

ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»

На правах рукописи

БЕКМУРОДЗОДА СУЛТОН БЕКМУРОД

**Клинико-экономический анализ эффективности активной
контролируемой противовоспалительной терапии у больных
ревматоидным артритом**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Душанбе - 2019

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

Научный руководитель:

Саидов Ёр Умарович

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»

Официальные оппоненты:

Князева Лариса Александровна

доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Ахунова Насиба Тохировна

кандидат медицинских наук, доцент,

Оппонирующая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой»

Российской Федерации

Защита диссертации состоится 04 октября 2019 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 6D.KOA -038.066. при ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино: 734003, г. Душанбе, проспект Рудаки, 139, www.tajmedun.tj +992918724088

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Джамолова Р.Дж.

Введение

Актуальность. Неясность этиологии, сложность и гетерогенность патогенетических механизмов, клинических форм и течения ревматоидного артрита (РА) делают его терапию серьезной задачей [Насонов Е.Л. и др., 2019; McInnes I.V. et al., 2018].

Согласно статистическим данным, в мире РА страдает более 20 млн человек [Амирджанова В.Н. и соавт., 2018; Балабанова Р.М. и др., 2018; Catrina A.J. et al., 2017]. Ежегодно количество больных РА возрастает на 3-4%, при этом до 50% пациентов становятся инвалидами в течение первых 5 лет от начала болезни [Балабанова Р.М. и др., 2018; Зинчук И.Ю. и др., 2017; Buch M.H., 2018]. Более того, с одной стороны, пациенты с РА нуждаются в более частом посещении врача, большем количестве лабораторных и других диагностических исследований, дорогостоящих лекарственных препаратов, частых госпитализациях и потребности в организации социальной помощи и ухода [Каратеев Д.Е. и др., 2018; Akter N. et al., 2018; Smolen J.S. et al., 2016], а с другой - около 1/3 больных через 10 лет от начала РА нуждаются в хирургическом вмешательстве: эндопротезировании суставов, артроскопической синовэктомии, корригирующих операциях на кистях и стопах [Амирджанова В.Н. и др., 2018; Лиля А.М., 2018].

В полисиндромной картине РА, наряду с типичным суставным синдромом, наблюдается широкий спектр висцеральных проявлений заболевания (нередко с высоким прогностическим рейтингом - так называемые "Мальме - критерии") [Насонов Е.Л. и др., 2019; Муравьев Ю.В. и др., 2018; Akter N. et al., 2018; Catrina A.J., et al., 2017] и коморбидных и/или мультиморбидных состояний [Князева Л.А. и др., 2018; Насонов Е.Л., 2017; Erre G.L. et al., 2018; Albrecht K. et al., 2017]. Указанные факторы во многом осложняют без того трудную задачу лечения основного заболевания и диктуют необходимость пересмотра терапевтической стратегии заболевания в плане его как оптимизации, так и интенсификации, что многократно увеличивает затраты на лечение [Дементьев А.С. и др., 2018; Авдеева А.С. и др., 2017; Turresson C. et al., 2017].

Все вышеизложенное, с одной стороны, еще больше укрепляет положение о медицинском и социальном значении РА, а с другой, позволяет рассматривать его как одно из самых тяжелых и высокочатотных хронических заболеваний человека с тяжелой экономической нагрузкой на систему национального здравоохранения любого государства и требует долгосрочного и дорогостоящего лечения [Насонов Е.Л. и др., 2019; Лиля А.М., 2018; Каратеев Д.Е. и др., 2018; Henaux S. et al., 2017; Asai S. et al., 2017].

Достигнутый за последние два десятилетия существенный прогресс в изучении ключевых вопросов патогенеза РА, его ранней диагностики, идентификации предикторов неблагоприятного прогноза [Каратеев Д.Е., 2017; De Moel E.C. et al., 2018; Henaux S. et al., 2018], в вопросах фармакотерапии заболевания, связанных с появлением в арсенале практикующих ревматологов высокоэффективных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (метотрексат - МТ и лефлуномид - ЛЕФ), и, что особенно важно, разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) способствовали расширению возможностей патогенетической терапии заболевания [Балабанова Р.М., 2018; Насонов Е.Л. и др., 2017; Smolen J.S. et al., 2017; Romao V.C. et al., 2017].

Другим немаловажным фактором, который способствовал коренному пересмотру терапевтической стратегии РА, является разработка международных рекомендаций в рамках стратегии «Treat to Target – T2T» - «Лечение до достижения цели» [Насонов Е.Л.; 2019; Burmester G.R. et al., 2017; Smolen J.S. et al., 2015]. Стратегия T2T, которая, с одной стороны, аккумулирует в себе и всесторонне отражает научные достижения и богатый клинический опыт ведения пациентов с РА, а с другой, широко инкорпорирована в национальных рекомендациях по лечению заболевания, в настоящее время получила всемирное признание [Насонов Е.Л. и др., 2019; Wijbrands C.A. et al., 2017; Kaneko Y. et al., 2016; Smolen J.S. et al., 2015].

Однако, несмотря на достигнутые успехи в вопросах терапии РА, заболевание остается хроническим и лечение пациентов продолжается практически на протяжении всей их жизни, требуя существенных экономических затрат [Лиля А.М. и др., 2018; Каратеев Д.Е., 2017]. В этом аспекте, обоснованный оптимизм ревматологов, связанный с высокой эффективностью применения современных БПВП (МТ - парентерально и ЛЕФ) и по особым показаниям ГИБП наталкивается на высокую стоимость указанных инновационных препаратов [Лиля А.М., 2018; Зинчук И.Ю. и др., 2016; Легеза М.Ч. и др., 2016].

Таким образом, с одной стороны, фрагментарность данных о ранней диагностике РА, объективные оценки активности заболевания и эффективности проводимой терапии, а с другой, - низкая приверженность больных к лечению, необходимость в дальнейшей оптимизация тактики применения МТ и ГИБП и их высокой стоимости, а также открытость вопроса об экономической целесообразности применения указанных препаратов в рамках стратегии T2T являются ключевыми вопросами, которые

актуализируют проблемы имплементации стратегии T2T в клинической практике и требуют дальнейшего исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования: изучить и сравнительно оценить клинико-экономическую эффективность применения различных лекарственных форм МТ и дженерика ЛЕФ-багеды в терапии активного РА в интенсивном режиме, основанном на принципах стратегии T2T.

Задачи исследования

1. Изучить и представить результаты применения современных международных индексов American College of Rheumatology (ACR)/EULAR, 2010 г., Simplified disease activity index (SDAI), ACR/EULAR, 2011, г.), применяющихся в ранней диагностике РА, оценке активности заболевания и верификации состояния клинической ремиссии в реальной клинической практике.
2. Сравнительно оценить эффективность активной контролируемой терапии с применением различных лекарственных форм МТ, багеды и по показаниям в сочетании с плаквенилом у пациентов с активным РА.
3. Выявить наиболее приемлемые критерии оценки эффективности фармакотерапии РА в рамках фармако-экономического (ФЭК) анализа и сравнительно оценить затратную эффективность применения различных лекарственных форм МТ и багеды в терапии активного РА с учетом сопутствующей терапии.
4. Идентифицировать факторы, влияющие на затратную эффективность терапии РА, и представить современные подходы к выбору эффективных и экономически оправданных схем лечения заболевания в рамках стратегии T2T.

Научная новизна. Впервые в практике ревматологов Республики Таджикистан (РТ) установлено высокая информативность и чувствительность современных международных индексов - ACR/EULAR, 2010 г., SDAI, ACR/EULAR, 2011 г. в ранней диагностике РА, оценка активности заболевания и верификации состояния клинической ремиссии.

Впервые установлено, что применение различных лекарственных форм МТ и багеды у пациентов с активным РА в интенсивном режиме в условиях тщательного контроля и улучшение комплаентности больных направлены на достижение конечной цели терапии – состояния клинической ремиссии, демонстрирует хороший профиль эффективности/переносимости. При этом выявлено, что частота достижения ремиссии была заметно выше на фоне монотерапии МТЖ (у 47,1% больных), чем МТ и багеды (33,4 и 26,5%

соответственно) и МТЖ наряду с собственной противовоспалительной активностью демонстрирует и иммуносупрессивную активность.

Впервые идентифицированы предикторы достижения стойкой (sustained) ремиссии у больных активным РА на фоне активной контролируемой терапии с применением современных БПВП (МТ и багеды).

В результате ФЭК анализа впервые определены структура и объем прямых затрат на интенсивную терапию активного РА, основанную на принципах стратегии Т2Т. ФЭК анализ включал затраты на различные лекарственные формы МТ и багеды, а также стоимость сопутствующей терапии (НПВП, ГК, плаквенил). При этом установлено, что в лечении РА наиболее затратной является 12-месячная терапия МТЖ (9464 сомони) и наименее затратной - МТ (685,3 сомони).

В процессе анализа и оценке взаимосвязи затрат на лечение РА с клинико-иммунологическими характеристиками заболевания, впервые выделены факторы, положительно влияющие на затратную эффективность БПВП, и обоснован методический подход к выбору наиболее эффективных, безопасных и экономически оправданных схем лечения РА в рамках стратегии Т2Т.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

Эффективность современных международных инструментов и индексов (критерии ACR/EULAR 2010 г., ACR/EULAR 2011 г., DAS28, SDAI, CDAI) и современных подходов к улучшению приверженности больных РА к лечению в реальной клинической практике.

Сравнительная клинико-иммунологическая эффективность монотерапии современными БПВП – МТ (перорально и парентерально) и багедами и по показаниям в сочетании с плаквенилом и ГК в активной терапии РА, основанной на принципах стратегии Т2Т, направленной на достижение конечной цели терапии – состояния НАЗ/ремиссии.

Спектр клинико-лабораторных предикторов достижения состояния стойкой (sustained) ремиссии и факторов, имеющих тесную ассоциативную взаимосвязь с «рефрактерным» вариантом РА и положительно влияющие на затратную эффективность БПВП.

Результаты ФЭК исследования – «затраты - эффективность», проведенного с целью идентификации наиболее эффективных, безопасных и экономически оправданных схем активной контролируемой терапии с применением современных БПВП (МТ, МТЖ, ЛЕФ, плаквенил) в рамках стратегии Т2Т.

Опубликование результатов диссертация. Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в 9 печатных работах, в том числе в 3 статьях в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ для публикации основных результатов диссертационных работ.

Апробация работы. Результаты исследований доложены и обсуждены на 65 и 66 годичных научно-практических конференциях ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2018, 2019), XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ (Душанбе, 2019) и IV Евразийском Конгрессе ревматологов (Москва, 2018), на Конгресса кардиологов и терапевтов Азии и СНГ (Душанбе, 2019), заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (18.04.2019, №1).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 151 страницах и состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, характеристики материала и описания методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Указатель литературы содержит 273 источник, из них 162 на русском языке и 111 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 9 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обследовано 104 больных с достоверным ранним (по критериям ACR/EULAR, 2010; n=25) и развёрнутым РА (по критериям ACR, 1987; n=79) в возрасте от 22 до 66 лет (средний возраст 53,4,±3,8 лет) (табл. 1). Все пациенты обследовались по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов РФ (2004 г.) на базе ревматологического отделения ГМЦ №2 г. Душанбе.

Подавляющее большинство пациентов с РА (табл.1) были серопозитивны по РФ – 86 (82,5%) и АЦЦП - 93 (89,3%). Из 104 больных РА у 63 пациентов (60,4%) была III степень активности по индексу DAS28, у 41 (39,6%) – II степень активности. I, II, III и IV рентгенологические стадии заболевания по классификации Steinbroker выявлены у 8, 25, 69 и 2 пациентов соответственно. Большинство пациентов с РА (67,2%) имели I и II функциональные классы (ФК). У 60 из 104 (57,6%) больных РА отмечались висцеральные проявления заболевания.

Таблица 1. Исходная клинико-иммунологическая характеристика больных с РА (n=104), (Me 25q;75q)

Показатели	Число больных (n=104)
Пол, м/ ж, n (%)	18 (17,3)/ 86 (82,7)
Возраст, годы	53,4 [22;66]
Длительность заболевания < 12 мес, n (%)	25 (24,1)
Длительность заболевания > 12 мес, n (%)	79 (75,9)
Рентгенологическая стадия (I, II, III, IV), %	7,7/24,1/66,3/1,9
ФК (I, II, III, IV), %	11,8/55,7/27,7/4,8
DAS28, баллы	5,4 [4,1;6,2]
SDAI	36,4 [16,2;37,6]
CDAI	29,8 [16,2;35,3]
HAQ, баллы	1,7 [1,1;2,18]
IgM РФ + , n (%)	86 (82,5)
АЦЦП +, n (%)	69 (89,3)
СРБ, мг/л	16,5 [8,0;32,5]
Степень активности (II, III), n %	41 (39,6)/63 (60,4)
Системные проявления, n (%)	60 (57,6)

Примечание: ФК - функциональный класс; СРБ - С-реактивный белок; РФ - ревматоидный фактор; АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Лабораторное исследование включало: клинический анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением серомукоида, показатели липидного обмена, мочево́й кислоты, креатинина, билирубина, трансаминазы.

Рентгенологические стадии РА определялись по модифицированной классификации Steinbroker путем стандартной рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп. Степень активности РА определяли с помощью индекса DAS28 [Fransen J. et al., 2004] .

Специальные методы исследования:

а) ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) проводили секторным датчиком 3,5 Мгц на ультразвуковом аппарате высокого разрешения «PHILLIPS-8D-800» (Германия) в М-, В- и Допплер-режимах [Ройтберг Г.Е. и соавт., 2010];

б) исследование содержания провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ 6) (методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием

тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск РФ) в соответствии с прилагаемыми инструкциями);

в) иммунологические исследования параметров гуморального (IgA, IgM, IgG) и клеточного иммунитета (CD4+, CD8+), РФ и АЦЦП (иммуноферментным методом), СРБ (методом латекс-агглютинации).

г) анализ "затраты-эффективность" (или показатель эффективности затрат: cost-effectiveness ratio - CER) - $CER = C/Ef$, где C - стоимость терапии (сомони); Ef - эффективности терапия.

Контрольную группу составили 40 здоровых человек (28 женщин и 12 мужчин), не имевших патологии внутренних органов, средний возраст - 48 лет (34-66 лет).

Результаты были статистически обработаны с помощью программы «Statistica-10» фирмы StatSoft Inc. 1984-2012 г. Полученные результаты представлены в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение (s) в случае нормального распределения переменных или медианы (Me) с интерквартильным размахом 25-75 процентиль ([25Q;75Q]) при распределении, отличном от нормального. Данные для показателей с номинальным (качественным) типом шкалы представлены в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах. При малом числе наблюдений и непараметрическом их распределении для оценки достоверности различий исследуемых выборочных данных использованы непараметрические критерии: критерий Манна-Уитни (при несвязанных выборках) и критерий Вилкоксона (при связанных выборках). Качественные и непараметрические количественные данные были анализированы при помощи критерия χ^2 . Корреляционная зависимость оценивалась по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности применения классификационных критериев РА – ACR/EULAR, 2010 г., индекс SDAI и обучение пациентов в Школе здоровья - «Ревматоидный артрит» в реальной клинической практике

Из общего количества обследованных нами пациентов (n=104), у 25 больных диагноз РА нами был верифицирован с помощью классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г., при продолжительности заболевания не более 6 мес.

В процессе тестирования классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г. в клинической практике нами, прежде всего, были тщательно проанализированы и оценены наиболее отличительные особенности суставного

синдрома и степени позитивности пациентов по РФ и АЦЦП. Полученные в этом плане результаты и данные других исследователей [Насонов Е.Л. и др., 2013; Каратеев Д.Е., 2015] свидетельствуют о том, что среди отдельных диагностических позиций критерии ACR/EULAR, 2010 г. наиболее высокой рейтинговой значимостью в ранней диагностике РА обладают типичный суставной синдром с поражением значительного количества мелких суставов кистей и стопы и позитивность по РФ и АЦЦП. Факты, полученные в рамках данного исследования, и результаты, представленные в работах других авторов, с одной стороны, обоснованно укрепляют позиции АЦЦП как одного из самых высокоспецифических биомаркеров в ранней диагностике РА [Волкова М.В. и др., 2013; Авдеева А.С. и др., 2015], а с другой, свидетельствуют о том, что среди многочисленных показателей «острой фазы воспаления» определения уровня СРБ (методом латекс-агглютинации) и СОЭ по-прежнему остаются наиболее ценными и достаточно информативными лабораторными параметрами в ранней диагностике РА [Каратеев Д.Е. и др., 2011].

С учетом существующих сложностей при вычислении индекса DAS28 в клинической практике эксперты EULAR на базе DAS28 разработали и представили более упрощенный индекс активности болезни - SDAI [Каратеев Д.Е. и др., 2011]. В этой связи нами была поставлена задача оценить значения индекса SDAI у пациентов с активным РА. Суммарное значение индекса SDAI у обследованных нами пациентов (n=104) в среднем составило $36,4 \pm 2,3$ (18,2-44,8) баллов. У 60 (57,6%) он соответствовал высокой активности и у 44 (42,4%) - умеренной активности РА. Средний уровень DAS28 составил $5,7 \pm 1,2$ балла (4,1-6,2). При этом высокая активность РА имела место у 63 (60,4%) и умеренная активность - у 41 (39,6%) обследованных пациентов. Эти данные свидетельствуют о хорошей корреляционной взаимосвязи индексов DAS28 и SDAI, хотя количество пациентов с высокой активностью РА несколько реже отмечалось при использовании индекса SDAI.

Представленные результаты и данные других исследователей показывают, что предложенный экспертами EULAR упрощенный индекс активности болезни - SDAI отличается простотой вычисления, достоверно коррелирует как с индексом DAS28, так и с другими общеизвестными клиничко-лабораторными параметрами активности РА (СРБ, СОЭ) и требует широкого внедрения в практическую ревматологию [Каратеев Д.Е. и др., 2016; Насонов Е.Л. и др., 2019].

Среди существующих вопросов, наличие которых актуализирует широкую имплементацию стратегии Т2Т в клинической практике, особое место занимает приверженность пациентов с РА к лечению, особенно к терапии

БПВП. На начальном этапе настоящего исследования нами были проанализированы и оценены состояние приверженности пациентов с РА к лечению БПВП. Полученные в этом аспекте результаты свидетельствуют о присутствии низкой приверженности к лечению БПВП у подавляющего большинства больных РА, ранее принимавших БПВП в амбулаторных условиях - 37 (82,2%).

Учитывая низкую приверженность к терапии БПВП у подавляющего большинства (82,3%) обследованных больных РА с целью обучения пациентов мы применяли версию Школы здоровья «Ревматоидный артрит», разработанную сотрудниками ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН [Орлова Е.В., 2012]. Через 3 мес после обучения в Школе здоровья нами было установлено закономерное и статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение числа приверженных к лечению как пациентов с ранним, так и с развернутым РА, о чем ранее сообщали и другие авторы [Орлова Е.В., 2012; Торопцова Н.В. и др., 2014]. В целом результаты нашего исследования и данные других исследователей, с одной стороны, демонстрируют высокую эффективность образовательной программы в улучшении комплаентности пациентов с РА, а с другой – показывают прогрессирующее ухудшение положительного эффекта в динамике [Рябицева Л.Ф., 2009; Ахунова Р.Р. и др., 2012].

Сравнительный анализ и оценка эффективности применения методжекта, метотрексата и багеды в интенсивном режиме в условиях тщательного контроля, основанном на принципах стратегии Т2Т у больных активным РА

Общая клиничко-лабораторная, иммунологическая и инструментальная характеристика обследованных больных с активным РА ($n=104$) представлена в табл. 1.

Обследование пациентов проводили по стандартной программе, включающей оценку влияния терапии через 3, 6 и 12 мес на уровне клиничко-лабораторных и иммунологических параметров активности РА. Основными инструментами с целью мониторинга и оценки эффективности проводимой терапии и верификации состояния клинической ремиссии являлись: индекс DAS28 и современные упрощенные индексы активности РА - CDAI и SDAI [Gabor F. et al., 2014], критерии ACR [Felson D.T., 1993] и ACR/EULAR (2011) [231-XP].

В зависимости от характера и интенсивности проводимой терапии и согласно дизайну настоящего исследования, основанной на принципах стратегии Т2Т, все обследованные пациенты с РА ($n=104$) были рандомизированы и распределены на 3 группы: а) I группа ($n=34$) - пациенты,

которым в качестве первого БПВП была назначена подкожная форма МТ (методжект - МТЖ, MEDAC, Германия) в первоначальной дозе 7,5 мг/нед с быстрой эскалацией дозы препарата до 20-25 мг/нед (в итоге 2,8,18 и 6 пациентов получали 10, 15, 20 и 25 мг/нед МТЖ подкожно в течение не менее 12 мес); б) II группа (n=36) - пациенты, которые в качестве первого БПВП принимали МТ перорально в стартовой дозе 7,5 мг/нед, также с быстрой эскалацией дозы препарата до 20-25 мг/нед (в итоге 4,10,19 и 3 пациентов получали 10, 15, 20 и 25 мг/нед; в) III группа (n=34) - пациенты, которым в качестве первого БПВП был назначен дженерик ЛЕФ - багеда (Турция) по стандартной схеме: в первые 3 дня 100 мг/сут, затем по 20 мг/сут. Спустя 3 мес от начала активной терапии все пациенты I, II и III группы были распределены соответственно на две группы: а) ответившие на терапию МТЖ, МТ и багедой - эти больные продолжали получать прежнюю терапию; б) пациенты с неудовлетворительным эффектом, которым к терапии был добавлен второй БПВП - плаквенил в дозе 0,2 сут и ГК (метипред < мг/сут) при наличии высокой активности РА. Пациенты I и II группы на следующий день (через сутки) после подкожной инъекции МТЖ или перорального приема МТ регулярно принимали фолиевую кислоту в дозе 5 мг/нед.

Наряду с приемом БПВП пациенты принимали НПВП (преимущественно диклофенак и нимесулид в общепринятых терапевтических дозах) и ГК (метипред) в низких дозах - <10 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте (n=18). Максимальная допустимая доза ГК составила дозу <10 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте.

В нашем исследовании, так же как и в аналогичных исследованиях [Оттева Э.Н. и др., 2013; Никитина Н.М. и др., 2014], целью которых также являлась комплексная и динамическая оценка эффективности активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии T2T, была получена существенная статистически значимая ($p < 0,05-0,001$) положительная динамика общепринятых клинико-лабораторных показателей (ВАШ, число пораженных суставов, СРБ, СОЭ, серомукоид), отражающих активность воспалительного процесса как у пациентов с ранним, так и с развернутым РА I и II группы. Однако полученные результаты при сравнительной оценке изучаемых клинико-лабораторных параметров активности РА у пациентов I, II и III групп свидетельствуют о том, что наиболее яркая положительная динамика клинико-лабораторных показателей активности РА к 12 мес терапии имеет место у пациентов I группы (на фоне приема МТЖ) и наиболее худшая динамика - у пациентов III группы (на фоне приема багеды).

Указанное обстоятельство и данные литературы [Каратеев Д.Е. и соавт., 2016; Smolen J.S. et al., 2014] показывают, что применение различных лекарственных форм МТ в интенсивном режиме, основанном на принципах стратегии Т2Т, в отличие от баgedы, позволяет эффективно контролировать активность и течение РА не только в дебютном этапе заболевания, но и при достаточной большой давности заболевания.

С учетом ключевой роли ФНО- α и ИЛ-6 в патогенезе РА, нами были проведены анализ и оценка уровня указанных цитокинов, а также ряд параметров клеточного и гуморального иммунитета у пациентов I, II и III групп на фоне активной противовоспалительной терапии с применением различных лекарственных форм МТ. До начала противовоспалительной терапии у пациентов I и II групп было зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05-0,001$) увеличение уровня ФНО- α , ИЛ-6, а также изучаемых показателей клеточного (CD4+, CD8+) и гуморального (IgA, IgM, IgG) иммунитетов по сравнению с данными контрольной группы. Полученные исходные данные приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Динамика уровней провоспалительных цитокинов и других иммунологических параметров у больных I группы (Me 25q; 75q, n=34)

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	p
ФНО- α , пг/мл	5,0 [4,9; 5,3]	3,9 [3,8; 4,2]	2,9 [2,8; 3,2]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	6,4 [6,3; 7,0]	4,4 [4,2; 4,8]	2,2 [2,1; 2,3]	<0,001
CD4+, %	242,0[237,0; 248,0]	220,0[218,0;226,0]	209,0[207,0; 215,0]	<0,001
CD8+, %	158,0[154,0; 162,0]	138,0[134,0; 142,0]	127,5[120,0;130,0]	<0,001
Ig A, мг/%	1517,5[1500;1530]	1477,5 [1460; 1495]	1407,5[1390;1425]	<0,001
Ig M, мг/%	43,3 [41,0; 45,2]	34,8 [32,1; 37,2]	30,1 [28,1; 33,1]	<0,001
Ig G, мг/%	26,5 [24,5; 27,6]	22,4 [20,5; 23,2]	19,4 [17,5; 20,2]	<0,001

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

В процессе изучения иммунологических показателей у пациентов с РА выявленные нами, так же как и у других исследователей [Авдеева А.С. и др., 2014; Федоренко Е.В. и др., 2015; Махмудов Х.Р., 2017], положительные корреляционные связи, с одной стороны, между ФНО- α и РФ ($r=0,2$; $p < 0,01$), ФНО- α и СРБ ($r=0,2$; $p < 0,01$), ФНО- α и ВАШ ($r=0,2$; $p < 0,01$), а с другой, между ИЛ-6 и АЦЦП ($r=0,3$; $p < 0,01$) свидетельствуют о том, что ФНО- α и ИЛ-6 являются достаточно значимыми патогенетическими факторами в патогенезе и эволюции РА.

Динамика показателей цитокинового профиля (ФНО-а, ИЛ-6), клеточного и гуморального иммунитетов (CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG), которые подвергались анализу и оценке в зависимости от характера проводимой терапии у пациентов I и II групп, представлена в табл. 2 и 3.

Таблица 3. Динамика уровней провоспалительных цитокинов и других иммунологических параметров у больных II группы (Me 25q; 75q, n=34)

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	p
ФНО-а, пг/мл	5,0 [4,9; 5,3]	3,9 [3,8; 4,2]	2,9 [2,8; 3,2]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	6,4 [6,3; 7,0]	4,4 [4,2; 4,8]	2,2 [2,1; 2,3]	<0,001
CD4+, %	242,0[237,0; 248,0]	220,0[218,0;226,0]	209,0[207,0; 215,0]	<0,001
CD8+, %	158,0[154,0; 162,0]	138,0[134,0; 142,0]	127,5[120,0;130,0]	<0,001
Ig A, мг/%	1517,5[1500;1530]	1477,5 [1460; 1495]	1407,5[1390;1425]	<0,001
Ig M, мг/%	43,3 [41,0; 45,2]	34,8 [32,1; 37,2]	30,1 [28,1; 33,1]	<0,001
Ig G, мг/%	26,5 [24,5; 27,6]	22,4 [20,5; 23,2]	19,4 [17,5; 20,2]	<0,001

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

Данные, представленные в табл. 2 и 3, показывают, что у пациентов I и II групп высокая клинико-лабораторная эффективность МТЖ и МТ и достижение состояния НАЗ/ремиссия (по DAS28-СОЭ) у подавляющего большинства обследованных больных (78,2% и 73,1% соответственно) тесно ассоциируется со снижением уровня ФНО-а, ИЛ-6 и параметров клеточного и гуморального иммунитетов.

Однако при сравнительном анализе и оценке характера и особенностей динамики показателей цитокинового профиля (ФНО-а, ИЛ-6), клеточного и гуморального иммунитетов (CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG) на фоне активной дифференцированной противовоспалительной терапии с применением различных лекарственных форм МТ наиболее существенные и статистически высоко достоверные ($p < 0,001$) сдвиги уровня ФНО-а и ИЛ-6 и изучаемых показателей клеточного и гуморального иммунитета были зарегистрированы у пациентов I группы на фоне приема МТЖ.

Полученные результаты и данные литературы [Авдеева А.С. и др., 2014; Насонов Е.Л., 2015; Каратеев Д.Е. и др., 2016] свидетельствуют о том, что МТ, наряду с собственной противовоспалительной активностью, демонстрирует и достаточно выраженную иммуносупрессивную эффективность, особенно при применении парентеральной формы препарата (МТЖ).

Следующими объектами анализа и оценки у пациентов I, II и III групп являлись сравнительный анализ и оценка динамики общей активности РА на фоне проводимой терапии по индексам DAS28, CDAI и SDAI. Динамика композитивных индексов активности РА на фоне активной терапии за весь период наблюдения (исходно, через 3, 6 и 12 мес) у пациентов I, II и III групп представлена в рис. 1.

До начала активной противовоспалительной терапии значению индексов DAS28, CDAI и SDAI у пациентов, как с ранним, так и с развернутым РА I, II и III групп, соответствовало состояние умеренной/высокой активности. На фоне проводимой активной контролируемой терапии в целом по всем группам наблюдалось прогрессивное достоверное ($p < 0,05$) снижение активности РА по всем индексам (рис.1). Суммарная частота достижения состояния НАЗ/ремиссии на всех этапах исследования ожидаемо была значительно выше у пациентов I группы. Сходные данные ранее были получены в работах других исследователей [Авдеева А.С. и др., 2015; Каратеев Д.Е. и др., 2016]. В момент завершения исследования (рис.1) выявленная ранее закономерность в динамике современных индексов активности РА, как в нашей работе, так и в исследованиях других авторов [Федоренко Е.В. и др., 2015], приобрела еще более ярко выраженный характер и количество больных среди пациентов III группы, у которых устойчиво сохранялось состояние умеренной/высокой активности РА по индексу DAS28-СОЭ, составляло 38,2%, против 14,7 и 24,9% у пациентов I и II групп соответственно.

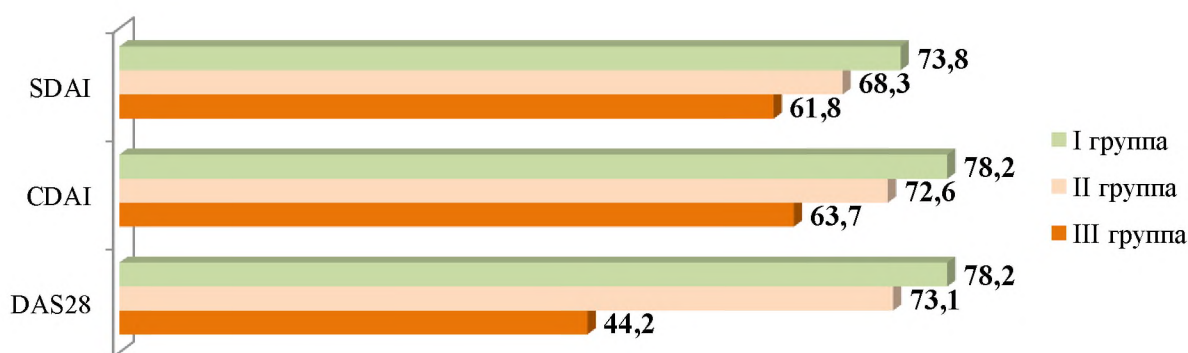


Рисунок 1. Динамика значений индексов DAS28, CDAI и SDAI в I, II и III группах больных.

У пациентов I, II и III групп на фоне комбинированной терапии МТЖ, МТ и багеды в сочетании с плаквенилом и низкими дозами ГК к 12 мес терапии нами было зарегистрировано заметное увеличение количества больных,

достигших состояния НАЗ/ремиссии – 32,3, 30,5 и 26,4% соответственно. Итоги комбинированного применения БПВП и ГК в нашей работе показывают, что в связи с малодоступностью ГИБП у пациентов с активным РА дополнительное применение второго БПВП (плаквенила) и низкие дозы ГК является своего рода альтернативным способом в терапии пациентов с рефрактерными формами заболевания.

У обследованных пациентов на всех этапах исследования ответ на терапию по критериям ACR 20/50/70% стабильно был более быстрым и весомым у пациентов I группы, чем по этим же параметрам у больных II и III групп (рис.2). Критериям ACR 20% к 3 мес лечения ответили все пациенты (n=104). В ходе дальнейшего анализа и оценки индивидуальной эффективности применения МТЖ, МТ и багеды у пациентов I, II и III по критериям ACR 20/50/70% в момент завершения исследования (через 12 мес) наблюдался лучший ответ среди пациентов I группы, где к 12 мес терапии 50% улучшения достигли 38,2% и 70% - 47,1% соответственно. Во II группе 50% и 70% улучшение отмечалось у 41,5% и 31,6% больных соответственно, а в III группе ответ на терапию по критериям ACR 50/70% был менее значимым – 50% - у 33,2% и 70% - у 26,5% обследованных соответственно.

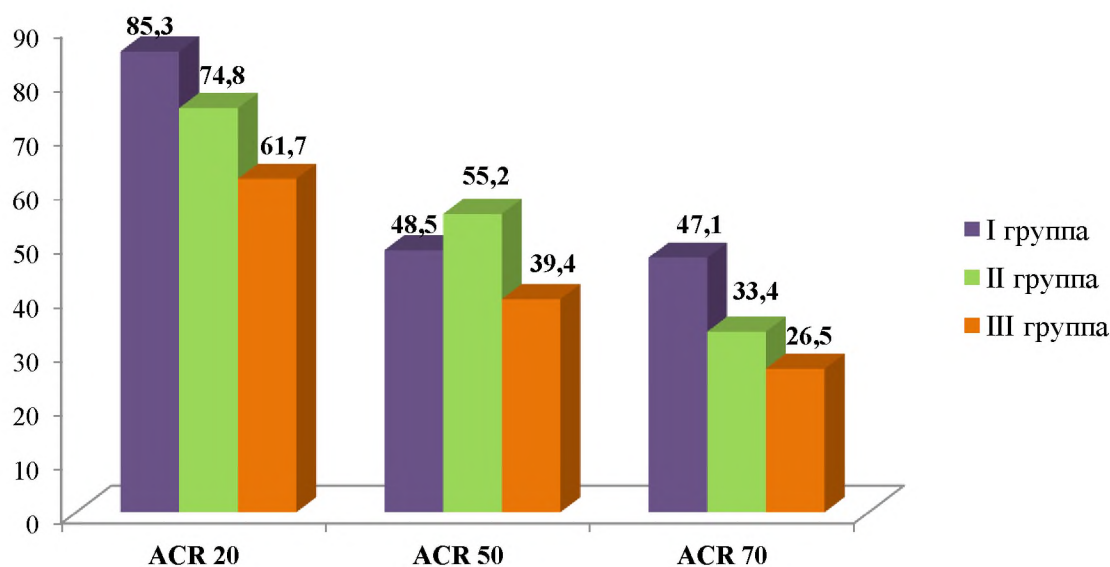


Рисунок 2. Эффективность терапии по критериям ACR 20/50/70% у больных I, II и III групп в момент завершения исследования (через 12 мес).

Основным показателем, позволяющим определить, что МТЖ более эффективен, чем пероральный МТ и багада, как в нашем, так и в исследованиях других авторов, стал процент пациентов в каждой группе, достигших за 12 мес лечения состояния клинической ремиссии [Авдеева А.С. и

др., 2015; Каратеев Д.Е. и др., 2017; Насонов Е.Л., 2018]. Данные, представленные на рис.2, показывают, что через 3 мес терапии наибольшее число ремиссий имело место среди пациентов I группы – 26,7%, наименьшее - III группы - 17,6%. В момент завершения исследования (через 12 мес) отмеченная тенденция сохранялась: чаще всего ремиссия регистрировалась в группах МТЖ (47,1%) и МТ (31,6%), заметно реже - среди пациентов группы багеды (26,5%) (рис. 3).

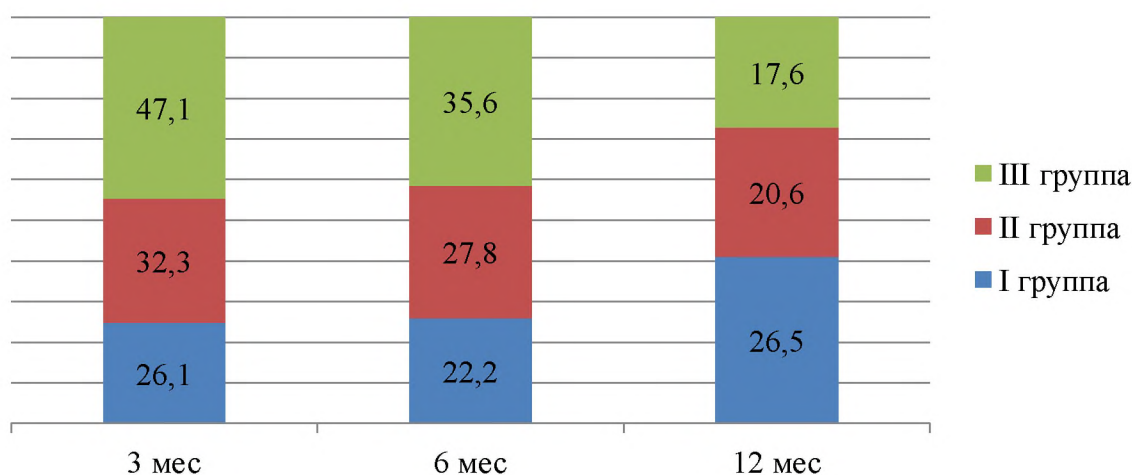


Рисунок 3. Число ремиссий (%) среди пациентов I, II и III групп в разные периоды терапии (через 3, 6 и 12 мес).

КЛИНИКО-ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ БПВП (МТ И БАГЕДЫ) В ИНТЕНСИВНОМ РЕЖИМЕ, ОСНОВАННОМ НА ПРИНЦИПАХ СТРАТЕГИИ Т2Т У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В процессе проведенного ФЭК-исследования применения БПВП (МТ, ЛЕФ) в терапии РА в рамках стратегии Т2Т, нами были проанализированы и отобраны наиболее доступные и в то же время информативные критерии анализа и оценки эффективности терапии РА, необходимые для ФЭК анализа: а) количество пациентов с РА (%) с умеренным/хорошим/очень хорошим ответом по критериям ACR 20/50/70%; б) количество пациентов с РА, достигших состояния клинической ремиссии по индексу DAS28-СОЭ.

С учетом большой востребованности, затраты на лекарственные препараты, составляют значительную часть прямых медицинских расходов (Direct medical costs) [Горячев Д.В., 2011; Древаль Р.О., 2018] в оценке общей стоимости лечения РА и других хронических заболеваний человека. Нами так же, как и другими исследователями [Зинчук И.Ю. и др., 2014; Ягудина Р.Н. и др., 2016], в качестве основного объекта ФЭК-анализа определялись прямые

затраты на лекарственную терапию РА в течение 12 мес с применением: а) БПВП (МТЖ, МТ, багеды); б) препаратов сопутствующей терапии (НПВП - нимесулид, мелоксикам, вольтарен, ГК - дипроспан, метипред). с учетом средних розничных цен на эти препараты в аптеках г. Душанбе по состоянию на февраль 2018 г.

Режим дозирования используемых препаратов соответствовал не только требованиям инструкций по медицинскому применению как БПВП, так и препаратов симптоматического ряда (НПВП, ГК), но и строго соблюдались современные рекомендации по оптимальному применению названных препаратов в терапии РА.

С учетом гетерогенности терапевтической эффективности применяемых БПВП (МТЖ, МТ, багеды) нами были рассчитаны стоимость эффективной суточной и курсовой (стоимость 12 мес лечения) дозы каждого препарата отдельно (табл. 4).

Таблица 4. Стоимость рассматриваемых лекарственных препаратов и затраты (сомони) на один прием, эффективной суточной дозы и 12-мес лечения

Лекарственный препарат	Эффективная суточная доза, мг	Стоимость упаковки	Стоимость 1 табл.(или на 1 введение-МТЖ)	Стоимость эффективной суточной дозы	Стоимость 12 мес лечения
Методжект	19,2	182	182	182	9464
Метотрексат	17,9	92	1,84	13,2	685,3
Багеда	20	264	13,2	13,2	3168

Полученные нами результаты (табл.4) и данные литературы [Зинчук И.Ю. и др., 2014] показывают, что среди современных БПВП, которые нашли широкого применения в практической ревматологии в терапии РА, наименее затратной явилась 12-месячная монотерапия МТ (685 сомони), наиболее затратной - МТЖ (9464 сомони). В то же время монотерапия багедой по годовым затратам занимает промежуточное место между МТЖ и МТ (3168 сомони). При этом следует отметить, что достоверность различий затрат на проведение монотерапии примененными БПВП в терапии РА составила $p < 0,001$.

С целью сравнительного анализа и оценки клинико-экономической эффективности применения современных БПВП в интенсивном режиме у больных РА в рамках стратегии T2T нами был рассчитан коэффициент

"затраты-эффективность" ($CER=C/Ef$) отдельно для каждого лекарственного препарата из группы БПВП: МТЖ, МТ, багеды.

Результаты анализа и оценки эффективности рассматриваемых БПВП (МТЖ, МТ, багеды) у пациентов с РА по динамике индекса DAS28-СОЭ (процент пациентов в каждой группе достигших состояния клинической ремиссии - DAS28-СОЭ <2,6) и ответа на терапию по критериям ACR 70% (процент достижения очень хорошего ответа) через 3, 6 и 12 мес представлены в табл.5.

Данные, представленные в табл. 5, показывают, что у обследованных пациентов на всех этапах исследования число достижения состояния клинической ремиссии по индексу DAS28-СОЭ и ответ на терапию по критериям ACR 70% (процент достижения очень хорошего ответа) стабильно был более весомым у пациентов группы МТЖ, чем у больных группы МТ и багеды. В момент завершения исследования (через 12 мес) процент достижения состояния клинической ремиссии и ответа по критериям ACR 70% чаще всего регистрировались в группах МТЖ (47,1 и 45,4%) и МТ (33,4 и 34,2%), заметно реже - среди пациентов группы багеды (26,5 и 25,4%).

Таблица 5. Эффективность рассматриваемых БПВП по индексу DAS28-СОЭ и критериям ACR 70%

Группа пациентов	Динамика активности РА по индексу DAS28-СОЭ			Количество пациентов (%) с очень хорошим ответом по критериям ACR 70%		
	3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес
МТЖ	26,5	35,3	47,1	23,6	34,6	45,4
МТ	22,2	27,8	33,4	19,2	28,6	34,2
Багеда	17,6	23,5	26,5	18,3	22,8	25,4

На основании разработанной модели оценки затрат с учетом ключевой роли индекса DAS28 в оценке как активности РА, так и эффективности проводимой терапии, нами была рассчитана «стоимость фармакотерапии» РА применительно к каждому рассматриваемому лекарственному препарату из группы БПВП (табл. 6). Полученные в этом плане результаты (табл 6) и данные других исследователей [Хабриев Р.У. и др., 2010; Горячев Д.В., 2011] свидетельствуют о том, что затраты на каждый из препаратов группы БПВП имеют динамичный характер и меняются на протяжении курса лечения.

Таблица 6. Повременные затраты (сомони) и коэффициенты CER при применении рассматриваемых в модели стратегий лечения РА с учетом снижения индекса DAS28 (число ремиссии - %)

Группа пациент ов	3 мес			6 мес			12 мес		
	Затрат ы	DAS28	CE R	Затрат ы	DAS28	CER	Затрат ы	DAS28	CER
МТЖ	2366	26,5	89,2	4732	35,3	134,1	9464	47,1	200,9
МТ	171,3	22,2	7,7	346,6	27,8	12,4	685,3	33,4	20,5
Багеда	792	17,6	45,2	1584	23,5	67,4	3168	26,5	119,5

В целом итоговые результаты данного исследования свидетельствуют о том, что наибольшие затраты наблюдаются в группе МТЖ (9464 сомони) и наименьшие в группе МТ (685,3 сомони). При этом разница в затратах между парентеральным и пероральным способом применения МТ (МТЖ и МТ) существенна: через 6 мес от начала терапии МТЖ дороже МТ в 13,6 раза, через 12 мес – 13,8 раза. В этой связи применение в лечении РА МТ, обладающего наименьшим значением коэффициента CER, требует меньших затрат на достижение единицы эффективности при лечении РА (DAS28) и может быть признано наиболее целесообразным с экономической точки зрения. Аналогичные результаты ранее были продемонстрированы в работах других современных исследователей [Горячев Д.В., 2011; Зинчук И.Ю. и др., 2014].

Согласно современным рекомендациям в терапии РА, помимо стандартных БПВП и по показаниям ГИБП, которые составляют основу современной фармакотерапевтической стратегии РА, широкое практическое применение нашли НПВП и ГК [Каратеев А.Е. и др., 2018; Насонов Е.Л. и др., 2019].

У обследованных пациентов с целью определения структуры и общего объема прямых затрат на 12-месячную фармакотерапию РА нами была рассчитана стоимость сопутствующей терапии, основными препаратами которой являлись: НПВП (вольтарен, мелоксикам, нимесулид), ГК (дипроспан, метипред) и второй БПВП - плаквенил.

Полученные результаты анализа и оценки затрат на препараты сопутствующей терапии у пациентов группы МТЖ, МТ и багеда в зависимости от эффективности препаратов базисного ряда, с одной стороны демонстрируют динамичный характер на протяжении всего курса терапии (12 мес), а с другой стороны, - показывают, что наиболее высокие затраты на препараты

сопутствующей терапии наблюдаются в группе багеды (2230, 3 сомони) и наименьшее в группе МТЖ (1376, 4 сомони). Представленные однозначно свидетельствуют о том, что как объем и структура, так и уровень прямых затрат на терапию препаратами сопутствующего ряда имеют тесные ассоциативные взаимосвязи с характером ответа на терапию БПВП, что позволяет констатировать тот факт, что высокая эффективность препаратов базисного ряда является основной причиной, которая минимизирует затраты на терапию препаратами симптоматического ряда.

Таким образом, результаты ФЭК исследования с анализом и оценкой затратной эффективности применения современных БПВП – МТЖ, МТ и багеды в рамках стратегии Т2Т у пациентов с активным РА демонстрируют следующее: а) наиболее затратным препаратом является МТЖ (раствор для подкожного введения – 7,5 – 25 мг в 1 мл), стоимость которого составляет 182 сомони за одну упаковку, а наименее затратным – МТ (в таблетках) со стоимостью 92 сомони; б) среди БПВП наибольшие затраты на применение препаратов симптоматического ряда требует багеда, наименее – МТЖ; в) для МТЖ характерны: ранний ответ на терапию, высокая частота достижения клинической ремиссии, минимизация потребности пациентов с РА не только к НПВП и ГК, но и к высокочрезвычайно дорогим ГИБП и хороший профиль переносимости, что делает монотерапию МТЖ наиболее перспективной в рамках стратегии Т2Т у таджикской категории пациентов в условиях практической недоступности ГИБП; г) индекс DAS28 и критерии ACR 20/50/70% являются наиболее приемлемыми инструментами в оценке эффективности фармакотерапии РА в рамках ФЭК-анализа эффективности БПВП; д) ведущими факторами, положительно влияющими на затратную эффективность БПВП у пациентов с активным РА, являются: раннее начало терапии (в пределах «окно возможности»), активное участие пациента в лечебном процессе, отсутствие ИПП и коморбидных спутников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ВЫВОДЫ)

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. Современные международные индексы ACR/EULAR, 2010 г., SDAI, ACR/EULAR, 2011 г. в реальной клинической практике демонстрируют высокую информативность и чувствительность в ранней диагностике РА (при продолжительности «ревматоидного анамнеза» < 6 месяцев), многократной оценке активности заболевания, эффективности проводимой терапии и верификации состояния клинической ремиссии, что вместе с современными подходами к улучшению комплаентности больных приобретает ключевую роль в имплементации стратегии Т2Т в практическую ревматологию.
2. Применение МТЖ, МТ и баgedы в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т у пациентов с активным РА показывает хороший профиль эффективности/переносимости и доступности, у большинства пациентов обеспечивает достижение конечной цели терапии – состояния НАЗ/ремиссии – соответственно у 47,1, 33,4 и 26,5% обследованных больных. По эффективности и достижению конечной цели стратегии Т2Т МТЖ, с одной стороны, превосходит не только баgedу, но и МТ, что в значительной степени ограничивает потребность пациентов в ГИБП, а с другой, - наряду с ярко выраженной противовоспалительной эффективностью демонстрирует и иммуносупрессивную активность (достоверное снижение концентрации ФНО- α , ИЛ-6).
3. Наиболее существенными и научно обоснованными предикторами достижения «стойкой – sustained - ремиссии» являются: а) ранний ответ на интенсивную терапию МТЖ (в пределах «окно возможности»); б) непродолжительный «ревматоидный анамнез» (<24 мес); в) отсутствие висцеральных проявлений заболевания, особенно с высоким прогностическим рейтингом (так называемые «Мальме-критерии»); в) хороший уровень приверженности пациентов к лечению; г) дополнительный прием (по показанием) плаквенила и низкие дозы ГК (< 10 мг/сут).
4. Общая стоимость годового применения МТЖ, МТ и баgedы в терапии активного РА составила: 9464, 685,3 и 3168 сомони соответственно. При ФЭК исследовании наибольшее значение коэффициента CER демонстрирует лечение МТЖ (200,9). МТ обладает наименьшими значениями коэффициента «затраты-эффективность» (20,5). Лечение баgedой по значениям данного коэффициента занимает промежуточное положение. Терапия МТЖ является наиболее затратно эффективной, однако требует значительных финансовых расходов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Высокая информативность и доступность индексов ACR/EULAR, 2010 г., SDAI, ACR/EULAR, 2011 г. в ранней диагностике РА, многократной оценке активности заболевания и верификации состояния клинической ремиссии требует широкого внедрения в практическую деятельность практикующих ревматологов.
2. Высокая эффективность и удовлетворительный профиль переносимости/доступности применения МТЖ, МТ и багеды в условиях тщательного контроля и улучшение приверженности пациентов к лечению подтверждают положение о том, что данные препараты являются препаратами первого ряда в практической реализации основных принципов стратегии Т2Т в реальной клинической практике.
3. Постоянный мониторинг и оценка предикторов достижения состояния клинической ремиссии у пациентов с РА на всех этапах терапии БПВП в рамках стратегии Т2Т повышает шансы больных достичь конечной цели терапии.
4. При ограниченном бюджете наиболее благоприятные клинико-экономические показатели демонстрирует терапия МТ. При наличии дополнительного финансирования (6000 сомони на 1 больного РА) препаратом выбора в терапии активного РА является МТЖ.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах:

- 1-А. Бекмуродзода С.Б. Клинико-фармакоэкономические аспекты активной контролируемой противовоспалительной терапии, основанной на принципах стратегии «Тreat to Target» - «Лечение до достижения цели», при ревматоидном артрите: современное состояние вопроса /С.Б.Бекмуродзода, Ё.У.Саидов, Х.Р.Махмудов// Ж. «Вестник Авиценны». - Душанбе.-2019.
- 2-А. Бекмуродзода С.Б. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанной на принципах стратегии "Тreat to target" / С.Б.Бекмуродзода, Ё.У.Саидов, К.О.Шарифов, М.М.Маджонова // Ж. «Вестник Авиценны». - Душанбе.-2019.
- 3-А. Бекмуродзода С.Б. Изучение и оценка приверженности больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца к лечению базисными противовоспалительными препаратами/ / С.Б.

Бекмуродзода, Ё.У.Саидов, К.О.Шарифов, М.М.Маджонова// Ж. «Вестник Авиценны». -Душанбе.-2019.

4-А. Бекмуродзода С.Б Оценка приверженности больных активным ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца к лечению базисными противовоспалительными препаратами/С.Б.Бекмуродзода, С.М.Хасанзода, К.О.Шарифов, Ё.У.Саидов, Х.Р.Махмудов// Ж. «Вестник Академии медицинских наук Таджикистана» (Приложение к журналу). – Душанбе.-2018.- с.90-91.

Статьи и тезисы в сборниках конференций:

6-А. Бекмуродзода С.Б. Оценка эффективности активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии "Treat to target" у больных ранним ревматоидным артритом/ С.Б.Бекмуродзода, К.О.Шарифов, М.М.Маджонова, Ё.У. Саидов//Материалы Конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств.-Душанбе.-2019.-с.119-120.

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

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

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

Список сокращений

ACR	Американская коллегия ревматологов
CD	клеточные дифференцировочные антигены
CDAI	(clinical disease activity index) - комбинированный индекс активности РА
CER	cost – effectiveness ratio
DAS 28	(disease activity score) - индекс активности РА
EULAR	(European League Against Rheumatism) - Европейская антиревматическая лига
SDAI	(simplified disease activity index) - комбинированный индекс активности РА
T2T	(Treat to target) - Лечение до достижения цели
APP	Ассоциация ревматологов России
АЦЦП	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ГК	глюкокортикоиды
ИНП	индикаторы неблагоприятного прогноза
ИЛ-6	интерлейкин - 6
ЛЕФ	лефлуномид
МТ	метотрексат
МТЖ	методжент
НАЗ	низкая активность заболевания
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
РА	ревматоидный артрит
РФ	ревматоидный фактор
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТДР	тревожно-депрессивные расстройства
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
ФЭК	фармакоэкономика

**МД «ДОНИШГОҶИ ДАВЛАТИИ ТИББИИ ТОҶИКИСТОН БА НОМИ
АБӮАЛӢ ИБНИ СИНО»**

Бо ҳуқуқи дастнавис

БЕКМУРОДЗОДА СУЛТОН БЕКМУРОД

**Таҳлили клиникӣ-иқтисодии самаранокии табобати фаъоли
назоратшавандаи зиддиилтиҳобӣ дар беморони гирифтори
артрити ревматоидӣ**

АВТОРЕФЕРАТИ

**рисолаи номзади илмҳои тиб
аз рӯйи ихтоси 14.01.04 – бемориҳои дарунӣ**

Душанбе -2019

Таҳқиқот дар кафедраи таълими асосҳои бемориҳои дарунии МТД «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» иҷро карда шудааст.

Роҳбари илмӣ :

Саидов Ёр Умарович, доктори илмҳои тиб,
мудири кафедраи таълими асосҳои бемориҳои
дарунии МТД «Донишгоҳи давлатии тиббии
Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино»

Муқарризони расмӣ:

Муассисаи тақриздиханда:

Ҳимояи диссертатсия «___» _____ с. 2019 соати _____ дар ҷаласаи
Шӯрои диссертатсионии 6D.KOA-038 МТД ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни
Сино (734003, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 139)
баргузор мегардад. , tajmedun.tj, +992918724088

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

Автореферат «___» _____ с. 2019 ирсол гардид

Котиби илмии
Шӯрои диссертатсионӣ,
номзади илмҳои тиб

Р.Ҷ. Ҷамолова

МУҚАДДИМА

Мубрамият. Номалум будани этиология, мураккабӣ ва гуногунчинсии механизмҳои патогенетикӣ, шаклҳои клиникӣ ва ҷараёни артрити ревматоидӣ (АР) таъбобати онро вазифаи басо муҳим мегардонанд [Насонов Е.Л., ва ҳаммуаллифон, 2019; McInnes I.V., et al., 2018].

Мувофиқи маълумотҳои оморӣ, дар дунё зиёда аз 20 млн одам гирифтори АР мебошад [Амирджанова В.Н. ва диг., 2018; Балабанова Р.М. ва диг., 2018; Catrina A.J., et al., 2017]. Ҳамасола миқдори беморони гирифтори АР то 3-4% меафзояд, то 50%-и беморон дар 5 соли аввали пас аз саршавии беморӣ маъноб мешаванд [Балабанова Р.М. ва диг., 2018; Зинчук И.Ю. ва диг., 2017; Buch M.H., 2018]. Илова бар ин, аз як тараф, беморони гирифтори РА ба зуд-зуд ба кабули табиб ҳозир шудан, миқдори зиёди таҳқиқотҳои лабораторӣ ва ташхисиро гузаштан, доруҳои арзишашон гарон, зуд –зуд бистарӣ шудан, ташкил намудани ёрӣ ва муроқибати иҷтимоӣ зарурат доранд [Каратеев Д.Е., ва диг., 2018; Akter N. et al., 2018; Smolen J.S., et al., 2016], аз тарафи дигар - тақрибан 1/3 беморон пас аз 10 соли саршавии беморӣ ба амалиёти ҷарроҳӣ эҳтиёҷ пайдо мекунад: эндопротези буғумҳо, синовэктомияи артроскопӣ, ҷарроҳии ислохкунанда дар дастпанча ва попанча [Амирджанова В.Н. ва диг., 2018; Ли́ла А.М., 2018].

Дар манзараи полисиндромии АР дар баробари синдроми типии буғумҳо спектри васеи зухуроти витсералии беморӣ (бештар бо рейтингҳои баланди пешгӯйикунӣ- бо номи "Малма меъёрҳо") [Насонов Е.Л. и др., 2019; Муравьев Ю.В. ва диг., 2018; Akter N. et al., 2018; Catrina A.J., et al., 2017] ва коморбидӣ ва ё мултиморбидӣ [Князева Л.А. ва диг., 2018; Насонов Е.Л., 2017; Egge G.L. et al., 2018; Albrecht K. et al., 2017] дида мешавад.

Омилҳои ишорашуда аз бисёр ҷиҳат вазифаҳои мураккаби таъбобати бемории асосиро боз ҳам мураккабтар месозанд ва аз лиҳози оптимизатсия ва интенсификатсия зарурати таҷдиди назар кардани стратегияи таъбобати бемориро ба миён меоранд, ки харчи таъбобатро чандин қарат баланд мебардорад [Дементьев А.С. ва диг., 2018; Авдеева А.С. ва диг., 2017; Turresson C. et al., 2017].

Гуфтаҳои боло, аз як тараф, аҳамияти тиббӣ ва иҷтимоии АР-ро боз ҳам мустаҳкамтар месозанд, аз тарафи дигар бошад- имконият медиҳанд, ки он ҳамчун яке аз бемориҳои музминии вазнинтарин ва серхароҷоттарини одамон бо сарбории вазнинии иқтисодӣ дар системаи нигоҳдории тандурустии миллии ҳар кадом давлатҳо баррасӣ карда шавад, вай таъбобати тӯлонӣ ва гаронарзишро талаб мекунад [Насонов Е.Л. 2019; Ли́ла А.М., 2018; Каратеев Д.Е. ва диг., 2018; Henaux S. et al., 2017; Asai S. et al., 2017].

Дастовардҳои дар ду дахсолаи охир ба даст овардашуда дар омӯзиши масъалаҳои асосии патогенези АР, ташҳиси барвақт, идентификатсияи предикаторҳои (пешхабарҳои) оқибатҳои нохуб [Каратеев Д.Е., 2017; De Moel E.C., et al., 2018; Henaux S., et al., 2018], дар масъалаҳои фармакотерапияи беморӣ, дар арсенали ревматологҳои тибби амалӣ вобаста аз пайдо шудани доруҳои базисии таъсиршон олии зиддиинфламаторӣ (ДБЗИ) (метотрексат - МТ ва лефлуноמיד - ЛЕФ) ва махсусан муҳим- коркарди препаратҳои биологии гени-инженерӣ (ПБГИ) барои васеъ гаштани доираи имкониятҳои табобати патогенетикии беморӣ мусоидат намуданд [Балабанова Р.М., 2018; Насонов Е.Л. ва диг., 2017; Smolen J.S., et al., 2017; Romao V. C. et al., 2017].

Омили дигари муҳим, ки барои таҷдиди назари кулӣ кардани стратегияи табобати АР мусоидат кардааст, коркарди тавсияҳои байналмилалӣ дар доираи стратегияи «Treat to Target – T2T» - «Табобат то расидан ба мақсад» [Насонов Е.Л.; 2019; Burmester G.R., et al., 2017; Smolen J.S., et al., 2015] мебошад. Стратегияи T2T, ки аз як тараф, дар худ дастовардҳои илмӣ ва таҷрибаи бойи клиникаи мураккабии беморони гирифтори АР-ро фаро мегирад ва инҳикос мекунад, аз тарафи дигар – дар тавсияҳои миллии табобати беморӣ дохил карда шудааст, дар айни замон эътирофи ҷаҳонӣ пайдо намудааст [Насонов Е.Л. и др., 2019; Wijbrands C.A. et al., 2017; Kaneko Y., et al., 2016; Smolen J.S., et al., 2015].

Аммо ба муваффақиятҳои ба даст овардашуда дар масъалаҳои табобати АР нигоҳ накарда, ин беморӣ музмин бокӣ мемонад ва табобати беморон тақрибан дар тамоми давраи ҳаёти онҳо давом мекунад ва хароҷоти зиёди иқтисодиро талаб мекунад [Ли́ла А.М. ва диг., 2018; Каратеев Д.Е., 2017]. Дар ин самт, оптимизми (некбинии) асосноки ревматологҳо ба самаранокии олии истифодаи препаратҳои муосири ДБЗИ (МТ – парентералӣ ва ЛЕФ) ва аз рӯйи нишондодҳои махсус –ПБГИ ба арзиши гарони препаратҳои зикршудаи инноватсионӣ рӯ ба рӯ мешаванд [Ли́ла А.М., 2018; Зинчук И.Ю. ва диг., 2016; Легеза М.Ч. ва диг., 2016].

Ҳамин тавр, аз як тараф, нопурра будани маълумотҳо оид ба ташҳиси барвақти АР, арзёбии объективи фаъолнокии беморӣ ва самаранокии табобати гузаронидашуда, аз тарафи дигар кам майл доштани беморон ба табобат, зарурати минбаъд беҳтар соختани тактикаи истифодаи МТ ПБГИ ва арзиши гарони онҳо, ҳамчунин муҳим будани масъалаи аз ҷиҳати иқтисодӣ мақсаднок будани истифодаи препаратҳои зикршуда дар доираи стратегияи T2T, масъалаҳои асосие мебошанд, ки мушкилоти амалисозии стратегияи T2T –ро дар таҷрибаи клиникӣ мубрам месозад ва таҳқиқотҳои минбаъдaro талаб менамояд.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот: омӯзиш ва арзёбии муқоисавии самаранокии клиникӣ- иқтисодии истифодаи шаклҳои гуногуни доруҳои МТ ва дженерика ЛЕФ – багеда дар табобати АР фаъол дар режими интенсивӣ, дар асоси принципҳои стратегияи Т2Т.

Вазифаҳои таҳқиқот:

1. Омӯхтан ва пешниҳод намудани натиҷаҳои истифодаи шохисҳои муосири байналмилалӣ American College of Rheumatology (ACR)/EULAR, с.2010, Simplified disease activity index (SDAI), ACR/EULAR, с.2011), ки дар ташҳиси барвақти АР, арзёбии фаъолнокии беморӣ ва верификатсияи ҳолати ремиссияи клиникӣ дар амалияи воқеии клиникӣ истифода мешаванд.
2. Ба таври муқоисавӣ арзёбӣ намудани самаранокии табобати фаъоли идорашаванда бо истифода аз шаклҳои гуногуни доруҳои МТ, багеда ва тибқи нишондодҳо дар якҷоягӣ бо плаквенил дар беморони гирифтори АР фаъол.
3. Муайян кардани меъёрҳои нисбатан қобили қабули арзёбии самаранокии фармакотерапияи АР дар доираи таҳлили фарматсевтӣ- иқтисодӣ ва арзёбии муқоисавии самаранокии хароҷоти истифодаи шаклҳои гуногуни доруҳои МТ, багеда дар табобати беморони гирифтори АР-и фаъол бо дар назардошти табобати ҳомрохшуда.
4. Идентификатсияи омилҳои ба самаранокии хароҷоти табобати АР таъсиррасонанда ва пешниҳод намудани муносибатҳои муосир ба интиҳоби схемаҳои аз ҷиҳати самаранокӣ ва иқтисодӣ эътирофшудаи табобати беморӣ дар чорҷӯбаи стратегияи Т2Т.

Навгонии илмӣ. Бори нахуст дар таҷрибаи амалии ревматологҳои ҚТ иттилоотнокии олий ва ҳассосиятнокии шохисҳои муосири байналмилалӣ - ACR/EULAR, 2010 г., SDAI, ACR/EULAR, с.2011 дар ташҳиси барвақти АР, арзёбии ташҳиси барвақти АР, арзёбии фаъолнокии беморӣ ва верификатсияи ҳолати ремиссияи клиникӣ муқаррар карда шудааст.

Аввалин бор муқаррар карда шуд, ки шаклҳои гуногуни доруҳои МТ ва багеда дар беморони дорои АР фаъол дар речаи шиддатнок дар шароити назорати ҷиддӣ ва беҳтарсозии тамоюлнокии беморон ба табобат, ки ба даст овардани мақсади ниҳонии табобат – ҳолати ремиссияи клиникӣ равона карда шудааст, таъсирбахшӣ ва таҳаммулпазирии хубро нишон медиҳад. Дар ин маврид муайян карда шуд, ки миқдори ба даст овардани ремиссияҳо дар заминаи монотерапияи МТЖ (дар 47,1% -и беморон) назар ба МТ ва багеда (мутаносибан 33,4% ва 26,4%) зиёд буд, МТЖ дар баробари фаъолнокии зиддиинфлюэнцаи худ фаъолнокии иммуносупрессивиро нишон медиҳад.

Бори нахуст предикаторҳои ба даст овардани дастовардҳои устувори ремиссияи беморони гирифтори АР фаъол дар замнаи табобати фаъоли назоратшаванда бо истифода аз ДБЗИ (дорухои базавии зиддиилтиҳобӣ) (МТ ва багеда) муайян карда шуд.

Дар натиҷаи таҳлили ФЭК (фармакоэкономика) бори аввал сохтор ва ҳаҷми хароҷоти бевоситаи табобати интенсивии АР фаъол, ки дар заминаи принципҳои стратегияи Т2Т асос ёфтааст ва хароҷоти шаклҳои гуногуни дорухои МТ ва бгеда, ҳамчунин арзиши табобатҳои ҳамроҳшуда (ДНЗИ, ГК, плаквенил) муайян карда шуданд. Дар ин маврид муқаррар карда шуд, ки дар табобати АР табобати серхароҷоттарин табобати 12-моҳаи МТЖ (методжект) (9464 сомонӣ) ва хароҷоти камтарин дар МТ (метотрексат) (685,3 сомонӣ) ба кайд гирифта мешавад.

Дар раванди таҳлил ва арзёбии иртиботи мутақобилаи хароҷоти табобати АР бо тавсифи клиникӣ-иммунологии беморӣ, бори нахуст омилҳое, ки ба самаранокии хароҷоти ДБЗИ таъсири мусбат мерасонанд, ҷудо карда шуданд, усулҳои муносибатҳои методии интиҳоб кардани нақшаи нисбатан беҳатар ва аз ҷиҳати иқтисодӣ эътирофшудаи табобати АР дар доираи стратегияи Т2Т асоснок карда шуд.

Нуқтаҳои асосии барои ҷимоя пешниҳодшаванда.

Самаранокии асбобҳо ва шохисҳои муосири байналмилалӣ (меъёрҳои ACR/EULAR с.2010, ACR/EULAR с.2011., DAS28, SDAI, CDAI) ва муносибатҳои муосир ҷиҳати беҳтар сохтани тамоюлнокии беморони мубталои АР ба табобат дар амалияи воқеии клиникӣ.

Самаранокии клиникӣ-иммунологии монотерапияи ДБЗИ – МТ (пероралӣ ва парентералӣ) ва багеда ва тибқи нишондод дар яқҷоягӣ бо плаквенил ва ГК (глюкокортикоид) дар табобати фаъоли АР, ки бо принципҳои стратегияи Т2Т асос ёфтааст ва барои ба даст овардани мақсади ниҳоии табобат – ҳолати ФПБ (фаъолнокии пасти беморӣ) ремиссия равона шудаанд.

Спектри предикторҳои клиникӣ-лаборатории ба даст овардани ҳолати устувори («») ремиссия ва омилҳое, ки бо варианти «рефректорӣ»-и АР иртиботи мутақобилаи мустақил доранду ба самаранокии хароҷоти ДБЗИ таъсири мусбат мерасонанд.

Натиҷаҳои таҳқиқоти ФЭК – «хароҷоти самаранок», ки бо мақсади муайян кардани нақшаи нисбатан самаранок, беҳатар ва иқтисодии эътирофшудаи табобати назоратшаванда бо истифода аз ДБЗИ-и муосир (МТ, МТЖ, ЛЕФ, плаквенил) дар доираи стратегияи Т2Т гузарнида шудааст.

Интишори натиҷаҳои диссертатсия. Дар доираи мавзӯҳо ва натиҷаҳои рисола 9 таълифоти илмӣ нашр шудааст, ки аз ҷумлаи онҳо 3 мақола дар маҷаллаҳои тақризшавандаи тавсиянамудаи КОА – и Вазорати маориф ва илми ФР ба чоп расидааст,

Тасвиби таҳқиқот. Натиҷаҳои таҳқиқот дар конференсиҳои 65 ва 66-уми солонаи илмӣ –амалии ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино (Душанбе, 2018, 2019), 14-умин конференси илмӣ –амалии олимони ҷавон ва донишҷӯёни ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино (Душанбе, 2019), Конгресси Аврусиёи IV-уми ревматологҳо(Москва, 2018), Конгресси кардиологҳо ва терапевтҳои Осие ва ИДМ (Душанбе, 2019) баррасӣ ва нашр шудааст. Тасвиби диссертатсия дар ҷаласаи комиссияи проблемавии экспертии байникафедравии фанҳои терапевтии ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино (Душанбе, 18-уми март соли соли 2019) баргузор гашт

Ҳаҷм ва сохтори диссертатсия. Диссертатсия дар 155 саҳифаи матни компютерӣ (хуруфи *Times New Roman 14*, фосолаи 1,5) таълиф шуда, аз муқаддима, 4 боб (шарҳи адабиёт, тавсифи умумии мавод ва усулҳои таҳқиқот, натиҷаҳои таҳқиқотҳои худ), хулоса, тавсияҳои амалӣ, феҳристи адабиёти истифодашуда иборат аст. Дар феҳристи адабиёт 231 номгӯй, аз ҷумла 129 сарчашма бо забони русӣ ва 102 адабиёт бо дигар забонҳои хориҷӣ оварда шудааст. Дар диссертатсия 22 ҷадвал, 8 расм дида мешавад.

МУҲТАВОИ РИСОЛА

Мавод ва методҳои таҳқиқот.

Таҳти таҳқиқот 104 бемори гирифтори РА –и барвакт (тибқи меъери ACR/EULAR, 2010; n=25) ва паҳншуда (тибқи меъери ACR, 1987; n=79) синну соли аз 22 то 66- сола (синну соли миёна 53,4,±3,8 сол) (ҷадвали 1) фаро гирифта шуд. Ҳамаи беморон тибқи стандартҳои тавсиянамудаи Ассотсиатсияи ревматологҳои ФР, соли 2004 ва Ҷамъияти илмии умумироссиягии кардиологҳо, соли 2007 дар базаи шӯъбаи ревматологияи ММТ №2 ш. Душанбе таҳқиқ шуданд.

Ҷадвали 1

Тавсифи ибтидоии клиникӣ-иммунологии беморони дорои РА (n=104), (Me 25q;75q)

Нишондиҳандаҳо	Миқдори беморон (n=104)
Чинс, м/з, n (%)	18 (17,3)/ 86 (82,7)
Синну сол	53,4 [22;66]
Давомнокии беморӣ < 12 моҳ, n (%)	25 (24,1)

Давомнокии беморӣ > 12 мох, n (%)	79 (75,9)
Марҳалаи рентгенологӣ (I, II, III, IV), %	7,7/24,1/66,3/1,9
СФ (I, II, III, IV), %	11,8/55,7/27,7/4,8
DAS28, балл	5,4 [4,1;6,2]
SDAI	36,4 [16,2;37,6]
CDAI	29,8 [16,2;35,3]
HAQ, балл	1,7 [1,1;2,18]
IgM OP + , n (%)	86 (82,5)
АПСС +, n (%)	69 (89,3)
ССР, мг/л	16,5 [8,0;32,5]
Дарачаи фаъолнокӣ (II, III), n %	41 (39,6)/63 (60,4)
Зухуроти системавӣ, n (%)	60 (57,6)

Эзоҳ: СФ- синфи функционалӣ; СРБ-С-сафедаи реактивӣ; ОР- омили ревматоидӣ; АПСС-антителаи пептиди сиклии ситруллинишуда.

Қисми бештари беморони дорои РА (чадвали 1) аз лиҳози омилҳои ревматологӣ- 86 (82,5%) ва антителаи пептиди сиклии синтруллинишуда (АПСС) - 93 (89,3%) а серопозитивӣ буданд. Аз 104 бемори гирифтори АР 63 бемор (60,4%) дорои дарҷаи III-и фаъолнокӣ бо шохиси DAS28, 41 (39,6%) – дорои дарҷаи II-и фаъолнокӣ буданд. Марҳалаҳои I, II, III ва IV-и рентгенологии беморӣ тибқи таснифоти Steinbroker мутаносибан дар 8, 25, 69 ва 2 бемор ошкор карда шуд. Ааксри бештари беморони гирифтори АР (67,2%) дорои дарҷаҳои I ва II-и синфи функционалӣ (СФ) буданд. Дар 60 бемор аз 104 (57,6%) бемори гирифтори АР зухуроти виссералии беморӣ ба мушоҳида расид.

Таҳқиқотҳои лабораторӣ инҳоро дар бар гирифтанд: таҳлили клиникии пешоб ва хун, таҳқиқоти биохимиявии хун бо муайян кардани серомукоид, нишондодҳои мубодилаи липид, кислотаи пешоб, креатинин, билирубин, трансаминаз.

Марҳалаҳои рентгенологии бемори гирифтори АР тибқи таснифоти модификатсияшудаи Steinbroker бо роҳи рентгенографияи стандартии дастпанча ва қисмҳои дисталии поёнча муайян карда шуд. Дарҷаи фаъолнокии АР бо ёрии шохиси DAS28 [Fransen J. et al., 2004] муайян карда шуд.

Усулҳои махсуси таҳқиқот:

а) таҳқиқотҳои ултрасадоии дил (ЭхоКГ) тавассути датчики сектори 3,5 Мгс дар дастгоҳи ултрасадоии имконияташ васеи «PHILLIPS-8D-800»

(Германия) дар М-, В-ва Допплер-режим [Ройтберг Г.Е. бо ҳаммуаллифон, 2010];

б) таҳқиқотҳои муҳтавои ситокинҳои зиддиинтхобӣ (ФНО α , ИЛ 6) (бо усули саҳтфазаи таҳлили иммуноферментӣ бо истифода аз тест-системаи ЗАО «Вектор Бест» (ш. Новосибирск ФР) мутобиқи дастурҳои змишуда);

в) таҳқиқотҳои иммунологии параметрҳои гуморалӣ (IgA, IgM, IgG) иммунитетии ҳуҷайравӣ (CD4+, CD8+), ОР ва АССП (бо усули иммуноферментӣ), СРБ (бо усули латекс-агглютинатсия).

г) таҳлили "харочот-самаранокӣ" (ё нишондиҳандаи самаранокӣ харочот: cost-effectiveness ratio - CER) - $CER = C/Ef$, дар ин ҷо C – арзиши табобат (сомонӣ); Ef – самаранокӣ табобат аст.

Гурӯҳи назоратиро 40 нафари солим (28 зан ва 12 мард) ташкил дод, ки дар онҳо бемориҳои узвҳои дарунӣ дида намешуд, синну соли миёнашон -48 сол (34-66 сол) буд.

Натиҷаҳо бо ёрии барномаи «Statistica-10» ширкати StatSoft Inc. Солҳои 1984-2012 коркарди оморӣ шуданд. Натиҷаҳои ҳосилшуда дар шакли ифодаҳои миёна (M) \pm тағйиротҳои стандартӣ (s) дар ҳолати тақсими муътадили тағйиротҳо ё медиана (Me) бо фосилаи 25-75 протсентил ([25Q;75Q]) ҳангоми тақсими аъло аз муътадил оварда шудаанд. Маълумотҳо барои нишондиҳандаҳои дорой типии шкалаи номиналӣ (сифатӣ) дар шакли басомадҳо ва ҳиссаҳои мутлақ дар гурӯҳ бо фоиз пешниҳод гаштаанд. Дар сурати кам будани муоинаҳо ва ба таври ғайрипараметрӣ тақсим кардани онҳо бо мақсади ба таври эътимоднок баҳо додани фарқият маълумоти интихобии таҳқиқшуда меъёрҳои ғайрипараметрӣ истифода шуданд: меъёри Манн-Уитни (ҳангоми интихобшудаҳои бе робита) ва меъёрҳои Вилкоксон (ҳангоми интихобшудаҳои робитадор). Маълумотҳои миқдорӣ сифатӣ ғайрипараметрӣ бо ёрии меъёри χ^2 таҳлил карда шуданд. Вобастагии коррелясионӣ бо усули Спирмен баҳогузорӣ карда шуд.

НАТИҶАҶОИ ТАҲҚИҚОТ ВА БАҶРАСИИ ОНҶО

Арзёбии самаранокӣ истифодаи меъёрҳои классификатсионии AP- ACR/EULAR с.2010, шохиси SDAI ва омӯзонидани беморон дар Мактаби солимӣ - «Артрити ревматоидӣ» дар амалияи воқеии клиникӣ.

Аз миқдори умумии беморони аз тарафи мо таҳқиқшуда ($n=104$), дар 25 нафар бемор ташхиси AP-ро мо бо ёрии меъёрҳои классификатсионии ACR/EULAR, с.2010, дар ҳолати аз 6 моҳ зиёд набудани беморӣ муқаррар кардем.

Дар протсессии тестгузаронии меъёрҳои классификатсионии ACR/EULAR, с.2010, дар амалияи клиникӣ, мо, пеш аз ҳама, хусусиятҳои нисбатан бештар фарқкунандаи синдроми буғумҳо ва дараҷаи позитивӣ будани беморонро аз рӯйи СФ ва АССП таҳлил ва арзёбӣ намудем. Натиҷаҳои ба даст овардашуда ва маълумотҳои муҳаққиқони дигар [Насонов Е.Л. ва ҳаммуаллифон, 2013; Каратеев Д.Е., 2015] аз он гувоҳӣ медиҳанд, ки дар байни мавқеъҳои чудогонаи таъхисӣ меъёри (критерияи) ACR/EULAR 2010 дар таъхиси барвакти АР дорои рейтингӣ нисбатан баланд мебошад ва синдроми типии буғумҳо бо осеб дидани миқдори зиёди буғумҳои майдаи дастпанча ва қафи пой ва позитивӣ будан бар ОР (омили ревматоидӣ) ва АССП мебошад. Далелҳои аз ин таҳқиқот ба даст овардашуда ва натиҷаҳои дар таҳқиқотҳои дигар донишмандон инъикосёфта, аз як тараф,- ба таври асоснок мавқеи АССП –ро ҳамчун яке аз биомаркерҳои дорои махсусияти олии дар таъхиси барвакти АР нишон медиҳад [Волкова М.В. ва ҳаммуаллифон, 2013; Авдеева А.С. ва ҳаммуаллифон, 2015], аз тарафи дигар,- аз он гувоҳӣ медиҳанд, ки дар байни нишондодҳои зиёди «фазаи шадиди илтиҳоб» муайян кардани сатҳи СРБ (усули латекс-агглютинатсия) ва СОЭ боз ҳам арзишманд ва ба қадри кофӣ дорои маълумотҳои параметрҳои лабораторӣ дар таъхиси барвакти АР маҳсуб мешаванд [Каратеев Д.Е. ва ҳаммуаллифон, 2011].

Бо дар назардошти мушкилиҳои мавҷудбудаи ҳисоб кардани шохиси DAS 28 дар амалияи клиникӣ экспертҳои EULAR дар базаи DAS28 шохиси нисбатан содаи фаъолнокии беморӣ- SDAI-ро таъхия намудаанд [Каратеев Д.Е. ва ҳаммуаллифон, 2011]. Дар робита аз ин вазифа дар пеш гузошта шуда буд, ки ифодаи (аҳамияти) шохиси SDAI дар беморони дорои АР фаъол арзёбӣ карда шавад. Ифодаи умумии шохиси SDAI дар байни беморони таҳқиқкардаи мо ($n=104$) ба ҳисоби миёна $36,4 \pm 2,3$ ($18,2-44,8$) баллро ташкил кард. Вай дар 60 (57,6%) ба фаъолнокии олии ва дар 44 (42,4%) – ба фаъолнокии муътадили АР мувофиқат кард. Сатҳи миёнаи DAS28, $5,7 \pm 1,2$ баллро ($4,1-6,2$) ташкил дод. Дар ин маврид фаъолнокии олии АР дар 63 (60,4%) ва фаъолнокии муътадили АР дар 41 (39,6%)-и беморони таҳқиқкардаи мо ба қайд гирифта шуд. Ин маълумотҳо иртиботи мутақобилаи коррелятсионии шохисҳои DAS28 ва SDAI –ро нишон медиҳанд, гарчанде миқдори беморони дорои фаъолнокии олии АР ҳангоми истифода кардани шохиси SDAI камтар ба мушоҳида расид.

Натиҷаҳо ва маълумотҳои пешниҳодкардаи муҳаққиқони дигар нишон медиҳанд, ки шохиси содаи фаъолнокии беморӣ – SDAI, ки экспертҳои EULAR пешниҳод намудаанд, бо сода будани ҳисобкунӣ фарқ мекунад, ба таври эътимоднок ҳам бо шохиси DAS28, ҳам бо дигар параметрҳои маълуми

клиникӣ- лаборатории фаъолнокии АР (СРБ, СОЭ) мувофиқат ва дар ревматологияи амалӣ татбиқи васеъро тақозо мекунад [??].

Мушкилоти мавҷудбуда татбиқи васеи стратегияи Т2Т-ро дар амалияи клиникӣ, махсусан дар табобат бо ДБЗИ хеле мубрам месозанд. Дар марҳалаи аввали ин таҳқиқот мо ҳолати тамоюлнокии беморони гирифтори АР ба табобати ДБЗИ-ро таҳлил ва баррасӣ намудем. Натиҷаҳои аз ин самт ба даст овардашуда дар аксари бештари беморони гирифтोर АР, ки қаблан ДБЗИ-ро дар шароити амбулаторӣ - 37 (82,2%) қабул кардаанд, мавҷуд будани тамоюлнокии кам нисбат ба табобат бо ДБЗИ-ро нишон медиҳанд.

Бо назардошти тамоюлнокии ками аксари бештари беморони таҳқиқшудаи гирифтोर АР ба табобат бо ДБЗИ (82,3%) бо мақсади омӯзонидани беморон мо варианти Мактаби солимии «Артрити ревматоидӣ»-ро ба кор бурдем, ки аз тарафи кормандони МФДБ «ДИТР ба номи Насонова»-и АИР коркард шудааст [Орлова Е.В., 2012].

Баъди 3 моҳи омӯзиш дар Мактаби солимӣ мо ифодаи қонунмандӣ ва омории ($p < 0,05$) зиёд шудани миқдори тамюлнокии беморони дорои шаклҳои барвақт ва инкишофёфтаи АР –ро ба табобат муқаррар кардем, ки аз ин хусус дигар донишмандон низ қабалан иттилоъ дода буданд [Орлова Е.В., 2012; Торопцова Н.В. ва ҳаммуаллифон, 2014].

Дар маҷмӯъ натиҷаҳои таҳқиқоти мо ва иттилооти муаллифони дигар, аз як тараф, самаранокии олии барномаҳои маърифатиро дар зиёд кардани комплаентнокии беморони гирифтори АР –ро, аз тарафи дигар бошад, бадшавии пешравандаи таъсири мусбати динамикаро нишон медиҳанд [Рябицева Л.Ф., 2009; Ахунова Р.Р. ва ҳаммуаллифон, 2012].

Таҳлили муқоисавӣ ва арзёбии самаранокии истифодаи методжект, метотрексат ва багеда дар реҷаи интенсивӣ дар шароити назорати ҷиддӣ, ки дар заминаи принципҳои стратегияи Т2Т дар беморони гирифтори АР-и фаъол осос ёфтааст.

Тавсифи умумии клиникӣ-лабораторӣ, иммунологӣ ва инструменталии беморони таҳқиқшудаи дорои АР-и фаъол ($n=104$) дар ҷадвали 1 оварда шудааст.

Таҳқиқоти беморон тибқи барномаи стандартӣ ба роҳ монда шуд, ки аз арзёбии таъсири табобат баъди 3,6, 12 моҳ дар сатҳи параметрҳои клиникӣ-лабораторӣ, иммунологии фаъолнокии АР иборат буд. Воситаҳои асосии мониторинг ва арзёбии самаранокии табобати гузаронидашуда ва муқаррар намудани ҳолати ремиссияи клиникӣ инҳо ба ҳисоб мераванд: шохиси DAS28 ва шохисҳои муосири соддакардашудаи фаъолнокии АР - CDAI ва SDAI

[Gabor F. et al., 2014], меъёрҳои АCR [Felson D.T., 1993] ва АCR/EULAR (2011) [231-XP].

Вобаста аз хусусият ва шиддатнокии таъоботи гузаронидашуда ва мувофиқи дизайни ин таҳқиқот, ки дар заминаи принципҳои стратегияи T2T асос ёфтааст, ҳамаи беморони таҳқиқшудаи дорои АР (n=104) тасодуфан интихоб ва ба 3 гурӯҳ тақсим карда шуданд: а) гурӯҳи I (n=34) – бемороне, ки дар онҳо ба сифати ДБЗИ-и яқум шакли зерипӯстии МТ (методжекст - МТЖ, MEDAC, Германия) дар дозаи аввалӣ 7,5 мг/ҳафта бо эскалатсияи босуръти дозаи дору то 20-25 мг/ҳафта таъйин карда шуд (дар маҷмӯъ 2,8,18 ва 6 бемор 10, 15, 20 ва 25 мг/ҳафта МТЖ –ро тахтипӯстӣ ба муддати на камтар аз 12 моҳ қабул карданд); б) гурӯҳи II (n=36) - бемороне, ки онҳо ба сифати ДБЗИ-и яқум МТ-ро ба таври пероралӣ бо дозаи ибтидоии 7,5 мг/ ҳафта, ҳамчунин бо эскалатсияи босуръти дозаи дору то 20-25 мг/ҳафта таъйин карда шуд (дар маҷмӯъ 4,10,19 ва 3 бемор 10, 15, 20 ва 25 мг/ҳафта қабул карданд; в) гурӯҳи III (n=34) - бемороне, ки онҳо ба сифати ДБЗИ-и яқум генерик ЛЕФ - багеда (Туркия) тибқи нақшаи стандартӣ таъйин карда шуд: дар 3 рӯзи аввал 100 мг/шабонарӯз.

Баъди 3 моҳи саршавии таъоботи фаъол ҳамаи беморони гурӯҳҳои I, II ва III мутаносибан ба 2 гурӯҳ ҷудо карда шуданд: а) ҷавобгӯ ба таъоботи МТЖ, МТ ва багеда – ин беморон қабул кардани таъоботи қаблиро давом доданд; б) бемороне, ки самаранокии таъоботи онҳо ғайри қаноатбахш буд, ба таъоботи онҳо ҳангоми фаъолнокии олиии АР ДБЗИ-и дуюм - плаквенил бо дозаи 0,2 шабонарӯз ва ГК (метипред < мг/шабонарӯз) таъйин карда шуд. Беморони гурӯҳҳои I ва II дар рӯзи дигар (баъди як шабонарӯз) пас аз тазриқи тахтипӯстии МТЖ ё қабули пероралии МТ ба таври мунтазам кислотаи фолиевиро бо дозаи 5 мг/ҳафта истеъмол карданд.

Дар баробари қабул кардани ДБЗИ беморон ДНЗИ (асосан диклофенак ва нимесулид бо дозаҳои маъмулии таъобатӣ) ва ГК (метипред) бо дозаи паст - <10 мг/ш/р дар эквиваленти преднизолон (n=18) низ қабул карданд. Дозаи максималии имконпазири ГК <10 мг/ш/р дар эквиваленти преднизолон <10 мг/ш/р-ро ташкил дод.

Дар таҳқиқоти мо, мисли дигар таҳқиқотҳои мушобеҳи он [Оттева Э.Н. ва ҳаммуаллифон, 2013; Никитина Н.М. ва ҳаммуаллифон, 2014], ки мақсадашон арзёбии комплексӣ ва динамикии самаранокии таъоботи фаъоли назоратшавандаи дар заминаи принципҳои стратегияи T2T асосёфта буд, ифодаи омории муҳим ($p < 0,05-0,001$) динамикаи мусбати нишондиҳандаҳои маъмули клиникӣ-лабораторӣ (ШВМ (шкалаи визуалии мушобеҳ), миқдори буғумҳои осебдида, СРБ, СОЭ, сермукоид) ба даст оварда шуд, ки фаъолнокии

протссеси илтиҳобии ҳам беморони гирифтори РА-и барвақт ва ҳам РА-и инкишофёфтаи гурӯҳҳои I ва II-ро инъикос мекунад. Аммо натиҷаҳои ба даст овардашуда хангоми арзёбии муқоисавии параметрҳои клиникӣ-лаборатории омӯхташавандаи РА-и фаъол дар беморони гурӯҳҳои I, II ва III аз он гувоҳӣ медиҳанд, ки динамикаи нисбатан возеҳи мусбати нишондиҳандаҳои клиникӣ-лаборатории РА-и фаъол дар моҳи 12-ум дар гурӯҳҳои I (дар заминаи истеъмоли МТЖ) ва динамикаи нисбатан бадтар-дар беморони гурӯҳи III (дар заминаи истеъмоли бегеда) дида мешавад.

Шароитҳои зикршуда ва маълумотҳои адабиёти илмӣ [Каратеев Д.Е. ва ҳаммуаллифон., 2016; Smolen J.S. et al., 2014] нишон медиҳанд, ки истеъмоли шаклҳои гуногуни доруҳои МТ дар режими интенсивӣ, ки дар заминаи принсипҳои стратегияи T2T асос ёфтааст, дар фарқият аз бегеда, имконият медиҳад, ки фаъолнокӣ ва ҷараёни АР на танҳо дар марҳалаи саршавии беморӣ, балки дар мавриди муддати зиёд доштани беморӣ низ ба таври самаранок назорат карда шавад.

Бо дар назардошти нақши асосӣ доштани омили некрози омоси алфа (ОНО-а) ва ИЛ (интерлейкин)-6 дар патогенези АР, мо сатҳи ситоникҳои зикршуда, ҳамчунин як қатор параметрҳои иммунитетӣ хучайравӣ ва гуморалиро дар беморони гурӯҳҳои I, II ва III дар заминаи таъобати фаъоли зиддиилтиҳобӣ бо истифода аз шаклҳои гуногуни доруҳои МТ мавриди таҳлил ва арзёбӣ қарор додем. То саршавии таъобати фаъоли зиддиилтиҳобӣ дар беморони гурӯҳҳои I ва II ифодаи омории ($p < 0,05-0,001$) зиёд шудани сатҳи ОНОа, ИЛ-6, ҳамчунин нишондиҳандаҳои омӯхташавандаи иммунитетҳои хучайравӣ (CD4+, CD8+) ва гуморалӣ (IgA, IgM, IgG) дар муқоиса аз маълумотҳои гурӯҳи назоратӣ ба қайд гирифта шуд. маълумотҳои ибтидоии ба даст овардашуда дар ҷадвали 2 ва 3 оварда шудаанд.

Ҷадвали 2

Динамикаи сатҳи ситокинҳои зиддиилтиҳобӣ ва дигар параметрҳои иммунологӣ дар беморони гурӯҳи I (Ме 25q;75q, n=34)

Нишондиҳанда	Ибтидоӣ	Баъди 6 моҳ	Баъди 12 моҳ	p
ОНО-а, пг/мл	5,0 [4,9; 5,3]	3,9 [3,8; 4,2]	2,9 [2,8; 3,2]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	6,4 [6,3; 7,0]	4,4 [4,2; 4,8]	2,2 [2,1; 2,3]	<0,001
CD4+, %	242,0[237,0; 248,0]	220,0[218,0;226,0]	209,0[207,0; 215,0]	<0,001
CD8+, %	158,0[154,0; 162,0]	138,0[134,0; 142,0]	127,5[120,0;130,0]	<0,001
Ig A, мг/%	1517,5[1500;1530]	1477,5 [1460; 1495]	1407,5[1390;1425]	<0,001
Ig M, мг/%	43,3 [41,0; 45,2]	34,8 [32,1; 37,2]	30,1 [28,1; 33,1]	<0,001
Ig G, мг/%	26,5 [24,5; 27,6]	22,4 [20,5; 23,2]	19,4 [17,5; 20,2]	<0,001

Эзоҳ: р – ифодаи омории фарқияти нишондиҳандаҳои байни ҳамаи нуқтаҳои назоратшаванда (санаҳои таҳқиқот); ANOVA Фридман.

Дар протсессии омӯхтани нишондиҳандаҳои иммунологии беморони гирифтори АР мо ва дигар муҳаққиқон [Авдеева А.С. ва дигарон, 2014; Федоренко Е.В. ва дигарон, 2015; Махмудов Х.Р., 2017] иртиботи мусбати коррелятсионии, аз яктараф байни ОНО- α ва РФ ($r=0,2$; $p<0,01$), ОНО- α ва СРБ ($r=0,2$; $p<0,01$), ОНО- α ва ШВМ ($r=0,2$; $p<0,01$), аз тарафи дигар байни ИЛ - 6 ва АССП ($r=0,3$; $p<0,01$)-ро муайян кардем, вай аз он гувоҳӣ медиҳад, ки ОНО- α ва ИЛ - 6 омилҳои ба қадри зарурӣ муҳими патогенетикии патогенез ва таҳаввулоти АР ба ҳисоб мераванд.

Динамикаи нишондиҳандаҳои соҳаи ситокинӣ (ОНО- α , ИЛ - 6), иммунитетҳои ҳуҷайравӣ ва гморалӣ (CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG), ки вобаста аз хусусиятҳои табобати гузаронидашуда дар беморони гурӯҳҳои I ва II мавриди таҳлил ва арзёбӣ қарор гирифтаанд, дар ҷадвали 2 ва 3 оварда шудааст.

Ҷадвали 3

Динамикаи сатҳи ситокинҳои зиддиилтиҳобӣ ва дигар параметрҳои иммунологӣ дар беморони гурӯҳи II (Me 25q;75q, n=34)

Нишондиҳанда	Ибтидоӣ	Баъди 6 моҳ	Баъди 12 моҳ	р
ОНО- α , пг/мл	5,0 [4,9; 5,3]	3,9 [3,8; 4,2]	2,9 [2,8; 3,2]	<0,00 1
ИЛ 6, пг/мл	6,4 [6,3; 7,0]	4,4 [4,2; 4,8]	2,2 [2,1; 2,3]	<0,00 1
CD4+, %	242,0[237,0; 248,0]	220,0[218,0;226,0]	209,0[207,0; 215,0]	<0,00 1
CD8+, %	158,0[154,0; 162,0]	138,0[134,0; 142,0]	127,5[120,0;130,0]	<0,00 1
Ig A, мг/%	1517,5[1500;15 30]	1477,5 [1460; 1495]	1407,5[1390;1425]	<0,00 1
Ig M, мг/%	43,3 [41,0; 45,2]	34,8 [32,1; 37,2]	30,1 [28,1; 33,1]	<0,00 1
Ig G, мг/%	26,5 [24,5; 27,6]	22,4 [20,5; 23,2]	19,4 [17,5; 20,2]	<0,00 1

Эзоҳ: р – ифодаи омории фарқияти нишондиҳандаҳои байни ҳамаи нуқтаҳои назоратшаванда (санаҳои таҳқиқот); ANOVA Фридман.

Маълумотҳои дар чадвалҳои 2 ва 3 овардашуда нишон медиҳанд, ки дар беморони гурӯҳҳои I ва II самаранокии олиии клиникӣ-лаборатории МТЖ ва МТ ва ба даст овардани ҳолати ФПБ (фаъолнокии пасти беморӣ)/ремиссия (тибқи DAS28-СОЭ) дар аксари бештари беморони таҳқиқшуда (мутаносибан 78,2% ва 73,1%) бо пастшавии сатҳи ОНО-а, ИЛ-6 ва параметрҳои имунитети ҳуҷайравӣ ва гуморалӣ вобастагии зич дорад.

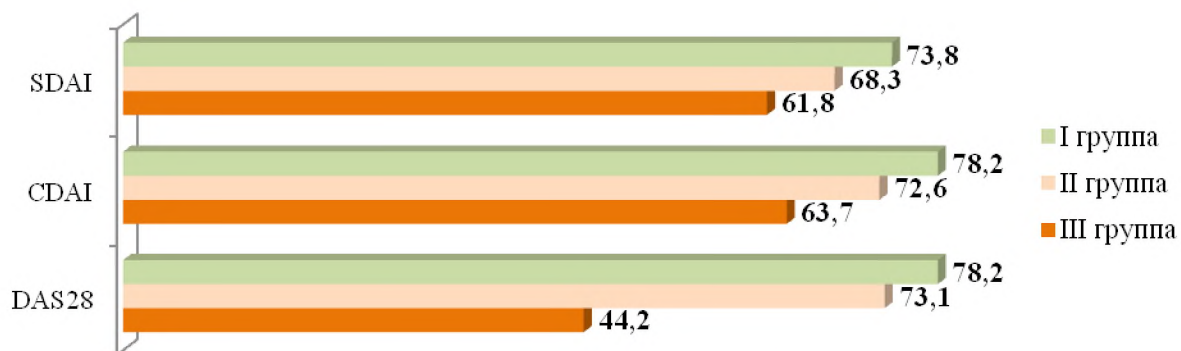
Аммо ҳангоми таҳлили муқоисавӣ ва арзёбии ҳосиятҳо ва махсусиятҳои динамикаи нишондиҳандаҳои намуди ситокинӣ (ОНО-а ва ИЛ-6), имунитети ҳуҷайравӣ ва гуморалӣ (CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG) дар заминаи таъбаоти фаъоли тафриқавии зиддиилтиҳобӣ бо истифода аз шаклҳои гуногуни доругии МТ тағйиротҳои нисбатан муҳимтар ва аз ҷиҳати омӯрӣ эътимодноки ($p < 0,001$) сатҳи ОНО-а ва ИЛ-6 ва нишондиҳандаҳои омӯхташавандаи имунитети ҳуҷайравӣ ва гуморалӣ дар беморони гурӯҳи I дар заминаи истеъмоли МТЖ ба қайд гирифта шуд.

Натиҷаҳои ба даст овардашуда ва маълумотҳои адабиётҳои илмӣ [Авдеева А.С. ва дигарон, 2014; Насонов Е.Л., 2015; Каратеев Д.Е. ва дигарон, 2016] гувоҳӣ медиҳанд, ки дар баробари фаъолнокии ҳуди зиддиилтиҳобӣ, самаранокии возеҳи иммуносупрессивиро намоиш медиҳад, махсусан ҳангоми истеъмоли шаклҳои паренералии доруҳо (МТЖ).

Объекти дигари таҳлил ва арзёбии беморони гурӯҳҳои I, II ва III таҳлили муқоисавӣ ва арзёбии динамикаи фаъолнокии умумии АР дар заминаи таъбаоти гузаронидашуда тибқи шохисҳои DAS28, CDAI ва SDAI ба ҳисоб мераванд. Динамикаи шохисҳои композитивии АР-и фаъол дар заминаи таъбаоти фаъол дар тамоми давраи муоина (ибтидоӣ, пас аз 3, 6 ва 12 моҳ) дар беморони гурӯҳҳои I, II ва III дар **чадвалҳои 10, 11, 12** оварда шудааст.

То саршавии таъбаоти фаъоли зиддиилтиҳобӣ ифодаи шохисҳои DAS28, CDAI ва SDAI дар беморони гирифтори ҳам РА-и барвақт ва инкишофёфтаи гурӯҳҳои I, II ва III ба ҳолати фаъолнокии муътадил/баланд мувофиқат кард. Дар заминаи таъбаоти фаъоли гузаронидашудаи назоратӣ дар маҷмӯъ дар ҳамаи гурӯҳҳо пастшавии босуръати эътимодноки ($p < 0,05$) фаъолнокии АР аз рӯйи ҳамаи шохисҳо ба назар расид (расми 1). Басомади умумии муваффақиятҳои ҳолати ФНБ/ремиссия дар ҳамаи марҳалаҳои таҳқиқот дар беморони гурӯҳи I хеле баланд буд. Ҳамин гуна маълумотҳо дар таҳқиқотҳои донишмандони дигар низ ба мушоҳида мерасад [Авдеева А.С. ва ҳаммуаллифон, 2015; Каратеев Д.Е. ва ҳаммуаллифон, 2016]. Дар лаҳзаи ба анҷом расонидани таҳқиқот (расми 1) қонунмандии қаблан муайянкарда дар динамикаи шохисҳои муосири фаъолнокии АР мисли дар таҳқиқоти мо ва таҳқиқотҳои олимони дигар [Федоренко Е.В. ва дигарон, 2015] дар хусусият ва

миқдори беморони гурӯҳи III хеле возеҳу равшан намудор шуд, дар онҳо ҳолати фаъолнокии муътадил/баланди AP ба таври усутвор нигоҳ дошта шудааст, тибқи шохиси DAS28-COЭ 38,2%-ро ташкил додаст, дар гурӯҳҳои I ва II мутаносибан 14,7 ва 24,9% буд.

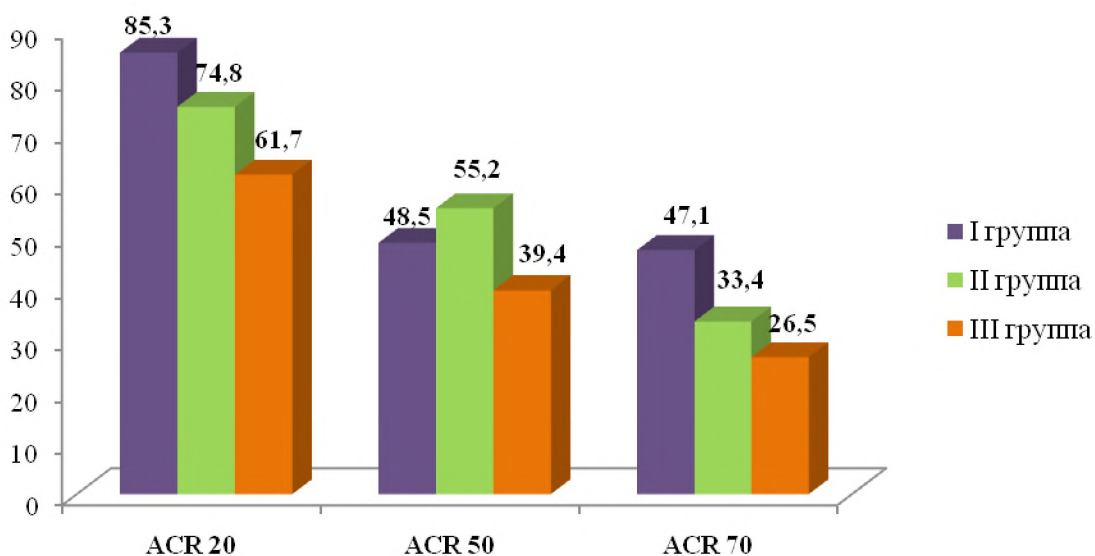


Расми 1. Динамикаи ифодаи шоҳисҳои DAS28, CDAI ва SDAI дар беморони гурӯҳҳои I, II ва III.

Дар беморони гурӯҳҳои I, II ва III дар зминаи табобати омехтаи МТЖ, МТ ва багеда дар якҷоягӣ бо плаквенил бо дозаи пасти ГК дар моҳи 12-уми табобат мо ба таври назаррас зиёд шудани миқдори беморони ба ҳолати ФНБ/ремиссия ноилшударо –мутаносибан 32,3, 30,5 ва 26,4% ба қайд гирифтём. Натиҷаи истифодаи омехтаи ДБЗИ ва ГК дар таҳқиқоти мо нишон медиханд, ки дар робита аз кам дастрас будани ПБГИ дар беморони гирифтори AP-и фаъол истифодаи иловагии ДБЗИ-и дуҷум (плаквенил) ва дозаи пасти ГК усули алтернативии табобати беморони дорои шаклҳои рефрактерии бемориҳо ба ҳисоб меравад.

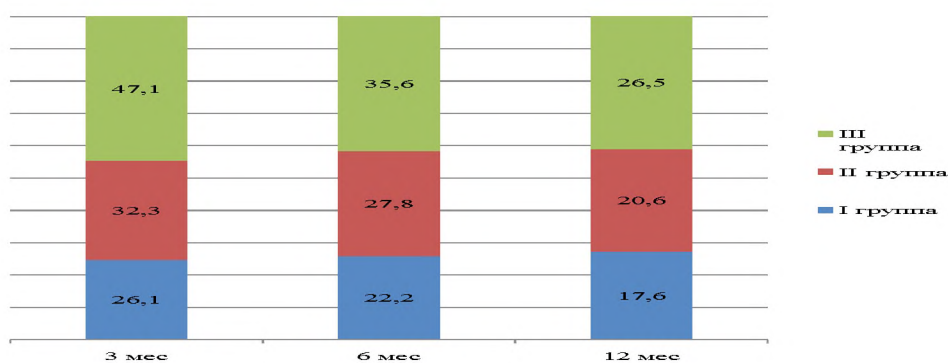
Дар беморони таҳқиқшуда дар ҳамаи марҳалаҳои таҳқиқот ҷавоб ба табобат тибқи меъёрҳои ACR 20/50/70% назар ба беморони гурӯҳҳои II ва III ба таври устувор нисбатан босуръаттар ва муҳимтар дар беморони гурӯҳи I ба қайд гирифта шуд (расми 2). Ба меъёри ACR 20% дар моҳи сеюми табобат ҳамаи беморон (n=104) ҷавоб доданд. Дар равиши таҳлили минбаъда ва арзёбии самаранокии инфиродии МТЖ, МТ ва бегеда дар беморони гурӯҳҳои I, II ва III тибқи меъёрҳои ACR 20/50/70% дар лаҳзаи анҷом додани таҳқиқот (пас аз 12 моҳ) ҷавоби беҳтарин дар байни беморони гурӯҳи I дида шуд, дар ин ҷо дар моҳи 12-уми табобат 50%-и беҳбудӣ мутаносибан дар 38,2% ва 70% - 47,1% ба қайд гирифта шуд.

Дар гурӯҳи II 50% ва 70% беҳбудӣ мутаносибан дар 41,5% ва 31,6% -и беморон, дар гурӯҳи III ҷавоб ба табобат аз рӯи шохиси ACR 50/70% камтар муҳим буд – мутаносибан дар 33,2% ва 70% - дар 26,5%-и таҳқиқшудагон.



Расми 2. Самаранокии табобат аз рӯи меъёрҳои ACR 20/50/70% дар беморони гурӯҳҳои I, II ва III дар лаҳзаи анҷом додани таҳқиқот (пас аз 12 моҳ).

Нишондиҳандаи асосие, ки имконият медиҳад муайян кунем, ки МТЖ назар ба МТ пероралӣ ва багеда ҳам дар таҳқиқоти мо ва ҳам таҳқиқотҳои муаллифони дигар самараноктар аст, фоизи беморони ҳар як гурӯҳ ҳаст, ки дар тӯли 12 моҳи табобат ба ҳолати ремиссияи клиникӣ ноил гаштаанд [??]. Маълумотҳои дар расми 2 овардашуда нишон медиҳанд, ки пас аз 3 моҳи табобат миқдори бештари ремиссияҳо дар байни беморони гурӯҳи I – 26,7%, ва миқдори камтарин дар гурӯҳи III- 17,6% дида мешавад. Дар лаҳзаи анҷом додани таҳқиқот (пас аз 12 моҳ) тамоюли мушоҳидашуда нигоҳ дошта шуд: ремиссия бештар дар гурӯҳҳои МТЖ (47,1%) ва МТ (31,6%), ба таври назаррас камтар дар байни беморони гурӯҳи бегеда (26,5%) (Рас. 3).



Расми 3. Миқдори ремиссияҳо дар байни беморони гурӯҳҳои I, II ва III дар давраҳои гуногуни табобат (пас аз 3, 6 ва 12 моҳ).

ТАҲЛИЛИ КЛИНИКӢ-ФАРМАКОИҚТИСОДӢ ВА АРЗӢБИИ САМАРАНОКИИ ИСТИФОДАИ ДБЗИ-и МУОСИР (МТ ВА ЛЕФ-БЕГЕДА) ДАР РЕЖИМИ ИНТЕНСИВӢ, КИ ДАР ЗАМИНАИ ПРИНСИПҲОИ СТРАТЕГИЯИ Т2Т ДАР БЕМОРОНИ ГИРИФТОРИ АРТРИТИ РЕВМАТОИДИИ ФАӢОЛ

Дар протсессии ФЭК-таҳқиқоти гузаронидашудаи истифодаи ДБЗИ (МТ, ЛЕФ) дар табобати АР дар доираи стратегияи Т2Т, мо меъёрҳои нисбатан дастрас ва дар айни замон иттилоотноки таҳлил ва арзёбии самаранокии табобати АР барои ФЭК-таҳлилро таҳлил ва интихоб намудем; а) миқдори беморони гирифтори РА (%) бо ҷавоби муътадил/хуб/хеле хуб аз рӯи меъёрҳои АСР 20/50/70%; б) миқдори беморони гирифтори РА, ки ҳолати ремиссияи клиникаро тибқи шохиси DAS28-СОЭ ба даст овардаанд.

Бо дар назардошти талаботи хароҷоти доруворихо, ки қисми муҳимми хароҷотҳои мустақими тиббиро ташкил медиҳанд (Direct medical costs) [Горячев Д.В., 2011; Древаль Р.О., 2018], дар баҳодихии арзиши умумии табобати АР ва дигар беморихо музмини одамон, мо ва дигар муҳаққиқон [Зинчук И.Ю. ва дигарон, 2014; Ягудина Р.Н. ва дигарон, 2016] ба сифати объекти асосии ФЭК-таҳлил хароҷоти мустақими табобати РА бо доруҳо дар давоми 12 моҳ бо истифодаи ин воситаҳо муайян карда шуд: а) ДБЗИ (МТЖ, МТ, багеда); б) дорутабобати ҳамроҳшуда (ДНЗИ - нимесулид, мелоксикам, волтарен, ГК - дипроспан, метипред), бо дар назардошти арзиши миёнаи чаканафурӯшӣ дар дорухонаҳои ш. Душанбе дар лаҳзаи то феврالی соли 2018.

Режими дозагирии доруҳои истифодашаванда на танҳо ба талаботи дастурамали истифодаи тиббии ҳам ДБЗИ ва ҳам доруҳои қатори симптоматикӣ (ДНЗИ, ГК) мувофиқат карданд, юбалки ба тавсияҳои муосири истифодаи оптималии доруҳои зикршуда дар табобати РА низ ҷавобгӯ буданд.

Бо дар назардошти гетерогенӣ будани самаранокии табобатии ДБЗИ (МТЖ, МТ, багеда) истифодашаванда мо арзиши дозаҳои шабонарӯзӣ ва курси табобатии (арзиши 12 моҳи табобат) ҳар як доруро алоҳида-алоҳида ҳисоб кардем (ҷадвали 4).

Ҷадвали 4.

Арзиши доруворихо баррасишаванда ва хароҷот (сомонӣ) дар як қабул, дозаи шабонарӯзии самаранок ва 12 моҳи табобат.

Дору	Дозаи самараноки шабонарӯзӣ,	Арзиши бастабандӣ	Арзиши 1 ҳабб (ё 1 тазриқ-	Арзиши дозаи самараноки	Арзиши 12 моҳи табобат

	мг		МТЖ)	шабонарӯзӣ	
Методжект	19,2	182	182	182	9464
Метотрексат	17,9	92	1,84	13,2	685,3
Багеда	20	264	13,2	13,2	3168

Натиҷаҳои ба даст овардаи мо (ҷадвали 4) ва маълумотҳои адабиёти илмӣ [Зинчук И.Ю. ва дигарон, 2014] нишон медиҳанд, ки дар байни ДНЗИ-и муосир, ки дар ревматологияи амалии табобати РА ба таври васеъ мавриди истифода қарор мегиранд, харочоти камтарин монотерапияи 12-моҳаи МТ (685 сомонӣ) ва серхарочоттар –МТЖ (9464 сомонӣ) буданд. Дар айни замон монотерапияи багеда аз рӯи харочоти солоне дар байни МТЖ ва МТ (3168 сомонӣ) меистад. Таъкид кардан ба маврид аст, ки эътимоднокии харочот барои гузаронидани монотерапия бо истифодаи ДБЗИ дар табобати АР $p < 0,001$ -ро ташкил дод.

Бо мақсади таҳлили муқоисавӣ ва арзёбии самаранокии клиникӣ-иктисодии истифодаи ДБЗИ-и муосир дар режими интензивӣ дар беморони гирифтори АР дар доираи стратегияи Т2Т мо коэффитсиенти «харочот-самаранокӣ»-ро ҳисоб кардем: $CER = C/Ef$ алоҳида-алоҳида барои ҳар як дору аз гурӯҳи ДБЗИ: МТЖ, МТ, багеда.

Натиҷаҳои таҳлил ва арзёбии самаранокии ДБЗИ-и баррасишаванда (МТЖ, МТ, багеда) дар беморони дорои АР тибқи динамикаи шохиси DAS28-COЭ (фоизи беморони дар ҳар як гурӯҳба ҳолати клиникӣ ремиссия- DAS28-COЭ $< 2,6$ ноилшуда) ва ҷавоб ба табобат мувофиқи меъёрҳои ACR 70% (фоизи ба даст овардани ҷавоби хеле хуб) пас аз 3,6,12 моҳ дар ҷадвали 5 оварда шудаанд.

Маълумотҳои дар ҷадвали 5 овардашуда нишон медиҳанд, ки дар беморони таҳқиқшуда дар ҳамаи давраҳои таҳқиқот миқдори ба даст овардани ҳолати клиникӣ ремиссия тибқи шохиси DAS28-COЭ ва ҷавоб ба табобат мувофиқи меъёрҳои ACR70% (фоизи ба даст овардани ҷавоби хеле хуб) назар ба гурӯҳи беморони МТ ва багеда, асосан дар гурӯҳи беморони МТЖ устувор ва муҳим буд. Дар лаҳзаи анҷом додани таҳқиқот (пас аз 12 моҳ) фоизи ба даст овардани ҳолати клиникӣ ремиссия ва ҷавоб аз рӯи меъёрҳои ACR 70% бештар дар гурӯҳҳои МТЖ (47,1 ва 45,4%) ва МТ (33,4 ва 34,2%), хеле кам дар байни беморони гурӯҳи багеда (26,5 ва 25,4%) ба қайд гирифта шуд.

Ҷадвали 5.

Самаранокии ДБЗИ-и баррасишаванда тибқи шохиси DAS28-COЭ ва меъёрҳои ACR 70%

Гурӯҳи беморон	Динамикаи фаъолнокии AP тибқи шохиси DAS28-COЭ			Миқдори беморон (%) бо ҷавобҳои хеле хуб мувофиқи меъёрҳои ACR 70%		
	3 моҳ	6 моҳ	12 моҳ	3 моҳ	6 моҳ	12 моҳ
МТЖ	26,5	35,3	47,1	23,6	34,6	45,4
МТ	22,2	27,8	33,4	19,2	28,6	34,2
Багеда	17,6	23,5	26,5	18,3	22,8	25,4

Дар асоси модели таҳияшудаи арзёбии харочот бо дар назардошти нақши калидии шохиси DAS28 дар арзёбии ҳам фаъолнокии AP ва ҳам самаранокии табобати гузаронидашуда, мо «арзиши фармакотерапия»-и AP-ро барои ҳар як доруи гурӯҳи ДБЗИ ҳисоб кардем (ҷадвали 6). Натиҷаҳои аз он ба даст овардашуда (ҷадвали 6) ва маълумотҳои муаллифони дигар [Хабриев Р.У. ва дигарон, 2010; Горячев Д.В., 2011] нишон медиҳанд, ки харочот барои ҳар як доруи ДБЗИ хусусияти динамикӣ дорад ва дар давоми курси табобат тағйир меёбад.

Ҷадвали 6

Харочотҳо аз рӯйи вақт (сомонӣ) ва коэффитсиентҳои CER ҳангоми истифодаи доруҳои баррасишаванда дар модели стратегияи табобати AP бо дар назардошти паст шудани шохиси DAS28 (миқдори ремиссияҳо - %)

Гурӯҳи беморон	3 моҳ			6 моҳ			12 моҳ		
	Харочот	DAS28	CER	Харочот	DAS28	CER	Харочот	DAS28	CER
МТЖ	2366	26,5	89,2	4732	35,3	134,1	9464	47,1	200,9
МТ	171,3	22,2	7,7	346,6	27,8	12,4	685,3	33,4	20,5
Багеда	792	17,6	45,2	1584	23,5	67,4	3168	26,5	119,

									5
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

Дар маҷмӯъ натиҷаҳои таҳқиқоти мо нишон медиҳанд, ки хароҷоти бештар дар гурӯҳи МТЖ (9464 сомонӣ) ва хароҷоти камтар дар гурӯҳи МТ (685,3 сомонӣ) дида мешавад. Дар ин маврид фарқият хароҷот дар байни шаклҳои джорухи парентералӣ ва пероралии МИ (МТЖ и МТ) хеле назаррас аст: пас аз 6 моҳи сар кардани табобати МТЖ 13,6 маротиба, пас аз 12 моҳ -13,8 маротиба. Вобаста аз ин истифодаи МТ дар табобати АР, ки ифодаи камтари коэффитсиенти CER дорад, барои ба даст овардани воҳиди самаранокӣ ҳангоми табобати АР (DAS28) хароҷоти кам дорад ва аз нуқтаи назари иқтисодӣ мақсаднок эътироф шуда метавонад. Ҳамин гуна натиҷаҳо қаблан дар таҳқиқотҳои дигар олимони муосир низ нишон дода шуда буданд [Горячев Д.В., 2011; Зинчук И.Ю. ва дигарон, 2014].

Мувофиқи тавсияҳои муосир дар табобати АР, бар иловаи ДБЗИ-ҳои стандартӣ ва тибқи нишондоди ПБГИ, ки асоси стратегияи фармакотерапевтии муосирро ташкил медиҳанд, дар ДНЗИ ва ГК ба таври васеъ мавриди истифода қарор доранд [Каратеев А.Е. ва дигарон, 2018; Насонов Е.Л. ва ҳаммуаллифон, 2019].

Дар беморони таҳқиқшуда бо мақсади муайян кардани сохтор ва ҳаҷми умумии ҳароҷотҳои муваққатӣ дар 12 моҳи фармакотерапияи АР мо арзиши табобати ҳамроҳшударо ҳисоб кардем, ки доруҳои асосии он инҳо буданд: ДНЗИ (волтарен, мелоксикам, нимесулид), ГК (дипроспан, метипред) ва ДБЗИ-и дуном - плаквенил.

Натиҷаҳои ба даст овардашудаи таҳлил ва арзёбии хароҷоти доруҳои табобати ҳамроҳшуда дар беморони гурӯҳҳои МТЖ, МТ ва багеда вобаста аз самаранокии доруҳои қатори базисӣ, аз як тараф, дар давоми тамоми курси табобат (12 моҳ) хусусияти динамикиро нишон медиҳанд, аз тарафи дигар, нишон медиҳанд, ки хароҷоти нисбатан бештар дар доруҳои табобати ҳамроҳшуда дар гурӯҳи багеда (2230,3 сомонӣ) ва камтарин дар гурӯҳи беморони МТЖ (1376, 4 сомонӣ) ба қайд гирифта мешавад.

Маълумотҳои пешниҳодшуда нишон медиҳанд, ки ҳам ҳаҷм ва сохтор ва ҳам сатҳи хароҷотҳои муваққатӣ табобат бо доруҳои қатори ҳамроҳшуда бо хусусиятҳои ҷавоби табобати ДБЗИ иртиботи мутақобила доранд, ин имконият медиҳад, қайд кунем, ки далели самаранокии баланди доруҳои қатори базисӣ омили сосӣ ба ҳисоб меравад, ки хароҷоти табобат бо доруҳои қатори симптоматикӣ ба ҳадди минимум кам карда шаванд.

Ҳамин тавр, натиҷаҳои таҳқиқоти ФЭЖ бо таҳлил ва арзёбии хароҷоти самаранокии истифодаи ДБЗИ-и муосир - МТЖ, МТ ва багеда дар доираи

стратегияи T2T дар беморони дорои AP-и фаъол инҳоро нишон медиханд: а) доруи нисбатан серхарочоттар MTЖ (махлул барои тазрихи зерипустӣ-7,5 – 25 мг дар 1 мл) мебошад, ки арзиши он 182 сомонӣ барои як бастабандӣ мебошад, харочоти камтарин дар MT (бо ҳабб) бо арзиши 92 сомонӣ; б) дар байни ДБЗИ барои истифодаи доруҳои қатори симптоматикӣ бегеда нисбатан серхарочоттар ва MTЖ камтар аст; в) дар MTЖ вучуд дорад: ҷавоби барвақт ба табобат, басомади баланди ба даст овардани ремиссияи клиникӣ, кам кардани талаботи беморони дорои AP на танҳо ба ДНЗИ ва ГА, балки бо ПБГИ-и счархарочот ва таъсири хуби таҳаммулпазирӣ монотерапияи MTЖ-ро дар доираи стратегияи T2T дар гурӯҳи беморони тоҷик дар шароити тақрибан даснорас будани ПБГИ ояндадор мегардонад; г) шохиси DAS28 ва меъёри ACR 70% барои арзёбии самаранокии фармакотерапияи AP дар доираи таҳлили ФЭЖ-и самаранокии ДБЗИ воситаҳои нисбатан қобили қабул ба ҳисоб меравад; д) омили асосӣ, ки ба самаранокии харочоти ДБЗИ дар беморони дорои AP-и фаъол таъсири мусбат мерасонанд, инҳоянд: барвақт сар кардани табобат (дар ҳудуди «тирезии имкониятҳо»), иштироки фаъолони бемор дар раванди табобат, набудани ИНП (индикатори пешгӯйии нохуб) ва ба бемории асосӣ ҳамроҳ шудани бемориҳои дигар.

ХУЛОСА

НАТИҶАҲОИ АСОСИИ ИЛМИИ ДИССЕРТАСИЯ

1. Шохисҳои муосири байналмилалӣ American College of Rheumatology (ACR)/EULAR, с.2010, Simplified disease activity index (SDAI), ACR/EULAR, с.2011), дар амалияи воқеии клиникӣ дар таъхиси барвақти AP (ҳангоми давомнокии «анамнези ревматоидӣ» < 6 моҳ), арзёбии бисёрқаратаи фаъолнокии беморӣ, самаранокии табобати гузаронидашуда ва муқаррар кардани ҳолати ремиссияи клиникӣ иттилоотнокӣ ва ҳассосияти баланд нишон медиханд, онҳо дар якҷоягӣ бо муносибатҳои муосири беҳтарсозии комплаентнокии беморон дар имплементатсияи стратегияи T2T дар ревматологияи амалӣ нақши калидиро касб мекунад.

2. Истифодаи MTЖ, MT ва багеда дар режими интензивӣ дар доираи стратегияи T2T дар беморони гирифтори AP-и фаъол намуди хуби самаранокӣ/таҳаммулпазирӣ ва дастрас буданро нишон медиханд, дар қисми бештари беморон ба даст овардани ҳадафи ниҳонии табобат – ҳолати ФПБ/ремиссияро мутаносибан дар 47,1, 33,4 ва 26,5%-и беморони таҳқиқшуда таъмин мекунад. Аз рӯйи самаранокӣ ва ба даст овардани ҳадафи ниҳонии стратегияи T2T MTЖ, аз як тараф на танҳо аз бегеда, балки аз MT низ бартарӣ дорад, ки ин дар дараҷаи баланд ПБГИ-ро истеъмол кардани

беморонро маҳдуд месозад ва аз тарафи дигар, дар баробари самаранокии возеҳи зиддиилтиҳобӣ доштан, фаъолнокии иммунносупрессивӣ низ нишон медиҳад (ба таври эътимоднок паст шудани концентратсияи ОНО-а, ИЛ-6). у и

3. Предикторҳои (пешхабарҳои) нисбатан муҳим ва илман асосноки ба даст овардани «устувор - sustained» инҳо мебошанд: а) ҷавоби барвақт бар табобати интенсивии МТЖ (дар ҳудуди «тирезаи имкониятҳо»); б) «анамнези ревматоидӣ» кӯтоҳмуддат (<24 моҳ); в) вучуд надоштани зухуроти вистсералии беморӣ, махсусан бо рейтинги баланди пешгӯйикунӣ (бо номи «Малма критерия»); в) сатҳи ҳуби тамоюлнокии беморон ба табобат; г) қабули иловагӣ (аз рӯйи нишондод) плаквенил ва дозаҳои пасти ГК (< 10 мг/ш/р).

4. Арзиши умумии истеъмоли солонаи МТЖ, МТ ва багеда дар табобати АР –и фаъол чунин буд: мутаносибан 9464, 685,3 ва 3168 сомонӣ. Ҳангоми таҳқиқоти ФЭК ифодаи нисбатан баландтари коэффитсиенти CER-ро табобати МТЖ (200,9) нишон медиҳад. МТ дорои ифодаи камтари (20,5) коэффитсиенти «харочот – самаранокӣ» мебошад. Табобат бо багеда аз рӯйи аҳамияти ин коэффитсиент ҷойи мобайниро ишғол менамояд. Табобати МТЖ серхарочоти самаранок мебошад являе, аммо харочоти назарраси молиявиро талаб мекунад.

ТАВСИЯҶО ОИД БА ИСТИФОДАИ АМАЛИИ НАТИҶАҶО

1. Иттилоотнокии олий ва дастрасии шохисҳои ACR/EULAR, с.2010, SDAI, ACR/EULAR, с.2011 дар ташҳиси барвақти АР, арзёбии бисёрқаратаи фаъолнокии беморӣ ва верификатсияи ҳолати ремиссияи клиникӣ дар фаъолияти амалии табибони реваматолаг татбиқ карданро тақозо мекунад.
2. Самаранокии олий ва намуди қаноатбахши таҳаммулпазирӣ/дастрасии истеъмоли МТЖ, МТ ва бегеда дар шароити назорати ҷиддӣ ва беҳтарсозии тамоюлнокии беморон ба табобат, он нуқтаи назарро тасдиқ мекунад, ки ин доруҳо доруҳои қатори якуми амалисозии воқеии принципҳои асосии стратегияи Т2Т дар амалияи воқеии икlinikӣ ба ҳисоб мераванд.
3. Мониторинги доимӣ ва арзёбии предикторҳои ба даст овардани ҳолати ремиссияи клиникӣ дар беморони дорои АР дар ҳамаи марҳалаҳои табобати ДБЗИ дар доираи стратегияи Т2Т дар самти расидан ба ҳадафи ниҳоии табобат имкониятҳои беморонро баланд мебардорад.
4. Ҳангоми маҳдуд будани буҷет нишондиҳандаҳои нисбатан ҳуби клиникӣ-иктисодиро табобати МТ нишон медиҳад. Дар сурати мавҷуд будани

мблағгузории иловагӣ (6000 сомонӣ барои 1 бемори гирифтори АР) доруи интихобшуда дар таботати АР-и фаъол МТЖ ба ҳисоб меравад.

РҶҶҲАТИ ҚОРҲОИ НАШРШУДАИ УНВОНҚҶҶИ ДАРАҚАИ ИЛМӢ

Мақолаҳои дар маҷаллаҳои тақризшаванда нашршуда

1-А. Бекмуродзода С.Б. Клинико-фармакоэкономические аспекты активной контролируемой противовоспалительной терапии, основанной на принципах стратегии «Treat to Target» - «Лечение до достижения цели», при ревматоидном артрите: современное состояние вопроса /С.Б.Бекмуродзода, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов// Ж. «Вестник Авицены», -Душанбе.-2019

2-А. Бекмуродзода С.Б. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанной на принципах стратегии "Treat to target" / С.Б. Бекмуродзода, Ё.У. Саидов, К.О. Шарифов, М.М. Маджонова // Ж. «Вестник Авицены», - Душанбе.-2019

3-А. Бекмуродзода С.Б. Изучение и оценка приверженности больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца к лечению базисными противовоспалительными препаратами/ / С.Б. Бекмуродзода, Ё.У. Саидов, К.О. Шарифов, М.М. Маджонова// Ж. «Вестник Авицены». -Душанбе.-2019

4-А. Бекмуродзода С.Б. Изучение и оценка приверженности больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца к лечению базисными противовоспалительными препаратами/С.Б. Бекмуродзода, Ё.У. Саидов, К.О. Шарифов, М.М. Маджонова, С.М. Хасанзода// Ж. «Вестник Авицены», -Душанбе.-2019

5-А. Бекмуродзода С.Б. Оценка приверженности больных активным ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца к лечению базисными противовоспалительными препаратами/С.Б. Бекмуродзода, С.М. Хасанзода, К.О. Шарифов, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов// Ж. «Вестник АН медицинских наук Таджикистана» (Приложение к журналу). -Душанбе.-2018.- с.90-91

Мақола ва фишурдаҳои дар маҷмӯаҳои конфронсҳо нашршуда

6-А. Бекмуродзода С.Б. Оценка эффективности активной контролируемой терапии основанной на принципах стратегии "Treat to target" у больных ранним ревматоидным артритом/ С.Б. Бекмуродзода, К.О. Шарифов, М.М. Маджонова, Ё.У. Саидов//Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств.- Душанбе.-2019.-с.119-120

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

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

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

Рӯйхати ихтисораҳо

ACR – коллегияи амрикоии ревматологҳо

CD – антигенҳои ҳуҷайравии тафриқавӣ

CDAI –(clinical disease activity index) – шохиси омехтаи ғаъолнокии АР

CER- cost – effectiveness ratio

DAS 28-(disease activity score) - шохиси ғаъолнокии АР

EULAR- (European League Against Rheumatism) – Лигаи аврупоии зиддиревматикӣ

SDAI-(simplified disease activity index) - шохиси омехтаи ғаъолнокии АР

APP – ассотсиатсияи ревматологҳои Россия

AP-артрити ревматоидӣ

АССП- антителаи сиклии ситруллинишудаи пептид

ГК- глюкокортикоидҳо

ДБЗИ- доруҳои базавии зиддиилтиҳобӣ
ДНЗИ- доруҳои нестероидии зиддиилтиҳобӣ
ИВД-ихтилолҳои ваҳмиву депрессивӣ
ИЛ-6 -интерлейкин - 6
ИПН- индикаторҳои пешгӯйҳои нохуб
ЛЕФ лефлуномид
МТ метотрексат
МТЖ методжект
ОР –омили ревматоидӣ
ОДР- оризаҳои дилу рағҳо
ОНО-а – омили некрозии омоси алфа
ПБГИ-препаратҳои биологии генно-инженерӣ
Т2Т- (Treat to target) – Табобат то ба даст овардани ҳадаф
ассотсиатсия
ФПБ- фаъолнокии пасти беморӣ
ФЭК- фармакоэкономика
ШВМ –шкалаи визуалии мушобех