

**REVMATOID ARTRITNING IMMUNOPATOGENEZI, KLINIK-
RENTGENOLOGIK FENOTIPLARI VA NOSPETSIFIK
YALLIG‘LANISHGA QARSHI HAMDA BIOLOGIK TERAPIYANING
ZAMONAVIY STRATEGIYALARI**

Qudratov Abbos Farhod o‘g‘li

University of Business and Science “Tibbiyot kafedrası” o‘qituvchisi

qudratovabbosarhod@gmail.com

Turg'unboeva Iroda Farxodjon qizi

University of business and Science Davolash ishi yo‘nalishi 25-13 guruh talabasi

irodaturgunboeva505@gmail.com

Azimov Behruz Azizjon o‘g‘li

University of Business and Science Davolash ishi yo‘nalishi 25-13 guruh talabasi

azimovbehruz505@gmail.com

Xamroqulova Saodat Muzaffar qizi

University of Business and Science Davolash ishi yo‘nalishi 25-13 guruh talabasi

saodatxamroqulova85@gmail.com

A'zambekova Nigina Olimjon qizi

University of Business and Science Davolash ishi yo‘nalishi 25_15 guruh talabasi

nazambekova07@gmail.com

Xalimjanova Mohigul Rahimjon qizi

University of Business and Science Davolash ishi yo‘nalishi 25_15 guruh talabasi

halimjanovamohigull@gmail.com

Dedamirzayev Diyorbek Oybek o‘g‘li

University of Business and Science Davolash ishi yo‘nalishi 25-13 guruh talabasi

ddedamirzayev85@gmail.com

Annotatsiya. Ushbu keng qamrovli ilmiy maqolada revmatoid artrit kasalligining etiopatogenezi, bo‘g‘im sinovial pardasining autoimmun yallig‘lanish mexanizmlari va tizimli asoratlari klinik amaliyot bilan uzviy bog‘langan holda tahlil qilinadi. Tadqiqot davomida sitkullangan peptidlar, autoantitelolar (revmatoid faktor va antitsitrunillangan peptid antitelolari) hamda yallig‘lanish sitokinlarining (TNF-alpha, IL-1, IL-6) bo‘g‘im tog‘ayini va suyak to‘qimasini parchalash (pannus hosil bo‘lishi) mexanizmlari o‘rganildi. Kasallikning klinik bosqichlari, bo‘g‘imlarning simmetrik shikastlanishi va erta tonggi qotib qolish sindromi tahlil qilindi. Natijalar shuni ko‘rsatdiki, kasallikni Early bosqichda ACR/EULAR mezonlari asosida tashxislash hamda bazis dori vositalari va zamonaviy biologik agentlar bilan genetik modifikatsiyalangan terapiyani o‘z vaqtida boshlash

bo'g'implar destruksiyasini to'xtatish va bemorlar nogironligining oldini olishda fundamental ahamiyatga ega.

Abstract. *This comprehensive scientific article provides a systematic analysis of the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis, autoimmune inflammatory mechanisms of the synovial membrane, and its systemic manifestations integrated with clinical practice. The study thoroughly investigates the molecular mechanisms of citrullinated peptides, autoantibodies (rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies), and pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-1, IL-6) in inducing cartilage degradation and bone erosion via pannus formation. The clinical phases, symmetrical joint involvement, and morning stiffness syndrome were evaluated from a clinical perspective. The results demonstrate that early diagnosis using ACR/EULAR criteria and timely initiation of disease-modifying antirheumatic drugs combined with modern biologic agents play a critical role in halting joint destruction and preventing permanent disability.*

Аннотация. *В данной комплексной научной статье проводится систематический анализ иммунопатогенеза ревматоидного артрита, аутоиммунных механизмов воспаления синовиальной оболочки и системных проявлений заболевания в прямой взаимосвязи с клинической практикой. В ходе исследования подробно изучены механизмы влияния цитруллинированных пептидов, аутоантител (ревматоидного фактора и антител к антицитруллинированному циклическому пептиду) и провоспалительных цитокинов (TNF-alpha, IL-1, IL-6) на деструкцию хрящевой и костной тканей посредством формирования паннуса. С клинической точки зрения оценены фазы заболевания, симметричное поражение суставов и синдром утренней скованности. Результаты показывают, что ранняя диагностика на основе критериев ACR/EULAR и своевременное назначение базисных противоревматических препаратов в сочетании с современными биологическими агентами имеют решающее значение для остановки деструкции суставов и предотвращения инвалидизации пациентов.*

Introduction (Kirish)

Klinik revmatologiya, ichki kasalliklar va immunologiyaning eng murakkab, surunkali davom etuvchi hamda mehnat qobiliyatining erta yo'qolishiga olib keladigan dolzarb muammolaridan biri bu tizimli birleştiruvchi to'qima kasalliklaridir. Ushbu patologiyalar orasida revmatoid artrit o'zining keng tarqalganligi, autoimmun tabiati, bo'g'implarni progressiv va qaytmas destruksiyaga uchratishi hamda ko'plab ichki a'zolari zararlashi bilan alohida ijtimoiy-tibbiy ahamiyatga ega. Dunyo aholisining taxminan bir foizini egallagan ushbu xastalik ko'pincha yosh va o'rta yoshdagi, iqtisodiy faol aholi qatlamini nishonga oladi, bu esa sog'liqni saqlash tizimiga ulkan yuklama yuklaydi.

Klinik nuqtai nazardan revmatoid artrit shunchaki bo'g'im kasalligi bo'lmay, balki butun organizmning tizimli yallig'lanish reaksiyasidir. Kasallik patogenezining asosi immun tizimining o'z to'qimalariga, xususan, bo'g'im sinovial pardasiga qarshi agressiyasidir. Ushbu agressiya natijasida bo'g'imlar ichida agressiv destruktiv to'qima — pannus shakllanadi, u tog'ay va suyaklarni eritib yuboradi. O'z vaqtida agressiv davolash o'tkazilmasa, bir necha yil ichida bemor bo'g'imlari butunlay deformatsiyaga uchraydi va bemor o'z-o'ziga xizmat ko'rsatish qobiliyatidan mahrum bo'ladi.

So'nggi yillarda molekulyar biologiya va gen muhandisligining rivojlanishi revmatoid artritning erta tashxisoti va davolash strategiyasini tubdan o'zgartirdi. Biologik dori vositalarining va maqsadli sintetik ingibitorlarning tibbiyot amaliyotiga kirib kelishi ilgari davolab bo'lmas deb hisoblangan ushbu kasallikni uzoq muddatli klinik remissiya bosqichiga o'tkazish imkonini beryapti. Biroq, kasallikning erta bosqichlarida klinik simptomlarning nospetsifikligi va diagnostik kechikishlar hamon jiddiy muammo bo'lib qolmoqda. Klinik belgilarni to'g'ri tahlil qilish, laboratoriya mezonlarini o'z vaqtida baholash va davolashni dastlabki olti oy ichida boshlash bemorlar hayot sifatini saqlab qolishning fundamental asosidir. Ushbu ilmiy tadqiqotning asosiy maqsadi — revmatoid artritning immunologik va molekulyar mexanizmlarini tizimlashtirish, uning klinik fenotiplari va rentgenologik bosqichlarini yoritish hamda zamonaviy bazis va biologik terapiya usullarini mukammallashtirishdan iborat.

Methods (Metodlar va usullar)

Ushbu tizimli tahliliy tadqiqotni amalga oshirishda Amerika revmatologlar kollegiyasi (ACR) va Yevropa revmatizmga qarshi ligasi (EULAR) tomonidan tasdiqlangan zamonaviy diagnostika va davolash tavsiyalari hamda revmatologik klinikalar ma'lumotlaridan keng foydalanildi. Kasallikning immunopatologik va klinik rivojlanishini o'rganish uchun bir nechta diagnostik va tahliliy metodologiyalar majmuasi qo'llanildi.

Birinchi navbatda, revmatoid artrit bilan og'rikan bemorlarning klinik manzarasi, bo'g'imlar indeksleri (shishgan va og'riqli bo'g'imlar soni) va kasallik faolligi ko'rsatkichlari (DAS28 indeksi) tizimli ravishda tahlil qilindi. Bu jarayonda bemorlarning erta tonggi qotib qolish davomiyligi hamda klinik simptomlarning funksional cheklanish darajasi bilan bog'liqligi klinik-statistik tahlil qilindi.

Ikkinchi yondashuv sifatida, laboratoriya va instrumental tashxis usullarining informativligi qiyosiy baholandi. Bemorlar qon zardobida o'ziga xos autoantitelolar — revmatoid faktor va antitsitrunillangan cyclic peptid antitelolarining (ACPA) diagnostik sezgirligi va spetsifikligi tahlil qilindi. Shuningdek, bo'g'imlardagi strukturaviy o'zgarishlarni baholashda standart rentgenografiya, ultratovush tekshiruvi va magnit-

rezonans tomografiya usullarining suyak eroziyalari va sinovitni aniqlashdagi imkoniyatlari qiyosiy modellar yordamida umumlashtirildi.

Results (Natijalar)

Etiologiyasi va immunopatogenezing molekulyar mexanizmlari

Revmatoid artrit — multifaktorial kasallik boʻlib, uning rivojlanishida genetik moyillik va tashqi muhit omillarining oʻzaro taʼsiri markaziy oʻrin tutadi. Genetik tadqiqotlar shuni koʻrsatadiki, kasallikka moyillik asosan gomeologik immun tizimi genlari, xususan, HLA-DRB1 lokusi (umumiy epitop deb nomlanuvchi ketma-ketlik) bilan bogʻliq. Tashqi muhit omillari orasida eng kuchli va isbotlangan trigger bu tamaki chekishdir. Shuningdek, milk yalligʻlanishini keltirib chiqaruvchi bakteriyalar va ayrim virusli infeksiyalar ham autoimmun jarayonni boshlab berishi mumkin.

Molekulyar darajada patogenez posttranslatsion modifikatsiya — sitrunillanish jarayonidan boshlanadi. Chekish yoki yalligʻlanish taʼsirida nafas yoʻllari va milk epiteliy hujayralarida peptidilarginindeaza fermenti faollashadi, u oqsillar tarkibidagi arginin aminokislotasini sitrullingacha oʻzgartiradi. Genetik moyilligi bor shaxslarda immun tizimi ushbu sitrunillangan oqsillarni yot deb qabul qiladi. Antigen taqdim etuvchi hujayralar (dendritik hujayralar) bu oqsillarni T-limfotsitlarga koʻrsatadi, bu esa T-xellperlar va B-limfotsitlarning ommaviy faollashuviga olib keladi.

Faollashgan B-limfotsitlar plazmatik hujayralarga aylanadi va oʻziga xos autoantitelolarni — revmatoid faktor (immunoglobulin G ning Fc qismiga qarshi antitelolar) va antisitrunillangan protein antitelolarini ishlab chiqara boshlaydi. Bu antitelolar qonda antigenlar bilan birikib, immun komplekslarni hosil qiladi va boʻgʻim sinovial pardasiga borib oʻtiradi.

Boʻgʻim ichida immun komplekslar mahalliy makrofaglar va sinoviotsitlarni faollashtiradi. Natijada yalligʻlanish sitokinlarining — oʻsma nekrozi faktori alfa (TNF-alpha), interlleykin-1 (IL-1) va interlleykin-6 (IL-6) ning misli koʻrilmagan miqdorda ajralib chiqishi (sitokin boʻroni) boshlanadi. Bu sitokinlar sinovial parda tomirlarining oʻsishini (angiogenez) va hujayralarning giperplaziyasini ragʻbatlantiradi. Sinovial parda shishib, qalinlashadi va oʻsimtasimon destruktiv toʻqima — pannusga aylanadi.

Pannus tarkibidagi osteoklastlar (suyak erituvchi hujayralar) va matritsali metalloproteinaza fermentlari boʻgʻim togʻayini va subxondral suyak toʻqimasini maqsadli ravishda parchalashga kirishadi. Bu jarayon rentgen dasturlarida suyak eroziyalari (uzuralar) koʻrinishida namoyon boʻladi va boʻgʻimning mexanik funksiyasini butunlay yoʻq qiladi.

Klinik manzara va differensial fenotiplari

Revmatoid artritning klinik manzarasi oʻzining surunkali, toʻlqinsimon kechishi va tizimli aʼzolar zararlanishi bilan xarakterlanadi. Klinik amaliyotda kasallikning boshlanishi

aksariyat hollarda yashirin bo‘lib, bir necha hafta yoki oylar davomida lanjlik, vazn yo‘qotish va subfebril tana harorati kabi nospetsifik belgilar bilan kechishi mumkin.

Kasallikning eng yetakchi klinik belgisi — bo‘g‘imlarning simmetrik periferik poliartritidir. Kasallik dastlab qo‘l va oyoq panjalarining kichik bo‘g‘imlaridan, xususan, proksimal proksimal va kaft-barmoq bo‘g‘imlaridan boshlanadi. Yirik bo‘g‘imlar (tizza, tirsak, yelka) kasallikka keyinchalik qo‘shiladi. Bemorlar bo‘g‘imlardagi doimiy og‘riq va shishdan shikoyat qiladilar, og‘riq tunda va tongga yaqin kuchayadi.

Revmatoid artrit uchun o‘ta patognomik bo‘lgan klinik simptom bu erta tonggi qotib qolish sindromidir (morning stiffness). Bemor uyqudan turganda qo‘llari xuddi tor qo‘lqop kiyib olgandek yoki gips qilingandek harakatsiz bo‘lib qoladi. Bu holat sinovial suyuqlikda kechasi yallig‘lanish eksudatining to‘planishi bilan bog‘liq bo‘lib, uning davomiyligi to‘g‘ridan-to‘g‘ri yallig‘lanish faolligiga mutanosibdir va ko‘pincha bir soatdan ortiq davom etadi. Bemor jismoniy harakatlar qilgandan keyin bu qotib qolish asta-sekin o‘tib ketadi.

Kasallik rivojlanib borgan sari qo‘l panjalarida o‘ziga xos klinik deformatsiyalar hosil bo‘ladi, bular revmatologiyada qo‘l panjasining revmatoid fenotipi deb ataladi:

1. Ulnar devformatsiya: Barmoqlarning tirsak suyagi tomonga qiyshayib ketishi (qo‘l panjasining "morj suzgichlari" ko‘rinishini olishi).
2. "Oqqush bo‘yni" deformatsiyasi: Barmoq proksimal bo‘g‘imining haddan tashqari yozilib, distal bo‘g‘imining bukilib qolishi.
3. "Tugmacha teshigi" (Boutonniere) deformatsiyasi: Proksimal bo‘g‘imning barqaror bukilishi.

Revmatoid artrit faqat bo‘g‘imlar bilan cheklanib qolmaydi. Ekstraartikulyar (bo‘g‘imdan tashqari) belgilar orasida terida paydo bo‘ladigan, og‘riqsiz, zich tugunchalar — revmatoid tugunchalar yetakchi o‘rinda turadi, ular odatda tirsak sohasida rivojlanadi. Ichki a‘zolar tomonidan o‘pkaning og‘ir fibrozlanuvchi alveoliti, plevrit, perikardit, ko‘zning quruqlashishi (Sjogren sindromi) va tizimli revmatoid vaskulit rivojlanishi mumkin. Vaskulit natijasida barmoq uchlarida kichik nekrozlar va trofik yaralar hosil bo‘ladi.

Discussion (Muhokama va Zamonaviy Terapiya)

Revmatoid artritning klinik amaliyotdagi diagnostikasi va davolash taktikasi so‘nggi yillarda "Treat to Target" (Maqsadli davolash) strategiyasiga asoslangan bo‘lib, u revmatologlar o‘rtasida keng muhokama qilinmoqda. Ushbu strategiyaning mohiyati — kasallik faolligini doimiy monitoring qilish orqali bemor organizmida to‘liq klinik remissiyaga yoki minimal faollik darajasiga erishishdir.

Tashxis qo'yishda o'tgan asrdagi eski mezonlardan voz kechildi, chunki ular faqat kasallik kechki bosqichga o'tib, bo'g'imlar deformatsiyalangan holdagina tashxis qo'yishga imkon berar edi. Bugungi kunda xalqaro amaliyotda ACR/EULAR diagnostika mezonlari qo'llaniladi. Bu mezonlar bo'g'imlar zararlanish soni, laboratoriya ko'rsatkichlari (revmatoid faktor, ACPA, ECHT va C-reaktiv oqsil) hamda simptomlarning davomiyligiga (olti haftadan ko'p yoki kam) asoslanib, ballar tizimini hisoblaydi. Olti va undan yuqori ball to'planishi revmatoid artrit tashxisini erta bosqichda, hali suyak eroziyalari boshlanmasdan turib qo'yishga asos bo'ladi.

Terapevtik taktikada davolash ikki guruh dori vositalariga bo'linadi: simptomatik va bazis terapiya. Simptomatik davolash uchun nospetsifik yallig'lanishga qarshi dori vositalari (selektiv ingibitorlar) va glyukokortikoidlar (prednizolon, metilprednizolon) ishlatiladi. Glyukokortikoidlar yallig'lanishni va og'riqni juda tez muddatda bosadi, biroq ular kasallikning patologik rivojlanishini to'xtata olmaydi va uzoq muddat qo'llanganda og'ir asoratlarga (osteoporoz, steroid diabet, arterial gipertenziya) olib keladi. Shuning uchun ular faqat bazis terapiya o'z ta'sirini ko'rsatgunga qadar "ko'prik terapiya" (bridge therapy) sifatida qisqa muddatga buyuriladi.

Davolashning asosi — kasallikni o'zgartiruvchi bazis antirevmatik dori vositalaridir (DMARDs). Bular orasida "oltin standart" va birinchi liniya preparati — metotreksat hisoblanadi. Metotreksat immunosupressor va antimetabolit bo'lib, u yallig'lanish hujayralarining bo'g'im ichida ko'payishini samarali to'xtatadi va suyak destruksiyasini sekinlashtiradi. Agar metotreksat samaradorligi yetarli bo'lmasa, leflunomid yoki sulfasalazin kabi boshqa bazis dori vositalari qo'shiladi.

Agar an'anaviy bazis terapiya uch-olti oy davomida DAS28 indeksi bo'yicha kasallik faolligini kamaytirmasa, zamonaviy gen muhandisligi asosida yaratilgan biologik terapiya (biologik DMARDs) buyuriladi. Bu dori vositalari immunopatogenezing eng muhim zanjirlarini maqsadli (target) ravishda bloklaydi:

1. TNF-alpha ingibitorlari (Infliximab, Adalimumab, Etanercept): Yallig'lanish sitokinini neytrallab, pannus o'sishini to'xtatadi.
2. IL-6 ingibitorlari (Tocilizumab): Tizimli yallig'lanish belgilarini va sinovitni samarali bosadi.
3. B-limfotsitlarni bloklovchilar (Rituximab): Autoantitelolar sintezini to'xtatadi.
4. JAK-kinaza ingibitorlari (Tofacitinib, Baricitinib): Hujayra ichidagi sitokin signallarini uzatuvchi yo'llarni bloklovchi zamonaviy tabletkalashtirilgan maqsadli vositalardir.

Biologik terapiya revmatoid artrit kechishini tubdan o'zgartirib, bemorlarni yotoqqa mixlanib qolishdan qutqaradi, biroq u immun tizimini kuchli susaytirganligi sababli,

davolashni boshlashdan oldin barcha bemorlar yashirin sil (tuberkulyoz) va virusli gepatitlar mavjudligiga qat'iy tekshirilishi shart.

Conclusion (Xulosa)

Revmatoid artriting immunopatogenezi va klinik boshqaruvi ustida olib borilgan ushbu tizimli klinik tahlil natijasida quyidagi fundamental xulosalarga kelindi:

Birinchidan, revmatoid artrit — genetik moyillik fonida oqsillarning posttranslatsion sitrunillanishi va unga qarshi o'ziga xos autoantitelolarning hosil bo'lishi bilan xarakterlanadigan murakkab molekulyar autoimmun patologiyadir.

Ikkinchidan, kasallikning klinik diagnostikasida bo'g'imlarning simmetrik periferik poliartiriti, bir soatdan ortiq davom etuvchi erta tonggi qotib qolish sindromi hamda o'ziga xos revmatoid deformatsiyalar yetakchi o'rinda turadi va o'z vaqtida ACR/EULAR mezonlari bo'yicha baholanishi lozim.

Uchinchidan, yallig'lanish sitokinlari (TNF-alpha, IL-6) ta'sirida hosil bo'ladigan bo'g'im ichi pannus to'qimasi tog'ay va suyak eroziyalarini keltirib chiqaruvchi asosiy destruktiv omil hisoblanadi.

Xulosa qilib aytganda, revmatoid artritni muvaffaqiyatli boshqarishning asosi kasallikni dastlabki "terapevtik oyna" (dastlabki olti oy) davrida aniqlash, glyukokortikoidlardan faqat qisqa muddatli ko'prik sifatida foydalanish hamda metotreksat bazis terapiyasi va zamonaviy biologik agentlarni maqsadli qo'llashdir. Bu tizimli yondashuv bo'g'imlar anatomik tuzilishini saqlab qolish, tizimli asoratlarni kamaytirish va bemorlarning uzoq muddatli hayot sifatini ta'minlashning fundamental va yagona strategik yo'lidir.

REFERENCES (FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR)

1. Smolen J. S., Aletaha D., McInnes I. B. Rheumatoid arthritis. The Lancet.
2. McInnes I. B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. New England Journal of Medicine.
3. Burmester G. R., Pope J. E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. The Lancet.
4. To'rayev R. X., Nabiyeva N. A., Karimov M. S. O'zbekistonda revmatoid artrit bilan og'riqan bemorlarda DAS28 indeksi va ACPA titri o'rtasidagi korrelyatsion bog'liqlik tahlili. O'zbekiston Tibbiyot Jurnal.
5. Ismoilova Sh. A., Axmedov X. S. Revmatoid artriting o'pka fenotiplari: interstitsial pnevmonit rivojlanish xavfi va erta tashxisot mezonlari. Biomeditsina va Amaliy Tibbiyot Jurnal.

6. G'ofurov B. T., Rizaev J. A. Gen-muhandislik biologik terapiyasining revmatoid artrit faolligini pasaytirishdagi samaradorligi va xavfsizlik monitoringi asoslari. Nazariy va Klinik Tibbiyot Jurnali.

