруҳидаги ревматоид артрит билан касалланган беморларда клиник-лаборатория кўрсаткичлари динамикаси

	Даводан олдин (n = 31)	3 ой (n = 31)	6 ой (n = 31)	9 ой (n = 31)
Оғриқли бўғимлар сони (n)	13.2±6.7	9.4±4.4**	7.2±3.3**	5.9±2.7***
Шишган бўғимлар сони (n)	9.6±4.0	8.1±4.1**	6.9±3.6**	6.1±3.2***
С-реактив оқсил (мг/дл)	4.0±2.2	2.4±0.8**	1.7±0.6**	1.5±0.6**
СОЭ (мм/соат)	27.2± 9.3	18.4± 7.6***	13.6±6.8**	11.2±4.9** *
<i>Изоҳ:</i> * - бошланғич маълумотлар билан солиштирилганда. * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001.				

Ушбу жадваллардан олинган маълумотлар шундан далолат берадики, метотрексат яқка ҳолда ревматоид артрит симптомларига сезиларли таъсир кўрсатса-да, унинг адалимуаб билан комбинацияси клиник ва лаборатория

кўрсаткичларининг сезиларли яхшиланишига олиб келади. Айниқса, адалимумаб билан биргаликда метотрексатнинг юқори дозаси энг кучли афзалликларни кўрсатади, бу эса дозага боғлиқ самарадорликни кўрсатади. Комбинирланган терапия гуруҳларида касаллик фаоллиги параметрларининг барқарор ва статистик аҳамиятли пасайиши ревматоид артритни бошқаришда ушбу даволашларнинг клиник самарасини таъкидлайди.

IA гуруҳидаги беморлар касаллик фаоллиги индекслари бўйича барча кўрсаткичларда изчил яхшиланишни кўрсатдилар. НАQ ногиронлик индекси 1.1 дан 0.40 гача камайиб, ногиронлик даражасининг сезиларли даражада камайишини кўрсатди. Врачлар ва беморлар томонидан баҳоланган ВАШ баллари ҳам сезиларли камайишни кўрсатди, бу эса касалликнинг оғирлиги ва оғриқ ҳиссиётининг камайишини кўрсатади. Беморлар томонидан баҳоланган оғриқ ҳам шунингдек камайиб, DAS28 балли 6.3 дан 1.6 гача тушиб, касалликнинг умумий фаоллиги сезиларли даражада камайганини кўрсатади (10-жадвал).

10-жадвал

Тадқиқот гуруҳларида касаллик фаоллиги турли кўрсаткичларининг динамикаси

		НАQ	ВАШ (врач) (100-мм)	ВАШ (пациент) (100-мм)	Оғриқ баҳоси (пациент)	Индекс DAS28
IA гуруҳи	Бош.	1.1±0.42	39.1±9.6	36.2±10.1	32.5 ±10.3	6.3±0.9
	1 ой	0.91±0.30	29.6±7.3	26.7±7.9	24.8±7.8	4.9±0.9
	3 ой	0.72±0.24*	20.1±6.9*	20.9±6.3*	19.9±7.1*	2.8±0.7*
	6 ой	0.46±0.26*	18.1±5.2*	17.9±5.9*	16.3±6.1*	2.0±0.8*
	9 ой	0.40±0.18*	16.3±4.1*	15.9±6.1*	13.7±5.8*	1.6±0.9*
IB гуруҳи	Бош.	1.0±0.35	41.2±10.2	37.8±11.3	34.6±11.6	6.1±0.9
	1 ой	0.78±0.28*	30.4±7.2	26.6±7.7*	22.5±9.2	3.1±0.8*
	3 ой	0.58±0.25*	19.6±5.2*	16.4±6.1*	14.1±6.8*	1.7±0.8*
	6 ой	0.31±0.19*	13.6±3.9*	9.3±4.1*	8.9±4.3*	1.2±0.9*
	9 ой	0.26±0.14*	9.2±3.5*	8.4±4.5*	7.7±4.7*	1.2±0.8*
Солиштиру в гуруҳи	Бош.	1.1±0.52	42.1±7.3	38.0±8.0	29.6±10.3*	6.3±0.9
	1 ой	1.0±0.50	34.5±6.8	30.9±6.0	25.5±7.9	5.9±1.0
	3 ой	0.91±0.48	29.1±5.8	27.7±5.6*	21.7±7.3	4.6±0.9
	6 ой	0.78±0.44*	24.3±6.1*	23.2±4.3*	20.1±6.9*	3.4±0.8*
	9 ой	0.80±0.46*	23.7±6.0*	21.7±4.7*	16.6±6.7*	2.9±0.8*

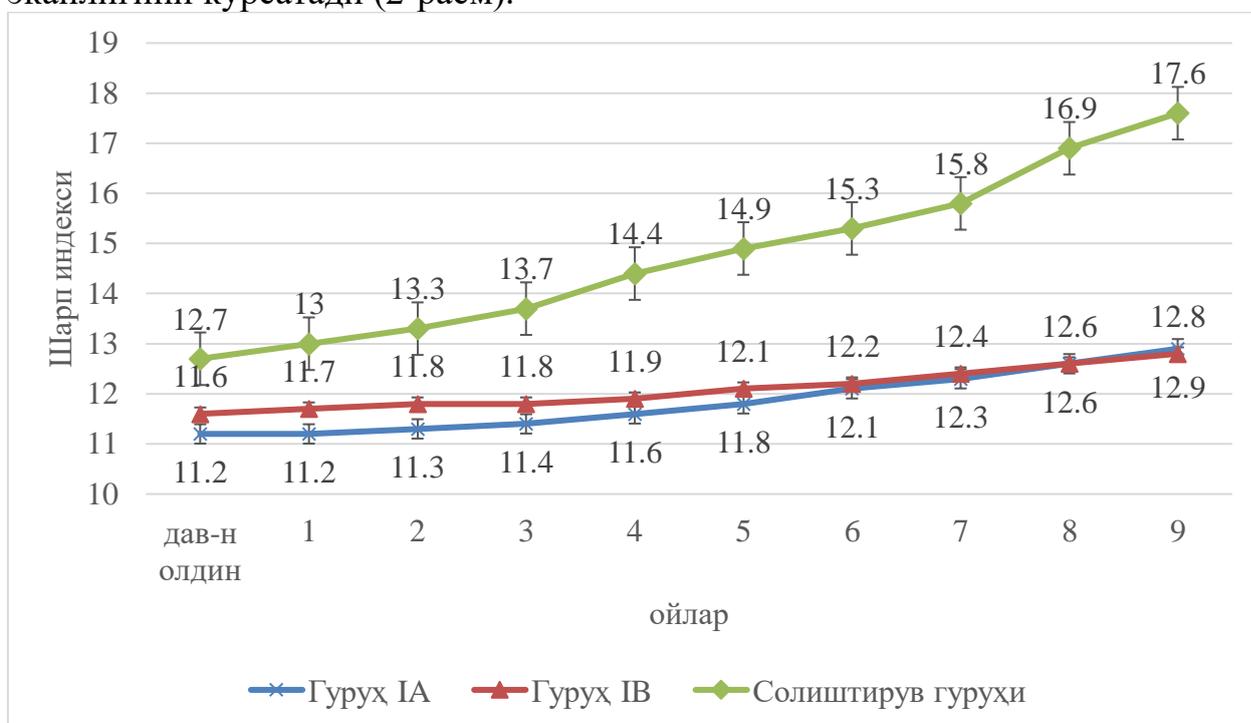
*Изоҳ: Манн-Уитни-Уилкоксон тестидан фойдаланиб бошлангич маълумотлар билан солиштирилган. * - p<0.05 - статистик аҳамиятлилик.*

IB гуруҳидаги беморлар барча кўрсаткичлар бўйича янада сезиларли яхшиланишларни кўрсатдилар. НАQ ногиронлик индекси бу гуруҳда 0.26 га тушди, ва ВАШ баллари ва беморлар томонидан баҳоланган оғриқ кўрсаткичлари IA гуруҳига қараганда янада кўпроқ камайди, DAS28 балли эса 1.2 гача тушиб, тўққиз ой охирида жуда паст касаллик фаоллигини кўрсатади.

Назорат гуруҳи, фақат метотрексат монотерапиясини олган, комбинирланган терапия гуруҳларига нисбатан камроқ яхшиланиш кўрсатди. Шу билан бирга, барча индекслар сезиларли даражада камайди, НАQ ногиронлик индекси 0,80 га тушди, врачлар ва беморлар томонидан

баҳоланган ВАШ баллари ва беморлар томонидан баҳоланган оғрик кўрсаткичлари ўртача камайиш кўрсатди. DAS28 балли 2,6 гача тушиб, касалликнинг ўртача даражадаги фаоллигини кўрсатди.

2-расм ревматоид артрит билан касалланган беморларда учта даволаш гуруҳида тўққиз ой давомида умумий Шарп балли (TSS) ўзгаришларини кўрсатади. Бошланғич даражада гуруҳлардаги ўртача TSS баллари яқин бўлиб, мос равишда 11,2, 11,6 ва 12,7 баллни ташкил қилган, бу тадқиқот гуруҳлари орасида бўғим шикастланиши бўйича бошланғич маълумотларда кам фарқ борлигини кўрсатади. Расмдан кўриниб турибдики, IA гуруҳидаги беморлар тўққиз ой давомида умумий Шарп баллида кичик ўсиш билан бирга озгина ўзгаришлар кўрсатиб, 12,9 баллга етди. Худди шу тарзда, IB гуруҳидаги беморлар ҳам тўққиз ой охирига келиб 12,8 баллга етган умумий TSS баллида барқарор кичик ўсиш кўрсатди. Комбинирланган терапияни қабул қилган беморларда умумий TSS баллида озгина ўсиш кузатилиши, комбинирланган терапия бўғим ва тоғай шикастланишининг олдини олишда самарали эканлигини кўрсатади (2-расм).



2-расм. Тадқиқот гуруҳларидаги ревматоид артрит билан касалланган беморларда умумий Шарп шкаласи (TSS) кўрсаткичларининг динамикаси

Умумий ҳолда, тадқиқот натижалари адалимумабнинг ҳар қандай дозадаги метотрексат билан қўлланиладиган комбинирланган терапияси ревматоид артритда бўғим шикастланишининг олдини олишда метотрексат монотерапиясига нисбатан самарали таъсир кўрсатишини тасдиқлайди. Комбинирланган терапия гуруҳларидаги TSS балларининг нисбатан барқарорлиги назорат гуруҳидаги баллар ўсиши билан таққосланганда, комбинирланган терапиянинг бўғим ҳолатига бўлган эҳтимолий химоявий таъсирларини таъкидлайди.

Муҳим жиҳати шундаки, комбинирланган терапияда бўғимларнинг

тузилиш шикастланишлари минимал бўлиб, бу радиографик прогрессни секинлаштириш потенциални кўрсатади. Шарп баллари бўйича тузилиш шикастланишларини яхшилаш кўрсаткичи комбинирланган терапияни қабул қилган беморларда камроқ ўсишни кўрсатиб, бўғимларнинг дегенератив ўзгаришларини сезиларли даражада секинлаштиришни назарда тутди.

Айрим ўхшаш тадқиқотлар адалимумаб ва метотрексатнинг комбинацияси адалимумаб еки метотрексат монотерапиясидан устунлигини тасдиқлайди. Тадқиқот натижалари бу комбинирланган терапиянинг самарали эканлигини кўрсатади, лекин адалимумаб билан биргаликда турли метотрексат дозаларининг бўғимларнинг дегенерациясини ривожланишига таъсири ўрганилмаган.

Ушбу тадқиқот доирасида ревматоид артрит билан касалланган беморларда учта даволаш гуруҳида интерлейкинлар 6 (ИЛ-6) ва 17 (ИЛ-17) даражаларининг динамикаси ҳақидаги маълумотлар тақдим этилган (11-жадвал).

11-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги ревматоид артрит билан касалланган беморларда иммунологик кўрсаткичлар динамикаси

		ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-17 (пг/мл)
IA гуруҳи	Даво-н олдин	84.3±16.4	231.5±66.2
	1 ой	49.5±10.4*	174.5±42.1
	3 ой	31.3±9.4*	142.7±39.9*
	6 ой	21.5±8.9*	112.4±24.2*
	9 ой	16.8±7.4*	87.9±19.2*
IB гуруҳи	Даво-н олдин	91.5±15.8	218.6±58.4
	1 ой	41.2±11.8*	133.7±32.4*
	3 ой	17.4±6.2*	97.4±21.8*
	6 ой	12.4±7.4*	53.1±14.6*
	9 ой	10.3±5.3*	32.1±9.6*
Солиштирув гуруҳи	Даво-н олдин	87.9±12.3	237.9±44.2
	1 ой	64.2±14.4	204.5±34.9
	3 ой	48.6±12.5	175.2±29.3
	6 ой	39.8±11.2	133.1±22.8
	9 ой	35.7±9.4	123.3±19.8
<i>Изоҳ: Манн-Уитни-Уилкоксон тестидан фойдаланиб бошланғич маълумотлар билан солиштирилган. * - p<0.05 - статистик аҳамиятлилик.</i>			

Тадқиқотнинг ҳар бир кейинги босқичида кўрсаткичларнинг сезиларли даражада пасайиши комбинирланган терапиянинг ҳар иккала гуруҳида кучли жавобни кўрсатади, бу ерда метотрексатнинг юқори дозаси самарадорликни оширишга ёрдам беради. Цитокин концентрациясининг пасайиши кузатилган бўлса-да, ўзгаришлар комбинирланган терапия гуруҳларига қараганда унчалик аҳамиятли эмас эди, бу монотерапиянинг бу яллиғланиш маркерларини камайтиришда самарадорлиги камроқ эканлигини кўрсатади.

Хулоса қилиб айтганда, тадқиқот маълумотлари адалимумаб ва метотрексатнинг комбинирланган терапияси ревматоид артрит билан касалланган беморларда ИЛ-6 ва ИЛ-17 яллиғланиш цитокинларини камайтиришда метотрексат монотерапиясига нисбатан кўпроқ самарали эканлигини кўрсатади. Метотрексатнинг юқори дозаси билан қўлланилган комбинирланган терапияда цитокин даражаларининг сезиларли даражада пасайиши бошқа касаллик фаоллиги индекслари билан тасдиқланган, кўпроқ клиник яхшиланиш билан боғлиқдир.

Башланғич даражада ИЛ-6 даражалари барча гуруҳларда юқори бўлиб, бу касаллик фаоллигининг кўрсаткичи эди. IA гуруҳидаги беморларда ИЛ-6 даражалари сезиларли даражада пасайган, бу метотрексатнинг камроқ дозаси билан комбинирланган терапиянинг ушбу беморларда системавий яллиғланишни камайтиришда самарали эканлигини кўрсатади. Худди шу тарзда, лекин кўпроқ аниқ ва тез пасайиш ИЛ-6 даражалари IB гуруҳидаги беморларда кузатилган, бу метотрексатнинг юқори дозаси даволашнинг яллиғланишга қарши таъсирини кучайтиришини кўрсатади. Монотерапияни фақат метотрексат билан олган беморлар ҳам ИЛ-6 даражаларининг сезиларли пасайишини кўрсатган, аммо 9 ойдан кейин ИЛ-6 даражалари комбинирланган терапия гуруҳларига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган. Бу метотрексатнинг адалимумаб билан комбинацияда қўлланишидан кўра ИЛ-6 даражаларини камайтиришда камроқ самарали эканлигини кўрсатади.

Хулоса қилиб айтганда, маълумотлар адалимумаб ва метотрексат комбинирланган терапияси ИЛ-6 интерлейкин даражаларини камайтиришда метотрексат монотерапиясидан кўра кўпроқ самарали эканлигини кўрсатади. Тенденция маълумотлар комбинирланган терапия, айниқса, метотрексатнинг юқори дозаси билан қўлланилганида, ревматоид артритни даволашда кучли яллиғланишга қарши таъсир кўрсатишини кўрсатади.

Тадқиқот натижалари комбинирланган терапияларда адалимумаб ва метотрексатни қамраб олган даволаш метотрексат монотерапиясига нисбатан ревматоид артритни бошқаришда юқори самарадорликка эга эканлигини таъкидлайди. Айниқса, комбинирланган терапияларни қабул қилган беморлар клиник ва иммунологик кўрсаткичларда сезиларли яхшиланишлар кўрсатди, шу жумладан АКР жавоб кўрсаткичлари, бўғимлар сонини камайиши ва яллиғланиш маркерларини пасайиши. Адалимумаб билан биргаликда метотрексатнинг дозозависим самарадорлиги метотрексат дозасини оптималлаштириш терапевтик натижаларни максималлаштиришда ҳал қилувчи аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади.

АКР70 меъзони клиник аҳамиятга эга терапевтик жавобнинг предикторларининг таҳлили

Тадқиқотнинг кейинги босқичида 9 ой давомида даволанган ревматоид артрит (РА) билан касалланган беморларда АКР70 жавобларини предикторларини ўрганилди. 12-жадвал логистик регрессия таҳлилининг натижаларини тақдим этади, у ревматоид артрит билан касалланган беморларда турли бошланғич хусусиятлар ва АКР70 яхшиланиш мезонлари

бўйича даволаш жавоби ўртасидаги боғлиқликни ўрганеди.

Тадқиқотда тақдим этилган логистик регрессия таҳлилининг натижалари даволашга ижобий жавоб билан боғлиқ бир неча асосий омилларни ажратиб кўрсатади. Хусусан, беморларда касалликнинг қисқа давомийлиги (3 йилдан кам) даволашга ижобий жавоб эҳтимоли юқори эканлиги аниқланди, бу 3.14 (95% ИИ: 1.45-6.82, P=0.003) кўрсаткичлари билан тасдиқланди. Бу натижалар РА да эрта терапевтик аралашув оптимал даволаш натижаларига эришиш учун муҳим аҳамиятга эга эканлигини қўллаб-қувватлайди. Эрта даволаш бошланиши бўғимларнинг қайтариб бўлмайдиган шикастланишини олдини олиши ва касаллик юқини камайтириши мумкин, шу билан касалликнинг яхшиланиши эҳтимолини оширади.

12-жадвал

РА бўйича АКР70 мезонлари асосида даволашга клиник аҳамиятли жавоб ва беморларнинг бошланғич хусусиятлари ўртасидаги боғлиқлик

	АКР70 беморлар n=68	АКР70 сиз беморлар n=90	OR	95%ИИ	P-value
Эркаклар	14	12	1.68	0.72- 3.93	0.20
Касаллик давомийлиги <3 йил	57	56	3.14	1.45- 6.82	0.003
С-реактив оқсил >1 мг/л	41	39	2.92	1.50- 5.67	0.001
СОЭ >40 мм/соат	34	42	1.14	0.61- 2.14	0.67
TSS баҳоси <1.5	29	43	0.81	0.43- 1.83	0.52
DAS28 >5.1	49	43	2.81	1.44- 5.52	0.002
ИЛ-6 >70 пг/мл	51	39	3.92	1.97- 7.82	<0.0001
ИЛ-17 >150 пг/мл	53	40	4.42	2.18- 8.97	<0.0001

Бундан ташқари, юқори даражадаги С-реактив оқсил (СРО >1 мг/л) АКР70 мезонлари бўйича даволашга ижобий жавоб эҳтимолини уч бараварга ошириш билан боғлиқ эканлиги аниқланди (OR=2.92, 95% ИИ: 1.50-5.67, P=0.001). СРО яллиғланишнинг маркеридир ва унинг даволаш жавоби билан боғлиқлиги юқори яллиғланиш фаоллигига эга беморлар комбинирланган терапияга синтетик ва биологик касалликни ўзгартирувчи антиревматик препаратлар (Адалimumаб + метотрексат)га яхшироқ жавоб бериши мумкинлигини кўрсатади.

Натижаларимиз РА билан касалланган беморлар учун самарали даволаш стратегиясини ишлаб чиқишда муҳим маълумотларни тақдим этади. Эркак жинс ва АКР70 мезонлари бўйича даволашга ижобий жавоб ўртасидаги аҳамиятли боғлиқликни тушуниш учун янада кўпроқ тадқиқотлар ўтказиш лозим. Касалликнинг қисқа давомийлиги ва даволашга жавоб ўртасидаги кучли боғлиқлик эрта ташхис ва РА билан касалланган беморларда ўз вақтида даволашни бошлаш муҳимлигини кўрсатади.

Бизнинг натижаларимиз РА билан касалланган беморларда даволашга жавоб беришда касаллик давомийлиги ва бошланғич СРО даражалари муҳим предикторлар эканлигини таъкидлайди. Бу шахсийлаштирилган терапия ва касалликнинг оптимал натижаларига эришиш учун РА билан касалланган беморлар учун индивидуал ёндашувларни қўллаш ва эрта аралашув имкониятларини намоёниш этади.

АКР70 мезонлари бўйича даволашга клиник аҳамиятли жавоб ва жинс, касаллик давомийлиги ва С-реактив оксил (СРО) даражалари ўртасидаги аҳамиятли боғлиқликлардан фарқли ўлароқ, ЭЧТ ва Шарп индекси (TSS) даволашга жавоб билан муҳим боғлиқлик кўрсатмади. ЭЧТ 40 мм/ч дан юқори бўлган беморларда АКР70 мезонлари бўйича клиник аҳамиятли жавобга эришиш имконияти 1.14 (95% ДИ: 0.61-2.14, $P=0.67$) бўлиб, бу икки омил ўртасида сезиларли фарқ йўқлигини кўрсатади. Шу каби, TSS индексининг радиографик бўғим шикастланишини баҳолаш АКР70 мезонлари бўйича даволашга клиник аҳамиятли жавоб билан муҳим боғлиқлик кўрсатмади, ОШ=0.81 (95% ДИ: 0.43-1.83, $P=0.52$) бўлиб, балл 1.5 дан кам бўлган.

DAS28 шкаласи бўйича касаллик фаоллиги юқори бўлган беморлар (DAS28 >5.1) РА бўйича АКР70 мезонлари бўйича даволашга клиник аҳамиятли жавоб билан аҳамиятли боғлиқлик кўрсатдилар, OR=2.81 (95% ДИ: 1.44-5.52, $P=0.002$). Бу натижа касалликнинг бошланғич босқичида юқори фаолликка эга бўлган беморлар даволаш натижасида сезиларли яхшиланишни кўпроқ кўрсатишини кўрсатади. DAS28 шкаласи клиник ва лаборатория кўрсаткичларини ўз ичига олган касаллик фаоллиги кўрсаткичи бўлиб, даволашга жавобни прогноз қилиш учун фойдали бўлиши мумкин.

Бундан ташқари, интерлейкин-6 (ИЛ-6 >70 пг/мл) ва интерлейкин-17 (ИЛ-17 >150 пг/мл) юқори даражалари АКР70 мезонлари бўйича даволашга клиник аҳамиятли жавоб билан кучли боғлиқлик кўрсатди, мос равишда OR=3.92 (95% ДИ: 1.97-7.82, $P<0.0001$) ва OR=4.42 (95% ДИ: 2.18-8.97, $P<0.0001$). Бу натижалар ИЛ-6 ва ИЛ-17 РА патогенезидаги роли ва уларнинг терапевтик мишенлар сифатидаги потенциалини кўрсатади. Бу цитокинлар даражалари ва даволашга жавоб ўртасидаги кучли боғлиқлик бу йўналишларга мақсадли даволашларнинг самарадорлигини акс эттириши мумкин, масалан, ИЛ-6 ва ИЛ-17 ингибиторлари.

DAS28, ИЛ-6 ва ИЛ-17 билан боғлиқ аҳамиятли боғлиқликлар касаллик фаоллиги ва даволашга жавобни прогноз қилишда муҳим рол ўйнайди. Бу омиллар мақсадли терапиялардан фойда оладиган беморларни аниқлашда ва ҳар бир бемор учун индивидуал даволаш стратегияларини ишлаб чиқишда ёрдам беради. Бу боғлиқликлар механизмларини тушуниш ва уларни клиник

амалиётга қўшиш учун қўшимча тадқиқотлар талаб қилинади.

Олигомер матрикс тоғай оқсили (СОМР)нинг РАда клиник ва терапевтик аҳамияти

Тадқиқотнинг кейинги босқичида биз ревматоид артрит (РА) билан касалланган беморларда 9 ой давомида даволаш фонидида олигомер матрикс тоғай оқсилининг (СОМР) аҳамиятини ўргандик.

13-жадвал ревматоид артрит билан касалланган беморлар орасида учта терапевтик гуруҳда даволашдан олдин ва кейин олигомер матрикс тоғай оқсили (СОМР) даражаларининг натижаларини тақдим этади.

13-жадвал

Ревматоид артрит билан касалланган беморларда IA, IB гуруҳлари ва назорат гуруҳида даволашдан олдин ва кейин олигомер матрикс тоғай оқсили (СОМР) даражаларининг таққосланиши

	Норма	IA гуруҳи (n = 31)	IB гуруҳи (n = 27)	Солиштирув гуруҳи (n=100)	p-value
СОМР даводан олдин (нг/мл)	<10	28.7±4.2	29.6±4.0	30,2±4.5	p=0.09 p=0.52
СОМР даводан кейин (нг/мл)	<10	23.9±3.1	22.1±2.9	29,6±3.8	p<0.001 p<0.001
		p<0.001	p<0.001	p=0.35	
<i>Изоҳ: таққослаш учун p<0.05 ишонч даражаси билан Манн-Уитни-Уилкоксон мезони қўлланилди. СОМР - Cartilage Oligomeric Matrix Protein (Олигомер матрикс тоғай оқсили)</i>					

Тоғай метаболизмининг биомаркери сифатида СОМР норматив қийматлари 10 нг/мл дан камдир. Барча гуруҳлар, жумладан IA гуруҳи (n=31), IB гуруҳи (n=27) ва назорат гуруҳи (n=100), бошланғич СОМР даражалари юқори эканлигини кўрсатди, мос равишда 28,7±4,2, 29,6±4,0 ва 30,2±4,5 нг/мл ташкил этиб, норматив қийматлардан анча юқори. Статистик таҳлиллар (p=0.09 ва p=0.52) бошланғич босқичда гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар йўқлигини кўрсатди, бу барча гуруҳларда тоғай фаоллиги ёки шикастланишининг бир хил даражада эканлигини кўрсатади.

Даволашдан кейин IA ва IB гуруҳларида СОМР даражалари мос равишда 23,9±3,1 нг/мл ва 22,1±2,9 нг/мл гача камайди (бошланғич маълумотлар билан таққослаганда p<0.001 ва p<0.001). Бу даражалар, нормал диапазондан юқори бўлса-да, ўзининг бошланғич қийматларидан анча пастроқ бўлиб, бу комбинирланган терапиянинг СОМР даражаларини ва шу билан бирга, беморларда тоғай деструкциясини камайтиришдаги самарадорлигини кўрсатади. Назорат гуруҳида СОМР даражасининг кичик камайиши кузатилди, лекин у ўзининг бошланғич қиймати бўлган 29,6±3,8 нг/мл га яқин қолди. IA ва IB гуруҳларида СОМР даражаларидаги камайишлар статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб, комбинирланган терапиянинг стандарт монотерапия метотрексат билан даволашга нисбатан самарадорлигини

таъкидлайди (13-жадвал).

Ушбу таҳлил IA ва IB гуруҳларига қўлланган даволашнинг ревматоид артрит билан касалланган беморларда патологик жараён ва тоғай деструкциясини камайтиришдаги самарадорлигини таъкидлайди, бу касалликни бошқариш учун муҳим аҳамиятга эга. Даволашдан кейин назорат гуруҳида СОМР юқори даражалари ушбу даволаш режими тоғай айланмасига самарали таъсир кўрсатиш учун етарли эмаслигини кўрсатади. Умуман олганда, маълумотлар IA ва IB гуруҳлари учун даволаш ревматоид артрит билан боғлиқ тоғай айланмасини бошқаришда назорат гуруҳида қўлланган даволашдан кўра кўпроқ самарали бўлгани гипотезасини қўллаб-қувватлайди.

Кейинги босқичда биз ревматоид артрит билан касалланган беморларда даволашдан олдин ва кейин олигомер матрикс тоғай оқсили (СОМР) даражалари ва уларнинг АКР70 мезонлари бўйича клиник жавобига боғлиқлигини ўргандик.

14-жадвал ревматоид артрит билан касалланган беморларда даволашдан олдин ва кейин олигомер матрикс тоғай оқсили (СОМР) даражаларининг АКР70 мезонлари бўйича клиник жавобга эга бўлган ва жавобсиз беморлар ўртасидаги таққослаш таҳлилинини тақдим этади. АКР70 мезонлари бўйича клиник жавобга эга бўлган беморларда даволашдан олдинги олигомер матрикс тоғай оқсили даражалари ўртача 30.2 ± 3.5 нг/мл ни ташкил этди, жавобсиз беморларда эса 29.5 ± 4.9 нг/мл ($p=0.32$) бўлди. Жадвал 15 дан кўриниб турибдики, даволашдан олдин СОМР даражалари гуруҳлар ўртасида фарқ қилмаган. Даволашдан кейин, тадқиқотнинг 9-ойида, АКР70 мезонлари бўйича клиник жавобга эга бўлган беморларда ўртача СОМР даражаси сезиларли даражада 26.5 ± 4.4 нг/мл гача пасайган (бошланғич маълумотларга нисбатан $p < 0.001$), жавобсиз беморларда эса ўртача даража 27.7 ± 4.4 нг/мл ни ташкил қилди (даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан $p < 0.01$). Қизиқарли жиҳати шундаки, статистик таҳлиллар даволашдан кейин гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқни аниқламади ($p=0.11$). Аммо, АКР70 мезонлари бўйича клиник жавобга эга бўлган беморлар орасида СОМР даражасининг камайиши тенденцияси кузатилди. Бу даволашдан кейин 70% яхшиланишга эришмаган беморлар орасида клиник яхшиланиш даражасининг ўзгарувчанлиги билан изоҳланиши мумкин.

Жадвал 14

АКР70 мезонлари бўйича клиник жавобга эга бўлган ва жавобсиз беморларда даволашдан олдин ва кейин олигомер матрикс тоғай оқсили (СОМР) даражаларининг таққосланиши

	Норма	АКР70 беморлар n=68	АКР70 сиз беморлар n=90	P-value
СОМР даводан олдин (нг/мл)	<10	30.2 ± 3.5	29.5 ± 4.9	$p=0.32$
СОМР даводан кейин (нг/мл)	<10	26.5 ± 4.4	27.7 ± 4.4	$p=0.11$

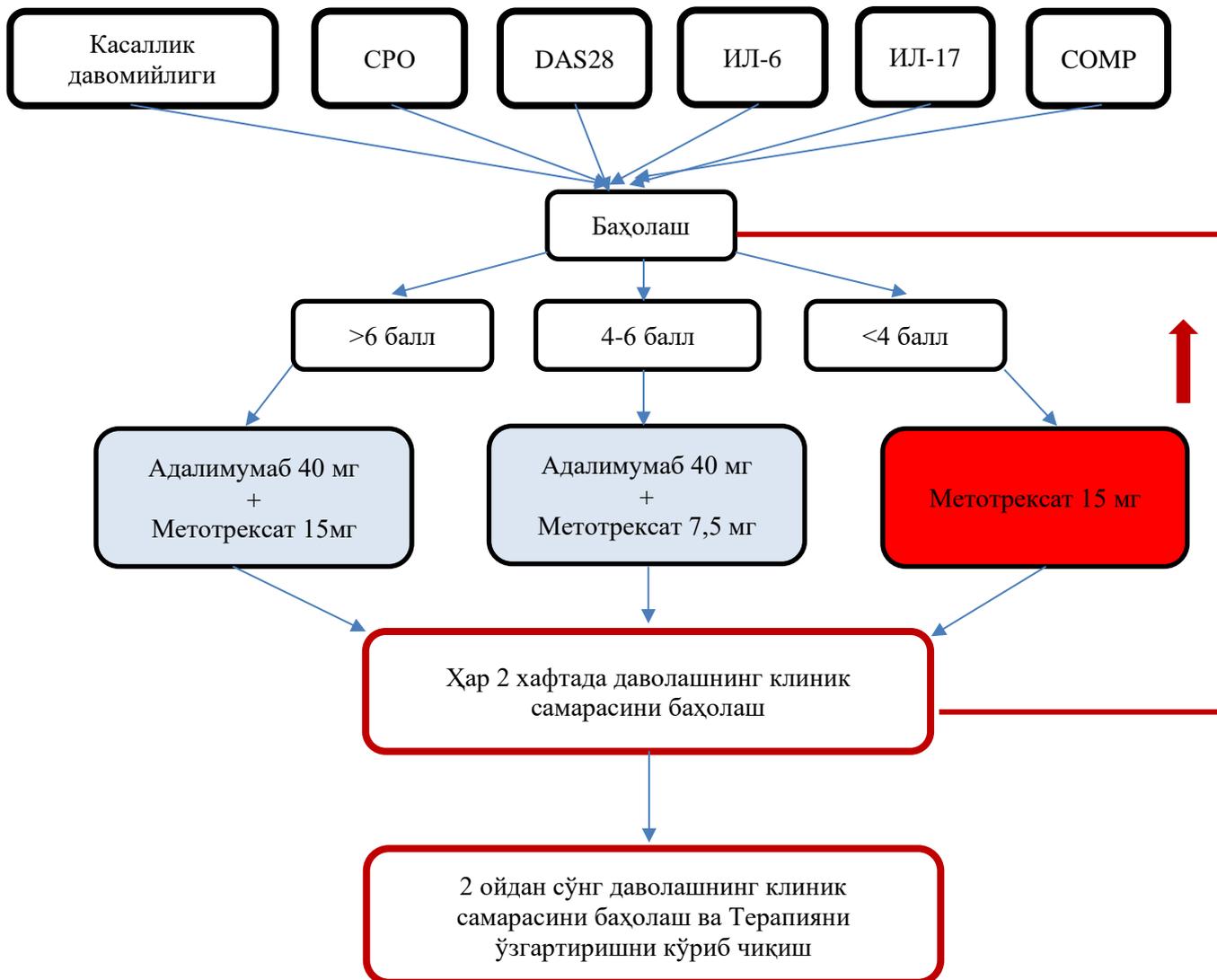
	P-value	p<0.001	p=0.01	
<i>Изоҳ: таққослаш учун p<0.05 ишонч даражаси билан Манн-Уитни-Уилкоксон мезони қўлланилди</i>				

Шундай қилиб, олигомер матрикс тоғай оксили даражаси, бу тоғай деструкциясининг биомаркери, РА билан касалланган беморларда метотрексат монотерапиясига нисбатан комбинирланган терапияни олган беморларда сезиларли даражада камаяди. Бу даражанинг камайиши, айниқса, даволашга клиник аҳамиятли жавоб берган беморларда энг юқори даражада бўлган. Бу олигомер матрикс тоғай оксиленинг тоғай тўқимасидаги ўзгаришларни кузатиш учун муҳим биомаркер эканлигини кўрсатади, гарчи унинг ўзгаришлари ҳар доим ҳам даволашга клиник жавоб билан бевосита боғлиқ бўлмаса ҳам.

ХУЛОСАЛАР

1. Тадқиқот натижалари адалимумаб ва метотрексатнинг комбинирланган терапиясининг клиник самарадорлигини исботлади, бунда адалимумаб ва юқори дозадаги метотрексатнинг (15 мг) комбинирланган терапияси натижасида беморларда клиник (буғимлардаги шиш ва оғриқ, эрталабги қотишиш ва ҳ.к.), ва қондаги «ўткир фаза» кўрсаткичларинининг (ЭЧТ ва СРО) сезиларли даражада яхшиланиши кузатилди.
2. Тоғай олигомер матрикс оқсили (СОМР) даражаси билан касаллик фаоллиги, ИЛ-6 ва ИЛ-17 даражалари ҳамда радиологик деструкция белгилари ўртасида аҳамиятли ижобий корреляция аниқланди. Бу натижалар иммуноцитокинлар ва тоғай олигомер матрикс оқсилининг РА патогенезидаги иштирокини тасдиқлайди ва уларни буғимлардаги деструктив ўзгаришларни баҳолаш учун муҳим кўрсаткичлигини тасдиқлайди.
3. Ревматоид артрит билан оғриган беморларда иммуноцитокинлар - ИЛ-6, ИЛ-17 ва функционал аҳамиятга эга тоғай олигомер матрикс оқсили — СОМР даражаларини баҳолаш, комбинирланган терапияда сезиларли ўзгаришлар борлигини кўрсатди, бу эса уларнинг даволаш самарадорлигини прогноз қилишдаги потенциалини тасдиқлайди.
4. Ишлаб чиқилган касаллик ўзгартирувчи антиревматик препаратларнинг рационал комбинацияси модели клиник амалиёт учун қимматли восита бўлиб, шифокорларга беморларнинг индивидуал хусусиятларига асосланган ҳолда самарали қарорлар қабул қилиш имконини беради.

Ревматоид артритда энг самарали комбинирланган терапияни танлаш алгоритми



**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD 04/30.09.2020 Tib 123.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ УРГЕНЧСКОМ ФИЛИАЛЕ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ИБРАГИМОВ ХАСАН ИСМОИЛОВИЧ

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
СИНТЕТИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЬ-
МОДИФИЦИРУЮЩИХ АНТИРЕВМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Самарканд – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована Высшей Аттестационной Комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2022.1.PhD/Tib2392.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском Университете.

Автореферат диссертации размещен на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) на веб-странице Научного совета (www.urgfiltma.uz) и информационно-образовательном портале «Ziyouet».

Научный руководитель: **Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Нурбаев Фармон Эргашевич,**
доктор медицинских наук, доцент.

Рустамова Мамлакат Тулабаевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Андижанский медицинский институт**

Защита диссертации состоится на заседании ученого совета за номером Ph.D.04/30.09.2020.Тиб.123.01 в Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии “_____” _____ 2024 года в _____. (Адрес: 220100, Хорезмская область, Ургенчский район, улица Аль-Хорезми, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84, e-mail: ttaurgfil@umail.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован под номером ____). Адрес: 220100, Хорезмская область, Ургенчский район, улица Аль-Хорезми, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84), e-mail: ttaurgfil@umail.uz.

Автореферат диссертации распространен “_____” _____ 2024 года.
(протокол реестра за №_____ от “_____” _____ 2024 года).

Р.Ю.Рузибаев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

З.Ф.Джуманиязова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, кандидат медицинских наук, доцент

Р.Б.Абдуллаев

Председатель научного семинара при учёном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. Ревматоидный артрит (РА) — это иммуновоспалительное заболевание, которое вызывает инвалидность и преждевременную смерть. По оценкам, в 2020 году 17,6 миллионов человек во всем мире страдали РА, из них 6,5–12% имели тяжелую инвалидность, а около 38 300 человек умерли из-за болезни. РА создает не только значительные медицинские, но и экономические нагрузки на уровне индивидуумов и государств. Лечение включает базисные противовоспалительные препараты, нестероидные противовоспалительные средства и глюкокортикоиды. Основные расходы приходятся на биологические и таргетные препараты, которые составляют до 87% прямых затрат на лечение. Непрямые расходы, такие как потеря трудоспособности, также играют важную роль в общем экономическом бремени РА, достигая 39–86% в некоторых исследованиях. Лечение с использованием биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (бБМАРП) и ингибиторов Янус-киназ (ЯК) значительно улучшило клинические исходы. Эти методы способствуют восстановлению иммунологического гомеостаза, воздействуя на провоспалительные цитокины и их сигнальные пути, включая лимфоциты, макрофаги, TNF, IL-1, IL-6, G-CSF и ЯК. Эти элементы играют центральную роль в патогенезе ревматоидного артрита, эффективно устраняя патологические процессы в суставах и других органах, а также способствуя достижению устойчивой клинической ремиссии.

Одним из ключевых приоритетов государственной политики Республики Узбекистан является сохранение и укрепление здоровья населения через повышение доступности и качества медицинской помощи². Служба специализированной высокотехнологичной медицинской помощи достигла нового уровня развития и представлена профильными медицинскими образовательными учреждениями, научно-исследовательскими институтами и специализированными научно-практическими центрами в регионах страны. Эти учреждения активно разрабатывают инновационные методы лечения и внедряют достижения мировой медицины в отечественную практику. Ярким примером этого является широкое применение надежных методов диагностики воспалительной активности ревматоидного артрита и эффективных противоревматических препаратов в клинической практике.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной

² Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ–4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, № ПП-5198 «О мерах по дальнейшему повышению качества медицинской помощи, оказываемой населению» от 26 июля 2021 года и в других нормативно-правовых документах.

Соответствие темы диссертации приоритетным направлениям исследований в республике Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Адалimumаб является одним из ключевых биологических болезней модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), используемых для лечения РА (Farrugia S. и др., 2016; Bai L. и др., 2021). Этот препарат представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), который играет важную роль в патогенезе РА (Neovius M. и др., 2015). Ингибирование ФНО- α адалimumабом приводит к значительному уменьшению воспаления и замедлению разрушения суставов. Клинические испытания показали, что примерно 60% пациентов, принимающих адалimumаб, достигли значительного улучшения по критериям Американской коллегии ревматологии (АКР), включая снижение болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов (Takeuchi T. и др., 2014; Ternant D. и др., 2015).

Комбинация адалimumаба и метотрексата остается жизненно важной стратегией в персонализированной медицине для лечения РА. Эта терапевтическая комбинация демонстрирует значительное улучшение клинических исходов у большинства пациентов, снижая активность заболевания и улучшая функциональное состояние суставов (Burmester G.R. и др., 2017). Метотрексат, работая как ингибитор синтеза ДНК, эффективно уменьшает иммунную активность, в то время как адалimumаб, целевой биологический препарат, блокирует фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), критический медиатор воспаления при РА (Ramanap A.V. и др., 2017). Вместе они обеспечивают мощное синергетическое действие, которое может предотвратить или значительно замедлить прогрессирование заболевания. Именно благодаря таким комбинациям современная ревматология может предложить индивидуализированный подход к лечению, опираясь на конкретные клинические потребности и ответы каждого пациента, что в итоге приводит к улучшению качества жизни и снижению общих затрат на здравоохранение (Насонов Е. и др., 2023; Ramiro S. и др., 2017).

Инновационный подход к лечению РА включает комбинирование

адалимумаба с метотрексатом, что позволяет адресовать существующие пробелы в терапии. Метотрексат, давно установленный в качестве основного лекарства в лечении РА, эффективен в уменьшении симптомов и замедлении прогрессирования заболевания, однако не все пациенты достигают полной ремиссии или значительного улучшения (Weinblatt M.E., 2018). Добавление адалимумаба, моноклонального антитела, нацеленного на ФНО- α , к терапевтическому режиму создает синергетический эффект, увеличивая вероятность достижения клинической ремиссии и улучшения качества жизни пациентов (Шодикулова Г. и др., 2023). Статистика показывает, что комбинация этих препаратов приводит к улучшению клинических показателей у 75% пациентов, в сравнении с 40-50% у тех, кто принимает только метотрексат (Smolen J.S. и др., 2014; Burmester G.R. и др., 2017).

Таким образом, использование адалимумаба в комбинации с метотрексатом требует детального изучения клинических, биохимических и иммунологических механизмов, необходимых для создания новых возможностей в лечении РА. Применение этой комбинации у пациентов с РА позволяет индивидуализировать лечение на основе патофизиологических механизмов заболевания (Neovius M. и др., 2015; Ramiro S. и др., 2017). Поэтому важно продолжать исследования, направленные на улучшение клинических результатов и положительное влияние на качество жизни пациентов, используя такие терапевтические стратегии. Оценка эффективности комбинации адалимумаба и метотрексата в замедлении прогрессирования РА и регуляции иммунологических изменений требует проведения клинических исследований. Также важно выявление биомаркеров для оптимизации клинического ответа пациентов на терапию и понимания механизмов воздействия на заболевание и исхода лечения.

Цель исследования: Разработка стратегии выбора эффективной комбинации болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов и иммунологических критериев прогноза терапии при РА.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Исследование клинической эффективности различных комбинаций болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов у пациентов с РА;
2. Оценка иммунологических (ИЛ-6 и ИЛ-17) и структурно-метаболических (СОМР) изменений у пациентов с РА при комбинированной терапии;
3. Определение иммунологических и структурно-метаболических критериев, позволяющих прогнозировать терапевтический потенциал схем комбинированной терапии;
4. Разработать модель рациональной комбинации болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов на основе клинических, иммунологических и метаболических характеристик пациентов с РА.

Объект исследования: В данном исследовании были включены 158 пациентов с ревматоидным артритом, принимающих участие в проспективном наблюдательном исследовании в период с 2021 по 2024 года.

Предмет исследования: Для оценки клинических показателей использовались результаты инструментальных исследований как ЭКГ, УЗИ, рентгенография, МРТ, и образцы периферической крови для оценки общего и биохимического анализа крови и иммунологических показателей ИЛ-6, ИЛ-17, а также уровня олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) у пациентов с РА.

Методы исследования: В исследовании использовались опросники, объективное и физикальное обследование, специальные шкалы для оценки активности ревматоидного артрита (DAS28, HAQ, VAS), инструментальные обследования, включая электрокардиографию, а также общеклинические, биохимические и иммунологические лабораторные исследования. Статистическая обработка данных проводилась с использованием аналитических методов.

Научная новизна: впервые проведено исследование эффективности комбинированной терапии болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами у пациентов с ревматоидным артритом через призму иммунологических и структурно-метаболических показателей и обнаружен новый круг интересов как для клинической практики, так и для теоретических изысканий;

впервые установлена значимая положительная корреляция между уровнем структурно-метаболического маркера СОМР и показателями активности заболевания, а также уровнями ИЛ-6 и ИЛ-17 и радиологическими признаками костно-хрящевой деструкции при РА, что подтверждает важность СОМР, ИЛ-6 и ИЛ-17 как потенциальных критериев мониторинга активности заболевания;

впервые установлено, что уровни цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17 и олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) имеют высокую прогностическую значимость для оценки результативности различных схем комбинированной терапии у пациентов с РА. Внедрение их в клиническую практику значительно улучшил мониторинг и персонализацию лечебного процесса;

впервые предложен методологический подход, позволяющий оценить эффективность комбинированной терапии, что дал возможность не только выявить рациональные схемы терапии, но и глубже понять механизмы действия болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов.

Практические результаты исследования.

Установлено, что комбинация адалимумаба и метотрексата при ревматоидном артрите демонстрирует высокую клинико-иммунологическую эффективность, снижая активность заболевания и улучшая функциональные показатели суставов;

Выявлено, что комбинация адалимумаба и метотрексата способствует значительному снижению уровня СОМР, что указывает на замедление процессов разрушения суставного хряща;

Установлено, что применение адалимумаба в сочетании с метотрексатом позволяет не только уменьшить воспаление, но и предотвратить дальнейшее разрушение суставов, улучшая общую функциональную активность и качество жизни пациентов с ревматоидным артритом;

На основании полученных результатов установлена корреляционная связь между уровнями провоспалительных цитокинов и клиническими показателями активности заболевания, что позволяет использовать эти маркеры для мониторинга эффективности терапии и прогнозирования клинических исходов.

Достоверности результатов исследования. Достаточное количество наблюдений и использование адекватных методов статистической обработки материала с помощью программы «R-studio версии 2023.09.1», обеспечило достоверность сформулированных положений, выводов и рекомендаций.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что проведенное исследование позволило детально изучить клинко-иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом на фоне терапии базисными противоревматическими препаратами. Выявлены специфические изменения в уровнях провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-17, а также СОМР. Эти данные значительно обогащают научные представления о патогенезе ревматоидного артрита и механизмах действия базисной терапии. Результаты исследования подтверждают необходимость комплексного подхода в лечении ревматоидного артрита, включающего использование как синтетических, так и биологических БМАРП. Это способствует развитию новых стратегий лечения и профилактики прогрессирования заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что полученные данные могут быть непосредственно использованы в клинической практике для оптимизации лечения пациентов с ревматоидным артритом. Результаты исследования позволяют обоснованно рекомендовать комбинированную терапию адалимумабом и метотрексатом для достижения более высоких показателей клинической эффективности и улучшения качества жизни больных. Выявленные корреляционные связи между уровнями провоспалительных цитокинов и клиническими показателями активности заболевания могут служить маркерами для мониторинга эффективности терапии и своевременной коррекции лечебных мероприятий. Это способствует более точной и индивидуализированной стратегии лечения ревматоидного артрита, улучшая прогноз и функциональные исходы для пациентов. Полученные результаты имеют значительное теоретическое и

практическое значение, поскольку они расширяют знания о патогенезе ревматоидного артрита и предоставляют основу для дальнейших исследований в области ревматологии и персонализированной медицины.

Внедрение результатов исследования в практику. На основании полученных научных результатов о клинико-иммунологической эффективности синтетических и биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов при ревматоидном артрите:

На основе научных результатов, полученных по специфическим особенностям клинических и иммунологических показателей у пациентов с ревматоидным артритом в ходе терапии базисными антиревматическими препаратами, были утверждены методические рекомендации на тему «Особенности клинических и иммунологических показателей больных с ревматоидным артритом на фоне терапии базисными противоревматическими препаратами» (справка СамГМУ от 27 марта 2024 года №21). Данные методические рекомендации способствовали ранней диагностике, улучшению клинических показателей, улучшению качества жизни пациентов и предотвращению осложнений заболевания у пациентов с ревматоидным артритом.

На основе научных результатов, полученных по сравнительной оценке клинико-иммунологической эффективности синтетических и биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов при ревматоидном артрите разработаны методические рекомендации на тему «Сравнительная оценка эффективности синтетических и биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов при ревматоидном артрите» (справка СамГМУ от 27 марта 2024 года №21). Эти методические рекомендации способствовали улучшению клинико-иммунологических, структурно-метаболических показателей и качества жизни пациентов с ревматоидным артритом, принимающих синтетические и биологические препараты.

Экономическая эффективность: благодаря внедрению данного метода в практику, количество осложнений сократилось, а продолжительность пребывания на стационарном лечении уменьшилась на 4 дня, что позволило сэкономить 520 000 сум из государственного бюджета (стоимость койко-дня в терапевтическом отделении многопрофильной клиники города Самарканда составляет 130 000 сум).

Экономическая эффективность: регулярный мониторинг структурно-метаболического маркера СОМР у пациентов с РА позволил снизить необходимость в рутинных общих и биохимических анализах крови (стоимостью 35 400 сум и 115 000 сум) и радиологических обследованиях (60 900 сум), что привело к общей экономии средств на 211 300 сум.

Экономическая эффективность: благодаря выбору эффективных терапевтических схем для лечения ревматоидного артрита повысилась вероятность достижения ремиссии, снизилось количество осложнений и сократилось время лечения в стационаре. В результате сокращения продолжительности госпитализации в среднем на 4 дня сэкономлено 520 000

сум из государственного бюджета.

Экономическая эффективность: оптимизация терапевтических режимов лечения ревматоидного артрита позволила снизить затраты на лечение, сократить количество назначений неэффективных препаратов и уменьшить риск развития возможных осложнений. В результате сокращения средней продолжительности лечения в стационаре на 4 дня удалось сэкономить 520 000 сум и дополнительно 340 000 сум на лекарства, рассчитанные на этот период.

Результаты исследования, внедрены в практику семейной поликлиники №6 города Самарканда (приказ №19-У, от 24 марта 2024 года) и НИИ реабилитологии и спортивной медицины при СамГМУ (приказ №9-ич от 24 марта 2024 года) для лечения пациентов с ревматоидным артритом. Получен вывод о внедрении результатов научных исследований в практику на основании протокола заседания научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 22 июля 2024 года, №4.

Утверждение результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 2-х республиканских и 2-х зарубежных научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 14 работ, включая 5 статей в журналах, входящих в "список публикаций", утвержденный ВАК РУз для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD), 2 в республиканских местных и 3 зарубежных журналах.

Объем и структура диссертации. Композиция диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Обзор литературы» обсуждает значительную глобальную распространённость ревматоидного артрита (РА), затрагивающую примерно 0,5% до 1% взрослого населения мира, с более высокой частотой среди женщин. Распространенность варьируется в зависимости от региона из-за генетических факторов, образа жизни и доступности медицинского обслуживания, что подчеркивает необходимость

регионально ориентированных стратегий в области общественного здравоохранения. В документе подробно описывается хроническое воспаление, характерное для РА, включая роль инфильтрации иммунных клеток и производства воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6, которые способствуют деградации суставов и системным симптомам, таким как усталость и анемия.

Стратегии лечения включают использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), кортикостероидов и модифицирующих течение БМАРП, с акцентом на достижения в области биологических БМАРП и таргетных терапий. Эти новые методы лечения открывают надежды на лучшее управление РА за счет целенаправленного воздействия на молекулярные пути, участвующие в процессе заболевания.

Эта глава закладывает теоретическую основу для понимания использования комбинированных терапий, таких как адалимумаб и метотрексат, в управлении РА, и обсуждает последствия этих лечений в более широком контексте улучшения исходов для пациентов и снижения затрат на здравоохранение. Подробный анализ эпидемиологических факторов, патогенеза и вариантов лечения обеспечивает всесторонний обзор РА, подготавливая почву для более детальных исследований, описанных в последующих разделах диссертации.

Во второй главе «Материал и методы исследований» диссертации диссертации представлены статистические, клиничко-лабораторные методы исследования, которые были использованы в работе. Описан и охарактеризован материал исследования, представлена статистическая обработка результатов.

Данная работа представляет собой проспективное наблюдательное исследование, в котором участвовали 158 пациентов с ревматоидным артритом средней в возрасте от 18 до 63 лет (табл. 1), в отделении ревматологии многопрофильной клиники СамГМУ в период с 2021 до 2024 года. Размер выборки определялся в соответствии с количеством пациентов, посещающих клинику и удовлетворяющих как критериям включения, так и нашим критериям исключения, а также минимальным статистическим требованиям.

Все больные были разделены на три группы в зависимости от полученной терапии. В основную группу были включены 58 больных ревматоидным артритом после неадекватного ответа на терапию с метотрексатом. В частности, 31 больных основной группы далее были включены в группу IA где больным было назначено 40мг адалимумаба (подкожно, раз в каждые 2 недели) в комбинации с 7.5 мг метотрексата (подкожно раз в каждую неделю) в течении 9 месяцев. Остальные 27 больных были включены в группу IB где больным было назначено 40мг адалимумаба (подкожно, раз в каждые 2 недели) в комбинации с 15 мг метотрексата (подкожно раз в каждую неделю) в течении 9 месяцев. Группу сравнения составили 100 больных с ревматоидным артритом получавших

терапию только метотрексатом в дозе 15 мг раз в неделю.

Группу IA составили составили 26 (83.9%) женщин и 5(16.1%) мужчин в возрасте 41.1 ± 6.8 лет со средней продолжительностью заболевания 5.0 ± 1.9 лет. Индекс массы тела (ИМТ) больных в данной группе составила 25.9 ± 4.6 кг/м².

Группу IB составили составили 18 (66.7%) женщин и 9 мужчин (33.3%) в возрасте 41.8 ± 14.7 лет со средней продолжительностью заболевания 3.2 ± 1.2 лет. ИМТ больных основной группы составила 24.3 ± 5.7 кг/м².

Группу сравнения составили составили 82 (82.0%) женщин и 18 мужчин (18,0%) в возрасте 39.4 ± 9.2 лет со средней продолжительностью заболевания 4.8 ± 1.9 лет. Индекс массы тела (ИМТ) больных группы сравнения составила 25.3 ± 5.3 кг/м². При анализе результатов распределения больных по полу статистически значимых различий между сравниваемыми группами установлено не было.

Клиническое исследование пациентов с РА включало сбор жалоб и анамнеза, осмотр с применением методов пальпации, перкуссии, аускультации, измерения антропометрических параметров (роста, массы тела, индекса массы тела). Все клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные данные вносились в разработанную индивидуальную регистрационную карту, в которой отмечались жалобы и объективные данные, характерные для суставного синдрома и внесуставных проявлений, анамнестические сведения о ревматоидном артрите и других заболеваниях и др факторы. У всех больных выполнялись общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови. Определялись уровни С-реактивного белка, РФ, АЦЦП, билирубина, глюкозы, мочевой кислоты; содержание общего белка и фракций, мочевины, креатинина; активность АлАТ, АсАТ, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы; значения протромбинового индекса, АЧТВ, фибриногена. Методом иммуноферментного анализа определяли уровень олигомерного матриксного белка хряща (СОМР). Из инструментальных методов проводились рентгенография суставов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, ЭКГ, ЭхоКГ.

В третьей главе «Исходные клинические и иммунологические характеристики пациентов с ревматоидным артритом» диссертации представлены исходные клинические показатели пациентов с РА.

Демографические и исходные клинические характеристики пациентов отражали популяцию с РА и были сопоставимы между 3 группами лечения. Пациенты были разделены на три отдельные группы. Пациенты IA - те, кто получал комбинацию адалимумаба 40 мг и метотрексата 7,5 мг. Пациенты IB - те, кто получал комбинацию адалимумаба 40 мг и метотрексата 15 мг. Группу сравнения составили пациенты, получавшие только метотрексат 15 мг один раз в неделю. В группе IA средний возраст пациентов составил $43,4 \pm 15,7$ года, а в группе IB - $41,8 \pm 14,7$ года. В группе сравнения средний

возраст пациентов, получавших монотерапию метотрексатом (МТ), составил $42,9 \pm 6,2$ года. Что касается среднего возраста участников, то нам не удалось выявить статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p > 0,05$) (таблица 1).

В отношении поражения суставов количество болезненных и отекающих суставов оказалось сопоставимым во всех трех группах. Тяжесть болезненности и отека суставов в начале исследования была согласованной во всех этих когортах пациентов, как указано этими цифрами.

Таблица 1

Исходные характеристики в зависимости от группы лечения

	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения (n = 100)	p-value
Возраст, лет (m±sd)	41.1±6.79	39.7±8.71	39.4±9.2	p1=0.26 p2=0.89
Мужчины n(%)	5(16.1%)	3 (11.1%)	18 (18.0%)	p1>0.98 p2>0.57
Женщины n(%)	26 (83.9%)	24 (88.9%)	82 (82.0%)	p1=0.98 p2=0.57
ИМТ (кг/м ²)	25.9±4.6	24.4±3.9	25.3±5.3	p1=0.53 p2=0.31
Длительность заболевания (лет)	5.0±1.9	4.9±1.8	4.8±1.9	p1=0.67 p2=0.74
Длительность заболевания <3 года	9 (29.0%)	7 (25.9%)	29(29.0%)	p1=0.97 p2=0.95
Длительность заболевания 3-5 years	12 (38.7%)	11 (40.7%)	44(44.0%)	p1=0.93 p2=0.97
Длительность заболевания >5 years	10 (32.3%)	9 (33.3%)	27 (27.0%)	p1>0.96 p2>0.94
Прием кортикостероидов n (%)	12 (38.7)	10 (37.0%)	37 (37.0%)	p1=0.99 p2=0.99
Количество болезненных суставов (0-28)	11.8±4.4	11.4±4.6	13.2±6.7	p1=0.19 p2=0.12
Количество опухших суставов (0-28)	10.6±3.8	9.7±3.3	9.6±4.0	p1=0.25 p2=0.96
С-реактивный белок (мг/дл)	3.9±1.8	4.1±2.2	4.0±2.2	p1=0.81 p2=0.77
СОЭ (мм/час)	29.5± 9.6	28.5± 10.1	27.2± 9.3	p1=0.24 p2=0.42
АЦЩП положительный n (%)	30 (96.8%)	27 (100%)	100 (100.0%)	p1=0.97 p2=0.99
РФ положительный n (%)	29 (93.6%)	25 (92.6%)	88 (88.0%)	p1=0.51 p2=0.73

Примечание: СОЭ - скорость оседания эритроцитов; РФ - ревматоидный фактор. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Аналогичным образом, уровни воспалительных маркеров, включая С-реактивный белок (СРБ) (группа IA: $3,9 \pm 4,2$, группа IB: $4,1 \pm 3,9$, сравнительная группа: $4,0 \pm 4,0$) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (группа IA: $29,5 \pm 8,2$, группа IB: $28,5 \pm 8,9$, сравнительная группа: $27,2 \pm 5,4$), не показали значительных различий, что указывает на однородность активности заболевания в группах в начале исследования.

Кроме того, процентное соотношение лиц, которые дали положительный результат на анти-ЦЦП, было значительно высоким во всех группах, с 96,7% лиц в группе IA, 100% лиц в группе IB и 100,0% лиц в сравнительной группе. В аналогичной манере распространенность позитивности на ревматоидный фактор (РФ) была высокой, с процентами 90,3% в группе IA, 88,9% в группе IB и 81,0% в сравнительной группе.

С точки зрения поражения суставов, воспалительных маркеров и аутоиммунных маркеров, представленные базовые характеристики подчеркивают замечательное сходство существующее среди пациентов с ревматоидным артритом (таблица 2).

Таблица 2.

Исходные характеристики активности заболевания и индексов инвалидности у пациентов с РА

	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения (n = 100)	p-value
HAQ - индекс	1.1 ± 0.41	1.0 ± 0.28	1.1 ± 0.54	p1=0.67 p2=0.65
Шкала ВАШ – врач (100-mm)	39.1 ± 8.0	41.1 ± 13.2	42.1 ± 6.8	p1=0.07 p2=0.81
Шкала ВАШ – пациент (100-mm)	36.2 ± 7.5	37.7 ± 12.0	38.0 ± 9.0	p1=0.26 p2=0.90
Оценка боли пациентом	32.5 ± 7.1	34.6 ± 17.5	29.6 ± 10.1	p1=0.08 p2=0.16
DAS28	6.1 ± 0.6	5.9 ± 0.5	6.0 ± 0.9	p1=0.73 p2=0.72

Примечание: HAQ = Анкета для оценки состояния здоровья; ВАШ = визуальная аналоговая шкала; DAS28 = 28-балльная оценка активности заболевания суставов;

В исследовании оценивалась степень инвалидности пациентов с РА по шкале HAQ. В группе IA средний индекс инвалидности HAQ составил $1,1 \pm 0,42$, в группе IB — $1,0 \pm 0,35$, а в сравнительной группе, получавшей только метотрексат, — $1,1 \pm 0,52$. Статистически значимых различий между группами лечения по индексу HAQ на начальном этапе исследования не обнаружено ($p > 0,05$).

Рентгенографические данные на начальном этапе лечения РА были

проанализированы в трех группах и представлены в таблице 3. Средние баллы общего индекса Шарпа - рентгенологического повреждения суставов (TSS) составили $2,2 \pm 0,8$ в группе IA, $2,3 \pm 0,8$ в группе IB и $2,4 \pm 0,7$ в сравнительной группе (таблица 3).

Таблица 3.

Исходные рентгенологические данные у больных ревматоидным артритом

	Макс. балл	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения (n = 100)	p-value
TSS балл	280	11.2 ± 4.4	11.6 ± 6.6	12.7 ± 5.4	p1=0.11 p2=0.42
Эрозивный балл	160	3.1 ± 1.5	2.9 ± 1.9	3.6 ± 1.9	p1=0.20 p2=0.14
Сужения суставной щели	120	8.1 ± 2.9	8.7 ± 4.7	9.2 ± 3.4	p1=0.08 p2=0.63
<i>Примечание: TSS = общий балл Шарпа. Для сравнения групп использовалась критерий Стюлента.</i>					

Таким образом, результаты базового рентгенографического исследования, подкрепленные статистическими данными и представленные числовыми значениями, показали согласованную картину разрушения суставов, эрозии кости и потери хряща среди пациентов с РА в анализируемых группах (табл. 3).

Таблица 4 представляет базовые иммунологические индексы для трех различных групп пациентов перед началом соответствующих лечений. Для ИЛ-6 и ИЛ-17 средние уровни во всех группах были значительно выше нормального диапазона, что указывает на активное воспаление, типично ассоциированное с РА.

Таблица 4.

Характеристика иммунологических показателей у больных ревматоидным артритом

	Норма	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения (n = 100)	p-значение
ИЛ-6 (пг/мл)	<7.0	84.3 ± 15.7	91.5 ± 12.8	87.9 ± 13.9	p1>0.26 p2>0.20
ИЛ-17 (пг/мл)	<10.0	231.5 ± 53.1	218.6 ± 40.9	227.9 ± 39.5	p1>0.72 p2>0.30

Таким образом, таблица показывает, что до начала лечения у пациентов во всех трех группах наблюдались одинаково повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-17. Такое единообразие повышенных уровней цитокинов предполагает сопоставимую степень активности заболевания или системного воспаления в группах на начальном этапе. Отсутствие

существенных различий в уровнях ИЛ-6 и ИЛ-17 между группами подтверждает, что исходный иммунологический статус был схожим, обеспечивая последовательную отправную точку для сравнения эффективности и воздействия различных схем лечения, которые эти группы собирались начать.

Также наблюдалась связь между уровнями ИЛ-6 и ИЛ-17 и тяжестью РА по шкале DAS28. Данные показывают четкое увеличение уровней этих цитокинов, коррелирующее с повышенной активностью заболевания. Для пациентов с умеренной активностью РА средний уровень ИЛ-6 был зафиксирован на уровне $68,2 \pm 13,1$ пг/мл, что является заметным повышением от нормального диапазона, который составляет менее 7 пг/мл. Эта тенденция была еще более выраженной в группе с высокой активностью, где средний уровень ИЛ-6 возрос до $98,4 \pm 15,8$ пг/мл. В аналогичной манере уровни ИЛ-17 продемонстрировали значительное увеличение в соответствии с тяжестью РА. Эти данные эффективно подчеркивают увеличивающиеся уровни ИЛ-6 и ИЛ-17 по мере прогрессирования тяжести РА, подчеркивая их потенциал как биомаркеров для оценки и мониторинга активности заболевания у пациентов с РА (таблица 5).

Таблица 5.

Исходная характеристика иммунологических показателей у больных ревматоидным артритом

	Норма	Умеренная активность (DAS28) n=60	Высокий активность (DAS28) n=98	p-value
ИЛ-6 (пг/мл)	<7	78.7 ± 10.5	93.4 ± 13.2	$p < 0.001$
ИЛ-17 (пг/мл)	<10	195.0 ± 38.6	247.0 ± 31.5	$p < 0.001$

Полученные данные предполагают, что уровни ИЛ-6 и ИЛ-17 соответствуют активности и тяжести заболевания, делая их ценными как для диагностики РА, так и для мониторинга его прогрессирования. Кроме того, эта корреляция подчеркивает важность целенаправленных терапий при РА, таких как ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-17, которые показали свою эффективность в снижении активности заболевания и улучшении клинических исходов. В заключение, наблюдаемые тенденции в уровнях ИЛ-6 и ИЛ-17 в связи с тяжестью РА не только расширяют наше понимание иммунологических основ заболевания, но также помогают в клиническом управлении РА, предлагая пути для более персонализированных и эффективных стратегий лечения.

В заключение следует отметить, что исследуемые группы были хорошо сопоставимы по клиническим показателям. Количество болезненных и опухших суставов, а также уровни СРБ и СОЭ были

одинаковыми во всех группах, что указывает на сопоставимый уровень тяжести и активности заболевания от умеренного до высокого на исходном уровне. Высокая и равномерная распространенность анти-ЦЦП и РФ-положительных результатов во всех группах подчеркивает аутоиммунную природу РА и сопоставимое распространение в исследуемой популяции. Индекс инвалидности HAQ и баллы ВАШ не выявили значительных исходных различий между группами, что позволяет предположить сопоставимую легкую и умеренную функциональную инвалидность и активность заболевания на исходном уровне. Рентгенологические данные в исследовании, представленные общим баллом ШАРП (TSS), указывали на исходный уровень повреждения суставов от низкого до умеренного с одинаковыми результатами во всех группах исследования. Пациенты во всех группах лечения имели сходные и нормальные профили метаболизма и функции печени на исходном уровне. Повышенные уровни IL-6 и IL-17 во всех группах указывают на активное воспаление, типичное для РА. Повышенные уровни IL-6 и IL-17 у пациентов с более высокими показателями DAS28 подчеркивают корреляцию между этими цитокинами и тяжестью заболевания и подчеркивают их роль в качестве биомаркеров для оценки и мониторинга активности заболевания РА.

В четвертой главе «Сравнительная клинико-иммунологическая эффективность комбинации биологических и синтетических БМАРП при ревматоидном артрите» представлены основные результаты исследований.

Таблица 6 демонстрирует показатели клинически значимого ответа на лечение, определенные как АКР20, АКР50 и АКР70, согласно критериям Американского колледжа ревматологии, среди трех различных групп лечения. АКР (критерии Американского колледжа ревматологии) представляют собой набор стандартизированных показателей, используемых для оценки эффективности лечения ревматоидного артрита и других ревматических заболеваний. Они количественно определяют процентное улучшение в количестве болезненных и опухших суставов, а также других показателей активности заболевания, таких как боль, функция и реактанты острой фазы. Наиболее часто используемыми критериями АКР являются АКР20, АКР50 и АКР70, которые представляют собой улучшение на 20%, 50% и 70% соответственно в этих показателях.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что комбинация адалимумаба и метотрексата была значительно превосходнее монотерапии метотрексатом в течение 9 месяцев лечения с точки зрения клинически значимого показателя ответа на лечение, определенного как улучшение на 20%, 50% и 70% от исходного уровня (таблица 6).

Таблица 6.

Распределение больных по критериям клинического ответа на терапию по АКР.

	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения (n = 100)	p-value
АКР 20%	23(74.2%)	24(88.9%)	46(46.0%)	p1=0.007 p2<0.001
АКР 50%	19 (61.3%)	21(77.8%)	39(39.0%)	p1=0.03 p2<0.001
АКР 70%	17(54.8%)	18(66.7%)	33(33.0%)	p1=0.03 p2=0.002
<i>Примечание: представлены только конечные значения АКР (через 9 месяцев). Для сравнения переменных использовался критерий Фишера..</i>				

К 9 месяцам лечения, в группе IB 88,9% пациентов достигли клинически значимого улучшения на 20% по сравнению с 74,2% пациентов в группе IA и только 46% в контрольной группе ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). Эти данные указывают на значительное преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией метотрексатом в достижении клинически значимых результатов. Аналогичная тенденция наблюдалась при оценке показателей ответа на лечение, когда рассматривались клинически значимые улучшения на 50% и 70% от исходного уровня. К 9 месяцу лечения, 66,7% пациентов в группе IB достигли 70% улучшения клинических, функциональных и лабораторных показателей, в то время как в группе IA этот показатель составил 54,8%, и только 33,0% пациентов, получавших монотерапию метотрексатом, продемонстрировали аналогичные результаты.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что комбинации адалимумаба и метотрексата обладают клинически значимым преимуществом по сравнению с монотерапией метотрексатом в лечении ревматоидного артрита.

Рисунок 1 иллюстрирует динамику изменения процентного количество пациентов, достигших 70% улучшения симптомов ревматоидного артрита в течение девятимесячного периода лечения, в соответствии с критериями АКР70.

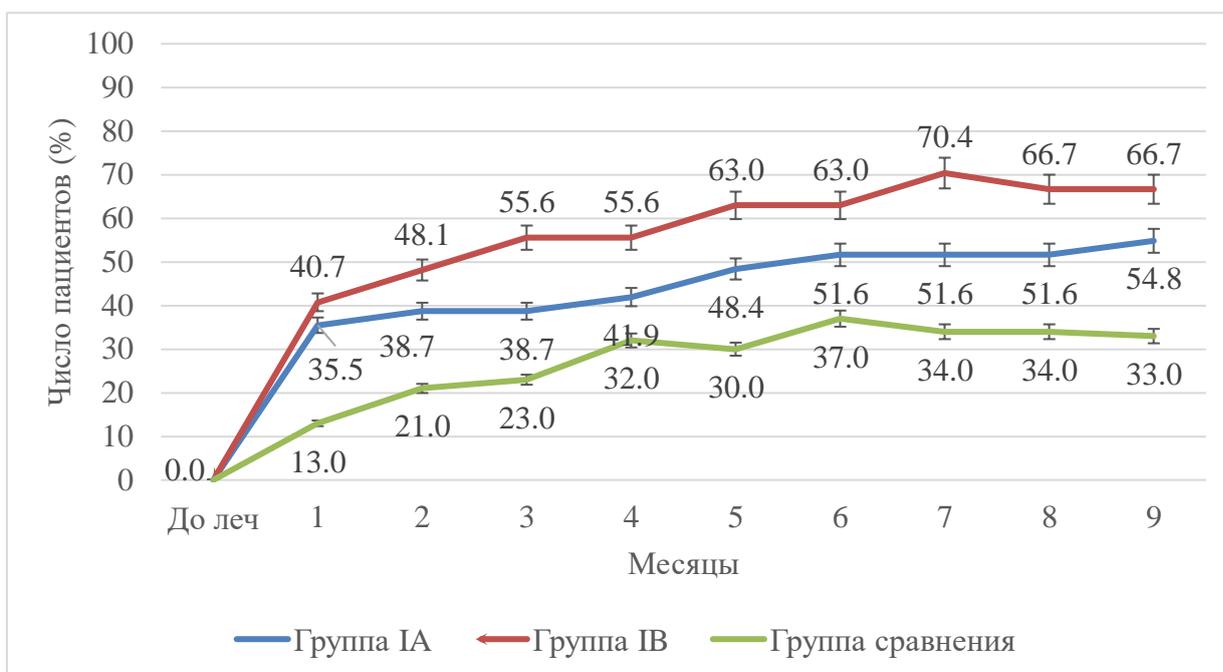


Рисунок 1. Продольное сравнение частоты клинически значимого ответа на терапию по критериям АКР70 в исследуемых группах лечения

В течение девяти месяцев группа IA демонстрирует постепенное увеличение количество пациентов с клинически значимым 70% улучшением после комбинированной терапии, достигая 54,8% к девятому месяцу. Восходящий тренд в этой группе является последовательным, хотя и прерывается периодическими плато, что отражает непрерывный, но неоднородный ответ на лечение. Группа IB, с другой стороны, демонстрирует более быстрый начальный рост, что предполагает раннее наступление значительного улучшения при более высокой дозе метотрексата. После первоначального вздвиг увеличения продолжается более стабильным темпом, в конечном итоге достигая 66,7% к девятому месяцу. Контрольная группа, получавшая только монотерапию метотрексатом, демонстрирует наиболее скромное улучшение на протяжении всего исследования с окончательным показателем ответа АКР70 в 33,0% через девять месяцев. Таким образом, данные в рисунке 3 подкрепляют гипотезу о дозозависимом ответе на лечение и выделяют преимущества комбинации адалимумаба с более высокой дозой метотрексата в лечении ревматоидного артрита.

В заключительном анализе представленных данных, рисунок наглядно демонстрирует, что комбинированная терапия, состоящая из адалимумаба в сочетании с метотрексатом, значительно превосходит монотерапию метотрексатом в эффективности достижения как 20%, так и 70% улучшения симптомов ревматоидного артрита. Это открытие подчеркивает синергетический потенциал комбинированного подхода в лечении данного заболевания. Эти данные подчеркивают критическую важность оптимизации дозировки метотрексата при его применении в комбинации с адалимумабом для лечения ревматоидного артрита, что может способствовать максимизации терапевтической эффективности и улучшению клинических

исходов для пациентов.

Таблицы 7, 8 и 9 предоставляют всесторонний обзор клинических и лабораторных улучшений у пациентов с ревматоидным артритом, проходящих различные режимы лечения в течение девятимесячного периода.

Таблица 7

Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с ревматоидным артритом в группе IA

	До лечения (n = 31)	3 месяца (n = 31)	6 месяцев (n = 31)	9 месяцев (n = 31)
Болезненные суставы (n)	11.8±4.4	5.7±2.5**	4.5±2.1***	3.6±2.4***
Отекшие суставы (n)	10.6±3.8	6.8±4.3**	5.7±3.5***	4.9±2.3***
С-реактивный белок (мг/дл)	3.9±1.8	1.9±0.9**	1.1±0.6***	0.9±0.6***
СОЭ (мм/ч)	29.5± 9.6	15.2± 7.0***	10.2±4.0** *	8.1±2.9***
<i>Примечание: * - по сравнению с исходными данными. * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001.</i>				

Группа IA, которой была назначена комбинация адалимумаба 40 мг и метотрексата 7,5 мг, показала значительное снижение количества болезненных и отекающих суставов, при этом среднее количество болезненных суставов снизилось с 35,8 до 9,2, а отекающих суставов - с 27,9 до 8,6. Кроме того, в этой группе наблюдалось существенное уменьшение показателей воспаления, с уровнем С-реактивного белка, снижающимся с 3,9 мг/дл до 0,8 мг/дл, и СОЭ с 29,5 мм/ч до 9,1 мм/ч, что указывает на сильный ответ на лечение.

Пациенты группы IB, получавшие ту же дозу адалимумаба, но более высокую дозу метотрексата в 15 мг, продемонстрировали еще более значительные улучшения. Количество болезненных суставов в этой группе резко снизилось с 36,2 до 4,2, а количество отекающих суставов - с 29,2 до 4,3. Более того, к концу исследовательского периода уровни С-реактивного белка и СОЭ существенно снизились до 0,65 мг/дл и 6,9 мм/ч соответственно. Эти изменения были высоко значимы уже к трехмесячному этапу, что предполагает дозозависимую эффективность метотрексата в сочетании с адалимумабом.

Таблица 8

Динамика клинических и лабораторных показателей среди пациентов группы IB

	До лечения (n = 27)	3 месяца (n = 27)	6 месяцев (n = 27)	9 месяцев (n = 27)
Болезненные суставы (n)	11.4±4.6	4.2±2.4***	3.1±1.8***	2.5±1.6***
Отекшие суставы (n)	9.7±3.3	5.2±3.2***	4.6±2.3***	3.8±2.6***
С-реактивный белок (мг/дл)	4.1±2.2	1.3±0.9***	0.8±0.4***	0.6±0.4***
СОЭ (мм/ч)	28.5± 10.1	11.3± 7.2***	9.3±2.6***	6.9±2.9***
<i>Примечание: * - по сравнению с исходными данными. * - p<0.05, ** - p<0.01, *** -</i>				

$p < 0.001$

Контрольная группа, получавшая монотерапию метотрексатом в дозе 15 мг, также продемонстрировала улучшения, однако они были менее выраженными, чем в группах комбинированной терапии.

Таблица 9

Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с ревматоидным артритом в группе сравнения

	До лечения (n = 100)	3 месяца (n = 100)	6 месяцев (n = 100)	9 месяцев (n = 100)
Болезненные суставы (n)	13.2±6.7	9.4±4.4**	7.2±3.3**	5.9±2.7***
Отекшие суставы (n)	9.6±4.0	8.1±4.1**	6.9±3.6**	6.1±3.2***
С-реактивный белок (мг/дл)	4.0±2.2	2.4±0.8**	1.7±0.6**	1.5±0.6**
СОЭ (мм/ч)	27.2± 9.3	18.4± 7.6***	13.6±6.8**	11.2±4.9** *
<i>Примечание: * - по сравнению с исходными данными. * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$</i>				

Количество болезненных суставов снизилось примерно вдвое от исходного значения до 16,7, а количество отекающих суставов - до 14,8. Показатели воспаления также уменьшились, с уровнем С-реактивного белка, снижающимся до 1,1 мг/дл, и СОЭ до 11,3 мм/ч, что свидетельствует о положительном, но более мягком ответе на монотерапию.

Данные из этих таблиц в совокупности показывают, что, хотя метотрексат в одиночку оказывает заметное влияние на симптомы ревматоидного артрита, его комбинация с адалимумабом приводит к более значительным клиническим и лабораторным улучшениям. Особенно заметно, что более высокая доза метотрексата в сочетании с адалимумабом дает наиболее выраженные преимущества, что указывает на повышенную эффективность, которая, по-видимому, зависит от дозы.

Таблица 10 представляет данные по индексам активности заболевания у пациентов с ревматоидным артритом в исследуемых терапевтических группах в динамике в период 9 месяцев терапии.

Таблица 10

Динамика различных показателей активности заболевания в исследуемых группах

		HAQ	ВАШ (врач) (100-мм)	ВАШ (пациент) (100-мм)	Оценка боли пациентом	Индекс DAS28
Группа IA	До леч	1.1±0.42	39.1±9.6	36.2±10.1	32.5 ±10.3	6.3±0.9
	1 мес	0.91±0.30	29.6±7.3	26.7±7.9	24.8±7.8	4.9±0.9
	3 мес	0.72±0.24*	20.1±6.9*	20.9±6.3*	19.9±7.1*	2.8±0.7*
	6 мес	0.46±0.26*	18.1±5.2*	17.9±5.9*	16.3±6.1*	2.0±0.8*
	9 мес	0.40±0.18*	16.3±4.1*	15.9±6.1*	13.7±5.8*	1.6±0.9*
Группа IB	До леч	1.0±0.35	41.2±10.2	37.8±11.3	34.6±11.6	6.1±0.9

	1 мес	0.78±0.28*	30.4±7.2	26.6±7.7*	22.5±9.2	3.1±0.8*
	3 мес	0.58±0.25*	19.6±5.2*	16.4±6.1*	14.1±6.8*	1.7±0.8*
	6 мес	0.31±0.19*	13.6±3.9*	9.3±4.1*	8.9±4.3*	1.2±0.9*
	9 мес	0.26±0.14*	9.2±3.5*	8.4±4.5*	7.7±4.7*	1.2±0.8*
Группа сравнения	До леч	1.1±0.52	42.1±7.3	38.0±8.0	29.6±10.3*	6.3±0.9
	1 мес	1.0±0.50	34.5±6.8	30.9±6.0	25.5±7.9	5.9±1.0
	3 мес	0.91±0.48	29.1±5.8	27.7±5.6*	21.7±7.3	4.6±0.9
	6 мес	0.78±0.44*	24.3±6.1*	23.2±4.3*	20.1±6.9*	3.4±0.8*
	9 мес	0.80±0.46*	23.7±6.0*	21.7±4.7*	16.6±6.7*	2.9±0.8*
Примечание: сравнение с исходными данными с помощью теста Манна-Уитни-Уилкоксона. *- $p < 0,05$ - статистическая значимость.						

Пациенты группы IA демонстрировали последовательное улучшение по всем индексам активности заболевания. Индекс инвалидности HAQ снизился с 1,1 до 0,40, что указывает на значительное сокращение инвалидности. Оба балла ВАШ, оцененные врачами и пациентами, показали значительные снижения, что свидетельствует о снижении восприятия тяжести заболевания и боли. Оценка боли пациентом следовала аналогичному нисходящему тренду, а балл DAS28, который является композитной мерой активности заболевания, снизился с 6,3 до 1,6, что предполагает значительное снижение общей активности заболевания. Пациенты группы IB, с другой стороны, продемонстрировали еще более значительные улучшения по всем показателям. Индекс инвалидности HAQ для этой группы снизился до 0,26, а баллы ВАШ и оценка боли пациентом также снизились более значительно, чем в группе IA, при этом балл DAS28 снизился впечатляюще до 1,2, указывая на очень низкую активность заболевания к концу девяти месяцев.

Контрольная группа, получавшая только монотерапию метотрексатом, показала меньшее улучшение по сравнению с группами комбинированной терапии. Тем не менее, все индексы все еще значительно снизились, при этом индекс инвалидности HAQ снизился до 0,80, баллы ВАШ, оцененные врачами и пациентами, и оценка боли пациентом показали умеренные снижения. Балл DAS28 снизился до 2,6, что представляет умеренный уровень активности заболевания.

Рисунок 2 отображает динамику изменений общего балла Шарпа (TSS) у пациентов с ревматоидным артритом в трех группах лечения на протяжении девяти месяцев.

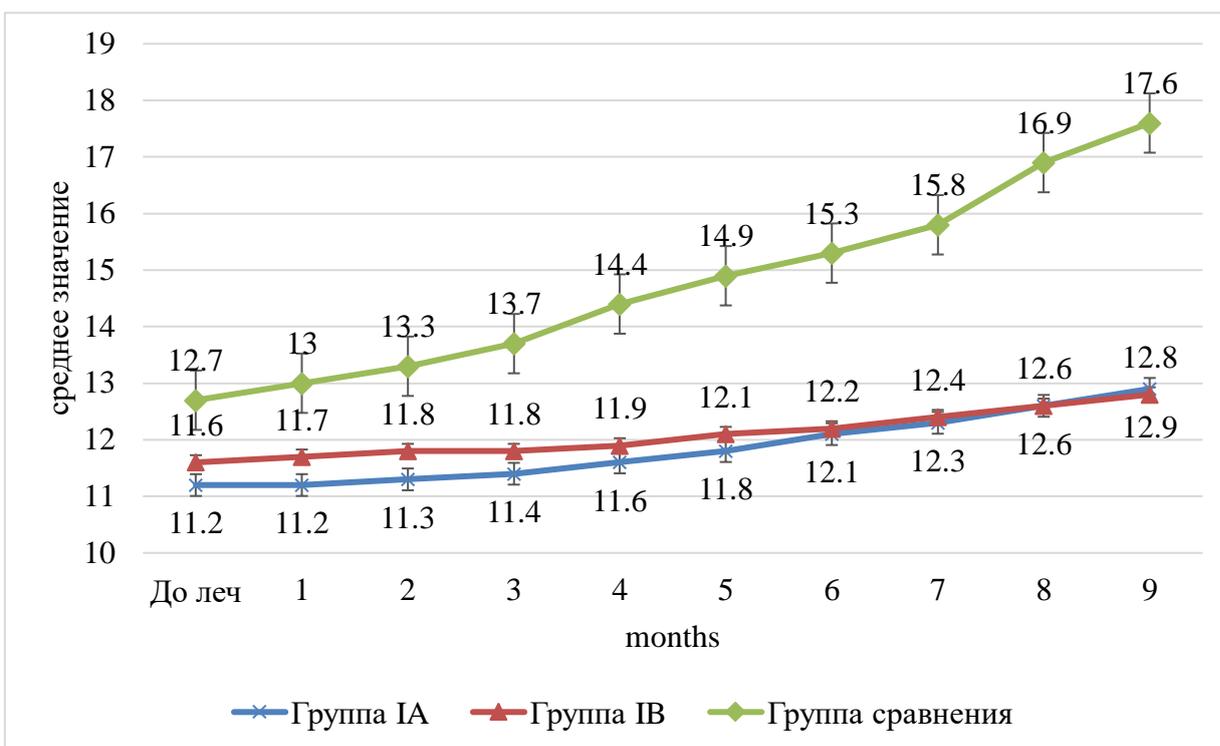


Рисунок 2. Динамика показателей общей шкалы Шарпа (TSS) в исследуемых группах больных с РА.

На исходном уровне средние баллы TSS в группах были близки, составляя 11,2, 11,6 и 12,7 баллов соответственно, что указывает на незначительную разницу в исходных данных повреждения суставов среди исследуемых групп. Как видно из рисунка, пациенты группы IA испытывали незначительный прирост общего балла Шарпа на протяжении девяти месяцев с небольшими колебаниями, составляя 12,9 баллов. Аналогично, пациенты группы IB показали также стабильный незначительный прирост в общем балле TSS на протяжении всего периода достигая 12,8 к концу 9 месяца. Незначительный прирост в общем балле TSS пациентов получавших комбинированную терапию подразумевает, что комбинированная терапия значительно снижает прогресс костно-хрящевой деструкции (рис. 2).

В целом, результаты исследования подтверждают, что комбинированная терапия адалимумабом с любой дозировкой метотрексата оказывает эффективное воздействие на остановку прогрессирования повреждения суставов при ревматоидном артрите в сравнении с монотерапией метотрексатом. Относительная стабильность баллов TSS в группах комбинированной терапии в контрасте с возрастающими баллами в контрольной группе подчеркивает потенциальные защитные эффекты комбинированной терапии на состояние суставов.

Важно отметить, что при комбинированной терапии структурные повреждения суставов были минимальными, что подчеркивает потенциал в замедлении радиографического прогрессирования РА. Показатель улучшения структурных повреждений суставов по баллам Шарпа выявил более низкий прирост у пациентов получавших комбинированную терапию что предполагает более существенное замедление дегенеративных

изменений суставов.

В рамках данного исследования представлены данные о динамике уровней интерлейкинов 6 (ИЛ-6) и 17 (ИЛ-17) у пациентов с ревматоидным артритом в трех группах лечения (табл. 11).

Таблица 11

Динамика иммунологических показателей в исследуемых группах пациентов с РА.

		ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-17 (пг/мл)
Группа IA	До лечения	84.3±16.4	231.5±66.2
	1 месяц	49.5±10.4*	174.5±42.1
	3 месяца	31.3±9.4*	142.7±39.9*
	6 месяцев	21.5±8.9*	112.4±24.2*
	9 месяцев	16.8±7.4*	87.9±19.2*
Группа IB	До лечения	91.5±15.8	218.6±58.4
	1 месяц	41.2±11.8*	133.7±32.4*
	3 месяца	17.4±6.2*	97.4±21.8*
	6 месяцев	12.4±7.4*	53.1±14.6*
	9 месяцев	10.3±5.3*	32.1±9.6*
Группа сравнения	До лечения	87.9±12.3	237.9±44.2
	1 месяц	64.2±14.4	204.5±34.9
	3 месяца	48.6±12.5	175.2±29.3
	6 месяцев	39.8±11.2	133.1±22.8
	9 месяцев	35.7±9.4	123.3±19.8
<i>Примечание: сравнение с исходными данными с помощью теста Манна-Уитни-Уилкоксона. *-p<0,05 - статистическая значимость.</i>			

Значительное снижение показателей на каждом последующем этапе исследования свидетельствует о сильном ответе на лечение в обеих группах комбинированной терапии, при этом более высокая доза метотрексата, возможно, способствует повышению эффективности. Несмотря на снижение концентраций обоих цитокинов, изменения были не такими значительными, как в группах комбинированной терапии, что указывает на меньшую эффективность монотерапии в уменьшении этих маркеров воспаления.

В заключение, данные исследования свидетельствуют о том, что комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом более эффективна в снижении уровней воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17 по сравнению с монотерапией метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом. Более значительное снижение уровней цитокинов в комбинированной терапии с более высокой дозой метотрексата коррелирует с более выраженным клиническим улучшением, как подтверждается другими индексами активности заболевания.

На исходном уровне уровни ИЛ-6 были высокими во всех группах, что является показателем активности заболевания. Уровни ИЛ-6 у пациентов группы IA заметно снизились, что свидетельствует о том, что

комбинированная терапия с более низкой дозой метотрексата является эффективной в уменьшении системного воспаления у этих пациентов. Аналогичное, но более выраженное и крутое снижение уровней ИЛ-6 наблюдалось среди пациентов группы IV.

Результаты исследования подчеркивают повышенную эффективность комбинированных терапий, включающих адалимумаб и метотрексат, по сравнению с монотерапией метотрексатом в управлении ревматоидным артритом. В частности, пациенты, получающие комбинированные терапии, продемонстрировали значительные улучшения клинических и иммунологических маркеров, включая показатели ответа АКР, снижение количества суставов и уменьшение воспалительных маркеров. Дозозависимый эффект метотрексата при сочетании с адалимумабом предполагает, что оптимизация дозы метотрексата имеет решающее значение для максимизации терапевтических результатов.

Анализ предикторов клинически значимого ответа на комбинированную терапию

На следующем этапе исследования мы изучили предикторы достижения АКР70 среди пациентов с ревматоидным артритом (РА), леченных в течение 9 месяцев. Таблица 12 представляет результаты логистического регрессионного анализа для пациентов с ревматоидным артритом, исследующего связь между различными исходными характеристиками пациентов и ответом на лечение, измеряемым по критериям улучшения АКР на 70%.

Результаты логистического регрессионного анализа, представленные в исследовании, выделяют несколько ключевых факторов, ассоциированных с благоприятным ответом на лечение у пациентов с ревматоидным артритом. В частности, было обнаружено, что пациенты с более короткой продолжительностью заболевания (менее 3 лет) также демонстрировали более высокую вероятность положительного ответа на лечение, с отношением шансов 3.14 (95% ДИ: 1.45-6.82, P=0.003).

Таблица 12

Связь между исходными характеристиками пациентов и клинически значимым ответом на терапию по критерию АКР70 при РА

	АКР70 n=68	без АКР70 n=90	ОШ	95%ДИ	P-value
Мужской	14	12	1.68	0.72- 3.93	0.20
Продолжительность заболевания <3 года	57	56	3.14	1.45- 6.82	0.003

С-реактивный белок >10 мг/л	41	39	2.92	1.50-5.67	0.001
СОЭ>40 мм/ч	34	42	1.14	0.61-2.14	0.67
Оценка TSS <1.5	29	43	0.81	0.43-1.83	0.52
DAS28 >5.1	49	43	2.81	1.44-5.52	0.002
ИЛ-6 >70 пг/мл	51	39	3.92	1.97-7.82	<0.0001
ИЛ-17 >150 пг/мл	53	40	4.42	2.18-8.97	<0.0001

Эти результаты поддерживает концепцию о том, что раннее терапевтическое вмешательство при РА имеет значительное и решающее значение для достижения оптимальных леченых результатов. Раннее начало лечения может предотвратить необратимое повреждение суставов и уменьшить бремя заболевания, тем самым увеличивая шансы на благоприятный прогноз заболевания.

Кроме того, повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ >1 мг/л) ассоциировались с почти трехкратным увеличением шансов на благополучный ответ на терапию согласно критерию АКР70 (ОШ=2.92, 95% ДИ: 1.50-5.67, P=0.001). СРБ является маркером воспаления, и его связь с ответом на лечение может указывать на то, что пациенты с более высокой воспалительной активностью значительно лучше отвечают на комбинированную терапию синтетическими и биологическими болезнью модифицирующими антиревматическими препаратами (Адалimumаб + метотрексат).

Наши результаты подчеркивают продолжительность заболевания а также исходный уровень СРБ являются значимыми предикторами ответа на лечение у пациентов с РА. Наши результаты подчеркивают необходимость и возможность более персонализированной терапии РА применением индивидуализированных подходов к лечению и раннего вмешательства для оптимизации результатов лечения и введения пациентов с РА.

Пациенты с высоким показателем активности заболевания по шкале DAS28 (DAS28 >5.1) продемонстрировали значимую связь с клинически значимым ответом на терапию по критерию АКР70 при ревматоидном артрите (РА), с отношением шансов 2.81 (95% ДИ: 1.44-5.52, P=0.002). Это открытие предполагает, что пациенты с более активным заболеванием на начальном этапе более вероятно испытают значительное улучшение в результате лечения. Показатель DAS28, включающий клинические и лабораторные меры активности заболевания, может служить полезным предиктором ответа на лечение.

Кроме того, повышенные уровни противовоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6 >70 пг/мл) и интерлейкина-17 (ИЛ-17 >150 пг/мл)

были сильно ассоциированы с клинически значимым ответом на терапию по критерию АКР70, с отношениями шансов 3.92 (95% ДИ: 1.97-7.82, P<0.0001) и 4.42 (95% ДИ: 2.18-8.97, P<0.0001) соответственно. Эти находки подчеркивают роль ИЛ-6 и ИЛ-17 в патогенезе РА и их потенциал как терапевтические мишени.

Значимые связи, наблюдаемые с DAS28, ИЛ-6 и ИЛ-17, подчеркивают важность активности заболевания и конкретных воспалительных путей в прогнозировании ответа на лечение при ревматоидном артрите. Эти факторы могут помочь в идентификации пациентов, которые скорее всего извлекут пользу из целенаправленных терапий, и в разработке индивидуальных лечебных стратегий для каждого пациента. Требуются дополнительные исследования для выяснения механизмов, лежащих в основе этих связей, и для изучения возможности включения этих маркеров в клиническую практику с целью оптимизации результатов лечения пациентов с ревматоидным артритом.

Клиническая значимость олигомерного матричного белка хряща (СОМР)

На следующем этапе нашего исследования мы изучили значимость олигомерного матричного белка хряща у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на фоне лечения в течение 9 месяцев.

В таблице 13 представлены результаты исследований уровня олигомерного матричного белка хряща (СОМР) до и после лечения среди трех терапевтических групп пациентов с ревматоидным артритом. После терапии уровни СОМР в группах IA и IB снизились до 23,9±3,1 нг/мл и 22,1±2,9 нг/мл соответственно (p<0.001 и p<0.001 по сравнению с исходными данными). Эти уровни, хотя и остаются выше нормального диапазона, значительно ниже своих исходных значений, что указывает на эффективность комбинированной терапии по снижению уровня СОМР и тем самым деструкции хряща у больных. При этом у больных сравнительной группы наблюдалась небольшое снижение уровня СОМР, но осталась близка к своему исходному уровню в 29,6±3,8 нг/мл (таблица 13).

Таблица 13

Сравнение уровней олигомерного матричного белка хряща (СОМР) до и после лечения в группах IA, IB и группе сравнения у пациентов с ревматоидным артритом

	Норма	Группа IA (n = 31)	Группа IB (n = 27)	Группа сравнения (n = 100)	P-value
СОМР до лечения (нг/мл)	<10	28.7±4.2	29.6±4.0	30,2±4.5	p=0.09 p=0.52
СОМР после	<10	23.9±3.1	22.1±2.9	29,6±3.8	p<0.001

лечения (нг/мл)					p<0.001
		p<0.001	p<0.001	p=0.35	
<i>Примечание: для сравнения использовались критерий Манн Уитни Уилкоксона с уровнем достоверности p<0.05.</i>					

Этот анализ подчеркивает эффективность лечения, применяемого к группам IA и IB, в снижении патологического процесса и деструкции хряща у пациентов с ревматоидным артритом, что существенно для управления заболеванием. Поддерживаемые высокие уровни СОМР в сравнительной группе после лечения подчеркивают потенциальную неадекватность используемого режима лечения для эффективного контроля оборота хряща. В целом, данные поддерживают гипотезу о том, что лечение для групп IA и IB было более эффективным в управлении оборотом хряща, связанным с ревматоидным артритом, чем лечение, использованное в сравнительной группе.

Таблица 14 представляет сравнительный анализ уровней олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) до и после лечения у пациентов с ревматоидным артритом, разделенных на две группы в зависимости от их клинического ответа на терапию по критерию АКР70.

Как видно из таблицы 14, уровень олигомерного матриксного белка хряща не отличалась между группами до лечения. После лечения, на 9-й месяц исследования, у пациентов с клинически значимым ответом на лечение по критерию АКР70 средний уровень СОМР значительно снизился до 26.5 ± 4.4 нг/мл ($p < 0.001$ от исходного), тогда как у пациентов без клинически значимого улучшений после лечения средний уровень составил 27.7 ± 4.4 нг/мл ($p < 0.01$ по сравнению с показателем до лечения). Однако наблюдается заметная тенденция к снижению уровня СОМР среди пациентов с клинически значимым ответом на лечение. Это может быть объяснена вариабельностью степени клинических улучшений среди пациентов которые не достигли 70% улучшения после терапии по критерию АКР70.

Таблица 14

Сравнение уровней олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) до и после лечения у пациентов с клинически значимым ответом и без ответа на терапию по критерию АКР70

	Норма	Пациенты с АКР70 n=68	Пациенты без АКР70 n=90	P-value
СОМР до лечения (нг/мл)	<10	30.2 ± 3.5	$29,5 \pm 4.9$	p=0.32
СОМР после лечения (нг/мл)	<10	26.5 ± 4.4	27.7 ± 4.4	p=0.11
	P-value	p<0.001	p=0.01	
<i>Примечание: для сравнения использовались критерий Манн Уитни Уилкоксона с уровнем достоверности p<0.05.</i>				

Таким образом, уровень олигомерного матричного белка хряща который является биомаркером деструкции хряща значительно уменьшается у больных с РА получавших комбинированную терапию по сравнению с больными получавшими монотерапию метотрексатом. Это свидетельствует о том, что олигомерного матричного белка хряща является важным биомаркером для мониторинга изменений в хрящевой ткани, хотя его изменения не всегда напрямую коррелируют с клиническим ответом на терапию по критерию.

Из рисунка 3 видно положительное корреляционное отношение между двумя переменными.

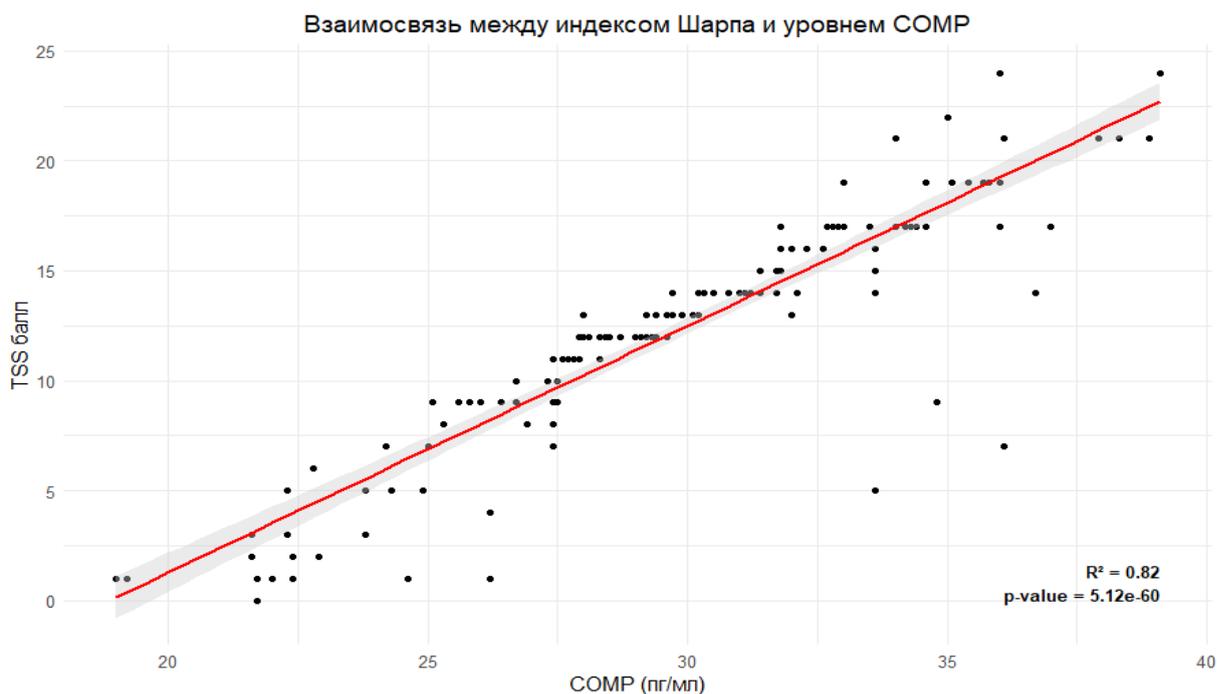


Рисунок 8. Корреляция между индексом Шарпа и уровнем олигомерного матричного белка хряща (СОМР) у пациентов с ревматоидным артритом

С увеличением уровней СОМР возрастает и индекс Шарпа, который свидетельствует о том, что более высокие уровни олигомерного матричного белка хряща ассоциируется с большим повреждением суставов у пациентов с РА по индексу Шарпа. Нужно отметить что эти данные свидетельствует о том, что СОМР можно рассматривать как надежный биомаркер для оценки повреждения суставов у пациентов с РА, при этом более высокие уровни СОМР могут указывать на более серьезное повреждение суставов.

Исследование выявило, что у пациентов с высокой активностью заболевания, что соответствует показателю DAS28 более 5.1, средний уровень СОМР составил 32.2 ± 2.9 нг/мл, что значительно превышает норму и существенно выше по сравнению с группой с умеренной активностью заболевания (25.8 ± 3.3 нг/мл). Данная разница в уровнях СОМР статистически подтверждена ($p < 0.001$), что указывает на возможную связь между активностью заболевания и интенсивностью процессов деструкции

хряща (табл. 15).

Таблица 15

Сравнение уровней олигомерного матричного белка хряща (COMP) до и после лечения у пациентов в зависимости от активности заболевания по DAS28

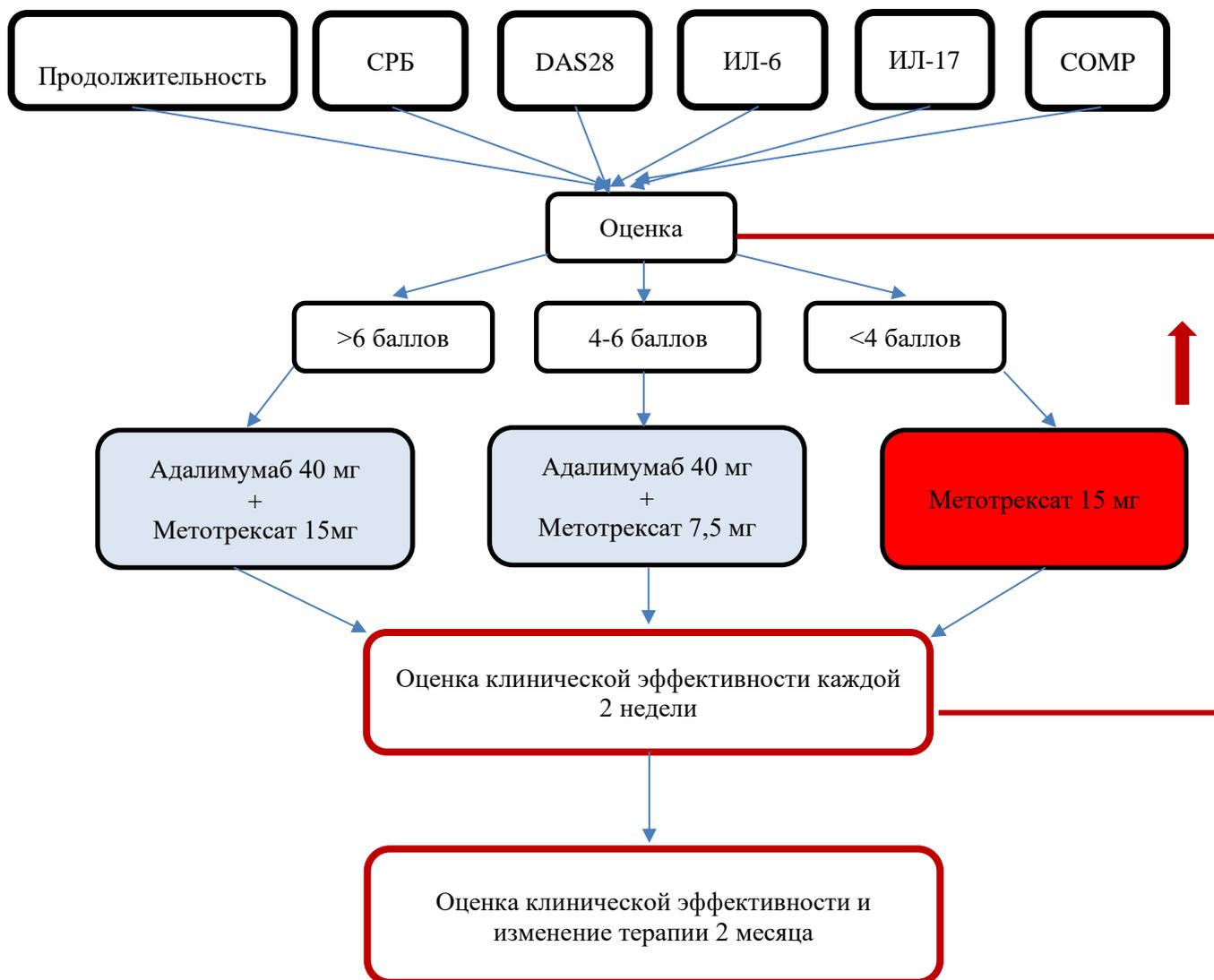
	Норма	Умеренная активность (DAS28) n=60 До лечения	Высокая активность (DAS28) n=98 до лечения	p-value
COMP (нг/мл)	<10	25.8±3.3	32.2±2.9	p<0.001
<i>Примечание: для сравнения использовались критерий Манн Уитни Уилкоксона с уровнем достоверности p<0.05.</i>				

Такие результаты подчеркивают значимость комплексной оценки биомаркеров, таких как COMP, для определения активности ревматоидного артрита и для корректировки терапевтических стратегий. Они также могут служить основой для дальнейшего изучения взаимодействий между маркерами воспаления и структурными изменениями в суставах, что способствует пониманию РА и улучшению клинических исходов.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование показало значительную клиническую эффективность комбинированного применения адалимумаба и метотрексата, при этом более высокая доза метотрексата (15 мг) в комбинации с адалимумабом оказывает существенное улучшение клинических параметров (припухлость и болезненность суставов, утренняя скованность и др.), «острофазовых» показателей крови (СОЭ и СРБ).
2. Установлена значимая положительная корреляционная зависимость между уровнем олигомерного матричного белка хряща - СОМР и активностью заболевания, уровнями ИЛ-6 и ИЛ17 и радиологическими признаками деструкции. Эти результаты подчеркивают участие иммуоцитокинов и олигомерного матричного белка хряща в патогенезе РА, делая их значимыми показателями для оценки степени деструктивных изменений в суставах.
3. Оценка уровней иммуоцитокинов - ИЛ-6, ИЛ-17, а также функционально значимого нефибриллярного хрящевого белка - СОМР у пациентов с ревматоидным артритом показала значимые изменения при комбинированной терапии, что указывает на их роль в прогнозировании эффективности лечения.
4. Разработанная модель рациональной комбинации болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов представляет собой ценный инструмент для клинической практики, позволяя врачам принимать более обоснованные решения на основе индивидуальных характеристик пациентов.

Алгоритм подбора наиболее эффективной комбинированной терапии при ревматоидном артрите



**SCIENTIFIC COUNCIL PhD 04/30.09.2020 Tib 123.01 ON THE
AWARD OF ACADEMIC DEGREES AT THE URGENCH BRANCH OF
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

IBRAGIMOV KHASAN ISMOILOVICH

**CLINICAL AND IMMUNOLOGIC EFFICACY OF SYNTHETIC AND
BIOLOGICAL DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS IN
RHEUMATOID ARTHRITIS**

14.00.05 – Internal Medicine

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON
MEDICAL SCIENCES**

Samarkand – 2024

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number № B2022.1.PhD/Tib2392.

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical Institute.

The abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Academic Council (www.urgfiltma.uz) and on the information and educational portal "Ziyonet".

Scientific adviser: **Ziyadullayev Shuhrat Khudoyberdiyevich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents: **Nurbaev Farmon Ergashevich,**
Doctor of Medical Sciences, docent
Mamlakat Tulabaevna Rustamova,
Doctor of Medical Sciences, Professor.

Leading organization: **Andijan State Medical University**

The defense of the dissertation will be held at the meeting of the academic council numbered Ph.D.04/30.09.2020.Tib.123.01 at the Urganch branch of the Tashkent Medical Academy on “_____” _____, 2024 at _____. (Address: 220100, Khorezm region, Urganch district, Al-Khorazmi street, 28. Tel./fax: (+99862) 224-84-84), e-mail: ttaurgfil@umail.uz).

The dissertation can be viewed at the Information and Resource Center of the Urganch branch of the Tashkent Medical Academy (registered with the number ____). Address: 28 Al-Khorazmi street, Urganch district, Khorezm region, 220100. Tel./fax: (+99862) 224-84-84), e-mail: ttaurgfil@umail.uz.

The abstract of the dissertation was distributed on “_____” _____ 2024.
(Register protocol numbered _____ in 2024 “_____” _____).

R.Y.Ruzibaev

Chairman of the academic council
awarding academic degrees, doctor of
medical sciences, professor

Z.F.Djumaniyazova

Scientific secretary of the scientific
council awarding scientific degrees,
candidate of medical sciences,
associate, professor

R.B.Abdullaev

Chairman of the scientific seminar
under the scientific council awarding
scientific degrees, doctor of medical
sciences, professor

INDRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

Purpose of the study: The development of a strategy for selecting an effective combination of disease-modifying antirheumatic drugs and immunological criteria for predicting therapy outcomes in rheumatoid arthritis.

Study objectives:

1. to investigate the clinical efficacy of various combinations of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with RA;
2. to evaluate immunological (IL-6 and IL-17) and structural-metabolic (COMP) changes in RA patients undergoing combination therapy;
3. to identify immunological and structural-metabolic criteria that can predict the therapeutic potential of combination therapy regimens;
4. to develop a model for the rational combination of disease-modifying antirheumatic drugs based on the clinical, immunological, and structural-metabolic characteristics of RA patients.

Scientific novelty. For the first time, a study was conducted on the effectiveness of combination therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients, focusing on immunological and structural-metabolic indicators, revealing new areas of interest for both clinical practice and theoretical research;

for the first time, a significant positive correlation was established between the level of the structural-metabolic marker COMP and disease activity indicators, as well as IL-6 and IL-17 levels and radiological signs of bone and cartilage destruction in RA. This highlights the importance of COMP, IL-6, and IL-17 as potential criteria for monitoring disease activity;

for the first time, it was found that the levels of cytokines IL-6, IL-17, and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) have high prognostic value for evaluating the effectiveness of different combination therapy regimens in RA patients. Their incorporation into clinical practice will significantly improve monitoring and personalization of the treatment process;

for the first time, a methodological approach has been proposed to assess the effectiveness of combination therapy, providing an opportunity not only to identify rational therapy regimens but also to gain deeper insights into the mechanisms of action of disease-modifying antirheumatic drugs.

Implementation of the results of the study into practice. Based on the scientific results on the clinical and immunological effectiveness of synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in rheumatoid arthritis:

Based on the scientific findings related to the specific features of clinical and immunological indicators in patients with rheumatoid arthritis during therapy with basic antirheumatic drugs, methodological guidelines titled "Specific features of clinical and immunological indicators in patients with rheumatoid arthritis undergoing therapy with basic antirheumatic drugs" were approved (reference from SamSMU dated March 27, 2024, No. 21). These guidelines contributed to early diagnosis, improvement of clinical indicators, enhancement of patients'

quality of life, and prevention of complications in rheumatoid arthritis patients.

Based on the comparative evaluation of the clinical and immunological effectiveness of synthetic and biological DMARDs in rheumatoid arthritis, methodological guidelines titled "Comparative evaluation of the effectiveness of synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis" were developed (reference from SamSMU dated March 27, 2024, No. 21). These guidelines helped improve the clinical-immunological, structural-metabolic indicators and the quality of life in patients taking synthetic and biological DMARDs.

The research results have been implemented in practice at Family Clinic No. 6 in Samarkand (Order No. 19-U dated March 24, 2024) and the Institute of Rehabilitation and Sports Medicine at SamSMU (Order No. 9-ich dated March 24, 2024) for the treatment of rheumatoid arthritis patients. The implementation of the research findings in practice was confirmed based on the protocol of the Scientific and Technical Council meeting at the Ministry of Health dated July 22, 2024, No. 4.

Publication of research results. A total of 14 scientific papers on the topic of the dissertation were published, including 5 articles, including 2 national and 3 international journals, all of which were published in scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations, and a list of references. The volume of the dissertation is 117 pages

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ибрагимов Х.И., Зиядуллаев Ш.Х., Султонов И.И., Хасанов Ф.Ш., Тошназарова Н.Ш. Современные основы иммунопатогенеза ревматоидного артрита. Вестник ТМА №2, 2024. pp. 101-104. (14.00.00; №13).
2. Ибрагимов Х.И.Султонов И.И.,Эшмуратов С.Э., Уралов Р.Ш., Ахмедова Г.А. Зиядуллаев Ш.Х. THE ASSOCIATION BETWEEN DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS AND CARDIOVASCULAR MORBIDITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. Вестник ТМА №7, 2022. pp.101-104. (14.00.00; №13).
3. Ibragimov Kh. I., Sultonov I. I., Ziyadullayev Sh. X., Clinical Effectiveness of Adalimumab and Methotrexate Combination Therapy in Rheumatoid Arthritis, American Journal of Medicine and Medical Sciences, Vol. 14 No. 4, 2024, pp. 1109-1115. doi:10.5923/j.ajmms.20241404.64. (14.00.00; №2)
4. Ibragimov Kh., Sultonov I., Islamova K., Axmedov I., Baysariyev S. The Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Conventional DMARDs: a Clinic Based Case Control Study. Cardiology in Belarus, 2022, volume 14, № 3. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.3.004>. (14.00.00; №62)
5. Ibragimov Kh, Axmedov I.A., Sultonov I.I., Ravshanova M.S., Islamova K.A., Ziyadullayev Sh.X. The association between cardiovascular disease and conventional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. International Journal of Health Sciences, 6(S8), 5053–5059. 2022. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS8.13363>.

II бўлим (II часть; II part)

6. Ibragimov Kh. Conventional Dmards And The Risk Of Cardiovascular Diseases In Patients With Rheumatoid Arthritis: A Clinic Based Case Control Study “МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ПРАКТИКАМЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ДИАЛОГ” Сборник статей Международной научно-практической конференции, посвященной 55-летию Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова. Чебоксары, 8–9 апреля 2022г.
7. Ibragimov Kh. Axmedov I.A., Islamova K.A. The risk of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs: a clinic based case control study. Сборник Тезисов и докладов международной научно-практической конференции «современная ревматология: новые подходы к диагностике и лечению». Ташкент -2022. p. 7.
8. Ibragimov Kh. Axmedov I.A., Islamova K.A. Metabolic Syndrome In Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinic Based Case-Control Study. Сборник Тезисов и докладов международной научно-практической конференции «современная ревматология: новые подходы к диагностике и лечению». Ташкент -2022. p. 6.
9. Ibragimov Kh., S. Ziyadullayev, K. Islamova Cardiovascular Disease Risk In

Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Conventional Dmards: A Clinic Based Case Control Study. World congress On osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases virtual congress March 24-26, 2022. p.563.

10.Ибрагимов Х.И., Зиядуллаев Ш.Х. Особенности клинических и иммунологических показателей больных с ревматоидным артритом на фоне терапии базисными противоревматическими препаратами. Методическая рекомендация// Издательство СамГИИЯ. 2024.

11.Ибрагимов Х.И., Зиядуллаев Ш.Х. Сравнительная оценка клинико-иммунологической эффективности синтетических и биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов при ревматоидном артрите// Методическая рекомендация. Издательство СамГИИЯ. 2024.

12. Ibragimov X.I., Sultonov I.I., Ziyadullayev Sh. X., Xasanov F.Sh. Алгоритм эффективной фармакотерапии на основе генетических маркеров при ревматоидном артрите. DGUN№ 20224809. 2022.

13.Ibragimov X.I., Sultonov I.I., Ziyadullayev Sh. Алгоритм оценки эффективности биологических болезнь модифицирующих антиревматических препаратов при ревматоидном артрите. DGUN№ 20231024. 2023.

14.Ibragimov X.I., Sultonov I.I., Ziyadullayev Sh. Revmatoid artritda kombinirlangan antirevmatik terapiyaning klinik samaradorligini baholash algoritmi. DGUN№ 35448. 2024.