

УДК 616.151.4:612.115.3:616.72

https://doi.org/10.33619/2414-2948/67/29

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

©*Чалданбаева А. К., SPIN-код: 5103-3207, д-р пед. наук, Кыргызский национальный университет им. Ж.Баласагына, г. Бишкек, Кыргызстан, ai_kush777@mail.ru*

©*Чаргынова А. Б., Кыргызский национальный университет им. Ж.Баласагына, г. Бишкек, Кыргызстан, adisemya.sm@mail.ru*

IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PECULIARITIES OF THE RHEUMATOID ARTHRITIS

©*Chaldanbaeva A., SPIN-code: 5103-3207, Dr. habil., Kyrgyz National University named after J.Balasagyn, Bishkek, Kyrgyzstan, ai_kush777@mail.ru*

©*Chargynova A., Kyrgyz National University named after J.Balasagyn, Bishkek, Kyrgyzstan, adisemya.sm@mail.ru*

Аннотация. В статье представлены результаты исследований иммунологических и биохимических особенностей болезней костно-суставной системы среди жителей г. Бишкек. Исследования проведены на жителей г. Бишкек, мужчины и женщины в возрасте 21–74 лет, весной 2019, осенью 2019 и осенью 2020 годов. Было обследовано в общем 1358 человек на АЦЦП, из них у 282 жителей г. Бишкек обнаружено содержание АЦЦП выше нормы среди которых 238 женщины и 44 мужчины. Уровень антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) определяли в сыворотке крови, методом иммунохемилюминесцентного анализа. Биохимические исследования, направленные на выявление активности процесса и иммунного воспаления, состояло из определения уровни ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), Антистрептолизин-О (АСЛ-О) и мочевой кислоты (МК) по общепринятым методикам. Из отобранных 282 жителей г. Бишкек к группе подтверждения относятся 17 мужчин и 82 женщин, тогда как в группе людей в которых впервые установлены повышенные уровни АЦЦП относятся 27 мужчин и 156 женщин. АЦЦП относятся преимущественно к классу IgG и обнаруживаются в крови на самых ранних стадиях заболевания ревматоидным артритом (за 1–2 года до появления первых симптомов) и их специфичность при ревматоидном артрите составляет около 97%. Они обнаруживаются на очень ранних стадиях заболевания, что и объясняет распределение по группам обследованных жителей г. Бишкек. Анализ по половому распределению показал, что во всех группах женщины преобладают мужчин, так как по литературным источникам известно, что болезням костно-суставной системы, в частности ревматоидному артриту более подвержены женщины, нежели мужчины. Женщины заболевают чаще чем мужчин в 2–5 раз, что обнаружено и в проведенных нами исследованиях, соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 1:3,4–5,6. Доказано, что поражения костно-суставной системы может возникать в любом возрасте. Согласно полученных нами данных, 47,7% от общего количества обследованных мужчин были в возрасте 35–60 лет, 45,5% — мужчины в возрасте 61–74 лет. При этом среди женщин 37% были в возрасте 35–60 лет, 36,3% — женщины в возрасте 61–74 лет. По литературным источникам заболеваемость ревматоидным артритом с возрастом увеличивается, старше 60 лет достигает максимальной величины (более 2%), население стареет, когда РА растет. Также утрачиваются гендерные различия, соотношение женщин к мужчинам составляет 2:1 и менее. При этом ревматоидный артрит

может развиваться в любом возрасте, чаще всего от 35 до 50 лет, но может быть и в детском возрасте, и у пожилых людей. По полученным нами результатам, среди женщин моложе 35 лет в группе подтверждения распространенность РА составило 28,3%, в возрасте 36–60 лет 58,8%, а в возрасте старше 61 лет — 43,6%. А в группе первичного подтверждения женщины моложе 35 лет составило 16,7%, в возрасте 36–60 лет составляют 20,4% и старше 60 лет 28,5%. Как известно, АЦЦП могут быть обнаружены в 30% случаев серонегативного ревматоидного артрита (отрицательного по ревматоидному фактору), что целесообразно в диагностике раннего серонегативного РА, при дифференциальной диагностике с другими ревматическими болезнями. Повышенные уровни АЦЦП у здоровых лиц указывает на значительное повышение риска развития РА. Ревматоидный фактор — аутоиммунное антитело, иммуноглобулиновый белок (IgM), производимый иммунной системой организма. Аутоантитела атакуют собственные ткани, ошибочно принимая их за чужеродные. Хотя природа ревматоидного фактора еще мало изучена, его присутствие является индикатором воспалительных и аутоиммунных процессов. При симптомах ревматоидного артрита высокий уровень ревматоидного фактора, вероятно, указывает на серопозитивный ревматоидный артрит. Однако даже отрицательный результат анализа не исключает того, что у пациента эти заболевания. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и РФ в настоящее время признаны информативным серологическим маркером ревматоидного артрита. На основании проведенных в разное время года (весна, осень 2019, осень 2020) исследований установлено, что время года не оказывает значительное влияние на содержание уровня АЦЦП, хотя чаще с жалобами на боли в суставах жители г. Бишкек (мужчины и женщины) обращаются осенью, нежели весной. Это подтверждается наиболее высоким содержанием АЦЦП среди женщин, а также мужчин старше 35 лет до 74 лет.

Abstract. The article presents the results of studies of immunological and biochemical characteristics of diseases of the osteoarticular system among residents of Bishkek. The studies were carried out on residents of Bishkek, men and women aged 21–74, in the spring of 2019, in the fall of 2019 and in the fall of 2020. A total of 1358 people were examined for ACCP, of which 282 residents of Bishkek were found to have an ACCP content higher than the norm, among which 238 were women and 44 were men. The level of antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) was determined in blood serum by immunochemiluminescence analysis. Biochemical studies aimed at identifying the activity of the process and immune inflammation consisted of determining the levels of rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), Antistreptolysin-O (ASL-O) and uric acid (MC) according to generally accepted methods. Out of the selected 282 Bishkek residents, 17 men and 82 women belong to the confirmation group, while 27 men and 156 women are in the group of people with increased levels of ACCP were first established. ACCPs mainly belong to the IgG class and are found in the blood at the earliest stages of rheumatoid arthritis disease (1–2 years before the onset of the first symptoms) and their specificity in rheumatoid arthritis is about 97%. They are detected at very early stages of the disease, which explains the distribution of the surveyed residents of Bishkek by groups. Analysis by sex distribution showed that in all groups women prevail than men, since it is known from scientific literature source that diseases of the osteoarticular system, in particular rheumatoid arthritis, are more susceptible to women than men. Women get sick more often than men 2–5 times more, which was found in our studies, the ratio of men and women is on average 1:3.4–5.6. It has been proven that damage to the osteoarticular system can occur at any age. According to our data, 47.7% of the total number of surveyed men were aged 35–60 years, 45.5% were men aged 61–74 years. At the same time, among

women, 37% were aged 35–60 years, 36.3% were women aged 61–74 years. According to scientific literature sources, the incidence of rheumatoid arthritis increases with age, over 60 years old reaches its maximum value (more than 2%), the population is aging when RA grows. Gender differences are also lost, the ratio of women to men is 2:1 or less. At the same time, rheumatoid arthritis can develop at any age, most often from 35 to 50 years, but it can also be in childhood and in the elderly. According to our results, among women under 35 years of age in the confirmation group, the prevalence of RA was 28.3%, at the age of 36-60 years 58.8%, and at the age of over 61 years — 43.6%. And in the group of primary confirmation, women under 35 years old accounted for 16.7%, at the age of 36-60 they make up 20.4% and over 60 years old — 28.5%. As you know, ACCP can be detected in 30% of cases of seronegative rheumatoid arthritis (negative for rheumatoid factor), which is advisable in the diagnosis of early seronegative RA, in differential diagnosis with other rheumatic diseases. Elevated ACCP levels in healthy individuals indicate a significant increase in the risk of developing RA. Rheumatoid factor is an autoimmune antibody, an immunoglobulin protein (IgM) produced by the body's immune system. Autoantibodies attack their own tissues, mistaking them for foreign ones. Although the nature of rheumatoid factor is still poorly understood, its presence is an indicator of inflammatory and autoimmune processes. With rheumatoid arthritis symptoms, high rheumatoid factor levels are likely to indicate seropositive rheumatoid arthritis. However, even a negative test result does not exclude that the patient has these diseases. Antibodies to cyclic citrullinated peptide and RF are currently recognized as an informative serological marker of rheumatoid arthritis. Based on studies carried out at different times of the year (spring, autumn 2019, autumn 2020), it was found that the season does not have a significant effect on the content of the ACCP level, although residents of Bishkek (men and women) often complain of pain in the joints in the fall. than in the spring. This is confirmed by the highest content of ACCP among women, as well as men over 35 years old to 74 years old.

Ключевые слова: поражения костно-суставной системы, ревматоидный фактор, АЦЦП, ревматоидный артрит, иммунологический маркер, биохимические исследования.

Keywords: lesions of the osteoarticular system, rheumatoid factor, ACCP, rheumatoid arthritis, immunological marker, biochemical studies.

Введение

Ревматоидный заболевания занимают ведущее положение среди воспалительных заболеваний костно-суставной системы, включают более 150 болезней и синдромов, медико-социальная и экономическая нагрузка на общество в первую очередь связана с болями в нижней части спины, остеоартрозом, ревматоидным артритом остеопорозом и костно-мышечными травмами. Ревматоидный артрит — хроническое системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, сопровождающееся преимущественным поражением периферических суставов и в развитии, которого значительную роль играют аутоиммунные механизмы [1–3]. Согласно данным ВОЗ, частота встречаемости ревматоидного артрита в популяции составляет от 0,6 до 1,3%; по данным зарубежных авторов, до 2,5% у мужчин и до 5,2% у женщин. Ежегодная частота новых случаев заболевания составляет около 0,02%. Соотношение мужчин и женщин 1:3 [1]. Например, в мире в 2013 г количество больных с РА составило более 20 миллионов человек [2, 3]. Так, на уровне целой планеты от 8% до 12% приходится на долю различных форм поражений суставов у пациентов старших возрастных групп [3].

Ревматоидный артрит, являясь, как известно, распространенным аутоиммунным воспалительным заболеванием, может спровоцировать развитие быстрых и необратимых изменений в суставах, далее последует снижение функциональной активности, инвалидность и снижение продолжительности жизни [4-6]. Наравне с неизменно прогрессирующим деструктивным поражением суставов, у больных ревматоидным артритом часто наблюдается поражения других жизненно важных систем (сердечно-сосудистых, заболеваний легких, почек, новообразований и т.д.), что являются одной из ведущих причин снижения качества жизни и, как следствие, увеличения риска инвалидизации и смертности [7, 8]. РА является системной болезнью, и в патологический процесс постепенно вовлекаются практически все органы и системы человека, включая и нервную ткань.

Генерализованное иммунное воспаление с прогрессирующим нарушением функции суставов при РА приводит к значительному снижению качества жизни, и фактически 50% больных становятся инвалидами в течение 5 лет, причем 10% теряют трудоспособность в первые 2 года. Так, проведенное в 2010 г российское эпидемиологическое исследование RAISER показало, что среди 1500 пациентов РА у 68% больных имелись ограничения трудоспособности, а 2/3 из них оказались полностью нетрудоспособны [3].

Этиология ревматоидного артрита неизвестна. К возникновению аутоиммунных процессов предрасполагает своеобразное сочетание генетических, гормональных и средовых факторов. При ревматоидном артрите происходят дисрегуляция иммунной системы и дефект иммунорегуляции [1]. Доказано, что иммунные нарушения при РА разнообразны и охватывают клеточное и гуморальное звенья иммунной системы [8-11].

Аутоиммунитет — комплексный патологический процесс, суть которого составляет нарушение толерантности и, как следствие, патологический иммунный ответ в отношении компонентов собственных тканей (аутоантигенов). Явные нарушения иммунной системы включают иммунные комплексы, которые вырабатываются покровными клетками синовиальной оболочки и в воспаленных кровеносных сосудах. Плазматические клетки продуцируют антитела (например, ревматоидный фактор [РФ], антитела к циклическому цитруллинированному пептиду [анти- ЦЦП]), которые также способствуют образованию этих комплексов, но деструктивный артрит может развиваться и при их отсутствии. Циркулирующие антитела являются ведущими серологическими маркерами аутоиммунных болезней. В целом, при системных ревматических заболеваниях аутоиммунные и иммунокомплексные патологические процессы находятся в тесной взаимосвязи, которые детерминированы генетической предрасположенностью к нарушениям иммунорегуляции, способствующие ослаблению выведения иммунных комплексов, а также сходным механизмам развития воспаления и тканевой деструкции.

С огорчением можно отметить, что в Кыргызской Республике иммунологические и биохимические особенности течения болезней костно-суставной системы практически не изучены, хотя для Кыргызстана медико-социальная значимость данной проблемы стоит не на последнем месте. Данные государственной статистической регистрации заболеваемости костно-суставной системы среди населения Кыргызстана за 2015-2019гг., которые составляются по обращаемости больных в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) и получены по результатам ежегодных статистических отчетов Министерства здравоохранения Кыргызстана подтверждают об увеличении числа заболевших с впервые установленным диагнозом.

При этом необходимо иметь в виду, что статистические данные, основанные на годовых отчетах ЛПУ во всех регионах Кыргызстана, могут не совпадать с результатами

специально организованных эпидемиологических исследований. Многие больные могут длительно оставаться вне поля зрения официальных данных ЛПУ. Анализ динамики статистических показателей болезненности и заболеваемости свидетельствует, что в Кыргызстане, как во всем мире, все больший процент населения страдает от ревматоидной болезни. Примечательно, что потребность в получении медицинской помощи при повреждении костно-суставной системы среди жителей Кыргызстана нарастает более быстрыми темпами, чем при других воспалительных заболеваниях в целом.

Следовательно, изучение иммунорегуляторных и биохимических особенностей болезней костно-суставной системы (на примере ревматоидного артрита) у жителей Киргизской Республики представляет как научный, так и практический интерес, что и является целью настоящих исследований.

Материал и методы исследования

Исследования проведены на жителей г. Бишкек, мужчины и женщины в возрасте 21-74 лет, весной 2019, осенью 2019 и осенью 2020 годов. Было обследовано в общем 1358 человек на АЦЦП, из них у 282 жителей г. Бишкек обнаружено содержание АЦЦП выше нормы. Из них 238 женщины, 44 мужчины. В ходе предварительного собеседования собран анамнез обследованных о жалобах пациентов (боли в суставах нижних и верхних конечностей, отеки в конечностях и др.), о принимаемых лекарствах и сроках приема, о кратности обследования согласно Стандартной операционной процедуре, т.е. внутреннему нормативному документу Лаборатории Бонеецкого «Регистрация клиентов и выдача результатов исследований». На основе анамнеза обследованные были распределены на 2 основные группы в зависимости от длительности поражения ревматоидным артритом:

1. группа подтверждения, в которой у пациентов подтверждены поражения костно-суставной системы и сдают повторные анализы
2. группа первичного наблюдения, в которую включены пациенты впервые установленным диагнозом.

Уровень антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) определяли в сыворотке крови, с применением тест-систем (Abbott Diagnostics и Вектор – Бест) методом иммунохемилюминесцентного анализа, согласно инструкциям используемых тест-систем. Наряду с исследованиями значений иммунологических параметров были определены биохимические параметры жителей г. Бишкек с помощью лабораторных исследований для дифференциальной диагностики и оценки активности заболеваний костно-суставной системы. Биохимическое исследование, направленное на выявление активности процесса и иммунного воспаления, состояло из определения уровня Ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), Антистрептолизин-О (АСЛ-О) и мочевой кислоты (МК), также в разные периоды: весной 2019 года, осенью 2019 года и осенью 2020 года. Все биохимические исследования проводились по общепринятым методикам.

Оценка данных проводилась с помощью пакета электронных таблиц Excel. Для описания характера распределения количественных признаков применяли стандартные методы вариационной статистики с определением среднего арифметического значения (М), среднего (стандартного) квадратичного отклонения (τ). Достоверность различий между группами при сравнении количественных параметров оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду в настоящее время признаны информативным серологическим маркером ревматоидного артрита. Определение АЦЦП хорошо зарекомендовало себя как высокоспецифичный (85-97%) и высокочувствительный (60-85%) тест в диагностике РА наряду с РФ [12]. При этом уровень АЦЦП, в отличие от такого показателя, как РФ, не зависит от конституциональных характеристик обследованных пациентов, клинико-лабораторного варианта РА, степени активности заболевания, что существенно повышает диагностическую ценность этого иммунологического маркера. [13, 14, 15, 16]. Возможно, длительное наблюдение за лицами с наличием генетических маркеров РА и увеличением титра АЦЦП в динамике позволило бы начинать раннее лечение пациентов [17]. По результатам клинических исследований [18, 19] установлено, что уровень АЦЦП остается довольно стабильным в течение первых 3–5 лет РА. Поэтому как показатель подверженности обследуемых к болезням костно-суставной системы был изучен уровень АЦПП, результаты которых отражены на Рисунке 1.

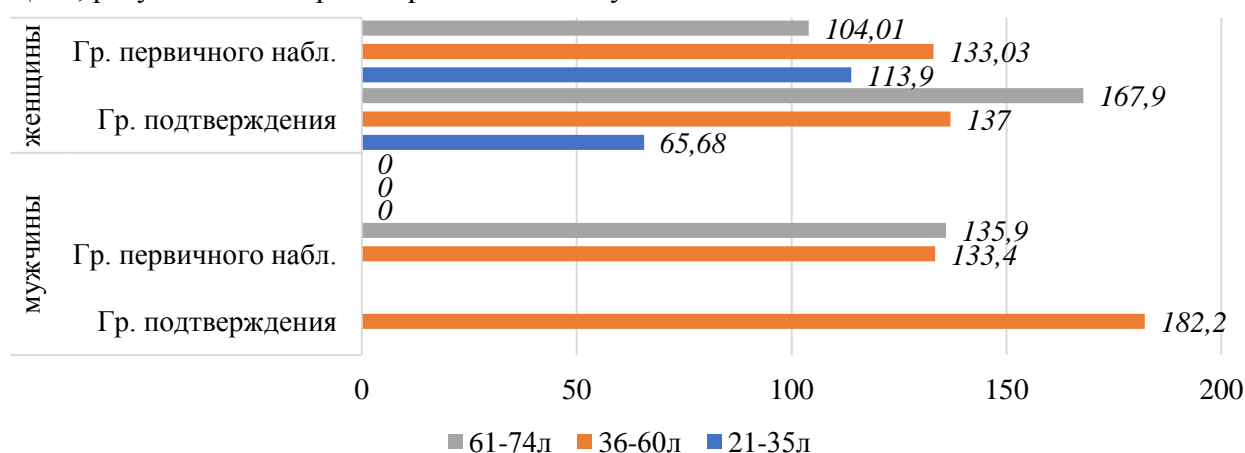


Рисунок 1. Содержание АЦПП по половым и возрастным различиям (весна, 2019)

В исследованиях, проведенных весной 2019 года, у мужчин в группе подтверждения в возрасте 35-60 лет ($n=5$) уровень АЦПП равен $182,2 \pm 10,37$ Ед/мл при норме 0,5-5 Ед/мл, что по сравнению с мужчинами аналогичного возраста ($n=9$) группы первичного наблюдения ($133,4 \pm 28,1$ Ед/мл) повышены на 36,6% (**- $p < 0,01$). В группе первичного наблюдения у мужчин в возрасте 61-74 лет ($n=7$) содержание АЦПП составляет $135,9 \pm 28,1$ Ед/мл. Мужчины в других возрастных категориях не обращались с жалобами на болезни костно-суставной системы.

Сравнительная характеристика женщин разных возрастных категорий указывает (рис. 2), что большинство женщин, вошедших в группу подтверждения были в возрасте от 61 до 74 лет (46,4%), у которых уровень АЦПП равняется $167,9 \pm 16,1$ Ед/мл. У женщин аналогичного возраста в группе первичного наблюдения ($n=19$) обнаружена уровень АЦПП $104,01 \pm 24$ Ед/мл (***- $p < 0,001$). У женщин возрастной группы 35-60 лет содержание АЦПП примерно одинаковое и в группе подтверждения $137 \pm 29,6$ Ед/мл ($n=11$), и в группе первичного наблюдения $133,03 \pm 16,7$ Ед/мл ($n=23$) (*- $p < 0,05$). А в группе первичного наблюдения обнаружена другая картина, преобладают женщины в возрасте 35-60 лет, при этом уровень АЦПП у женщин в возрасте 21-34 лет ($n=4$) равняется $65,68 \pm 33,8$ Ед/мл, у женщин в возрасте 35-60 лет выше примерно в два раза ($137 \pm 29,6$ Ед/мл), а у женщин 61-74 лет ($n=13$) равна $167,9 \pm 16,1$ Ед/мл (***- $p < 0,001$). Таким образом, среди женщин, которые

имеют подтвержденный диагноз ревматоидного артрита наиболее высокий уровень АЦПП наблюдается в возрастной категории 61-74 лет, тогда как среди женщин, которые впервые сдают анализ на АЦПП, наиболее высокая концентрация наблюдается в возрастной группе 35-60 лет.

В плане биохимических исследований, проведенных весной 2019 г среди жителей г. Бишкек у 11,1% мужчин в возрасте 36-60 лет, впервые обращающихся с жалобами на болезни костно-суставной системы, выявлены ревматоидный фактор (РФ) (119 мЕ/мл), С-реактивный белок (СРБ) (75 мг/л), мочевая кислота (6,6 мг/дл) и АСЛ-О при уровне 60 мЕ/мл. Среди мужчин в возрасте 36-60 лет, у которых подтвержденный диагноз ревматоидного артрита были выявлены единичные случаи РФ, СРБ и мочевой кислоты. В других возрастных категориях указанные биохимические параметры не обнаружены.

Среди жительниц г. Бишкек РФ были выявлены во всех возрастных категориях и в группе подтверждения, и в группе первичного наблюдения. Так, в группе женщин, у которых подтвержден диагноз патологии костно-суставной системы, в возрасте 21-35 лет РФ выявлен на уровне 192 мЕ/мл (25%), 36-60 лет равняется 921,3 мЕ/мл (27%) и 61-74 лет 206,8 мЕ/мл (30,8%). Среди женщин, которые впервые обращаются с жалобами на патологии костно-суставной системы, у 7,1% женщин в возрасте 21-35 лет РФ выявлен на уровне 200 мЕ/мл, у 13% женщин в возрасте 36-60 лет на уровне 74,3 мЕ/мл и наконец 10,5% женщин в возрасте 61-74 лет на уровне 296 мЕ/мл.

Аналогичная картина наблюдается при определении СРБ. Например, в группе подтверждения, у 25% женщин, относящихся к возрастной категории 21-35 лет содержание СРБ равно 15 мг/л, у 36,4% женщин 35-60 лет 16,4 мг/л и у 30,8% равняется к 38 мг/л. В то же время в группе первичного наблюдения уровень СРБ при 28 мг/л выявлена у 7,1% женщин возраста 21-35 лет, уровень СРБ при 15мг/л выявлена у 4,3% женщин возраста 36-60 лет и уровень СРБ при 17,5мг/л выявлена у 10,5% женщин 61-74 лет.

АСЛ-О и мочевая кислота среди женщин, изученных весной 2019 г во всех возрастных категориях были в пределах нормы.

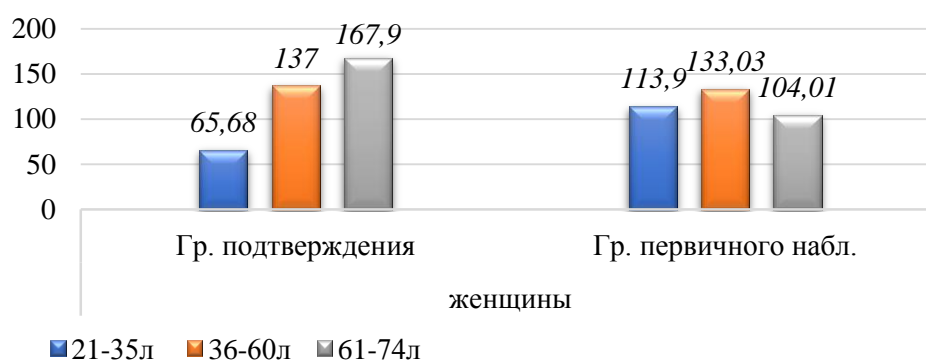


Рисунок 2. Содержание АЦПП у женщин в разных возрастных группах, Ед/мл (весна, 2019)

Результаты исследований по половым и возрастным различиям проведенных осенью 2019 года отражены на Рисунке 3. При этом в группе подтверждения у мужчины в возрасте 35-60 лет уровень АЦПП равна 200 Ед/мл, что аналогично результатам АЦПП у мужчины в возрасте 35-60 лет в группе первичного наблюдения. У мужчин в возрасте 61-74 лет в группе подтверждения (n=6) содержание АЦПП усредняется $143,23 \pm 15,13$ Ед/мл. А в группе первичного наблюдения у мужчин в возрасте 21-35 лет (n=3) уровень АЦПП равна $111,8 \pm 51,23$ Ед/мл, тогда как в возрастной категории 61-74 лет $89,3$ Ед/мл (*- p<0,05).

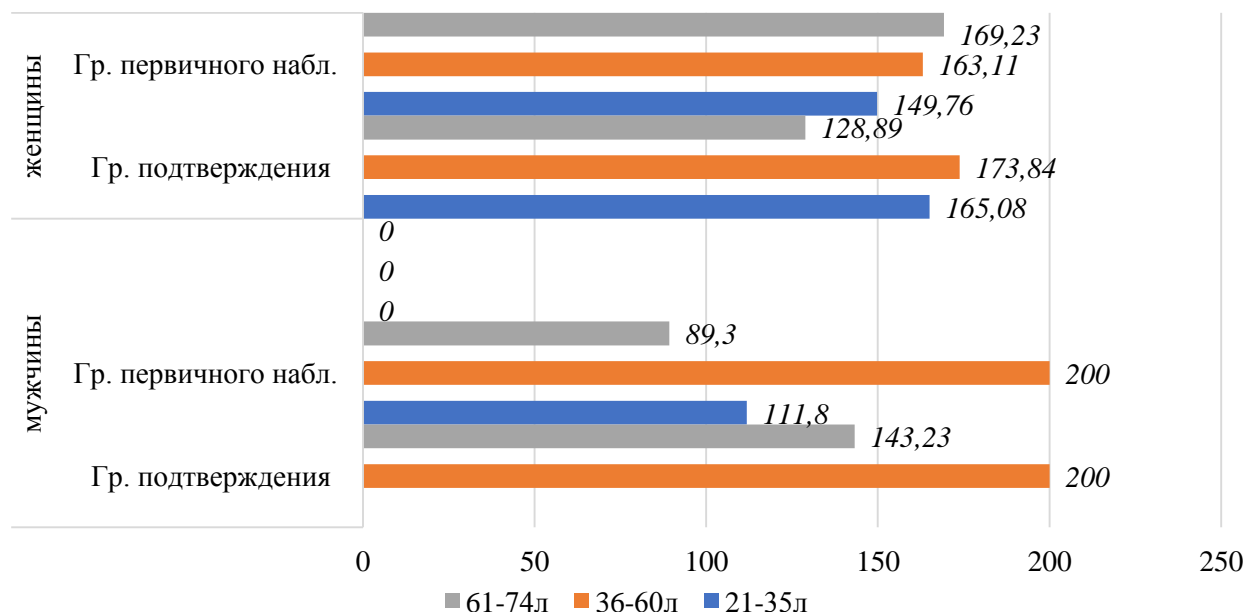


Рисунок 3. Содержание АЦПП по половым и возрастным различиям, Ед/мл (осень, 2019)

В исследованиях, проведенных осенью 2019 года среди жительниц г. Бишкек в группе подтверждения повышенный уровень АЦПП наблюдается в возрастной категории 35-60 лет ($173,84 \pm 18,6$ Ед/мл) ($n=8$), незначительно отличается группа женщин в возрасте 21-35 лет ($n=4$), у которых уровень АЦПП равняется к $165,08 \pm 26,3$ Ед/мл, тогда как у женщин относящихся в возрастной группе 61-74 лет ($n=12$) содержание АЦПП равно $128,89 \pm 29$ Ед/мл (Рисунок 4).

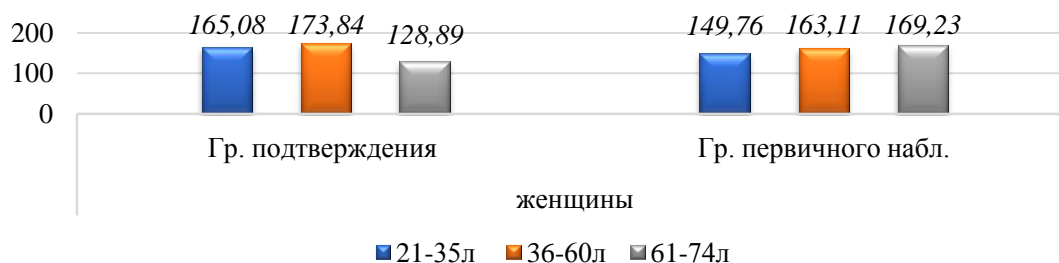


Рисунок 4. Содержание АЦПП у женщин в разных возрастных группах, Ед/мл (осень, 2019)

При рассмотрении женщин, у которых впервые наблюдается поражения костно-суставной системы, в возрастной группе 21-35 лет ($n=30$) уровень АЦПП достигает $149,76 \pm 14,6$ Ед/мл (*- $p < 0,05$). А у женщин в возрасте 36-60 лет ($n=17$) содержание АЦПП равняется $163,11 \pm 5,32$ Ед/мл (*- $p < 0,05$), при этом у женщин от 61 до 74 лет ($n=12$) наблюдается примерно одинаковое содержание АЦПП ($169,23 \pm 17,5$ Ед/мл) (Рисунок 4). Таким образом, обнаруженные данные позволяют установить, что независимо от возрастной группы женщины более подвержены к ревматоидному артриту чем мужчины, что подтверждается более высокими показателями АЦПП во всех возрастных группах.

При проведении исследований осенью 2020 года, в группе подтверждения у 33,3% мужчин в возрасте 61-74 лет РФ выявлен на уровне 350,5 мЕ/мл. Также установлены единичные случаи РФ 58,1 мЕ/мл у мужчины 36-60 лет в группе подтверждения, 483 мЕ/мл у мужчины 36-60 лет в группе первичного наблюдения и 160 мЕ/мл у мужчины 61-74 лет в этой же группе.

В то же время у 87,5% женщин в возрасте 36-60 лет выявлен РФ на уровне 231,3 Ме/Мл и у 50% женщин возраста 61-74 лет на уровне 337,5 мЕ/мл, которые относятся к группе подтверждения. При анализе группы первичного наблюдения обнаружено, что РФ находится уровне 199,8 мЕ/мл у 29,4 женщин 36-60 лет и на уровне 122,2 мЕ/мл у 41,7% женщин 61-74 лет.

СРБ на уровне 158 мг/л обнаружено у 16,7% мужчин 61-74 лет в группе подтверждения, в других возрастных группах выявлены только единичные случаи. Абсолютно другая картина наблюдается среди жительниц г. Бишкек, в группе подтверждения у 62,5% женщин 36-60 лет уровень СРВ равняется 37,1 мг/л, а у 50% женщин 61-74 лет 68,6 мг/л. В группе первичного наблюдения у 10% женщин 21-35 лет обнаружен СРБ на уровне 20,13 мг/л, у 23,5% женщин 35-60 лет на уровне 15,9 мг/л и наконец у 50% женщин 61-74 лет на уровне 22,9 мг/л.

Обнаруженный уровень мочевой кислоты у женщин разных возрастных категорий колеблется от 4,3-5,5 мг/дл, что находится в пределах референтных значений (2,6-6,0 мг/дл). Такая же картина наблюдается при определении уровня АСЛ-О, что находится в пределах 77,5-177,5 мЕ/мл у женщин разных возрастных категорий групп подтверждения и первичного наблюдения, которые в пределах референтных значений (до 200 мЕ/мл).

Результаты исследований уровня АЦПП по половым и возрастным различиям, проведенных осенью 2020 года отражены на Рисунке 5.

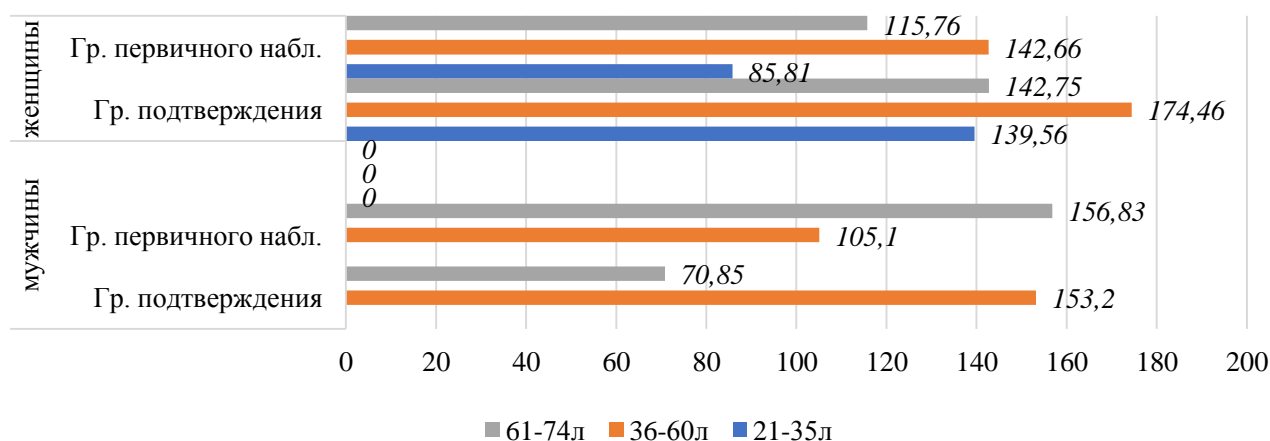


Рисунок 5. Содержание АЦПП по половым и возрастным различиям, Ед/мл (осень, 2020)

При анализе обследованных осенью 2020 г обнаружено, что в группе подтверждения уровень АЦПП преобладает у мужчин (n=3) в возрасте 36-60 лет (153,2±38,21 Ед/мл), тогда как в возрасте 61-74 лет (n=3) содержание АЦПП меньше почти в два раза (70,85±21,1 Ед/мл). Мужчин, обращавшихся с жалобами на нарушения костно-суставной системы в возрастной категории 21-35 лет и в группе подтверждения, и в группе первичного наблюдения не оказались. При изучении группы первичного наблюдения обнаружена иная картина, уровень АЦПП у мужчин в возрасте 36-60 лет (n=3) равна 105,1±55,2 Ед/мл (***-p<0,001), тогда как среди мужчин в возрасте 61-74 лет (n=4) содержание АЦПП оказалось значительно повышенными (156,83±34,8 Ед/мл) (***- p<0,001).

При анализе уровня АЦПП среди обследованных осенью 2020 года обнаружено, что среди женщин, которые повторно сдают анализа на поражения костно-суставной системы повышенные уровни АЦПП, по сравнению с женщинами, которые сдают анализы впервые. Так в группе подтверждения у женщин в возрасте 36-60 лет (n=13) наиболее высокий

уровень АЦПП ($174,46 \pm 14,2$ Ед/мл), а у женщин 21-35 лет ($n=5$) уровень АЦПП равняется $139,56 \pm 34,72$ Ед/мл, тогда как у женщин в возрастной категории 61-74 лет ($n=12$) равна $142,75 \pm 25,3$ Ед/мл. В то же время в группе первичного наблюдения наиболее высокое содержание АЦПП также обнаружено у женщин в возрасте 36-60 лет ($n=16$) $142,66 \pm 19,7$ Ед/мл (***- $p < 0,001$), у женщин в возрасте 21-35 лет ($n=7$) уровень АЦПП равна $85,81 \pm 18,09$ Ед/мл (***- $p < 0,001$), а в возрастной категории 61-74 лет ($n=18$) равна $115,76 \pm 19,9$ Ед/мл (***- $p < 0,001$) (Рисунок 6).



Рисунок 6. Содержание АЦПП у женщин в разных возрастных группах, Ед/мл (осень, 2020)

В исследованиях, проведенных осенью 2020 года получены примерны такие же результаты. Ревматоидный фактор на уровне 701 мЕ/мл выявлен у 33,3% мужчин в возрасте 36-60 лет в группе подтверждения и на уровне 232 мЕ/мл выявлен у 25% мужчин 61-74 лет в группе первичного наблюдения. Что касается СРБ, то на уровне 95,5 мг/л обнаружен у 66,5% мужчин 36-60 лет и мочевая кислота на уровне 9,2 мг/дл выявлена у 33,3% мужчин 36-60 лет, которые относятся к группе подтверждения. В остальных возрастных категориях мужчин изучаемые биохимические параметры не выявлены или находятся в пределах нормы.

В группе женщин, у которых подтвержден ревматоидный артрит, РФ на уровне 159 мЕ/мл выявлен у 60% женщин 21-35 лет, среди женщин 35- 60 лет выявлен на уровне 172,9 мЕ/мл (61,5%), а также немного ниже (151,8 мЕ/мл) у 50% женщин 61-74 лет. В группе женщин, которых первичное подозрение на РА, у 42,9% возрастной категории 21-35 лет РФ выявлен на уровне 38,7 мЕ/мл, у 18,8% женщин 35-60 лет на уровне 97,8 мЕ/мл, тогда как у 33,3% пожилых женщин на уровне 198,4 мЕ/мл.

Определение содержания мочевой кислоты показало, что у 7,7% женщин 35-60 лет в группе подтверждения незначительное повышение на уровне 7,1 мг/дл. Уровни мочевой кислоты (2,6-6,0 мг/дл) и АСЛ-О (до 200 мЕ/мл) в других возрастных категориях находятся в пределах референтных значений.

Таким образом, из обследованных 282 жителей г. Бишкек к группе подтверждения относятся 17 мужчин и 82 женщины, тогда как в группе людей в которых впервые установлены повышенные уровни АЦПП относятся 27 мужчин и 156 женщин. АЦПП относятся преимущественно к классу IgG и обнаруживаются в крови на самых ранних стадиях заболевания ревматоидным артритом (за 1-2 года до появления первых симптомов) и их специфичность при ревматоидном артрите составляет около 97%. Они обнаруживаются на очень ранних стадиях заболевания, что и объясняет распределение по группам обследованных жителей г. Бишкек. Болезни костно-мышечной системы характеризуются высокой первичной заболеваемостью, которая складывается как из действительно впервые заболевших в данном году, так и из впервые обратившихся за медицинской помощью

пациентов с данной патологией, а также оказывают влияние на продолжительность жизни [15, 20].

Анализ по половому распределению показал, что во всех группах женщины преобладают мужчин, так как по литературным источникам известно, что болезням костно-суставной системы, в частности ревматоидному артриту более подвержены женщины, нежели мужчины. Женщины заболевают чаще чем мужчин в 2-5 раз, что обнаружено и в проведенных нами исследованиях, соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 1:3,4-5,6.

Доказано, что поражения костно-суставной системы может возникать в любом возрасте. Согласно литературным данным, большинство пациентов, вошедших в иммуно-биохимические исследования, были в возрасте от 35 до 55 лет (69,3%) [6]. Согласно полученных нами данных, 47,7% от общего количества обследованных мужчин были в возрасте 35-60 лет, 45,5% — мужчины в возрасте 61-74 лет. При этом среди женщин 37% были в возрасте 35-60 лет, 36,3% — женщины в возрасте 61-74 лет. По другим источникам [21] заболеваемость ревматоидным артритом с возрастом увеличивается, старше 60 лет достигает максимальной величины (более 2%), население стареет, когда РА растет. Также утрачиваются гендерные различия, соотношение женщин к мужчинам составляет 2:1 и менее. При этом ревматоидный артрит может развиваться в любом возрасте, чаще всего от 35 до 50 лет, но может быть и в детском возрасте, и у пожилых людей. По данным [22], среди лиц моложе 35 лет распространенность РА составило 0,38%, а в возрасте 55 лет и старше — 1,4%. По полученным нами результатам, среди женщин моложе 35 лет в группе подтверждения распространенность РА составило 28,3%, в возрасте 36-60 лет 58,8%, а в возрасте старше 61 лет — 43,6%. А в группе первичного подтверждения женщины моложе 35 лет составило 16,7%, в возрасте 36-60 лет составляют 20,4% и старше 60 лет 28,5%.

Как известно, АЦЦП могут быть обнаружены в 30% случаев серонегативного ревматоидного артрита (отрицательного по ревматоидному фактору), что целесообразно в диагностике раннего серонегативного РА, при дифференциальной диагностике с другими ревматическими болезнями. Повышенные уровни АЦЦП у здоровых лиц указывает на значительное повышение риска развития РА. Ревматоидный фактор — аутоиммунное антитело, иммуноглобулиновый белок (IgM), производимый иммунной системой организма, присутствуют в крови больных с ревматоидным артритом. Аутоантитела атакуют собственные ткани, ошибочно принимая их за чужеродные. Хотя природа ревматоидного фактора еще мало изучена, его присутствие является индикатором воспалительных и аутоиммунных процессов. Референсные значения ревматоидного фактора — < 14 МЕ/мл. При симптомах ревматоидного артрита высокий уровень ревматоидного фактора, вероятно, указывает на серопозитивный ревматоидный артрит. Однако даже отрицательный результат анализа не исключает того, что у пациента эти заболевания. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и РФ в настоящее время признаны информативным серологическим маркером ревматоидного артрита. На основании проведенных в разное время года (весна, осень 2019, осень 2020) исследований установлено, что время года не оказывает значительное влияние на содержание уровня АЦЦП, хотя чаще с жалобами на боли в суставах жители г. Бишкек (мужчины и женщины) обращаются осенью, нежели весной. Это подтверждается наиболее высоким содержанием АЦЦП среди женщин, а также мужчин старше 35 лет до 74 лет.

СРБ больше 10 мг/л свидетельствует об остром воспалении, хроническом заболевании, травме и т. д. При вирусных инфекциях, метастазах, вялотекущих хронических и некоторых

системных ревматических заболеваниях концентрация СРБ составляет 10-30 мг/л, при бактериальных инфекциях, обострении некоторых хронических воспалительных заболеваний (например, ревматоидного артрита) и повреждении тканей (хирургическая операция, острый инфаркт миокарда) — 40-100 мг/л (иногда 200 мг/л), при тяжелых генерализованных инфекциях, ожогах и сепсисе — до 300 мг/л и более, которые обнаружены при обследовании некоторых женщин г. Бишкек в возрасте 35-74 лет. Прогрессивное увеличение СРБ связано с активностью воспалительного процесса и степенью повреждения тканей. Причем СРБ является более чувствительным показателем активного воспаления, чем скорость оседания эритроцитов (СОЭ), однако повышается и исчезает раньше, чем изменяется СОЭ [23].

Антистрептолизин О (АСЛО) — это вырабатываемые организмом антитела, направленные против стрептолизина О-токсического фермента, который выделяется некоторыми группами гемолитического стрептококка, которая вызывает стрептококковую ангину, скарлатину, стрептококковый фарингит, инфекцию кожи. Небольшое увеличение АСЛО, как правило, говорит о давно перенесенной стрептококковой инфекции. О недавнем заражении свидетельствуют очень высокие значения АСЛО. Так как АСЛО начинает появляться в крови только через 1-2 недели, его нельзя использовать для диагностики острой инфекции. С проведенных нами исследований уровень АСЛО находится в пределах референсных значений, что исключает возможности заражения стрептококковой инфекцией.

Мочевая кислота — это продукт катаболизма пуриновых оснований, входящих в состав ДНК и РНК всех клеток организма. Пурины появляются в основном после естественной гибели клеток, а меньшая их часть поступает с пищей (с печенью, красным мясом, бобовыми, рыбой) и жидкостями (с пивом, вином). Мочевая кислота транспортируется кровью от печени до почек, где около 70% ее фильтруется и выделяется с мочой, оставшаяся часть попадает в желудочно-кишечный тракт и удаляется со стулом. Постоянно повышенный уровень мочевой кислоты может быть причиной подагры — воспаления суставов, при котором кристаллы мочевой кислоты откладываются в суставной (синовиальной) жидкости. Кроме того, отложение уратов и формирование камней в мочевыделительной системе — тоже следствие высокого уровня мочевой кислоты в крови. Незначительное увеличение содержания мочевой кислоты среди мужчин в возрасте 36-65 указывают на воспаления суставов и откладывание кристаллов в суставной жидкости.

Заключение

Таким образом, среди жителей г. Бишкек АЦЦП обнаружены среди мужчин и женщин разных возрастных категорий в разные периоды года. Наиболее высокие уровни наблюдается чаще всего среди женщин старше 35 лет и впервые установленным поражением костно-суставной системы. При этом АЦЦП относятся преимущественно к классу IgG и обнаруживаются в крови на самых ранних стадиях заболевания ревматоидным артритом (за 1-2 года до появления первых симптомов) и их специфичность при ревматоидном артрите составляет около 97%. Своевременная диагностика и устранение патологий костно-суставной системы позволяют предотвратить причины инвалидности и развития тяжелых, в том числе коморбидных, осложнений. В дополнение к иммунологическим исследованиям, биохимические лабораторные исследования способствуют для дифференциальной диагностики и оценки активности заболеваний костно-суставной системы

Список литературы:

1. Скугарь Ю. М. Клинический анализ и патогенетические аспекты неврологических расстройств при ревматоидном артрите: Автореф. ... канд. мед. наук. Саратов, 2006. 23 с.
2. Балабанова Р. М., Эрдес Ш. Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. №2. С. 120–124.
3. Багирова Г. Г. Интернет портал самоконтроля активности заболевания» в оценке эффективности и безопасности методики ведения больных ревматоидным артритом: Автореф. ... канд. мед. наук. Рязань. 2019.
4. Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е., Балабанова Р. М. Ревматоидный артрит // Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 290–331.
5. Фоломеева О. М., Глушко Е. А., Эрдес Ш. Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США // Научно-практическая ревматология. 2008. №4. С. 4-14.
6. Авдеева А. С. Влияние терапии тоцилизумабом на иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2012. №3. С. 25–32.
7. Michaud K., Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis // Best practice & research Clinical rheumatology. 2007. V. 21. №5. P. 885-906. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.06.002>
8. Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Ревматоидный артрит (клинические, научно-методические и организационные аспекты). М.: Анко. 2001. 328 с.
9. Choy E. H. S., Panayi G. S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis // New England Journal of Medicine. 2001. V. 344. №12. P. 907-916. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103223441207>
10. Laufer S., Gay S., Brune K. Inflammation and Rheumatic Diseases: The molecular basis of novel therapies. Georg Thieme Verlag, 2003.
11. Потанин А. Ю. Ранний ревматоидный артрит: клинико-иммунологическая характеристика при различных вариантах заболевания: Автореф. дисс..... канд. мед. наук. М., 2006. 23 с.
12. Combe B., Landewé R., Lukas C., Bolosiu H. D., Breedveld F., Dougados M., Yazici H. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) // Annals of the rheumatic diseases. 2007. V. 66. №1. P. 34-45. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2005.044354>
13. Suzuki K., Sawada T., Murakami A., Matsui T., Tohma S., Nakazono K., Yamamoto K. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis // Scandinavian journal of rheumatology. 2003. V. 32. №4. P. 197-204. <https://doi.org/10.1080/03009740310003677>
14. Dubucquoi S., Solau-Gervais E., Lefranc D., Marguerie L., Sibilia J., Goetz J., Prin L. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases // Annals of the rheumatic diseases. 2004. V. 63. №4. P. 415-419. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.008623>
15. Александрова Е. Н., Чемерис Н. А., Каратеев Д. Е., Новиков А. А., Бродецкая К. А., Насонов Е. Л. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите // Терапевтический архив. 2004. Т. 76. №12. С. 64-68.
16. Чемерис Н. В. Особенности диагностики РА на ранней стадии: Автореф. дисс..... канд. мед. наук. М. 2005. 23 с.

17. Фоломеева О. М., Галушко Е. А., ШФ Э. Г. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США // Научно-практическая ревматология. 2008. №4. С. 4-13. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-529>

18. Gaujoux-Viala C., Nam J., Ramiro S., Landewé R., Buch M. H., Smolen J. S., Gossec L. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis // *Annals of the rheumatic diseases*. 2014. V. 73. №3. P. 510-515. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204588>

19. Schiff M. H., Jaffe J. S., Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration // *Annals of the rheumatic diseases*. 2014. V. 73. №8. P. 1549-1551. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205228>

20. Евстигнеев И. В. Иммунологические, иммуногенетические и инструментальные методы в диагностике раннего ревматоидного артрита // *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. 2012. №3. С. 5-14.

21. Kobak S., Bes C. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis // *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2018. V. 10. №1. P. 3-11. <https://doi.org/10.1177/1759720X17740075>

22. Фоломеева О. М., Лобарева Л. С., Ушакова М. А. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации // Научно-практическая ревматология. 2001. №1. С. 15-21.

23. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. 2018. 102 с. http://www.chelsma.ru/files/misc/klinich.rekomend.revmatoidnyjartrit_2018g.pdf

References:

1. Skugar', Yu. M. (2006). *Klinicheskii analiz i patogeneticheskie aspekty nevrologicheskikh rasstroistv pri revmatoidnom artrite: Avtoref. ... kand. med. nauk. Saratov.* (in Russian).

2. Balabanova, R. M., & Erdes, Sh. F. (2015). *Rasprostranennost' revmaticheskikh zabolevanii v Rossii v 2012–2013 gg. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya, 53(2).* 120–124. (in Russian).

3. Bagirova, G. G. (2019). *Internet portal samokontrolya aktivnosti zabolevaniya» v otsenke effektivnosti i bezopasnosti metodiki vedeniya bol'nykh revmatoidnym artritom: Avtoref. ... kand. med. nauk. Ryazan.* (in Russian).

4. Nasonov, E. L., Karateev, D. E., & Balabanova, R. M. (2008). *Revmatoidnyi artrit. In Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo, Moscow.* 290–331. (in Russian).

5. Folomeeva, O. M., Glushko, E. A., & Erdes, Sh. F. (2008). *Rasprostranennost' revmaticheskikh zabolevanii v populyatsiyakh vzroslogo naseleniya Rossii i SShA. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya, (4).* 4-14. (in Russian).

6. Avdeeva, A. S. (2012). *Vliyanie terapii totsilizumabom na immunologicheskie pokazateli u bol'nykh revmatoidnym artritom. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya, (3).* 25–32. (in Russian).

7. Michaud, K., & Wolfe, F. (2007). *Comorbidities in rheumatoid arthritis. Best practice & research Clinical rheumatology, 21(5),* 885-906. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.06.002>

8. Sigidin, Ya. A., & Lukina, G. V. (2001). *Revmatoidnyi artrit (klinicheskie, nauchno-metodicheskie i organizatsionnye aspekty). Moscow.* (in Russian).

9. Choy, E. H., & Panayi, G. S. (2001). Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 344(12), 907-916. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103223441207>
10. Laufer, S., Gay, S., & Brune, K. (2003). *Inflammation and Rheumatic Diseases: The molecular basis of novel therapies*. Georg Thieme Verlag.
11. Potanin, A. Yu. (2006). Rannii revmatoidnyi artrit: kliniko-immunologicheskaya kharakteristika pri razlichnykh variantakh zabolevaniya: Avtoref. diss..... kand. med. nauk. Moscow. (in Russian).
12. Combe, B., Landewé, R., Lukas, C., Bolosiu, H. D., Breedveld, F., Dougados, M., ... & Yazici, H. (2007). EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases*, 66(1), 34-45. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2005.044354>
13. Suzuki, K., Sawada, T., Murakami, A., Matsui, T., Tohma, S., Nakazono, K., ... & Yamamoto, K. (2003). High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 32(4), 197-204. <https://doi.org/10.1080/03009740310003677>
14. Dubucquoi, S., Solau-Gervais, E., Lefranc, D., Marguerie, L., Sibia, J., Goetz, J., ... & Prin, L. (2004). Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*, 63(4), 415-419. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.008623>
15. Aleksandrova, E. N., Chemeris, N. A., Karateev, D. E., Novikov, A. A., Brodetskaya, K. A., & Nasonov, E. L. (2004). Antitela k tsiklicheskomu tsitrullinirovannomu peptidu pri revmatoidnom artrite. *Terapevticheskii arkhiv*, 76(12), 64-68. (in Russian).
16. Chemeris, N. V. (2005). Osobennosti diagnostiki RA na rannei stadii: Avtoref. diss..... kand. med. nauk. Moscow. (in Russian).
17. Folomeeva, O. M., Galushko, E. A., & ShF, E. G. (2008). Rasprostranennost' revmaticheskikh zabolevanii v populyatsiyakh vzroslogo naseleniya Rossii i SShA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, (4), 4-13. (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-529>
18. Gaujoux-Viala, C., Nam, J., Ramiro, S., Landewé, R., Buch, M. H., Smolen, J. S., & Gossec, L. (2014). Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(3), 510-515.
19. Schiff, M. H., Jaffe, J. S., & Freundlich, B. (2014). Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses \geq 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(8), 1549-1551. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205228>
20. Evstigneev, I. V. (2012). Immunologicheskie, immunogeneticheskie i instrumental'nye metody v diagnostike rannego revmatoidnogo artrita. *Klinichna imunologiya, alergologiya, infektologiya*, (3), 5-14. (in Russian).
21. Kobak, S., & Bes, C. (2018). An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 10(1), 3-11. <https://doi.org/10.1177/1759720X17740075>

22. Folomeeva, O. M., Lobareva, L. S., & Ushakova, M. A. (2001). Invalidnost', obuslovlennaya revmaticheskimi zabolevaniami, sredi zhitelei Rossiiskoi Federatsii. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, (1). 15-21. (in Russian).

23. Revmatoidnyi artrit. Klinicheskie rekomendatsii. (2018). http://www.chelsma.ru/files/misc/klinich.rekomend.revmatoidnyjartrit_2018g.pdf

*Работа поступила
в редакцию 07.05.2021 г.*

*Принята к публикации
12.05.2021 г.*

Ссылка для цитирования:

Чалданбаева А. К., Чаргынова А. Б. Иммунологические и биохимические особенности ревматоидного артрита // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №6. С. 263-278. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/67/29>

Cite as (APA):

Chaldanbaeva, A., & Chargynova, A. (2021). Immunological and Biochemical Peculiarities of the Rheumatoid Arthritis. *Bulletin of Science and Practice*, 7(6), 263-278. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/67/29>