

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Regina Šakalytė

Ankstyvo nediferencijuoto artrito
sociodemografinių, klinikinių,
radiologinių ir laboratorinių rodiklių
reikšmė šios ligos baigčiai

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2023

Disertacija rengta 2014–2023 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Reumatologijos, ortopedijos-traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinikoje.

Mokslinius tyrimus iš dalies rėmė Lietuvos mokslo taryba (LMT) mokslininkų grupių projekto lėšomis ir farmacijos kompanija „AbbVie“ tyrėjo inicijuoto tyrimo lėšomis.

Mokslinis vadovas – **prof. habil. dr. Algirdas Venalis** (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Mokslinė konsultantė – **doc. dr. Sigita Stropuvienė** (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

VILNIUS UNIVERSITY

Regina Šakalytė

The Significance of Sociodemographic, Clinical, Radiological and Laboratory Findings in the Outcomes of Early Undifferentiated Arthritis

DOCTORAL DISSERTATION

Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2023

The dissertation was prepared between 2014 and 2022 in Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Rheumatology, Orthopaedics Traumatology and Reconstructive Surgery.

The research was partially funded by the Research Council of Lithuania (LMTLT) from Scientists group project and pharmaceutical company AbbVie Investigator Initiated study fund.

Academic supervisor - Prof. Habil. Dr. Algirdas Venalis (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Academic consultant – Assoc Prof. Dr. Sigita Stropuvienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Skiriu savo šeimai

SANTRUMPOS

- AA – ankstyvas nediferencijuotas uždegiminis artritas
ACR (angl. *American College of Rheumatology*) – Amerikos reumatologų kolegija
AFS – antifosfolipidinis sindromas
ANA (angl. *antinuclear antibody*) – antikūnai prieš branduolio antigenus
Anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą
Anti-RNP (angl. *antinuclear ribonucleoprotein*) – antikūnai prieš ribonukleoproteinus
AS – ankilozinis spondiloartritas
ASAS (angl. *Assesment of Spondyloarthritis International Society*) – tarptautinė spondiloartrito vertinimo draugija
BKT – bendras kraujo tyrimas
bLMV – biologiniai ligą modifikuojantys vaistai
CASP-1 (angl. *caspase-1*) – kaspazė-1
CASPAR (angl. *CLASsification for Psoriatic Arthritis*) – psoriazinio artrito klasifikaciniai kriterijai
CHORI (angl. *Children's Hospital Oakland Research Institute*) – Oklando vaikų ligoninės tyrimų centras
CYP27B1 (angl. *VD-activating enzyme 1 α -hydroxylase*) – VD aktyvinantis baltymas 1 α -hidroksilazė
CN (angl. *control group*) – kontrolinė grupė
COVID-19 (angl. *Coronavirus disease 2019*) – koronaviruso liga 2019
CRB – C reaktyvusis baltymas
DAMPs (angl. *damage-associated molecular patterns*) – su žala susiję molekuliniai modeliai
DAS 28 (angl. *Disease Activity Score*) – ligos aktyvumo indeksas vertinant 28 sąnarius
DKR1 (angl. *Dickkopf – related protein 1*) – dickkopf – 1 geno koduojamas baltymas
DNR – deoksiribonukleorūgštis
EBV (angl. *Epstein-Barr virus*) – Epšteino ir Baro virusas
ENG – eritrocitų nusėdimo greitis
EULAR – (angl. *European League Against Rheumatism*) – Europos priešreumatinė lyga
GSK – gliukokortikosteroidai
HIF-1 (angl. *hypoxia-inducible factor 1*) – hipoksijos indukuojamas faktorius

HMGB1 (angl. *high-mobility group box protein B1*) – didelio judrumo grupės B1 baltymas

IgG4 liga – su imunoglobulinu G4 susijusi liga

IL – interleukinas

iRNR – informacinė ribonukleino rūgštis

KMI – kūno masės indeksas

KP – konsultacijų poliklinika

LMV – ligą modifikuojantys vaistai

LPS – lipopolisacharidas

MAF (angl. *minor allele frequencies*) – recesyvinio alelio dažnis

MD-2 (angl. *myeloid differentiation factor 2*) – mieloidinės diferenciacijos baltymas

MMP – matricos metaloproteinazė

mRNR – matricinė ribonukleino rūgštis

MTF – metatarsofalanginiai sąnariai

NF- κ B (angl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) – aktyvintų B ląstelių branduolio faktoriaus kapa lengvosios grandinės stiprintojas

NLRP (angl. *nucleotide-binding, oligomerization domain (NOD) like receptor family*) – nukleotidus surišantis oligomerizacijos domeno receptorių arba į NOD panašus receptorių

NPV (angl. *negative predictive value*) – neigiama numatomoji vertė

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

OA – osteoartritas

OMERACT (angl. *Outcome Measures in Rheumatology*) – baigčių vertinimo reumatologijoje darbo grupė

PAM3 – PAM₃CSK₄

PAMPs (angl. *pathogen-associated molecular patterns*) – su patogenais susijusių molekulių modeliai

PASI (angl. *psoriasis area and severity index*) – psoriazės ploto ir sunkumo indeksas

PD (angl. *Power Doppler*) – galios dopleris

PDGF (angl. *platelet-derived growth factor*) – trombocitų augimo faktorius

PI – pasikliautinis intervalas

pO₂ (angl. *partial pressure of oxygen*) – dalinis deguonies slėgis

PPV (angl. *positive predictive value*) – teigiama numatomoji vertė

PsA – psoriazinis artritas

PTPN22 (angl. *non-receptor type 22 gene*) – nereceptoriaus 22 tipo genas

RA – reumatoidinis artritas

RANKL (angl. *nuclear factor-kappa-B ligand*) – branduolio faktoriaus kapa B ligandas

RF – reumatoidinis faktorius

RNR – ribonukleino rūgštis

sBLP (angl. *synthetic bacterial lipopeptide*) – sintetinis bakterijų lipopeptidas

SDAI (angl. *Simple Disease Activity Index*) – paprastas ligos aktyvumo indeksas

SF – sinovijos fibroblastai

SjS – Sjogreno sindromas

SK – skausmingi sąnariai

SLICC (angl. *Systemic Lupus International Collaboration Clinics*) – sisteminės vilkligės tarptautinio bendradarbiavimo klinikos

SpA – uždegiminė spondiloartropatija

SRV – sisteminė raudonoji vilkligė

SS – sisteminė sklerozė

SUT – sutinę sąnariai

SVK – sveikatos vertinimo klausimynas

ŠS – šansų santykis

TB – tuberkuliozė

TLR (angl. *Toll-like receptor*) – Toll tipo receptoriai

TNFAIP3 (angl. *Tumor necrosis factor alpha inducible protein 3*) – naviko nekrozės faktoriaus alfa indukuojamas baltymas 3

TNF α (angl. *Tumor necrosis factor α*) – naviko nekrozės faktorius alfa

UG – ultragarsinis tyrimas

VAS – vizualinės analogijos skalė

VDR – vitamino D receptoriai

VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) – kraujagyslių endotelio augimo faktorius

VitD – vitaminas D

VitD3 – aktyvi vitamino D forma 1,25-(OH) $_2$ -D3

VNP – vieno nukleotido polimorfizmas (angl. *single nucleotide polymorphism*)

VULSK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

ŽLA-B27 – žmogaus leukocitų antigenas B27

TURINYS

TURINYS	9
1. ĮVADAS	13
1.1. Įžanga	13
1.2. Darbo aktualumas ir naujumas	16
1.3. Darbo tikslas ir uždaviniai	17
1.4. Ginamieji teiginiai	18
2. LITERATŪROS APŽVALGA	19
2.2. Ankstyvo nediferencijuoto uždegiminio artrito sąvoka ir problematika	19
2.2.1. Ankstyvo nediferencijuoto artrito diagnostikos ir priežiūros rekomendacijos	21
2.2.2. Ankstyvo artrito klinika	25
2.3. Ankstyvo artrito baigtys	27
2.4. Sociodemografinių rodiklių reikšmė uždegiminių artritų diagnostikai	35
2.5. Klinikinių rodiklių reikšmė uždegiminių artritų diagnostikai	36
2.6. Laboratorinių rodiklių reikšmė ligos baigčiai	38
2.6.1. Įprastinėje klinikinėje praktikoje taikomi laboratoriniai rodikliai	38
2.6.2. Kraujagyslių endotelio augimo faktorius	42
2.6.3. Genetiniai veiksniai	45
2.7. Radiologinių tyrimų reikšmė ankstyvo nediferencijuoto artrito diagnostikai ir stebėjimui	47
2.7.1. Ultragarsinis tyrimas	48
2.7.2. Branduolių magnetinio rezonanso tyrimas	50
2.8. Sinovijos fibroblastai ir jų reikšmė uždegiminių artritų etiopatogenezėje	51
2.8.1. Toll tipo receptorių reikšmė uždegiminio artrito etiopatogenezėje	53
2.8.2. NLRP1, NLPR3 inflamasmų ir vitamino D receptoriaus reikšmė uždegiminio artrito etiopatogenezėje	56

2.8.3. Matricos metaloproteinazių reikšmė uždegiminių artritų etiopatogenezėje	57
3. TYRIMO METODIKA.....	58
3.2. Perspektyvusis ankstyvu nediferencijuotu uždegiminiu artritu sergančių pacientų kohortos tyrimas	59
3.2.1. Tiriamųjų įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai	59
3.2.2. Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus koncentracijos tyrimas.....	63
3.2.3. Vieno nukleotido polimorfizmo tyrimai	64
3.2.4. Sąnarių ultragarsinis tyrimas	65
3.3. <i>TLR1</i> , <i>TLR2</i> , <i>TLR4</i> , <i>VDR</i> , <i>NLRP1</i> ir <i>NLRP3</i> genų raiškos bei MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-12, MMP-13 ir IL- β sekrecijos skirtumai ankstyvu nediferencijuotu artritu, reumatoidiniu artritu, osteoartritu sergančių asmenų bei kontrolinės grupės sinovijos fibroblastuose	67
3.3.1. Sinovijos mėginių tyrimas	68
3.3.2. Sinovijos audinio ir ląstelių kultūros paruošimas	69
3.3.3. <i>TLR1</i> , <i>TLR2</i> , <i>TLR4</i> , <i>VDR</i> , <i>NLRP1</i> ir <i>NLRP3</i> genų tyrimai	69
3.3.4. IL-1 β , MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-12 ir MMP-13 tyrimai	70
3.4. Statistinė duomenų analizė.....	70
4. REZULTATAI.....	72
4.2. Perspektyvusis 12 mėnesių trukmės ankstyvu nediferencijuotu artritu sergančių pacientų kohortos tyrimas	72
4.2.1. Tiriamųjų asmenų sociodemografiniai duomenys, klinikinių, laboratorinių ir ultragarsinių tyrimų rezultatai	72
4.2.2. Pacientų ligos baigčių vertinimas tyrimo eigoje	74
4.2.3. Pacientų, kurie pasveiko ir kuriems buvo diagnozuota lėtinė uždegiminė reumatinė liga, sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių ir ultragarsinių rodiklių lyginamoji analizė.....	76
4.2.4. Sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių ir ultragarsinių veiksnių prognostinė reikšmė ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtims	79
4.2.5. VEGF koncentracijos ir sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių ir ultragarsinių rodiklių sąsajos bei reikšmė ligos baigtims	80

4.2.6. Vieno nukleotido polimorfizmo tyrimų analizė	91
4.3. <i>TLR1</i> , <i>TLR2</i> , <i>TLR4</i> , <i>VDR</i> , <i>NLRP1</i> ir <i>NLRP3</i> genų raiškos bei MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP- 12, MMP-13 ir IL- β sekrecijos skirtumai ankstyvu nediferencijuotu artritu, reumatoidiniu artritu, osteoartritu sergančių asmenų bei kontrolinės grupės sinovijos fibroblastuose	95
4.3.1. Kelio sąnario sinovijos fibroblastų tyrimo pacientų kohortos sociodemografinių ir klinikinių duomenų charakteristikos	95
4.3.2. <i>NLRP</i> inflamasmų, <i>TLR</i> , <i>VDR</i> genų raiškos ir MMP bei IL-1 β sekrecijos tyrimai	97
4.3.3. <i>NLRP1</i> , <i>NLRP3</i> inflamasmų ir <i>VDR</i> genų raiška sinovijos fibroblastuose	97
4.3.4. <i>TLR1</i> , <i>TLR2</i> , <i>TLR4</i> genų raiška sinovijos fibroblastuose	100
4.3.5. Matricos metaloproteinazių ir IL-1 β sekrecija sinovijos fibroblastuose	103
4.3.6. Tirtų sinovijos fibroblastų žymenų koreliacija su visos pacientų kohortos amžiumi, CRB, RF, anti-CCP ir vitamino D koncentracija	107
5. REZULTATŲ APTARIMAS	108
5.2. Tyrime dalyvavusių pacientų bendra apžvalga ir ligos baigčių vertinimas	108
5.3. VEGF tyrimo reikšmė ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtims ..	111
5.4. Vieno nukleotido polimorfizmo reikšmė ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtims	114
5.5. Sinovijos fibroblastų tyrimų reikšmė ankstyvo nediferencijuoto artrito etiopatogenezeje	116
6. IŠVADOS	122
7. PRAKTINĖ DARBO VERTĖ	124
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS	125
9. PRIEDAI	169
9.1. Publikacijų sąrašas	169
9.2. Pranešimai mokslinėse konferencijose	169
9.3. Moksliniai projektai ir tyrimai, vykdyti doktorantūros studijų laikotarpiu	170
9.4. Lentelės	171
9.5. Tyrimo anketos	174

9.5.1. Ankstyvu nediferencijuotu artritu sergančių pacientų anketa ..	174
9.5.2. Kelio sąnario sinovijos paėmimo planinės operacijos metu anketa	192
9.6. Vilniaus regioninio biomedicininį tyrimų etikos komiteto leidimai	193

1. ĮVADAS

1.1. Įžanga

Ankstyvas nediferencijuotas uždegiminis artritas (AA) – uždegiminės kilmės autoimuninė uždegiminė sąnarių liga (1, 2). Ankstyva nediferencijuoto uždegiminio artrito diferencinė diagnostika ir ligos galutinės diagnozės nustatymas (toliau tekste –ligos baigtis) yra svarbūs, nes uždegiminės kilmės artritą pradėjus anksti gydyti, remiantis „galimybių lango“ (angl. *window of opportunity*) ir gydymo į taikinį (angl. *treat-to-target*) strategijomis, būna geresni gydymo rezultatai, išvengiama destruktinių sąnarių pokyčių, sumažėja rizika pacientui, kad pablogės gyvenimo kokybė, atsiras judėjimo funkcijos sutrikimų (3, 4).

Uždegiminio artrito paplitimas svyruoja 115–271/100 000 suaugusių asmenų (5). Iki šiol nėra bendro sutarimo, kaip tiksliai ligos trukmę apibrėžia terminas „ankstyvas artritas“ (6). Literatūros šaltiniuose šio termino trukmė varijuoja nuo <12–16 savaičių iki 2–3 metų (6–9). Ankstyvo nediferencijuoto artrito dažnis svyruoja nuo 23 % iki 81 % pacientų ankstyvo artrito kohortose (vidutiniškai AA diagnozuojamas apie 30 % į gydytojus dėl uždegiminio artrito besikreipiančių pacientų) (10). Ligos eigoje AA baigčių gali būti įvairių. Pacientų kohortų tyrimų duomenys labai skirtingi: konstatuojama, kad 20–60 % pacientų visiškai pasveiksta (6), maždaug trečdaliui pacientų AA progresuoja į RA ar kitas lėtines uždegimines reumatines ligas (PsA, AS ar kt.) ar net gali būti kelių persidengiančių reumatinių ligų pradžios požymis (11).

Nepaisant to, kad paskutiniu metu sukurti uždegiminių reumatinių ligų diagnostikos ir klasifikaciniai kriterijai pasižymi dideliu jautrumu ir specifiškumu (12–15), tebėra nemažai pacientų, kurie neatitinka šių kriterijų net ilgesnį laiką sirgdami lėtine uždegimine reumatine liga (16). Svarbu pabrėžti ir tai, kad, taikant uždegiminių reumatinių ligų diagnostikos ir klasifikacinius kriterijus ankstyvo artrito pacientų kohortose, jų jautrumas ir specifiškumas sumažėja (16, 17). Dėl to daliai AA pacientų nepavyksta anksti patikslinti diagnozės.

Uždegiminių reumatinių ligų diagnostikai ir ligos aktyvumui vertinti taikomi laboratoriniai rodikliai: C reaktyvusis baltymas (CRB), eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), reumatoidinis faktorius (RF), antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą (anti-CCP), antikūnai prieš branduolio antigenus (angl. *antinuclear antibodies* (ANA)), žmogaus leukocitų antigenas B27 (ŽLA-B27). Šie rodikliai taip pat įtraukti į uždegiminių reumatinių ligų diagnostikos ir klasifikacinius kriterijus (12, 15, 18). Anti-CCP atradimas padarė perversmą

ankstyvoje RA diagnostikoje (12). Nors šio tyrimo jautrumas RA ligos metu yra 92,70 % ir specifiskumas 79,93 % (19), ankstyvo RA diagnostikoje jautrumas sumažėja iki 41–77 % (20). Neretai reumatinių ligų diagnostikai taikomi laboratoriniai rodikliai (RF, anti-CCP, ANA, ŽLA-B27) aptinkami tiek sveikiems asmenims, tiek sergant kitomis ligomis (virusiniu hepatitu C, onkologinėmis ligomis ir kt.) (21–26). O ligos aktyvumo rodiklių (ENG ir CRP) verčių padidėjimas gali būti nulemtas infekcijos ar kitų uždegiminės kilmės ligų (27, 28). Todėl naujų laboratorinių žymenų, kurie padėtų diferencijuoti uždegiminę sąnarių ligą pacientams, kuriems nustatytas AA, paieška išlieka labai svarbi, norint padidinti dabar esamų kriterijų jautrumą ir specifiskumą.

Artrito metu būna sąnario sinovijos dangalo uždegimas (sinovitas). Jame vykstantys procesai lemia destruktinius procesus kremzlėje ir kaule. Vienas iš sinovito etiopatogenezės komponentų yra angiogenezė, kuri yra ypač būdinga ir uždegiminėms reumatinėms ligoms (29). Kraujagyslių endotelio augimo faktorius (angl. *vascular endothelial growth factor* – (VEGF)) dalyvauja beveik visuose angiogenezės proceso etapuose ir skatina tiek fiziologinę, tiek patologinę angiogenezę (30, 31), taip pat yra vienas iš pagrindinių veiksnių sinoviniam panusui atsirasti ir palaikyti (32, 33). Padidėjusi VEGF koncentracija nustatoma ankstyvo uždegiminio artrito metu (34). Taip pat nustatytas VEGF koncentracijos ryšys su uždegiminių reumatinių ligų aktyvumu ir radiologine progresija (35). Dėl visų šių išvardytų priežasčių VEGF vienas ar kartu su kitais uždegiminių reumatinių ligų diagnostikoje taikomais laboratoriniais žymenimis galėtų būti naudingas AA diferencinės diagnostikos žymuo.

Plačiau kalbama apie genetinių veiksnių reikšmę uždegiminių artritų etiopatogenezėje (36, 37). Vieno nukleotido polimorfizmą (VNP) tyrimai yra vieni iš dažniausių genetinių tyrimų, ieškant įgimtų rizikos veiksnių sirgti uždegiminiais artritais ir kitomis sisteminėmis uždegiminėmis ligomis (38–40). Žinoma, kad vieno iš dažniausių uždegiminių artritų, reumatoidinio artrito, bendras paveldimumas siekia 66 % (36, 41). Nustatytas rs2476601, rs833070, rs6920220 polimorfizmų ryšys su rizika sirgti RA bei sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis (sisteminė raudonąja vilklige (SRV), Sjogreno sindromu (SjS)) (35, 42, 43). Metaanalizės duomenys rodo, kad asmenims, kuriems buvo nustatytas rs2476601 polimorfizmas, statistiškai dažniau buvo rastos teigiamos RF ir anti-CCP vertės (44). Analizuojant rs6920220 polimorfizmą, nustatytas ryšys su rizika sirgti RA (45). *VEGF* geno rs833070 polimorfizmo tyrimas patvirtino ryšį su padidėjusia VEGF koncentracija kraujo plazmoje bei sinovijos pakitimais, matomais atliekant ultragarsinį (UG) sąnarių tyrimą (46). Atlikus literatūros analizę pavyko rasti tik vieną

tyrimą, vertinantį rs2476601 polimorfizmo reikšmę AA baigtims (47), apie kitus du šioje disertacijoje analizuotus polimorfizmus AA pacientų kohortose literatūros duomenų nepavyko rasti.

Uždegiminių artritų diagnostikai ir stebėjimui labai svarbūs radiologiniai tyrimai. Vienas iš jų – sąnarių UG tyrimas, kuris labai reikšmingas diferencinei AA diagnostikai. Ankstyvose uždegiminio artrito stadijose pacientams, kurių ligos simptomai yra mažiau ryškūs, UG tyrimas gali padėti identifikuoti skirtingus uždegiminio artrito tipus bei atskirti autoimuninį artritą nuo osteoartrito (48). Svarbu paminėti, kad buvo nustatytas stiprus VEGF koncentracijos ir pakitimų, matomų sąnariuose atliekant UG tyrimą RA sergantiems asmenims, ryšys (49). Remiantis kitu tyrimu nustatyta, kad AA pacientams, kuriems ligos baigtys buvo RA, PsA ar kita lėtinė uždegiminė reumatinė liga, ligos pradžioje buvo didesni sinovito ir galios doplerio balai, nei tiems asmenims, kurių artritas liko nediferencijuotas (50).

Yra žinoma sinovijos fibroblastų (SF) svarba uždegiminių artritų etiopatogenezeje, šių ląstelių aktyvacija lemia uždegiminio proceso pradžią sąnaryje (51). Jie geba veikti kaip įgimtos imuninės ląstelės, nes gali pritraukti neutrofilus ir reaguoti į Toll tipo receptorių stimuliaciją, gamindami uždegimą palaikančius citokinus (52). Taip pat B limfocitų gaminamas naviko nekrozės faktorius alfa (angl. *Tumor necrosis factor α* (TNF α)) bei interliukinas (IL) 1 β yra vieni iš pagrindinių veiksnių, lemiančių SF tapimą agresyviomis, matricos metaloproteinazes (MMP) sekretuojančiomis ląstelėmis, sukeliančiomis aplinkinių audinių destrukciją (53). Toll tipo receptoriai (angl. *Toll-like receptors* (TLR)) pasižymi tuo, kad geba atpažinti molekules, kurių turi dauguma bakterijų ir virusų (54). TLR atlieka labai svarbų vaidmenį reguliuodami SF funkciją RA metu (55, 56). Daugiausia reikšmės RA etiopatogenezeje suteikiama TLR4 (57, 58). Atlikti tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad TLR4 atlieka svarbų vaidmenį, lemiantį SF proliferaciją, migraciją ir uždegiminį atsaką RA metu (58, 59). Paskutiniu metu pradėta tirti inflamasmų (nukleotidus surišančio oligomerizacijos domeno receptoriaus arba į NOD panašaus receptoriaus 1 (NLRP1) ir NLRP3) reikšmė uždegiminių reumatinių ligų etiopatogenezeje (60). Šios inflamasmos yra supramolekuliniai kompleksai, kurie telkiasi ląstelių citozolyje ir reaguoja į su patogenais susijusias molekulinės struktūras (angl. *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs)) bei su žala susijusias molekulinės struktūras (angl. *damage-associated molecular patterns* (DAMPs)) (60). Dėl NLRP1 ir NLRP3 poveikio didėja imuninį atsaką bei ląstelių piroptozę lemiančių kaspazės 1 (angl. *caspase-1* (CASP-1)) ir IL-1 β koncentracija (60, 61). Yra žinoma, kad vitamino D receptorių (VDR) supresuoja uždegimą palaikančias ląsteles ir stimuliuoja telrogenines (pasižyminčias imuninę sistemą

slopinančiu poveikiu) reguliuojančias T ląsteles (62). Atlikta nemažai tyrimų, analizuojančių TLR, ir tik keli NLRP1 ir NLRP3 svarbą RA, OA ir kitų autoimuninių ligų etiopatogenezėje (58, 59, 63–67). Atlikus sisteminę literatūros analizę, nepavyko rasti nė vieno tyrimo, kuriame vienu metu būtų palyginta *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, inflamasiomų (*NLRP1*, *NLRP3*) ir *VDR* genų raiška bei pamatuota MMP sekrecija. Nors visi minėti rodikliai siejami su artrito etiopatogeneze, lieka daug neatsakytų klausimų apie jų reikšmę tiek AA metu, tiek skirtingų uždegiminių artritų metu.

Rengiant šį disertacinį darbą buvo įvertinta sociodemografinių, klinikinių, radiologinių ir laboratorinių (bendrosios citologijos, biocheminių ir genetinių) rodiklių reikšmė (ir sąsajos) AA ligos baigčiai. Taip pat nagrinėti procesai, vykstantys uždegiminio sąnario sinovijos fibroblastuose (kelio sąnario SF), bandant geriau suprasti veiksnius, lemiančius tai, kad uždegimas tampa lėtiniu.

1.2. Darbo aktualumas ir naujumas

Galimybė įvertinti tikėtiną AA eigą ir ligos baigtį pačioje ligos pradžioje yra labai svarbi daugeliu aspektų. Žinant, kurie pacientai ligos eigoje pasveiks, galima išvengti nereikalingo gydymo, kuris gali turėti šalutinių poveikių. O asmenims, kuriems anksti patvirtinama lėtinės uždegiminės reumatinės ligos diagnozė, „galimybių lango“ periode pradėtas gydymas lemia greitesnę ir ilgalaikę ligos remisiją, taip pat ligos remisijai pasiekti užtenka mažesnių ligą modifikuojančių vaistų (LMV) dozių, rečiau ir vėliau reikia skirti gydymą biologiniais ligą modifikuojančiais vaistais (bLMV), ankstyvas gydymas apsaugo nuo sąnarių struktūrinių pažeidimų, išlaiko pacientų funkcinių pajėgumą ir darbingumą (1), sumažina socioekonominę uždegiminių reumatinių ligų našą (68). Taikomų uždegiminių reumatinių ligų diagnostikos ir (ar) klasifikacinių kriterijų jautrumas ir specifiškumas nėra pakankamas ankstyvo artrito kohortose, dėl to daugeliui pacientų liga diagnozuojama per vėlai, kai jau yra struktūriniai sąnarių pažeidimai. Šiuo metu taikomi laboratoriniai diagnostiniai, konkrečiai ligai būdingi žymenys ne visada nustatomi visiems pacientams, kuriems suformuluojama patikslinta uždegiminės reumatinės ligos diagnozė (pvz., 15–45 % pacientų diagnozuojamas seronegatyvus RA (69) (t. y. jiems nenustatomos padidėjusios RF ir anti-CCP reikšmės)), taip pat yra tokių ligų (pvz., PsA), kurios neturi tik joms būdingų diferencinei diagnostikai tinkamų laboratorinių žymenų (70). Todėl labai svarbūs tolesni tyrimai, ieškant naujų etiopatogenetinių žymenų AA pacientų kohortose, bei naujų prognostinių AA

baigčių rodiklių, siekiant pagerinti uždegiminių reumatinių ligų diagnostiką ir uždegiminių artritų baigtis.

Šio mokslinio tyrimo metu pirmą kartą Lietuvoje ištirta ankstyvo nediferencijuoto artrito pacientų kohorta, išanalizuotos tiriamų asmenų sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių ir ultragarsinių rodiklių charakteristikos. Šis tyrimas taip pat padėjo įvertinti, kaip greitai AA sergantys pacientai yra pirmą kartą konsultuojami gydytojo reumatologo, žinant, kad laikas iki pirmos reumatologo konsultacijos yra labai svarbus AA baigtims. Atliekant šį tyrimą taip pat pirmą kartą Lietuvoje ir antrą kartą pasaulyje (išanalizuotos literatūros duomenimis) buvo įvertinta AA sergančių pacientų VEGF koncentracijos kraujo serume sąsaja su sąnarių UG tyrime matomais pakitimais, bei papildyta mokslinė informacija apie šių dviejų tyrimų ryšį ir galimas naujas VEGF, kaip naujo laboratorinio žymens, pritaikymo galimybes ankstyvoje uždegiminio artrito diagnostikoje. Tyrimo metu nustatytas VEGF ryšys su uždegiminių artritų diagnostikoje naudojamais rodikliais. Atliekant mokslinį darbą pirmą kartą Lietuvoje buvo ištirti su RA etiopatogeneze siejami rs2476601, rs833070, rs6920220 vieno nukleotido polimorfizmai AA populiacijoje ir vertinta jų reikšmė ligos baigtims. Šiame tyrime pirmą kartą ištirta *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, inflamasių (*NLRP1*, *NLRP3*) ir *VDR* genų raiška bei MMP ir IL-1 β sekrecija ankstyvu nediferencijuotu artritu, RA ir OA sergančių asmenų kelio sąnario sinovijos fibroblastuose ir gauti duomenys palyginti su kontrolinės grupės SF tyrimais. Gauti rezultatai papildė esamas žinias apie uždegiminių reumatinių ligų etiopatogenezę.

1.3. Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas

Įvertinti sociodemografinių, klinikinių, radiologinių ir laboratorinių rodiklių reikšmę ankstyvo nediferencijuoto uždegiminio artrito baigtims.

Darbo uždaviniai

1. Nustatyti į tyrimą įtrauktų pacientų, kuriems stebėjimo pradžioje diagnozuotas ankstyvas nediferencijuotas uždegiminis artritas, klinikines ligos baigtis po 12 stebėjimo mėnesių bei įvertinti galimai susijusius su ligos baigtimi veiksniai.
2. Įvertinti kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus koncentracijos ryšį su ankstyvo nediferencijuoto uždegiminio artrito klinikiniais, radiologiniais ir laboratoriniais rodikliais bei ligos baigtimis.
3. Atlikus vieno nukleotido polimorfizmų (rs2476601, rs833070, rs6920220) tyrimus, įvertinti jų ryšį su ankstyvo nediferencijuoto uždegiminio artrito

klinikiniais, laboratoriniais ir ultragarsinių tyrimų rodikliais bei nustatyti jų reikšmę artrito tikimybei progresuoti į RA.

4. Nustatyti *VDR*, *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *NLRP1* ir *NLRP3* genų raišką ir matricos metaloproteinazių (MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-12, MMP-13) sekrecijos kiekį ankstyvu nediferencijuotu uždegiminiu artritu sergančiųjų sinovijos fibroblastuose bei gautus rezultatus palyginti su ilgos trukmės reumatoidinio artrito, osteoartrito ir neuždegiminės sinovijos fibroblastų tyrimais, siekiant nustatyti pakitimus, būdingus ankstyvam uždegiminių artritui.
5. Įvertinti vitamino D ir TNF α reikšmę tirtų genų (*VDR*, *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *NLRP1* ir *NLRP3*) raiškai bei matricos metaloproteinazių (MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-12, MMP-13) sekrecijos kiekiui sinovijos fibroblastuose ankstyvo nediferencijuoto uždegiminio artrito metu ir rezultatus palyginti su duomenimis, gautais išanalizavus ilgos trukmės RA, OA ir neuždegiminės sinovijos fibroblastų mėginius.

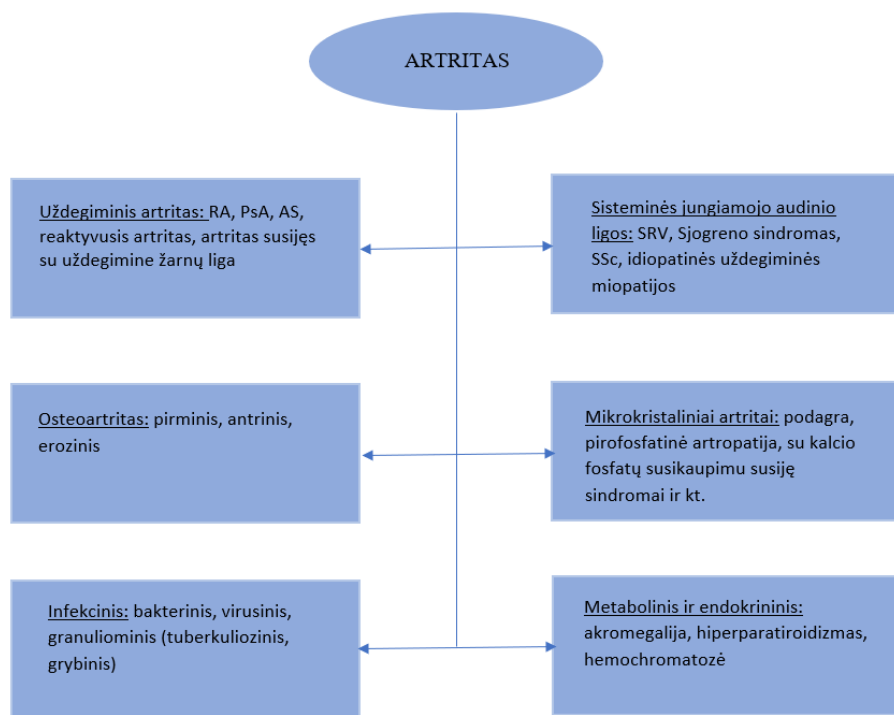
1.4. Ginamieji teiginiai

1. Įprastinėje klinikinėje praktikoje, sergant ankstyvu nediferencijuotu artritu, pirmo paciento vizito metu vertinama daug sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių ir ultragarsinio tyrimo rodiklių, tačiau tik dalis jų yra svarbūs lėtinės uždegiminės reumatinės ligos kaip AA baigties prognozei.
2. Kraujagyslių endotelio augimo faktorius yra svarbus ankstyvo uždegiminio artrito laboratorinis žymuo, jo reikšmė susijusi su uždegiminių artritų diferencinei diagnostikai kasdienėje praktikoje naudojamais klinikiniais ir laboratoriniais rodikliais bei ultragarsinių tyrimų, patvirtinančių uždegiminį procesą sąnaryje, rezultatais. Patikslinus VEGF pamatinių biologinių verčių intervalą, tyrimas galėtų būti taikomas uždegiminių artritų ankstyvajai diferencinei diagnostikai.
3. Ankstyvo uždegiminio artrito metu vieno nukleotido polimorfizmas rs6920220 yra susijęs su pažeistų sąnarių skaičiumi.
4. Uždegiminės ir neuždegiminės sinovijos fibroblastuose nustatoma *VDR*, *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *NLRP1* ir *NLRP3* genų raiška bei išmatuojama MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-12, MMP-13 sekrecija. Sinovijos fibroblastuose ankstyvo nediferencijuoto uždegiminio artrito metu išmatuojama didesnė *TLR4* ir *NLRP3* genų raiška nei reumatoidinio artrito metu.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.2. Ankstyvo nediferencijuoto uždegiminio artrito sąvoka ir problematika

Artritui būdinga vieno ar daugiau sąnarių skausmas, tinimas, stingimas, funkcijos sutrikimas. Artritas gali pasireikšti kaip sisteminė uždegiminė liga (AA, RA, PsA, AS ir kt.) arba kaip lokaliai sąnarių pažeidžiančios ligos, pavyzdžiui, degeneracinis (OA) ir kt. (1 pav.) (48, 71) <https://www.nhs.uk/conditions/arthritis/>. Uždegiminio artrito paplitimas svyruoja 115–271/100 000 suaugusių asmenų (1, 9). Skirtingi autoimuninės uždegiminės kilmės artritai ligos pačioje pradžioje kliniškai atrodo labai panašiai ir gali būti tiek reumatologinės ligos pradžios požymis, tiek klinikinis sindromas, kuris gali išnykti savaime ar būti pagydytas be pasekmių judamojo atramos aparato funkcijai (10, 72).

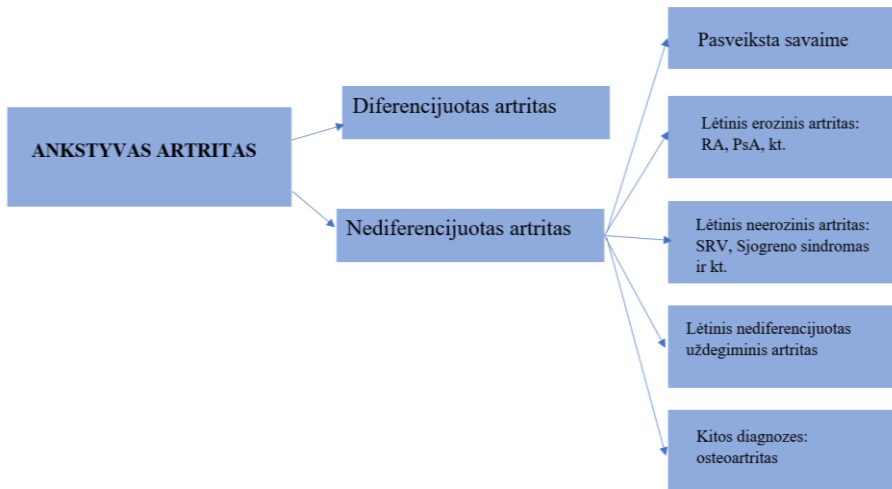


1 pav. Artritų klasifikacija

RA – reumatoidinis artritas; PsA – psoriazinis artritas; AS – ankilozinis spondiloartritas; SRV – sisteminė raudonoji vilkligė; SJS – Sjogreno sindromas; SS – sisteminė sklerozė. Adaptuota iš: https://www.researchgate.net/publication/285613106_Arthritis_A_Diagnostic_Approach

Ankstyvas nediferencijuotas uždegiminis artritas yra ankstyvo uždegiminio artrito forma, kuriai būdinga labai įvairi klinikinė raiška, ji ligos

pradžioje neatitinka nė vienos uždegiminės reumatinės ligos klasifikacinių kriterijų (73, 74). Literatūros duomenimis, AA dažnis svyruoja nuo 23 % iki 81 % pacientų ankstyvo artrito kohortose (vidutiniškai AA diagnozuojamas apie 30 % į gydytojus dėl uždegiminio artrito besikreipiančių pacientų) (10). AA kartais gali būti kurios nors uždegiminės reumatinės ligos (RA, PsA, AS ar kt.), kelių susijusių reumatinių ligų pradžios požymis, arba artritas, kuris praėina savaime ar išgydžius jį sukėlusią priežastį (75). Ligos eigoje, įvairių tyrimų duomenimis, priklausomai nuo tyrimo dizaino (įtraukimo kriterijų, tyrimo trukmės), AA pacientų baigtys gali būti labai skirtingos: 20–60 % pacientų visiškai pasveiksta, o maždaug trečdaliui pacientų AA vėliau progresuoja į RA ar kitas lėtines reumatinės ligas (2 pav.) (1, 9, 11, 76).



2 pav. Ankstyvo artrito ir ankstyvo nediferencijuoto uždegiminio artrito ligos eiga

RA – reumatoidinis artritas; PsA – psoriazinis artritas; SJS – Sjogreno sindromas; SRV – sisteminė raudonoji vilkligė. Adaptuota iš:

https://www.researchgate.net/publication/237524516_Prediction_and_prevention_of_rheumatoid_arthritis

Kalbant apie AA, svarbu paminėti ir ankstyvo artrito termino neapibrėžtumą mokslinėje literatūroje ir moksliniuose tyrimuose. Nors šis terminas yra labai dažnai visų minimas ir ankstyvo artrito kohortos yra dažnas klinikinių tyrimų objektas, iki šiol nėra bendro sutarimo, kiek tiksliai ligos trukmę apibrėžia terminas „ankstyvas artritas“ (6). Skirtinguose literatūros šaltiniuose šio termino trukmė labai varijuoja: nuo <12–16 savaičių (labai ankstyvas artritas) iki artrito, kurio trukmė yra iki 2–3 metų (6–9).

Minėta, kad AA metu sąnarių, sausgyslių ir entezių uždegimas gali būtų tiek laikinas, tiek nuolatinis (48). Po reumatologo ištyrimo, taikant įvairius prognostinius modelius (77) ir naujausius dabartinius uždegiminių reumatinių ligų diagnostikos ir (ar) klasifikacinius kriterijus (13–15, 78) AA diagnozę turinčių pacientų dažnis sumažėjo, tačiau iki šiol nėra sukurta diagnostikos algoritmo, kurio jautrumas ir specifiskumas būtų maksimalus ir leistų anksti ir tiksliai prognozuoti AA baigtis (9, 79, 80). Todėl šiuo metu AA diagnozė formuluojama, kai atmetamos visos kitos uždegiminės reumatinės diagnozės, ir ji tebėra labai dažna kasdienėje reumatologo praktikoje (81). Dėl šios priežasties išlieka poreikis ieškoti naujų laboratorinių žymenų ar jų derinių su jau taikomais diagnostikoje tyrimais, kad būtų galima atsakyti į klausimą, kaip tiksliau ir anksčiau diferencijuoti AA pacientus. Didelis iššūkis tai, kad, taikant dabartinius reumatinių ligų klasifikacinius kriterijus, šių dienų klinikinėje praktikoje stebima AA pacientų grupė pasižymi dideliu heterogeniškumu, ligų netipiškumu, o tai lemia dar didesnius iššūkius diferencijuojant pacientus, kurie turi tikimybę pasveikti ir kuriems yra rizika susirgti lėtiniu uždegiminiu artritu ir, įvertinus gydymo naudos ir žalos riziką, turi būti nedelsiant pradėti gydyti LMV (10).

Užtrukus uždegiminiam procesui, gali atsirasti negrįžtamas skeleto pažeidimas, kuris vėliau lemia sergamumą ir neįgalumą (82). „Galimybių lango“ (angl. *window of opportunity*) (83) ir gydymo į taikinį (angl. *treat-to-target*) (4) strategijos teikia galimybę pagerinti ilgalaikes uždegiminio artrito baigtis bei leidžia minimalizuoti ligos aktyvumą, užkirsti kelią sąnarių pažeidimui bei neįgalumui, taip labai pagerinti paciento gyvenimo kokybę (9, 84, 85). Dėl visų šių priežasčių yra svarbu kuo anksčiau nustatyti veiksnius, lemiančius, kad AA progresuos į lėtinę uždegiminę reumatinę ligą. Dėl to atliekama daug epidemiologinių ir klinikinių tyrimų, jų metu tiriami sociodemografiniai, laboratoriniai, klinikiniai, genetiniai veiksniai (86–89) bei jų deriniai, kurie leistų prognozuoti AA baigtis ankstyviausiose ligos stadijose.

2.2.1. Ankstyvo nediferencijuoto artrito diagnostikos ir priežiūros rekomendacijos

2007 m. Europos priešreumatinė lyga (angl. *European League Against Rheumatism*) (EULAR)) pristatė ankstyvo artrito priežiūros rekomendacijas (90), 2016 m. jos buvo atnaujintos (1). Šių rekomendacijų pagrindinis tikslas: greitas uždegiminio artrito identifikavimas, kuo skubesnė reumatologo konsultacija, jei įmanoma, uždegiminio artrito diagnozė, ligos prognozės

įvertinimas ir tikslingas gydymas. Tiek 2007 m., tiek 2016 m. patikslintas rekomendacijas sudaro 12 rekomendacijų (1 lentelė) (1, 90).

2016 m. rekomendacijose papildomai suformuluoti trys visuotiniai principai:

- 1) Ankstyvo artrito gydymo taktika turi pasižymėti gera priežiūra ir būti pagrįsta bendru paciento ir reumatologo susitarimu;
- 2) Ankstyvu artritu sergančius pacientus pirmiausia turėtų gydyti reumatologai;
- 3) Ankstyvu artritu sergantiems pacientams galutinė diagnozė turėtų būti suformuluota tik po to, kai bus kruopščiai išanalizuota ligos istorija, atliktas klinikinis ištyrimas bei atlikti reikalingi laboratoriniai ir kiti tyrimai.

1 lentelė. Ankstyvo artrito priežiūros rekomendacijos

1. Pacientai, kuriems yra artritas (bet kurio sąnario tinimas lydymas sąstingio arba skausmo), turi būti siunčiami reumatologo konsultacijai ir konsultuoti per 6 savaites nuo simptomų pradžios.
2. Pirmiausia pasirenkamas metodas artritui nustatyti yra klinikinis paciento ištyrimas, artritui patvirtinti gali būti naudojamas ultragarsinis tyrimas.
3. Jei negalima suformuluoti konkrečios diagnozės ir pacientui nustatomas ankstyvas nediferencijuotas uždegiminis artritas, prieš priimant sprendimą dėl gydymo, būtina įvertinti lėtinės ir (arba) erozinės ligos rizikos veiksnius: sutinusių sąnarių skaičių, uždegiminius rodiklius, RF, anti-CCP ir radiologinių tyrimų rezultatus.
4. Pacientai, kuriems yra didelė rizika, kad liga progresuos į lėtinį artritą, turėtų būti pradėti gydyti LMV kaip galima greičiau (idealiu atveju per 3 mėnesius) net jei jie neatitinka uždegiminės reumatinės ligos klasifikacinių kriterijų.
5. Iš visų LMV, jei nėra kontraindikacijų, metotreksatas rekomenduojamas kaip pirmiausia skiriamas vaistas pacientams, kuriems yra didelė rizika, kad artritas taps lėtiniu.
6. NVNU yra efektyvūs simptominiam gydymui, tačiau turėtų būti skiriami mažiausia efektyvia doze ir kuo trumpesnę laiką. Prieš skiriant NVNU būtina įvertinti riziką virškinimo traktui, inkstams bei širdies ir kraujagyslių sistemai.
7. Sisteminiai GSK sumažina skausmą, tinimą ir užkerta kelią struktūriniam sąnarių pažeidimui progresuoti, tačiau dėl jų kumuliacinio šalutinio poveikio turėtų būti skiriami kaip papildomas gydymas, mažiausiomis efektyviomis dozėmis ir tik laikinai (<6 mėn.). Intrasąnarinės GSK injekcijos gali būti taikomos lokalaus uždegimo sukeltiems simptomams malšinti.

8. Pagrindinis gydymo LMV tikslas – pasiekti klinikinę ligos remisiją. Gydymo pasirinkimas ir esant poreikiui keitimas tam, kad šis tikslas būtų pasiektas, turi būti paremtas reguliariu ligos aktyvumo stebėjimu, nepageidaujamų reakcijų vertinimu ir esamomis gretutinėmis ligomis.
9. Ligos aktyvumo vertinimas aprėpia: skausmingų ir sutinusių sąnarių skaičių, paciento ir gydytojo ligos aktyvumo vertinimą, ENG ir CRB (dažniausiai vertinant abu). Artrito aktyvumas turėtų būti vertinamas nuo 1 iki 3 mėnesių intervalais, kol gydymo tikslas bus pasiektas. Radiologiniai tyrimai ir paties paciento ligos baigčių vertinimas, pavyzdžiui, funkcinis vertinimas, taip pat gali būti papildomai taikomi ligos aktyvumui stebėti.
10. Nefarmakologinės priemonės, pavyzdžiui, dinaminiai pratimai ar užimtumo terapija, turėtų būti taikomos papildomai greta gydymo vaistais.
11. Bendrą pacientų priežiūrą turėtų sudaryti: rūkymo atsisakymo rekomendacijos, dantų priežiūra, svorio, gretutinių ligų kontrolė ir vakcinacija.
12. Svarbu pacientą informuoti apie jo ligą, ligos baigtis (įskaitant gretutines ligas), gydymo galimybes. Švietimo programos, skirtos pacientų skausmui, negaliai įveikti, išlikti darbingeriems ir dalyvauti socialiniame gyvenime, gali būti naudojamos kaip papildomos priemonės.

RF – reumatoidinis faktorius; Anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą; LMV – ligą modifikuojantys vaistai; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C-reaktyvusis baltymas; GSK – gliukokortikosteroidai; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Adaptuota iš (1, 90)

Rekomendacijose pirmiausia pabrėžiama, kad pacientas, kuriam yra ankstyvas artritas, turi būti iš karto siunčiamas specialisto reumatologo konsultacijai ir konsultuotas per 6 savaites nuo simptomų pradžios (1, 90). Atlikti tyrimai parodė, kad pacientai, kurie buvo konsultuoti reumatologo per 3 mėnesius nuo artrito pradžios, lengviau pasiekė ligos remisiją ir, nutraukus gydymą, remisija išliko ≥ 1 metus, jiems buvo mažesnė radiologinė progresija ligos eigoje (91), rečiau reikėjo ortopedinių intervencijų (92), palyginti su tais, kurie reumatologo konsultacijos kreipėsi vėliau (93). Antra, atkreipiamas dėmesys į laboratorinių tyrimų svarbą reumatinių ligų diagnostikai. 2007 metų EULAR ankstyvo artrito priežiūros rekomendacijose buvo rekomenduojama atlikti šiuos tyrimus: bendrą kraujo, šlapimo, aminotransferazių aktyvumo tyrimus, ANA, priklausomai nuo ligos klinikos – šlapimo rūgšties tyrimą, tyrimus dėl Laimo boreliozės, parvovirusinės infekcijos, šlaplės arba gimdos kaklelio tepinėlio mikrobiologinį ištyrimą, tyrimus dėl hepatito B ir C virusų. O rengiant 2016 metų rekomendacijas buvo geriau įvertinta RF ir anti-CCP

diagnostinė vertė (93), taip pat į šias rekomendacijas nebuvo įtraukta ENG, CRB, ANA ir kitų laboratorinių rodiklių, nes, kaip minėta, nuspręsta, kad jie nėra svarbūs uždegiminių artritų, išskyrus RA, diferencinei diagnostikai (1, 93). Plačiau apie tyrimų reikšmę ankstyvo artrito diagnostikai rašoma 2.5 skyriuje.

2007 metų rekomendacijose kaip pagalbinės priemonės artritui patvirtinti ir diferencinei diagnostikai rekomenduojama atlikti tiek UG, tiek branduolių magnetinio rezonanso (BMR) tyrimus (90), 2016 metais atnaujinus rekomendacijas, BMR kaip rekomenduojamo atlikti tyrimo neliko, nes yra nemažai studijų, kuriose teigiama, kad UG vertinant uždegiminį procesą sąnaryje jautrumu prilygsta BMR tyrimui (1, 94). Platesnė informacija apie UG ir BMR reikšmę AA pateikiama 2.6.1 ir 2.6.2 skyriuose.

Ankstyvo artrito priežiūros gairėse tais atvejais, kai įtariama, kad artritas gali progresuoti į erozinį artritą, gydymą LMV rekomenduojama pradėti kuo anksčiau (rekomendacijose neišskiriamas RA – rekomendacija apima visus galimus erozinius artritus (tiek PsA, tiek periferinį AS)) (73, 90). 2016 metų rekomendacijose pabrėžiama, kad gydymą reikia pradėti per 3 mėnesius nuo simptomų pradžios (1), atsižvelgus į „galimybių lango“ gydymo strategiją (3). Atlikta daugybė tyrimų, kurie patvirtina ankstyvo gydymo naudą, nustatyta, kad, pradėjus gydymą LMV per 3 mėnesius nuo simptomų pradžios, greičiau pasiekama ligos remisija, būna geresnis atsakas į gydymą, geresni sveikatos vertinimo klausimyno (SVK, angl. *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)) balai, stabdoma radiologinė progresija (95–97). Abiejose rekomendacijose pirmiausia pasirenkamas vaistas, jei nėra kontraindikacijų jam skirti, išlieka metotreksatas (1, 90). Įrodyta, kad jis yra efektyvus tiek skiriant jį vieną (monoterapija), tiek galima skirti kartu su gliukokortikosteroidais (GSK), kitais sintetiniais LMV (sLMV) ar biologiniais LMV (bLMV) (98, 99).

Abiejose rekomendacijose gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) rekomenduoja skirti mažiausiomis efektyviomis dozėmis ir kuo trumpiau (1, 90). Gydymą GSK rekomenduojama taip pat skirti mažiausiomis efektyviomis dozėmis ir ne ilgiau nei 6 mėnesius. 2016 metų rekomendacijose buvo pabrėžtas kumuliacinis ilgalaikio GSK vartojimo šalutinis poveikis: svorio didėjimas, hipertenzija, katarakta, osteoporozė, komplikotos infekcijos, kardiovaskuliniai įvykiai, padidėjęs mirtingumas (93, 100, 101). Taip pat pabrėžiama intrasąnariinių gliukokortikosteroidų injekcijų nauda vietiniam uždegimui slopinti ankstyvo artrito metu kaip gydymo metodas, kuris gali sumažinti ligos aktyvumą net iki 24 mėnesių (90). Pagrindinis tikslas gydant ankstyvą artritą LMV yra ligos remisija. Tai atvejais, kai remisijos pasiekti neįmanoma, gydymo tikslas yra mažas ligos aktyvumas (1,

90), tačiau rekomendacijose nėra tiksliai nurodyta, koks ligos aktyvumo vertinimo kriterijus turi būti taikomas. Siekiant remisijos yra labai svarbus tinkamas pacientų stebėjimas, pradžioje rekomenduojama pacientus stebėti kas 1–3 mėnesius, o pasiekus gydymo tikslus – kas 6–12 mėnesių. Kiti svarbūs ankstyvo artrito gydymo veiksniai yra nefarmakologinis gydymas (dinaminiai pratimai, užimtumo terapija), rizikos veiksnių korekcija (metimas rūkyti, svorio korekcija, dantų higiena, vakcinacija) bei paciento edukacija apie ligą, galimas ligos baigtis, gydymo eigą ir galimybes (1, 90).

2.2.2. Ankstyvo artrito klinika

Vienas iš svarbiausių veiksnių tinkamai gydant ankstyvą artritą – kuo greičiau pacientą siųsti reumatologo konsultacijai, kad būtų galima skirti gydymą per 3 mėnesius nuo simptomų pradžios. Labai dažnai ankstyvu artritu sergantys pacientai reumatologų yra konsultuojami praėjus daugiau nei 3 mėnesiams nuo simptomų pradžios. Nustatytos trys pagrindinės pavėluotos konsultacijos priežastys: pacientas delsia kreiptis į šeimos gydytoją; šeimos gydytojas užtrunka, kol atlieka tyrimus, ir nusprendžia, kad pacientas turi būti siunčiamas reumatologo konsultacijai; reumatologo konsultacijos laukimas, kai pacientas tinkamai siunčiamas specializuotai reumatologo konsultacijai (pvz., ankstyvo artrito klinikoje) (102). Tyrimai parodė, kad pacientai, kurie delsia kreiptis į šeimos gydytojus dėl artrito, paprastai turi mažesnius ligos aktyvumo indekso vertinant 28 sąnarius (angl. *Disease Activity Score* (DAS 28)) balus, juos vargina mažesnis nuovargis (91), tam taip pat turi įtakos ir socioekonominė situacija. Tyrimų nustatyta, kad pacientai, kurie yra žemesnio socioekonominio statuso, ilgiau delsia kreiptis į šeimos gydytoją, vėliau pradeda gydymą LMV (103, 104). Olandų mokslininkų atliktas tyrimas parodė, kad tik 31 % pacientų yra konsultuojami reumatologo per 12 savaičių nuo simptomų pradžios ir viena iš pagrindinių pavėluotos reumatologo konsultacijos priežasčių buvo tai, kad pacientai per ilgai būdavo tiriami ir gydomi šeimos gydytojų (91). Taip pat buvo pažymėta, kad šeimos gydytojams blogiau identifikuoti smulkiųjų sąnarių artritą, todėl jie dažniau taiko metodą – „palaukime ir pažiūrėkime kas bus“ (105). Australijos ankstyvo artrito klinikose atliktame tyrime buvo nustatyta, kad šeimos gydytojai vėliau siųsdavo reumatologui pacientus, kurių DAS 28 balai buvo mažesni, turėjo didesnes ENG reikšmes ir daugiau skausmingų sąnarių (pastarieji du buvo labai netikėti), panašu, kad šie simptomai skatino šeimos gydytojus ieškoti kitų galimų ligų (102). Prahos ir Berlyno reumatologijos centruose pacientai po šeimos gydytojo siuntimo reumatologo konsultuojami vidutiniškai po 10 savaičių (106), Australijoje po 8,4 savaičių (102), geriausi

rezultatai buvo Stokholme – 2 savaitės (106). Įvertinus dešimt Europos gydymo centrų, nustatyta, kad patekimo pas reumatologą mediana nuo simptomų pradžios buvo 24 [16–38] savaitės. O per 12 savaitių konsultuotų pacientų procentas svyravo nuo 8 iki 42 % (106). Laiko tarpas, per kurį pacientas patenka pas reumatologą nuo tada, kai jį siunčia šeimos gydytojas, skirtingose šalyse labai skiriasi (107). Tam, kad pacientai greičiau pakliūtų pas reumatologus ir būtų optimaliai sutrumpintas adekvataus gydymo paskyrimo laikas, pradėtos steigti ankstyvo artrito klinikos. Pirmosios atsirado dar 1980 metais Jungtinėje Karalystėje (108). Pradžioje šios klinikos buvo skirtos identifikuoti pacientus, kuriems įtariamas ankstyvas RA, ir pacientus, kuriems yra ankstyvas artritas, turintis didelę riziką tapti RA (109). Taip pat buvo pradėta šeimos gydytojų edukacija, kaip geriau atpažinti artritą, šeimos gydytojai buvo skatinami siųsti pacientus reumatologui ne tik patvirtinus, bet ir įtariant artritą (68).

Visą ankstyvo artrito gydymo procesą galima suskirstyti ir į tam tikrus etapus: ankstyvas siuntimas reumatologo konsultacijai, ankstyva diagnozė, ankstyva ligos prognozė, ankstyvas gydymas ir ankstyvas ligos baigčių vertinimas. Atlikta ankstyvo artrito klinikų duomenų metaanalizė parodė, kad šių klinikų struktūra ir siūlomos paslaugos labai varijuoja priklausomai nuo sveikatos apsaugos sistemos turimų išteklių ir organizacijos. Taip pat kiekvienas ankstyvo artrito klinikos centras turi kiek skirtingą ankstyvo artrito gydymo metodiką, tačiau visų jų tikslas yra ankstyvo artrito identifikavimas ir ankstyva intervencija. Jungtinėje Karalystėje ankstyvo artrito centrus sudaro komanda, susidedanti iš reumatologo, reumatologijos rezidento, specializuotos reumatologijos slaugytojos, fizioterapeuto ir užimtumo terapeuto (107). Kiti centrai orientuoti į dienos priežiūros programas, kurių tikslas – išsamiai ištirti pacientą bei šviesti apie ligą. Šias paslaugas teikia komanda, kuri susideda iš jaunesniojo gydytojo reumatologo, fizioterapeuto, socialinio darbuotojo, užimtumo terapeuto ir koordinuojančios slaugytojos. Vėliau viską apibendrina ir sprendimą dėl artrito prognozės ir gydymo taktikos priima vyresnysis gydytojas reumatologas (110).

Tyrimai parodė, kad ankstyvo artrito klinikų įsteigimas sutrumpina pacientų patekimo pas reumatologą laiką, be to, jiems anksčiau paskiriamas gydymas (68, 107). Ankstyvo artrito klinikos ne tik pagerina uždegiminio artrito baigtis, pacientai dažniau ir greičiau pasiekia ligos remisiją, bet yra ekonomiškai naudingos ir sumažina artritu sergančių asmenų priežiūros ir gydymo išlaidas (68, 102, 107). Tyrimas, atliktas Jungtinės Karalystės ankstyvo artrito klinikose, parodė, kad 83 % vienus metus gydytų pacientų nepajuto ligos įtakos jų darbui ir tik 2 % pacientų privalėjo dėl ligos trumpai

nedirbti (68). Šie duomenys buvo palyginti su bendra Jungtinės Karalystės artritu sergančių asmenų populiacija, kur tik 45 % artritu sergančių pacientų galėjo tęsti darbą (111). Kitas ekonomiškai svarbus aspektas buvo tas, kad labai sumažėjo gydymo biologiniais LMV poreikis (nuo 26 % iki 5,6 %) (68).

2.3. Ankstyvo artrito baigtys

Panašią ligos pradžią ir klinikinį vaizdą turinčių pacientų artritų baigtys gali būti labai skirtingos. Minėta, kad ankstyvu artritu sergantis pacientas gali savaime arba po paskirto gydymo pasveikti, liga gali progresuoti į persistuojantį uždegiminį neerozinį artritą (SRV, SJS ir kt.) ar uždegiminį erozinį artritą (RA, PsA ir kt.). Šiame skyriuje trumpai aptarsime patologijas, kurių vienas iš pirmųjų ligos simptomų yra ar gali būti uždegiminis artritas, ir dėl to jos yra svarbios AA diferencinėje diagnostikoje.

Ankstyvo artrito baigtis – pacientas pasveiko. Kaip minėta, iki 60 % AA pacientų ligos eigoje visiškai pasveiksta (1, 9, 11, 76, 112). Tačiau iki šiol nėra bendro sutarimo, kada ir kokias sąlygas įvykdžius yra laikoma, kad pacientai, kuriems buvo diagnozuotas AA, pasveiko. Vertinant artrito baigtis, svarbūs klinikiniai duomenys (skausmingų, sutinusių sąnarių skaičius), laboratoriniai žymenys (uždegiminiai rodikliai CRB, ENG), imunologiniai žymenys) (113–115), kiti ligos aktyvumo rodikliai (DAS 28) (116) ir paciento pasveikimo atveju konstatuojama, kad šie rodikliai neviršija normos. UG tyrimu taip pat gali būti patvirtinta AA remisija, jei yra minimalių pakitimų vertinant sinoviją (≤ 2 suminiai sinovito balai) ir neregistruojama kraujotaka atliekant galios doplerio tyrimą (117, 118). Svarbu pabrėžti, kad daugelyje iki šiol atliktų AA tyrimų trūksta metodikos duomenų, kurie įvardytų, kuo remdamiesi autoriai nusprendė, kad AA pacientai pasveiko (6, 119). Tyrimuose, kuriuose įvardijama pasveikimo trukmė (t. y. kiek laiko turi nebūti nė vieno sutinusio sąnario), ji varijuoja nuo 3 mėnesių iki 2 metų (115, 120–122). Taip pat pagal vienus tyrimus pasveikusiais pacientais laikomi tie asmenys, kurie nevartoja GKS ir LMV (120), o remiantis kitais tyrimais leidžiamas GKS vartojimas (121) arba akcentuojama tik tai, kad pacientai bent vienus metus nebevartojo LMV (122).

Reumatoidinis artritas. Tai yra dažna autoimuninė liga, kuria serga 0,5–1 % populiacijos (123–125). Klasikinis RA klinikinis vaizdas – lėtinis ir nuolatinis simetrinis poliartritas, dažniausiai pažeidžiantis plaštakų ir pėdų sąnarius. Tipiniam sąnarių pažeidimui būdingi požymiai: skausmas, tinimas ir stingimas. Nepaisant to, ankstyvo RA metu artrito simptomai gali būti labai įvairūs sąnarių pažeidimo atžvilgiu (ankstyviausiose ligos stadijose dažnai

būna monoartritas ar oligoartritas), ir nėra nė vieno klinikinio simptomo, kuris būtų išskirtinai būdingas RA (126). Šiuo metu RA diagnostikai taikomi 2010 metų Amerikos reumatologų kolegijos (angl. *American College of Rheumatology*, (ACR)) ir EULAR klasifikaciniai kriterijai, kuri naudojami 2000 pacientų, kuriems buvo ankstyvas artritas (nediferencijuotas artritas ir RA), duomenis. Šių kriterijų tikslas – identifikuoti pacientus, sergančius ankstyvu artritu, dar iki atsirandant struktūriniam sąnarių pažeidimui (12). Ligai klasifikuoti taikoma kriterijų balų sistema ir tam, kad pacientui būtų diagnozuotas RA, reikia surinkti bent 6 balus. Balai skiriami vertinant pažeistų sąnarių skaičių ir dydį (smulkūs ar stambūs sąnariai), RF ir anti-CCP tyrimų koncentraciją (nepadidėjusi, padidėjusi ≤ 3 kartus viršutinės normos ribos ar padidėjusi > 3 kartus viršutinės normos ribos), uždegiminius rodiklius (ENG ir CRB reikšmes), simptomų trukmę (ar < 6 ar ≥ 6 savaitių). Šie kriterijai didelį svorį skiria specifiniams antikūnams (RF ir anti-CCP) diagnozuojant RA. Pacientams, kuriems nustatoma daugiau nei tris kartus nuo viršutinės normos ribos padidėjusi bent vieno iš šių antikūnų koncentracija, skiriami 3 balai, o tiems, kuriems antikūnų koncentracija padidėja ≤ 3 kartus nuo viršutinės normos ribos, skiriami 2 balai (12). Svarbu pabrėžti, kad 15–45 % RA sergančių asmenų neaptinkama nei RF, nei anti-CCP (seronegatyvus RA) (69, 127). Dėl šios priežasties 2010 metų kriterijai yra kur kas mažiau jautrūs seronegatyviems pacientams, tyrimai rodo, kad anti-CCP ir RF neigiamiems pacientams ankstyvoje ligos stadijoje kriterijų jautrumas sumažėja net iki 75 % (16, 128, 129). Nepaisant to, kad 2010 metų kriterijai yra didesnio jautrumo taikant juos asmenims, kurie serga ankstyvu ir ne tokiu agresyviu artritu, tačiau remiantis jais taip pat gali būti klaidingai teigiamai diagnozuotas uždegiminis artritas. Tai lėmė, kad, norint įvykdyti 2010 metų RA klasifikacinius kriterijus, pacientas, kuriam nerasta anti-CCP ir kurio artrito trukmė < 6 savaitių, privalo turėti daugiau nei 10 pažeistų sąnarių, o pacientui, kuriam rasta anti-CCP, užtenka vieno sutinusio smulkaus sąnario (127). Todėl išlieka naujų žymenų, kurie padėtų iš AA sergančių pacientų anksčiau identifikuoti ankstyvu RA sergančius pacientus, padidintų RA klasifikacinių kriterijų jautrumą ir specifiškumą, ypač juos taikant seronegatyvių pacientų grupėms, poreikis.

Uždegiminės spondiloartropatijos. Uždegiminės spondiloartropatijos (SpA) yra ligų grupė, kuriai būdinga bendri klinikiniai ir genetiniai bruožai. Šie bruožai apima ašinio skeleto pažeidimą (kryžmeninius klubo sąnarius ir stuburą), periferinį artritą, entezitą, daktilitą, ūminį priekinį uveitą, taip pat siejami su psoriaze, uždegimine žarnų liga ir ŽLA-B27 nustatymu (130–132)). Priklausomai nuo klinikinės išraiškos SpA skirstomos į ašines SpA (kurių

metu vyrauja stuburo ir (arba) kryžmeninių klubo sąnarių pažeidimas) ar periferines SpA (periferinis artritas, entezitas ir (arba) daktilitas) (133, 134). Ašinės SpA pasižymi lėtinio uždegiminiu nugaros skausmu ir skirstomos į dvi grupes – AS, kurioms būdingi radiologiniai pakitimai kryžmeniniuose klubų sąnariuose, ir neradiografinės ašinės SpA, joms būdinga uždegimas kryžmeniniuose klubų sąnariuose, aptinkamas atlikus BMR tyrimą, arba yra nustatomas ŽLA-27 ir SpA būdingų bruožų derinys (135).

2009 metais Tarptautinė spondiloartrito vertinimo draugija (angl. *Assesment of Spondylo arthritis International Society* (ASAS)), sukūrusi ašinių SpA klasifikacinius kriterijus, pirmą kartą paminėjo ašinių SpA terminą (133, 134). Tai yra pirmi klasifikaciniai kriterijai, į kuriuos buvo įtrauktas BMR tyrimas (136). Klasifikaciniuose kriterijuose ašinėms SpA diagnozuoti vertinami rodikliai: amžius ligos pradžioje <45 metai, aktyvus sakroileitas matomas BMR tyrime arba sakroileitas rentgenogramose, uždegimiam nugaros skausmui būdingi simptomai, artritas, entezitas (kulno srityje), uveitas, daktilitas, psoriazė, Krono liga / kolitas, geras klinikinis atsakas į gydymą NVNU, šeimtinė SpA anamnezė, teigiamas ŽLA-B27, padidėjusi CRB koncentracija (133). Periferinių SpA klasifikaciniuose kriterijuose akcentuojama, ar yra artritas ir (arba) entezitas ir (arba) daktilitas, kurie sukelia kitus išvardytus simptomus, papildomai atkreipiant dėmesį, ar yra nustatyta infekcija (134). Taikant šiuos kriterijus (ašinėms ir periferinėms SpA), teigiama numatomoji vertė (angl. *positive predictive value* (PPV)) ašinės SpA padidėjo iki 93,3 % (137). Atlikus metaanalizę nustatyta, kad ASAS ašinės SpA klasifikacinių kriterijų jautrumas buvo 82 %, o specifiškumas 87 % (138). ASAS parengti periferinės spondiloartropatijos kriterijai parodė 77,8 % jautrumą ir 82,9 % specifiškumą. Taikant kartu ASAS kriterijus ašinei ir periferinei SpA, nustatytas 79,5 % jautrumas ir 83,3 % specifiškumas (15).

Ankilozinis spondiloartritas. Apskaičiuota, kad AS paplitimas europiečių kilmės populiacijoje yra 0,5 %, o SpA paplitimas toje pačioje grupėje 1,5–2 % (139, 140). Kol kas nėra laboratorinių biocheminių ar imunologinių rodiklių, kurie būtų taikomi AS diagnostikai. Taip pat sisteminį uždegimą rodantys tyrimai (CRB ir ENG) dažnai atitinka normą (141), tačiau šiai patologijai būdingas genetinis tyrimas ŽLA-B27, kuris turi stiprų ryšį su tikimybe sirgti ir nustatytas ryšys su tam tikrais šio alelio potipiais ir AS paplitimu (132). Beveik 70 % SpA pacientų ir beveik 90 % AS pacientų yra aptinkamas ŽLA-B27 (142, 143). Atliekami tyrimai, ieškant naujų laboratorinių žymenų (tiriama MMP-3, MMP-8, MMP-9, kremzlės oligomerinis matricos proteinas, nikotino oksido metabolitai ir kt.), bei

atliekami plataus masto genomo asociacijos su liga tyrimai, kurie padėtų anksčiau diagnozuoti SpA (39, 144).

AS diagnostikai taikant 1984 metų modifikuotus Niujorko kriterijus, pacientui turi būti nustatyti radiologiniai pokyčiai kryžmeniniuose klubo sąnariuose (145). Be radiologinių pokyčių, šiais kriterijais taip pat vertinama, ar asmuo nurodo simptomus, būdingus uždegiminiam nugaros skausmui (apatinės nugaros dalies skausmas, trunkantis >3 mėnesius ir pagerėjantis pasimankštinus, tačiau blogėjantis ramybės būsenoje), sumažėjusi juosmeninės stuburo dalies judesių amplitudė sagitalinėje ir frontalinėje plokštumose, sumažėjusi krūtinės ląstos judesių amplitudė (vertinant pagal amžių ir lytį) (145). Nors liga dažnai prasideda stambiuųjų sąnarių artritu, į modifikuotus Niujorko kriterijus šis klinikinis rodiklis nėra įtrauktas. Šių kriterijų jautrumas yra 95 %, o specifiskumas 85 % diagnozuojant AS (145).

Psoriazinis artritas. PsA paplitimas yra 2–4 % suaugusių asmenų (146), 20–30 % pacientų, kuriems diagnozuota psoriazė, vėliau suserga PsA (147). PsA gali pažeisti tiek periferinius, tiek ašinius sąnarius, sausgysles, odą, nagus. PsA taip pat siejamas su osteoporoze, uvevitu, žarnų uždegiminėmis ligomis, kardiovaskulinių ligų išsivystymu (148, 149). PsA diagnozuojamas remiantis psoriazinio artrito klasifikaciniais kriterijais (angl. *CIASsification for Psoriatic Arthritis* (CASPAR)) (13). Kriterijai apima klinikinius ir radiografinius PsA požymius. Tam, kad remiantis CASPAR klasifikaciniais kriterijais pacientui būtų diagnozuotas PsA, jam turi būti uždegiminis sąnarių, stuburo arba sausgyslių pažeidimas, taip pat jis turi surinkti ≥ 3 balus, kai yra vertinami šie rodikliai: 1) psoriazė (matoma šiuo metu ar anksčiau buvęs psoriazinis bėrimas arba diagnozuota šeimos nariams); 2) psoriazinis nagų pažeidimas; 3) neigiamas RF; 4) daktilitas šiuo metu arba anksčiau reumatologo patvirtintas; 5) plaštakų ir pėdų radiologiniais tyrimais patvirtintas jukstaartikulinio kaulo formavimasis (13). Šių kriterijų jautrumas ir specifiskumas pacientų kohortoje, kurios tyrimais remiantis jie buvo sukurti, yra atitinkamai 91,4 % ir 98,7 % (13). Šie kriterijai taip pat buvo validizuoti ankstyvo PsA pacientų kohortose (17, 150). Vienas iš ankstyvo PsA tyrimų parodė CASPAR kriterijų 87,4 % jautrumą ir 99,1 % specifiskumą ankstyvo PsA diagnostikai (į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurių artrito trukmė buvo <2 metai, ligos trukmės mediana 8 (5–14) mėnesiai) (17). Kitoje studijoje tirti pacientai, kurių ligos trukmė buvo <50,9 savaitės (vidutinė ligos trukmė $15,8 \pm 14,3$ savaitės), tyrimo metu nustatytas kriterijų jautrumas buvo mažesnis (77,3 %), kriterijų specifiskumas šiame tyrime nebuvo vertintas (151). Diagnozuoti PsA problemiška, nes ši liga neturi savo diagnostinių laboratorinių žymenų, kurie palengvintų ankstyvą diagnostiką,

padėtų šeimos gydytojams greičiau ankstyvu PsA sergančius asmenis siųsti reumatologo konsultacijai (70). Remiantis atliktu tyrimu nustatyta, kad ŽLA aleliai B08, B27 ir B38 yra rizikos veiksniai sirgti PsA, o ŽLA-C06 alelis yra „apsaugantis“ nuo ligos (152). ŽLA-B27 alelis buvo asocijuojamas su ankstyva PsA pradžia asmenims, kuriems diagnozuota psoriazė (153). ŽLA-B27:05:02 yra siejamas su padidėjusia entezito, daktilito ir abipusio sakroileito rizika (154). Šiuo metu atliekami įvairūs tyrimai nustatyti biožymenis, kurie padėtų identifikuoti, kurie psoriaze sergantys asmenys vėliau susirgs PsA (155).

Reaktyvusis artritas. Šis artritas priskiriamas SpA ligų grupei (156). Tai yra viena iš ūminio uždegiminio artrito formų, kuriai būdinga uždegiminis nugaros skausmas, oligoartritas bei nesąnariniai simptomai, susiję su artritą sukėlusia infekcija (dažniausiai virškinamojo trakto ar urogenitalinės sistemos bakterijų sukeltos infekcijos požymiai) (157, 158). Labai dažnai tuo metu, kai prasideda artritas, patogeno nebeaptinkama, nes sąnarių tinimas prasideda praėjus 1–6 savaitėms po to, kai sukėlėjas jau pašalintas imuninės sistemos (159). Tam tikros reaktyviojo artrito formos yra vadinamos Reiterio sindromu, kuriam būdinga triada: stambių sąnarių uždegiminis artritas, akių uždegimas (dažniausiai konjunktyvitas arba uveitas), vyrams nustatomas uretritas, moterims – cervicitas (160). Reaktyviuoju artritu dažniausiai serga 20–40 amžiaus individai, dažnis 1–30 atvejų 100 000 gyventojų, priklauso nuo vietovės ir yra susijęs su ŽLA-B27 aleliu (157). Nustatyta, kad ŽLA-B27 nėra susijęs su artrito pradžia, jis siejamas su ūminio uždegiminio artrito perėjimu į lėtinę formą (161). Reaktyvusis artritas diagnozuojamas remiantis ACR pateiktomis gairėmis (162). Reaktyviojo artrito diagnostiniai kriterijai susideda iš didžiųjų (turi būti patvirtinti abu) ir mažųjų (turi būti patvirtintas bent vienas). Didžiaisiais kriterijais vertinama: 1) artritas, kuris turi atitikti bent 2 iš 3 požymių (asimetrinis ir (arba) monooligoartritas ir (arba) apatinių galūnių artritas); 2) prieš tai buvusi infekcija ir bent vienas iš dviejų kitų požymių (diarėja, uretritas). Mažiesiems kriterijams priskiriama laboratoriniais tyrimais pagrįstas esamos arba persirgtos infekcijos patvirtinimas (157, 162). Remiantis atliktu tyrimu nustatyta, kad kriterijų jautrumas 84 %, specifiskumas 98 % (162). Reaktyvųjų atritą dažniausiai sukelia gramneigiamos intraląstelinės aerobinės bakterijos, kurių kapsulėje yra lipopolisacharido (LPS) (163). Dažniausi reaktyviojo atrito sukėlėjai: 1) virškinamojo trakto (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylocater jejuni*); 2) urogenitalinės (*Chlamydia trachomatis*, *Neissia gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureoplasma urealyticum*); 3) rečiau pasitaikančios infekcijos (*Clostridium difficile*, *Campylobacter lari*, *Chlamydia psitaci*, *Chlamydia*

pneumoniae) (157). Dauguma reaktyviuotu artritu sergančių pacientų pasveiksta per 6–12 mėnesių nuo ligos pradžios; 25–50 % pacientų pasikartoja artrito epizodų, tada reikia pakartotinio gydymo kurso, ir apie 25 % pacientų liga progresuoja į AS, PsA, kitas lėtines SpA ar uždegiminę žarnų ligą (156, 164).

Sisteminės jungiamojo audinio ligos. Jungiamojo audinio ligos (kolagenozės) yra autoimuninės ligos, kurioms būdinga imuninės sistemos reguliacijos sutrikimas, lėtinis sisteminis uždegimas, kas lemia daugybę įvairaus sunkumo klinikinių požymių, tarp kurių yra ir artritas (165, 166). Šioms ligoms priskiriama SRV, SjS, mišri jungiamojo audinio liga, nediferencijuota jungiamojo audinio liga, sisteminė sklerozė (SS), miopatijos (166, 167). SRV ir SjS yra vienos iš dažniausių kolagenozių po RA (167).

Sisteminė raudonoji vilkligė. 90 % SRV sergančių pacientų pačioje ligos pradžioje būna sąnarių pažeidimas, kuris varijuoja nuo artralgijos iki artrito (18). 2012 metų sisteminės vilkligės tarptautinio bendradarbiavimo klinikos (angl. *Systemic Lupus International Collaboration Clinics* (SLICC)) parengė SRV kriterijus, tarp kurių vienas iš vertinamų klinikinių rodiklių buvo artritas (dviejų ar daugiau sąnarių sinovitas) (14). 2019 metais EULAR/ACR parengė naujus SRV klasifikacinius kriterijus. SRV diagnozei patvirtinti reikia surinkti ≥ 10 balų, esant artritui skiriami 6 balai (18). 2019 metų kriterijuose pabrėžiama randamų antikūnų prieš branduolio antigenus svarba – SRV įtariama ir kiti kriterijai vertinami tik kai randama ANA. Kiti trys imunologiniai žymenys (antifosfolipidiniai antikūnai, komplemento baltymai ir kiti SRV specifiniai antikūnai) ir septyni klinikiniai rodikliai (konstituciniai, hematologiniai, neuropsichiatriniai, gleivinių ir odos, seroziniai, raumenų ir skeleto, inkstų) yra taikomi kaip kriterijai, kurie prideda papildomo „svorio“ SRV diagnostikoje (18). 2019 metų kriterijai sustiprino serologinių žymenų svarbą SRV diagnostikoje bei turi didesnę jautrumą (96,1 %) ir specifiškumą (93,4 %), palyginti su SLICC- 2012 ir ACR-1997 kriterijais (18).

SRV yra liga, kurios metu gali būti nustatomi įvairūs antikūnai ir imuniniai kompleksai (168). Sisteminė literatūros analizė parodė, kad 97,8 % SRV pacientų arba randama ANA, arba kažkada anksčiau buvo rasta ANA antikūnų (169). Ir nors ANA nustatomi sergant ne tik SRV, tačiau šis žymuo gali būti naudojamas kaip atrankinis, klasifikacinis, diagnostinis ar prognostinis (170, 171). 2007 metais EULAR parengtose ankstyvo artrito priežiūros rekomendacijose buvo siūloma atlikti šį tyrimą visiems asmenims, kuriems buvo ankstyvas artritas (90). 2016 metų EULAR ankstyvo artrito priežiūros rekomendacijose ANA žymuo nebuvo įtrauktas, nes, išanalizavus

literatūros duomenis, nepavyko rasti tyrimų, įrodančių šio rodiklio svarbą kitų uždegiminių artritų diferencinei diagnostikai, išskyrus RA (1, 93).

Pirminis Sjogreno sindromas. SJS metu apie dviem trečdaliams pacientų būna poliartritas (172). Nors artritas yra dažnas ligos klinikinis požymis (tiek ligos pradžioje, tiek vėlesnėse jos stadijose), jis nėra įtrauktas į 2016 metų ACR/EULAR pirminio Sjogreno sindromo klasifikacinius kriterijus (173). Šiais kriterijais vertinama: labialinis sialoadenitas, teigiami anti-SSA/Ro antikūnai, akių dažymo mėginio balas ≥ 5 (arba van Bijsterveld balas ≥ 4) bent vienoje akyje, Širmerio testas ≤ 5 mm/5 minutes, nestimuluota sialometrija $\leq 0,1$ ml. Šių kriterijų jautrumas 96 % (95 % PI 92–98 %), specifiškumas 95 % (95 % PI 92–97 %) (173).

Mišri jungiamojo audinio liga. Jai būdinga persidengiantys SS, SRV, polimiozito / dermatomiozito klinikiniai ir laboratoriniai požymiai (174). Šiai ligai būdinga Reino sindromas, sutinusios plaštakos, artritas, artralgijos, stemplės funkcijos sutrikimai, padidėjęs antikūnų titras prieš ribonukleoproteinus (angl. *antinuclear ribonucleoprotein* (anti-RNP)) ir tai, kad nėra plaučių ar inkstų pažeidimo (174). Literatūros duomenimis, artritas būna 49,7–89,6 % pacientų (175). Ligai diagnozuoti buvo sukurti keturi klasifikaciniai ir diagnostikos kriterijai (Sharp, Alarcón-Segovia, Kasukawa ir Kahn). Paskutiniai kriterijai buvo publikuoti 1991 metais. Šiuos kriterijus sudaro dvi rodiklių grupės: 1) serologija – teigiamas anti-RNP; 2) Reino sindromas (privalomas), sinovitas, miozitas, sutinusios plaštakos (angl. *puffy hands*) (176).

Nediferencijuota sisteminė jungiamojo audinio liga. Ji diagnozuojama asmenims, kuriems būna sisteminėms jungiamojo audinio ligoms būdingi klinikiniai simptomai bei būdingi laboratoriniai rodikliai, tačiau paciento būklė neatitinka šių ligų klasifikacinių kriterijų. Šiems pacientams dažnai nustatomi teigiami ANA, tačiau neaptinkama specifinių antikūnų, iš klinikinių simptomų jiems dažnai būna artritas / artralgijos, nespecifinis bėrimas, sausumo sindromas (177). Apie trečdaliui pacientų per porą metų patikslinama reumatinė patologija, todėl šie pacientai turi būti nuolat prižiūrimi reumatologų (177, 178).

Polimiozitas / dermatomiozitas. Idiopatinės uždegiminės miopatijos yra heterogeninė ligų grupė, kuriai pirmiausia būdingas kaulų raumenų pažeidimas bei kiti neraumeniniai simptomai: intersticinė plaučių liga, artritas, piktybinės ligos. Polimiozitas, miozitas ir inkluzinių kūnelių miozitas yra pagrindiniai idiopatinėms uždegiminių miopatijų potipiai. 2017 metais ACR/EULAR paskelbė naujų uždegiminių miopatijų klasifikacinius kriterijus (179). Šie kriterijai parodė 93 % jautrumą ir 88 % specifiškumą bei 91 %

klasifikavimo tikslumą (180). Šiais kriterijais vertinama: paciento amžius ligos pradžioje, raumenų silpnumas, odos pažeidimo pobūdis, kiti klinikiniai simptomai, laboratoriniai tyrimai, raumens biopsijos rezultatai (179). Artritas nėra įtrauktas į klasifikacinius kriterijus, tačiau nustatyta, kad artrito buvimas yra susijęs su anti-Jo-1 ir anti-SRP antikūnais (181).

Sistemine sklerozė. SS ligos pradžia gali būti labai įvairi, daliai pacientų klinikiniai ankstyvi požymiai yra pabrinkę ar sutinę plaštakų pirštai, raumenų ir skeleto sistemos uždegimas, bendras nuovargis (182). Kitiems pacientams liga iš karto gali reikštis fibrozės sukeltu organų ir organų sistemų pažeidimu (183, 184). Šiuo metu ligai diagnozuoti taikomi 2013 metų SS klasifikaciniai kriterijai. Kriterijais vertinama: plaštakų odos pažeidimas (sustorėjimas, pabrinkimas, sklerodaktilija), opelės ar susidarę randai plaštakų pirštų galiukuose, teleangiaktazės, pakitę nago guolio kapiliarai, plautinė hipertenzija ar intersticinė plaučių liga, Reino sindromas, su SS susiję antikūnai (anticentromeriniai (anti-CEMP), antitopoizomeraziniai (ATA)), anti-Sd 70, anti-RNR polimerazė III. Už kiekvieną simptomą ar laboratorinio tyrimo pakitimą skiriamas tam tikras balų skaičius. SS diagnozuoti reikia surinkti ≥ 9 balus. Šių kriterijų jautrumas 97 %, specifiškumas 88 % (185). Nors ligos dažna raiška artralgijos ir artritai, į klasifikacinius kriterijus artritas nėra įtrauktas.

Su imunoglobulinu G4 susijusi liga (IgG4 liga). IgG4 liga – neseniai nustatyta autoimuninė liga, kuriai būdingas IgG4 koncentracijos padidėjimas serume, uždegiminė audinių infiltracija sukelia storiforminę fibrozę, kuri gali lemti lėtinį audinių ir organų pažeidimą ir (arba) formuoti į tumorą panašius darinius (186, 187). Klinikinė ligos raiška varijuoja priklausomai nuo to, koks organas pažeistas, dažniausiai pažeistas organas padidėja (188). Apie 10 % IgG4 liga sergančių asmenų būna artritas (189). 2019 metais ACR/EULAR paskelbė IgG4 ligos klasifikacinius kriterijus. IgG4 ligai diagnozuoti reikia atitikti „įėjimo“ kriterijus (angl. *entry criteria*), turi nebūti atmetimo kriterijų, bei atitikti įtraukimo kriterijus (angl. *inclusion criteria*). Įtraukimo kriterijus sudaro klinikiniai, laboratoriniai ir imunohistocheminiai rodikliai, kuriems suteikiamas atitinkamas balas. IgG4 liga diagnozuojama tada, kai, remiantis kriterijais, surenkama ≥ 20 balų. Šie kriterijai parodė 97,8 % specifiškumą ir 82,0 % jautrumą (190).

Reumatinė polimialgija (RP) – plačiai paplitusi reumatinė uždegiminė liga, ja dažniausiai serga vyresnio amžiaus žmonės (dažniausiai nuo 50 metų, ligos dažnis didėja su amžiumi). Ligos paplitimas yra 12–60 atvejų 100 000 gyventojų, moterys serga dažniau nei vyrai (191). Tipinis klinikinis RP vaizdas – proksimalinių pečių ar dubens juostos raumenų grupių skausmas,

riboti, skausmingi judesiai. Pečiai pažeidžiami 95 % atvejų (191, 192). Uždegimas gali pažeisti periartikulinę struktūrą, o tai sukelia distalinių sąnarių artritą ir riešo kanalo sindromą (193, 194). Distalinių sąnarių artritas būna beveik pusei RP pacientų ir kartais gali imituoti RA (191). 2012 metais ACR/EULAR suformulavo reumatinės polimialgijos klasifikacinius kriterijus. Būtinai kriterijai yra amžius >50 metų, abipusis pečių skausmas, padidėjusi ENG arba CRP koncentracija. Kiti vertinami kriterijai: rytinis sąnarių sąstingis >45 minutės, klubų skausmas ir sumažėjusi judesių amplitudė, RF ir anti-CCP reikšmės atitinka normą, nėra sąnarių pažeidimo, viename peties sąnaryje būna subdeltoidinis bursitas ir (arba) bicepso tenosinovitas ir (arba) glenohumeralinis sinovitas ir bent viename klubo sąnaryje yra sinovitas ir (arba) trochanterinis bursitas, abiejuose pečiuose būna subdeltoidinis bursitas, bicepso tenosinovitas arba glenohumeralinis sinovitas. Naujuosiuose kriterijuose sąnariams vertinti taikomas ir ultragarsinis tyrimas. Šių kriterijų jautrumas 66 %, specifiskumas 81 % (195).

2.4. Sociodemografinių rodiklių reikšmė uždegiminių artritų diagnostikai

Lytis, amžius, kilmės vieta. Žinoma, kad uždegiminių artritų etiologijai ir paplitimui labai svarbūs lytis, amžius ir paciento kilmės vieta.

Be to, RA yra daug dažniau diagnozuojamas moterims (dažnis 2:1) (196). 2021 metais Norvegijoje atlikto tyrimo duomenimis, RA naujų ligos atvejų dažnio pikas pasiekiamas apie 70-uosius gyvenimo metus (196). Kitų tyrimų duomenimis, RA ligos amžiaus pikas yra apie 50 metus (127). Nustatyta, kad RA labiausiai paplitęs Šiaurės Amerikoje ir Vakarų Europoje, palyginti su Rytų Europa, Azija ir Afrika (197).

O ankilozinis spondiloartritas yra labiau paplitęs tarp vyrų (dažnis 2:1) (198), ir dažniausiai prasideda amžiaus trečioje dešimtyje, paprastai iki 45 metų (199, 200). Taip pat nustatyta, kad vyrų ir moterų klinikinė ligos raiška skirtinga. Vyrams dažniau pažeidžiamas ašinis skeletas, o moterims vyrauja periferinis artritas (201, 202). Uždegiminė SpA ir AS labiausiai paplitę Šiaurės Amerikoje ir Europoje (203, 204). Nustatyta, kad PsA yra vienodai paplitęs tarp lyčių ir ligos atvejų dažnis piką pasiekia 40–60 metų amžiaus grupėje (196). Metaanalizė parodė, kad PsA yra labiau paplitęs Šiaurės Europoje nei Pietų Europoje (205).

SRV daug dažniau diagnozuojama moterims (santykis 3:1) ir yra dažnesnė afroamerikiečių, lotynų, azijiečių bei Amerikos čiabuvių populiacijose, palyginti su europidų (206, 207).

Išsilavinimas, socialinė padėtis. Tyrimai parodė, kad rizika sirgti RA ir PsA yra didesnė žemesnio išsilavinimo asmenims (196, 208–210). Nustatyta, kad, sergant SRV, lupus nefritas daug dažniau diagnozuojamas ir būna sunkesnės eigos asmenims, kurie neturi sveikatos draudimo, yra žemo sociodemografinio statuso (211–214). Atliktas ankstyvo reumatoidinio artrito tyrimas nustatė žemesnio išsilavinimo ir didesnių DAS28 (ENG), kūno masės indekso (KMI) ir modifikuoto SVK reikšmių ryšį (215).

Stresas. Nustatytas psichosocialinio streso ir rizikos sirgti autoimuninėmis ligomis ryšys (216). Taip pat žinoma gyvenimo skurdžioje kaimynystėje ir padidėjusio streso lygio, kurį lemia segregacija, mažos pajamos, nerimas dėl saugumo, sąsaja (217). Manoma, kad neuroendokrininiai hormonai streso metu lemia imuninės sistemos reguliacijos sutrikimą ir padidėjusią citokinų sintezę (216).

KMI, žalingi įpročiai. Nustatyta, kad didesnė rizika sirgti uždegiminiu artritu yra asmenims, kurie turi antsvorį, nesaikingai vartoja alkoholį (196). Vienas iš reikšmingiausių išorinių veiksnių, didinančių riziką sirgti RA, AS, yra rūkymas (196, 218). AS tyrimai patvirtino, kad aktyvus rūkymas buvo susijęs su ligos aktyvumu (219, 220), didesniu funkcijos sutrikimu (219–221), blogesne gyvenimo kokybe (220, 222) ir didesniu radiologiniu pažeidimu (223, 224). Rūkymas taip pat yra svarbus veiksnys sirgti SRV (225, 226). Tyrimų nustatyta, kad rūkymas didina riziką sirgti psoriaze, tačiau, analizuojant rūkymo reikšmę sirgti PsA, tyrimų rezultatai yra kontroversiški (227, 228).

2.5. Klinikinių rodiklių reikšmė uždegiminių artritų diagnostikai

Klinikiniai artritų požymiai. Atlikta nemažai klinikinių tyrimų, kuriais siekta nustatyti, kurie klinikiniai rodikliai svarbūs vertinant ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtis ir yra blogos prognozės rodikliai (7, 9, 229). Leidenas su kolegomis sukūrė AA progresavimo į RA prognozės taisyklę (angl. *Leidens prediction rule*) (112), kurioje buvo įvardyti keturi klinikiniai veiksniai: pažeistų sąnarių lokalizacija, rytinio jų sąstingio trukmė, sutinusių ir skausmingų sąnarių skaičius (112). Nyderlandų mokslininkai, kurdami diagnostinius kriterijus, galinčius padėti identifikuoti, kurie ankstyvu nediferencijuotu artritu sergantys asmenys pasveiks, o kurių liga progresuos į erozinį artritą, įtraukė šiuos klinikinius kriterijus: artrito trukmė, rytinis sąnarių sąstingis daugiau kaip vieną valandą, ≥ 3 pažeisti sąnariai, abipusis skausmingumas palpuojant metatarsofalanginius (MTF) sąnarius. Simptomų trukmės kriterijus leido daryti stiprią prielaidą, kad artritas taps lėtiniu, tačiau

tai nebūtinai bus erozinis artritas. O skausminga abipusė MTF sąnarių palpacija turėjo stiprų ryšį su ligos progresijos į erozinį artritą rizika. Rytinis sąnarių sąstingis, trunkantis daugiau kaip valandą, ≥ 3 pažeisti sąnariai padidino riziką sirgti eroziniu artritu 0,15 karto (113). 2010 ACR/EULAR RA klasifikaciniais kriterijais vertinama, kad kuo daugiau yra sutinusių smulkių sąnarių, tuo didesnė RA tikimybė. Pacientas, turįs >10 pažeistų sąnarių, jau surenka 5 balus iš 6, kurie reikalingi diagnozuoti RA (230). Iš spondiloartropatijų klasifikacinių kriterijų išskiriami klinikiniai kriterijai: uždegiminis nugaros skausmas, artritas, daktilitas, entezitas, psoriazė, uždegiminė žarnų liga (133, 134). CASPARS PsA klasifikaciniuose kriterijuose dėmesys skiriamas arba patvirtintai psoriazei, arba psoriazė yra patvirtinta paciento šeimos nariui, būna psoriazinis nagų pažeidimas ir daktilitas (esamas ar kažkada buvęs) (13). Iš 2012 metų SLICC ir 2019 metų ACR/EULAR SRV diagnostikos kriterijų išskirti klinikiniai simptomai: karščiavimas, odos ir gleivinių pažeidimas, nervų sistemos, inkstų pažeidimas, serozitas ir artritas. Artritas buvo apibrėžiamas, kai yra dviejų ir daugiau sąnarių sinovitas arba dviejų ir daugiau sąnarių stingimas >30 minučių (14, 231).

Infekcijos. Apie infekcijas, galinčias sukelti artritus, minėta disertacijos 2.2. skyriaus poskyryje apie reaktyvų artritą. Kalbant apie infekcijas ir artritus, svarbu paminėti ir tai, kad kai kurios infekcinės ligos kliniškai panašios į reumatinės uždegimines ligas (232). Tam tikrais atvejais infekcijos sukelia imuninių kompleksų atsidėjimą kraujagyslių sienelėse (virusinis hepatitas C) ar sinovijoje (parvo virusai) ir reumatinius simptomus asmenims, kurie turi genetinį polinkį (233). Kiti virusai, galintys sukelti artritą, – virusinis hepatitas B, žmogaus imunodeficito virusas, tymai (232). Šiuo metu pateikiama daug įrodymų, kad koronaviruso infekcija taip pat gali sukelti artritą (234, 235). Paskutiniu metu labai daug kalbama apie periodontito (sukeliamo patogeno *Porphyromonas gingivalis*) sukeltą riziką sirgti RA. Nustatyta, kad RA sergantiems asmenims dažniau būna *P. gingivalis* sukeltas periodontitas (236). Kalbant apie infekcijų sukeltus artritus, verta paminėti Laimo ligą, 60 % pacientų, kurie nebuvo gydyti dėl Laimo ligos, vėliau suserga artritu (237).

Gretutinės ligos. Sergant reumatinėmis ligomis padidėja rizika sirgti gretutinėmis ligomis, taip pat gretutinės ligos apsunkina reumatinėlių ligų gydymą (238–240) arba pačios yra artrito priežastis (paraneoplastiniai sindromai, infekcijos ir kt.) (232, 233). Dauguma reumatinėmis ligomis sergančių asmenų serga daugiau nei viena gretutine liga (241). Dažniausiai pasitaikančios ligos – širdies ir kraujagyslių (242, 243), infekcijos (244) ir

osteoporozė (238). Svarbu paminėti ir tai, kad nors lėtinių uždegiminių reumatinių ligų priežiūra ir gydymas labai pagerėjo, tačiau gretutinių ligų skaičius didėja (245). 2020 metais atliktame tyrime, kai analizuotas reumatinėmis ligomis sergančių asmenų gretutinių ligų dažnis, nustatyta, kad dažniausiai pasitaikančios ligos buvo hipertenzija, hipercholerolemija, nutukimas, rūkymas, diabetas bei širdies ir kraujagyslių ligos. Gretutinių ligų dažnis buvo susijęs su pacientų amžiumi, didesniu KMI ir gydymu bLMV. RA pacientams dažniausiai nustatoma osteoporozė, sergantiems SRV – depresija (238).

Yra žinoma, kad endokrininė sistema yra labai svarbi artritų etiopatogenezeje (246, 247). Skydliaukės funkcijos sutrikimai (hipotiroidizmas) gali sukelti artritą, miozitą. Hipertiroidizmas taip pat gali sukelti raumenų pažeidimą, bursitą, tiroidinę artropatiją (248). Cukrinis diabetas, prieskydinių liaukų patologija taip pat gali sukelti artritą. Yra duomenų, kad prieskydinių liaukų patologijos sukeltas artritas gali būti net erozinis (249, 250).

Žinoma, kad onkologinės ligos gali sukelti sąnarių uždegimą – paraneoplastinį artritą. Tai dažniausiai migruojantis, neerozinis, nedeformuojantis, asimetrinis poliartritas, kuriam būdinga labai staigi pradžia, jis dažniausiai pažeidžia stambiuosius sąnarius (251). Paraneoplastinius artritus gali sukelti tiek solidiniai navikai, tiek kraujo ligos. Svarbu pabrėžti, kad daugeliui šių pacientų nustatoma padidėjęs RF titras (252), taip pat daliai pacientų būna padidėjęs anti-CCP titras (253). Dėl visų šių priežasčių, tiriant pacientus, kuriems yra AA, svarbu įvertinti gretutines ligas, nes jos gali būti svarbios ligos eigai bei lemti gydymo galimybes.

2.6. Laboratorinių rodiklių reikšmė ligos baigčiai

Biocheminiai ir imunologiniai tyrimai plačiai taikomi uždegiminių artritų ir sisteminių jungiamojo audinio ligų diagnostikai ir yra įtraukti į jų klasifikacinius kriterijus (12, 15, 18, 145).

2.6.1. Įprastinėje klinikinėje praktikoje taikomi laboratoriniai rodikliai

Bendras kraujo tyrimas. BKT yra dažniausiai atliekamas kraujo tyrimas visomis ligomis sergantiems asmenims, šis tyrimas suteikia naudingos informacijos tiek diagnozuojant ligas, tiek vertinant gydymo efektyvumą. Anemija dažnai aptinkama autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams. Esant persistuojančiam uždegimui dažniausiai nustatoma normocitinė

normochrominė anemija (lėtinių ligų anemija), kartu būna sumažėjęs eritrocitų skaičius (254). Svarbu paminėti, į vienos iš uždegiminių reumatinių ligų (SRV) klasifikacinius kriterijus yra įtraukti BKT rodikliai – leukopenija, trombocitopenija, hemolizinė anemija (231). Hemolizinė anemija ir trombocitopenija gali būti ir sergant Sjs (255).

Neutrofilų skaičius gali padidėti tiek dėl bakterinės infekcijos, tiek ir neinfekcinių būklių, tokių kaip gydymas GSK, esant vaskulitui ir kitoms būklėms. Izoliuota neutropenija galima sergant SRV, Sjs ir kitomis sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis. Lėtinės autoimuninės ligos taip pat gali sukelti trombocitopeniją (254). Metaanalizė parodė, kad RA sergančių asmenų neutrofilų ir limfocitų bei trombocitų ir limfocitų santykis yra didesnis, palyginti su sveikų asmenų populiacija (256). Yra tyrimų, patvirtinančių, kad neutrofilų ir limfocitų bei trombocitų ir limfocitų santykis gali būti RA ir kitų uždegiminių reumatinių ligų diagnostinis žymuo (SRV, AS) (257, 258).

Eritrocitų nusėdimo greitis. ENG suteikia informacijos apie uždegiminių ligų aktyvumą, tačiau vieno jo nepakanka, kad būtų galima spręsti dėl gydymo (pradėti, keisti) (12, 259). ENG įeina į „gydymo į taikinį“ (angl. *Treat to target*) rekomendacijas įtraukto ir ligos aktyvumui vertinti taikomo DAS 28 skaičiavimo metodiką (260), taip pat įtrauktas į 2010 metų ACR/EULAR RA klasifikacinius kriterijus (12). Tyrimų nustatyta, kad ENG koreliacija su klinikiniais artrito simptomais (skausmingais, sutinusiais sąnariais, sąnarių sąstingio trukme) buvo silpna. Taip pat išaiškinta, kad, sergant SRV, ENG yra patikimesnis uždegimo žymuo nei CRB (261). Atlikta dviejų RA sergančių pacientų kohortų analizė atskleidė, kad iki 32 % RA sergančių pacientų pirmo vizito pas reumatologą metu ENG buvo < 20 mm/h (nepadidėjęs) (259). Uždegiminių ligų aktyvumui vertinti ENG dažniausiai atliekamas kartu su CRB (12, 259, 261).

C reaktyvusis baltymas. Kaip ir ENG, CRB suteikia informacijos apie uždegiminių ligų aktyvumą, jis įeina į ligos aktyvumo rodiklių skaičiavimo formules (DAS 28, paprastą ligos aktyvumo indeksą (angl. *Simple Disease Activity Index* (SDAI)) (260). Taip pat CRB įtrauktas į 2010 metų ACR/EULAR RA klasifikacinius kriterijus (12). Be to, CRB įtrauktas į Leideno prognozavimo AA progresijos į RA taisyklę (112). Atlikta dviejų RA sergančių pacientų kohortų analizė parodė, kad iki 58 % pacientų pirmo vizito pas reumatologą metu gali būti normalios CRB reikšmės (259). Kito atlikto tyrimo duomenimis, nėra tikslo atlikti abu tyrimus (ENG ir CRB) ligos aktyvumui vertinti. Dėl šios priežasties labiau rekomenduojama rinktis CRB

tyrimą, nes jis lengviau atliekamas, galima pakartoti tą patį tyrimą tam pačiam pacientui, jo rezultatai nepriklauso nuo paciento amžiaus (262).

Reumatoidinis faktorius. RF yra nustatomi IgA, IgG, IgM izotipai. Pagrindinis RF izotipas yra IgM ir jis aptinkamas 70–80 % asmenų, sergančių RA (263). Asmenims, kuriems diagnozuotas RA, taip pat buvo nustatyta padidėjusi RF IgA ir IgG koncentracija (264). Nustatant visus tris RF izotipus gaunamas geresnis specifiškumas ir nuspėjamoji vertė (265). Nepaisant to, RF specifiškumas yra mažas, nes jis gali būti aptinkamas asmenims, kurie serga infekcijomis (ypač hepatitu C), kitomis autoimuninėmis ligomis (krioglobulinemija, SjS, SRV), imunizacijos metu, taip pat neretai sveikiems asmenims, dažniausiai vyresnio amžiaus (10–25 %) (21, 266, 267). RF izotipai IgM, IgA ir IgG gali būti aptinkami pacientams dar prieš RA simptomų pradžią (268, 269). Pirmiausia aptinkamas IgM RF, vėliau IgA RF ir galiausiai IgG RF (270). Danų atliktame tyrime konstatuota, kad sveiki asmenys, kuriems nustatoma padidėjusi RF koncentracija, turi 26 kartus didesnę ilgalaikę riziką sirgti RA ir iki 32 % absoliučią riziką sirgti RA per ateinančius 10 metų (268). RF PPV svyruoja 36–97 %, dažniausiai 70–80 %, o neigiama nuspėjamoji vertė (angl. *negative predictive value* (NPV)) yra 69–95 % (271). Nustatyta, kad RF jautrumas diagnozuojant RA yra 62–87 %, ankstyvą RA – 41–66 %, specifiškumas – 43–96 % (20). Rengiant 2016 metų ankstyvo artrito rekomendacijas, atlikus sisteminę literatūros analizę, beveik dviejuose trečdaliuose tyrimų RF jautrumas RA diagnostikoje buvo 40–60 %, likusio trečdaliao analizuotų tyrimų rezultatai parodė didesnę RF jautrumą (60–80 %) (1).

Antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą. Anti-CCP yra svarbus RA diagnostikos žymuo (12) ir kraujo serume gali būti aptinkamas iki 14 metų, kol atsiranda pirmieji RA klinikiniai požymiai (272). Meta analizė parodė, kad RA diagnostikoje anti-CCP tyrimo jautrumas yra 92,70 %, specifiškumas – 79,93 % (19), o ankstyvo RA diagnostikoje jautrumas sumažėja iki 41–77 % (20).

Nustatyta, kad RA tipai, kai nustatomi padidėję anti-CCP titrai ir kai anti-CCP neviršija normos, yra gana skirtingi artritai, pasižymintys skirtingais genetiniais ir aplinkos rizikos veiksniais. Tyrimų patvirtinta, kad asmenims, kurie turi ŽLA-DRB1 bendro epitopo alelių, rūkymas sukelia jų aktyvaciją, dėl to vyksta baltymų citrulinizacija (273, 274). Nustatytas anti-CCP ir nesąnarinio pažeidimo sergant RA: reumatoidinių mazgelių, plaučių fibrozės, anemijos ryšys (275). Anti-CCP teigiamiems RA pacientams būna daug greitesnis ir didesnis radiologinis sąnarių pažeidimas (275, 276), todėl,

manoma, kad anti-CCP teigiami pacientai turėtų būti pradėti gydyti didesnėmis metotreksato dozėmis (277).

Anti-CCP jautrumas RA diagnostikoje buvo panašus į RF. Dešimties išanalizuotų studijų nustatytas anti-CCP jautrumas 60–80 %, o šešių studijų – 60–80 %. Kita vertus, anti-CCP specifiškumas buvo gerokai didesnis nei RF – 80–100 % (278). Taip pat nustatyta, kad jei RF ir anti-CCP kartu viršija koncentracijos normą tris kartus, tai siejama su RA diagnoze (šansų santykis (ŠS) 3,9 (3,3–5,0). O tikimybė sirgti RA esant mažai RF ir anti-CCP koncentracijai buvo beveik perpus mažesnė (ŠS 2,2 (1,8–3,3)) (279) Kito atlikto tyrimo nustatyta, kad pacientai, kurie sirgo ankstyvu artritu ir buvo IgM RF neigiami, anti-CCP teigiami testo PPV po vienų stebėjimo metų buvo 91,7 % (280).

Nors RF ir anti-CCP jau daug metų taikomi RA diagnostikai, daugeliui RA pacientų jų neaptinkama, ir dažnai šiems asmenims RA diagnozuojamas vėliau, dėl to reikalinga naujų artrito diagnostikos žymenų, kurie pagerintų RA ankstyvą diagnostiką, paieška (230, 281).

Žmogaus leukocitų antigenas B 27. 1973 metais nustatytas ŽLA-B27 ir AS ryšys buvo didelis atradimas SpA diagnostikoje (282). ŽLA-B27 aptinkamas 90–95 % AS pacientų, taip pat 50–75 % pacientų, kurie serga kitomis SpA: reaktyviuoju artritu, artritu, sergantiesiems uždegimine žarnų liga, ūminiu priekiniu uveitu, PsA. Šis antigenas taip pat aptinkamas 7–8 % bendros populiacijos (283). Yra identifikuoti 167 ŽLA-B27 potipiai (284), jie skirtingai pasiskirstę įvairiose etninėse grupėse bei dalis jų nėra siejami su AS ar SpA (285–287). Žinoma, kad ŽLA-B27:05 yra susijęs su rizika sirgti AS visame pasaulyje, išskyrus Vakarų Afriką (288). ŽLA-B27 įtrauktas į ASAS kriterijus ašinei ir periferinei SpA (133, 134).

2020 metais publikuotame tyrime nustatyta, kad ŽLA-B27 daug dažniau buvo nustatomas asmenims, sergantiems mutiliuojančiu (destruktyviuoju) PsA (45 %), palyginti su PsA be mutiliuojančio artrito (13 %), ar sveikų asmenų kontroline grupe (289).

Antikūnai prieš branduolio antigenus. ANA nustatymas yra labai svarbus daugelio autoimuninių ligų diagnostikai (290). ANA gali būti aptinkama daug metų iki klinikinio autoimuninės ligos pasireiškimo (uždegiminės miopatijos, SRV) (291). Paskutiniaisiais metais šis tyrimas atliekamas vis dažniau, nes ANA buvo įtraukti į kai kurių autoimuninių ligų klasifikacinius kriterijus ir ištyrimo rekomendacijas (25). 2016 metais buvo parengtos „Rinkitės išmintingai“ ANA tyrimo atlikimo rekomendacijos, kuriose rekomenduojama ANA tyrimą atlikti, jei matomi simptomai leidžia įtarti SRV ar kitą sisteminę jungiamojo audinio ligą (292). ANA tyrimas yra jautrus (90–95 %) (293), tačiau mažai

specifinis ir jų gali būti aptinkama 5–20 % sveikų asmenų, ypač vyresnio amžiaus (294). Taip pat ANA aptinkama sergant kitomis autoimuninėmis, piktybinėmis ar infekcinėmis ligomis (25). Net ir neradus ANA, negalima visiškai atmesti SRV. Nustatyta, kad 6,2 % SRV sergančiųjų ANA gali būti nerandama (295). Klinikinių tyrimų su SRV pacientais duomenimis, iki 30 % pacientų ANA nebuvo rasta (296).

Vitaminas D (VitD). VitD yra sekosteroidas, jo yra riebiose žuvyse, kiaušiniuose, pieno produktuose bei daug šio vitamino turinčiame maiste. Žmonių organizmas taip pat gamina VitD, daugiausia jo pagaminama odoje iš pirmtako 7- dehidrocholesterolio molekulės, kuri dėl ultravioletinės šviesos tampa VitD3 (cholecalciferolis) (297). Seniai žinoma VitD svarba kalcio apykaitai (298). Paskutiniu metu nustatyta VitD svarba autoimuninių ligų (SRV, RA) etiopatogenezėje (299). Iki šiol nėra žinoma VitD įtaka autoimuninėms ligoms, neišku, ar jo stoka prisideda prie autoimuninės ligos etiopatogenezės, ar tai yra ligos aktyvumo ir progresijos žymuo (62). Žinoma, kad VitD yra svarbus įgimtos imuninės sistemos dalyvis, jis turi įtakos antigenų teikiančioms ląstelėms, tokioms kaip makrofagai ir dendritinės ląstelės, kurios dalyvauja atpažįstant PAMPs (300, 301).

Atlikta metaanalizė leido nustatyti atvirkštinį VitD koncentracijos ir RA ligos aktyvumo ryšį (DAS28 balų, CRP koncentracijos). Taip pat nustatyta, kad RA sergančiųjų VitD koncentracija buvo mažesnė nei kontrolinės grupės sveikų asmenų (302). Apsauginis VitD poveikis RA metu buvo patvirtintas tyrimu, kuriame VitD slopino uždegiminiuosius procesus RA sinovijos fibroblastuose. Tačiau šis poveikis buvo tik ląstelėse, kurios stimuliuotos VitD kartu su TNF α blokatoriumi (303).

Tyrimų nustatyta VitD stoka SRV sergantiems asmenims (299). Skirtinguose tyrimuose VitD papildų vartojimo reikšmė buvo prieštaringa: vienais tyrimais nenustatyta VitD papildų vartojimo reikšmės ligos aktyvumui (304), o kiti tyrimai patvirtino, kad po VitD papildų vartojimo sumažėjo SRV aktyvumas jaunų suaugusiųjų kohortoje (305).

2.6.2. Kraujagyslių endotelio augimo faktorius

Angiogenezė – naujų kraujagyslių formavimasis iš jau esamų. Šis procesas yra vienas sinovito etiopatogenezės komponentų, kuris ypač būdingas reumatinėms ligoms (29, 306). Naujomis kraujagyslėmis gabenamas deguonis ir maisto medžiagos augina uždegimines mases. Naujų kraujagyslių formavimasis prasideda, kai angiogeniniai veiksniai aktyvina endotelio ląsteles. VEGF dalyvauja beveik visuose angiogenezės proceso etapuose ir

skatina tiek fiziologinę, tiek patologinę angiogenezę: dalyvauja kraujagyslių formavimesi, mitogenezėje, epitelio ir endotelio ląstelių aktyvacijoje ir proliferacijoje (30, 31, 307). Įrodyta, kad VEGF yra vienas iš pagrindinių sinovinio panuso atsiradimo ir palaikymo veiksnių (32, 33). Yra šešios VEGF izoformos, tačiau, manoma, kad VEGF-A yra svarbiausia vykstant angiogenezei (308). Skatindamas pataloginių kraujagyslių formavimąsi, leukocitų telkimąsi ir kolageno nusėdimą, VEGF yra vienas iš veiksnių, lemiančių lėtinio uždegiminio proceso inicijavimą (309). VEGF gamina įvairių tipų ląstelės: fibroblastai (310), makrofagai (311), endotelio ląstelės (312), neutrofilai (312), T ląstelės (313). Jo sekreciją reguliuoja įvairiausi veiksniai – dalinis deguonies slėgis (angl. *partial pressure of oxygen* (pO₂)), augimo faktoriai, onkogenai, citokinai (309, 314, 315). Įvairių patofiziologinių būklių metu sumažėjęs pO₂ skatina VEGF matricinės ribonukleorūgšties (mRNR) sintezę, dėl ko hipoksijos indukuojamas faktorius 1 (angl. *hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1)), pagrindinis atsako į hipoksiją reguliatorius, skatina VEGF raišką (316). Apibendrinant reikia pažymėti, kad panašu, jog VEGF įvairiais aspektais yra svarbus reumatinių ligų etiopatogenezės veiksnys, pabrėžtina, kad padidėjusi VEGF koncentracija yra nustatoma ankstyvo uždegiminio artrito metu (34).

Remiantis atlikta metaanalize nustatyta, kad VEGF koncentracija statistiškai reikšmingai didesnė buvo asmenims, sergantiems RA, SpA, PsA, SRV, SS, *Kawasaki* ir *Bechet'o* ligomis, palyginti su sveikais asmenimis (317). Nustatyta padidėjusi VEGF receptorių raiška RA pacientų sinovijoje (35), o pats VEGF yra gausiai sekretuojamas tiek sinovijos skystyje, tiek plazmoje (33, 35, 318, 319). Tai rodo jo svarbą RA etiopatogenezėje. Kitas svarbus RA etiopatogenezės veiksnys yra kaulinio audinio erozija, kurią lemia osteoklastų diferenciacija. VEGF šiam procesui turi įtakos tiek tiesiogiai, reguliuodamas osteoklastų diferenciaciją iš monocitų, tiek netiesiogiai, per pagrindinį osteoklastų diferenciacijos citokiną, branduolio faktoriaus kapa B ligandą (angl. *nuclear factor-kappa-B ligand* (RANKL)) (320). Buvo nustatytas VEGF koncentracijos ir radiologinės progresijos RA metu ryšys (35, 321). Patvirtintas taip pat VEGF ryšys ir su RA ligos aktyvumu. Metaanalizė parodė statistiškai reikšmingą VEGF koncentracijos ir RA ligos aktyvumo bei CRB koncentracijos sąsają (35). Atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, VEGF yra vertingesnis žymuo vertinant atsaką į gydymą bLMV nei tradicinis CRB tyrimas (322), nes VEGF raiška sinovijoje ir sinovijos vaskuliarizacija labai sumažėja gydant RA bLMV (323).

AS etiopatogenezės metu formuojasi sindesmofitai, entezofitai, stuburo ankilozė, taip pat būna sakroileitas, entezitai. Tikslus mechanizmas iki šiol nėra aiškus, tačiau viena iš hipotezių, aiškinančių šiuos procesus, yra angiogenezės teorija (31). Vienas iš pagrindinių veiksnių, reguliuojančių angiogenezę, yra VEGF (324). Manoma, kad VEGF gali būti veiksnys, kuris tiesiogiai reguliuoja sinovijos fibroblastų diferenciaciją į osteoblastus, kurie lemia naujo kaulo formavimąsi (325). Pažymėtina, kad VEGF gali padėti įtarti ligą ir įvertinti jos progresiją. Nustatyta kliniškai reikšmingai padidėjusi VEGF koncentracija kraujo serume AS sergantiems pacientams, palyginti su sveikais asmenimis (326, 327). Svarbu pabrėžti, kad šis faktas yra labai svarbus, kai tradiciniai uždegiminių artritų aktyvumo vertinimo rodikliai (ENG ir CRB) neviršija normos, pavyzdžiui, sergant AS (141). Remiantis kitu atliktu tyrimu nustatyta, kad VEGF koncentracija susijusi su periferiniu artritu sergant AS (328), taip pat su Bath'o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksu, vertinant nuovargį, nugaros skausmą, sąnarių skausmą, entezitą, rytinį sąstingį (328, 329). Kita vertus, nebuvo nustatyta ryšio su ne sąnarine ligos išraiška, sindesmofitais, sakroileitu (327)). Vertinant VEGF ryšį su radiografinė ligos progresija, manoma, kad VEGF geriausiai gali atspindėti ašinei ligos formai būdingus radiografinius pakitimus (328, 330). Atlikti keli klinikiniai tyrimai, kaip ir su RA, leido nustatyti, kad gydant AS biologiniais LMV reikšmingai sumažėja VEGF koncentracija (329, 331).

Psoriazinio artrito studijos metu buvo nustatytas padidėjęs VEGF kiekis PsA sergantiems asmenims, palyginti su sveikais asmenimis. Taip pat VEGF koncentracija susijusi su ENG reikšme, SVK balais, psoriazės ploto ir sunkumo indeksu (angl. *psoriasis area and activity index* (PASI)) bei vizualine analogijos skale (VAS) (332). PsA sergančių asmenų sinovijoje taip pat buvo nustatyta padidėjusi VEGF koncentracija (324, 333).

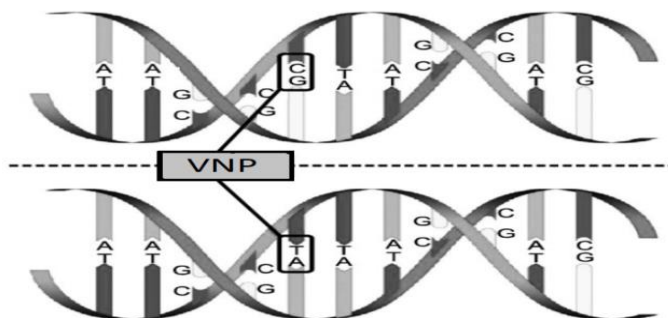
VEGF koncentracijos padidėjimas taip pat siejamas su aktyvia SRV ir padidėjusia lupus nefrito rizika (334, 335). Kadangi VEGF gali sukelti endotelio reguliacijos sutrikimą, jis yra potencialus žymuo nuspėti SRV paūmėjimą, galimą organų pažeidimą, taip pat kontroliuoti ligą (336). VEGF taip pat siejamas su tokiais SRV klinikinėmis išraiškomis: gleivinės opos, neurologinis pažeidimas (336, 337). Atlikti tyrimai parodė, kad VEGF yra svarbus lupus nefrito etiopatogenezėje dėl savo poveikio endotelio ir epitelio ląstelėms (338); VEGF koncentracija statistiškai patikimai didesnė buvo lupus nefrito nei kitos kilmės nefrito metu (339). Be to, asmenų, gydomų mofetilio mikofenolatu, VEGF koncentracija buvo mažesnė nei juo negydytų (340).

Minėta, kad VEGF randamas padidėjęs daugelio autoimuninių reumatinių ligų metu (317). Padidėjusi jo koncentracija nustatoma ir ankstyvose artrito stadijose (34), jis aktyviai dalyvauja artrito etiopatogenezėje, skatindamas lėtinės uždegiminės ligos atsiradimą (32, 33), taip pat VEGF koncentracija priklauso nuo ligos aktyvumo (322, 334, 335). Dėl šios priežasties prasminga toliau tirti VEGF (vieną ar kartu su kitais reumatinių ligų diagnostikos ir aktyvumo žymenimis) reikšmę AA baigčių diagnostikai bei artrito aktyvumui vertinti. Apie VEGF tyrimo ir artrito sąsajas SRV ligos metu literatūroje duomenų nepavyko rasti.

2.6.3. Genetiniai veiksniai

Paskutiniaisiais metais vis daugiau kalbama apie genetinių ir epigenetinių veiksnių reikšmę uždegiminių artritų etiopatogenezėje (36, 37). Genetiniai veiksniai yra svarbūs RA etiopatogenezėje. Tyrimų nustatyta, kad bendras ligos paveldimumas siekia iki 66 % (36, 41). Predispozicija sirgti RA siejama su ŽLA haplotipais, kurie pasižymi ŽLA-DRB1 aleliais (ypač DR4 ir DR1) (36). Genetiniai RA tyrimai atskleidė, kad ŽLA genams galima priskirti tik trečdalį genetinių rizikos veiksnių sirgti RA (341). Rizika sirgti psoriazinio artritu taip pat siejama su ŽLA aleliais (342). Viso žmogaus genomo tyrimas atskleidė, kad PsA turi stipresnę genetinę komponentą nei psoriazė (343). Islandijoje atlikto tyrimo duomenimis, pirmos eilės giminaičiams (palyginti su nesusijusiais asmenimis) rizika sirgti PsA yra 40 kartų didesnė, o psoriaze 8 kartus (342). Reikia pažymėti, kad rizika sirgti tiek PsA, tiek kitomis SpA yra siejama su ŽLA-B27 (282, 283).

Daug dėmesio paskutiniu metu skiriama VNP tyrimams, jų įtakai imuninei sistemai, kas lemia riziką sirgti uždegiminiais artritais bei kitomis sisteminėmis uždegiminėmis ligomis (38–40). VNP yra genomo variantas vienoje deoksiribonukleorūgšties (DNR) bazinėje padėtyje (3 pav.). Tiriama VNP įtaka bendrai sveikatos būklei, rizikai sirgti tam tikromis ligomis ir atsakui į gydymą (344).



3 pav. Viršutinė DNR molekulė skiriasi nuo apatinės DNR molekulės viena bazių pora (G/A polimorfizmas)

DNR – deoksiribonukleorūgštis; VNP – vieno nukleotido polimorfizmas. Adaptuota iš: (https://www.researchgate.net/publication/274901027_Obesity_Interactions_of_Genome_and_Nutrients_Intake).

Viso žmogaus genomo analizė leido nustatyti daugybę VNP, kurie siejami su rizika sirgti RA (345, 346), AS (38, 40), PsA (347). Atlikus literatūros analizę, pavyko rasti tik keletą studijų, tyrusių tam tikrus VNP ir jų ryšį su rizika sirgti lėtine uždegimine sąnarių liga ankstyvo nediferencijuoto artrito populiacijose (47, 348).

rs2476601. Šis polimorfizmas randamas nereceptoriaus 22 tipo gene (angl. *non-receptor type 22 gene (PTPN22)*). *PTPN22* koduoja baltymą limfoidinę specifinę fosfatazę (angl. *lymphoid specific phosphatase*), kurio reikšmė patvirtinta daugelio autoimuninių ligų (RA, SRV) etiopatogenezėje (43, 349, 350). Viso žmogaus genomo tyrimo, kurį atliekant buvo ištirta 14 000 asmenų, sergančių RA, ir 3 000 sveikų asmenų kontrolinė grupė, nustatyta, kad rs2476601 susijęs su rizika sirgti RA ŠS 1,8 (351). Atliktos metaanalizės taip pat patvirtino rs2476601 ryšį su rizika sirgti RA įvairiose etninėse grupėse (352, 353). Metaanalizė taip pat atskleidė, kad RA sergantys asmenys, kuriems buvo nustatyta padidėjusi anti-CCP reikšmė, statistiškai reikšmingai dažniau turėjo *PTPN22 T* alelį ir *CT+TT* genotipus, palyginti su sveikų asmenų kontroline grupe (ŠS = 2,32, 95 % PI 1,67–3,22 $p < 0,001$). Palyginus RA pacientus, kurių anti-CCP reikšmė neviršijo normos, su kontroline grupe, bei tarpusavyje palyginus RA sergančius asmenis, kuriems buvo nustatyta padidėjusi anti-CCP reikšmė, su tais, kurių šis rodiklis buvo neviršijo normos, statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo rasta. Taip pat RA sergantys asmenys, kuriems buvo išmatuota tiek padidėjusi, tiek neviršijanti normos RF reikšmė, statistiškai reikšmingai dažniau turėjo *PTPN22 T* alelį ir *CT+TT* genotipus, palyginti su kontroline asmenų grupe (ŠS = 2,26, 95 % PI 1,55–3,30, $p < 0,001$ ir ŠS = 2,08, 95 % PI 1,24–3,52, $p = 0,006$). Tačiau lyginant

RF teigiamus ir RF neigiamus asmenis, sergančius RA, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta (44).

rs833070. Tai yra *VEGF* geno polimorfizmas. Minėta, kad *VEGF* yra svarbus angiogenezės procese ir uždegiminių artritų etiopatogenezėje (29, 35, 306). Yra tyrimų, kuriuose teigiama, kad šis polimorfizmas turi įtakos *VEGF* geno transkripcijai, lemia padidėjusią *VEGF* koncentraciją serume ir yra susijęs su RA ligos pradžia (46, 354, 355). Atliktas tyrimas parodė, kad reumatoidiniu artritu sergančių asmenų, kuriems buvo nustatytas AA genotipas, statistiškai reikšmingai buvo didesnė *VEGF* koncentracija, palyginti su pacientais, turėjusiais GG ar AG genotipus. Taip pat nustatytas ryšys su AA genotipu ir didesniu ligos aktyvumu (DAS 28), o AA ir AG genotipus turintiems asmenims sąnarių echoskopijos metu buvo nustatyta didesnis sinovitas ir aktyvesnė kraujotaka (46). Analizuojant literatūrą, pavyko rasti tik keletą tyrimų, analizuojančių šio polimorfizmo reikšmę RA etiopatogenezėje (46, 354).

rs6920220. Tai yra geno naviko nekrozės faktoriaus alfa indukuojamas baltymo 3 (angl. *Tumor necrosis factor alpha inducible protein 3* (TNFAIP3)) geno polimorfizmas (45). Viso žmogaus genomo tyrime nustatytas ryšys tarp *TNFAIP3* polimorfizmų ir autoimuninių ligų (RA, SRV, SjS) (42, 356, 357). *TNFAIP3* koduoja baltymą A20, kuris pasižymi neigiamu reguliaciniu poveikiu aktyvintų B ląstelių branduolio faktoriaus kapa lengvosios grandinės sustiprintojui (angl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ b)), o NF- κ b trūkumas imuninės sistemos ląstelėse yra siejamas su uždegiminiu ir autoimuniniais procesais (358, 359). Remiantis atliktu tyrimu nustatyta, kad AA ir AG genotipas dažniau buvo aptinkamas RA sergantiems asmenims, palyginti su sveikų asmenų kontroline grupe (45). Atlikta metaanalizė taip pat leido nustatyti ryšį su rs6920220 polimorfizmu ir RA (360).

2.7. Radiologinių tyrimų reikšmė ankstyvo nediferencijuoto artrito diagnostikai ir stebėjimui

Ankstyvose artrito stadijose ypač yra sunku identifikuoti uždegiminį artritą ir jį diferencijuoti tiriant pacientus, kuriems kliniškai mažiau ryškūs ligos simptomai, o laboratorinių tyrimų rezultatai yra neinformatyvūs (48). Kaip minėta, 2007 metais paskelbtose ankstyvo artrito priežiūros gairėse, ypač sudėtingesniais atvejais, norint geriau identifikuoti sinovitą, buvo rekomenduota taikyti UG, galios doplerio ir BMR tyrimus (90). Kasdienėje reumatologo praktikoje UG, BMR, retesniais atvejais – kompiuterinės tomografijos tyrimai, yra laikomi pranašesni nei rentgenogramos ankstyvam

artritui identifikuoti ir diferencinei diagnostikai, nes tiksliau nustatomi ankstyvo uždegimo požymiai (48, 361).

Nepaisant to, rentgenologinis sąnarių tyrimas iki šiol plačiai taikomas kasdienėje reumatologo praktikoje. Anksčiausi artrito požymiai, matomi rentgenogramose, yra periartikulinė osteoporozė, minkštųjų audinių patinimas. Požymiai yra nespecifiniai, būdingi visoms artrito nozologijoms, dėl to ankstyvai artrito diferencinei diagnostikai yra netinkami. Klinikinėje praktikoje rentgenogramos dažniausiai naudojamos artrito progresijai vertinti, taip pat jomis galima greitai apžvelgti artrito simptomų turinčius sąnarius (362).

2.7.1. Ultragarsinis tyrimas

Ultragarsiniu tyrimu galima vizualizuoti sinovijos pokyčius, matyti skystį sąnario ertmėje, sausgyslių plyšimus ir kaulo erozijas (48). Galios doplerio tyrimas naudojamas minkštųjų audinių ir nervų pažeidimams, audinių vaskuliarizacijai ir sinovijos, sausgyslių hiperemijai vertinti (48, 84).

Vienas iš svarbiausių uždegiminio artrito bruožų yra sinovitas. Ankstyvose uždegiminio artrito stadijose pacientams, kurių simptomai yra kliniškai mažiau matomi ir kurių kiti klinikiniai ligos požymiai nėra labai aiškūs, UG tyrimai gali padėti identifikuoti skirtingus uždegiminio artrito tipus bei atskirti autoimuninį artritą nuo osteoartrito. Atliekant UG sąnarių ištyrimą asmenims, sergantiems uždegiminiu artritu, galima aptikti subklinikinį sinovitą, asimptominį entezitą, kaulines erozijas, šie požymiai būtų praleisti atliekant vien klinikinį ištyrimą (48). Tiriant ankstyvo artrito pacientus, kuriems kliniškai buvo oligoartritas, atlikus sąnarių UG tyrimą, daugeliui pacientų buvo nustatytas asimptominis sinovitas ir jie priskirti poliartrito grupei (84, 363, 364). Kita vertus, atliktas sveikų asmenų tyrimas atskleidė, kad 9 % jų turėjo sinovijos pakitimų (sinovijos hipertrofiją ir (arba) padidėjusį sinovinio skysčio kiekį) bent viename sąnaryje (365). Remiantis kitu tyrimu nustatyta, kad pacientams, kurie jautė artralgijas ir atlikus UG nebuvo matoma sinovito, NPV sirgti uždegiminiu artritu per vienų metų stebėjimo laikotarpį buvo 89 % (366). AA pacientams, kuriems RF ir anti-CCP tyrimų reikšmės neviršijo normos, o atliekant UG tyrimą matomi uždegiminiai pokyčiai (≥ 3 sinovito balai, ≥ 1 galios doplerio balas ir vienas erozija), lėtinio uždegiminio artrito diagnozės tikimybę padidino nuo 30 % iki 94 % (367). Taikant UG tyrimą naujai diagnozuoto uždegiminio artrito diferencinei diagnostikai, ankstyvo RA ir PsA tyrime nustatyta, kad RA pacientams dažniau buvo sinovitas, o PsA pacientams daug dažniau buvo matoma periartikulinė minkštųjų audinių

edema, metakarpofalanginių sąnarių periekstensorių tendinitas ir proksimalinių ineterfalanginių sąnarių ekstensorių sausgyslių entezitas (368).

Galios doplerio tyrimas leidžia įvertinti minkštųjų audinių pažeidimą, audinio vaskuliarizaciją, sinovijos audinio, sausgyslių ir entezių hiperemiją (84). Naudojant galios doplerio metodą ir įvertinus audinio vaskuliarizaciją kartu galima nustatyti ir uždegiminio proceso aktyvumą (48), o tai yra svarbus rodiklis, padedantis prognozuoti būsimą sąnarių struktūrinį pažeidimą (369).

Sinovitas ir tenosinovitas yra dažni ankstyvo RA ar SpA požymiai. Progresuojant sinovijos proliferacijai pažeidžiama sąnario kremzlė, dėl to atsiranda erozijų osteochondrinėje jungtyje (84). Kaulinės erozijos yra vienas iš RA ir SpA požymių, jas galima nustatyti atliekant UG sąnarių ištyrimą, remiantis dviejose statmenose plokštumose matomu intraartikulinio kaulo paviršiaus netolygumu (84, 370). Ultragarsiniu tyrimu galima identifikuoti uždegiminio artrito sukeltus kaulo paviršiaus nelygumus nuo 2 mm skersmens (371). Lengviau kaulines erozijas aptikti plaštakų, pėdų pirštų sąnariuose, sudėtingiau sąnariuose, kurie turi prastą ultragarsinį langą (riešų čiurnų sąnariai) (84).

Dėl savo savybių identifikuoti subklinikinį sinovitą, erozijas, geriau įvertinti sąnarių pažeidimo tipą esant prieštaringai ligos klinikai UG tyrimas yra labai svarbus ankstyvo artrito diagnostikai (84, 363). ACR/EULAR įtraukė ultragarsinį tyrimą į dviejų patologijų klasifikacinius kriterijus: reumatinės polimialgijos ir podagrinio artrito (193, 372). 2017 metais EULAR ir baigčių reumatologijoje vertinimo darbo grupė (angl. *Outcome Measures in Rheumatology* (OMERACT)) parengė standartizuotą RA sinovito vertinimo sistemą taikant ultragarsinį tyrimą (373, 374). Pasitelkus šią sistemą vertinami metakarpofalanginiai, riešų, proksimaliniai ineterfalanginiai ir metatarsofalanginiai sąnariai (373). Taip pat yra bandymų sukurti labai ankstyvo uždegiminio artrito ultragarsinio vertinimo gaires (367). Nepaisant to, kad ultragarsinis tyrimo metodas norint identifikuoti uždegiminį artritą yra pakankamai jautrus, nebrangus ir gana lengvai prieinamas, vienam pacientui iširti reikia daug laiko ir dėl šios priežasties jį kartais sunku pritaikyti kasdienėje reumatologo praktikoje. Yra sukurta nemažai sąnarių UG tyrimo vertinimo metodikų, kuriose rekomenduojama vertinti 6, 12, 18, 26, 32 ir 28 sąnarius, ir kiekvieno paciento ištyrimas vidutiniškai trunka iki 30 minučių (375). Minėtos išsamiam tyrimui atlikti reikalingos laiko sąnaudos labai apsunkinta UG taikymą AA diferencinei diagnostikai kasdienėje reumatologo praktikoje.

Žinoma, kad sinovijos audinys yra svarbus daugelio uždegiminių sąnarių ligų etiopatogenezeje (376). Paskutiniu metu kuriamos sąnarių sinovijos

biopsijos metodikos taikant UG kontrolę (367). Šis sinovijos audinio biopsijos būdas yra geras tuo, kad nebrangus, lengvai ir greitai atliekamas (377), o sėkmė paimti sinovijos audinio yra 95–100 % (378). Sinovijos audinio tyrimai gali būti naudingi diferencinei diagnostikai, nes, manoma, kad, remiantis šio tyrimo rezultatais, galima iš anksto spręsti apie atsaką į būsimą gydymą, vertinti atsaką į skiriamą gydymą (379).

Svarbu paminėti ir tai, kad atliktos studijos su RA pacientais leido nustatyti, kad matomi pakitimai sąnariuose atliekant galios doplerio tyrimą koreliuoja su VEGF koncentracija serume (380).

2.7.2. Branduolių magnetinio rezonanso tyrimas

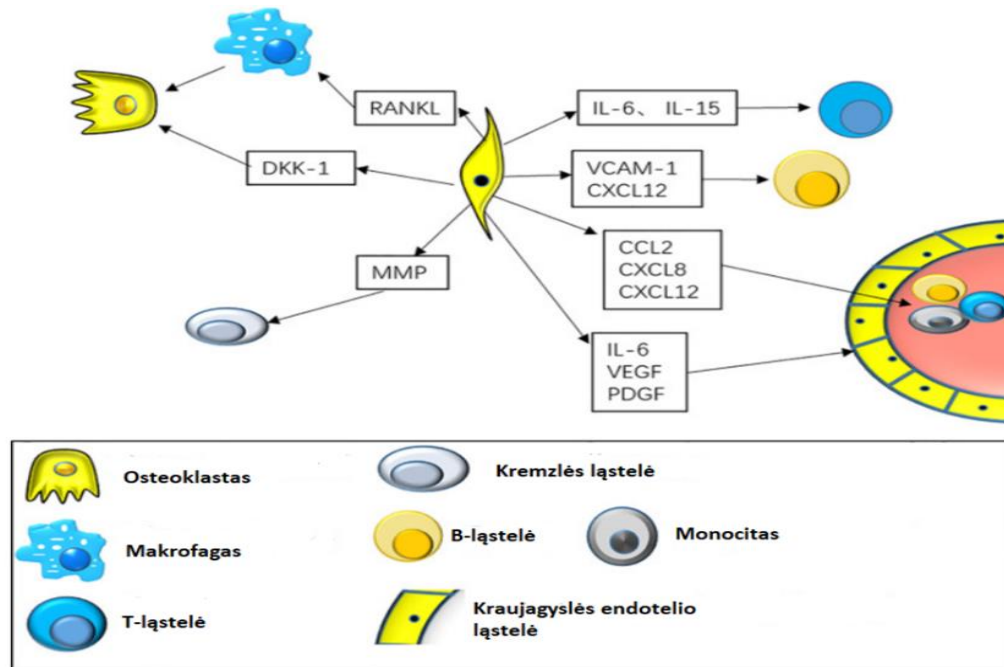
BMR leidžia tiksliai įvertinti uždegiminės sąnarių ligos aktyvumą ir pažeidimą, sukeltą uždegiminio artrito, taip pat šis tyrimas dažnai taikomas klinikinėje reumatologijoje, kad būtų galima geriau suprasti ligos patogenezę ir atsaką į gydymą (381). Dėl savo kainos ir tam tikrų kontraindikacijų (klaustrofobija, kardiostimulatorius), tai dažniausiai nėra pirmiausia pasirenkamas radiologinis tyrimas (382). Taip pat yra tyrėjų, teigiančių, kad UG tyrimas vertinant uždegiminį procesą sąnaryje jautrumu prilygsta BMR tyrimui (94). Remiantis kitais tyrimais nustatyta, kad BMR matoma kaulo edema riešų ir MTF sąnariuose ir plaštakos tenosinovitas yra specifiniai RA ankstyvo artrito populiacijoje 80 %, tačiau jautrumas yra <35 % (383, 384). Mažas BMR tyrimo jautrumas siejamas su tuo, kad pakitimų, atliekant šį tyrimą, matoma ir sveikoje populiacijoje (385). Šiais faktais remiantis 2016 metais atnaujintose ankstyvo artrito priežiūros rekomendacijose BMR, kaip rekomenduojamo vieno iš pirmiausia pasirenkamų diagnostikos tyrimų uždegimiam artritui patvirtinti, buvo atsisakyta (1).

Svarbu paminėti, kad BMR yra jautrus vertinant kremzlės pažeidimus ir būklę (386), juo galima įvertinti audinius trimis dimensijomis bei kaulų čiulpų edemą (387). Tiriant ankstyvo artrito pacientų populiaciją 1,5 teslos BMR tyrimu buvo nustatyta, kad BMR gali nustatyti sinovitą 54–64 % sąnarių, kurie neturėjo jokių klinikinių artrito požymių (388). Kito ankstyvo artrito tyrimo duomenimis, atlikus BMR, buvo apskaičiuoti didesni sinovito, tenosinovito ir osteito balai pacientų, kuriems diagnozuotas RA, grupėje, palyginti su tais, kuriems nustatytos kitos artropatijos (389). Didesni osteito balai buvo taip pat tų asmenų, kurių anti-CCP titras padidėjęs (390). Keleto studijų nustatyta, kad BMR tyrimo metu matomas sinovitas ir kaulų čiulpų edema gali turėti prognostinės vertės nuspėjant radiologinę progresiją, kuri vėliau bus matoma ir konvencinėse radiogramose (391, 392). Kita vertus, 2019 metais atlikta ankstyvo RA studija parodė, kad, atliekant UG tyrimą, matomi pokyčiai buvo

labai specifiniai ir retai klaidingai teigiami, tačiau mažiau jautrūs, palyginti su BMR tyrimu (387). Nors tiek UG, tiek BMR tyrimai gali padėti identifikuoti uždegiminį artritą ankstyvose šios ligos stadijose, iki šiol nėra patvirtintos efektyvios AA pacientų ištyrimo metodikos, kurią būtų galima taikyti kasdienėje reumatologo praktikoje diagnozuojant ir gydant ankstyvą uždegiminį artritą.

2.8. Sinovijos fibroblastai ir jų reikšmė uždegiminių artritų etiopatogenezeje

Sveiko sąnario sinovija yra trapi ir plona struktūra, apgaubianti ją iš vidaus ir palaikanti homeostatinį sinovijos skysčio, kuris yra svarbus efektyviam ir sklandžiam judėjimui, balansą. Sinovijos dangalas sudarytas iš paviršinio skaidulinio ir giliojo sinovinio sluoksnių, kuriuos sveikame sąnaryje sudaro du ląstelių sluoksniai. Gilusis sinovijos dangalas sudarytas iš verpstės formos fibroblastų ir tiesiogiai kontaktuoja su sinoviniu skysčiu. Šiame fibroblastų sluoksnyje taip pat yra išsidėstę makrofagai (393). Tyrimų įrodyta, kad skirtingų artritų metu skiriasi sinovijos fibroblastų (SF) fenotipas (394, 395), tačiau kol kas daugiausiai ištirti yra RA SF (396). Taip pat yra žinoma, kad sinovijos fibroblastai kartu su makrofagais reguliuoja vietinio uždegiminio atsako trukmę ir laiką (397, 398). RA metu vyksta sinovijos hiperplazija, SF gausiai plečiasi sukeldami audinio struktūrinius pokyčius. Tuo pačiu metu SF vyksta epigenetiniai pokyčiai, leidžiantys daryti prielaidą, kad aktyvintas SF fenotipas gali pažeisti tiek kremzlę, tiek kaulą (396). Paviršinis skaidulinis sluoksnis taip pat veši, jame kaupiasi uždegiminės ląstelės, pavyzdžiui, makrofagai, plazminės ląstelės, T ir B limfocitai (399). RA metu SF kartu su makrofagais atlieka svarbiausią vaidmenį, lemiantį sąnario destrukciją ir tai, kad liga tampa lėtine (400). SF gamina ir sekretuoja įvairius citokinus, chemokinus bei matricą remodeliuojančius komponentus, kurie skatina ligos progresiją (401) (4 pav.).

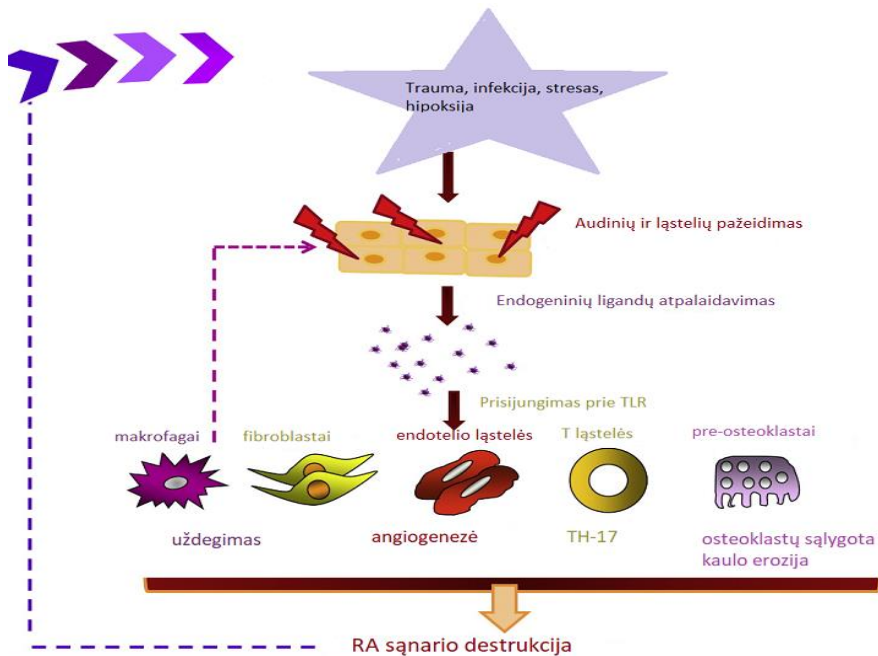


4 pav. Sinovijos fibroblastai, sąveikaudami su įvairaus tipo imuninėmis ląstelėmis, palaiko sinovitą ir sukelia kaulo destrukciją. Fibroblastų sąveika su T ir B ląstelėmis sukelia citokinių (CXCL8, CCL2, CCL5), kurie toliau skatina T ir B ląstelių kaupimąsi, sekreciją. Tuo pačiu metu fibroblastų sekretuojami citokinai IL-6 ir IL-15 skatina Th17 poklasio ląstelių diferenciaciją. Fibroblastai skatina angiogenezę sekretuodami VEGF, PDGF. Fibroblastai sekretuoja RANK ligandą, kuris skatina osteoklastų diferenciaciją ir aktyvaciją, dėl to atsiranda kaulo erozija, o DKK-1 slopindamas anabolinę osteoklastų funkciją užkerta kelią erozijoms atsistatyti. Adaptuota iš: (402).

2.8.1. Toll tipo receptorių reikšmė uždegiminio artrito etiopatogenezeje

Toll tipo receptoriai (TLR) atlieka labai svarbų vaidmenį reguliuodami SF funkciją RA metu (55, 56). Daugiausia reikšmės RA etiopatogenezeje teikiama TLR4 (57, 58). Iki šiol atlikti tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad TLR4 yra svarbus vykstant SF proliferacijai, migracijai ir uždegiminiam atsakui RA metu (59, 403).

TLR priklauso įgimtai imuninei sistemai ir pasižymi tuo, kad geba atpažinti molekules, kurių turi dauguma bakterijų ir virusų. TLR yra I tipo transmembraniniai baltymai, jų išoriniame domene yra daug leucino pasikartojimų, kurie geba atpažinti PAMPs, atsirandančius iš patogenų (bakterijų ir virusų) ir DAMPs, susidarančius esant ląstelių pažeidimui ar joms žūstant (54). TLR yra ekspresuojami įgimto imuniteto ląstelėse, tokiose kaip antai dendritinės ląstelės, makrofagai bei neimuninei sistemai priklausančiose ląstelėse – sinovijos fibroblastuose, epitelio ląstelėse (404). Identifikuota 13 Toll tipo receptorių, iš kurių žmonės turi TLR1-10 (405). TLR1, -2, -4, -5, -6 yra ląstelių paviršiaus receptoriai, o TLR3, -7, -8, -9,-10 yra endosomose ekspresuojami receptoriai (55, 406). Tyrimai su pelėmis atskleidė, kad kiekvienas TLR atlieka skirtingą funkciją atpažįstant PAMPs ir inicijuojant imuninį atsaką (54). Ląstelių paviršiuje ekspresuojami Toll tipo receptoriai dažniausiai atpažįsta mikrobo membranų komponentus, tokius kaip antai lipidai, lipoproteinai ir baltymai. TLR-4 geba atpažinti lipopolisacharidus (LPS) (iš gramneigiamų bakterijų), sincitinių virusų apvalkalo baltymus, tripanosomų glikozilintus fosfolipidus ir šiluminio šoko baltymus 60 ir 70 (54). Intraląsteliniai TLR geba atpažinti bakterijų ir virusų aminorūgštis, taip pat paties organizmo aminorūgštis autoimuninių ligų metu (407). TLR svarba lėtinio uždegiminio artrito etiopatogenezeje įrodyta klinikiniais tyrimais (408) (5 pav.).



5 pav. Susistemintas paveikslas iliustruoja mechanizmus, kai žalojantys dirgikliai galimai sukelia TLR endogeninių ligandų sekreciją ir inicijuoja TLR sukeltą uždegiminį sąnario pažeidimą

Žalojantys dirgikliai, pavyzdžiui, trauma, infekcija, stresas ar hipoksija, sukelia audinio ir ląstelių žūtį. Dėl to endogeniniai ligandai yra sekretuojami tiesiai į RA pažeisto sąnario skystį, kur jie gali jungtis su ląstelėmis, kurios ekspresuoja Toll tipo receptorius, šios ląstelės yra makrofagai, sinovijos audinio fibroblastai ir preosteoklastai. Endogeniniai ligandai taip pat gali netiesiogiai daryti įtaką endotelio ląstelių ar TH-17 ląstelių funkcijai, gaminant ir sekretuojant uždegiminius veiksnius. Kartu tiesioginis ir netiesioginis ligandų jungimosi prie TLR poveikis skatina uždegimą, angiogenezę, TH-17 ląstelių poliarizaciją ir osteoklastų sukeltą kaulo eroziją, o šie procesai palaiko tolesnę „užburto rato“ uždegiminę kaulinio audinio destrukciją. Adaptuota iš (55).

Atlikti sinovijos audinio tyrimai leido nustatyti didesnę TLR1, -2 ir -4 raišką RA sinovijos audinyje, palyginti su OA (63). Buvo nustatyta padidėjusi TLR2 raiška CD14+ ir CD16+ monocituose, išskirtuose iš RA sergančių pacientų kraujo, palyginti su sveikų asmenų kontroline grupe (409), taip pat šis receptorių yra labai svarbus atpažįstant PAMPs ir DAMPs (410). Šioms molekulėms atpažinti ir tolesniam signalui perduoti TLR turi sudaryti heterodimerus TLR1/TLR2 arba TLR2/TLR6 (411). Yra žinoma, kad TLR2 aptinkamas sinovijos fibroblastuose (412). Tyrimų buvo nustatyta gerokai didesnė TLR2 raiška RA sergančių pacientų sinovijos fibroblastuose, palyginti su asmenimis, kuriems buvo diagnozuotas OA (412). Taip pat žinoma, kad TLR2 raiška RA SF yra reguliuojama TNF α , IL-1, LPS (413,

414). Monocituose ir diferencijuotuose makrofaguose, išskirtuose iš RA sergančių pacientų, buvo nustatyta padidėjusi TLR 2 raiška, palyginti su kitomis autoimuninio artrito formomis (415). Neseniai atliktame RA pacientų ir sveikų asmenų kontrolinės grupės monocitų tyrime nustatyta, kad TLR1/TLR2 aktyvacijos PAM₃CSK₄ (PAM3) sukeltas IL-6 koncentracijos padidėjimas RA sergantiems asmenims buvo susijęs su ligos aktyvumu (DAS 28), tačiau nebuvo siejamas su RF ar anti-CCP reikšmių dydžiu, taip pat TLR1/TLR2 aktyvacija lėmė statistiškai reikšmingą TNF α koncentracijos padidėjimą tirtų ląstelių kultūroje (416). Kitos studijos duomenimis, TLR2 aktyvacija lemia padidėjusią IL-6, VEGF, MMP-1, -2, -3, -13 sekreciją (409). Šie tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad TLR2 yra svarbus palaikant uždegiminį procesą sąnaryje, tačiau išlieka poreikis paaiškinti jo vaidmenį RA ir kitų uždegiminių artritų etiopatogenezėje (417, 418).

TLR4 yra membraninis receptorių, kuriam būtinas mieloidinės diferenciacijos baltymas (angl. *myeloid differentiation factor 2* (MD-2)), kad jis galėtų tinkamai reaguoti į ligandus (418, 419). TLR4 atsakas į uždegiminius dirgiklius skatina uždegimą palaikančių citokinų (TNF α , IL-6, IL-1 β), kurie svarbūs RA etiopatogenezėje, gamybą (420, 421). Įdomu yra tai, kad atlikti tyrimai su gyvūnais parodė, jog TLR4 signalo perdavimo sutrikimai turi apsauginį poveikį artrito vystymuisi (422). Taip pat nustatyta, kad TLR4 slopinimas sumažino IL-1 β , TNF α , metaloproteinazės - 13 (MMP13) sekreciją (421). Taip pat endogeninių TLR4 ligandų, tokių kaip tenacino C, didelio mobilumo grupės B1 baltymo (angl. *high-mobility group box protein B1*(HMGB1)) ir S100A8/A9 baltymų yra gausiai aptinkama RA pacientų kraujo serume ir sinovijos skystyje (423, 424). Tyrimų nustatyta, kad imuniniai kompleksai, į kurių sudėtį įeina anti-CCP ir citrulininiai baltymai, tokie kaip citrulininis fibrinogenas ar citrulininis histonas 2b, taip pat gali aktyvinti TLR4 (425).

2021 metais atliktame tyrime nustatyta padidėjusi *TLR2* ir *TLR4* genų raiška RA sinovijos fibroblastuose, palyginti su OA grupe. Tyrimas parodė tendenciją, kad sinovijos fibroblastuose *TLR1* geno raiška buvo didesnė RA grupės nei OA grupės (63). Kiti tyrimai parodė didesnę *TLR2* ir *TLR4* genų raišką RA SF, palyginti su OA grupe ir sveikų asmenų kontroline grupe (413). Labai svarbu paminėti ir tai, kad *TLR* genų raiška priklauso ir nuo RA ligos eigos ir gydymo (63). Po RA gydymo TNF α blokatoriumi buvo nustatyta sumažėjusi TLR1 ir TLR4 raiška RA sergančių pacientų kraujo mėginiuose, palyginti su sveikų asmenų kontroline grupe (63).

Daug tyrimų įrodo TLR svarbą autoimuninių artritų etiopatogenezėje (63, 413). Kita vertus, nemažai studijų, įrodančių TLR svarbą ir OA

etiopatogenezėje (426, 427). Tačiau iki šio trūksta tyrimų, nagrinėjančių procesus, vykstančius sąnaryje pačioje autoimuninio uždegiminio proceso pradžioje, kurie padėtų geriau suprasti veiksnius, lemiančius tai, kad uždegiminis procesas tampa lėtinis.

2.8.2. NLRP1, NLRP3 inflamazomų ir vitamino D receptoriaus reikšmė uždegiminio artrito etiopatogenezėje

NLRP1 ir NLRP3 inflamazomos svarbios tiek įgimtai, tiek įgytai imuninei sistemai. Inflamazomos yra baltymų kompleksai, kuriuos sudaro trys dalys: jutiklis, adapteris ir efektorius (60). Inflamazomų vienas iš pagrindinių vaidmenų yra imuninio atsako sukėlimas, dėl šios priežasties jos yra asocijuotos su autoimuninėmis uždegiminėmis būklėmis (66, 428, 429). Inflamazomos yra supramolekuliniai kompleksai, kurie telkiasi ląstelių citozolyje ir reaguoja į PAMPs bei DAMPs (430, 431). NLRP1 buvo pirmasis žinomas baltymas, kuris įeina į inflamazomos sudėtį ir gali aktyvinti kaspazę-1 (angl. caspase-1 (CASP-1)) (432). NLRP1, reaguodamas į įvairius PAMPs, skatina inflamazomos aktyvaciją, kuri lemia piroptozę ((430, 433, 434). NLRP1 skatina CASP-1 aktyvaciją iš prekaspazės 1. O CASP-1 suskaido citokinų prekursorius į IL-1 β ir IL-18, kurie lemia piroptozę (61, 430, 434). NLRP1 aktyvacijai taip pat reikalingas HMGB1 (435).

NLRP3 gali aktyvinti ir įvairūs dirgikliai, įskaitant PAMPs ir DAMPs (60). Vis daugėja tyrimų, įrodančių NLRP3 svarbą autoimuninių ligų etiopatogenezėje (RA, psoriazės, SS, SRV) (436, 437). Nustatytas įvairių su NLRP3 susijusių VNP ir tikimybės sirgti RA bei atsaku į gydymą TNF α blokatoriais ryšys (65). Taip pat RA sergantiems asmenims buvo nustatyta padidėjusi intraląstelinės NLRP3 bei aktyvios CASP-1, IL-1 β pirmtako bei aktyvaus IL-1 β koncentracija kraujo ląstelėse (64). Šį padidėjimą taip pat sukėlė gydymas TLR4 ir TLR3 agonistais (64). Kita vertus, selektyvus NLRP3 blokavimas slopino NLRP3 aktyvaciją monocituose ir makrofaguose bei sumažino šių ląstelių infiltraciją sinovijoje, tai lėmė mažesnę uždegimą ir kaulinio audinio pažeidimą (438).

Vitamino D receptorių VDR yra ekspresuojamas daugelio imuninės sistemos ląstelių ir lemia T ląstelių moduliaciją, supresuoja uždegimą palaikančias Th1, Th17, CD4+ T ląsteles ir stimuliuoja tolerogenines reguliuojančias T ląsteles (62). VDR taip pat randamas monocituose, makrofaguose ir dendritinėse ląstelėse (439, 440).

Viename tyrime (441) buvo nustatyta, kad NLRP3 raiška reikšmingai didėja ankstyvo RA metu. Minėta, kad tiek inflamazomos NLRP1, NLRP3,

ties VDR yra svarbūs autoimuninių ligų etiopatogenezėje ir reguliuojant uždegiminį procesą, todėl galima daryti prielaidą, jog šie veiksniai yra svarbūs ir AA metu bei gali turėti įtakos AA baigtims. Atlikus literatūros analizę, nepavyko rasti tyrimų, kuriuose būtų analizuojamos šių rodiklių sąsajos su AA.

2.8.3. Matricos metaloproteinazių reikšmė uždegiminių artritų etiopatogenezėje

Matricos metaloproteinazės yra nuo cinko priklausantys baltymai, kurie atlieka labai svarbų vaidmenį ardant kremzlę RA, OA, PsA ir SpA metu (442, 443). Buvo nustatyta padidėjusi MMP genų raiška minėtų patologijų sinoviniuose sąnariuose, o šis padidėjimas buvo nulemtas uždegimą palaikančių citokinų padidėjimo (TNF α , IL-1, IL-6, IL-17 ir γ interferono) (443). Normaliomis sąlygomis MMP yra labai svarbios išlaikant neląstelinės matricos struktūros vientisumą (444). Susidarius patologinėms sąlygoms, uždegiminių reumatinių ligų metu, vyksta neląstelinės matricos remodeliacija ir MMP ekspresija (445, 446). RA metu kolagenazė MMP-13 pirmiausia paveikia trigubą antro II kolageno spiralę, suskaldo ją į monomerus, kuriuos vėliau saugo kitos matricos metaloproteinazės, tokiu būdu didindamos uždegiminio proceso apimtį (442). Nustatyta, kad RA metu SF padidėja kolagenazių MMP-1, MMP-13 raiška (447). Taip pat žinoma, kad MMP-1 koncentracija serume susijusi su RA aktyvumu (448). Kitas ankstyvo RA tyrimas nustatė, kad MMP-8 pirmtako (pro-MMP-8) koncentracija turi sąsają su ligos aktyvumu (449). Fiziologinėmis sąlygomis MMP sekrecija audiniuose maža, tačiau, susidarius nepalankioms sąlygoms, ji labai padidėja ir lemia kolageno destrukciją bei palaiko uždegiminį procesą (442, 443). Tyrimo su ankstyvo RA pacientais duomenimis, didesnė MMP-1 mRNA raiška buvo siejama su agresyvesne ligos eiga (pacientams greičiau progresavo erozinis sąnarių pažeidimas) (450). Kadangi dalis AA vėliau progresuoja į erozinį artritą, todėl gilesnės žinios apie MMP sekreciją ankstyvose artrito stadijose gali padėti geriau suprasti, kokie veiksniai lemia ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtis.

3. TYRIMO METODIKA

Tyrimą sudaro dvi dalys:

1. Perspektyvusis 12 mėnesių trukmės ankstyvu uždegiminiu nediferencijuotu artritu (toliau tekste – ankstyvas nediferencijuotas artritas (AA)) sergančių pacientų, atvykusių konsultacijai į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VULSK) Reumatologijos centrą kohortos tyrimas. Šioje tyrimo dalyje dalyvaujančių asmenų įtraukimas į tyrimą ir klinikinis ištyrimas buvo vykdomas VULSK Reumatologijos centre, pacientų atranką ir įtraukimą atliko disertacijos autorė. Įprastinėje klinikinėje praktikoje reumatinėmis ligomis sergantiems pacientams atliekami laboratoriniai tyrimai ir šio tyrimo tikslu tirta kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus VEGF-A koncentracija serume buvo atlikti VULSK Laboratorinės medicinos centre. Šiame darbe nagrinėti genetiniai vieno nukleotido polimorfizmo tyrimai buvo atlikti Oklando vaikų ligoninės tyrimų centre (angl. *Children's Hospital Oakland Research Institute* (CHORI)).
2. Lyginamasis AA, RA, OA ir CN pacientų sinovijos fibroblastų tyrimas, vertinant inflamasiuomenų *NLRP1* ir *NLRP3*, *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* ir *VDR* genų raišką, MMP (MMP-1,-7,-8,-12,-13), IL-1 β sekrecijos skirtumus skirtingos patologijos pažeistuose kelių sąnariuose, ieškant žymenų, kurie padėtų uždegiminio artrito diferencinei diagnostikai ankstyvoje ligos stadijoje. Šioje tyrimo dalyje dalyvaujančių asmenų atranką, įtraukimą į tyrimą ir klinikinį ištyrimą VULSK atliko gydytoja reumatologė (disertacijos autorė) ir VULSK gydytojai traumatologai. Tyrime sutikusių dalyvauti pacientų liekamoji pooperacinė medžiaga (kelio sąnario sinovijos mėginiai) perduota Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Inovatyvios medicinos centro Regeneracinės medicinos skyriaus mokslininkams, atlikusiems kelio sąnario sinovijos fibroblastų tyrimus.

Tyrimams atlikti buvo gauti Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimai (2015-09-07 Nr. 158200-15-800-310, 2016-07-10 Nr. 158200-16-859-368 ir 2018-05-08 Nr. 158200-18/5-1037-533). Visi įtraukti tiriamieji supažindinti su tyrimo tikslais, tyrimo metodais, galima nauda ir žala (pateikta asmens informavimo forma), jiems buvo atsakyta į

visus su tyrimu susijusius klausimus. Pacientai informuoti, kad gali pasitraukti iš tyrimo bet kuriame jo etape. Pasirašę informuoto asmens sutikimo formą asmenys buvo įtraukti į tyrimą. Asmens duomenų apsaugai užtikrinti ir subjektyvių veiksnių įtakai sumažinti visi tyrimo duomenys buvo koduojami.

Disertacijos autorė parengė ir pateikė dokumentus Vilniaus regioniniam biomedicininį tyrimų etikos komitetui atlikti tyrimą, gavusi leidimą atliko abiejose tyrimo dalyse dalyvaujančių pacientų atranką ir įtraukimą į tyrimą, pagal tyrimo protokolą numatytą pacientų ištyrimą, pacientų apklausos ir apžiūros duomenis dokumentavo tyrimo anketose, ruošė kraujo mėginius biocheminiams, genetiniams tyrimams, buvo atsakinga už kelio sąnario sinovijos mėginių rinkimą ir pristatymą į laboratoriją, parengė statistinę duomenų bazę, atliko statistinius skaičiavimus, analizavo ir interpretavo gautus rezultatus, juos pristatė mokslinėse konferencijose, pirmo autoriaus teisėmis kartu su bendraautoriais parengė publikacijas (120, 451).

3.2. Perspektyvusis ankstyvu nediferencijuotu uždegiminiu artritu sergančių pacientų kohortos tyrimas

3.2.1. Tiriamųjų įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai

Pirmoje tyrimo dalyje buvo kviečiami dalyvauti pacientai, kurie atvyko į VULSK Reumatologijos centrą reumatologo konsultacijai dėl pirmą kartą gyvenime įtariamo ankstyvo nediferencijuoto artrito.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Asmenys sutiko dalyvauti klinikiniame tyrime ir pasirašė informuoto asmens sutikimo formą.
2. Asmenys yra vyresni nei 18 metų.
3. Sutinęs bent vienas sąnarys.
4. Artrito trukmė ilgesnė nei 4 savaitės ir trumpesnė nei 12 mėnesių.
5. Įtraukimo į tyrimą metu pacientai neatitiko nė vienos reumatinės ligos diagnostikos ir (ar) klasifikacinių kriterijų: ACR/EULAR 2010 RA klasifikacinių kriterijų (12); CASPAR PsA klasifikacinių kriterijų (13), ASAS klasifikacinių kriterijų ašinei ar periferinei SpA (15), SRV SLICC'12 klasifikacinių kriterijų (14) ar kitos uždegiminės reumatinės ligos (173, 179, 185).

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Asmenys nesutiko dalyvauti klinikiniame tyrime.
2. Asmenys yra jaunesni nei 18 metų.
3. Nėštumas.

4. Sąnarių tinimas sukeltas: traumos, pūlingo artrito, paraneoplastinio artrito, mikrokristalinio artrito, OA.
5. Įtraukimo į tyrimą metu pacientas atitiko reumatinės ligos diagnostikos ir (ar) klasifikacinius kriterijus.

Tyrimė dalyvauti buvo kviečiami visi pacientai, kurie atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus, jiems nebuvo nustatyta neįtraukimo kriterijų, sutiko dalyvauti tyrimė, jie perskaitė, suprato ir pasirašė informuoto asmens sutikimo formą. Tyrimo imtis pasirinkta remiantis atliktų epidemiologinių ankstyvo artrito tyrimų duomenimis (121, 452). Į tyrimą įtraukti 155 pacientai. Disertacijos autorė dalį į tyrimą įtrauktų pacientų konsultavo VULSK konsultacijų poliklinikos ankstyvo artrito kabinete, kai pacientas atvyko pas gydytoją reumatologą į konsultaciją, kurios registracijos sąlygoje buvo nurodyta, kad tuo laiku konsultuojami pacientai, „kuriems pirmą kartą gyvenime įtariamas uždegiminis artritas, kurio trukmė <12 mėnesių“. Įtraukimo į tyrimą laikotarpiu pagal šią registracijos nuorodą užregistruota ir atvyko konsultacijai 421 pacientas, iš jų 77 pacientai atitiko įtraukimo kriterijus, 41 pacientas iš jų sutiko dalyvauti tyrimė. Kiti šio tyrimo kohortos pacientai įtraukti, kai atvyko gydytojo reumatologo konsultacijai netaikant atvejo priskyrimo minėtai <12 mėnesių trukmės ligos registracijai. Pacientai stebėti 12 mėnesių (0 vizitas, po 6 ir po 12 mėnesių), vertinta pacientų reumatologinė būklė ir AA baigtis.

Pirmo vizito metu buvo dokumentuoti pacientų sociodemografiniai duomenys (amžius, lytis, informacija apie rūkymą, išsilavinimą, reumatinių ligų anamnezę šeimoje, ūgis, svoris, apskaičiuotas kūno masės indeksas (KMI)). KMI apskaičiuotas pagal formulę: kūno masė (kg)/ (ūgis(m))². Rezultatų interpretavimas: <25kg/m² – normalus svoris, ≥25 kg/m² – antsvoris. Įvertinti klinikiniai duomenys (lėtinės gretutinės ligos, ar nustatyta infekcija, sąnarių skausmo, tinimo trukmė mėnesiais, rytinio sąnarių sąstingio trukmė minutėmis, skausmingų ir sutinusių sąnarių skaičius (vertinant 68 ir 28 skausmingus sąnarius bei 66 ir 28 sutinusių sąnarius). Vizualinės analogijos skalėje (VAS) vertinant 0–100 mm skales, pacientai įvertino bendrą savo savijautos, skausmo lygį, gydytojas atliko paciento ligos aktyvumo vertinimą. Vertinimuose 0 reiškia geriausią būklę, 100 – blogiausią ligos būklę ar „nepakeliamą skausmą“ (toliau tekste – paciento bendras VAS, paciento skausmo VAS, gydytojo ligos vertinimas VAS). Įvertinti laboratorinių tyrimų rezultatai. Tyrimo protokole buvo numatyta, kad laboratoriniai tyrimai, kurie taikomi uždegiminių artritų ligos aktyvumui vertinti (ENG, CRP), bus vertinami visų pacientų, RF, anti-CCP, ŽLA B27, ANA (įtraukti į uždegiminių artritų klasifikacinius kriterijus) bus atliekami

gydančio gydytojo reumatologo sprendimu, įvertinus paciento apžiūros duomenis. Atliekant statistinę analizę rezultatai vertinti: RF > 30 kU/l – RF teigiami, RF ≤ 30 kU/l – RF neigiami, anti-CCP ≥ 5 U/ml – anti-CCP teigiami, anti-CCP < 5 U/ml – anti-CCP neigiami, nustatytas arba nenustatytas ŽLA-B27 genas, rasti antikūnai prieš branduolio antigenus – ANA teigiami, kai tirtas >1:40, nerasti – ANA neigiami, kai titras ≤1:40. Apskaičiuotas ligos aktyvumo indeksas DAS28, vertinantis 28 sutinusius (SUT) ir skausmingus (SK) sąnarius, paciento bendrą sveikatos vertinimą VAS ir eritrocitų nusėdimo greitį (ENG mm/h).

$DAS\ 28 = (0,56 \sqrt{(SK28)} + 0,28 \sqrt{(SUT28)} + 0,70 \ln(ENG) + 0,014$ (paciento bendras VAS),

Kai: SK28 – skausmingų sąnarių skaičius, vertinant 28 sąnarius (abu pečiai, alkūnės, riešai, I–V plaštakų pirštų metakarpofalanginiai ir proksimaliniai interfalanginiai sąnariai, keliai); SUT28 – sutinusių sąnarių skaičius, vertinant 28 sąnarius (abu pečiai, alkūnės, riešai, I–V plaštakų pirštų metakarpofalanginiai ir proksimaliniai interfalanginiai sąnariai, keliai); (453).

Į tyrimą įtrauktiems pacientams paimti kraujo mėginiai VEGF koncentracijai ir VNP: rs2476601, rs833070, rs6920220 raiškiai nustatyti.

Pacientai užpildė sveikatos vertinimo klausimyną (SVK). Klausimyną sudaro 20 klausimų, suskirstytų į 8 grupes: klausimai apie paciento gebėjimus apsirengti ir susitvarkyti, atsikelti, valgyti, vaikščioti, pasirūpinti higiena, pasiekti aukščiau esantį daiktą, suimti daiktus, taip pat klausimai apie paciento aktyvumą kitose gyvenimo srityse. Atsakymai vertinti balais nuo 0 iki 3, pagal kuriuos tiriamasis atlieka veiksmus: 0 – nesunkiai; 1 – su nedideliu sunkumu; 2 – sunkiai; 3 – negali atlikti veiksmo. Modifikuoto SVK rezultatas skaičiuotas sudedant kiekvienos klausimų grupės aukščiausius balus ir gautą sumą padalijant iš 8. Klausimyno rezultatas nuo 0 iki 3. Kuo aukštesnis balas, tuo blogesnė tiriamojo kaulų ir raumenų sistemos funkcija ir ligos nulemta fizinė negalia. 0–1 balas yra lengva negalia; 1–2 balai – vidutinė negalia; 2–3 balai sunki negalia (454).

Esant galimybei, kiekvieno vizito metu (tyrimo pradžioje, po 6 ir po 12 mėnesių) atliktas pažeistų sąnarių UG tyrimas. Vertinti visi pažeisti sąnariai (skausmingi ir sutinę). UG tyrimo metodika pateikiama 3.1.4. skyriuje.

Pakartotinių vizitų (po 6 ir (arba) 12 mėnesių) metu buvo vertinamos ligos baigtys. Kaip ligos baigtis šio tyrimo metu vertinti pasirinkta pacientui suformuluota diagnozė per tyrimo stebėjimo laikotarpį (t. y. patvirtinta, kad tiriamasis atitinka tam tikros uždegiminės reumatinės ligos, kurios vienas iš požymių yra uždegiminis artritas, klasifikacinius kriterijus (12–15, 173, 179, 185) arba buvo konstatuota, kad tiriamasis pasveiko (121) ar toliau stebimas

AA). Jei pacientas atvyko į kontrolinį vizitą tik po 6 stebėjimo mėnesių ir to vizito metu jau buvo žinoma ligos baigtis, ji buvo naudojama atliekant statistinius skaičiavimus pagal nutylėjimą vertinant, kad ir po 12 mėnesių ji išliko nepasikeitusi. Pakartotinių vizitų pas reumatologą metu buvo vertinama paciento amžius kontrolinio vizito metu, apskaičiuota KMI, vertinta paciento bendras ir skausmo VAS, gydytojo ligos aktyvumo VAS, vertinta skausmingų (68 ir 28) ir sutinusių (66 ir 28) sąnarių skaičius, apskaičiuotas DAS 28, vertinti ENG, CRB rodikliai, atlikta pažeistų (skausmingų ir(arba) sutinusių) sąnarių UG ištyrimas. Informacija buvo kaupiama užpildant tyrimo anketas, vėliau ji suvesta į skaitmeninę duomenų bazę. 17 pacientų, kurie neatvyko į paskutinį vizitą po 12 mėnesių, buvo apklausti telefonu (pateiktu tyrimo anketoje ir(arba) patikslintu pagal elektroninės ligos istorijos duomenis). Apklausta, ar yra sutinusių, skausmingų sąnarių, vartojami skirti medikamentai, ar tiriamasis pasveiko, ar diagnozuota lėtinė uždegiminė reumatinė liga.

Po tyrimo stebėjimo periodo (12 mėnesių) pacientai buvo suskirstyti į ligos baigčių grupes:

I. Pacientai, kuriems patvirtinta uždegiminės reumatinės ligos diagnozė arba toliau buvo AA:

- 1) Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų grupė (RA) – tiriamieji, kurie atitiko ACR/EULAR 2010 reumatoidinio artrito klasifikacinius kriterijus (230);
- 2) Uždegimine spondiloartropatija sergančių pacientų grupė (SpA), kurią sudarė tiriamieji, kuriems diagnozuota:
 - a) reaktyvusis artritas – diagnozuotas tiriamiesiems, kuriems buvo monooligoartritas ir patvirtinta uretritas, Laimo liga, žarnyno ar kita infekcija (162);
 - b) ašinis ir periferinis spondiloartritas, diagnozuotas remiantis ASAS klasifikaciniais kriterijais (15);
 - c) psoriazinis artritas (PsA), diagnozuotas remiantis CASPAR klasifikaciniais kriterijais (13).
- 3) Kitomis reumatologinėmis uždegiminėmis ligomis sergančių pacientų grupė, ją sudarė tiriamieji, kuriems diagnozuota:
 - a) sisteminė raudonoji vilkligė, (SRV) diagnozuota remiantis SLICC'12 klasifikaciniais kriterijais (14);
 - b) nediferencijuota sisteminė jungiamojo audinio liga, diagnozuota tiriamiesiems, kuriems buvo klinikinių ir serologinių pakitimų, būdingų sisteminėms jungiamojo audinio ligoms, tačiau šie asmenys

neatitinka nė vienos uždegiminės reumatinės ligos klasifikacinių kriterijų (177);

- c) IgG4 liga diagnozuota remiantis šios ligos klasifikaciniais kriterijais (190); dermatomiozitas, diagnozuotas remiantis 2017 EULAR/ACR klasifikaciniais kriterijais suaugusiųjų ir juvenilinėms idiopatinėms uždegiminėms miopatijoms ir jų pagrindiniams pogrupiams (179); kitos reumatologinės patologijos, kurių metu gali būti uždegiminis artritas (173, 185).

4) Tiriamieji, kuriems pakartotinio vizito metu buvo AA.

II. Tiriamieji, kurie pasveiko – buvo 6 mėnesių remisija (nėra sutinusių sąnarių), nevartoja steroidų ar NVNU.

III. Tiriamieji, kurie neatvyko arba atsisakė toliau dalyvauti tyrime.

Analizuojant tyrimo rezultatus, vertinta kasdienėje uždegiminių reumatinių ligų diagnostikoje taikomų laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rodiklių bei VEGF ir VNP sąsajos ir vertinta visų tirtų rodiklių reikšmė AA baigtims.

3.2.2. Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus koncentracijos tyrimas

Kraujo mėginiai kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus koncentracijai (VEGF-A) nustatyti paimti 80 į tyrimą paeiliui įtrauktų pacientų, kurie sutiko duoti kraujo mėginius tyrimams atlikti ir kuriems buvo atlikta skausmingų ir sutinusių sąnarių echoskopijos. Kraujo mėginiai paimti į BD *Vacutainer Serum Separator Tubes* (5ml) (BD *Biosciences*, JAV) ir paruošti pagal standartines procedūras. Tyrimai atlikti VULSK Laboratorinės medicinos centre naudojant imunofermetinį metodą (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA). Naudotas komercinis VEGF-A koncentracijos nustatymo rinkinys (gamintojas: *IBL International*, Vokietija). Tyrimas atliktas pagal gamintojo protokolą (instrukcijos kodo numeris 27171). ELISA mikroplokštelės šulinėliai padengti antikūnais prieš žmogaus VEGF-A. Į juos supilti tiriamųjų kraujo serumo mėginiai. Po inkubacijos periodo mikroplokštelės šulinėliai išplauti. Po to į šulinėlius supilta antrinių antikūnų, konjuguotų su biotinu, kurie jungiasi su žmogaus VEGF-A. Po inkubacijos mikroplokštelės šulinėliai išplaunami. Vėliau piltas streptavidinas, konjuguotas su fermentu krienų peroksidaze (angl. *horseradish peroxidase* – HRP). Po inkubacijos mikroplokštelės šulinėliai praplauti. Vėliau į mikroplokštelės įpiltas substrato tirpalas. Krienų peroksidazė skaldo chromogeninį substratą, gauta spalvinė reakcija. Susidariusio produkto spalvos intensyvumas yra tiesiogiai proporcingas VEGF-A koncentracijai mėginyje ir standarte. Spalvinė reakcija sustabdyta įdėjus

rūgštis, pamatuotas optinis tankis naudojant spektrofotometrą 450 nm bangos ilgyje. Kiekvieno eksperimento metu naudoti standartiniai tirpalai su žinoma VEGF koncentracija. Išmatavus jų sugertį, brėžiama standartinė kreivė, pagal kurią skaičiuojama mėginių VEGF-A koncentracija pg/ml. Gamintojo *IBL International* apskaičiuotas metodo jautrumas – 7.9 pg/ml. Gavus rezultatus, keturių tiriamųjų VEGF-A koncentracija buvo išskirtinai didelė, todėl šie asmenys iš tolesnės šio rodiklio statistinės analizės buvo pašalinti. Tyrimo metu vertintas tirtų VEGF koncentracijos ryšys su AA baigtimis bei su sociodemografiniais, klinikiniais, instrumentiniais, laboratoriniais rodikliais bei pakitimais, matomais atliekant pažeistų sąnarių UG tyrimą.

3.2.3. Vieno nukleotido polimorfizmo tyrimai

Šioje tyrimo dalyje buvo atliktas žvalgomas 92 AA sergančių asmenų tyrimas ir analizuotas VNP rs2476601, rs833070, rs6920220 pasiskirstymas šios kohortos pacientams. Kadangi šie polimorfizmai, literatūros duomenimis, dažniau nustatomi asmenims, sergantiems RA (43, 349, 350), tyrimo eigoje buvo lyginta šių VNP pasiskirstymas tarp asmenų, kuriems tyrimo eigoje buvo diagnozuotas RA, ir likusios tyrimo kohortos. Išanalizuoti į tyrimą įtrauktų pacientų, kurie sutiko duoti kraujo mėginius tyrimams atlikti ir kuriems buvo atlikta skausmingų ir sutinusių sąnarių echoskopija, kraujo mėginiai. Tyrimo tikslais kraujo mėginiai buvo renkami į EDTA mėgintuvėlius, 5 ml, mėginiai necentrifuguoti, atvėsinti iki kambario temperatūros, vėliau palaipsniui užšaldyti iki –20 °C, vėliau iki -70 °C. Šis tyrimas buvo atliktas bendradarbiaujant su Oaklando vaikų ligoninės tyrimų centru (angl. *Children's Hospital Oakland Research Institute (CHORI)*). Genominė DNR buvo išskirta iš užšaldytų necentrifuguoto kraujo mėginių naudojant *Genra Puregene Blood* rinkinį (*Qiagen*, Vokietija). Taikant *ImmunoChip V2* ir *Infinium HD* tyrimus, kiekvieno tiriamojo mėginys buvo genotipuotas naudojant *Illumina BeadLab1000* platformą. Genotipai nustatyti naudojant 0,15 balo slenkstį pasitelkiant *Illumina BeadStudio* programinę įrangą. Duomenų valymas buvo atliktas naudojant PLINK programinę įrangą (versija 1.9) (<http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>). Analizuojant duomenis, pacientai buvo suskirstyti į grupes – pacientai, kuriems tyrimo eigoje buvo diagnozuotas RA (RA grupė), ir pacientai, kuriems diagnozuota kita patologija arba jie pasveiko (ne-RA grupė). Analizuojant VNP reikšmę sociodemografiniams, klinikiniais, laboratoriniams ir instrumentiniams rodikliams, pacientai buvo padalinti pagal genotipą į dvi grupes: rs2476601 AA+AG ir GG; rs833070 GG+AG ir AA; rs6920220 AA+AG ir GG.

3.2.4. Sąnarių ultragarsinis tyrimas

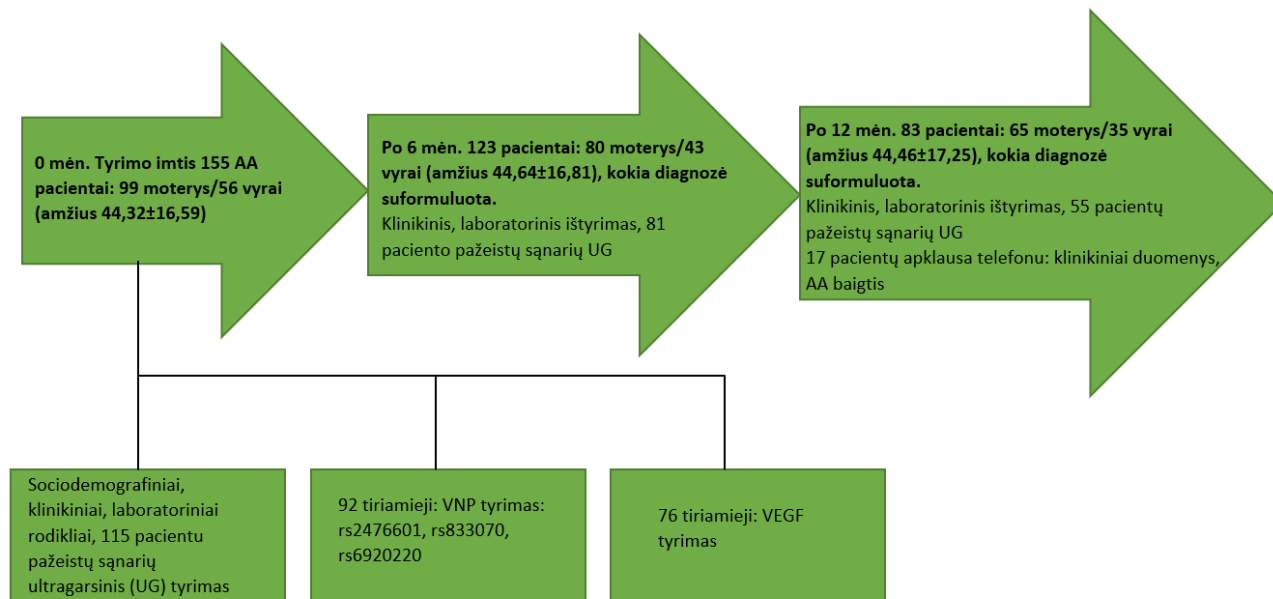
Pacientams įtraukimo į tyrimą metu, po 6 ir 12 mėnesių buvo atliktas vizito metu matomų skausmingų ir (ar) sutinusių sąnarių ultragarsinis (UG) tyrimas. Jei pirmo vizito metu skausmingi ir (arba) sutinę sąnariai antro ar trečio vizito metu buvo neskausmingi ir nesutinę, jų UG tyrimas buvo atliekamas. Tyrimas atliktas gydytojo reumatologo konsultacijos metu VULSK Reumatologijos centre (tyrimą atliko disertacijos autorė) LOGIQ E firmos ultragarsiniu aparatu naudojant 12 MHz linijinį daviklį (angl. *General Electric LOGIQ E Portable Ultrasound*). Tyrimo metu vertinta: sinovito, galios doplerio signalo, erozijų skaičius balais. Kiekvienas ultragarsinis pokytis vertintas balais nuo 0 iki 3 (2 lentelė), gauti balai susumuoti (370, 455). UG tyrimas atliktas vadovaujantis kitų tyrėjų aprašyta metodika (367) PMID: (456).

2 lentelė. Ultragarsinio sąnarių tyrimo pataloginių požymių vertinimo reikšmės

Patologinis požymis	Ultragarsinių požymių vertinimo balai
Sinovitas	Nėra = 0, Nedidelis = 1, Vidutinis = 2, Stiprus = 3.
Galios doplerio signalo vaizdas	Sinovijoje kraujotaka neregistruojama = 0, Pavieniai kraujagyslių signalai = 1, Susiliejęs kraujagyslių signalai matomi mažiau nei pusėje tiriamo sinovijos lauko = 2, Registruojami kraujagyslių signalai daugiau nei pusėje tiriamo sinovijos lauko = 3.
Erozijos	Nėra = 0, Paviršiaus nelygumai, nėra paviršiaus defektų vertinant dviejose statmenose plokštumose = 1, Paviršiaus defektai matomi vertinant dviejose statmenose plokštumose = 2, Defektai susilieja ir formuoja ryškias kaulines pažaidas = 3.

Adaptuota iš (370, 455)

Į tyrimą įtrauktų ankstyvo nediferencijuoto artrito pacientų ištyrimo ir stebėjimo schema pateikiama 6 paveiksle.



6 pav. Ankstyvu uždegiminiu nediferencijuotu artritu sergančių pacientų kohortos tyrimas

AA – ankstyvas nediferencijuotas artritas; UG – ultragarsas; VNP – vieno nukleotido polimorfizmas; mėn. – mėnuo; VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) – kraujagyslių endotelio augimo faktorius.

3.3. *TLR1, TLR2, TLR4, VDR, NLRP1* ir *NLRP3* genų raiškos bei MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-12, MMP-13 ir IL- β sekrecijos skirtumai ankstyvu nediferencijuotu artritu, reumatoidiniu artritu, osteoartritu sergančių asmenų bei kontrolinės grupės sinovijos fibroblastuose

Į šią tyrimo dalį buvo įtraukta 19 asmenų (7 asmenys, sergantys RA, 4 OA, 4 AA ir 4 CN). Pacientams, sergantiems RA ir OA, atliktos kelio sąnario endoprotezavimo operacijos, AA ir CN asmenims – artroskopinės kelio sąnario operacijos. Operacijos buvo atliekamos trijų patyrusių ortopedų-traumatologų. Tyrimui naudota likutinė pooperacinė medžiaga (sinovijos audinys), kuri po operacijos būtų utilizuota kaip medicininė atlieka.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Asmenys sutiko dalyvauti klinikiniame tyrime ir pasirašė informuoto asmens sutikimo formą.
2. Asmenys yra vyresni nei 18 metų.
3. Pacientai, kuriems pagal medicininės indikacijas, nustatytas juos gydžiusių ortopedų-traumatologų, reikia atlikti planinę kelio sąnario operaciją ir buvo priskirti vienai iš išvardintų grupių:
 - 3.1. RA sergantys asmenys, atitinkantys ACR/EULAR 2010 m. reumatoidinio artrito klasifikacinius kriterijus (12).
 - 3.2. OA sergantys asmenys, atitinkantys ACR kelio OA klasifikacinius kriterijus (457).
 - 3.3. AA pacientai, kuriems buvo uždegiminis artritas, jo trukmė buvo iki 12 mėnesių ir jie neatitiko nė vienos reumatinės ligos kriterijų (12–15, 162, 173, 177, 179, 185, 190).
 - 3.4. CN asmenys, kuriems operacija buvo atliekama dėl menisko ar kryžminių raiščių plyšimo ir prieš įtraukiant į tyrimą konstatuota, kad jie neatitiko uždegiminio artrito (12–15) ar osteoartrito (457) klasifikacinių kriterijų.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Asmenys nesutiko dalyvauti klinikiniame tyrime.
2. Asmenys yra jaunesni nei 18 metų.
3. Nėštumas.
4. Sąnarių tinimas dėl kitų priežasčių, kurios netenkina įtraukimo kriterijuose (4–7) išvardytų patologijų.
5. Gretutinės ligos: cukrinis diabetas, skydliaukės patologija (pvz., mazginė struma, autoimuninis tiroiditas), onkologinės ligos, diagnozuota kita uždegiminės kilmės patologija.

Sinovijos audinio tyrimai atlikti Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Inovatyvios medicinos centro Regeneracinės medicinos skyriaus laboratorijoje. Įvertinti tiriamųjų sociodemografiniai (amžius, lytis) veiksniai, gretutinės ligos, vartojami medikamentai. Visiems pacientams paimti kraujo mėginiai CRB, RF, vitamino D, anti-CCP tyrimams atlikti. Tyrimai atlikti VULSK Laboratorinės medicinos centre. Atliktų tyrimų metodai, naudotos analizės sistemos ir ribinės vertės pateikiamos 3 lentelėje. Vertės, didesnės už ribines vertes, rezultatų skyriuje ir rezultatų aptarime įvardijamos kaip teigiamos, o mažesnės arba lygios ribinei vertei – neigiamos.

3 lentelė. Laboratorinių tyrimų aprašymas

Analitė	Ribinė vertė	Vienetai	Metodas	Analizių sistema pavadinimai ir gamintojai
CRB	5	mg/l	Turbidimetrija	<i>Architect ci8200, AbbVie Laboratories, JAV</i>
RF	30	kU/l	Turbidimetrija	
Anti-CCP	5	U/ml	Imunofermentinė analizė (ELISA)	<i>EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Vokietija</i>
Vitaminas D	Trūkumas <50, nepakankamumas >50-75, norma ≥75	nmol/l	Chemiliumescencinė imuninė analizė	<i>Architect ci8200, Abbott Laboratories, JAV</i>

CRB – Creaktyvusis baltymas; RF – reumatoidinis faktorius; anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą; ELISA (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) – imunofermentinė analizė.

3.3.1. Sinovijos mėginių tyrimas

Uždegiminiams procesams, vykstantiems sąnaryje AA metu įvertinti ir palyginti juos su procesais, kurie vyksta toli pažengusio sisteminio uždegiminio artrito (RA), degeneracinės sąnarių ligos (OA) metu, ir pacientų, kurie neserga nei uždegimine, nei degeneracine sąnarių liga (kontrolinėje grupėje – CN), atlikti kelio sąnario sinovijos audinio tyrimai. Sinovijos mėginiuose buvo pamatuota *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *VDR*, *NLRP1* ir *NLRP3* inflamasmų genų raiška bei išmatuota matricos metaloproteinazių: MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-12, MMP-13 bei IL-1 β sekrecija ląstelių supernatantuose. Taip pat atlikta SF stimuliacija vitaminu D (stimuliacijai naudota 1 arba 0,01 nM vitamino D3 koncentracijos) ir TNF α , vertinta

stimuliacijos reikšmė minėtų genų raiškai bei MMP ir IL-1 β sekrecijai po stimuliacijos.

3.3.2. Sinovijos audinio ir ląstelių kultūros paruošimas

Sinovijos fibroblastai buvo išskirti ir paruošti pagal anksčiau tyrimuose taikytą metodiką (395). Mechaniškai susmulkinti sinovijos mėginiai buvo inkubuojami per naktį beseruminėje DMEM (angl. *Dulbecco's modified Eagle's medium* (DMEM)) (1 g/l D-gliukozės, natrio piruvatas, L-glutaminas, fenolio raudonasis (Invitrogen, kat. nr.: 21885025) terpėje 5 % CO₂ ir 37 °C temperatūros sąlygomis. Po inkubacijos sinovijos mėginiai toliau buvo veikiami 0,1 % I tipo kolagenazės tirpalu (*Biochrom*, Kembridžas, UK), nuolat kratant 37 °C temperatūroje. Išskirtos ląstelės centrifuguotos 400 g 10 min. ir resuspenduotos DMEM terpėje, pridėjus 1 % antibiotikų (10 000 U/ml penicilino, 10 mg/ml streptomicino, 0,025 mg/ml amfotericino B, *Biological Industries*, HaEmek, Izraelis, kat. nr.: 03–033-1B) bei 10 % veršiuko serumo (*Biochrom*, Kembridžas, UK, kat. nr.: S0615). 2–4 persėjimo (pasažo) SF ląstelės persėtos į 25 cm² lėkšteles su DMEM terpe, kurioje įpilta 10 % veršiuko serumo ir stimuliuota 72 h su arba be 100 ng/ml TNF α (*Thermo Fisher Scientific*, Valthamas, MA, JAV) (su papildoma stimuliacija po 36 h) ir 1 arba 0,01 nM vitamino D3 (*Sigma*, Sent Luisas, Mo, JAV) arba TNF α ir minėtų dozių VitD3 kombinacijomis. Stimuliacijos pabaigoje ląstelių kultūros supernatantai buvo surinkti steriliomis sąlygomis ir užšaldyti -80 °C temperatūroje iki tolesnių tyrimų. Ląstelės suardytos naudojant RLT buferį (RNeasy kit, Qiagen, Hildenas, Vokietija) ir naudotos genų raiškos tyrimams.

3.3.3. *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *VDR*, *NLRP1* ir *NLRP3* genų tyrimai

RNR išskirtos naudojant RNeasy Mini Spin kolonėles (*Qiagen*) pagal gamintojo paruoštą protokolą. RNR koncentracija ir grynumas pamatuoti naudojant SpectraMax® i3 (Molecular Devices, San Jose, Ca, JAV) spektrofotometrą. Prieš pradėdant pirmos komplementarios DNR grandinės (kDNR) sintezę RNR mėginiai buvo veikiami DNaze I (*Thermo Fisher Scientific*) ir kDNR sintezė atlikta naudojant Maxima®FirstStrand kDNR sintezės rinkinį (*Thermo Fisher Scientific*) pagal gamintojo paruoštą protokolą. Kiekybinės polimerazės grandininės reakcijos atliktos naudojant Maxima® ProbeqPCRMasterMix (2x) (*Thermo Fisher Scientific*) rinkinį ir AriaMX analizatorių (*Agilent Technologies*, Santa Klara, Ca, JAV). Pasirinktų 8 genų fragmentams amplifikuoti naudotas TaqMan® pradmenų ir zondų mišinys (*Applied Biosystems*, Valthamas, Ma, JAV). Kiekviena reakcija

atlikta 25 µl tūryje naudojant 0,5 µl 20x TaqMan® pradmenų ir zondų mišinį (4 lentelė) (*Applied Biosystems*, Valhama, Ma, JAV). Visi genų raiškos tyrimai buvo pakartoti tris kartus. Po pradinio denatūracijos žingsnio (10 min 95 °C) buvo atliekama 40 temperatūrinių ciklų, sudarytų iš trijų žingsnių: 15 s denatūracija, esant 95 °C, 30 s pradmenų prilipimas, esant 60 °C ir 30 s sintezė esant 72 °C temperatūrai. Kiekvienas RNR mėginys buvo tikrinamas dėl galimo užteršimo genomine DNR (naudota atvirkštinės transkripcijos reakcija be RNR) ir dėl reagentų užteršimo (naudota reakcija be DNR). Individualus genų raiškos efektyvumas apskaičiuotas naudojant $2^{-\Delta CT} \times 1000$ metodiką. Genų raiškai normalizuoti naudoti dviejų kontrolinių genų RPS9 ir B2M geometriniai vidurkiai. kPGR duomenys analizuoti naudojant AriaMx (*Agilent Technologies*) programinę įrangą.

4 lentelė. Naudotų genų TaqMan® pradmenų sąrašas

Katalogo nr.	Koduojamas baltymas
<i>RPS9</i> Hs02339424_m1	40S ribosominis baltymas S9
<i>B2M</i> Hs00984230_m1	Beta-2 mikroglobulinas
<i>TLR-1</i> Hs00413978_m1	Toll tipo receptorius 1
<i>TLR-2</i> Hs02621280_s1	Toll tipo receptorius 2
<i>TLR-4</i> Hs00152939_m1	Toll tipo receptorius 4
<i>VDR</i> Hs01045843_m1	Vitamino D receptorius
<i>NLRP1</i> Hs00248187_m1	PYD domeną turintis baltymas 1
<i>NLRP3</i> Hs00918082_m1	PYD domeną turintis baltymas 3

3.3.4. IL-1β, MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-12 ir MMP-13 tyrimai

IL-1β koncentracija neskiestuose sinovijos fibroblastų supernatantuose nustatyta naudojant komercinį ELISA rinkinį (R&D Systems, Mineapolis, MN, JAV). MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-12 ir MMP-13 koncentracija pamatuota naudojant Luminex Technology ir ProcartaPlex žmogaus MMP-Panel 5 plex skydelį (*Affymetrix, eBioscience*, San Diegas, CA, JAV) pagal gamintojo instrukcijas. Ląstelių augimo terpė naudota fonui normalizuoti.

3.4. Statistinė duomenų analizė

Apskaičiuoti kiekybinių rodiklių vidurkiai, standartinis nuokrypis. Kokybiniai / kategoriniai rodikliai pateikiami dažniu (n) ir procentais (%). Duomenų normalumui tikrinti naudotas Šapiro ir Vilko testas (angl. *Shapiro-Wilk normality test*). Dviejų nepriklausomų grupių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti taikytas *Student t* testas. Tais atvejais, kai lyginti daugiau

nei dviejų grupių kiekybiniai rodikliai, taikyta dispersinė analizė ANOVA, o neparimetriniams duomenims Kruskalio ir Valio testas. Tiriamųjų grupių skirtumai pagal kokybinius požymius įvertinti chi kvadrato (angl. *Chi-square test*) testu. Vidurkių analizei taikyti neparimetriniai kriterijai (angl. *Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test*). Susiję mėginiai palyginti pagal Vilkssono vieno rango kriterijaus testą (angl. *Wilcoxon single rank test*). Kintamųjų koreliacijai naudotas Spirmano (Spearman) ranginės koreliacijos koeficientas. Rodiklių prognostinė reikšmė AA baigtims vertinta logistinės regresijos metodu. AA rizikai progresuoti į lėtinį autoimuninį artritą bei VEGF koncentracijos ir tirtų VNP ryšiui įvertinti atliktas šansų santykio (ŠS) ir 95 % pasikliautiną intervalą (PI) skaičiavimas. Visi VNP patikrinti naudojant Hardžio ir Veinbergo (Hardy-Weinbergo) pusiausvyros principą ir visi turėjo mažojo alelio dažnius (angl. *minor allele frequencies (MAF)*) ≥ 10 %. Tirtų VNP genotipų pasiskirstymas atitiko H-V pusiausvyrą. AA rizikos progresuoti į RA ir VNP (rs2476601, rs833070 ir rs6920220) ryšiui įvertinti naudotas logistinės regresijos metodas.

Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

Duomenų analizei ir duomenims vizualizuoti naudotos *Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, JAV)*, *SPSS statistinis paketas (V26.0, IBM, JAV)*, *GraphPah Prism (versija 9, GraphPah Software, JAV)* programos, *PLINK (versija 1.9) internetinis įrankis*.

4. REZULTATAI

4.2. Perspektyvusis 12 mėnesių trukmės ankstyvu nediferencijuotu artritu sergančių pacientų kohortos tyrimas

4.2.1. Tiriamųjų asmenų sociodemografiniai duomenys, klinikinių, laboratorinių ir ultragarsinių tyrimų rezultatai

Tirti pacientai, kurie buvo gydyti VULSK Reumatologijos centre dėl pirmą kartą gyvenime įtariamo ankstyvo nediferencijuoto artrito, kurio trukmė <12 mėnesių. Tiriamuoju laikotarpiu (nuo 2016 m. liepos iki 2018 m. gruodžio) į tyrimą įtraukti 155 tiriamieji, kuriems buvo nustatytas AA. Dalis šių pacientų įtraukti į tyrimą, kai atvyko gydytojo reumatologo konsultacijai į ankstyvo artrito kabinetą, kai paciento registracijos sąlygoje buvo nurodyta, kad numatytu vizito pas gydytoją laiku konsultuojami pacientai, „kuriems pirmą kartą gyvenime įtariamas uždegiminis artritas, kurio trukmė <12 mėnesių“. Įtraukimo į tyrimą laikotarpiu ankstyvo artrito kabinete tokiai konsultacijai buvo registruotas 421 pacientas. Po reumatologo konsultacijos nustatyta, kad 77 pacientai (18,25 %) iš 421 konsultuoto paciento atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus, 41 (9,7 %) pacientas sutiko dalyvauti šiame tyrime. Likę 114 pacientų, kurie atitiko įtraukimo kriterijus ir sutiko dalyvauti tyrime, į tyrimą traukti, kai buvo įprastine tvarka konsultuoti reumatologo VULSK konsultacijų poliklinikoje. Po 6 mėnesių atvyko 123 (79,4 %) tiriamieji, po 12 mėnesių – 83 (53,5 %). Iš 155 įtrauktų pacientų buvo 99 (63,9 %) moterys ir 56 (36,1 %) vyrai, vidutinis tiriamųjų amžius įtraukimo į tyrimą metu $44,32 \pm 16,59$ metų. Iki įtraukimo į tyrimą pacientai buvo konsultuoti šeimos gydytojo dažniausiai du kartus (moda 1, mediana 2 [0–5]). Antro lygio reumatologijos paslaugas teikiančio reumatologo buvo konsultuota 100 (64,5 %) tiriamųjų (dažniausiai vieną kartą (moda 0, mediana 1 [0–3])). Vidutinė artrito trukmė iki pirmos reumatologo konsultacijos buvo $5,01 \pm 3,14$ mėn., iki reumatologo konsultacijos VULSK – $5,72 \pm 3,36$ mėn., 67 (43,2 %) pacientai reumatologo konsultuoti per 3 mėnesius nuo artrito pradžios („galimybių langas“ periode). Pacientų sociodemografinių, klinikinių, instrumentinių ir laboratorinių rodiklių visa aprašomoji duomenų analizė pateikiama 5 lentelėje.

5 lentelė. Ankstyvo nediferencijuoto artrito pacientų sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių ir ultragarsinių tyrimų rezultatai tyrimo pradžioje, po 6 ir 12 mėnesių

Rodiklis	Studijos pradžia n=155	Po 6 mėn. n=123	Po 12 mėn. n=83
Sociodemografiniai rodikliai			
Amžius, metais	44,32±16,59	44,64±16,81	44,46±17,25
Moterys	99 (63,9)	80 (65,0)	65 (65,0)
Vyrai	56 (36,1)	43 (35,0)	35 (35,0)
Rūkantys asmenys	27 (17,4)	-	-
Išsilavinimas, metais	13,36±2,34	-	-
KMI, kg/m ²	24,12±3,25	-	-
Šeimos anamnezėje reumatinė liga	55 (35,5)	-	-
Klinikiniai rodikliai			
Turi gretutinių ligų	115 (74,2)	-	-
Tirta dėl infekcijos	103 (66,5)		
Nustatyta aktyvi infekcija	54 (34,8)	-	-
Paciento bendras VAS, mm	48,12±16,44	35,77±18,36	32,77±17,02
Paciento skausmo VAS, mm	46,55±17,25	33,75±20,52	29,22±18,18
Gydytojo ligos vertinimas VAS, mm	46,10±13,93	31,52±16,68	28,47±16,11
Šąnarių tinimo trukmė, mėnesiais	5,72±3,36	-	-
Šąnarių skausmo trukmė, mėnesiais	7,22±5,17	-	-
Rytinio sustingimo trukmė, minutėmis	45 [0-300]	30 [0-300]	30 [0-180]
66 sutinusių šąnarių skaičius	4,08±3,45; 3 [1-20]*	2,10±2,60; 1 [0-16]*	1,66±2,25; 1 [0-16]*
28 sutinusių šąnarių skaičius	3,29±2,83; 3 [0-18]*	1,78±1,87; 1 [0-8]*	1,41±1,59; 1 [0-10]*
68 skausmingų šąnarių skaičius	7,01±5,68; 7[0-28]*	3,82±3,30; 3 [0-18]*	3,63±3,46; 3 [0-15]*
28 skausmingų šąnarių skaičius	5,19±4,21; 4[0-18]*	2,90±2,53; 3 [0-10]*	2,61±2,47; 2 [0-10]*
DAS 28 (ENG) reikšmė	4,72 ±0,91	3,67±1,24	3,15±1,25
SVK reikšmė, balai	0,74 [0,00-2,75]	0,49 [0,00-2,38]	0,43 [0,00-2,13]
Laboratorinių tyrimų rodikliai			
ENG, mm/h	25 [2-144]	19 [1-72]	14 [1-65]
CRB, mg/l	6,7 [0,16 – 144,30]	4,6 [0,14-63,27]	3,9 [0,20-39,87]
VEGF ¹ pg/mL	365,27 [25,75 – 3438,23]	-	-
RF ³ , kU/l	72,21 [9,59-814,20]	-	-
RF teigiamas (>30 kU/l)	62 (40,8)	-	-
Anti-CCP ⁴ , U/ml	81,57 [2-300]	-	-
Anti-CCP teigiamas (≥5U/ml)	58 (43,6)	-	-
RF ir anti-CCP teigiami	54 (40,6)	-	-

ŽLA-B27 ⁵ nustatytas	35 (29,7)	-	-
ANA ⁶ teigiamas (titras >1:40)	28 (43,1)	-	-
Ultragarsinių tyrimų rodikliai			
Tirtų pacientų skaičius	n=115	n=81	n=55
Echoskopuotų sąnarių skaičius	815	613	429
Sinovito balai	6,54±5,20; 5 [1-30]*	3,84±4,55; 2[0-18]*	3,65±3,96; 2 [0-16]*
Galios doplerio signalo balai	3,42±3,41; 2 [0-15]*	1,89±2,87; 0 [0-10]*	1,71±2,31; 0 [0-10]*
Erozijos (balai)	1,42±2,23; 0 [0-10]*	1,84±2,59; 0 [1-10]*	1,98±2,69; 0 [0-10]*
Nustatytos erozijos	46 (40,0)	40 (49,4)	27 (49,1)

Reikšmės pateiktos skaičiuojant medianą [ribas]; vidurkį ± standartinį nuokrypį kiekybiniais dydžiams; skaičių n, procentą (%) – kokybiniais dydžiams; *ribos ir mediana pateikiamos parametriniam ir nparametriniam rodikliui, siekiant pateikti minimalias ir maksimalias kintamojo ribas, tikslinant informaciją apie tyrimo kohortą; KMI – kūno masės indeksas; DAS 28 (angl. *Disease Activity Score*) – ligos aktyvumo indeksas 28, vertinantis 28 sutinusius ir skausmingus sąnarius, skaičiuotas naudojant ENG; VAS – vizualinės analogijos skalė; SVK – sveikatos vertinimo klausimynas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C reaktyvusis baltymas; RF – reumatoidinis faktorius; anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą; ŽLA-B27 – žmogaus leukocitų antigenas - B27; ANA – antikūnai prieš branduolio antigenus; tirtų pacientų skaičius: ¹- 76 ³- 152, ⁴-133, ⁵- 118, ⁷- 65; p statistiškai reikšminga, jei <0,05.

4.2.2. Pacientų ligos baigčių vertinimas tyrimo eigoje

Po 6 ir (arba) 12 stebėjimo mėnesių buvo įvertintos į tyrimą įtrauktų AA sergančių asmenų ligos baigtys (galutinės diagnozės). Po 6 mėnesių 123 (79,4 %) pacientai atvyko, 32 (20,6 %) neatvyko. Iš 123 atvykusių pacientų 44 (35,8 %) pacientams diagnozuota RA, 65 (52,8 %) – SpA, 7 (5,7 %) – kitos uždegiminės reumatinės ligos, 7 (5,7%) pacientų vizito metu klinikinė būklė neatitiko nė vienos uždegiminės reumatinės ligos klasifikacinių kriterijų, todėl pakartotinai formuluota AA diagnozė.

Po 12 mėnesių atvyko 83 pacientai, 17 pacientų apklausta telefonu ir (arba) duomenys apie jų sveikatos būklę patikslinti elektroninėje ligos istorijoje. Iš viso po 12 mėnesių vertinta 100 pacientų ligos baigtys: 35 (35,0 %) pacientams buvo diagnozuota RA, 27 (27,0%) – SpA, 10 (10,0 %) pacientų – kitos uždegiminės reumatinės ligos, 28 (28,0 %) pacientai pasveiko.

Tyrimo metu galutinei ligos baigčių analizei buvo naudojamos visos uždegiminių reumatinėlių ligų diagnozės, kurios buvo žinomos po 12 mėnesių, taip pat, jei buvo žinoma ligos baigtis tik po 6 mėnesių ir pacientas galutinio vizito neatvyko, jo ligos diagnozė po 6 mėnesių buvo vertinama kaip galutinė ligos baigtis. Visą stebėjimo laikotarpį, t. y. per 12 mėnesių, tyrimo kohortoje (155 pacientams) buvo patvirtintos diagnozės: 50 (32,3 %) tiriamųjų diagnozuotas RA, 33 (21,3 %) tiriamiesiems – SpA, (8 (5,2 %) pacientams – reaktyvusis artritas, 16 (10,3 %) pacientų – ašinė ar periferinė

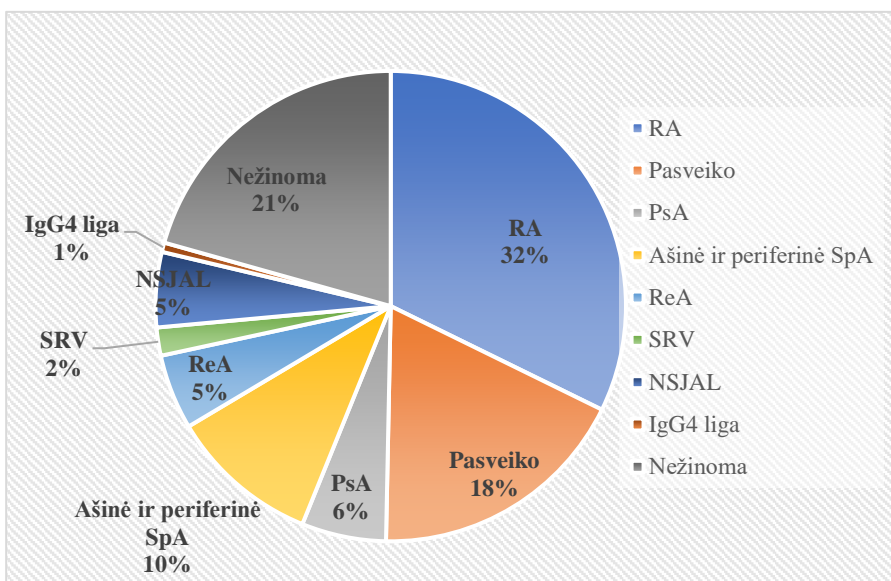
spondiloartropatija, 9 (5,8 %) pacientams – PsA), 12 (7,7 %) tiriamųjų diagnozuota kita uždegiminė reumatinė liga (dviem (1,3 %) – SRV, vienam (0,6 %) – dermatomiozitas, 8 (5,2 %) – nediferencijuota sisteminė jungiamojo audinio liga, vienam (0,6 %) – IgG4 liga), 28 (18,1 %) – asmenys pasveiko, 32 (20,6 %) pacientų AA baigtys nežinomos (6 lentelė, 7 paveikslas).

6 lentelė. Ankstyvu nediferencijuotu artritu sergančių asmenų ligos baigtys po 6 ir (arba) 12 mėnesių

Baigtys (diagnozė/ pasveiko/ neatvyko)	0 savaitė	Po 6 mėn.	Po 12 mėnesių			Visų stebėtų pacientų galutinių baigčių analizė n = 155 (%)
	Atvyko n = 155 (%)	Atvyko n = 123 (%)	Atvyko n = 83 (%)	Apklausta telefonu n = 17 (%)	Bendri duomenys n = 100 (%)	
AA	155 (100)	7 (5,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RA	0	44 (35,8)	30 (36,1)	5 (29,4)	35 (35,0)	50 (32,3)
SpA	0	65 (52,8)	24 (28,9)	3 (17,6)	27 (27,0)	33 (21,3)
Kitos uždegiminės reumatinės ligos *	0	7 (5,7)	10 (12,0)	0 (0)	10 (10,0)	12 (7,7)
Pasveiko**	0	-	19 (22,8)	9 (53,0)	28 (28,0)	28 (18,1)
Neatvyko vizito ir nepavyko susiiekti ar kitaip patikslinti	-	-	-	-	-	32 (20,6)

* Ligos: SRV, dermatomiozitas, nediferencijuota sisteminė jungiamojo audinio liga, IgG4 liga.

** Po 6 mėnesių nuo įtraukimo į tyrimą pradžios pacientai, kuriems nebuvo uždegiminio artrito, nevartojo medikamentų (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, gliukokortikosteroidų, ligą modifikuojančių vaistų ar biologinių ligą modifikuojančių vaistų) buvo priskirti sergantiems uždegiminiu artritu, nes, pagal apibrėžimą, tam, kad pacientas būtų laikomas pasveikęs, jis neturi turėti sutinusių sąnarių ≥ 6 mėn. n,%; n – tiriamųjų skaičius; AA – ankstyvas nediferencijuotas artritas, RA – reumatoidinis artritas, SpA – spondiloartropatijos (reaktyvusis artritas, ašinis ar periferinis spondiloartritas, psoriazinis artritas).



7 pav. Ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtys vertinant po 6 ir (arba) 12 stebėjimo mėnesių

RA – reumatoidinis artritas; PsA – psoriazinis artritas; SpA – uždegiminė spondiloartropatija; SRV – sisteminė raudonoji vilkligė; NSJAL – nediferencijuota sisteminė jungiamojo audinio liga; IgG4 liga – su imunoglobulinu G4 susijusi liga; nežinoma – pacientai, kurių ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtis yra nežinoma.

Šio tyrimo metu nepavyko nustatyti statistiškai reikšmingo artrito trukmės iki pirmos reumatologo konsultacijos ($p = 0,536$), artrito trukmės iki pirmos konsultacijos VULSK Reumatologijos centre ($p = 0,306$) ir ligos baigčių ryšio. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp AA baigčių nepavyko nustatyti ir lyginant pacientus, kurie reumatologo pirmą kartą buvo konsultuoti „galimybių lango“ tarpsniu (≤ 3 mėnesiai nuo artrito pradžios), ir tų, kurių ligos trukmė iki konsultacijos buvo >3 mėnesiai ($p = 0,556$). Nenustačius statistinio reikšmingumo, šie pacientų analizės duomenys disertacijoje atskirai nepateikiami.

4.2.3. Pacientų, kurie pasveiko ir kuriems buvo diagnozuota lėtinė uždegiminė reumatinė liga, sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių ir ultragarsinių rodiklių lyginamoji analizė

Po 12 stebėjimo mėnesių, įvertinus ir susumavus 123 pacientų, atvykusių vizito pas reumatologą po 6 mėnesių, ir 83 pacientų, atvykusių vizito po 12 mėnesių, bei 17 apklaustų nuotoliniu būdu asmenų duomenis, buvo žinomos

123 (79,4 %) AA baigtys. Konstatuota, kad iš jų 28 (22,8 %) tiriamieji pasveiko, o 95 (77,2 %) tiriamiesiems diagnozuota uždegiminė reumatinė liga (RA, PsA, SpA, SRV ar kita uždegiminė reumatinė liga). Išanalizuoti lyginamieji rodiklių rezultatai, kai ligos baigtimi laikyta po 12 mėnesių konstatuota uždegiminė reumatologinė patologija, arba įvertinta, kad pacientas pasveiko (7 lentelė). Įvertinus sociodemografinius rodiklius nustatyta, kad pasveikę pacientai statistiškai reikšmingai turėjo geresnį išsilavinimą ($p = 0,008$). Įvertinus klinikinius duomenis nustatyta, kad tiriamieji, kuriems tyrimo eigoje buvo nustatyta uždegiminės reumatinės ligos diagnozė, ligos pradžioje turėjo daugiau skausmingų ir sutinusių sąnarių ($p < 0,0005$), juos vargino ilgesnis rytinis sąnarių sąstingis ($p < 0,0005$), buvo didesnė DAS 28 reikšmė ($p < 0,0005$). Tiriamiesiems, kurie pasveiko, įtraukimo į tyrimą metu dažniau buvo nustatyta aktyvi infekcija (uretritas, Laimo boreliozė, jersiniozė, kt.) ($p < 0,05$).

Analizuojant laboratorinius duomenis nustatyta, kad tiriamieji, kurie pasveiko, ligos pradžioje turėjo statistiškai reikšmingai mažesnes uždegiminių rodiklių reikšmes (ENG ir CRP (atitinkamai $p < 0,05$ ir $p < 0,001$)). Asmenys, kuriems tyrimo eigoje buvo patvirtinta uždegiminės reumatinės ligos diagnozė, statistiškai reikšmingai dažniau buvo RF ir (arba) anti-CCP teigiami (atitinkamai $p < 0,001$ ir $p < 0,001$). Įvertinus ŽLA-B27 ir ANA tyrimų rezultatus, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta. Šie tyrimai buvo atliekami pagal konsultuojančio reumatologo sprendimą, įvertinus klinikinę paciento situaciją, dėl to jie nebuvo atlikti visiems pacientams. Pacientų, kuriems buvo nustatyta SpA diagnozė, grupėse ŽLA-B27 buvo nustatomas statistiškai reikšmingai dažniau nei kitiems tiriamiesiems (16 (51,6 %) ir 19 (21,8 %), $p = 0,002$). ANA dažniau nustatytas teigiamas asmenų grupėje, kuriems buvo nustatyta SRV, nediferencijuota sisteminė jungiamojo audinio liga ir kt. nei likusiems tiriamiesiems (8 (66,7 %) ir 20 (35,1 %), $p < 0,001$).

Ultragarsinis sąnarių tyrimas pirmo vizito metu buvo atliktas 115 tiriamųjų, po 6 mėnesių – 81 tiriamajam, po 12 mėnesių – 55 tiriamiesiems. Nustatyta, kad tiriamieji, kuriems tyrimo eigoje buvo diagnozuota uždegiminė reumatinė liga, pirmo vizito metu, atlikus pažeistų sąnarių (sutinusių ir (arba) skausmingų) UG tyrimus, statistiškai reikšmingai turėjo didesnius sinovito ($p < 0,001$), galios doplerio ($p < 0,001$) ir erozijų balus ($p < 0,001$), jiems dažniau buvo sąnarių erozijos, $p = 0,001$. Detali aprašomoji duomenų statistinė analizė pateikiama 7 lentelėje.

7 lentelė. Sociodemografiniai, klinikiniai, laboratoriniai ir ultragarsiniai pasveikusių asmenų ir asmenų, kuriems patvirtinta lėtinės uždegiminės reumatinės ligos diagnozė, duomenys pirmo vizito metu

Rodikliai	Uždeginimė reumatinė liga po 12 mėn.* n = 95	Pasveiko n = 28	p reikšmė**	AA baigtis nežinoma n = 32
Sociodemografiniai rodikliai				
Amžius, metai	44,43±17,44	42, 18±15,12	0,653	45,78±15,55
Moterys	67 (70,5)	15 (53,6)	0,094	18 (56,3)
Vyrai	28 (29,5)	13 (46,4)		14 (43,8)
Rūkantys asmenys	15 (15,8)	6 (21,4)	0,486	5 (15,6)
Išsilavinimas, metai	12,97±2,24	14,36±2,63	<0,001	13,53±2,09
KMI, kg/m ²	23,74±3,22	24,51±3,32	0,279	24,68±3,26
Šeimos anamnezėje reumatinė liga	35 (36,8)	9 (32,1)	0,648	10 (31,3)
Klinikiniai rodikliai				
Turi gretutinių ligų	74 (77,9)	19 (67,9)	0,277	23 (71,9)
Nustatyta aktyvi infekcija ¹	28 (29,5)	13 (46,4)	0,015	13 (40,6)
Paciento bendras VAS, mm	48,63±16,98	46,96±14,63	0,925	46,37±15,83
Paciento skausmo VAS, mm	47,43±17,54	45,68±15,94	0,584	43,72±16,95
Gydytojo ligos vertinimas VAS, mm	46,73±14,23	45,18±12,44	0,569	44,19±13,87
Šąnarių tinimo trukmė, mėnesiai	5,84±3,49	5,84±3,35	0,935	4,44±3,06
Šąnarių skausmo trukmė, mėnesiai	7,17±4,93	6,46±3,21	0,728	7,12±6,90
Rytinio sustingimo trukmė, minutėmis	60 [0-300]	25 [0-120]	<0,001	60 [0-300]
66 sutinusių šąnarių skaičius	4,73±3,87; 4 [1-20] ↓	2,54±2,50; 2 [1-13] ↓	<0,001	3,53±2,17; 3 [1-11] ↓
28 sutinusių šąnarių skaičius	3,85±3,07; 3 [0-18] ↓	1,88±2,05; 1 [0-10] ↓	<0,001	2,86±2,17; 2 [0-10] ↓
68 skausmingų šąnarių skaičius	7,93±5,85; 6 [1-28] ↓	3,93±3,89; 3 [1-19] ↓	<0,001	7,37±5,69; 6 [0-24] ↓
28 skausmingų šąnarių skaičius	5,9±4,31; 4 [0-18] ↓	2,71±2,98; 2 [1-13] ↓	<0,001	5,21±4,14; 4 [0-16] ↓
DAS 28 (ENG) reikšmė	4,88±0,89	4,09±0,70	<0,001	4,78±0,91
SVK reikšmė, balai	0,77±0,53	0,67±0,40	0,565	0,73±0,67
Laboratoriniai rodikliai				
ENG, mm/h	29 [2-144]	16 [2-97]	0,013	35 [6-110]
CRB, mg/l	7,8 [0,39-111,50]	3,42 [0,16-18,00]	<0,001	6,27 [0,29-144,30]
VEGF ³ , pg/mL	372,04 [25,75-3438,23]	350,04 [53,97-1437,3]	0,759	-
RF teigiamas ⁴ (>30 kU/l)	48 (50,5)	4 (16,0)	0,002	10 (31,3)
RF neigiamas ⁴ (≤30 kU/l)	47 (49,5)	21 (84,0)		22 (68,8)
Anti-CCP teigiamas ⁵ (5≥U/ml)	47 (56,6)	3 (13,0)	<0,001	8 (29,6)
Anti-CCP neigiamas ⁵ (5<U/ml)	36 (43,4)	20 (87,0)		19 (70,4)

RF ir anti-CCP teigiami	44 (53,0)	3 (13,0)	0,001	7 (21,9)
RF ir anti-CCP neigiami	39 (17,0)	20 (87,0)		20 (74,1)
ŽLA-B27 ⁶ nustatytas	22 (31,0)	6 (25,0)	0,578	7 (30,4)
ŽLA-B27 ⁶ nenustatytas	49 (69,0)	18 (75,0)		16 (69,6)
ANA ⁷ teigiamas (titras >1:40)	20 (46,5)	4 (28,6)	0,238	4(50,0)
ANA ⁷ neigiamas (titras ≤1:40)	23 (53,5)	10 (71,4)		4 (50,0)
Ultragarsinių tyrimų rodikliai				
Tirtų pacientų skaičius	n=68	n=18		n=29
Echoskopuotų sąnarių skaičius	452	127	-	216
Sinovito balai	7,34±5,73	2,94±1,11	<0,001	6,69±4,56
Galios doplerio reikšmė, balai	3 [0-12]	1 [0-3]	<0,001	3 [0-15]
Erozijos, balai	1 [0-8]	0 [0-3]	<0,001	0 [0-10]
Nustatytos erozijos	36 (52,9)	1 (5,6)	0,001	9 (31,0)

Reikšmės pateiktos skaičiuojant medianą [ribas]; vidurkį ± standartinį nuokrypį kiekybiniais dydžiams; skaičių n, procentą (%) – kokybiniais dydžiams; [†]ribos ir mediana pateikiamos parametriniais ir neparametriniais rodikliais, siekiant pateikti minimalias ir maksimalias kintamojo ribas; KMI – kūno masės indeksas; DAS 28 (angl. *Disease Activity Score*) – ligos aktyvumo indeksas 28, vertinantis 28 sutinusius ir skausmingus sąnarius, skaičiuotas naudojant ENG; VAS – vizualinės analogijos skalė; SVK – sveikatos vertinimo klausimynas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C reaktyvusis baltymas; VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) – kraujagyslių endotelio augimo faktorius; RF – reumatoidinis faktorius; anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą; ŽLA-B27 – žmogaus leukocitų antigenas – B27; ANA – antikūnai prieš branduolio antigenus; tirtų pacientų skaičius: ¹- 103; ³- 76 ⁴- 152, ⁵-133, ⁶- 118, ⁷- 65; * - grupę sudaro asmenys, kuriems po 6 ir arba 12 mėnesių stebėjimo buvo nustatyta reumatoidinis artritas, spondilartropatija ar kita uždegiminė reumatinė liga.**p statistiškai reikšminga, jei <0,05.

4.2.4. Sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių ir ultragarsinių veiksnių prognostinė reikšmė ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtims

Vertinta tirtų veiksnių (įprastinėje praktikoje uždegiminėms sąnarių ligoms diagnozuoti naudojamų rodiklių) prognostinė reikšmė ankstyvam uždegiminių artritui progresuoti į lėtinę uždegiminę reumatinę ligą. Veiksniai, lemiantys didesnę riziką sirgti lėtine uždegimine reumatine liga (RA, PsA, SpA arba kita): didesnis skausmingų ir sutinusių sąnarių skaičius, didesnis DAS 28, didesni modifikuoto SVK balai. Blogos prognozės veiksniai taip pat buvo aukštos ENG, CRB, RF, VEGF reikšmės, didesni sinovito ar galios doplerio balai. Aukštesnis išsilavinimas ligos pradžioje buvo riziką sirgti lėtine uždegimine sąnarius pažeidžiančia liga mažinantis veiksnys (8 lentelė).

8 lentelė. Sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių rodiklių prognostinė reikšmė ankstyvam nediferencijuotam artritui progresuoti į lėtinę uždegiminę reumatinę ligą

Rodikliai	ŠS [95% PI]	p reikšmė
Sociodemografiniai rodikliai		
Amžius, metais	1,008 [0,983-1,034]	0,534
Išsilavinimas, metai	0,779 [0,646-0,980]	0,009
KMI, kg/m ²	0,928 [0,815-1,058]	0,267
Klinikiniai rodikliai		
Paciento bendras VAS, mm	1,006 [0,980-1,033]	0,636
Paciento skausmo VAS, mm	1,006 [0,981-1,032]	0,633
Gydytojo ligos vertinimas VAS, mm	1,008 [0,977-1,040]	0,601
Šnarių tinimo trukmė, mėnesiais	0,985 [0,808-1,129]	0,944
Šnarių skausmo trukmė, mėnesiais	1,039 [0,936-1,153]	0,476
Rytinio sąstingio trukmė, minutėmis	0,938 [0,850-1,035]	0,203
66 sutinusių šnarių skaičius	1,403 [1,081-1,822]	0,011
28 sutinusių šnarių skaičius	1,667 [1,209-2,299]	0,022
68 skausmingų šnarių skaičius	1,222 [1,072-1,392]	0,003
28 skausmingų šnarių skaičius	1,374 [1,129-1,672]	0,002
DAS 28 (ENG) reikšmė	3,503 [1,792-6,848]	<0,001
SVK reikšmė, balai	1,492 [0,599-3,715]	0,039
Laboratorinių tyrimų rodikliai		
ENG, mm/h	1,028 [1,002-1,055]	0,037
CRB, mg/l	1,155 [1,046-1,275]	0,04
VEGF, pg/ml	1,000 [0,999-1,002]	0,513
RF, kU/l	1,038 [1,001-1,076]	0,045
Anti-CCP, U/ml	1,031 [0,997-1,067]	0,075
Ultragarinių tyrimų rodikliai		
Sinovito balai	1,794 [1,234-2,609]	0,002
Galios doplerio balai	1,963 [1,264-3,050]	0,003
Erozijų balai	5,808 [0,943-35,769]	0,058

KMI – kūno masės indeksas; VAS – vizualinės analogijos skalė; DAS 28 (angl. *Disease Activity Score*) – ligos aktyvumo indeksas, vertinant 28 šnarius, skaičiuotas naudojant ENG; SVK – sveikatos vertinimo klausimynas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C reaktyvusis baltymas; VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) – kraujagyslių endotelio augimo faktorius; RF – reumatoidinis faktorius; anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą; ŠS – šansų santykis; 95% PI – pasikliautinis intervalas; p statistškai reikšminga, jei <0,05.

4.2.5. VEGF koncentracijos ir sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių ir ultragarinių rodiklių sąsajos bei reikšmė ligos baigtims

Šioje tyrimo dalyje tirti 76 asmenys (51 moteris ir 25 vyrai), vidutinis tiriamųjų amžius 43,03±15,81 metai. VEGF koncentracijos mediana buvo

365,27 [25,75-3438,23] pg/ml. Aprašomieji tiriamųjų duomenys pateikiami 9 lentelėje.

9 lentelė. Ankstyvo nediferencijuoto artrito pacientų, kuriems buvo atliktas VEGF tyrimas, sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių ir ultragarsinių tyrimų reikšmės

Rodikliai	Rezultatai
Sociodemografiniai rodikliai	
Amžius, metai	43,03±15,81
Moterys	51 (67,1)
Rūkantys asmenys	13 (17,1)
Išsilavinimas, metai	13,49±2,05
KMI, kg/m ²	24,02±3,18
Turi antsvorį (KMI ≥25 kg/m ²)	32 (42,1)
Šeimos anamnezėje reumatinė liga	27 (35,5)
Klinikiniai rodikliai	
Paciento skausmo VAS, mm	45,56±16,74
Paciento bendras VAS, mm	48,26±16,76
Gydytojo ligos vertinimas VAS, mm	46,17±14,03
Šnarių tinimo trukmė, mėnesiais	5,42±3,25
Šnarių skausmo trukmė, mėnesiais	6,91±5,17
Rytinio sąstingio trukmė, minutėmis	30 [0-300]
Turi gretutinių ligų	51 (67,1)
Nustatyta aktyvi infekcija ¹	26 (34,2)
66 sutinusių šnarių skaičius	3,25±2,26; 3 [1-14]*
28 sutinusių šnarių skaičius	2,78±1,65; 2 [0-8]*
68 skausmingų šnarių skaičius	7,47±5,19; 6 [0-28]*
28 skausmingų šnarių skaičius	5,47±6,35; 5 [0-18]*
DAS 28 (ENG) reikšmė	4,5 ±1,07
SVK reikšmė, balai	0,6±0,42
Laboratorinių tyrimų rodikliai	
VEGF, pg/ml	365,27 [25,75-3438,23]
ENG, mm/h	26 [2-144]
ENG >20mm/h	41 (56,2)
CRB, mg/l	7 [0,16-144,30]
CRB >5mg/l	37 (48,7)
RF, kU/l	20 [9,59-814,2]
RF teigiamas (>30 kU/l)	24 (31,6)
Anti-CCP ³ , U/ml	2 [2-300]
Anti-CCP teigiamas (≥5U/ml)	23 (31,9)
RF ir anti-CCP teigiami	22 (30,6)
HLA B27 ⁴ nustatyta	17 (28,8)
ANA ⁵ teigiamas (titras >1:40)	14 (41,2)
Ultragarsinių tyrimų rodikliai	
Sinovito balai	6,46±5,29; 5[3-30]*
Galios doplerio signalo balai	3,17±3,12; 2[0-14]*
Erozijų balai	1,33±2,21; 0 [0-10]*
Nustatytos erozijos	29 (38,2)

Reikšmės pateiktos skaičiuojant medianą [ribas]; vidurkį ± standartinį nuokrypį kiekybiniais dydžiais; skaičių n, procentą (%) – kokybiniais dydžiais; *ribos ir mediana pateikiamos

parametriniams ir neparametriniams rodikliams, siekiant pateikti minimalias ir maksimalias kintamojo ribas; KMI – kūno masės indeksas; VAS – vizualinės analogijos skalė; DAS 28 (angl. *Disease Activity Score*) – ligos aktyvumo indeksas, vertinant 28 sąnarius, skaičiuotas naudojant ENG; SVK – sveikatos vertinimo klausimynas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C reaktyvusis baltymas; VEGF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius (angl. *vascular endothelial growth factor*); RF – reumatoidinis faktorius; anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą; ŽLA-B27 – žmogaus leukocitų antigenas-B27; ANA – antikūnai prieš branduolio antigenus; tirtų pacientų skaičius ¹ n = 52, ³ n = 72, ⁴ n = 59, ⁵ n = 34.

VEGF tyrimo ryšiai su kitais įprastinėje reumatologinėje praktikoje vertinamais žymenimis vertinti skaičiuota VEGF reikšmės koreliacija su tirtų rodiklių reikšmėmis. Taip pat tirti kiekybiniai rodikliai padalyti į grupes pagal vidurkius arba medianas, kokybiniai – pagal teigiamas / neigiamas reikšmes arba nustatytą / nenustatytą požymį (rūko / nerūko, normalus KMI / antsvoris, nustatyti teigiami / neigiami tyrimai ir kt.). VEGF reikšmė dalinta pagal medianą, ir vertintas kitų rodiklių pasiskirstymas didesnę ir mažesnę VEGF reikšmę turinčių pacientų grupėse. Skaičiuota VEGF prognostinė vertė AA baigtims bei tikimybės sirgti uždegimine sąnarių liga priklausomybė nuo VEGF koncentracijos.

VEGF reikšmės koreliacija su kitomis tirtų rodiklių reikšmėmis. Statistiškai reikšmingos VEGF koncentracijos ir tirtų sociodemografinių rodiklių koreliacijos nebuvo nustatyta. Analizuojant klinikinius duomenis, nustatyta silpna teigiama koreliacija su sutinusių sąnarių skaičiumi, vertinant 66 ($r = 0,428, p = 0,006$) ir 28 sąnarius ($r = 0,375, p = 0,001$). Vertinant laboratorinius rodiklius, rasta silpna teigiama VEGF koncentracijos koreliacija su ENG ($r = 0,256, p = 0,029$), CRB ($r = 0,375, p = 0,001$) ir RF ($r = 0,263, p = 0,022$) reikšmėmis. Kitų klinikinių ir laboratorinių rodiklių rezultatai su VEGF reikšme nekoreliavo. Ultragarsinio sąnarių tyrimo analizėje buvo nustatyta silpna teigiama VEGF koncentracijos koreliacija tarp sinovito ($r = 0,332, p = 0,003$), galios doplerio ($r = 0,370, p = 0,018$) ir erozijų ($r = 0,256, p = 0,026$) balų (10 lentelė).

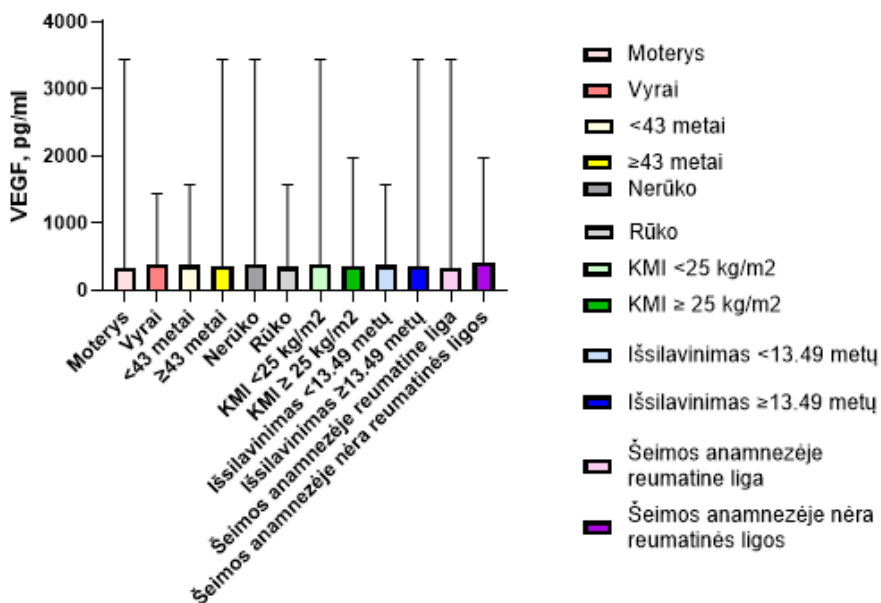
10 lentelė. VEGF koncentracijos koreliacija su sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių ir ultragarsinių tyrimų rodikliais ankstyvo nediferencijuoto artrito kohortoje

Rodikliai	Koreliacijos koeficientas, r	p reikšmė
Sociodemografiniai rodikliai		
Amžius, metais	0,075	0,521
Išsilavinimas, metai	-0,108	0,355
KMI, kg/m ²	0,002	0,986
Klinikiniai rodikliai		

Paciento skausmo VAS, mm	0,017	0,884
Paciento bendras VAS, mm	0,017	0,542
Gydytojo ligos vertinimas VAS, mm	0,063	0,588
Šnarių tinimo trukmė, mėnesiai	0,085	0,466
Šnarių skausmo trukmė, mėnesiai	0,007	0,949
Rytinio sąstingio trukmė, minutėmis	0,174	0,133
66 sutinusių šnarių skaičius	0,428	0,006
28 sutinusių šnarių skaičius	0,375	0,001
68 skausmingų šnarių skaičius	0,148	0,203
28 skausmingų šnarių skaičius	0,138	0,235
DAS 28 (ENG)	0,148	0,209
SVK balai	0,044	0,709
Laboratorinių tyrimų rodikliai		
ENG, mm/h	0,256	0,029
CRB, mg/l	0,375	0,001
RF, kU/l	0,263	0,022
Anti-CCP, U/ml	0,171	0,151
Ultragarsinių tyrimų rodikliai		
Sinovito balai	0,332	0,003
Galios doplerio signalo balai	0,370	0,018
Erozijų balai	0,256	0,026

KMI – kūno masės indeksas; VAS – vizualinės analogijos skalė; DAS 28 (angl. *Disease Activity Score*) – ligos aktyvumo indeksas vertinant 28 šnarius, skaičiuotas naudojant ENG; SVK – sveikatos vertinimo klausimynas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C reaktivusis baltymas; RF – reumatoidinis faktorius; anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą; p statistiškai reikšminga, jei <0,05.

VEGF koncentracijos pasiskirstymas tarp tiriamųjų grupių, padalintų pagal rodiklių kiekybinių dydžių medianą arba vidurkį, kokybinių dydžių pagal nustatytą / nenustatytą požymį, teigiamas /neigiamas reikšmes. Įvertinus VEGF koncentracijos pasiskirstymą tarp tiriamųjų grupių, padalintų pagal amžiaus vidurkį, lytį, KMI (normalus svoris / antsvoris), išsilavinimą (padalinus pagal mokymosi metų vidurkį), rūkymą (rūkantys / nerūkantys), nustatytą / nenustatytą šeimos reumatologinę anamnezę, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta (8 pav.).

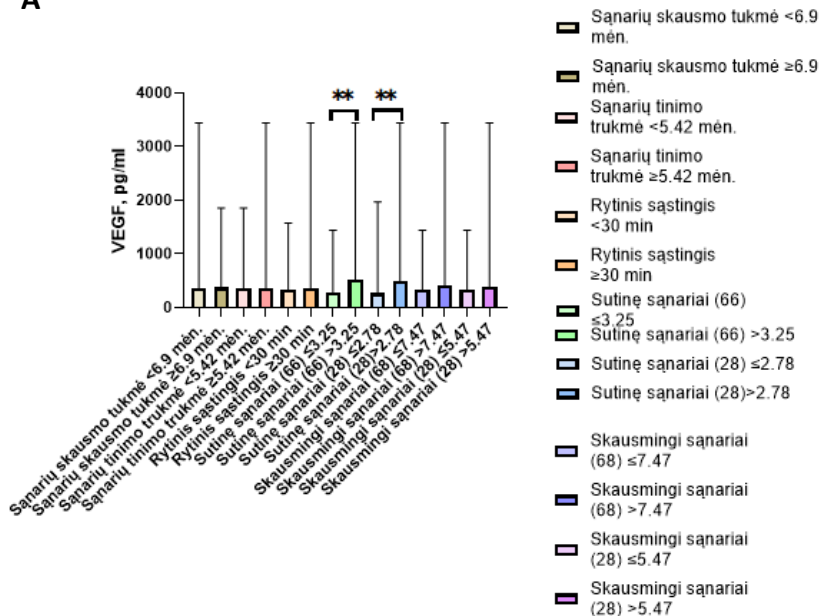


8 pav. VEGF koncentracijos pasiskirstymas pagal sociodemografinius rodiklius

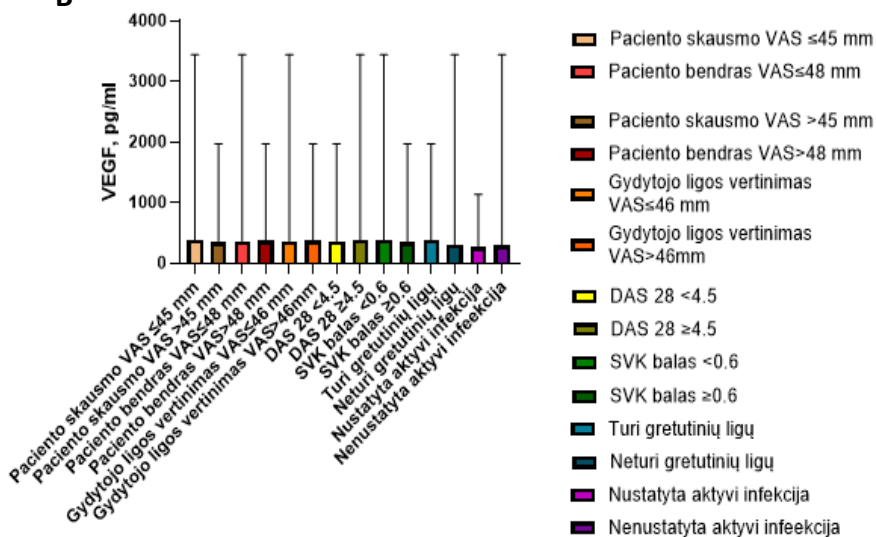
KMI – kūno masės indeksas; VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) – kraujagyslių endotelio augimo faktorius.

Vertinant klinikinius rodiklius statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nustačius šiuos klinikinius rodiklius: asmenys, kurie turėjo daugiau sutinusių sąnarių, vertinant 66 ir 28 sąnarius, statistiškai reikšmingai dažniau turėjo didesnę nei mediana VEGF reikšmę ($p = 0,005$ ir $p = 0,004$). Vertinant skausmingus sąnarius, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo nustatyta. Tirtų grupių kitų klinikinių rodiklių skirtumo nebuvo nustatyta (9 pav.).

A



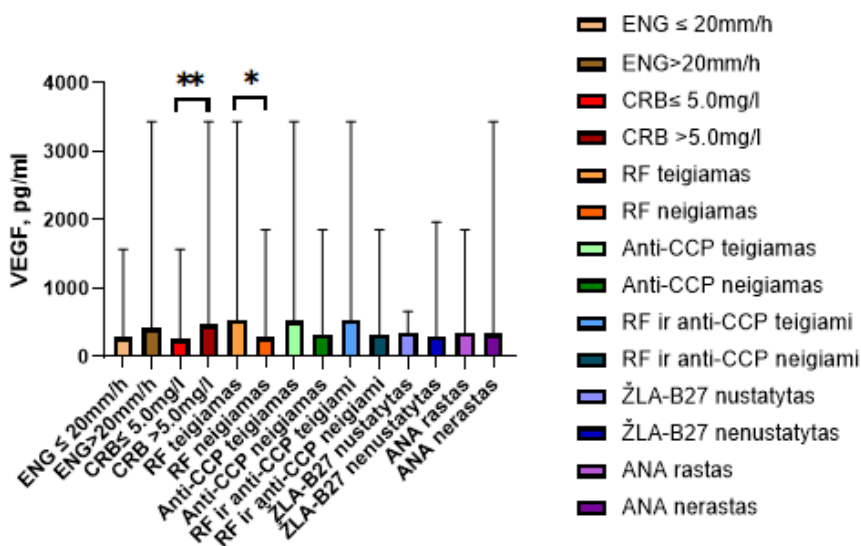
B



9 pav. VEGF koncentracijos pasiskirstymas pagal klinikinius rodiklius (A) ir (B)

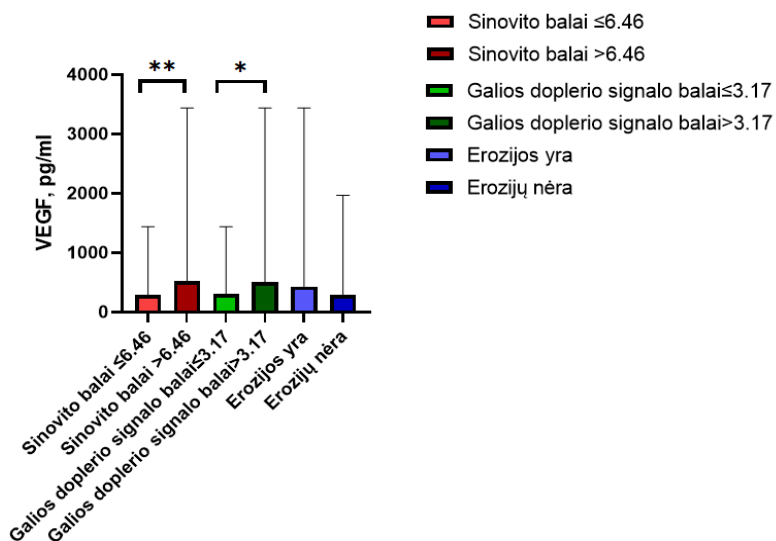
VAS – vizualinės analogijos skalė; DAS 28 (angl. *Disease Activity Score*) – ligos aktyvumo indeksas vertinant 28 sąnarius, skaičiuotas naudojant ENG; SVK – sveikatos vertinimo klausimynas; VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) – kraujagyslių endotelio augimo faktorius, ** $p < 0,01$.

Analizuojant laboratorinius rodiklius nustatyta, kad VEGF koncentracija buvo didesnė pacientų, kuriems buvo CRB, didesni nei norma (>5 mg/l) ($p = 0,008$) bei teigiamas RF ($p = 0,024$). Vertinant ENG reikšmę (normali reikšmė / viršijanti normą) bei pacientus, kuriems buvo nustatyti teigiami anti-CCP ir ŽLA-B27 antigenai, rasti antikūnai prieš branduolio antigenus, skirtumo tarp grupių nenustatyta (10 pav.).



10 pav. VEGF koncentracijos pasiskirstymas pagal laboratorinius rodiklius
 ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C reaktyvusis baltymas; RF – reumatoidinis faktorius; anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą; ŽLA-B27 – žmogaus leukocitų antigenas-B27; ANA – antikūnai prieš branduolio antigenus; VEGF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius (angl. *vascular endothelial growth factor*), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Vertinant ultragarsinio tyrimo rezultatus, pacientų, kuriems buvo nustatyti didesni sinovito ir galios doplerio signalo balai, VEGF koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė (atitinkamai $p = 0,007$ ir $p = 0,042$) (11 pav.).



11 pav. VEGF koncentracijos pasiskirstymas pagal ultragarsinių tyrimų rodiklius

VEGF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius (angl. *vascular endothelial growth factor*), * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Tiriamųjų pasiskirstymas į grupes pagal VEGF reikšmės medianą.

Padalinus tiriamuosius pagal VEGF medianą ($< 365,27$ pg/ml ir $\geq 365,27$ pg/l), vertinant sociodemografinius rodiklius, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Vertinant klinikinius rodiklius, pacientų, kuriems buvo patvirtinta aktyvi infekcija, VEGF koncentracija dažniau buvo didesnė nei mediana ($p = 0,046$), kaip ir asmenų, kurie turėjo daugiau sutinusių sąnarių vertinant 66 ir 28 sąnarius (atitinkamai $p = 0,019$ ir $p = 0,016$). O vertinant skausmingus sąnarius statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo nustatyta. Analizuojant laboratorinius rodiklius, rasta, kad tarp pacientų, kurių VEGF koncentracija buvo didesnė už medianą, buvo daugiau turėjusiųjų padidėjusią CRB koncentraciją ($p = 0,039$), teigiamą RF ($p = 0,014$), teigiamą anti-CCP ($p = 0,041$) bei teigiamus RF ir anti-CCP ($p = 0,041$). Vertinant CRB koncentraciją, skirtumo tarp grupių nenustatyta. Palyginus grupes pagal ENG reikšmes (kiekybinį tyrimą ir padalinus į tiriamuosius į grupes, kurių ENG reikšmė buvo ≤ 20 mm/h ir > 20 mm/h) bei pacientų, kuriems buvo nustatytas ŽLA-B27 antigenas, ir rasta antikūnų prieš branduolio antigenus, skaičių skirtumo tarp VEGF grupių nenustatyta. Vertinant ultragarsinio tyrimo rezultatus, grupėje, kurioje VEGF reikšmė didesnė už medianą, buvo aukštesnis sinovito balų skaičius ($p = 0,049$) ir didesnis erozijų balų skaičius ($p = 0,018$) (11 lentelė).

11 lentelė. Sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių ir ultragarsinių rodiklių pasiskirstymas pagal VEGF medianą ankstyvo nediferencijuoto artrito kohorte

Rodikliai	VEGF < 365,27 pg/ml, n = 38	VEGF ≥ 365,27 pg/ml, n = 38	p reikšmė
Sociodemografiniai rodikliai			
Amžius, metai	40,08±14,39	43,97±17,34	0,639
Moterys	27 (71,1)	24 (63,3)	0,464
Vyrai	11 (28,9)	14 (36,8)	
Rūkantys asmenys	8 (21,1)	5 (13,2)	0,361
Išsilavinimas, metai	13,74±2,23	13,24±1,85	0,406
KMI, kg/m ²	24,15±3,23	23,89±3,17	0,747
Antsvoris (KMI ≥25 kg/m ²)	17 (44,7)	15 (39,5)	0,642
Šeimos anamnezėje reumatinė liga	16 (42,1)	11 (28,9)	0,231
Klinikiniai rodikliai			
Paciento skausmo VAS, mm	45,82±15,35	45,29±18,23	0,688
Paciento bendras VAS, mm	47,05±15,68	49,47±17,89	0,770
Gydytojo ligos vertinimas VAS, mm	45,23±12,96	46,82±15,18	0,828
Šnarių tinimo trukmė, mėnesiais	5,50±3,19	5,34(±3,35)	0,778
Šnarių skausmo trukmė, mėnesiais	6,61±4,36	7,24±5,96	0,946
Rytinio šnarių sąstingio trukmė, minutėmis	30 [0-300]	45 [0-300]	0,697
Turi gretutinių ligų	23 (60,5)	28 (73,7)	0,222
Nustatyta infekcija ¹	16 (41,2)	10 (26,3)	0,046
66 sutinusių šnarių skaičius	2,5±1,37; 2 [1-8]*	4,0±2,7; 3 [1-14]*	0,019
28 sutinusių šnarių skaičius	2,18±1,16; 2[0-5]*	3,37±1,85; 3 [1-8]*	0,016
68 jautrių šnarių skaičius	7,13±6,36; 6 [1-28]*	7,82±5,25; 7 [0-24]*	0,484
28 jautrių šnarių skaičius	5,26±4,07; 4 [0-18]*	5,68±3,24; 5 [0-14]*	0,286
DAS 28 (ENG) reikšmė	4,35±1,09	4,65±1,05	0,270
SVK reikšmė, balai	0,64±0,43	0,56±0,40	0,421
Laboratorinių tyrimų rodikliai			
ENG, mm/h	16 [2-110]	37 [2-114]	0,130
ENG, >20mm/h	16 (45,7)	25 (65,8)	0,084
CRB, mg/l	12,57 [0,16-85,70]	25,80 [0,39-144,30]	0,127
CRB, >5mg/l	14 (36,8)	23 (60,5)	0,039
RF teigiamas (>30 kU/l)	7 (18,4)	17 (44,7)	0,014
Anti-CCP ³ teigiamas (≥5U/ml)	8 (22,4)	15 (41,7)	0,041
RF ir anti-CCP teigiami	7 (19,4)	15 (41,7)	0,041
HLA B27 ⁴ nustatytas	10 (30,3)	7 (26,9)	0,776
ANA ⁵ teigiamas (titras >1:40)	7 (38,9)	7 (43,8)	0,774
Ultragarsinių tyrimų rodikliai			
Sinovito balai	5,24±3,73	7,68±6,31	0,049
Galios doplerio signalo balai	2 [0-14]	3 [3-12]	0,329
Erozijų balai	0 [0-8]	0 [0-10]	0,018
Nustatytos erozijos	11 (28,9)	18 (47,4)	0,098

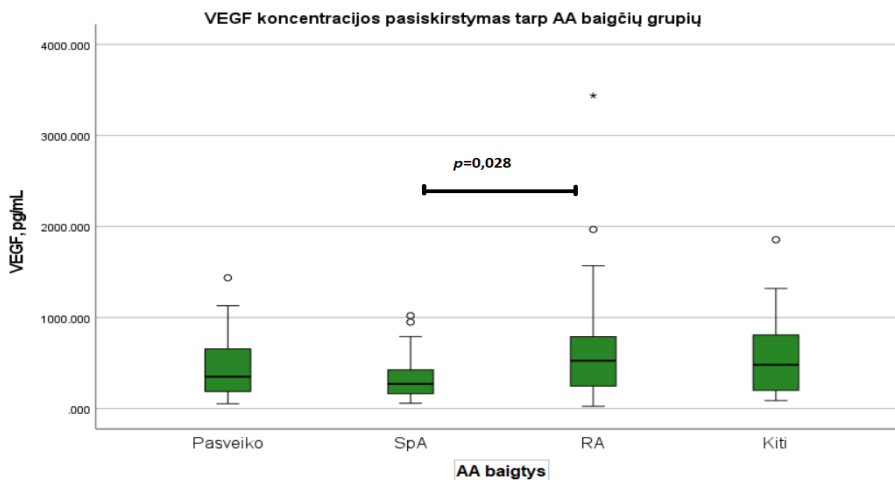
Reikšmės pateiktos skaičiuojant medianą [ribas]; vidurkį ± standartinį nuokrypį kiekybiniais dydžiais; skaičių n, procentą (%) – kokybiniais dydžiais; *ribos pateikiamos parametriniam rodikliui, siekiant pateikti minimalias ir maksimalias kintamojo ribas; KMI – kūno masės indeksas; DAS 28 (angl. *Disease Activity Score*) – ligos aktyvumo indeksas 28, vertinantis 28 šnarius, skaičiuotas naudojant ENG; VAS – vizualinės analogijos skalė; SVK – sveikatos vertinimo klausimynas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C reaktyvusis baltymas; VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) – kraujagyslių endotelio augimo faktorius; RF – reumatoidinis faktorius; anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą; ŽLA-B27 – žmogaus leukocitų antigenas – B27; ANA – antikūnai prieš branduolio antigenus; tirtų pacientų skaičius: ¹ n = 52, ³ n = 72, ⁴ n = 59, ⁵ n = 34; p statistiškai reikšminga, jei <0,05.

VEGF prognostinė vertė ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtims. Po 12 stebėjimo mėnesių iš 76 šioje grupėje tirtų asmenų 23 pacientams buvo diagnozuotas RA, 23 – SpA (reaktyvusis artritas, ašinė arba periferinė spondiloartropatija arba psoriazinis artritas), 10 asmenų – kitos autoimuninės uždegiminės ligos (sisteminė raudonoji vilkligė, nepatikslintas sisteminis jungiamojo audinio pažeidimas, IgG 4 liga) ir konstatuota, kad 20 tiriamųjų pasveiko. VEGF koncentracija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė pacientų, kuriems diagnozuota uždegiminė spondiloartropatija, palyginti su pacientų grupe, kurią sudarė asmenys, kuriems buvo diagnozuotos kitos uždegiminės reumatinės ligos, ir pasveikusių pacientų grupė ($p = 0,046$) (12 lentelė) ir palyginti atskirai su RA ($p = 0,028$) (12 pav.). RA grupėje, palyginti su kitomis ankstyvo artrito baigčių grupėmis, VEGF koncentracija buvo didesnė, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,134$). Taip pat nebuvo rasta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp VEGF koncentracijos ligos pradžioje, lyginant pacientus, kurie pasveiko nuo artrito, ir kuriems buvo diagnozuota lėtinė autoimuninė liga ($p = 0,794$) (12 lentelė).

12 lentelė. VEGF koncentracijos pasiskirstymas tarp ankstyvo nediferencijuoto artrito baigčių po 12 stebėjimo mėnesių

Diagnozė	Pacientų skaičius	** <i>p</i> reikšmė	VEGF (pg/ml) koncentracija pacientų grupėje su patvirtinta diagnoze	VEGF (pg/ml) koncentracija likusioje studijos populiacijoje*	<i>p</i> reikšmė
Reumatoidinis artritas	23	0,108	525,65 [25,75-3438,23]	297,43 [53,97-1854,91]	0,134
Spondiloartropatijos ¹	23		272,3 [58,47-1020,74]	412,77 [25,75-3438,23]	0,046
Pasveikę pacientai	20		350,03 [53,97-1437,35]	372,04 [25,75-3438,23]	0,794
Kitos uždegiminės reumatinės ligos ²	10		481,59 [87,82-1854,91]	353,27 [25,75-3438,23]	0,734

Reikšmės pateiktos skaičiuojant medianą [ribas]; n – pacientų skaičius; *kitos ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtys visų grupių kartu; ¹spondiloartropatijos: ašinė ir periferinė spondiloartropatijos, psoriazinis artritas, reaktyvusis artritas; ²kitos uždegiminės reumatinės ligos: sisteminė raudonoji vilkligė, nepatikslintas sisteminis jungiamojo audinio pažeidimas, IgG 4 liga; VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) – kraujagyslių endotelio augimo faktorius; ***p* reikšmė apskaičiuota visų ankstyvo nediferencijuoto artrito baigčių grupių taikant Kruskalio ir Valio testą; *p* statistiškai reikšminga, jei $<0,05$.



12 pav. VEGF koncentracijos, nustatytos ligos pradžioje, pasiskirstymas tarp ankstyvo nediferencijuoto artrito baigčių grupių

SpA – spondiloartropatijos: reaktyvusis artritas, ašinė ar periferinė uždegiminė spondiloartropatija, psoriazinis artritas; RA – reumatoidinis artritas; Kiti – kitos autoimuninės uždegiminės ligos: sisteminė raudonoji vilkligė, nepatikslingas sisteminis jungiamojo audinio pažeidimas, IgG 4 liga; AA – ankstyvas nediferencijuotas artritas; VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) – kraujagyslių endotelio augimo faktorius; *p* statistiškai reikšminga, jei $<0,05$.

Padalinus AA baigčių grupes pagal VEGF medianos reikšmę, pacientų grupėje, kurioje ji buvo žemiau VEGF medianos, statistiškai reikšmingai buvo daugiau pacientų, kuriems po 12 stebėjimo mėnesių diagnozuota spondiloartropatija, $p = 0,025$ (13 lentelė).

13 lentelė. Ankstyvo nediferencijuoto artrito baigčių ir VEGF medianos reikšmės ryšys

Diagnozė	VEGF < 365,27 pg/ml, n = 38 (%)	VEGF ≥ 365,27 pg/ml, n = 38 (%)	<i>p</i> reikšmė
Reumatoidinis artritas	8 (21,1)	15 (39,5)	0,080
Spondiloartropatijos ¹	16 (42,1)	7 (18,4)	0,025
Iš jų: reaktyvusis artritas	9	3	0,059
Kitos uždegiminės reumatinės ligos ²	4 (10,5)	6 (15,8)	0,497
Pasveikę pacientai	10 (26,3)	10 (26,3)	1,000

n – pacientų skaičius (%); ¹ spondiloartropatijos: ašinė ir periferinė uždegiminė spondiloartropatija, psoriazinis artritas, reaktyvusis artritas; ² kitos autoimuninės uždegiminės ligos: sisteminė raudonoji vilkligė, nepatikslingas sisteminis jungiamojo audinio pažeidimas, IgG 4 liga; VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) – kraujagyslių endotelio augimo faktorius; *p* statistiškai reikšminga, jei $<0,05$.

Logistinės regresijos metodu nustatyta, kad VEGF koncentracija AA pradžioje tirtoje kohortoje neturėjo prognostinės reikšmės galutinei diagnozei kaip šiame tyrime pasirinktai AA baigčiai (14 lentelė).

14 lentelė. VEGF koncentracijos ir ankstyvo nediferencijuoto artrito baigčių ryšys

Ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtys	ŠS [95 % PI]	<i>p</i> reikšmė
Reumatoidinis artritas	0,999 [0,998 – 1,000]	0,075
Spondiloartropatijos*	1,001 [0,998 – 1,004]	0,376
Kitos autoimuninės uždegiminės ligos	1,000 [0,998 – 1,001]	0,732
Pasveikę pacientai	1,000 [0,999 – 1,002]	0,513

*Spondiloartropatijos: ašinė ir periferinė uždegiminė spondiloartropatija, psoriazinis artritas, reaktyvusis artritas; kitos autoimuninės uždegiminės ligos: sisteminė raudonoji vilkligė, nepatikslintas sisteminis jungiamojo audinio pažeidimas, IgG 4 liga; ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; *p* statistiškai reikšminga, jei $<0,05$.

4.2.6. Vieno nukleotido polimorfizmo tyrimų analizė

Rengiant šią disertacijos darbo dalį, pasirinkta įvertinti trijų VNP (rs2476601, rs833070, rs6920220) pasiskirstymo dažnį AA pacientų kohortoje ir jų reikšmę ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtims. Kadangi šie polimorfizmai, literatūros duomenimis, dažniau nustatomi asmenims, sergantiems RA, buvo lyginamas šių polimorfizmų pasiskirstymas tarp pacientų, kuriems po 12 mėnesių diagnozuotas RA, ir likusios tyrimo grupės.

Į šią tyrimo dalį įtraukti 92 AA sergantys pacientai. Po 12 stebėjimo mėnesių 27 (29,4 %) pacientams buvo diagnozuota RA (RA grupė), 65 (70,6 %) pacientai priskirti ne-RA grupei (pacientai, kuriems po 12 stebėjimo mėnesių buvo nustatyta kita diagnozė (44 (47,8 %)) arba jie pasveiko (21 (22,8 %))). Šios tyrimo dalies pacientų aprašomieji duomenys pateikiami 9 priedo 1 lentelėje.

Bendri sociodemografiniai, klinikiniai ir laboratoriniai duomenys AA kohortoje įtraukimo į tyrimą metu ir jų palyginimas tarp šiame skyriuje aprašytų AA baigčių grupių: 1) RA grupė palyginta su ne-RA grupe; 2) RA grupė palyginta su pasveikusių pacientų grupe; 3) RA grupė palyginta su pacientais, kuriems diagnozuota kita autoimuninė reumatinė liga (9 priedo 2 lentelė).

Pacientai, kuriems tyrimo eigoje buvo diagnozuotas RA, palyginti su ne-RA grupe, įtraukimo į tyrimą metu turėjo daugiau skausmingų (vertinant atitinkamai 68 ir 28 sąnarius, $p = 0,010$ ir $p = 0,021$) ir sutinusių (vertinant atitinkamai 66 ir 28 sąnarius, $p < 0,001$ ir $p < 0,001$) sąnarių, buvo didesnė

DAS 28 reikšmė ($p = 0,005$). Vertinant laboratorinius tyrimus konstatuota, kad RA grupės pacientams statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatomos RF, anti-CCP bei RF kartu su anti-CCP teigiamos reikšmės ($p < 0,001$). Analogiški rezultatai gauti lyginant RA grupę su tyrimo eigoje pasveikusių pacientų grupe bei asmenimis, kuriems buvo diagnozuota kita autoimuninė reumatinė liga ($p < 0,001$). Ne-RA grupėje, taip pat asmenų, kuriems tyrimo eigoje buvo diagnozuota kita autoimuninė reumatinė liga, statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatoma ŽLA-B27 raiška ($p = 0,001$ lyginant abi grupes). Palyginus RA pacientų grupę su asmenimis, kurie tyrimo eigoje pasveiko, nustatyta, kad pasveikusiems pacientams įtraukimo į tyrimą metu statistiškai reikšmingai dažniau buvo patvirtinama aktyvi infekcija ($p = 0,014$), o RA grupėje ligos pradžioje buvo daugiau pažeistų sąnarių (skausmingų (vertinant 68 ir 28 sąnarius, $p = 0,003$, $p = 0,015$) ir sutinusių (vertinant 66 ir 28 sąnarius, $p < 0,001$ ir $p < 0,001$)). Išanalizavus RA grupės duomenis ir palyginus su pacientais, kuriems tyrimo eigoje buvo diagnozuota kita autoimuninė reumatinė liga, nustatyta, kad tyrimo pradžioje RA grupė turėjo daugiau sutinusių sąnarių (vertinant 66 ir 28 sąnarius, abiem atvejais $p < 0,001$) ir didesnius DAS 28 balus ($p < 0,001$) bei didesnes CRB reikšmes ($p = 0,036$) (9 priedo 1 lentelė).

Įvertinus UG tyrimo duomenis, nustatyta, kad tiriamiesiems, kuriems tyrimo eigoje buvo diagnozuota RA, palyginti su ne-RA grupe, asmenimis, kurie tyrimo eigoje pasveiko ar buvo diagnozuota kita autoimuninė reumatinė liga, įtraukimo į tyrimą metu buvo statistiškai reikšmingai didesni sinovito, galios doplerio balai ($p < 0,001$). Panašūs rezultatai gauti palyginus suskaičiuotus erozijų balus tyrimo pradžioje tarp pacientų grupių: RA vs ne-RA ($p < 0,001$), RA vs pacientai, kurie pasveiko ($p < 0,001$), RA vs pacientai, kuriems buvo diagnozuota kita autoimuninė reumatinė liga ($p = 0,004$). Įtraukimo į tyrimą metu, AA asmenims, kuriems vėliau buvo diagnozuota RA, statistiškai reikšmingai dažniau atliekant UG buvo aptinkamos erozijos nei ne-RA grupės tiriamiesiems ($p = 0,004$) ir asmenimis, kurie tyrimo eigoje pasveiko ($p < 0,001$) (9 priedo 1 lentelė).

Atlikus tirtų rs2476601, rs833070, rs6920220 polimorfizmų recesyvinių alelių (homozigotinio ir heterozigotinio) pasiskirstymo analizę ir palyginus jo ryšį su klinikiniais, laboratoriniais rodikliais bei UG tyrimo metu matomais pokyčiais, buvo nustatyta, kad tiriamieji, kuriems buvo nustatytas rs6920220 AA+AG genotipas, turėjo statistiškai reikšmingai mažiau skausmingų sąnarių tyrimo pradžioje nei tie, kurie turėjo GG genotipą (vertinant 68 ir 28 sąnarius) atitinkamai $p = 0,019$ ir $p = 0,025$ (15 lentelė).

15 lentelė. Tirtų vieno nukleotido polimorfizmų rs2476601, rs833070 ir rs6920220 genotipų ryšys su klinikiniais, laboratoriniais ir ultragarsinio tyrimo duomenimis ankstyvo nediferencijuoto artrito pacientų kohorte

Vieno nukleotido polimorfizmas	rs2476601		rs833070		rs6920220	
	Kintamasis	<i>p</i> reikšmė		<i>p</i> reikšmė		<i>p</i> reikšmė
Pacientų pasiskirstymas pagal genotipą	AA+AG/GG 28/64	-	GG+GA/AA 27/65	-	AA+AG/GG 30/62	-
66 sutinusių sąnarių skaičius	2,96±1,88; 2 [1-8]* 3,27±2,26; 3 [1-14]*	0,619	3,00±1,90; 3 [1-8]* 3,25±2,24; 2 [1-14]*	0,485	3,1±2,68; 2 [1-14]* 3,21±1,84; 3 [1-12]*	0,171
28 sutinusių sąnarių skaičius	2,46±1,32; 2 [1-5]* 2,84±1,72; 2 [0-8]*	0,718	2,48±1,34; 2 [1-5]* 2,83±1,71; 2 [0-8]*	0,385	2,53±1,59; 2 [1-8]* 2,82±1,62; 2 [0-8]*	0,262
68 skausmingų sąnarių skaičius	6,61±4,62; 6 [1-17]* 7,64±6,21; 6 [0-28]*	0,368	6,78±4,62; 6 [1-17]* 7,55±6,21; 6 [0-28]*	0,901	5,87±6,25; 4 [1-28]* 8,03±5,44; 7 [0-24]*	0,019
28 skausmingų sąnarių skaičius	4,96±3,05; 4 [1-14]* 5,54±4,02; 4 [0-18]*	0,654	5,07±3,05; 5 [1-14]* 5,49±4,02; 4 [0-18]*	0,836	4,37±3,84; 3 [0-18]* 5,85±3,63; 5 [0-14]*	0,025
ENG, mm/h	29 [2-144] 17 [2-88]	0,754	27,0 [2-144] 19,50 [2-88]	0,590	22,0 [2-110] 27,0 [2-144]	0,853
CRB, mg/l	5,03 [0,20 – 111,50] 4,48 [0,16-144,30]	0,732	6,47 [0,20-111,50] 4,35 [0,16-144,30]	0,646	4,3 [0,16-111,50] 7,32 [0,20-144,30]	0,500
RF, kU/l	20,0 [20,00-814,20] 20,0 [9,59-306,00]	0,637	20,0 [20,00-814,20] 20,0 [9,59-306,00]	0,417	20 [9,59-814,20] 20 [20,00-240,30]	0,674
RF teigiamas (>30 kU/l)	11 (39,3) 20 (31,3)	0,702	11 (40,7) 20 (30,8)	0,357	9 (30,0) 22 (35,5)	0,602
Anti-CCP, U/l	2,0 [2-300] 2,0 [2-300]	0,136	2,0 [2-300] 2,0 [2-300]	0,387	2,0 [2-300] 2,0 [2-300]	0,871
Anti-CCP teigiamas (≥5U/ml)	11 (44,0) 19 (30,6)	0,134	10 (41,7) 20 (31,7)	0,384	10 (33,3) 20 (35,1)	0,870

RF ir anti-CCP teigiami	10 (40,0)	0,991	10 (41,7)	0,186	9 (30,0)	0,880
	17 (27,4)		17 (27,0)		18 (31,6)	
ŽLA- B 27, nustatytas	6 (28,6)	0,516	6 (30,0)	0,830	5 (23,8)	0,597
	14 (28,0)		14 (27,5)		15 (30,0)	
ANA, teigiamas	7 (46,7)	0,327	6 (42,9)	0,826	4 (26,7)	0,071
	12 (44,4)		13 (46,4)		15 (55,6)	
VEGF, pg/ml	384,64 [25,75-3438,23]	0,563	374,37 [68,67-3438,23]	0,773	284,91 [115,88-3438,23]	0,323
	312,46 [68,67-1854,91]		272,30 [25,75-1854,91]		414,47 [25,75-1967,50]	
Sinovito balai	6,29± 4,22; 5 [2-16]*	0,806	6,37±4,28; 5 [2-16]*	0,938	5,87±5,31; 4 [2-25]*	0,215
	6,37±4,77; 5 [2-25]*		6,34±4,74; 4 [2-25]*		6,5±4,22; 5 [2-21]*	
Galios doplerio balai	2,79±2,84; 2 [0-10]*	0,627	2,89±2,85; 2 [0-10]*	0,798	2,70±3,26; 2 [0-12]*	0,164
	3,17±3,13; 3 [0-14]*		3,12±3,14; 2 [0-14]*		3,23±2,94; 3 [0-14]*	
Erozijų balai	1,18±1,89; 0 [0-6]*	0,722	1,22±1,91; 0 [0-6]*	0,988	1,03±1,90; 0 [0-8]*	0,468
	1,31±2,23; 0 [0-10]*		1,29±2,22; 0 [0-10]*		1,39±2,23; 0 [0-10]*	
Nustatytos erozijos	9 (32,1)	0,803	9 (33,3)	0,643	9 (30,0)	0,336
	25 (39,1)		25 (38,5)		25 (40,3)	

Reikšmės, pateiktos skaičiuojant medianą [ribas]; vidurkį ± standartinį nuokrypį kiekybiniais dydžiams; skaičių n, procentą (%) – kokybiniais dydžiams; *ribos pateikiamos parametriniam rodikliui, siekiant pateikti minimalias ir maksimalias kintamojo ribas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C reaktivusis baltymas; RF – reumatoidinis faktorius; anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą; ŽLA-B27 – žmogaus leukocitų antigenas - B27; ANA – antikūnai prieš branduolio antigenus; tirtų pacientų skaičius; VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) – kraujagyslių endotelio augimo faktorius; *p* statistiškai reikšminga, jei <0,05.

Tirtoje AA pacientų kohortoje analizuoti polimorfizmai nebuvo susiję su didesne rizika sirgti RA (16 lentelė).

16 lentelė. Vieno nukleotido polimorfizmų rs2476601, rs833070, rs6920220 ryšys su rizika sirgti reumatoidiniu artritu

VNP	Chr	Vieta bazių poroje	Recesyvinis alelis	MAF (%)	Pacientų skaičius	Šansų santykis (ŠS)	p reikšmė
rs2476601	1	113834946	A	0.1	92	0.99	0.98
rs833070	6	43774889	G	0.5	92	1.0	0.97
rs6920220	6	137685367	A	0.8	92	0.48	0.13

VNP – vieno nukleotido polimorfizmas; Chr – chromosoma, MAF – recesyvinio alelio dažnis (angl. *minor allele frequency*); ŠS – šansų santykis; p – statistiškai reikšminga, jei <0,05.

4.3. *TLR1, TLR2, TLR4, VDR, NLRP1* ir *NLRP3* genų raiškos bei MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-12, MMP-13 ir IL- β sekrecijos skirtumai ankstyvu nediferencijuotu artritu, reumatoidiniu artritu, osteoartritu sergančių asmenų bei kontrolinės grupės sinovijos fibroblastuose

4.3.1. Kelio sąnario sinovijos fibroblastų tyrimo pacientų kohortos sociodemografinių ir klinikinių duomenų charakteristikos

Sinovijos fibroblastai yra labai svarbūs uždegiminio artrito etiopatogenezėje. Analizuojant procesus, vykstančius pačioje artrito pradžioje, ir procesus, vykstančius lėtinio artrito pažeistame sąnaryje, atliktas kelio sąnario sinovijos fibroblastų tyrimas. Šioje tyrimo dalyje ištirti 19 pacientų kelio sąnario sinovijos mėginiai (7 pacientams diagnozuotas reumatoidinis artritas, 4 – osteoartritas, 4 – ankstyvas nediferencijuotas uždegiminis artritas ir 4 kontrolinės grupės asmenys). Tiriamųjų amžiaus vidurkis 53,1 \pm 11,9 metų, 14 (73,7 %) iš jų buvo moterys. Tarp tirtų grupių nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų vertinant amžių ir lytį. 10 (52,6 %) tiriamųjų buvo nustatytos teigiamos RF tyrimo reikšmės ir 9 (47 %) pacientams teigiamos anti-CCP reikšmės. Visų RA sergančių pacientų buvo teigiamos RF ir anti-CCP reikšmės, AA sergančių pacientų teigiamos RF ir (arba) anti-CCP reikšmės, OA ir CN grupių pacientų tiek RF, tiek anti-CCP tyrimų reikšmės buvo neigiamos. RA grupėje CRB reikšmė buvo didžiausia ($p < 0,05$). Įvertinus visos tyrimo kohortos laboratorinių tyrimų rezultatus, nustatyta stipri teigiama RF ir anti-CCP ($r = 0,869$, $p < 0,0001$) koreliacija, taip pat RF ir CRB ($r = 0,628$, $p = 0,004$) bei anti-CCP ir CRB ($r = 0,539$, $p = 0,017$) vidutinio stiprumo koreliacijos. VitD koncentracijos skirtumų tarp tirtų pacientų grupių nenustatyta.

Visi RA sergantys ir vienas AA grupės pacientas buvo gydyti LMV. Sociodemografinių ir klinikinių tyrimų duomenys pateikiami 17 lentelėje.

17 lentelė. Kelio sąnario sinovijos fibroblastų tyrimo pacientų kohortos demografiniai, laboratorinių tyrimų ir taikyto gydymo duomenys

Kintamasis	Visi pacientai N-19	AA N-4	RA N-7	OA N-4	CN N-4
Moterys (%)	14 (73,7)	2 (50)	6 (85,7)	4(100)	2 (50)
Amžius, metai	53,1±11,9	40,5 ±7,4	62,29 ±7,3	60,75±2,87	42,0±5,1
Anti-CCP, teigiamas (%)	9 (47)	2 (50)	7(100)	0	0
Anti-CCP, (CU), mediana	12,6	70,7*	1610,5*	-	-
Anti-CCP, min-max	4,1 – 2776,8	4.6-199,6	12,6-2776,8	-	-
RF, teigiamas (%)	10 (52.6)	3(75)	7(100)	0	0
RF, (IU/ml) mediana	23,2	102,8	110,1	-	-
RF, (IU/ml) min-max	20,0 – 1221,5	20,0 – 597,6	23,2 – 1221,5	-	-
CRB (mg/l), vidurkis (±SN)	7,1(±7,5)	3,5(±3,9)	13,9(±7,9)	2,2(±3,1)	3,6(±3,3)
CRB (mg/l) mediana	4,8	2,6**	17,1**	0,9**	2,97**
CRB (mg/l), min-max	0,1-22,3	0,63-9,12	1,5-22,3	0,1-6,7	0,98-7,8
VitD (nmol/l):					
Atitinka PBVI (%)	4 (21,05)	1 (25,0)	2 (28,6)	1 (25)	0 (0)
Vidurkis	51,14±29,2	54,4±30,8	49,99±37,1	61,01±29,6	39,97±15,2
Gydyti LMV (%)	7(36,8)	1(25)	7(100)	0	0
Gydyti TNF-α (%)	3(15,8)	0	3(42,9)	0	0
Gydyti RTX (%)	2(10,5)	0	2(28,6)	0	0
Gydyti MTX (%)	4(21,1)	1(25)	3(42,9)	0	0
GK (%)	7(36,8)	0	7(100)	0	0

N – pacientų skaičius; SN – standartinis nuokrypis; AA – ankstyvas nediferencijuotas artritas; RA – reumatoidinis artritas; OA – osteoartritas, CN – kontrolinė grupė; CRB – C reaktyvusis baltymas; RF – reumatoidinis faktorius; anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą; VitD – vitaminas D; LMV – ligą modifikuojantys vaistai; TNF-α (angl. *Tumor necrosis factor α*) – naviko nekrozės faktorius α; RTX – rituksimabas; MTX – metotreksatas, GK – gliukokortikosteroidai. *p < 0,05 (RA palyginti su AA grupe), ** p < 0,05 (RA, palyginti su AA, OA, CN grupėmis). vitD (pamatinių biologinių verčių intervalas (PBVI) 75–100 nmol/l).

4.3.2. *NLRP* inflamasmų, *TLR*, *VDR* genų raiškos ir MMP bei II-1 β sekrecijos tyrimai

Iš kelio sąnario sinovijos mėginių buvo išskirtos sinovijos fibroblastų ląstelės. Nestimuliuotuose sinovijos fibroblastų ir po stimuliacijos vitD3 (0,01 nM arba 1 nM) dozėmis ir TNF α 100 ng/ml (kartu ir atskirai) ląstelėse buvo pamatuota *VDR*, *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* bei *NLRP1* ir *NLRP3* inflamasmų genų raiška. Taip pat pamatuota MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-12, MMP-13 ir II-1 β sekrecija sinovijos fibroblastų supernatantuose.

4.3.3. *NLRP1*, *NLRP3* inflamasmų ir *VDR* genų raiška sinovijos fibroblastuose

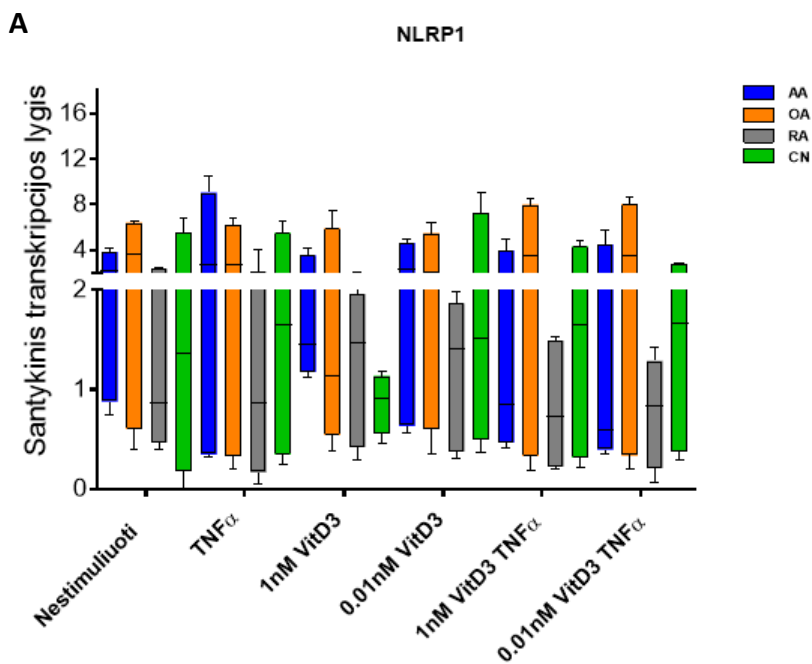
NLRP1, *NLRP3* inflamasmų ir *VDR* genų raiška buvo nustatyta visų tirtų pacientų grupių sinovijos fibroblastuose (18 lentelė). Genų raiškos lygis nestimuliuotose ląstelėse buvo panašus visose tiriamųjų grupėse (13 pav.). Stimuliacija tik su TNF α ir (arba) su 0,01 nM arba 1 nM vitD3 neturėjo įtakos *NLRP1* ir *VDR* raiškai tiek vertinant atskirai tiriamosiose grupėse, tiek bendroje tiriamoje kohortoje. Vertinant *NLRP3* geno raišką, ji nustatyta padidėjusi visoje tyrimo kohortoje tik po stimuliacijos TNF α ir TNF α kartu su 0,01 nM vitD3. Lyginant *NLRP3* geno raišką skirtingos patologijos pacientų grupėse, po stimuliacijos vienu TNF α geno raiškos padidėjimas buvo CN, OA, AA pacientų grupėse ir statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo RA pacientų grupės. O po SF stimuliacijos TNF α kartu su vitD3 *NLRP3* raiškos skirtumas tarp grupių buvo mažesnis. Vertinant *VDR* geno raišką – ji buvo panaši visose tirtose grupėse.

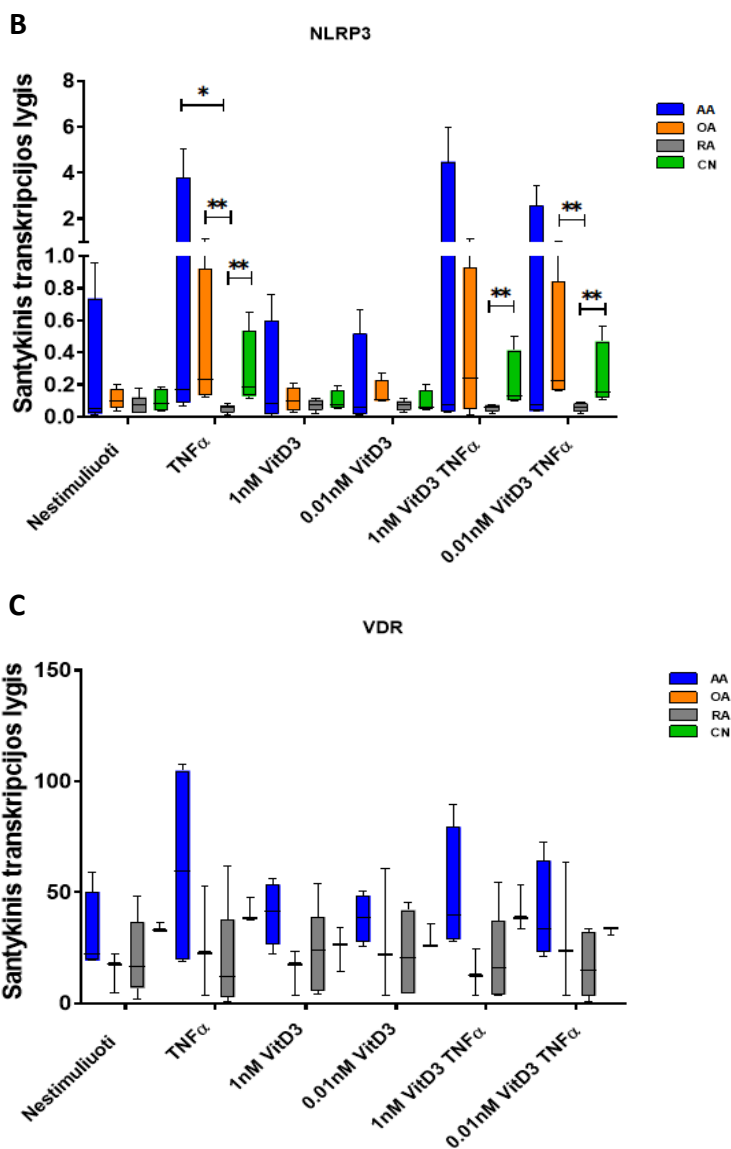
18 lentelė. Stimuliacijos su TNF α ir VitD reikšmė *NLRP1*, *NLRP3* inflamasmų ir *VDR* genų raiškai sinovijos fibroblastų ląstelių kultūrose (n = 16–18)

Tirtas genas	Stimuliacija	Santykinis transkripcijos lygis Mediana [min - max]
NLRP1	nestimuliuota	1 23 [0,01-6,76]
	TNF α 100 ng/ml	1,04 [0,05-10,43]
	1 nM vitD3	1,17 [0,29-7,47]
	0,01 nM vitD3	1,55 [0,31-9,03]
	1 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	0,87 [0,18-8,57]
	0,01 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	0,7 [0,06-8,7]
NLRP3	nestimuliuota	0,08 [0,01-0,96]*
	TNF α 100 ng/ml	0,13 [0,01-5,01]*
	1 nM vitD3	0,08 [0,01-0,76]

	0,01 nM vitD3	0,09 [0,01-0,66]
	1 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	0,09 [0,01-5,95]
	0,01 nM vitD3 TNF α 100ng/ml	0,11 [0,02-3,42]*
VDR	nestimuluota	21,86 [1,77-58,76]
	TNF α 100 ng/ml	26,17 [0,74-107,66]
	1 nM vitD3	24,32 [3,61-56,33]
	0,01 nM vitD3	25,9 [3,46-60,66]
	1 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	29,4 [3,3-89,67]
	0,01 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	29,47 [0,82-72,63]

Reikšmės pateiktos skaičiuojant medianą [ribas]; NLRP – angl. *NOD-like receptor family, pyrin domain containing*; VDR – vitamino D receptorių; TNF α – naviko nekrozės faktorius α (angl. *tumor necrosis factor alpha*); vitD3 – $1\alpha,25$ -dihidroksi-vitamins D3. * p reikšmė $<0,05$ (palyginta tarp nestimuliuotų ir stimuliuotų mėginių porinių mėginių analizėje).





13 pav. Santykiniai nukleotidus surišančio oligomerizacijos domeno receptoriaus arba į NOD panašus receptoriaus 1 (angl. *NOD-like receptor family, pyrin domain containing* (NLRP) 1)) (A), NLRP3 (B) inflamosomų ir vitamino D receptoriaus (VDR) (C) genų raiškos lygiai

AA – ankstyvas nediferencijuotas artritas; OA – osteoartritas, RA – reumatoidinis artritas; CN – kontrolinė grupė; TNFα (angl. *Tumor necrosis factor α*) – naviko nekrozės faktorius alfa; vitD3 – 1α,25-dihidroksi-vitaminas D3. Grafiko stačiakampių aukštis atspindi tarpkvartilinį intervalą su mediana, taip pat pateikiamos minimalios ir maksimalios reikšmės. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

4.3.4. *TLR1, TLR2, TLR4* genų raiška sinovijos fibroblastuose

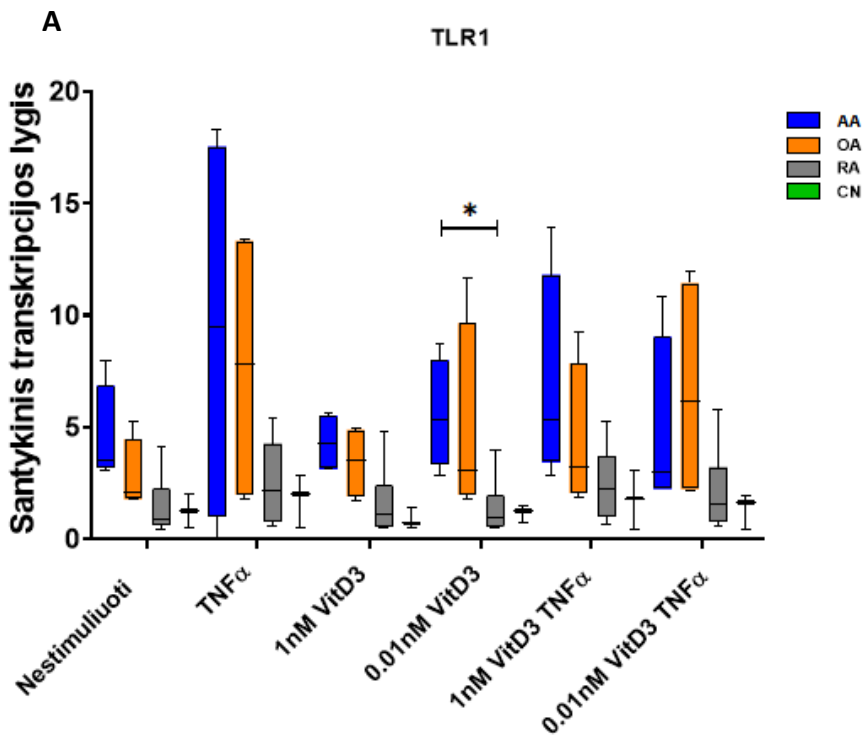
TLR1, TLR2, TLR4 genų raiška buvo nustatyta visų tirtų grupių sinovijos fibroblastuose. Stimuliacija tiek vienu TNF α , tiek kartu su vitD3 (0,01 nM arba 1 nM dozėmis) lėmė *TLR1, TLR2* genų raiškos padidėjimą ir *TLR4* genų raiškos sumažėjimą, kuris buvo nustatytas atlikus porinių mėginių analizę, visose tiriamųjų grupėse ($p < 0,05$). Stimuliacija vien vitD3 (0,01 nM ir 1 nM dozėmis) neturėjo reikšmingos įtakos *TLR1, TLR2, TLR4* genų raiškai, tačiau porinių mėginių analizėje konstatuota, kad 0,01 nM vitD3 stimuliuotuose mėginiuose vitaminas D3 sumažino TNF α poveikį *TLR1* ir *TLR4* genų raiškai ($p < 0,05$) (19 lentelė).

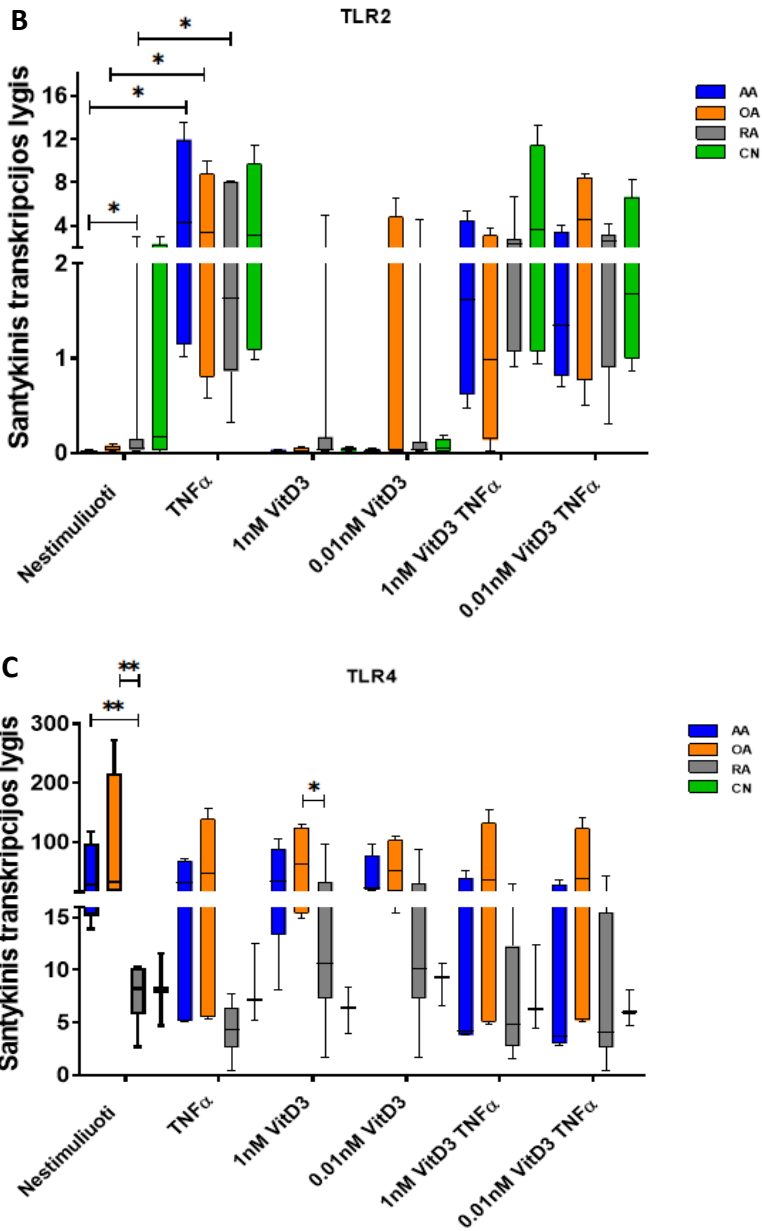
19 lentelė. Stimuliacijos su TNF α ir VitD reikšmė *TLR1, TLR2* ir *TLR4* genų raiškai sinovijos fibroblastų ląstelių kultūrose (n = 17–19)

Tirtas genas	Stimuliacija	Santykinis transkripcijos lygis Median [min-max]
TLR1	nestimuluota	1,87 [0,41-7,97]*
	TNF α 100 ng/ml	2,85 [0,08-18,32]*‡
	1 nM vitD3	1,73 [0,49-5,60]
	0,01 nM vitD3	1,79 [0,5-11,65]
	1 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	2,86 [0,46-13,91]*
	0,01 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	2,23 [0,43-11,99]*‡
TLR2	nestimuluota	0,03 [0,003 -3,00]*
	TNF α 100 ng/ml	1,64 [0,32-13,54]*
	1 nM vitD3	0,03 [0,01-4,99]
	0,01 nM vitD3	0,01 [0,01-6,49]
	1 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	1,47 [0,02-13,30]*
	0,01 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	1,55 [0,3-8,81]*
TLR4	nestimuluota	11,52 [2,67-272,82]*
	TNF α 100 ng/ml	5,84 [0,43-156,4]*‡
	1 nM vitD3	11,7 [1,68-130,88]
	0,01 nM vitD3	15,45 [1,69-110,73]
	1 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	5,46 [1,5-155,41]*
	0,01 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	5,12 [0,47-142,23]*‡

Reikšmės pateiktos skaičiuojant medianą [ribas]; TLR (angl. *Toll like receptor*) – toll tipo receptorius; TNF α – naviko nekrozės faktorius α (angl. *tumor necrosis factor alpha*); vitD3 – 1 α ,25-dihidroksi-vitaminas D3. * p reikšmė $< 0,05$ (palyginta tarp nestimuliuotų ir stimuliuotų mėginių porinių mėginių analizėje); ‡ - p reikšmė $< 0,05$ (palyginta tarp stimuliuoto TNF α 100 ng/ml ir stimuliuoto TNF α 100 ng/ml kartu su 0,001 nM vitD3 porinių mėginių analizėje).

TLR1, *TLR2* ir *TLR4* genų raiška buvo įvertinta skirtingų patologijų sinovijos fibroblastuose. Nestimuluotuose sinovijos fibroblastuose *TLR2* geno raiška buvo statistiškai reikšmingai didesnė RA grupėje nei AA. *TLR4* raiška statistiškai reikšmingai buvo mažesnė RA grupėje, palyginti su AA ir OA grupėmis (atitinkamai 3,9 ir 3,5 karto). Po stimuliacijos 1 nM vitD3 *TLR4* raiška reikšmingai didesnė buvo OA grupėje nei RA. Panašūs buvo *TLR1* geno raiškos rezultatai, tačiau jie nebuvo statistiškai reikšmingi, išskyrus tai, kad po stimuliacijos 0,01 nM vitD3 *TLR1* raiška buvo reikšmingai didesnė AA grupėje, palyginti su RA grupe. 72 h stimuliacija TNF α lėmė reikšmingą *TLR2* geno raiškos padidėjimą AA, OA ir RA grupėse. Panašūs rezultatai buvo ir kai stimuliacija atlikta kartu su vitD3 (14 pav.).





14 pav. Santykiniai Toll tipo receptoriaus (angl. *Toll-like receptor* (TLR)) 1 (A), TLR2 (B), TLR4 (C) genų raiškos lygiai

AA – ankstyvas nediferencijuotas artritas; OA – osteoartritas, RA – reumatoidinis artritas; CN – kontrolinė grupė; TNF α (angl. *Tumor necrosis factor α*) – naviko nekrozės faktorius alfa; vitD3 – 1 α ,25-dihidroksi-vitaminas D3. Grafiko stačiakampių aukštis atspindi tarpkvartilinį intervalą su mediana, taip pat pateikiamos minimalios ir maksimalios reikšmės. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

4.3.5. Matricos metaloproteinazių ir IL-1 β sekrecija sinovijos fibroblastuose

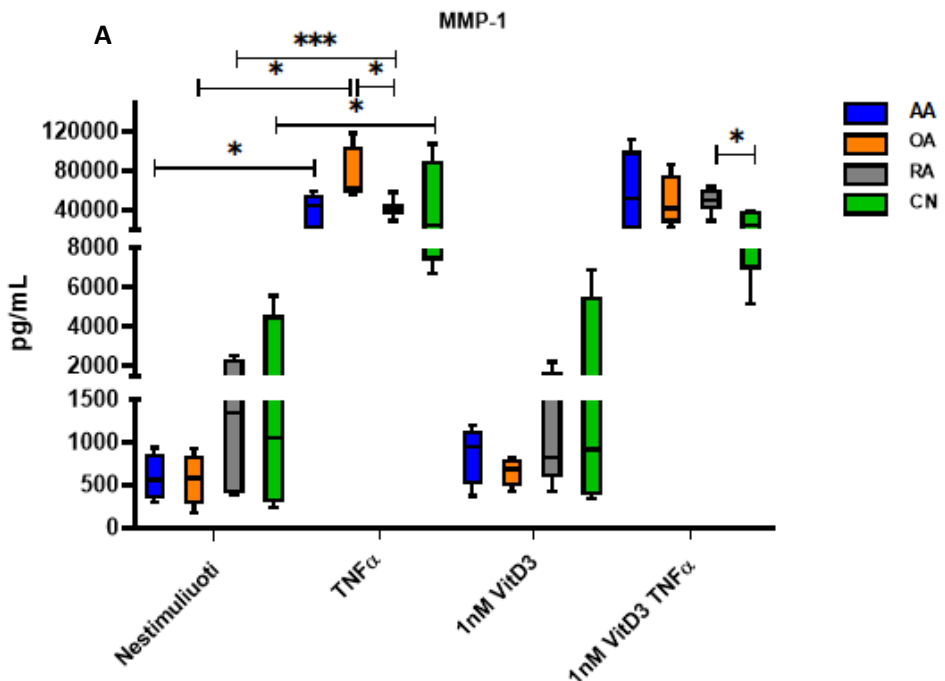
Visų tirtų 19 pacientų buvo pamatuota MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-12, MMP-13 sekrecija, atlikta porinių mėginių analizė. Po stimuliacijos TNF α ir stimuliacijos TNF α kartu su 1 nM vitD3 visų tirtų MMP sekrecija statistiškai reikšmingai padidėjo. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp visų MMP sekrecijos po stimuliacijos vien TNF α ir TNF α kartu su 1 nM vitD3 atlikus porinių mėginių analizę nebuvo nustatyta. Sinovijos fibroblastų stimuliacija vien 1 nM vitD3 neturėjo įtakos MMP sekrecijai (20 lentelė).

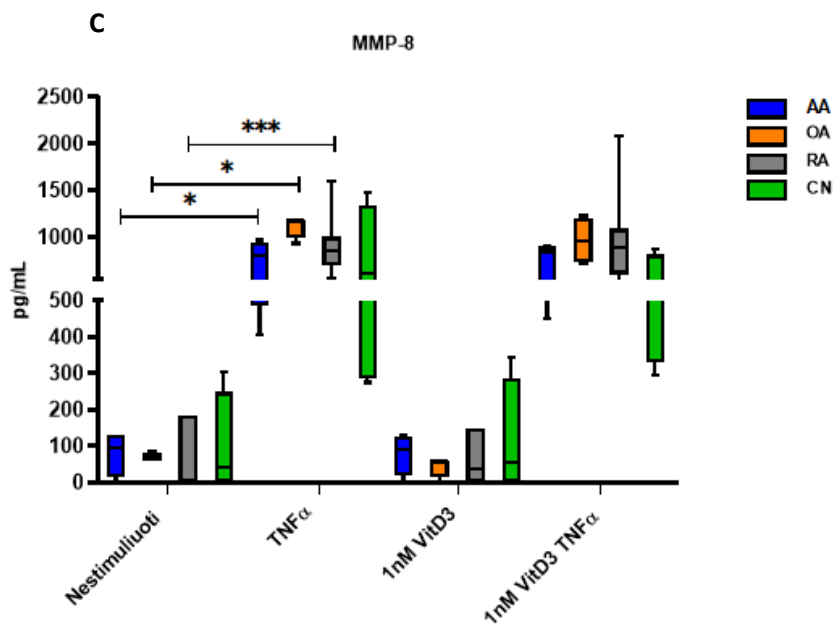
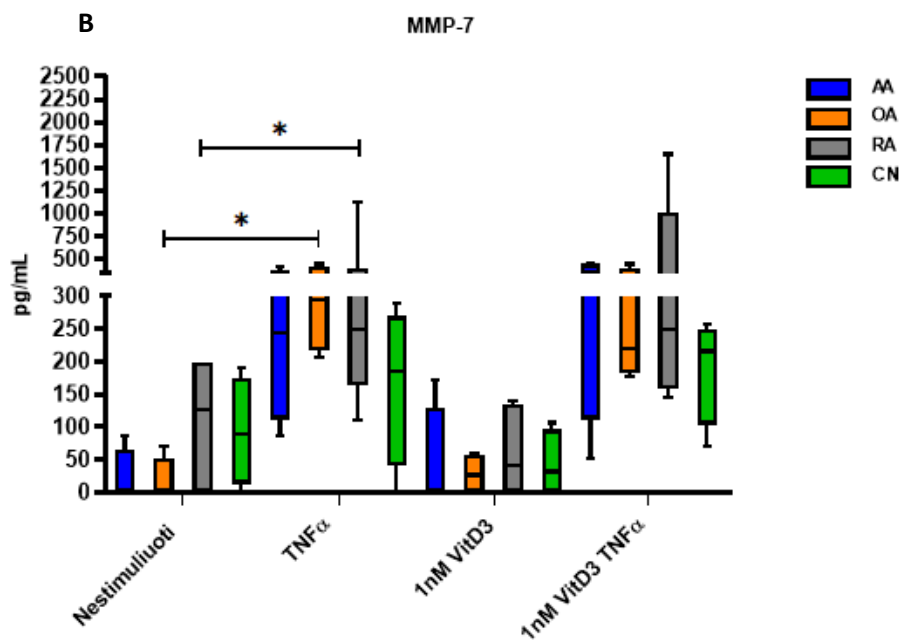
20 lentelė. MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-12, MMP-13 sekrecijos lygis sinovijos fibroblastų ląstelių kultūros supernatantuose (n = 19)

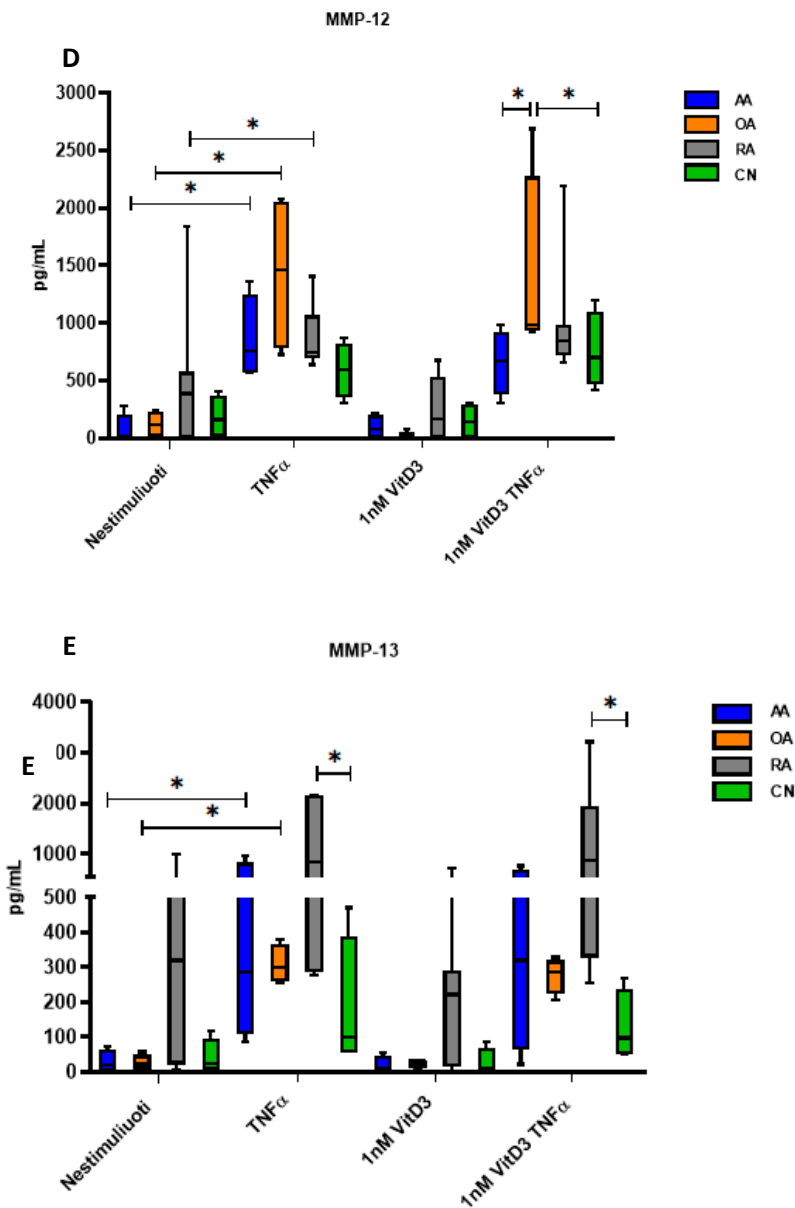
MMP	Stimuliacija	Mediana [min-max]; pg/ml
MMP-1	nestimuluota	586,18 [177,32-5567,35]***
	TNF α 100 ng/ml	43632,13 [6666,88-118020,06]***
	1 nM vitD3	815,26 [347,74-6876,54]
	1 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	41103,14 [5184,93-112105,89]***
MMP-7	nestimuluota	0,00 [0,00 – 198,92]***
	TNF α 100 ng/ml	245,55 [0,00 – 1126,93]***
	1 nM vitD3	0,00 [0,00 – 172,45]
	1 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	241,4 [52,87 – 1649,88]***
MMP-8	nestimuluota	58,68 [0,00 – 303,18]***
	TNF α 100 ng/ml	906,86 [275,33 – 1605,19]***
	1 nM vitD3	58,68 [0,00 – 343,53]
	1 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	821,58 [296,30 – 2082,79]***
MMP-12	nestimuluota	162,73 [0,00-1842,93]**
	TNF α 100 ng/ml	743,13 [302,63 – 2078,4]**
	1 nM vitD3	0,00 [0,00 – 675,1]
	1 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	847,49 [302,63 – 2689,64]**
MMP-13	nestimuluota	33,08 [0,00-993,27]***
	TNF α 100 ng/ml	328,7 [54,31-2173,26]***
	1 nM vitD3	28,1 [0,00-722,72]
	1 nM vitD3 TNF α 100 ng/ml	292,51 [22,64-3217,84]***

Reikšmės pateiktos skaičiuojant medianą [ribas]; MMP – matricos metaloproteinazės; TNF α – naviko nekrozės faktorius α (angl. *tumor necrosis factor alpha*); vitD3 – 1 α ,25-dihidroksi-vitaminas D3; * p reikšmė <0,05; ** p values <0,01 *** p <0,001 (palyginti MMP sekrecijos lygiai (nustatyti LUMINEX technologija) po 72 h nestimuluotuose ir stimuluotuose poriniuose mėginiuose).

MMP sekrecija be stimuliacijos ir po stimuliacijos vienais TNF α , 1 nM vitD3 ir TNF α kartu su 1 nM vitD3 buvo analizuota skirtingų pacientų grupių (15 pav.). Nestimuluotuose mėginiuose nebuvo nustatyta skirtumų tarp tirtų pacientų grupių. Stimuliacija vien tik 1 nM vitD3 neturėjo jokios įtakos MMP raiškai tirtų pacientų grupių sinovijos fibroblastuose. Po stimuliacijos TNF α statistiškai reikšmingai padidėjo MMP-1 sekrecija visų tirtų grupių (AA, OA, RA ir CN). MMP-1 raiška statistiškai reikšmingai buvo didesnė OA grupės, palyginti su RA pacientų grupe ($p < 0,05$). MMP-7 sekrecija padidėjo OA ($p < 0,05$) ir RA ($p < 0,05$ grupėse), MMP- 8, MMP-12 AA, OA ir RA grupėse ($p < 0,05$). Po stimuliacijos TNF α MMP-13 raiška padidėjo visų tirtų grupių, tačiau kliniškai reikšminga tai buvo AA ir OA grupėse. Taip pat po stimuliacijos TNF α MMP-13 sekrecija statistikai reikšmingai buvo didesnis RA grupėje nei CN grupėje. Stimuliacija TNF α kartu su 1 nM vitD3 turėjo labai panašų poveikį MMP sekrecijai visose tirtose grupėse, kaip ir stimuliacija vien TNF α .







15 pav. Matricos metaloproteinazių (MMP)-1 (A), MMP-7 (B), MMP-8 (C), MMP-12 (D), MMP-13 (E) sekrecija, išmatuota sinovijos fibroblastų ląstelių kultūros supernatantuose naudojant Luminex technologiją

AA – ankstyvas nediferencijuotas artritas; OA – osteoartritas, RA – reumatoidinis artritas; CN – kontrolinė grupė; TNF α (angl. *Tumor necrosis factor α*) – naviko nekrozės faktorius alfa; vitD3 – 1 α ,25-dihidroksi-vitaminas D3. Grafiko stačiakampių aukštis atspindi tarpkvartilinį intervalą su mediana, taip pat pateikiamos minimalios ir maksimalios reikšmės. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.

Atliekant tyrimą taip pat tirta IL-1 β (citokino, kuris yra svarbus iflamasomos aktyvacijai) sekrecija sinovijos fibroblastų supernatantuose. IL-1 β sekrecijos nebuvo nustatyta tirtuose supernatantuose bei jų mėginiuose po stimuliacijos su TNF α (ELISA tyrimo jautrumas buvo 1pg/ml).

4.3.6. Tirtų sinovijos fibroblastų žymenų koreliacija su visos pacientų kohortos amžiumi, CRB, RF, anti-CCP ir vitamino D koncentracija

NLRP1, *NLRP3*, *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* ir *VDR* genų raiškos lygio, MMP-1, MMP-7, MMP-8 ir MMP-13 sekrecijos lygio TNF α stimuliuotuose ir nestimuluotuose sinovijos fibroblastų mėginiuose koreliacija su paciento amžiumi, CRB, RF, anti-CCP ir VitD koncentracija kraujo serume išanalizuota visos tirtos kohortos. Statistiškai reikšmingos koreliacijos pateikiamos 9 priedo 2 lentelėje.

Tyrimo metu nepavyko nustatyti reikšmingos VitD koncentracijos ir tirtų genų raiškos lygio bei MMP sekrecijos lygio koreliacijos. Tirtų pacientų amžius neigiamai susijęs su *NLRP3* ir *VDR* genų raiškos lygiu TNF α stimuliuotuose mėginiuose. *NLRP1* geno raiška nestimuluotose ir stimuliuotose TNF α ląstelėse siejosi su *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* ir *VDR* genų raiška TNF α stimuliuotose ląstelėse bei *TLR4* geno raiška nestimuluotuose SF (9 priedo 2 lentelė).

NLRP3 geno raiška nestimuluotuose mėginiuose koreliavo su RF ir anti-CCP koncentracija serume, o TNF α stimuliuotuose mėginiuose siejosi su CRB ir anti-CCP koncentracijomis. Nestimuluotuose SF nepavyko nustatyti statistiškai reikšmingos *NLRP3* geno raiškos koreliacijos su kitų tirtų genų raiškos lygiu. Po stimuliacijos TNF α , *NLRP3* geno raiškos lygis priklausė nuo *TLR4* raiškos lygio nestimuluotose ląstelėse bei *TLR4* ir *VDR* genų raiškos lygio TNF α stimuliuotose ląstelėse (9 priedo 2 lentelė).

Nestimuluotose SF, *VDR* geno raiškos lygis koreliavo su *TLR4* geno raiškos lygiu. Po stimuliacijos TNF α buvo nustatyta statistiškai reikšminga *VDR* geno raiškos lygio ir *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *NLRP1* ir *NLRP3* genų raiškos lygio koreliacija (9 priedo 2 lentelė).

Atlikus *TLR* genų koreliacijos analizę, patvirtinta statistiškai reikšminga *TLR4* geno raiškos lygio nestimuluotose ląstelėse ir CRB koncentracijos koreliacija. Taip pat buvo nustatyta *TLR4* geno raiškos lygio koreliacija nestimuluotose SF su MMP-12 sekrecijos lygiu TNF α stimuliuotose ląstelėse. *TLR* genų raiškos koreliacijos su *NLRP1*, *NLRP3* ir *VDR* genais analizė aprašyta prieš tai. Taip pat buvo nustatyta statistiškai reikšmingų koreliacijų tarp tirtų *TLR* genų (9 priedo 2 lentelė).

Analizuojant MMP, nustatyta tik MMP-13 koreliacija nestimuluotose ląstelėse su CRB koncentracija ir po stimuliacijos TNF α , MMP-13 statistiškai reikšmingai susijusi su *TLR4* geno raiška nestimuluotose ląstelėse (9 priedo 2 lentelė).

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Rengiant šį disertacinį darbą analizuota ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtys tirtoje kohortoje, veiksniai, kurie galėjo turėti tam įtakos (sociodemografiniai, klinikiniai, laboratoriniai, instrumentiniai), taip pat vertinta iki šiol AA diferencinėje diagnostikoje nenaudoto VEGF tyrimo nauda prognozuojant AA baigtis. Bandyta geriau suprasti procesus, vykstančius AA metu sąnario sinovijos fibroblastuose (kelio sąnaryje), įvertinti panašumus ir skirtumus lyginant su lėtine uždegimine sąnario liga (RA), lėtine degeneracine sąnario liga (OA) bei kontroline grupe (CN).

5.2. Tyrime dalyvavusių pacientų bendra apžvalga ir ligos baigčių vertinimas

Į perspektyviają AA tyrimo dalį buvo įtraukti 155 tiriamieji, po 6 mėnesių kontrolinio vizito atvyko 123 (79,4 %), po 12 mėnesių – 83(53,5 %) tiriamieji. Dar 17 (11,0 %) tiriamųjų, kurie negalėjo ar nepanoro atvykti paskutinio vizito, informacija apie diagnozę ir (ar) pasveikimą apibrėžiančius duomenis bei paciento vartojamus medikamentus buvo surinkta iš medicininės dokumentacijos (elektroninės ligos istorijos) arba telefoninio skambučio metu. Panašūs rezultatai buvo ir Norvegijoje atliktoje perspektyviojoje AA studijoje, kurioje į paskutinį vizitą, po 2 metų, atvyko 67,1 % tiriamųjų (6). Atliktame tyrime, vertinant AA baigtis, 50(32,3 %) pacientų buvo diagnozuotas RA, 28(18,1 %) pacientams konstatuota, kad jie pasveiko. Kitų autorių duomenimis, AA progresuoja į RA 13–54 % asmenų (11), o 40–45 % asmenų visiškai pasveiksta (9, 11). VULSK atlikto tyrimo rezultatai galėjo skirtis dėl to, kad darbas buvo vykdomas III lygio reumatologijos paslaugas teikiančioje įstaigoje ir paprastai čia konsultuojami pacientai, kurių liga yra aktyvesnė ir sunkesnės eigos, tad galime daryti prielaidą, kad II lygio reumatologijos paslaugas teikiantiems gydytojams pavyksta lengvesnę ligos formą turinčius pacientus pagydyti be papildomų konsultantų nuomonės. Šio tyrimo duomenimis, iki patekė gydytojo reumatologo konsultacijai VULSK Reumatologijos centre, tiriamieji buvo konsultuoti šeimos gydytojo dažniausiai du [0–5] kartus, taip pat 100 (64,5 %) tiriamųjų prieš tai buvo konsultuoti II lygio reumatologo, dažniausiai vieną [0–3] kartą.

Kitas veiksnys, galėjęs nulemti rezultatų skirtumus, – tyrimo trukmė. Šiame tyrime pacientai buvo stebėti 6–12 mėnesių, o dauguma AA tyrimų trunka 2–3 metus (6, 9). Atliekant šį mokslinį darbą nustatyta, kad vidutinė artrito trukmė iki reumatologo konsultacijos buvo $5,01 \pm 3,14$ mėn., iki reumatologo konsultacijos VULSK – $5,72 \pm 3,36$ mėn. Pagal 2007 metų EULAR parengtas ankstyvo artrito priežiūros rekomendacijas, pacientas, kuriam įtariamas ankstyvas uždegiminis artritas, turėtų būti konsultuojamas reumatologo per 6 savaites nuo ligos pradžios (1,

90). Šiuo tikslu daugelyje pasaulio valstybių kuriami ankstyvo artrito kabinetai, į juos AA pacientai patenka daug greičiau (6, 458). Į Norvegijos ankstyvo artrito kliniką patenkančių pacientų artrito trukmės mediana buvo 29 dienos (6). Jungtinės Karalystės ankstyvo artrito klinikų tyrime konstatuota, kad pacientų, kuriems šeimos gydytojas įtaria ankstyvą artritą, laiko iki reumatologo konsultacijos mediana yra 4 dienos [0–84] (458). Palyginus šio tyrimo rezultatus su ankstyvo artrito klinikų duomenimis, akivaizdu, kad Lietuvoje pacientai, sergantys AA, pirmą kartą nuo artrito pradžios reumatologo konsultuojami daug vėliau, o atsižvelgus į EULAR ankstyvo artrito priežiūros rekomendacijas – per vėlai (1, 90). Taip pat laiko tarpas nuo artrito pradžios iki pirmos reumatologo konsultacijos buvo kur kas ilgesnis nei galimybių lango periodas (3, 459–461). Atlikta sisteminė literatūros apžvalga parodė, kad kuo ilgesnė simptomų trukmė iki gydymo pradžios, tuo didesnis radiologinis sąnarių pažeidimas bei daug mažesnė tikimybė pasiekti ilgalaikę ligos remisiją be LMV (3). Atliekant šį mokslinį darbą, dalis asmenų buvo įtraukta į tyrimą VULSK ankstyvo artrito kabinete. Konsultacijos registracijos sąlygoje buvo nurodyta, kad tuo laiku konsultuojami tik tie pacientai, kuriems pirmą kartą gyvenime įtariamas uždegiminis artritas, trunkantis <12 mėnesių. Iš 421 konsultuoto paciento realiai AA kriterijus atitiko tik 77(18,3 %) asmenys. Likusi dalis konsultuotų pacientų atvyko dėl uždegiminio artrito, kurio trukmė >12 mėnesių, turėjo suformuluotą aiškią reumatinės ligos diagnozę arba sirgo degeneracine sąnarių liga (t. y. neatitiko rekomenduotų registracijos sąlygų). Literatūroje pateikiami tyrimai rodo, kad šeimos gydytojams kartais yra sunku identifikuoti smulkiųjų sąnarių artritą, taip pat padidėjęs ENG ir didesnis skausmingų sąnarių skaičius skatino šeimos gydytojus tirti pacientus dėl kitų ligų ir pavėlino reumatologo konsultaciją (102). Tiek literatūros, tiek šio mokslinio tyrimo duomenys rodo, jog būtina tobulinti šeimos gydytojų įgūdžius identifikuojant uždegiminį artritą anksti ir skatinti juos greičiau siųsti AA sergantį pacientą reumatologo konsultacijai.

Padalijus AA tiriamuosius į dvi grupes – asmenis, kuriems tyrimo stebėjimo laikotarpiu AA progresavo į RA, SpA ar kitą autoimuninę uždegiminę ligą, ir palyginus juos su asmenimis, kuriems tyrimo eigoje buvo konstatuota, kad jie pasveiko nuo uždegiminio artrito, pirmieji ligos pradžioje statistiškai reikšmingai turėjo žemesnį išsilavinimą, daugiau skausmingų ir sutinusių sąnarių, ilgesnę rytinio sąnarių sąstingio trukmę, didesnius DAS 28 balus, didesnes ENG, CRP reikšmes bei buvo dažniau RF ir (arba) anti-CCP teigiami. Įrodyta, kad visi šie rodikliai yra blogos artrito prognozės žymenys (1, 11, 90) ir dalis jų yra įtraukti į 2010 metų ACR/EULAR RA klasifikacinius kriterijus (12). Vertinant kitus įprastinėje klinikinėje praktikoje diferencinės diagnostikos tikslais naudojamus tyrimus (ANA, ŽLA-B27), reikėtų pažymėti, kad nors 2016 metais atnaujintose ankstyvo artrito

priežiūros rekomendacijose siūlymo visiems pacientams atlikti ANA tyrimą nebeliko (1), 2007 metų EULAR ankstyvo artrito priežiūros rekomendacijose šis tyrimas buvo įvardytas kaip vienas iš rekomenduojamų atlikti ankstyvo artrito diagnostikos tyrimų, nes daliai AA pacientų vėliau diagnozuojama kolagenozė (90). Šiame moksliniame tyrime ANA tyrimas buvo atliktas 65 (41,9 %) tiriamiesiems, iš jų 12 (9,8 %) pacientų po visiško ištyrimo diagnozuota kita autoimuninė sisteminė uždegiminė liga (SRV, dermatomiozitas, nediferencijuota sisteminė jungiamojo audinio liga, IgG4 liga). Tai patvirtina ANA tyrimo atlikimo tikslingumą AA metu.

ŽLA-B27 tyrimas taip pat buvo atliekamas ne visiems pacientams (šis tyrimas nėra įtrauktas į ankstyvo artrito priežiūros rekomendacijas (90)), o atliekant doktorantūros darbą, po 12 mėnesių 33 (21,3 %) tiriamiesiems buvo diagnozuota viena iš uždegiminių SpA. Tai rodo šio žymens svarbą AA diferencinėje diagnostikoje.

Atliekant mokslinį darbą nustatyta, kad 46 (40,0 %) pacientai iš 115 pacientų, kuriems buvo atliktas UG tyrimas, turėjo UG matomas erozijas. Literatūros duomenimis, daliai AA pacientų jau pirmo vizito metu nustatomos erozijos sąnariuose (462). Pagal 2007 metų EULAR ankstyvo artrito priežiūros rekomendacijas, pirmenybė teikiama klinikiniam sinovito vertinimui, tačiau tais atvejais, kai abejojama, rekomenduojama rinktis UG ar BMR tyrimus (90), nes ankstyvose ligos stadijose pacientams, kurių liga yra mažesnio aktyvumo ir klinikinis įvertinimas nėra labai informatyvus, būtent vaizdiniai tyrimai gali padėti geriau diferencijuoti skirtingus artrito tipus (48). Nepaisant to, iki šiol yra labai mažai atlikta tyrimų, kuriuose vertinta, kaip UG tyrimas turėtų būti integruotas į ankstyvo uždegiminio artrito diagnostiką (48). Bandyta sukurti UG metodiką, skirtą ankstyvo nediferencijuoto artrito diagnostikai (367). Dauguma sąnarių US vertinimo rekomendacijų apima 6, 12, 18, 22, 26, 32 ir 38 sąnarių vertinimą, ir vieno paciento ištyrimas trunka iki 30 minučių (375), dėl šios priežasties šį tyrimą kartais sunku taikyti kasdienėje reumatologo praktikoje. Minėtos metodikos dažniausiai kuriamos RA (kuriam būdinga tipinė sąnarių pažeidimo lokalizacija) diagnostikai ir eigai stebėti, o ankstyvo nediferencijuoto artrito pradžioje dažnai būna mono- arba oligoartritas, ir jei būtų taikomas UG tyrimas pagal egzistuojančias sąnarių UG tyrimo rekomendacijas, pažeisti sąnariai gali būti net neapimti atliekant paciento ištyrimą (375). Todėl šiame moksliniame darbe buvo pasirinkta vertinti visus skausmingus ir sutinusius sąnarius. Gauti duomenys parodė, kad pacientams, kuriems tyrimo eigoje buvo diagnozuota RA, SpA arba kita autoimuninė uždegiminė liga, įtraukimo į tyrimą metu statistiškai reikšmingai buvo didesni sinovito, galios doplerio ir erozijų balai, palyginti su tais pacientais, kurie tyrimo eigoje pasveiko. Žinoma, tai lėmė, kad pirmoje grupėje buvę tiriamieji turėjo daugiau skausmingų ir sutinusių sąnarių, nei tiriamieji, kurie vėliau pasveiko. Kita vertus, erozijos yra RA,

ankilozinio spondiloartrito skiriamasis ženklas (48). Atlikti tyrimai parodė, kad, atliekant sąnarių UG, aptiktas sinovitas, ypač kartu su vidutinio ar didelio laipsnio galios doplerio signalu yra labai svarbus prognozuojant AA baigtis tų pacientų, kurie neatitinka RA klasifikacinių kriterijų (463).

Atliktas mokslinis tyrimas papildė iki šiol turimus duomenis apie sociodemografinių, klinikinių, instrumentinių ir laboratorinių rodiklių reikšmes Lietuvos AA pacientų populiacijoje bei jų svarbą ligos baigtims. Tačiau tam, kad tyrimo duomenys būtų tikslesni, reikia didesnės tiriamųjų imties. Planuojant šį mokslinį darbą, nebuvo atlikta žvalgomojo tyrimo, kuris būtų padėjęs geriau įvertinti, kiek AA pacientų yra konsultuojama VULSK Reumatologijos centre. Taip pat dalis pacientų, kurie atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus, nesutiko dalyvauti šiame moksliniame tyrime, sužinoję, kai tai nėra vienmomentinis tyrimas ir kad kiekvieno vizito metu pacientą ištirti pagal tyrimo protokolą trunka nemažai laiko. Arba sutiko dalyvauti tyrime, atsisakydami UG tyrimo ir (arba) pakartotinių vizitų. Iš dalies tai būtų galima aiškinti ir tuo, kad vidutinis į tyrimą įtrauktų pacientų amžius buvo $44,32 \pm 16,59$ metai, o tai yra darbingi asmenys, kuriems lankymasis gydymo įstaigoje neretai kelia problemų darbe.

5.3. VEGF tyrimo reikšmė ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtims

VEGF, kaip diagnostikos žymens ir ligos aktyvumo rodiklio, reikšmė įvairių uždegiminių artritų ir sisteminių jungiamojo audinio ligų etiopatogenezėje ir vertė jų diagnostikoje yra plačiai diskutuojama ir tiriama (31, 35). Šiame mokslo darbe buvo tiriama VEGF koncentracijos reikšmė AA baigtims, taip pat tirtas VEGF ryšys su sociodemografiniais, klinikiniais, laboratoriniais ir sąnarių UG rodikliais.

Žinoma, kad tam tikros uždegiminės reumatinės ligos prasideda skirtingo amžiaus asmenims (127, 196, 199) ir vienos iš jų yra labiau paplitusios tarp vyrų, o kitomis dažniau serga moterys (196, 198, 207). Atliekant šį mokslinį darbą, nenustatyta VEGF koncentracijos skirtumo nei tarp lyčių, nei tarp skirtingų amžiaus grupių, ir šie rezultatai atitinka kitų autorių duomenis (464) bei leidžia daryti prielaidą, kad šiame tyrime VEGF koncentracijos kitimas buvo susijęs su uždegiminiu artritu. Yra žinoma, kad RA, SpA, PsA etiopatogenezėje rūkymas (465, 466), nutukimas (467, 468) ir žemesnis išsilavinimas (70, 209) yra susiję su blogesne ligos prognoze. Tyrimų nustatyta, kad rūkymas sukelia oksidacinį stresą ir skatina didesnę VEGF sekreciją (469). Taip pat yra žinoma, kad VEGF reguliuoja adipozės vystymąsi (470). Mūsų tyrime nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo rūkančių ir nerūkančių tiriamųjų, taip pat asmenų, kurių svoris buvo normalus, ir nutukusių, VEGF koncentracijos skirtumo. Tai greičiausiai lėmė per maža tiriamųjų kohorta,

nes, norint nustatyti rūkymo ir nutukimo reikšmę VEGF koncentracijai, reikėtų didelės tiriamųjų grupės.

Atliekant šį mokslinį darbą, buvo nustatyta teigiama VEGF koncentracijos ir ENG, CRB, RF reikšmių koreliacija, tačiau nenustatyta koreliacijos su anti-CCP reikšme. Taip pat tiriamieji, kurių RF buvo s teigiamas, statistiškai reikšmingai turėjo didesnės VEGF reikšmes nei RF neigiami asmenys. Šie rezultatai sutampa su kitų tyrėjų duomenimis (35, 322, 471). Tyrimo metu buvo nustatyta, kad tiriamieji, kurių VEGF koncentracija buvo didesnė nei mediana, statistiškai reikšmingai dažniau buvo anti-CCP teigiami, o kaip yra žinoma, anti-CCP yra labai svarbus vertinant RA prognozę ir naudojamas kaip diagnostinis žymuo (80). Taip pat buvo išaiškinta, kad anti-CCP teigiami tiriamieji turėjo didesnę VEGF koncentraciją, nors nebuvo patvirtintas statistinis reikšmingumas. Atliktų mokslinių tyrimų vieni autoriai nustatė statistiškai reikšmingą anti-CCP ir VEGF koncentracijų koreliaciją (472, 473), tačiau kiti autoriai nenustatė statistiškai reikšmingo VEGF koncentracijos skirtumo tarp pacientų, kurie buvo anti-CCP teigiami ir anti-CCP neigiami (473). Mokslinio tyrimo duomenys leidžia daryti perlaidą, kad VEGF gali būti dar vienas svarbus uždegimo žymuo, rodantis uždegiminio artrito aktyvumą, taip pat gali būti reikšmingas ankstyvo nediferencijuoto artrito diferencinei diagnostikai.

Atliekant šį mokslinį darbą, kaip ir kitiems tyrėjams (472, 473), nepavyko nustatyti statistiškai reikšmingo ryšio tarp VEGF koncentracijos bei DAS 28, SVK, paciento bendro VAS, paciento skausmo VAS, gydytojo ligos vertinimo VAS reikšmės, rytinio sąnarių sąstingio trukmės, skausmingų sąnarių skaičiaus. Šio tyrimo metu buvo nustatyta, kad pacientai, kurie turėjo daugiau sutinusių sąnarių (vertinant 66 ir 28 sąnarius), didesnius sinovito ir galios doplerio balus, matomus UG, turėjo didesnę VEGF koncentraciją. VEGF receptorių gausiai aptinkama RA sinovijos audinyje, ir šių receptorių raiškos lygis sutampa su sinovijos angiogenezės lygiu, tai yra būtini faktoriai panusui formuotis (319, 474). Panašūs aprašomi ir kitų tyrimų, kurių duomenimis, pacientai, kuriems atliekant UG buvo nustatyti didesni sinovito ir galios doplerio balai, turėjo didesnę VEGF koncentraciją, rezultatai (322, 475). Atliekant šį tyrimą, buvo tirti tik pažeisti (visi skausmingi ir sutinę) sąnariai, ir gauti rezultatai atskleidė, kad UG pokyčiai statistiškai reikšmingai susiję su VEGF koncentracija. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad VEGF koncentracijos stebėjimas ligos eigoje (kartu su kitais ligos aktyvumo rodikliais) leistų geriau įvertinti sinovito aktyvumą ankstyvo AA metu bei atsaką į skirtą gydymą. Taip pat didelė VEGF koncentraciją gali signalizuoti, kad yra aktyvus sinovitas ir didelė grėsmė, jog formuosis sąnario erozijos. Įvertinus šiuos rezultatus, galima daryti prielaidą, kad VEGF ir objektyvūs rodikliai turi statistiškai reikšmingą ryšį, o

subjektyvūs gydytojų ir pacientų vertinimą atspindintys tyrimai diferencinėje AA diagnostikoje yra mažiau naudingi.

Anksčiau atliktais tyrimais patvirtinta VEGF svarba daugelio ligų etiopatogenezeje, ir padidėjusi VEGF koncentracija buvo nustatyta asmenims, kurie serga išsėtine skleroze, piktybinėmis ligomis ir kt. (307, 476). Atliekant šį tyrimą, nebuvo rasta tiriamųjų, kurie turėjo gretutinių ligų, ir kuriems gretutinių ligų nebuvo nustatyta, VEGF koncentracijos skirtumo. Tai leidžia daryti išvadą, kad šio tyrimo metu VEGF padidėjimas buvo nulemtas artrito aktyvumo, o ne gretutinių ligų.

Yra žinoma infekcijų svarba artrito etiopatogenezeje. Bakterinės, virusinės, grybelinės ir parazitinės infekcijos gali sukelti tiek ūminį, tiek lėtinį artritą (232, 233, 236). Kita vertus, jei yra įtariama infekcija, gydymo LMV pradžia atidedama, nes dauguma šių medikamentų yra ir imunosupresantai (1). Atlikta nemažai tyrimų, kurių duomenimis, VEGF koncentracija didėjo sergant virusinėmis infekcijomis, tokiomis kaip antai koronavirusas, Epšteino ir Baro virusas (477). Kiti tyrimai išaiškino, kad pirmuonių ir bakterijų sukeltų infekcijų metu VEGF koncentracija būna mažesnė: maliarijos studija parodė, kad pacientų, kurie sirgo sunkia šios ligos forma, VEGF koncentracija buvo statistiškai mažesnė nei sirgusiųjų lengvesne ligos forma (478); tuberkuliozės (TB) tyrime, pacientų, kurie sirgo aktyvia TB, VEGF koncentracija buvo statistiškai mažesnė, palyginti su asmenimis, kuriems nustatyta latentinė TB, o pacientai, kuriems diagnozuotas aktyvus bronchitas, turėjo mažesnę VEGF koncentraciją, palyginti su kontroline grupe (479, 480). Atliekant šį mokslinį tyrimą nustatyta, kad tiriamieji, kuriems buvo aktyvi bakterinė infekcija (*Chlamydia trachomatis*, jersinjozė, Laimo liga, ūminis tonzilitas ir kt.), turėjo statistiškai mažesnę VEGF koncentraciją nei asmenys, kuriems infekcija nepatvirtinta. Remiantis mūsų tyrimo radiniais galima teigti, kad tiriamiesiems, kuriems nustatyta didesnė VEGF koncentracija, taip pat buvo rasta ir didesnė CRB koncentracija. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad pačioje uždegiminio artrito pradžioje VEGF koncentracijos lygio pamatinių biologinių verčių nustatymas galėtų leisti diferencijuoti pacientus į grupes – tuos, kurių CRB padidėjęs dėl infekcinio proceso, ir tuos, kurių CRB padidėjęs dėl artrito aktyvumo. Tai leistų greičiau patikslinti diagnozę ir saugiai pradėti gydymą LMV.

Buvo nustatyta, kad įvairiomis reumatinėmis ligomis (RA, SRV, antifosfolipidiniu sindromu (AFS), mišria jungiamojo audinio liga) sergančių pacientų VEGF koncentracija statistiškai reikšmingai buvo skirtinga (335, 481, 482). Kitų tyrimų duomenimis, VEGF koncentracija statistiškai reikšmingai buvo mažesnė sveikų asmenų kontrolinės grupės, palyginti su tiriamųjų, kuriems diagnozuota SRV (483), ar tais, kuriems buvo nustatyta AS (326, 328). Metaanalizės duomenys atskleidė, kad VEGF gali būti vienas iš RA uždegiminių žymenų ir labai svarbus uždegiminio proceso etiopatogenezeje, nes buvo nustatytas stiprus didesnės

VEGF koncentracijos ir RA diagnozės ryšys (35). RA pacientai turėjo didesnę VEGF koncentraciją, palyginti su asmenimis, kuriems buvo nustatyta SRV ir AFS (481). Yra duomenų, kad VEGF gali būtų ir ašinės SpA prognostinis žymuo, nes nustatyta, kad padidėjusi VEGF koncentracija yra susijusi su radiologine ligos progresija (330). Atliekant šį mokslinį darbą, buvo nustatyta, kad asmenys, kuriems tyrimo stebėjimo laikotarpiu buvo diagnozuota SpA, turėjo statistiškai reikšmingai mažesnę VEGF koncentraciją, palyginti su tiriamaisiais, kuriems diagnozuota RA, ar palyginti su visa bendra likusia studijos populiacija (asmenys, kuriems buvo diagnozuota RA, kita autoimuninė uždegiminė liga, ar asmenys, kurie pasveiko). Tiriamųjų, kuriems buvo nustatyta mažesnė nei mediana VEGF koncentracija, grupė statistiškai reikšmingai buvo daugiau asmenų, kuriems ligos eigoje patvirtinta SpA. Tai leidžia daryti prielaidą, kad šios tyrimo dalies rezultatai atspindi esminius skirtumus tarp RA ir spondiloartropatijų klasifikacinių kriterijų (15, 78, 134), nes asmenims, kuriems nustatyta SpA, paprastai RF ir anti-CCP reikšmės yra nepadidėjusios, jiems dažniausiai būna mono- arba oligoartritas, o šiame tyrime jiems statistiškai reikšmingai nustatyta mažesnė VEGF koncentracija galėtų padėti priskirti pacientą periferinės SpA grupei.

5.4. Vieno nukleotido polimorfizmo reikšmė ankstyvo nediferencijuoto artrito baigtims

RA ir įvairių genomo variantų, t. y. vieno nukleotido polimorfizmą, ryšys yra plačiai tiriamas ir aprašomas mokslinėse publikacijose. Atlikdami plataus masto genomų tyrimus, tyrėjai bando nustatyti VNP variantus, kurie turi reikšmės sirgti RA (484).

Atlikta metaanalizė, kuria aprėpta >100 000 individų, europiečių ir azijiečių kilmės (29 880 RA atvejų ir 73 758 kontrolės), ir įvertinta ~10 milijonų VNP bei išskirtas 101 polimorfizmas, lemiantis riziką sirgti RA (485). Tarp šių tirtų VNP buvo polimorfizmas, jis buvo tirtas atliekant šį mokslinį darbą (rs2476601). Nustatyta padidėjusi rizika sirgti RA, susijusi su rs2476601 polimorfizmu (ŠS 1,06) (485). Metaanalizė leido nustatyti, kad *PTPN22* geno *CT+TT* genotipai buvo statistiškai reikšmingai susiję su RA europiečių populiacijoje (ŠS = 1,683) (44). Atliekant šį mokslinį darbą nebuvo nustatyta rizikos sirgti RA ir *PTPN22* geno polimorfizmo tirtoje ankstyvo nediferencijuoto artrito pacientų kohortoje ryšio. Tai greičiausiai nulemta per mažos tiriamųjų imties ($n = 92$). Kita vertus, žinoma, kad šis polimorfizmas susijęs su rizika sirgti SRV (486) bei kitomis autoimuninėmis ligomis (43, 349, 350). Nustatyta, kad *PTPN22* rs2476601 genotipai yra siejami su per daug aktyviu imuninės sistemos atsaku ir uždegiminio proceso išplitimu (487). Vertinant AA baigtis ir riziką, susijusia su rs2476601 polimorfizmu sirgti RA, RA

pacientų grupė buvo lyginama su ne-RA pacientų grupe, kuri buvo labai heterogeniška ir ją sudarė pacientai, kurie tyrimo laikotarpiu pasveiko, bei pacientai, kuriems diagnozuota SpA, PsA, SRV ir kt. Galima daryti prielaidą, kad tyrimo metu pasirinktos kontrolinės grupės pacientų imuninė sistema taip pat buvo linkusi į padidėjusį atsaką bei uždegiminio proceso palaikymą. Tyrimo rezultatams galėjo turėti įtakos ir gretutinės tirtų pacientų ligos, nes yra žinoma, kad 16 % cukriniu diabetu sergančių asmenų turi *PTPN22* polimorfizmą, o sveikoje populiacijoje jis aptinkamas tik 6 % asmenų (488, 489). Metaanalizė leido nustatyti rs2476601 ryšį su laboratoriniais RA rodikliais (RF ir anti-CCP) (44). Atliekant mokslinį darbą, ryšio tarp šio polimorfizmo bei RF ir anti-CCP nustatyti nepavyko.

Yra tyrimų, patvirtinančių *VEGF* polimorfizmo rs833070 ryšį su rizika sirgti RA (46, 354, 355). Atlikus literatūros analizę, pavyko rasti tik du tyrimus, kuriuose detaliau analizuotas *VEGF* polimorfizmo rs833070 ryšys su RA. Abiejų šių tyrimų imtys nebuvo didelės ir identiškos: 98 RA asmenys ir 100 asmenų kontrolinės grupės. Abiejuose šiuose tyrimuose nustatytas *VEGF* polimorfizmo bei *VEGF* koncentracijos kraujo serume ryšys. Šie tyrimai taip pat patvirtina, kad A alelio dažnis buvo didesnis RA sergančių asmenų, palyginti su kontroline grupe (46, 354). Taip pat nustatytas AA genotipo ir *VEGF* koncentracijos kraujo serume, ligos aktyvumo (DAS 28) bei pakitimų, atliekant sąnarių UG tyrimą, ryšys (46). Atliekant šį mokslinį darbą nebuvo nustatyta ryšio tarp tirtu *VEGF* polimorfizmo ir rizikos sirgti RA, analizuotų klinikinių, laboratorinių ir UG tyrimų rodiklių (*VEGF* koncentracijos kraujo serume, sinovito, galios doplerio signalo ir erozijų balų). Svarbu paminėti ir tai, kad mūsų tirtoje populiacijoje recesyvinis alelis buvo G, o remiantis VNP duomenų baze, europiečių populiacijai būdingas T alelis [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs833070>].

TNFAIP3 geno polimorfizmas rs6920220 yra siejamas su rizika sirgti daugeliu autoimuninių ligų, iš jų ir RA (42, 356, 357). Šis polimorfizmas per savo koduojamą baltymą gali reguliuoti imuninės sistemos ląsteles ir dėl šios priežasties siejamas su uždegiminiu procesu ir autoimuninėmis ligomis (358, 359). Atlikta metaanalizė pagrindė *TNFAIP3* polimorfizmo ryšį su rizika sirgti RA, taip pat buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys su RA pacientais, kurie buvo anti-CCP teigiami (490). Atliekant šį mokslinį darbą nepavyko nustatyti *TNFAIP3* polimorfizmo ir rizikos sirgti RA ryšio, tačiau buvo patvirtintas reikšmingas AA+AG genotipų ir skausmingų sąnarių skaičiaus (vertinant 68 ir 28 sąnarius) ryšys. Remiantis šiais rezultatais, galima daryti prielaidą, kad, atlikus tyrimą didesnėje pacientų kohortoje, būtų galima patikslinti genetinę artralgių kilmę.

Atliekant šį mokslinį darbą, vertinant sociodemografinių, klinikinių, laboratorinių ir instrumentinių rodiklių reikšmę AA baigtims, buvo atliktas šis žvalgomasis tyrimas, norint įvertinti tirtų VNP (rs2476601, rs833070, rs6920220)

pasiskirstymą VULSK ankstyvo artrito pacientų kohortoje ir galimą jų reikšmę ligos baigtims. Minėta, kad, atliekant šį mokslinį darbą, nepavyko nustatyti ryšio tarp tirtų polimorfizmų ir rizikos sirgti RA tirtose populiacijose. Tai greičiausiai nulemta per mažos tiriamųjų imties. Įtakos gautiems rezultatams galėjo turėti ir tai, kad RA pacientų kontrolinė grupė buvo asmenys, kurie taip pat sirgo uždegiminiu artritu (PsA, SpA, SRV ir kt.). Kaip minėta, du iš tirtų polimorfizmų (rs2476601, rs6920220) lemia imuninės sistemos padidėjusį reaktyvumą ir polinkį į uždegiminį procesą (358, 359, 487). Norint geriau suprasti šių polimorfizmų reikšmę uždegiminių ligų etiopatogenezeje bei galimą svarbą AA baigtims, reikėtų didelės tiriamųjų imties, taip pat būtų labai informatyvu į tyrimą įtraukti kontrolinę sveikų asmenų grupę. Atliktas mokslinis tyrimas yra unikalus tuo, kad tirta ankstyvo nediferencijuoto artrito asmenų populiacija. Tirta kohorta buvo vienalytė, tirti tik europidai bei tiriamųjų kohorta pasiskirsčiusi santykinai nedidelėje gyvenamojoje teritorijoje.

5.5. Sinovijos fibroblastų tyrimų reikšmė ankstyvo nediferencijuoto artrito etiopatogenezeje

RA skiriamasis požymis yra sinovijos hiperplazija, tai yra ir vienas iš pagrindinių invazinio panuso formavimosi veiksnių. Sinovijos audinio hiperplaziją lemia į makrofagus panašių ląstelių invazija bei sinovijos fibroblastų hiperplazija (36). Aktyvinti RA SF skatina sinovinio audinio uždegimą ir, sekretuodami adhezijos molekules, uždegiminius citokinus ir matricą ardančius fermentus, palaiko autoimuninius procesus (491). Dėl šių priežasčių yra žinoma, kad uždegiminės sąnarių ligos vystymasis priklauso ne tik nuo išorinių veiksnių, bet ir nuo SF funkcinių savybių pokyčių (492). Patologinių reakcijų gali sukelti ir netinkamas receptorių, pavyzdžiui, TLR ar NLRP, atsakas, kuris gali pasireikšti dėl tam tikrų genetinių veiksnių, netinkamų ligandų savybių ar jų kiekio (493). Atliekant šį mokslinį tyrimą pagrindinis tikslas buvo geriau suprasti, analizuojant skirtingas kelio sąnario patologijas (AA, RA, OA ir CN), ar TLR, inflamamosos ir VDR yra susiję su SF uždegiminiu atsaku.

Nors iki šiol yra labai mažai duomenų, tačiau, manoma, kad NLRP1 susijusi su RA etiopatogeneze (494, 495). Atliekant šį mokslinį darbą, nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo *NLRP1* geno raiškos skirtumo tarp tirtų kelio sąnario patologijų. Stimuliacija vienu TNF α ir (arba) vitD3 beveik neturėjo jokios įtakos *NLRP1* geno raiškai SF visose tirtose grupėse. Tai leidžia daryti prielaidą, kad nei TNF α , nei vitD3 neturi tiesioginės įtakos NLRP1 aktyvacijai. Atlikus genų raiškos analizę, vertinant visus tiriamuosius, nustatyta, kad nestimuliuotuose ir stimuliuotuose TNF α sinovijos fibroblastuose *NLRP1* geno raiška teigiamai susijusi

su *TLR1*, *TLR2*, *TLR4* ir *VDR* genų raiška stimuliuotuose TNF α sinovijos fibroblastuose. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad visi šie genai yra susiję sinovijos fibroblastams atsakant į uždegiminiuosius procesus.

Yra žinoma, kad NLRP3 reaguoja į įvairius PAMPs ir DAMPs, kurie, manoma, turi įtakos autoimuninių ligų etiopatogenezeje skatindami inflamasmų aktyvaciją (64). Anksčiau atliktuose tyrimuose buvo nustatyta padidėjusi NLRP3 koncentracija RA sergančių pacientų kraujyje (64). TNF α veikia kaip paleidžiamasis signalas, kuris skatina NLRP3 mRNA ir IL-1 β mRNA raiškos didėjimą SF (496). Nustatyta, kad NLRP3 raiška sinovijoje turėjo teigiamą koreliaciją su klinikiniais ir radiografiniais ligos parametrais kolageno sukkelto artrito tyrime, kuris buvo atliktas su pelėmis (497). Tačiau šiame tyrime analizuotas sinovinis audinys susideda iš keleto ląstelių tipų. Atliekant šį mokslinį darbą buvo susikoncentruota į NLRP3 vaidmenį SF. Atliktame tyrime nustatyta teigiama *NLRP3* raiškos koreliacija su CRB, RF ir anti-CCP – koncentracija ir tai leidžia daryti prielaidą apie NLRP3 reikšmę SF uždegiminei aktyvacijai. Tai, kad po stimuliacijos vienu TNF α arba TNF α kartu su 0,01nM vitD3 buvo ženklus *NLRP3* raiškos padidėjimas, įrodo šios inflamasmos svarbą SF uždegiminiam atsakui. Reikia paminėti, kad stimuliacija TNF α kartu su 1 nM vitD3 tik iš dalies lėmė *NLRP3* raiškos padidėjimą, ir šis padidėjimas nebuvo statistiškai nereikšmingas. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad didesnės (1 nM) vitD3 dozės galimai turi apsauginį poveikį.

Tai, kad po stimuliacijos TLF α buvo sumažėjusi *NLRP3* geno raiška RA grupėje, leidžia daryti prielaidą, kad ūminio uždegiminio proceso fone sutrinka šios sistemos aktyvacija. Kita vertus, sunku įvertinti, ar šis aktyvacijos sutrikimas lemtas lėtinio uždegiminio proceso, ar taikyto gydymo, ar to, kad pacientai, kurie turi šį aktyvacijos sutrikimą, yra labiau linkę sirgti RA. Nustatyta, kad kitose RA pacientų ląstelėse neutrofilų, monocitų ir inflamasmų aktyvacija lemia IL-1 β ir IL-18 sekreciją (497, 498). Todėl, atliekant šį tyrimą, siekta įvertinti, ar NLRP3 aktyvacija TNF α stimuliuotose SF sukėlė funkcinį atsaką. Nors yra duomenų, kad NLRP3 skatina IL-1 β gamybą ir sekreciją žmogaus sinovijos fibroblastuose (499), atliekant tyrimą, nepavyko aptikti IL-1 β sinovijos fibroblastų supernatantuose. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad nors buvo nustatyta *NLRP3* geno raiška SF, galimai inflamasmų kompleksai nesusidarė tirtose ląstelėse. Šie duomenys sutampa su kitų autorių duomenimis, kad RA sergančių asmenų į fibroblastus panašiuose sinoviocituose inflamasmų kompleksai nesusidarė, nors ir buvo aptikta NLRP3 mRNA (500). Tai galėtų būti paaiškinta tuo, kad signalas, gaunamas aktyvintus ląstelės membranoje esantį receptorių, yra pakankamas, kad būtų paskatinta *NLRP3* geno raiška, tačiau reikalinga baltymo raiška kartu su ląsteline ar molekuline stimuliacija, kad susidarytų inflamasmos kompleksai ir paskui inflamasmos aktyvintų uždegimą skatinančių citokinų sekreciją (501). Įvairios molekulės, tokios

kaip kristalai, žuvusių ląstelių fragmentai, gali prisidėti prie inflamšamosos aktyvinimo antriniu būdu ir šių molekulių yra aptinkama OA ar RA pažeistuose sąnariuose (502, 503). Taigi, *in vitro* atliktame moksliniame tyrime galėjo būti šių molekulių stoka, kuri lėmė tai, kad nepavyko aptikti IL-1 β , todėl tolesni tyrimai yra reikalingi geriau iširti NLRP3 komplekso susidarymą sinovijos fibroblastuose. Svarbu paminėti, kad po inflamšamosos komplekso susidarymo IL-1 β sekrecija galėjo būti sutrikusi dėl sutrikusios IL-1 β geno raiškos ir geno transliacijos ar kaspazės-1 aktyvacijos.

Atlikti tyrimai parodė vitD ir TLR ryšį, TLR aktyvacija gali turėti įtakos *VDR* geno raiškai tiesiogiai ir netiesiogiai. Pavyzdžiui, stimuliuojant žmogaus monocitus TLR1/2 ligandais, sukeliama padidėjusi *VDR* ir *CYP27B1* (*VD* – aktyvinantis baltymas 1 α -hidroksilazė) genų raiška (504). Taip pat TLR1/2 ligandai lemia padidėjusią *VDR* geno raišką ir aktyvumą žmogaus monocituose (505) bei sustiprina žmogaus makrofagų antimikrobines savybes (nuo vitD priklausomu keliu) (506). Atliktas mokslinis tyrimas atskleidė vidutinę teigiamą *VDR* geno raiškos ir *TLR* bei inflamšomų (*NLRP1* ir *NLRP3*) sinovijos fibroblastuose, kurie buvo stimuliuoti TNF α , koreliaciją. Vidutinė silpna *VDR* geno koreliacija su *NLRP3* TNF α stimuliuotuose SF leidžia daryti prielaidą, kad *VDR* gali slopinti *NLRP3* komplekso susidarymą baltyminiu lygmeniu. Taip pat buvo nustatyta neigiama *VDR* ir *NLRP3* genų koreliacija TNF α stimuliuotuose SF su pacientų amžiumi, tai leidžia daryti prielaidą apie pacientų amžiaus reikšmę autoimuninio uždegimo atsakui.

Atliekant mokslinį darbą *TLR1*, *TLR2* ir *TLR4* genų raiška buvo nustatyta visose tirtose grupėse ir *TLR2* geno raiška buvo statistiškai didesnė RA grupėje nei AA. Šie rezultatai tik iš dalies sutampa su literatūros duomenimis, nes remiantis anksčiau atliktais tyrimais, buvo statistiškai reikšmingai padidėjęs *TLR2* mRNR lygis tiek RA, tiek ankstyvo RA grupėse (412, 413, 507, 508). Atliekant šį mokslinį darbą nustatyta, kad po stimuliacijos TNF α statistiškai reikšmingai padidėjo *TLR2* geno raiška visose tirtose grupėse, išskyrus CN. Nestimuluotuose sinovijos fibroblastuose OA ir RA grupėse *TLR2* geno raiška buvo panaši. Svarbu pabrėžti, kad *TLR2* geno raiška buvo statistiškai reikšmingai didesnė RA grupėje, palyginti su AA, tačiau šio skirtumo nebuvo vertinant *TLR1* ir *TLR4* genų raišką. Stimuliacija TNF α padidino *TLR1* geno raišką, tačiau nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių. Atlikus porinių mėginių analizę, buvo rastas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp nestimuluotų ir stimuliuotų TNF α mėginių. Taip greičiausiai nutiko dėl santykinai mažo tiriamųjų skaičiaus, padalijus juos į grupes pagal diagnozes.

Vertinant *TLR4* geno raišką nustatyta statistiškai didesnė raiška AA ir OA pacientų grupėse, palyginti su RA grupe. Šie rezultatai prieštarauja iki šiol turimiems duomenims, kad *TLR4* raiška aptinkama didesnė RA pacientams, palyginti su OA pacientais (508, 509). Kita vertus, ne visos atliktos studijos nustatė

TLR4 ir RA etiopatogenezės ryšį. Yra tyrimų, kuriais remiantis *TLR1* ir *TLR4* genų raiška tiek RA, tiek OA grupėse buvo panaši (510). Kitame tyrime, kuriame taip pat lyginta *TLR2*, *TLR4* ir *TLR9* genų raiška RA ir OA sinovijos fibroblastuose, nenustatyta skirtumo tarp šių grupių nestimuliuotose ląstelėse. Be to, SF stimuliacija IL-1 β , TNF α ir sintetiniu bakterijų lipopeptidu (*angl. synthetic bacterial lipopeptide* (sBLP)) nepadidino *TLR4* geno raiškos, o atvirkščiai, po stimuliacijos šio geno raiška sumažėjo (412). Šie duomenys sutampa su mūsų tyrimo rezultatais, kur po stimuliacijos TNF α buvo matoma sumažėjusi *TLR4* geno raiška. Visų šių rezultatų nesutapimo priežastis gali būti tirtų pacientų skirtumai, galimai nulemti aktyvios ligos trukmės ar uždegimo aktyvumo dėl taikyto gydymo. Svarbu paminėti, kad padidėjusi TLR4 raiška yra būdinga ne tik RA. TLR4 siejamas ir su kitomis autoimuninėmis uždegiminėmis ligomis, tokiomis kaip psoriazė, uždegiminė žarnų liga, SRV. Taip pat visų TLR, įskaitant TLR1 ir TLR4, raiška nustatoma padidėjusi OA metu, tiek kremzlėje, tiek sinovijoje, ypač apatinių galūnių (klubų, kelių) kremzlėje (412, 510–512). Atliekant šį tyrimą, *TLR4* raiška buvo statistiškai reikšmingai didesnė OA grupėje nei RA. Panašūs rezultatai buvo ir su *TLR1*. Remiantis atliktais tyrimais nustatyta, kad OA pacientų sinovijos skystyje aptinkama tirpi TLR4 forma ir jo koncentracija susijusi su OA laipsniu (513, 514). Tai, kad greičiausiai tiek TLR1, tiek TLR4 svarbūs ne tik RA, bet ir kitų artrito formų, iš jų ir OA etiopatogenezėje, leidžia teigti ir atlikta TLR ir klinikinių bei laboratorinių parametrų koreliacijų analizė. Taip pat buvo nustatyta statistiškai reikšminga neigiama anti-CCP ir *TLR4* geno raiškos koreliacija. Taip greičiausiai nutiko dėl to, kad pacientams, kuriems buvo nustatyta padidėjusi anti-CCP koncentracija, buvo diagnozuotas uždegiminis reumatinis artritas (AA ir RA).

Yra žinoma, kad vitD pasižymi dvejopu poveikiu TLR raiškai ir funkcijai tiek imuninės, tiek neimuninės sistemos ląstelėms, nepaisant to, daugelis atliktų tyrimų su vitD vertina jo poveikį imuninės sistemos ląstelėms. Pavyzdžiui, yra tyrimų, kurie parodė, kad vitD sumažino tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotos lėtinės autoimuninės ligos, *TLR2* ir *TLR4* genų raišką. Remiantis vienu tyrimu nustatyta, kad vitD sumažino *TLR2* ir *TLR4* raišką asmenų, kurie sirgo 2 tipo diabetu ir latentiniu autoimuniniu diabetu, monocituose (515). Taip pat išaiškinta, kad kalcitriolis sumažino *TLR2* ir *TLR4* raišką ir uždegimą palaikančių citokinų koncentraciją žmogaus keratinocituose (516). Panašių rezultatų gauta vertinant vitD poveikį *TLR2* (517, 518) ir *TLR4* (517, 519, 520) genų raiškai. Kita vertus, aprašytas ir priešingas vitD poveikis. Pavyzdžiui, padidėjusi nuo TLR2/1 priklausoma katelicidono, veikiančio prieš *Mycobacterium tuberculosis*, sekrecija. Dėl VitD poveikio buvo padidėjusi TLR2 (521), TLR3 (522) ir TLR8 (523) raiška ir funkcija žaizdose, tam, kad būtų apsaugota nuo infekcijų. Nepaisant daugybės tyrimų, nepavyko rasti tokių, kuriuose būtų analizuotas vitD poveikis SF. Atliekant šį

mokslinį darbą, nustatyta, kad vitD sušvelnino dėl TNF α poveikio paskatintą *TLR1* ir *TLR4* genų raišką, panašus moduliuojantis efektas buvo ir vertinant *NLRP3* geno raišką. SF vitD buvo stimuliuoti tris dienas, ir gali būti, kad tai yra per trumpas laikas geriau įvertinti vitD apsauginį poveikį. Taip pat gali būti, kad apsauginis vitD poveikis būtų geriau matomas, jei ląstelės būtų buvusios stimuliuotos vitD3 prieš TNF α .

Atliekant šią mokslinio darbo dalį, taip pat norėta įvertinti, kokią įtaką padidėjusi *NLRP3* raiška turėjo SF funkciniam aktyvumui. TLR aktyvacija skatina audinius ardančių baltymų, pavyzdžiui, metaloproteinazės, sekreciją. Tai yra vieni iš pagrindinių veiksnių, kurie RA metu sukelia kremzlės ir kaulinio audinio pažeidimus. Ankstesni tyrimai atskleidė, kad MMP-1 sekrecija buvo gerokai didesnė RA (įskaitant ankstyvą RA), palyginti su OA ir kitais artritais (PsA, AS) (450). Kitu atliktu tyrimu nepavyko nustatyti OA pacientų ir sveikų asmenų kontrolinės grupės MMP-1 koncentracijos skirtumo (524). Atliekant šį mokslinį darbą, buvo nustatyta, kad stimuliacija TNF α lėmė MMP-1 sekreciją, kuri statistiškai reikšmingai buvo didesnė OA grupėje nei RA. Yra žinoma, kad MMP-13 yra svarbiausia RA etiopatogenezėje (525). Atliekant mokslinį darbą, analizuojant nestimuliuotus SF mėginius, taip pat nustatyta, kad MMP-13 sekrecija buvo didžiausia RA pacientų grupėje, palyginti su kitomis grupėmis, nors šie duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi.

Iki šiol atliktais tyrimais nepavyko įrodyti vitD reikšmės MMP-1 sekrecijai sinovijos fibroblastuose (303). Kita vertus, žiurkių sąnario kremzlės modelyje dieta su mažu vitD kiekiu lėmė MMP-13 koncentracijos didėjimą, o vitD papildai sukėlė MMP-13 mažėjimą (526). Tiriant OA kremzlę, vieno vitD poveikis MMP-1 sekrecijai buvo nereikšmingas, tačiau kartu su TNF α poveikis buvo didesnis (527). Atliekant šį mokslinį tyrimą, taip pat stebėta, kad TNF α sukėlė MMP sekrecijos padidėjimą visose tirtose grupėse, o vitD3 poveikis neturėjo didesnės reikšmės.

Atliekant šį mokslinį darbą buvo nustatyta tiek *NLRP1*, tiek *NLRP3* raiška sinovijos fibroblastuose visose tirtose grupėse. Stimuliacija TNF α neturėjo įtakos *NLRP1* raiškai, tačiau reikšmingai padidino *NLRP3* raišką. Lyginant skirtingas tiriamųjų grupes, po stimuliacijos TNF α *NLRP3* raiška buvo statistiškai mažiausia RA grupėje, palyginti su kitomis, kas leidžia daryti prielaidą, kad pažengusio RA metu *NLRP3* aktyvacijos procesas yra pakitęs. Taip pat nustatyti *NLRP3* ir *TLR4* raiškos skirtumai tarp RA ir AA grupių leidžia daryti prielaidą, kad ilgai trunkantis uždegimas arba taikytas gydymas turi įtakos šių sistemų aktyvacijai. Atliekant šį tyrimą, nepavyko įvertinti aktyvuotos *NLRP3* funkcinės reikšmės skirtingų tiriamųjų grupių SF – nepavyko išmatuoti IL-1 β bei įvertinti jo ryšio su MMP. Tai galėjo lemti faktas, kad tyrimas buvo atliekamas *in vitro* ir antrinio signalo molekulių trūkumas užkirto sąlygas susidaryti inflamasiomų kompleksui. Tyrimo metu

nustatyta, kad vitD3 sušvelnino TNF α poveikį SF, stimuliuojant TNF α derinyje su vitD3 buvo mažesnė *NLRP3*, *TLR1* ir *TLR4* genų raiška nei stimuliuojant vienu TNF α .

6. IŠVADOS

1. Po 12 stebėjimo mėnesių iš 155 AA pacientų 50 (32,3 %) tiriamųjų diagnozuotas RA, 33 (21,3 %) – SpA (reaktyvusis artritas, ašinė ar periferinė SpA, PsA), 12 (7,7 %) – kita uždegiminė reumatinė liga (SRV, nepatikslinta sisteminė jungiamojo audinio liga, IgG4 liga), 28 (18,1 %) asmenys visiškai pasveiko, 32 (20,6 %) asmenų AA ligos baigtis liko nežinoma.
2. Po 12 stebėjimo mėnesių didesnę lėtinės uždegiminės reumatinės ligos išsivystymo riziką turėjo pacientai, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta ilgesnė rytinio sąnarių sąstingio trukmė, daugiau sutinusių ir skausmingų sąnarių, didesnės RF, ENG, CRB, DAS 28, UG tyrimo sinovito, galios doplerio signalo reikšmės. Didesnės rizikos grupei taip pat priskirti pacientai, turėję žemesnį išsilavinimą.
3. VEGF koncentracija, išmatuota tyrimo pradžioje, buvo reikšminga dviejų baigčių atveju – SpA ir RA (SpA sergantiems asmenims nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė VEGF koncentracija, palyginti su RA pacientų grupe ar su visa likusia studijos populiacija).
4. Didesnė VEGF koncentracija buvo reikšmingai susijusi su RA blogos prognozės žymenimis (teigiamomis RF, anti-CCP, didesnėmis ENG, CRB reikšmėmis, didesniu sutinusių sąnarių skaičiumi) bei UG tyrimo rezultatais (didesnėmis sinovito, galios doplerio signalo reikšmėmis, didesniu erozijų skaičiumi).
5. Pacientai, kuriems buvo diagnozuota infekcija, turėjo mažesnę VEGF koncentraciją, nei tie, kuriems jos nebuvo nustatyta. Tai leidžia daryti prielaidą, kad šis tyrimas galėtų būti taikomas tais atvejais, kai diferencijuojama ENG ir CRB reikšmių padidėjimo infekcinė ir neinfekcinė kilmė.
6. Šiame žvalgomajame ankstyvo nediferencijuoto artrito pacientų kohortos tyrime tirti VNP (rs2476601, rs833070, rs6920220) nebuvo susiję su didesne rizika sirgti reumatoidiniu artritu. Pacientai, turintys VNP rs6920220 GG ir GA genotipus, statistiškai reikšmingai turėjo didesni skausmingų sąnarių skaičių tyrimo pradžioje.
7. AA pacientų grupėje nustatyta reikšmingai didesnė *TLR4* geno raiška nestimuluotuose sinovijos fibroblastuose ir *NLRP3* raiška TNF α stimuliuotuose sinovijos fibroblastuose, palyginti su RA pacientų grupe, rodo arba galimai sutrikusį šių sistemų aktyvacijos kelią lėtinio uždegiminio proceso eigoje, arba sutrikusią gerų raišką dėl gydymo, arba šis skirtumas rodo ypatingą šių receptorių svarbą ankstyvose uždegiminio artrito

etiopatogenezės stadijose. *NPRP* ir *TLR* genų raiškos skirtumų tarp AA ir OA bei CN grupių nebuvo nustatyta.

8. Po stimuliacijos $TNF\alpha$ kartu su VitD3 sinovijos fibroblastuose nustatyta MMP-12 raiška AA grupėje buvo statistiškai mažesnė nei OA pacientų grupėje. Galima daryti prielaidą, kad vitaminas D turi didesnę apsauginę reikšmę ūminio trumpai trunkančio uždegimo nei lėtinio mažai aktyvaus uždegimo metu.

7. PRAKTINĖ DARBO VERTĖ

1. Ankstyvas nediferencijuotas uždegiminis artritas yra dažna diagnozė kasdienėje gydytojo praktikoje. Šis tyrimas parodė, kad ne visi įprastai uždegiminio artrito diagnostikoje vertinami žymenys yra vienodai reikšmingi uždegiminei ligai, kaip lėtinei patologijai, išsivystyti. Tokie subjektyvūs rodikliai, kaip antai ligos vertinimas VAS ar rytinio sąnarių sąstingio trukmė, neturėjo lėtinės uždegiminės ligos išsivystymo prognostinės vertės.
2. Remiantis šio mokslinio darbo rezultatais galima teigti, kad VEGF koncentracija susijusi su uždegiminės reumatinės ligos aktyvumo rodikliais, sutinusių sąnarių skaičiumi ir pokyčiais, matomais sąnarių UG tyrimo metu, ir tai leidžia daryti prielaidą apie artrito agresyvumą. Šis žymuo (vienas ar kartu su kitais jau taikomais žymenimis ir UG tyrimo rezultatais) galėtų būti naudingas uždegiminių artritų ankstyvai diferencinei diagnostikai. Šio tyrimo duomenimis, jis galėtų būti pravartus diferencijuojant RA ir SpA diagnozes. Taip pat didelė VEGF koncentracija galėtų būti dar vienas blogos RA prognozės žymuo.
3. Šio mokslinio tyrimo metu buvo papildytos žinios apie tris VNP, kurie siejami su uždegiminių reumatinių ligų etiopatogeneze. Tyrimo metu nustatyta, kad tirtoje Lietuvos pacientų kohortoje rs833070 polimorfizmo recesyvinis alelis yra *G* ir šie duomenys skiriasi nuo ankstesnių Europos populiacinių tyrimų rezultatų. Šio žvalgomojo tyrimo rezultatus reikėtų patikslinti ištyrus didesnę Lietuvos AA pacientų kohortą.
4. Nustatyta, kad pacientų, turinčių VNP rs6920220 *GG* ir *GA* genotipus, statistiškai reikšmingai buvo didesnis skausmingų sąnarių skaičius tyrimo pradžioje. Šie duomenys gali būti naudingi renkantis tirtinus VNP kituose genetinių žymenų tyrimuose.
5. Šio mokslinio tyrimo rezultatai leido papildyti turimus duomenis apie TLR1, inflamasomų, VDR ir MMP reikšmę uždegiminių artritų (AA ir RA) sinovijos fibroblastuose. Stimuliacija TNF α reikšmingai padidino *NLRP3* raišką. Lyginant skirtingas tiriamųjų grupes, po stimuliacijos TNF α *NLRP3* raiška buvo statistiškai mažiausia RA grupėje, palyginti su kitomis, kas leidžia daryti prielaidą, kad pažengusio RA metu *NLRP3* aktyvacija yra pakitusi. *TLR4* ir *NLRP3* genų raiškos skirtumai AA ir RA sinovijos fibroblastuose tikėtina skatina šių sistemų aktyvacijos sutrikimus lėtinio uždegiminio proceso fone. O tai gali būti viena iš persistuojančio uždegiminio proceso atsiradimo priežasčių. Šis sinovijos fibroblastų tyrimas parodė, kad SF tyrimai ateityje gali tapti labai svarbūs diferencijuojant sinovito kilmę.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Alvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948-59.
2. Novella-Navarro M, Plasencia-Rodriguez C, Nuno L, Balsa A. Risk Factors for Developing Rheumatoid Arthritis in Patients With Undifferentiated Arthritis and Inflammatory Arthralgia. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:668898.
3. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):861-70.
4. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631-7.
5. Hazes JM, Luime JJ. The epidemiology of early inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):381-90.
6. Brinkmann GH, Norli ES, Kvien TK, Haugen AJ, Grovle L, Nygaard H, et al. Disease Characteristics and Rheumatoid Arthritis Development in Patients with Early Undifferentiated Arthritis: A 2-year Followup Study. *J Rheumatol.* 2017;44(2):154-61.
7. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, et al. Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2278-87.
8. Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S, El-Gabalawy HS. Early undifferentiated arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(4):605-26.
9. van Aken J, van Dongen H, le Cessie S, Allaart CF, Breedveld FC, Huizinga TW. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(1):20-5.
10. Pazmino S, Westhovens R, Doumen M, Bertrand D, Verschueren P. Undifferentiated arthritis, not just another early manifestation of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(8):3101-3.
11. Olivieri I, Sarzi-Puttini P, Bugatti S, Atzeni F, d'Angelo S, Caporali R. Early treatment in early undifferentiated arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;11(8):589-92.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of

- Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580-8.
13. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.
 14. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
 15. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.
 16. Boeters DM, Gaujoux-Viala C, Constantin A, van der Helm-van Mil AHM. The 2010 ACR/EULAR criteria are not sufficiently accurate in the early identification of autoantibody-negative rheumatoid arthritis: Results from the Leiden-EAC and ESPOIR cohorts. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):170-4.
 17. Coates LC, Conaghan PG, Emery P, Green MJ, Ibrahim G, MacIver H, et al. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3150-5.
 18. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-12.
 19. Zhu JN, Nie LY, Lu XY, Wu HX. Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(11):1668-79.
 20. Wu CY, Yang HY, Luo SF, Lai JH. From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2).
 21. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers.* 2013;35(6):727-34.
 22. Li QZ, Karp DR, Quan J, Branch VK, Zhou J, Lian Y, et al. Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):R38.
 23. Mahler M, Hanly JG, Fritzler MJ. Importance of the dense fine speckled pattern on HEP-2 cells and anti-DFS70 antibodies for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2012;11(9):642-5.

24. Satoh M, Chan EK, Ho LA, Rose KM, Parks CG, Cohn RD, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2319-27.
25. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):17-23.
26. van Zanten A, Arends S, Roozendaal C, Limburg PC, Maas F, Trouw LA, et al. Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1184-90.
27. Dyer EM, Waterfield T, Baynes H. How to use C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2019;104(3):150-3.
28. Autio TJ, Koskenkorva T, Koivunen P, Alho OP. Inflammatory Biomarkers During Bacterial Acute Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(2):13.
29. Carvalho JF, Blank M, Shoenfeld Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in autoimmune diseases. *J Clin Immunol.* 2007;27(3):246-56.
30. Ribatti D. The discovery of the fundamental role of VEGF in the development of the vascular system. *Mech Dev.* 2019;160:103579.
31. Le THV, Kwon SM. Vascular Endothelial Growth Factor Biology and Its Potential as a Therapeutic Target in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10).
32. MacDonald IJ, Liu SC, Su CM, Wang YH, Tsai CH, Tang CH. Implications of Angiogenesis Involvement in Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7).
33. Xu J, Deng Y, Yu CY, Gao ZM, Yang XR, Zhang Q, et al. Efficacy of wIRA in the treatment of sacroiliitis in male patients with ankylosing spondylitis and its effect on serum VEGF levels. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):313.
34. Fearon U, Griosios K, Fraser A, Reece R, Emery P, Jones PF, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(2):260-8.
35. Lee YH, Bae SC. Correlation between circulating VEGF levels and disease activity in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2018;77(3):240-8.
36. Scherer HU, Haupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;110:102400.
37. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet.* 2018;391(10136):2273-84.

38. Nancy Z, Yan L, Hui S, Paul B, Liye C. From the Genetics of Ankylosing Spondylitis to New Biology and Drug Target Discovery. *Front Immunol.* 2021;12:624632.
39. International Genetics of Ankylosing Spondylitis C, Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet.* 2013;45(7):730-8.
40. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet.* 2016;48(5):510-8.
41. van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, Huizinga TW, Thomson W, Worthington J, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):916-23.
42. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hidakata M, et al. The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):574-9.
43. Brownlie RJ, Zamoyska R, Salmond RJ. Regulation of autoimmune and anti-tumour T-cell responses by PTPN22. *Immunology.* 2018;154(3):377-82.
44. Elshazli R, Settin A. Association of PTPN22 rs2476601 and STAT4 rs7574865 polymorphisms with rheumatoid arthritis: A meta-analysis update. *Immunobiology.* 2015;220(8):1012-24.
45. Ciccacci C, Latini A, Perricone C, Conigliaro P, Colafrancesco S, Ceccarelli F, et al. TNFAIP3 Gene Polymorphisms in Three Common Autoimmune Diseases: Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Primary Sjogren Syndrome-Association with Disease Susceptibility and Clinical Phenotypes in Italian Patients. *J Immunol Res.* 2019;2019:6728694.
46. Yi JP, Wu YZ, Yu N, Yu ZW, Xie FY, Yuan Q. VEGF Gene Polymorphisms Affect Serum Protein Levels and Alter Disease Activity and Synovial Lesions in Rheumatoid Arthritis. *Med Sci Monit.* 2016;22:316-24.
47. Feitsma AL, Toes RE, Begovich AB, Chokkalingam AP, de Vries RR, Huizinga TW, et al. Risk of progression from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: the effect of the PTPN22 1858T-allele in anti-citrullinated peptide antibody positive patients. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(7):1092-5.

48. Kaeley GS, Bakewell C, Deodhar A. The importance of ultrasound in identifying and differentiating patients with early inflammatory arthritis: a narrative review. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):1.
49. Zhang YF, Gao SS, Li JL, Zuo WS, Qiu YW, Xiao YC. Comparison and correlation study of synovial ultrasound indices and serum VEGF in rheumatoid wrist arthritis before and after treatment. *Clin Rheumatol.* 2022;41(9):2677-83.
50. Alivernini S, Tolusso B, Petricca L, Bui L, Di Mario C, Gigante MR, et al. Synovial Predictors of Differentiation to Definite Arthritis in Patients With Seronegative Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis: microRNA Signature, Histological, and Ultrasound Features. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:186.
51. Lowin T, Straub RH. Synovial fibroblasts integrate inflammatory and neuroendocrine stimuli to drive rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(10):1069-71.
52. Alsaleh G, Sparsa L, Chatelus E, Ehlinger M, Gottenberg JE, Wachsmann D, et al. Innate immunity triggers IL-32 expression by fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R135.
53. Storch H, Zimmermann B, Resch B, Tykocinski LO, Moradi B, Horn P, et al. Activated human B cells induce inflammatory fibroblasts with cartilage-destructive properties and become functionally suppressed in return. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):924-32.
54. Satoh T, Akira S. Toll-Like Receptor Signaling and Its Inducible Proteins. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6).
55. Elshabrawy HA, Essani AE, Szekanecz Z, Fox DA, Shahrara S. TLRs, future potential therapeutic targets for RA. *Autoimmun Rev.* 2017;16(2):103-13.
56. Luo X, Cui J, Long X, Chen Z. TLRs Play Crucial Roles in Regulating RA Synoviocyte. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(8):1156-65.
57. Lee JH, Kim B, Jin WJ, Kim HH, Ha H, Lee ZH. Pathogenic roles of CXCL10 signaling through CXCR3 and TLR4 in macrophages and T cells: relevance for arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):163.
58. Arjumand S, Shahzad M, Shabbir A, Yousaf MZ. Thymoquinone attenuates rheumatoid arthritis by downregulating TLR2, TLR4, TNF-alpha, IL-1, and NFkappaB expression levels. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:958-63.
59. Shi DL, Shi GR, Xie J, Du XZ, Yang H. MicroRNA-27a Inhibits Cell Migration and Invasion of Fibroblast-Like Synoviocytes by Targeting Follistatin-Like Protein 1 in Rheumatoid Arthritis. *Mol Cells.* 2016;39(8):611-8.

60. Zhang Y, Yang W, Li W, Zhao Y. NLRP3 Inflammasome: Checkpoint Connecting Innate and Adaptive Immunity in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2021;12:732933.
61. Ball DP, Taabazuig CY, Griswold AR, Orth EL, Rao SD, Kotliar IB, et al. Caspase-1 interdomain linker cleavage is required for pyroptosis. *Life Sci Alliance.* 2020;3(3).
62. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2020;106(1):58-75.
63. Clanchy FIL, Borghese F, Bystrom J, Balog A, Penn H, Hull DN, et al. TLR expression profiles are a function of disease status in rheumatoid arthritis and experimental arthritis. *J Autoimmun.* 2021;118:102597.
64. Choulaki C, Papadaki G, Repa A, Kampouraki E, Kambas K, Ritis K, et al. Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:257.
65. Mathews RJ, Robinson JI, Battellino M, Wong C, Taylor JC, Biologics in Rheumatoid Arthritis G, et al. Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA); genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1202-10.
66. Broderick L, De Nardo D, Franklin BS, Hoffman HM, Latz E. The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:395-424.
67. Sillat T, Barreto G, Clarijs P, Soinenen A, Ainola M, Pajarinen J, et al. Toll-like receptors in human chondrocytes and osteoarthritic cartilage. *Acta Orthop.* 2013;84(6):585-92.
68. Nisar MK. Early arthritis clinic is cost-effective, improves outcomes and reduces biologic use. *Clin Rheumatol.* 2019;38(6):1555-60.
69. Molendijk M, Hazes JM, Lubberts E. From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: what is the current status of understanding RA pathogenesis? *RMD Open.* 2018;4(1):e000256.
70. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res.* 2019;8.
71. Barbour KE, Moss S, Croft JB, Helmick CG, Theis KA, Brady TJ, et al. Geographic Variations in Arthritis Prevalence, Health-Related Characteristics, and Management - United States, 2015. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67(4):1-28.
72. Ledingham J, Snowden N, Ide Z. Diagnosis and early management of inflammatory arthritis. *BMJ.* 2017;358:j3248.

73. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res.* 2000;2(3):236-43.
74. Glennas A, Kvien TK, Andrup O, Karstensen B, Munthe E. Recent onset arthritis in the elderly: a 5 year longitudinal observational study. *J Rheumatol.* 2000;27(1):101-8.
75. Zeidler H, Werdier D, Klauder A, Brinkmann S, Viswat M, Mones ML, et al. Undifferentiated arthritis and spondylarthropathy as a challenge for prospective follow-up. *Clin Rheumatol.* 1987;6 Suppl 2:112-20.
76. Krabben A, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):238-41.
77. Ghosh K, Chatterjee A, Ghosh S, Chakraborty S, Chattopadhyay P, Bhattacharya A, et al. Validation of Leiden Score in Predicting Progression of Rheumatoid Arthritis in Undifferentiated Arthritis in Indian Population. *Ann Med Health Sci Res.* 2016;6(4):205-10.
78. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51 Suppl 6:vi5-9.
79. van der Helm-van Mil AH, Detert J, le Cessie S, Filer A, Bastian H, Burmester GR, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2241-7.
80. Krabben A, Abhishek A, Britsemmer K, Filer A, Huizinga TW, Raza K, et al. Risk of rheumatoid arthritis development in patients with unclassified arthritis according to the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1265-70.
81. Mc Ardle A, Flatley B, Pennington SR, FitzGerald O. Early biomarkers of joint damage in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:141.
82. Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open.* 2018;4(2):e000656.
83. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl.* 2007;80:1-7.
84. Epis O, Paoletti F, d'Errico T, Favalli E, Garau P, Mancarella L, et al. Ultrasonography in the diagnosis and management of patients with inflammatory arthritides. *Eur J Intern Med.* 2014;25(2):103-11.
85. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2152-4.

86. Boeters DM, Trouw LA, van der Helm-van Mil AHM, van Steenbergen HW. Does information on novel identified autoantibodies contribute to predicting the progression from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: a study on anti-CarP antibodies as an example. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):94.
87. Gavrilă BI, Ciofu C, Stoica V. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new? *J Med Life.* 2016;9(2):144-8.
88. Cheng Q, Chen X, Wu H, Du Y. Three hematologic/immune system-specific expressed genes are considered as the potential biomarkers for the diagnosis of early rheumatoid arthritis through bioinformatics analysis. *J Transl Med.* 2021;19(1):18.
89. Valadbeigi S, Saghiri R, Ebrahimi-Rad M, Khatami S, Akhbari H. Adenosine Deaminase Activity and HLA-DRB as Diagnostic Markers for Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2019;15(1):44-9.
90. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. 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). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):34-45.
91. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3537-46.
92. Feldman DE, Bernatsky S, Houde M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M. Early consultation with a rheumatologist for RA: does it reduce subsequent use of orthopaedic surgery? *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(3):452-9.
93. Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000406.
94. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804-14.
95. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Toluoso B, Ferraccioli G. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1292-5.
96. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):858-62.

97. Soderlin MK, Bergman S, Group BS. Absent "Window of Opportunity" in smokers with short disease duration. Data from BARFOT, a multicenter study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(10):2160-8.
98. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492-509.
99. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1086-93.
100. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):415-21.
101. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480-9.
102. Ison M, Duggan E, Mehdi A, Thomas R, Benham H. Treatment delays for patients with new-onset rheumatoid arthritis presenting to an Australian early arthritis clinic. *Intern Med J*. 2018;48(12):1498-504.
103. Barnabe C, Xiong J, Pope JE, Boire G, Hitchon C, Haraoui B, et al. Factors associated with time to diagnosis in early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2014;34(1):85-92.
104. Molina E, Del Rincon I, Restrepo JF, Battafarano DF, Escalante A. Association of socioeconomic status with treatment delays, disease activity, joint damage, and disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7):940-6.
105. Spies-Dorgelo MN, van der Windt DA, Prins AP, Uitdehaag BM, van der Horst HE. Diagnosis and management of patients with hand and wrist problems in general practice. *Eur J Gen Pract*. 2009;15(2):84-94.
106. Raza K, Stack R, Kumar K, Filer A, Detert J, Bastian H, et al. Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1822-5.

107. Govoni M, Scire CA, Manara M, Malavolta N, Mancarella L, Sandri G, et al. Does early arthritis clinic organisation improve outcomes? What evidence is there? A systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3):443-51.
108. Emery P, Gough A. Why early arthritis clinics? *Br J Rheumatol*. 1991;30(4):241-2.
109. Quinn MA, Emery P. Are early arthritis clinics necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(1):1-17.
110. Klareskog L, Nordmark B, Lindblad S. On the organization of an early arthritis clinic. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001;15(1):1-15.
111. Walker-Bone K, Black C. The importance of work participation as an outcome in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(8):1345-7.
112. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):433-40.
113. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):357-65.
114. Sahbudin I, Singh R, De Pablo P, Rankin E, Rhodes B, Justice E, et al. The value of ultrasound-defined tenosynovitis and synovitis in the prediction of persistent arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022.
115. Rannio T, Asikainen J, Kokko A, Hannonen P, Sokka T. Early Remission Is a Realistic Target in a Majority of Patients with DMARD-naive Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(4):699-706.
116. Akdemir G, Heimans L, Bergstra SA, Goekoop RJ, van Oosterhout M, van Groenendaël J, et al. Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):111-8.
117. Mandl P, Aletaha D. The role of ultrasound and magnetic resonance imaging for treat to target in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2091-8.
118. Paulshus Sundlisaeter N, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, Uhlig T, van der Heijde D, et al. Clinical and ultrasound remission after 6 months of treat-to-target therapy in early rheumatoid arthritis: associations to future good radiographic and physical outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1421-5.
119. Sommerville KJ, McKellar JB. Angiotensin II in the management of excision of pheochromocytoma. *Anaesthesia*. 1989;44(2):128-9.

120. Sakalyte R, Bagdonaite L, Stropuviene S, Naktinyte S, Venalis A. VEGF Profile in Early Undifferentiated Arthritis Cohort. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(6).
121. Yiannopoulos G, Daoussis D, Melissaropoulos K, Tsouni C, Andonopoulos AP. Evolution of undifferentiated arthritis: a ten-year experience from the early arthritis clinic of a tertiary care hospital. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(3):341-6.
122. Verstappen M, Matthijssen XME, van der Helm-van Mil AHM. Undifferentiated arthritis: a changing population who did not benefit from enhanced disease-modifying anti-rheumatic drug strategies-results from a 25 year longitudinal inception cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(8):3212-22.
123. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L, Group SS. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):1088-92.
124. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol*. 2000;27(6):1386-9.
125. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(7):793-800.
126. Deane KD, Holers VM. Rheumatoid Arthritis Pathogenesis, Prediction, and Prevention: An Emerging Paradigm Shift. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(2):181-93.
127. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):174-87.
128. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, et al. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naive patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):341-5.
129. Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(7):1268-74.
130. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002;136(12):896-907.
131. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Early spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(2):387-403.

132. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev.* 2007;6(3):183-9.
133. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770-6.
134. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
135. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:128-33.
136. Bakker P, Molto A, Etcheto A, Van den Bosch F, Landewe R, van Gaalen F, et al. The performance of different classification criteria sets for spondyloarthritis in the worldwide ASAS-COMOSPA study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):96.
137. Sepriano A, Landewe R, van der Heijde D, Sieper J, Akkoc N, Brandt J, et al. Predictive validity of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis after follow-up in the ASAS cohort: a final analysis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1034-42.
138. Sepriano A, Rubio R, Ramiro S, Landewe R, van der Heijde D. Performance of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):886-90.
139. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41(1):58-67.
140. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):15-25.
141. Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, Braun J, Sieper J. Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1338-41.
142. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):535-43.
143. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the

- German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-27.
144. de Andrade KR, de Castro GR, Vicente G, da Rosa JS, Nader M, Pereira IA, et al. Evaluation of circulating levels of inflammatory and bone formation markers in axial spondyloarthritis. *Int Immunopharmacol.* 2014;21(2):481-6.
 145. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
 146. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(2):218-24.
 147. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):251-65 e19.
 148. Sukhov A, Adamopoulos IE, Maverakis E. Interactions of the Immune System with Skin and Bone Tissue in Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(1):87-99.
 149. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):490-5.
 150. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2069-70; author reply 70.
 151. D'Angelo S, Mennillo GA, Cutro MS, Leccese P, Nigro A, Padula A, et al. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(2):368-70.
 152. Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, et al. Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):50-5.
 153. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1134-44.
 154. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):155-62.
 155. Chiu YG, Shao T, Feng C, Mensah KA, Thullen M, Schwarz EM, et al. CD16 (FcRgammaIII) as a potential marker of osteoclast precursors in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R14.

156. Schmitt SK. Reactive Arthritis. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(2):265-77.
157. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):546-9.
158. Geurs TL, Hill EB, Lippold DM, French AR. Sex differences in murine susceptibility to systemic viral infections. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):J245-53.
159. Bernini L, Manzini CU, Giuggioli D, Sebastiani M, Ferri C. Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer: our clinical experience and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1150-9.
160. Wallace DJ, Weisman M. Should a war criminal be rewarded with eponymous distinction?: the double life of Hans Reiter (1881-1969). *J Clin Rheumatol.* 2000;6(1):49-54.
161. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(2):348-69.
162. Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Cazarin J, Perez-Diaz JA. A proposal for the classification of patients for clinical and experimental studies on reactive arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26(6):1338-46.
163. Hill Gaston JS, Lilliecrap MS. Arthritis associated with enteric infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(2):219-39.
164. Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):419-33.
165. Tarvin SE, O'Neil KM. Systemic Lupus Erythematosus, Sjogren Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):711-37.
166. Paik JJ. Myopathy in scleroderma and in other connective tissue diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(6):631-5.
167. Brito R, Monteiro Azevedo J, Allali D. [Consequences of antinuclear antibodies testing in clinical practice]. *Rev Med Suisse.* 2021;17(754):1726-9.
168. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2110-21.
169. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J, et al. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(3):428-38.
170. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent

- patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):879-89.
171. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing - misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(8):495-502.
 172. Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol.* 2017;182:48-54.
 173. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):9-16.
 174. Alves MR, Isenberg DA. "Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity. *Clin Exp Med.* 2020;20(2):159-66.
 175. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Zold E, Laczik R, et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol.* 2013;40(7):1134-42.
 176. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease, 1985-2014: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(12):1843-8.
 177. Pepmueller PH. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo Med.* 2016;113(2):136-40.
 178. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3):313-20.
 179. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1955-64.
 180. Sasaki H, Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 2018;28(6):913-21.
 181. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, Chinoy H, Cooper RG, New RP, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *J Autoimmun.* 2019;101:48-55.
 182. Bellando-Randone S, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Very early diagnosis of systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122 Suppl 1:18-23.

183. Domsic RT, Nihtyanova SI, Wisniewski SR, Fine MJ, Lucas M, Kwoh CK, et al. Derivation and validation of a prediction rule for two-year mortality in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1616-24.
184. Cavagna L, Codullo V, Ghio S, Scire CA, Guzzafame E, Scelsi L, et al. Undiagnosed connective tissue diseases: High prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(39):e4827.
185. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-47.
186. Liu J, Yin W, Westerberg LS, Lee P, Gong Q, Chen Y, et al. Immune Dysregulation in IgG(4)-Related Disease. *Front Immunol*. 2021;12:738540.
187. Al-Khalili OM, Erickson AR. IgG-4 Related Disease: An Introduction. *Mo Med*. 2018;115(3):253-6.
188. Brito-Zeron P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):e4002.
189. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(8):1310-5.
190. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):77-87.
191. Mahmood SB, Nelson E, Padniewski J, Nasr R. Polymyalgia rheumatica: An updated review. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(9):549-56.
192. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med*. 1982;97(5):672-80.
193. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):943-54.
194. Kermani TA, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica. *Lancet*. 2013;381(9860):63-72.
195. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia

- rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):484-92.
196. Kerola AM, Sexton J, Wibetoe G, Rollefstad S, Crowson CS, Mars N, et al. Incidence, sociodemographic factors and treatment penetration of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in Norway. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(5):1081-8.
 197. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1463-71.
 198. Exarchou S, Lindstrom U, Askling J, Eriksson JK, Forsblad-d'Elia H, Neovius M, et al. The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):118.
 199. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Res.* 2018;7.
 200. Braun A, Saracbası E, Grifka J, Schnitker J, Braun J. Identifying patients with axial spondyloarthritis in primary care: how useful are items indicative of inflammatory back pain? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1782-7.
 201. Landi M, Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, Maldonado-Cocco JA, Citera G, Arturi P, et al. Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease in an iberoamerican spondyloarthritis cohort. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(51):e5652.
 202. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(6):35.
 203. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(9):1320-31.
 204. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):650-7.
 205. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):28-34.
 206. Fernandez M, Alarcon GS, Calvo-Alen J, Andrade R, McGwin G, Jr., Vila LM, et al. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus

- erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum.* 2007;57(4):576-84.
207. Maskarinec G, Katz AR. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Hawaii: is there a difference between ethnic groups? *Hawaii Med J.* 1995;54(2):406-9.
 208. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, Lindblad S, Simard JF, Askling J. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(6):870-8.
 209. Bae SC, Lee YH. Causal relationship between years of education and the occurrence of rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J.* 2019;95(1125):378-81.
 210. Pincus T, Callahan LF. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis.* 1985;38(12):973-84.
 211. Peschken CA, Esdaile JM. Systemic lupus erythematosus in North American Indians: a population based study. *J Rheumatol.* 2000;27(8):1884-91.
 212. Adler M, Chambers S, Edwards C, Neild G, Isenberg D. An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25-year period. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(9):1144-7.
 213. Huong DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(3):148-66.
 214. Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, Rodriguez-Mahou M, Bascones M, Gonzalez CM, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999;8(4):287-92.
 215. Zou Y, Cheung PP, Teoh LK, Chen C, Lahiri M. Sociodemographic factors as determinants of disease, disability and quality of life trajectories in early rheumatoid arthritis: A multi-ethnic inception cohort study. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(1):55-64.
 216. Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2008;7(3):209-13.
 217. Schulz AJ, Israel BA, Zenk SN, Parker EA, Lichtenstein R, Shellman-Weir S, et al. Psychosocial stress and social support as mediators of relationships between income, length of residence and depressive symptoms among African American women on Detroit's eastside. *Soc Sci Med.* 2006;62(2):510-22.
 218. Videm V, Cortes A, Thomas R, Brown MA. Current smoking is associated with incident ankylosing spondylitis -- the HUNT population-based Norwegian health study. *J Rheumatol.* 2014;41(10):2041-8.

219. Kaan U, Ferda O. Evaluation of clinical activity and functional impairment in smokers with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2005;25(5):357-60.
220. Matthey DL, Dawson SR, Healey EL, Packham JC. Relationship between smoking and patient-reported measures of disease outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2011;38(12):2608-15.
221. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30(2):316-20.
222. Bodur H, Ataman S, Rezvani A, Bugdayci DS, Cevik R, Birtane M, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res.* 2011;20(4):543-9.
223. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1996;25(3):138-42.
224. Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Learch TJ, Davis JC, Jr., Reveille JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):859-66.
225. Flint AJ, Novotny TE. Poverty status and cigarette smoking prevalence and cessation in the United States, 1983-1993: the independent risk of being poor. *Tob Control.* 1997;6(1):14-8.
226. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and systemic lupus erythematosus: a smoking gun? *Autoimmunity.* 2005;38(7):541-7.
227. Li W, Han J, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):804-8.
228. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Cook RJ, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):219-24.
229. Tunn EJ, Bacon PA. Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic. *Br J Rheumatol.* 1993;32(2):97-103.
230. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
231. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-9.
232. Becker J, Winthrop KL. Update on rheumatic manifestations of infectious diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(1):72-7.

233. Colmegna I, Alberts-Grill N. Parvovirus B19: its role in chronic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(1):95-110.
234. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3357-62.
235. An QJ, Qin DA, Pei JX. Reactive arthritis after COVID-19 vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(9):2954-6.
236. de Molon RS, Rossa C, Jr., Thurlings RM, Cirelli JA, Koenders MI. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
237. Schoen RT. Lyme disease: diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):247-54.
238. Ziade N, El Khoury B, Zoghbi M, Merheb G, Abi Karam G, Mroue K, et al. Prevalence and pattern of comorbidities in chronic rheumatic and musculoskeletal diseases: the COMORD study. *Sci Rep*. 2020;10(1):7683.
239. Nikiphorou E, Nurmohamed MT, Szekanecz Z. Editorial: Comorbidity Burden in Rheumatic Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:197.
240. Batko B, Urbanski K, Swierkot J, Wiland P, Raciborski F, Jedrzejewski M, et al. Comorbidity burden and clinical characteristics of patients with difficult-to-control rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2473-81.
241. Simoes D, Araujo FA, Severo M, Monjardino T, Cruz I, Carmona L, et al. Patterns and Consequences of Multimorbidity in the General Population: There is No Chronic Disease Management Without Rheumatic Disease Management. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):12-20.
242. Romano S, Salustri E, Ruscitti P, Carubbi F, Penco M, Giacomelli R. Cardiovascular and Metabolic Comorbidities in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(12):81.
243. Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):369-89.
244. Kim H, Cho SK, Lee J, Bae SC, Sung YK. Increased risk of opportunistic infection in early rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(7):1239-46.
245. Nikiphorou E, Norton S, Carpenter L, Dixey J, Andrew Walsh D, Kiely P, et al. Secular Changes in Clinical Features at Presentation of Rheumatoid Arthritis: Increase in Comorbidity But Improved Inflammatory States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):21-7.
246. Tang MW, Garcia S, Gerlag DM, Tak PP, Reedquist KA. Insight into the Endocrine System and the Immune System: A Review of the Inflammatory

- Role of Prolactin in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis. *Front Immunol.* 2017;8:720.
247. Straub RH. Interaction of the endocrine system with inflammation: a function of energy and volume regulation. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):203.
248. Bourji K, Gatto M, Cozzi F, Doria A, Punzi L. Rheumatic and autoimmune thyroid disorders: a causal or casual relationship? *Autoimmun Rev.* 2015;14(1):57-63.
249. Bertoldo E, Adami G, Rossini M, Giollo A, Orsolini G, Viapiana O, et al. The Emerging Roles of Endocrine Hormones in Different Arthritic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:620920.
250. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg.* 2016;32(1):58-66.
251. Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, Smolen JS, Raderer M. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(1):40-4.
252. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(1):44-9.
253. Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, et al. High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome. *Mod Rheumatol.* 2012;22(4):584-8.
254. Leach M. Interpretation of the full blood count in systemic disease--a guide for the physician. *J R Coll Physicians Edinb.* 2014;44(1):36-41.
255. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ.* 2012;344:e3821.
256. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(1):e13037.
257. Yolbas S, Yildirim A, Gozel N, Uz B, Koca SS. Hematological Indices May Be Useful in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus and in Determining Disease Activity in Behcet's Disease. *Med Princ Pract.* 2016;25(6):510-6.
258. Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS.* 2017;125(10):863-71.
259. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with

- rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol.* 2009;36(7):1387-90.
260. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3-15.
 261. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5):814-9.
 262. Crowson CS, Rahman MU, Matteson EL. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1606-10.
 263. Freyberg RH. Differential diagnosis of arthritis. *Postgrad Med.* 1972;51(6):22-7.
 264. Silvestris F, Goodwin JS, Williams RC, Jr. IgM, IgA and IgG rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis and normal donors. *Clin Rheumatol.* 1985;4(4):392-8.
 265. Jonsson T, Valdimarsson H. Is measurement of rheumatoid factor isotypes clinically useful? *Ann Rheum Dis.* 1993;52(2):161-4.
 266. Waller M, Toone EC, Vaughan E. Study of Rheumatoid Factor in a Normal Population. *Arthritis Rheum.* 1964;7:513-20.
 267. Welch MJ, Fong S, Vaughan J, Carson D. Increased frequency of rheumatoid factor precursor B lymphocytes after immunization of normal adults with tetanus toxoid. *Clin Exp Immunol.* 1983;51(2):299-304.
 268. Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ.* 2012;345:e5244.
 269. Rantapaa-Dahlqvist S. What happens before the onset of rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(3):272-8.
 270. Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, Majka DS, Lazar AA, Derber LA, et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3161-72.
 271. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(11):1472-83.

272. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Ronnelid J, et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R13.
273. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38-46.
274. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, Kloppenburg M, de Vries RR, le Cessie S, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):366-71.
275. Sulaiman FN, Wong KK, Ahmad WAW, Ghazali WSW. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is highly associated with rheumatoid factor and radiological defects in rheumatoid arthritis patients. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(12):e14945.
276. Fathi NA, Ezz-Eldin AM, Mosad E, Bakry RM, Hamed HB, Ahmed S, et al. Diagnostic performance and predictive value of rheumatoid factor, anti-cyclic-citrullinated peptide antibodies and HLA-DRB1 locus genes in rheumatoid arthritis. *Int Arch Med.* 2008;1(1):20.
277. Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lie E, et al. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open.* 2018;4(2):e000752.
278. Wiik AS, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. All you wanted to know about anti-CCP but were afraid to ask. *Autoimmun Rev.* 2010;10(2):90-3.
279. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1589-95.
280. Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, van de Stadt RJ, Aarden L, et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1199-204.
281. Trouw LA, Mahler M. Closing the serological gap: promising novel biomarkers for the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):318-22.

282. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 1973;288(14):704-6.
283. Sims AM, Wordsworth BP, Brown MA. Genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Curr Mol Med.* 2004;4(1):13-20.
284. Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JD, Flicek P, Parham P, Marsh SG. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue):D423-31.
285. Nasution AR, Mardjuadi A, Kunmartini S, Suryadhana NG, Setyohadi B, Sudarsono D, et al. HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(6):1111-4.
286. Diaz-Pena R, Lopez-Vazquez A, Lopez-Larrea C. Old and new HLA associations with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens.* 2012;80(3):205-13.
287. Van Gaalen FA. Does HLA-B*2706 protect against ankylosing spondylitis? A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(1):8-12.
288. Hill AV, Allsopp CE, Kwiatkowski D, Anstey NM, Greenwood BM, McMichael AJ. HLA class I typing by PCR: HLA-B27 and an African B27 subtype. *Lancet.* 1991;337(8742):640-2.
289. Nikamo P, Gudbjornsson B, Laasonen L, Ejstrup L, Iversen L, Lindqvist U, et al. HLA-B*27 is significantly enriched in Nordic patients with psoriatic arthritis mutilans. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(4):775-80.
290. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing G. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002;47(4):434-44.
291. Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, Hallmans G, Wadell G, Rantapaa-Dahlqvist S. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R30.
292. Chow SL, Carter Thorne J, Bell MJ, Ferrari R, Bagheri Z, Boyd T, et al. Choosing wisely: the Canadian Rheumatology Association's list of 5 items physicians and patients should question. *J Rheumatol.* 2015;42(4):682-9.
293. Sjowall C, Sturm M, Dahle C, Bengtsson AA, Jonsen A, Sturfelt G, et al. Abnormal antinuclear antibody titers are less common than generally assumed in established cases of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008;35(10):1994-2000.
294. Oke V, Wahren-Herlenius M. Cutaneous lupus erythematosus: clinical aspects and molecular pathogenesis. *J Intern Med.* 2013;273(6):544-54.
295. Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J, et al. Antinuclear Antibody-Negative Systemic Lupus Erythematosus in an

- International Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):893-902.
296. Pisetsky DS, Rovin BH, Lipsky PE. New Perspectives in Rheumatology: Biomarkers as Entry Criteria for Clinical Trials of New Therapies for Systemic Lupus Erythematosus: The Example of Antinuclear Antibodies and Anti-DNA. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):487-93.
297. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):243-53, table of contents.
298. Deluca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep*. 2014;3:479.
299. Bae SC, Lee YH. Association between Vitamin D level and/or deficiency, and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018;64(1):7-13.
300. Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam Horm*. 2011;86:23-62.
301. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(6):337-45.
302. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146351.
303. van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, Mus AM, Cornelissen F, van Leeuwen JP, et al. TNF blockade requires 1,25(OH)2D3 to control human Th17-mediated synovial inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):606-12.
304. Karimzadeh H, Shirzadi M, Karimifar M. The effect of Vitamin D supplementation in disease activity of systemic lupus erythematosus patients with Vitamin D deficiency: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2017;22:4.
305. Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, Takayama L, Bonfa E, Pereira RM. Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults With Juvenile Systemic Lupus Erythematosus for Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):91-8.
306. Walsh DA. Angiogenesis and arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(2):103-12.
307. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. 2019;176(6):1248-64.
308. Balogh E, Biniecka M, Fearon U, Veale DJ, Szekanecz Z. Angiogenesis in Inflammatory Arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(5):345-52.

309. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999;13(1):9-22.
310. Pertovaara L, Kaipainen A, Mustonen T, Orpana A, Ferrara N, Saksela O, et al. Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor-beta in fibroblastic and epithelial cells. *J Biol Chem*. 1994;269(9):6271-4.
311. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Millican SA, Muller KH, Sharkey AM, et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest*. 1996;98(2):482-9.
312. Namiki A, Brogi E, Kearney M, Kim EA, Wu T, Couffignal T, et al. Hypoxia induces vascular endothelial growth factor in cultured human endothelial cells. *J Biol Chem*. 1995;270(52):31189-95.
313. Freeman MR, Schneck FX, Gagnon ML, Corless C, Soker S, Niknejad K, et al. Peripheral blood T lymphocytes and lymphocytes infiltrating human cancers express vascular endothelial growth factor: a potential role for T cells in angiogenesis. *Cancer Res*. 1995;55(18):4140-5.
314. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(4):1474-80.
315. Semenza GL. HIF-1: using two hands to flip the angiogenic switch. *Cancer Metastasis Rev*. 2000;19(1-2):59-65.
316. Dor Y, Porat R, Keshet E. Vascular endothelial growth factor and vascular adjustments to perturbations in oxygen homeostasis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280(6):C1367-74.
317. Zhan H, Li H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li Y. Association of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor Levels With Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:674343.
318. Paradowska-Gorycka A, Pawlik A, Romanowska-Prochnicka K, Haladyj E, Malinowski D, Stypinska B, et al. Relationship between VEGF Gene Polymorphisms and Serum VEGF Protein Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160769.
319. Ikeda M, Hosoda Y, Hirose S, Okada Y, Ikeda E. Expression of vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors Flt-1, KDR, and neuropilin-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. *J Pathol*. 2000;191(4):426-33.
320. Kim HR, Kim KW, Kim BM, Cho ML, Lee SH. The effect of vascular endothelial growth factor on osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124909.

321. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S81-90.
322. Kim JW, Kong JS, Lee S, Yoo SA, Koh JH, Jin J, et al. Angiogenic cytokines can reflect the synovitis severity and treatment response to biologics in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med.* 2020;52(5):843-53.
323. Kanbe K, Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y. Histological analysis of synovium in cases of effect attenuation associated with infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(6):777-81.
324. Yamamoto T. Angiogenic and inflammatory properties of psoriatic arthritis. *ISRN Dermatol.* 2013;2013:630620.
325. Liu KG, He QH, Tan JW, Liao GJ. Expression of TNF-alpha, VEGF, and MMP-3 mRNAs in synovial tissues and their roles in fibroblast-mediated osteogenesis in ankylosing spondylitis. *Genet Mol Res.* 2015;14(2):6852-8.
326. Wang M, Zhou X, Zhang H, Liu R, Xu N. Associations of the VEGF level, VEGF rs2010963 G/C gene polymorphism and ankylosing spondylitis risk in a Chinese Han population. *Immunol Lett.* 2016;179:56-60.
327. Przepiera-Bedzak H, Fischer K, Brzosko M. Serum VEGF, EGF, basic FGF, and acidic FGF levels and their association with disease activity and extraarticular symptoms in ankylosing spondylitis. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(4):290-2.
328. Lin TT, Lu J, Qi CY, Yuan L, Li XL, Xia LP, et al. Elevated serum level of IL-27 and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and associate with disease activity. *Clin Exp Med.* 2015;15(2):227-31.
329. Pedersen SJ, Hetland ML, Sorensen IJ, Ostergaard M, Nielsen HJ, Johansen JS. Circulating levels of interleukin-6, vascular endothelial growth factor, YKL-40, matrix metalloproteinase-3, and total aggrecan in spondyloarthritis patients during 3 years of treatment with TNFalpha inhibitors. *Clin Rheumatol.* 2010;29(11):1301-9.
330. Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, Syrbe U, Appel H, Braun J, et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2137-43.
331. Tosovsky M, Bradna P, Andrys C, Andrysova K, Cermakova E, Soukup T. The VEGF and BMP-2 levels in patients with ankylosing spondylitis and the relationship to treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2014;57(2):56-61.
332. Fink AM, Cauza E, Hassfeld W, Dunky A, Bayer PM, Jurecka W, et al. Vascular endothelial growth factor in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(2):305-8.

333. Belasco J, Louie JS, Gulati N, Wei N, Nograles K, Fuentes-Duculan J, et al. Comparative genomic profiling of synovium versus skin lesions in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(4):934-44.
334. Tang W, Zhou T, Zhong Z, Zhong H. Meta-analysis of associations of vascular endothelial growth factor protein levels and -634G/C polymorphism with systemic lupus erythematosus susceptibility. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):46.
335. Willis R, Smikle M, DeCeulaer K, Romay-Penabad Z, Papalardo E, Jajoria P, et al. Clinical associations of proinflammatory cytokines, oxidative biomarkers and vitamin D levels in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(14):1517-27.
336. Aterido A, Julia A, Carreira P, Blanco R, Lopez-Longo JJ, Venegas JJP, et al. Genome-wide pathway analysis identifies VEGF pathway association with oral ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):138.
337. Taha S, Gamal SM, Nabil M, Naeem N, Labib D, Siam I, et al. Vascular endothelial growth factor G1612A (rs10434) gene polymorphism and neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(2):149-53.
338. Yuan M, Tan Y, Wang Y, Wang SX, Yu F, Zhao MH. The associations of endothelial and podocyte injury in proliferative lupus nephritis: from observational analysis to in vitro study. *Lupus.* 2019;28(3):347-58.
339. Ghazali WSW, Ibrahimi R, Ashari NSM. Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Biomarker for Disease Activity in Lupus Nephritis. *Malays J Med Sci.* 2017;24(5):62-72.
340. Slight-Webb S, Guthridge JM, Chakravarty EF, Chen H, Lu R, Macwana S, et al. Mycophenolate mofetil reduces STAT3 phosphorylation in systemic lupus erythematosus patients. *JCI Insight.* 2019;4(2).
341. Urayama KY, Thompson PD, Taylor M, Trachtenberg EA, Chokkalingam AP. Genetic variation in the extended major histocompatibility complex and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: a review of the evidence. *Front Oncol.* 2013;3:300.
342. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Toloza SM, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):664-7.
343. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM, et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet.* 2015;97(6):816-36.

344. Matsuda K. PCR-Based Detection Methods for Single-Nucleotide Polymorphism or Mutation: Real-Time PCR and Its Substantial Contribution Toward Technological Refinement. *Adv Clin Chem.* 2017;80:45-72.
345. Negi S, Juyal G, Senapati S, Prasad P, Gupta A, Singh S, et al. A genome-wide association study reveals ARL15, a novel non-HLA susceptibility gene for rheumatoid arthritis in North Indians. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3026-35.
346. Freudenberg J, Lee HS, Han BG, Shin HD, Kang YM, Sung YK, et al. Genome-wide association study of rheumatoid arthritis in Koreans: population-specific loci as well as overlap with European susceptibility loci. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):884-93.
347. Ellinghaus E, Stuart PE, Ellinghaus D, Nair RP, Debrus S, Raelson JV, et al. Genome-wide meta-analysis of psoriatic arthritis identifies susceptibility locus at REL. *J Invest Dermatol.* 2012;132(4):1133-40.
348. Ursum J, van der Weijden MA, van Schaardenburg D, Prins AP, Dijkmans BA, Twisk JW, et al. IL10 GGC haplotype is positively and HLA-DQA1*05-DQB1*02 is negatively associated with radiographic progression in undifferentiated arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(7):1431-8.
349. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373(9664):659-72.
350. Bottini N, Vang T, Cucca F, Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunol.* 2006;18(4):207-13.
351. Wellcome Trust Case Control C. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature.* 2007;447(7145):661-78.
352. Schulz S, Zimmer P, Putz N, Jurianz E, Schaller HG, Reichert S. rs2476601 in PTPN22 gene in rheumatoid arthritis and periodontitis-a possible interface? *J Transl Med.* 2020;18(1):389.
353. Abbasifard M, Imani D, Bagheri-Hosseiniabadi Z. PTPN22 gene polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis (RA): Updated systematic review and meta-analysis. *J Gene Med.* 2020;22(9):e3204.
354. Lv HZ, Lin T, Xia LP, Shen H, Zhu XY, Zhang JT, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and rheumatoid arthritis. *J Investig Med.* 2011;59(3):593-8.
355. Zhang Y, Qiu H, Zhang H, Wang L, Zhuang C, Liu R. Vascular endothelial growth factor A (VEGFA) polymorphisms in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(5):344-8.
356. Ramos PS, Criswell LA, Moser KL, Comeau ME, Williams AH, Pajewski NM, et al. A comprehensive analysis of shared loci between systemic lupus

- erythematosus (SLE) and sixteen autoimmune diseases reveals limited genetic overlap. *PLoS Genet.* 2011;7(12):e1002406.
357. Zhou XJ, Lu XL, Nath SK, Lv JC, Zhu SN, Yang HZ, et al. Gene-gene interaction of BLK, TNFSF4, TRAF1, TNFAIP3, and REL in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):222-31.
358. Catrysse L, Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. A20 in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol.* 2014;35(1):22-31.
359. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, Stoffels M, Park YH, Zhang Y, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet.* 2016;48(1):67-73.
360. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between TNFAIP3 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res.* 2012;61(6):635-41.
361. Forney MC, Winalski CS, Schils JP. Magnetic resonance imaging of inflammatory arthropathies of peripheral joints. *Top Magn Reson Imaging.* 2011;22(2):45-59.
362. Llopis E, Kroon HM, Acosta J, Bloem JL. Conventional Radiology in Rheumatoid Arthritis. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(5):917-41.
363. Freeston JE, Coates LC, Nam JL, Moverley AR, Hensor EM, Wakefield RJ, et al. Is there subclinical synovitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with gray-scale and power Doppler ultrasound. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(3):432-9.
364. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(4):382-5.
365. Padovano I, Costantino F, Breban M, D'Agostino MA. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1819-23.
366. van der Ven M, van der Veer-Meerkerk M, Ten Cate DF, Rasappu N, Kok MR, Csakvari D, et al. Absence of ultrasound inflammation in patients presenting with arthralgia rules out the development of arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):202.
367. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, Hensor EM, Stewart SP, Emery P. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):417-9.
368. Zabotti A, Salvin S, Quartuccio L, De Vita S. Differentiation between early rheumatoid and early psoriatic arthritis by the ultrasonographic study of the

- synovio-entheseal complex of the small joints of the hands. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3):459-65.
369. Kamishima T, Sagawa A, Tanimura K, Shimizu M, Matsushashi M, Shinohara M, et al. Semi-quantitative analysis of rheumatoid finger joint synovitis using power Doppler ultrasonography: when to perform follow-up study after treatment consisting mainly of antitumor necrosis factor alpha agent. *Skeletal Radiol*. 2010;39(5):457-65.
 370. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32(12):2485-7.
 371. Finzel S, Ohrndorf S, Englbrecht M, Stach C, Messerschmidt J, Schett G, et al. A detailed comparative study of high-resolution ultrasound and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions. *Arthritis Rheum*. 2011;63(5):1231-6.
 372. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2557-68.
 373. D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017;3(1):e000428.
 374. Terslev L, Naredo E, Aegerter P, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 2: reliability and application to multiple joints of a standardised consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017;3(1):e000427.
 375. Filippucci E, Cipolletta E, Mashadi Mirza R, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F, et al. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Radiol Med*. 2019;124(11):1087-100.
 376. Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. *J Med Life*. 2014;7(1):37-41.
 377. Lazarou I, D'Agostino MA, Naredo E, Humby F, Filer A, Kelly SG. Ultrasound-guided synovial biopsy: a systematic review according to the OMERACT filter and recommendations for minimal reporting standards in clinical studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(10):1867-75.
 378. Kelly S, Humby F, Filer A, Ng N, Di Cicco M, Hands RE, et al. Ultrasound-guided synovial biopsy: a safe, well-tolerated and reliable technique for

- obtaining high-quality synovial tissue from both large and small joints in early arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):611-7.
379. Lliso-Ribera G, Humby F, Lewis M, Nerviani A, Mauro D, Rivellese F, et al. Synovial tissue signatures enhance clinical classification and prognostic/treatment response algorithms in early inflammatory arthritis and predict requirement for subsequent biological therapy: results from the pathobiology of early arthritis cohort (PEAC). *Ann Rheum Dis.* 2019;78(12):1642-52.
380. Kelly S, Bombardieri M, Humby F, Ng N, Marrelli A, Riahi S, et al. Angiogenic gene expression and vascular density are reflected in ultrasonographic features of synovitis in early Rheumatoid Arthritis: an observational study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):58.
381. Ostergaard M, Bird P, Gandjbakhch F, Eshed I, Haugen IK, Haavardsholm EA, et al. The OMERACT MRI in Arthritis Working Group - Update on Status and Future Research Priorities. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2470-2.
382. van Steenberg HW, van Nies JA, Huizinga TW, Bloem JL, Reijnen M, van der Helm-van Mil AH. Characterising arthralgia in the preclinical phase of rheumatoid arthritis using MRI. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1225-32.
383. Duer-Jensen A, Horslev-Petersen K, Hetland ML, Bak L, Ejbjerg BJ, Hansen MS, et al. Bone edema on magnetic resonance imaging is an independent predictor of rheumatoid arthritis development in patients with early undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2192-202.
384. Nieuwenhuis WP, Krabben A, Stomp W, Huizinga TW, van der Heijde D, Bloem JL, et al. Evaluation of magnetic resonance imaging-detected tenosynovitis in the hand and wrist in early arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(4):869-76.
385. Mangnus L, Schoones JW, van der Helm-van Mil AH. What is the prevalence of MRI-detected inflammation and erosions in small joints in the general population? A collation and analysis of published data. *RMD Open.* 2015;1(1):e000005.
386. Burge AJ, Nwawka OK, Berkowitz JL, Potter HG. Imaging of Inflammatory Arthritis in Adults: Status and Perspectives on the Use of Radiographs, Ultrasound, and MRI. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(4):561-85.
387. Ohrndorf S, Boer AC, Boeters DM, Ten Brinck RM, Burmester GR, Kortekaas MC, et al. Do musculoskeletal ultrasound and magnetic resonance imaging identify synovitis and tenosynovitis at the same joints and tendons? A comparative study in early inflammatory arthritis and clinically suspect arthralgia. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):59.

388. Krabben A, Stomp W, Huizinga TW, van der Heijde D, Bloem JL, Reijnen M, et al. Concordance between inflammation at physical examination and on MRI in patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):506-12.
389. Stomp W, Krabben A, van der Heijde D, Huizinga TW, Bloem JL, van der Helm-van Mil AH, et al. Are rheumatoid arthritis patients discernible from other early arthritis patients using 1.5T extremity magnetic resonance imaging? a large cross-sectional study. *J Rheumatol.* 2014;41(8):1630-7.
390. Mathew AJ, Danda D, Conaghan PG. MRI and ultrasound in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):323-9.
391. Hetland ML, Ejlertsen B, Horslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):384-90.
392. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Ostergaard M, Ejlertsen BJ, Jacobsen S, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis - MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1789-95.
393. Asif Amin M, Fox DA, Ruth JH. Synovial cellular and molecular markers in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):385-93.
394. Lefevre S, Knedla A, Tennie C, Kampmann A, Wunrau C, Dinser R, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med.* 2009;15(12):1414-20.
395. Denkovskij J, Rudys R, Bernotiene E, Minderis M, Bagdonas S, Kirdaite G. Cell surface markers and exogenously induced PpIX in synovial mesenchymal stem cells. *Cytometry A.* 2015;87(11):1001-11.
396. Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, Buch MH, Buckley CD, Canete JD, et al. Synovial tissue research: a state-of-the-art review. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(8):463-75.
397. Buckley CD, McGettrick HM. Leukocyte trafficking between stromal compartments: lessons from rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(8):476-87.
398. Mosser DM, Hamidzadeh K, Goncalves R. Macrophages and the maintenance of homeostasis. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(3):579-87.
399. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.
400. Udalova IA, Mantovani A, Feldmann M. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(8):472-85.

401. Yang S, Ohe R, Aung NY, Kato T, Kabasawa T, Utsunomiya A, et al. Comparative study of HO-1 expressing synovial lining cells between RA and OA. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):133-40.
402. Cheng L, Wang Y, Wu R, Ding T, Xue H, Gao C, et al. New Insights From Single-Cell Sequencing Data: Synovial Fibroblasts and Synovial Macrophages in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2021;12:709178.
403. Wei L, Sun J, Zhang N, Zheng Y, Wang X, Lv L, et al. Noncoding RNAs in gastric cancer: implications for drug resistance. *Mol Cancer*. 2020;19(1):62.
404. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol*. 2014;5:461.
405. Wang X, Smith C, Yin H. Targeting Toll-like receptors with small molecule agents. *Chem Soc Rev*. 2013;42(12):4859-66.
406. Celhar T, Magalhaes R, Fairhurst AM. TLR7 and TLR9 in SLE: when sensing self goes wrong. *Immunol Res*. 2012;53(1-3):58-77.
407. Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. *Immunity*. 2010;32(3):305-15.
408. Abdollahi-Roodsaz S, Joosten LA, Roelofs MF, Radstake TR, Matera G, Popa C, et al. Inhibition of Toll-like receptor 4 breaks the inflammatory loop in autoimmune destructive arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):2957-67.
409. Iwahashi M, Yamamura M, Aita T, Okamoto A, Ueno A, Ogawa N, et al. Expression of Toll-like receptor 2 on CD16+ blood monocytes and synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1457-67.
410. van Bergenhenegouwen J, Plantinga TS, Joosten LA, Netea MG, Folkerts G, Kraneveld AD, et al. TLR2 & Co: a critical analysis of the complex interactions between TLR2 and coreceptors. *J Leukoc Biol*. 2013;94(5):885-902.
411. Jin MS, Kim SE, Heo JY, Lee ME, Kim HM, Paik SG, et al. Crystal structure of the TLR1-TLR2 heterodimer induced by binding of a tri-acylated lipopeptide. *Cell*. 2007;130(6):1071-82.
412. Seibl R, Birchler T, Loeliger S, Hossle JP, Gay RE, Saurenmann T, et al. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium. *Am J Pathol*. 2003;162(4):1221-7.
413. Ospelt C, Brentano F, Rengel Y, Stanczyk J, Kolling C, Tak PP, et al. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3684-92.

414. Kim KW, Cho ML, Lee SH, Oh HJ, Kang CM, Ju JH, et al. Human rheumatoid synovial fibroblasts promote osteoclastogenic activity by activating RANKL via TLR-2 and TLR-4 activation. *Immunol Lett.* 2007;110(1):54-64.
415. Huang Q, Ma Y, Adebayo A, Pope RM. Increased macrophage activation mediated through toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2192-201.
416. Thwaites RS, Unterberger S, Chamberlain G, Walker-Bone K, Davies KA, Sacre S. TLR1/2 and 5 induce elevated cytokine levels from rheumatoid arthritis monocytes independent of ACPA or RF autoantibody status. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(11):3533-9.
417. Lacerte P, Brunet A, Egarnes B, Duchene B, Brown JP, Gosselin J. Overexpression of TLR2 and TLR9 on monocyte subsets of active rheumatoid arthritis patients contributes to enhance responsiveness to TLR agonists. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:10.
418. Li J, Csakai A, Jin J, Zhang F, Yin H. Therapeutic Developments Targeting Toll-like Receptor-4-Mediated Neuroinflammation. *ChemMedChem.* 2016;11(2):154-65.
419. Peri F, Calabrese V. Toll-like receptor 4 (TLR4) modulation by synthetic and natural compounds: an update. *J Med Chem.* 2014;57(9):3612-22.
420. Zhang Y, Liang X, Bao X, Xiao W, Chen G. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: Current research and prospective. *Eur J Med Chem.* 2022;235:114291.
421. Park H, Hong J, Yin Y, Joo Y, Kim Y, Shin J, et al. TAP2, a peptide antagonist of Toll-like receptor 4, attenuates pain and cartilage degradation in a monoiodoacetate-induced arthritis rat model. *Sci Rep.* 2020;10(1):17451.
422. Pierer M, Wagner U, Rossol M, Ibrahim S. Toll-like receptor 4 is involved in inflammatory and joint destructive pathways in collagen-induced arthritis in DBA1J mice. *PLoS One.* 2011;6(8):e23539.
423. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Foell D, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):499-505.
424. Park SY, Lee SW, Kim HY, Lee WS, Hong KW, Kim CD. HMGB1 induces angiogenesis in rheumatoid arthritis via HIF-1alpha activation. *Eur J Immunol.* 2015;45(4):1216-27.
425. Sohn DH, Rhodes C, Onuma K, Zhao X, Sharpe O, Gazitt T, et al. Local Joint inflammation and histone citrullination in a murine model of the transition from preclinical autoimmunity to inflammatory arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(11):2877-87.

426. Barreto G, Senturk B, Colombo L, Bruck O, Neidenbach P, Salzmann G, et al. Lumican is upregulated in osteoarthritis and contributes to TLR4-induced pro-inflammatory activation of cartilage degradation and macrophage polarization. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(1):92-101.
427. Wang Y, Zhao X, Liu-Bryan R. Role of TLR2 and TLR4 in regulation of articular chondrocyte homeostasis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(5):669-74.
428. Masters SL. Specific inflammasomes in complex diseases. *Clin Immunol*. 2013;147(3):223-8.
429. Park H, Bourla AB, Kastner DL, Colbert RA, Siegel RM. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(8):570-80.
430. Finger JN, Lich JD, Dare LC, Cook MN, Brown KK, Duraiswami C, et al. Autolytic proteolysis within the function to find domain (FIIND) is required for NLRP1 inflammasome activity. *J Biol Chem*. 2012;287(30):25030-7.
431. Faustin B, Lartigue L, Bruey JM, Luciano F, Sergienko E, Bailly-Maitre B, et al. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. *Mol Cell*. 2007;25(5):713-24.
432. Chavarria-Smith J, Mitchell PS, Ho AM, Daugherty MD, Vance RE. Functional and Evolutionary Analyses Identify Proteolysis as a General Mechanism for NLRP1 Inflammasome Activation. *PLoS Pathog*. 2016;12(12):e1006052.
433. Drutman SB, Haerynck F, Zhong FL, Hum D, Hernandez NJ, Belkaya S, et al. Homozygous NLRP1 gain-of-function mutation in siblings with a syndromic form of recurrent respiratory papillomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(38):19055-63.
434. Robinson KS, Teo DET, Tan KS, Toh GA, Ong HH, Lim CK, et al. Enteroviral 3C protease activates the human NLRP1 inflammasome in airway epithelia. *Science*. 2020;370(6521).
435. Lu B, Nakamura T, Inouye K, Li J, Tang Y, Lundback P, et al. Novel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release. *Nature*. 2012;488(7413):670-4.
436. Arbore G, West EE, Spolski R, Robertson AAB, Klos A, Rheinheimer C, et al. T helper 1 immunity requires complement-driven NLRP3 inflammasome activity in CD4(+) T cells. *Science*. 2016;352(6292):aad1210.
437. Artlett CM, Sassi-Gaha S, Hope JL, Feghali-Bostwick CA, Katsikis PD. Mir-155 is overexpressed in systemic sclerosis fibroblasts and is required for NLRP3 inflammasome-mediated collagen synthesis during fibrosis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):144.

438. Guo C, Fu R, Wang S, Huang Y, Li X, Zhou M, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2018;194(2):231-43.
439. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys.* 2012;523(1):123-33.
440. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29(6):726-76.
441. Zhang Y, Zheng Y, Li H. NLRP3 Inflammasome Plays an Important Role in the Pathogenesis of Collagen-Induced Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9656270.
442. Alamgeer, Hasan UH, Utra AM, Qasim S, Ikram J, Saleem M, et al. Phytochemicals targeting matrix metalloproteinases regulating tissue degradation in inflammation and rheumatoid arthritis. *Phytomedicine.* 2020;66:153134.
443. Malesud CJ. Matrix Metalloproteinases and Synovial Joint Pathology. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;148:305-25.
444. Brightwell CR, Latham CM, Thomas NT, Keeble AR, Murach KA, Fry CS. A glitch in the matrix: the pivotal role for extracellular matrix remodeling during muscle hypertrophy. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;323(3):C763-C71.
445. Hu M, Ling Z, Ren X. Extracellular matrix dynamics: tracking in biological systems and their implications. *J Biol Eng.* 2022;16(1):13.
446. Sheets K, Overbey J, Ksajikian A, Bovid K, Kenter K, Li Y. The pathophysiology and treatment of musculoskeletal fibrosis. *J Cell Biochem.* 2022;123(5):843-51.
447. Araki Y, Mimura T. Matrix Metalloproteinase Gene Activation Resulting from Disordred Epigenetic Mechanisms in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5).
448. Shinozaki M, Inoue E, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, et al. Elevation of serum matrix metalloproteinase-3 as a predictive marker for the long-term disability of rheumatoid arthritis patients in a prospective observational cohort IORRA. *Mod Rheumatol.* 2007;17(5):403-8.
449. Tchetverikov I, Lard LR, DeGroot J, Verzijl N, TeKoppele JM, Breedveld FC, et al. Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1094-9.
450. Cunnane G, FitzGerald O, Hummel KM, Youssef PP, Gay RE, Gay S, et al. Synovial tissue protease gene expression and joint erosions in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1744-53.

451. Sakalyte R, Denkovskij J, Bernotiene E, Stropuviene S, Mikulenaite SO, Kvederas G, et al. The Expression of Inflammasomes NLRP1 and NLRP3, Toll-Like Receptors, and Vitamin D Receptor in Synovial Fibroblasts From Patients With Different Types of Knee Arthritis. *Front Immunol.* 2021;12:767512.
452. van Nies JA, Brouwer E, van Gaalen FA, Allaart CF, Huizinga TW, Posthumus MD, et al. Improved early identification of arthritis: evaluating the efficacy of Early Arthritis Recognition Clinics. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1295-301.
453. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):38-43.
454. Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Jr., Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum.* 1983;26(11):1346-53.
455. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):955-62.
456. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(7):641-9.
457. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039-49.
458. Nisar MK. Early arthritis clinic is effective for rheumatoid and psoriatic arthritides. *Rheumatol Int.* 2019;39(4):657-62.
459. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):806-12.
460. Quinn MA, Cox S. The evidence for early intervention. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(4):575-89.
461. Nam JL, Emery P. Is there a place for initial treatment with biological DMARDs in the early phase of RA? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(4):537-54.
462. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by

- disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1242-9.
463. Kawashiri SY, Suzuki T, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Nakamura H, et al. Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013;23(1):36-43.
464. Ahuja S, Saxena S, Akduman L, Meyer CH, Kruzliak P, Khanna VK. Serum vascular endothelial growth factor is a biomolecular biomarker of severity of diabetic retinopathy. *Int J Retina Vitreous.* 2019;5:29.
465. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2014;15(12):22279-95.
466. Harel-Meir M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Tobacco smoking and autoimmune rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(12):707-15.
467. Zurita Prada PA, Urrego Laurin CL, Guillen Astete CA, Kanaffo Caltelblanco S, Navarro-Compan V. Influence of smoking and obesity on treatment response in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2021;40(5):1673-86.
468. Moroni L, Farina N, Dagna L. Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(4):1039-47.
469. Baskara I, Kerbrat S, Dagouassat M, Nguyen HQ, Guillot-Delost M, Surenaud M, et al. Cigarette smoking induces human CCR6(+)Th17 lymphocytes senescence and VEGF-A secretion. *Sci Rep.* 2020;10(1):6488.
470. Jin H, Li D, Wang X, Jia J, Chen Y, Yao Y, et al. VEGF and VEGFB Play Balancing Roles in Adipose Differentiation, Gene Expression, and Function. *Endocrinology.* 2018;159(5):2036-49.
471. Kurosaka D, Hirai K, Nishioka M, Miyamoto Y, Yoshida K, Noda K, et al. Clinical significance of serum levels of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1121-8.
472. Aslanalp Z, Tikiz C, Ulusoy A, Orguc S, A BIY, Ulman C. The Relationship Between Serum Angiogenic Factor Levels and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Arch Rheumatol.* 2020;35(3):416-25.
473. Eker YO, Pamuk ON, Pamuk GE, Donmez S, Cakir N. The Frequency of anti-CCP antibodies in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis and their relationship with clinical features and parameters of angiogenesis: A comparative study. *Eur J Rheumatol.* 2014;1(2):67-71.
474. Malemud CJ. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.* 2007;375(1-2):10-9.

475. Ceccarelli F, Lucchetti R, Perricone C, Spinelli FR, Cipriano E, Truglia S, et al. Musculoskeletal ultrasound in monitoring response to apremilast in psoriatic arthritis patients: results from a longitudinal study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(11):3145-51.
476. Saravani M, Rokni M, Mehrbani M, Amirkhosravi A, Faramarz S, Fatemi I, et al. The evaluation of VEGF and HIF-1alpha gene polymorphisms and multiple sclerosis susceptibility. *J Gene Med*. 2019;21(12):e3132.
477. Xiang T, Lin YX, Ma W, Zhang HJ, Chen KM, He GP, et al. Vasculogenic mimicry formation in EBV-associated epithelial malignancies. *Nat Commun*. 2018;9(1):5009.
478. Gowda SH, Anghan H, Mishra H, Chosdol K, Bhatt M, Kumar V, et al. Serum Angiopoietin-1 and -2 and VEGF are associated with severe disease in vivax malaria. *J Vector Borne Dis*. 2020;57(4):285-94.
479. Won EJ, Choi JH, Cho YN, Jin HM, Kee HJ, Park YW, et al. Biomarkers for discrimination between latent tuberculosis infection and active tuberculosis disease. *J Infect*. 2017;74(3):281-93.
480. Matsuyama W, Hashiguchi T, Matsumuro K, Iwami F, Hirotsu Y, Kawabata M, et al. Increased serum level of vascular endothelial growth factor in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):1120-2.
481. Wojdasiewicz P, Wajda A, Haladyj E, Romanowska-Prochnicka K, Felis-Giemza A, Nalecz-Janik J, et al. IL-35, TNF-alpha, BAFF, and VEGF serum levels in patients with different rheumatic diseases. *Reumatologia*. 2019;57(3):145-50.
482. Adhya Z, El Anbari M, Anwar S, Mortimer A, Marr N, Karim MY. Soluble TNF-R1, VEGF and other cytokines as markers of disease activity in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus*. 2019;28(6):713-21.
483. Tokarska K, Bogaczewicz J, Robak E, Wozniacka A. The role of endocan and selected pro-inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(6):898-903.
484. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2661-70.
485. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376-81.
486. Hu LY, Cheng Z, Zhang B, Yin Q, Zhu XW, Zhao PP, et al. Associations between PTPN22 and TLR9 polymorphisms and systemic lupus erythematosus: a comprehensive meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(6):461-77.

487. Shaw AM, Qasem A, Naser SA. Modulation of PTPN22 Function by Spermidine in CRISPR-Cas9-Edited T-Cells Associated with Crohn's Disease and Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16).
488. Sharp RC, Beg SA, Naser SA. Polymorphisms in Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor Type 2 and 22 (PTPN2/22) Are Linked to Hyper-Proliferative T-Cells and Susceptibility to Mycobacteria in Rheumatoid Arthritis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:11.
489. Sharp RC, Beg SA, Naser SA. Role of PTPN2/22 polymorphisms in pathophysiology of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(6):657-70.
490. Patsopoulos NA, Ioannidis JP. Susceptibility variants for rheumatoid arthritis in the TRAF1-C5 and 6q23 loci: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):561-6.
491. Yoshitomi H. Regulation of Immune Responses and Chronic Inflammation by Fibroblast-Like Synoviocytes. *Front Immunol.* 2019;10:1395.
492. Neumann E, Lefevre S, Zimmermann B, Gay S, Muller-Ladner U. Rheumatoid arthritis progression mediated by activated synovial fibroblasts. *Trends Mol Med.* 2010;16(10):458-68.
493. Ospelt C, Gay S. TLRs and chronic inflammation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(4):495-505.
494. Li F, Guo N, Ma Y, Ning B, Wang Y, Kou L. Inhibition of P2X4 suppresses joint inflammation and damage in collagen-induced arthritis. *Inflammation.* 2014;37(1):146-53.
495. Zhang L, Dong Y, Zou F, Wu M, Fan C, Ding Y. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibition attenuates collagen-induced arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2013;17(3):489-94.
496. Liu Y, Wei W, Wang Y, Wan C, Bai Y, Sun X, et al. TNF-alpha/calreticulin dual signaling induced NLRP3 inflammasome activation associated with HuR nucleocytoplasmic shuttling in rheumatoid arthritis. *Inflamm Res.* 2019;68(7):597-611.
497. Yang Z, Cao J, Yu C, Yang Q, Zhang Y, Han L. Caspase-1 mediated interleukin-18 activation in neutrophils promotes the activity of rheumatoid arthritis in a NLRP3 inflammasome independent manner. *Joint Bone Spine.* 2016;83(3):282-9.
498. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, Liakouli V, Berardicurti O, Carubbi F, et al. Monocytes from patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes mellitus display an increased production of interleukin (IL)-1beta via the nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing family pyrin

- 3(NLRP3)-inflammasome activation: a possible implication for therapeutic decision in these patients. *Clin Exp Immunol*. 2015;182(1):35-44.
499. Zheng SC, Zhu XX, Xue Y, Zhang LH, Zou HJ, Qiu JH, et al. Role of the NLRP3 inflammasome in the transient release of IL-1beta induced by monosodium urate crystals in human fibroblast-like synoviocytes. *J Inflamm (Lond)*. 2015;12:30.
500. Kolly L, Busso N, Palmer G, Talabot-Ayer D, Chobaz V, So A. Expression and function of the NALP3 inflammasome in rheumatoid synovium. *Immunology*. 2010;129(2):178-85.
501. Li Z, Guo J, Bi L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother*. 2020;130:110542.
502. Jin C, Frayssinet P, Pelker R, Cwirka D, Hu B, Vignery A, et al. NLRP3 inflammasome plays a critical role in the pathogenesis of hydroxyapatite-associated arthropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(36):14867-72.
503. Pazar B, Ea HK, Narayan S, Kolly L, Bagnoud N, Chobaz V, et al. Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1beta secretion through the NLRP3 inflammasome in vitro. *J Immunol*. 2011;186(4):2495-502.
504. Chun RF, Liu NQ, Lee T, Schall JI, Denburg MR, Rutstein RM, et al. Vitamin D supplementation and antibacterial immune responses in adolescents and young adults with HIV/AIDS. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;148:290-7.
505. Liu PT, Schenk M, Walker VP, Dempsey PW, Kanchanapoomi M, Wheelwright M, et al. Convergence of IL-1beta and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses. *PLoS One*. 2009;4(6):e5810.
506. Krutzik SR, Hewison M, Liu PT, Robles JA, Stenger S, Adams JS, et al. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol*. 2008;181(10):7115-20.
507. De Rycke L, Vandooren B, Kruihof E, De Keyser F, Veys EM, Baeten D. Tumor necrosis factor alpha blockade treatment down-modulates the increased systemic and local expression of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2146-58.
508. Hu F, Li Y, Zheng L, Shi L, Liu H, Zhang X, et al. Toll-like receptors expressed by synovial fibroblasts perpetuate Th1 and th17 cell responses in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9(6):e100266.
509. Dai Q, Li Y, Wang M, Li Y, Li J. TIR2 and TIR4 are involved in the treatment of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts with a medicated serum of asarinin through inhibition of Th1/Th17 cytokines. *Exp Ther Med*. 2020;19(4):3009-16.

510. Tamaki Y, Takakubo Y, Hirayama T, Konttinen YT, Goodman SB, Yamakawa M, et al. Expression of Toll-like receptors and their signaling pathways in rheumatoid synovitis. *J Rheumatol.* 2011;38(5):810-20.
511. Booth J, Wilson H, Jimbo S, Mutwiri G. Modulation of B cell responses by Toll-like receptors. *Cell Tissue Res.* 2011;343(1):131-40.
512. Gomez R, Villalvilla A, Largo R, Gualillo O, Herrero-Beaumont G. TLR4 signalling in osteoarthritis--finding targets for candidate DMOADs. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(3):159-70.
513. Huang ZY, Perry E, Huebner JL, Katz B, Li YJ, Kraus VB. Biomarkers of inflammation - LBP and TLR- predict progression of knee osteoarthritis in the DOXY clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(12):1658-65.
514. Barreto G, Sandelin J, Salem A, Nordstrom DC, Waris E. Toll-like receptors and their soluble forms differ in the knee and thumb basal osteoarthritic joints. *Acta Orthop.* 2017;88(3):326-33.
515. Du T, Zhou ZG, You S, Huang G, Lin J, Yang L, et al. Modulation of monocyte hyperresponsiveness to TLR ligands by 1,25-dihydroxy-vitamin D3 from LADA and T2DM. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(2):208-14.
516. Jeong MS, Kim JY, Lee HI, Seo SJ. Calcitriol May Down-Regulate mRNA Over-Expression of Toll-Like Receptor-2 and -4, LL-37 and Proinflammatory Cytokines in Cultured Human Keratinocytes. *Ann Dermatol.* 2014;26(3):296-302.
517. Golden GA, Wyatt TA, Romberger DJ, Reiff D, McCaskill M, Bauer C, et al. Vitamin D treatment modulates organic dust-induced cellular and airway inflammatory consequences. *J Biochem Mol Toxicol.* 2013;27(1):77-86.
518. Tiosano D, Wildbaum G, Gepstein V, Verbitsky O, Weisman Y, Karin N, et al. The role of vitamin D receptor in innate and adaptive immunity: a study in hereditary vitamin D-resistant rickets patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1685-93.
519. Khoo AL, Chai LY, Koenen HJ, Kullberg BJ, Joosten I, van der Ven AJ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates cytokine production induced by *Candida albicans*: impact of seasonal variation of immune responses. *J Infect Dis.* 2011;203(1):122-30.
520. Devaraj S, Yun JM, Duncan-Staley CR, Jialal I. Low vitamin D levels correlate with the proinflammatory state in type 1 diabetic subjects with and without microvascular complications. *Am J Clin Pathol.* 2011;135(3):429-33.
521. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Buchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 2007;117(3):803-11.

522. Zhao Y, Yu B, Mao X, He J, Huang Z, Zheng P, et al. Effect of 25-hydroxyvitamin D3 on rotavirus replication and gene expressions of RIG-I signalling molecule in porcine rotavirus-infected IPEC-J2 cells. *Arch Anim Nutr.* 2015;69(3):227-35.
523. Massari P, Toussi DN, Tifrea DF, de la Maza LM. Toll-like receptor 2-dependent activity of native major outer membrane protein proteosomes of *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun.* 2013;81(1):303-10.
524. Zeng GQ, Chen AB, Li W, Song JH, Gao CY. High MMP-1, MMP-2, and MMP-9 protein levels in osteoarthritis. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):14811-22.
525. Mort JS, Billington CJ. Articular cartilage and changes in arthritis: matrix degradation. *Arthritis Res.* 2001;3(6):337-41.
526. Li S, Niu G, Dong XN, Liu Z, Song C, Leng H. Vitamin D Inhibits Activities of Metalloproteinase-9/-13 in Articular Cartilage In Vivo and In Vitro. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(2):107-12.
527. Tetlow LC, Adlam DJ, Woolley DE. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis Rheum.* 2001;44(3):585-94.

9. PRIEDAI

9.1. Publikacijų sąrašas

Straipsniai, publikuoti tarptautinės duomenų bazės *Clarivate Analytics Web of Science (CA WoS)* referuojamuose leidiniuose su citavimo indeksu:

1. **Sakalyte R**, Denkovskij J, Bernotiene E, Stropuviene S, Mikulenaite SO, Kvederas G, Porvaneckas N, Tutkus V, Venalis A, Butrimiene. The Expression of Inflammasomes NLRP1 and NLRP3, Toll-Like Receptors, and Vitamin D Receptor in Synovial Fibroblasts From Patients With Different Types of Knee Arthritis. I. *Front Immunol.* 2022 Jan 19;12:767512. doi: 10.3389/fimmu.2021.767512. eCollection 2021.
2. **Sakalyte R**, Bagdonaite L, Stropuviene S, Naktinyte S, Venalis A. VEGF Profile in Early Undifferentiated Arthritis Cohort. *Medicina (Kaunas).* 2022 Jun 20;58(6):833. doi: 10.3390/medicina58060833.

Straipsnis susijęs su disertacijoje nagrinėjama tema, tačiau netiesiogiai su disertacijoje keliamais uždaviniais, publikuotas tarptautinės duomenų bazės *Clarivate Analytics Web of Science (CA WoS)* referuojamuose leidiniuose su citavimo indeksu:

1. Sillat T, Barreto G, Clarijs P, Soinen A, Ainola M, Pajarinen J, Korhonen M, Kontinen YT, **Sakalyte R**, Hukkanen M, Ylinen P, Nordström DC. Toll-like receptors in human chondrocytes and osteoarthritic cartilage. *Acta Orthop.* 2013 Dec;84(6):585-92. doi: 10.3109/17453674.2013.854666. Epub 2013 Nov 18.

9.2. Pranešimai mokslinėse konferencijose

1. **Regina Sakalyte**, Sigita Stropuviene, Algirdas Venalis. Management of Early Arthritis in Vilnius University Santaros Klinikos Rheumatology Center (Comparing EULAR 2016 Recommendations). Baltic Rheumatology Conference, 2017 m. rugsėjo 21–22 d., Vilnius, Lietuva.
2. **Regina Sakalyte**, Sigita Stropuviene, Algirdas Venalis. Some Rare Connective Tissue Diseases May Start as Arthritis (Data from Vilnius University Hospital Santaros Klinikos Rheumatology Center). Retų ligų gydymo inovacijos, 2018 m. kovo 16 d. Vilnius, Lietuva.
3. **Regina Sakalyte**, Sigita Stropuviene, Algirdas Venalis, Irena Butrimiene. Delay of Rheumatologist Consultation Leads to Joint Damage Confirmed by Ultrasound (Data from Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

Rheumatology Center Early Arthritis Study). Life Science Baltics, 2018 m. rugsėjo 27–28 d., Vilnius, Lietuva.

4. **Regina Sakalyte**, Jaroslav Denkovskij, Eiva Bernotiene, Gabriele Mourad, Giedrius Kvederas, Narunas Porvaneckas, Sigita Stropuviene, Vytautas Tutkus, Algirdas Venalis, Irena Butrimiene. Comparative analysis of TLRs and inflammasomes genes expression in different ethiology arthritis after stimulation with inflammatory stimuli and vitamin D. Europos priešreumatinės lygos kongresas (angl. European League Against Rheumatism, EULAR). 2019 m. birželio 12–15 d., Madridas, Ispanija. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.4033>

Stendinis pranešimas, susijęs su disertacijoje nagrinėjama tema, tačiau netiesiogiai su disertacijoje keliamais uždaviniais:

1. Gabriele Jundaite-Mourad, **Regina Sakalyte**, Jaroslav Denkovskij, Eiva Bernotiene, Giedrius Kvederas, Narunas Porvaneckas, Sigita Stropuviene, Vytautas Tutkus, Algirdas Venalis, Irena Butrimiene. Expression of markers associated with aggressive phenotype in synovial mesenchymal stem cell populations of patients with rheumatoid arthritis. COINS 2019 - 14th international conference of life sciences, 2019 m. vasario 26–28 d., Vilnius, Lietuva.

9.3. Moksliniai projektai ir tyrimai, vykdyti doktorantūros studijų laikotarpiu

1. 2017–2021 m. vykdytas Lietuvos mokslo tarybos finansuotas mokslininkų grupių projektas Nr. S-MIP-17-12 „Imunologinių, genetinių, epigenetinių veiksnių analizė autoimuninių eritritų etiopatogenezėje“, vadovė prof. dr. I. Butrimienė. Vykdančioji institucija: Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Inovatyvios medicinos centras. Gautos lėšos panaudotos atliekant doktorantūros darbo sinovijos fibroblastų tyrimus. Doktorantė R. Šakalytė – projekto vykdytoja.
2. 2016–2019 m. farmacijos kompanijos „AbbVie“ lėšomis finansuotas projektas: „Early undifferentiated arthritis patients genetical analysis (single nucleotide polymorphism profile) association with disease outcome and early radiological and ultrasound damage“. Vadovas prof. habil. dr. A. Venalis. Vykdančioji institucija: Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Inovatyvios medicinos centras. Gautos lėšos panaudotos atliekant doktorantūros darbo vieno nukleotido polimorfizmų tyrimus. Doktorantė R. Šakalytė – projekto vykdytoja.

9.4. Lentelės

1 lentelė. Sociodemografinių, laboratorinių, klinikinių ir ultragarsinių rodiklių reikšmės ankstyvo nediferencijuoto artrito pacientų kohortoje; sociodemografinių, laboratorinių, klinikinių ir ultragarsinių rodiklių reikšmių palyginimas tarp ankstyvo nediferencijuoto artrito baigčių grupių

Kintamasis	Visa AA kohorta n = 92	RA grupė n = 27	Ne-RA grupė n = 65	p reikšmė*	Pasveiko n = 21	p reikšmė**	Kita autoimuninė reumatinė liga n = 44	p reikšmė***
Sociodemografiniai rodikliai								
Amžius, metai	44.25±15.82	47.78±16.36	42.79±15.48	0.178	43.10 ±15.67	0.266	42.34±15.56	0.220
Moterys n %	61 (66.3)	20 (74.1)	41 (63.1)	0.310	14 (66.7)	0.575	27 (61.4)	0.272
KMI kg/m ²	24.14±3.43	23.71±3.40	24.32±3.18	0.318	23.74 ±3.07	0.771	24.60±3.22	0.225
Rūkymas,	14 (15.2)	4 (14.8)	10 (15.4)	0.945	5 (23.8)	0.428	5 (11.4)	0.671
Išsilavinimas, metai	13.40± 2.19	13.59±1.95	13.32±2.29	0.751	13.67 ±2.4	0.865	13.16±2.24	0.592
Šeimoje serga reumatinė liga	30 (32.6)	12 (44.4)	18 (27.7)	0.119	7 (33.3)	0.435	11 (25.0)	0.671
Klinikiniai rodikliai								
Nustatyta aktyvi infekcija ¹	23 (31.5)	4 (14.8)	25 (38.5)	0.084	11 (52.4)	0.014	14 (31.8)	0.257
Gretutinės ligos	62 (67)	21 (77.8)	41 (63.1)	0.171	13 (61.9)	0.230	28 (63.6)	0.211
Šnarių skausmo trukmė, mėnesiais	6.74 ±4.96	6.26±4.68	6.94±5.09	0.396	6.52 ±3.53	0.497	7.14±5.1	0.432
Šnarių tinimo trukmė, mėnesiais	5.27±3.22	4.85±3.21	5.45±3.23	0.425	5.76 ±2.91	0.233	5.92±3.39	0.672
Rytinio sustingimo trukmė, minutėmis	68.04 [0-300]	92.78 [0-300]	57.77 [0-300]	0.117	52.86 [0-120]	0.281	30 [0-300]	0.122
Paciento skausmo VAS, mm	45.42 ±16.99	43.89±16.18	46.06 ±17.39	0.431	45.29 ±16.16	0.684	46.43±18.12	0.391
Paciento bendras VAS, mm	47.98 ±16.40	49.70±18.04	47.26 ±15.77	0.646	46.86 ±17.13	0.446	47.46±15.28	0.840
Gydytojo ligos vertinimas VAS, mm	45.80 ±13.89	46.07±13.68	45.69±14.08	0.931	44.67 ±13.79	0.942	46.18±14.35	0.938
66 sutinusių šnarių skaičius	3.17 ±2.14 [1-14]	4.63 ±2.80 [2-14]	2.57±1.44 [1-8]	<0.001	2.19 ±0.87	<0.001	2.75±1.61 [1-8]	<0.001

28 sutinusių sąnarių skaičius	2.73±1.6 [0-8]	3.81 ±1.71 [2-8]	2.28±1.24 [0-7]	<0.001	2.19 ±1.21	<0.001	2.32±1.41 [0-7]	<0.001
68 skausmingų sąnarių skaičius	7.33 ±5.77 [0-28]	9.59 ±6.03 [1-28]	6.39±5.43 [0-28]	0.010	4.95 ±4.23	0.003	7.07±5.84 [0-28]	0.060
28 skausmingų sąnarių skaičius	5.37±3.75 [0-18]	6.70 ±3.75 [1-14]	4.82± 3.63 [0-18]	0.021	4.00 ±3.22	0.015	5.20±3.78 [0-18]	0.071
DAS 28 (ENG)	4.50±1.09	5.01±0.86	4.29±1.11	0.005	4.67 ±1.18	0.313	4.11±1.05	<0.001
SVK, balai	0.63 ±0.41	0.742±0.47	0.58±0.38	0.106	0.51 ±0.32	0.052	0.61±0.40	0.258
Laboratoriniai duomenys								
ENG, mm/h	32.55 [2-144]	39.67 ±34.51	29.45 ±23.85	0.239	32.89 ±25.75	0.647	27.93±23.11	0.178
CRB, mg/l	17.65 [0.16-144.30]	22.42 [0.39-111.50]	15.67 [0.16-144.30]	0.065	18.99 [0.30-84.90]	0.430	4.6 [0.16-144.30]	0.036
RF teigiamas	31 (33.7)	24 (88.9)	7 (10.8)	<0.001	2 (9.5)	<0.001	5 (11,4)	<0.001
Anti-CCP ³ teigiamas	30 (36.1)	24 (89.9)	6 (10.7)	<0.001	1 (5.0)	<0.001	5 (13.5)	<0.001
RF ir anti-CCP teigiami	27 (31.0)	22 (81.5)	5 (8.9)	<0.001	1 (5.0)	<0.001	4 (10.8)	<0.001
ŽLA- B 27 ⁴ , teigiamas	20 (28.2)	1 (6.3)	19 (34.5)	0.010	3 (17.6)	0.321	16 (42.1)	0.010
ANA ⁵ , teigiamas	19 (45.2)	5 (38.5)	14 (48.3)	0.238	1 (14.3)	0.260	13 (59.1)	
VEGF ⁶ , pg/ml	516.16 [25.75 – 3438.25]	697.60 [25.75-3438.25]	437.42 [53.97 – 1854.91]	0.086	449.50 [53.97 – 1437.35]	0.242	283.42 [58.47-1854.91]	0.083
Ultragariniai duomenys								
Sinovito balai	6.35 ±4.58	9.78 ±5.20	4.92 ±3.44	<0.001	3.81 ±2.21	<0.001	5.46±3.81	<0.001
Galios doplerio signalo balai, mediana	2.0 [0-14]	6.0 [0-14]	1 [0-10]	<0.001	1.0 [0-4]	<0.001	2.0 [0-10]	<0.001
Erozijos balai, mediana	0.0 [0-10]	2.0 [0-8]	0.0 [0-10]	<0.001	0.0 [0-1]	<0.001	0.0 [0-10]	0.004
Nustatytos erozijos	34 (37.0)	16 (59.3)	18 (27.7)	0.004	2 (9.5)	<0.001	16 (36.4)	0.060

Reikšmės atspindi medianą [minimumą ir maksimumą], vidurkį ± standartinį nuokrypį, arba n,%; n – tiriamųjų skaičius; KMI – kūno masės indeksas; DAS 28 (angl. *Disease Activity Score*) – ligos aktyvumo indeksas 28, vertinantis 28 sutinusių ir skausmingus sąnarius skaičiuotas naudojant ENG; VAS – vizualinės analogijos skalė; SVK – sveikatos vertinimo klausimynas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; CRB – C reaktyvusis baltymas; RF – reumatoidinis faktorius; anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininįpeptidą; ŽLA-B27 – žmogaus leukocitų antigenas B27; ANA – antikūnai prieš branduolio antigenus; VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) – kraujagyslių endotelio augimo faktorius; AA – ankstyvas nederencijuotas artritas; RA – reumatoidinis artritas; ne-RA – pacientų grupė, kuriems 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu nebuvo diagnozuotas reumatoidinis artritas; kita autoimuninė reumatinė liga – pacientai, kuriems 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu buvo diagnozuotas psoriazinis artritas, uždegiminė spondiloartropatija, sisteminė raudonoji vilkligė ar kita; tirtų pacientų skaičius: ¹ – N = 62, ³ – N = 82, ⁴ – N = 72, ⁵ – N = 42, ⁶ – N = 76. **p* reikšmė tarp Ra ir ne-RA grupių; ***p* reikšmė tarp RA grupės ir asmenų, kurie pasveiko; ****p* reikšmė tarp RA grupės ir pacientų grupės, kuriems ligos eigoje buvo diagnozuota kita autoimuninė reumatinė liga; p statistškai reikšminga, jei <0,05

2 lentelė. Tirtų sinovijos fibroblastų žymenų koreliacija su visos pacientų kohortos amžiumi, CRB, RF, anti-CCP ir vitamino D koncentracijomis[‡]

	MMP-12 TNF α	MMP-13 NS	MMP-13 TNF α	*** Kitos MMP	VDR TNF α	VDR NS	TLR4 TNF α	TLR4 NS	TLR2 TNF α	TLR2 NS	TLR1 TNF α	TLR1 NS	NLRP3 TNF α	NLRP3 NS	NLRP1 TNF α	NLRP1 NS
Amžius					-0,594*								-0,516*			
Anti-CCP								-0,583*					-0,746**	-0,498*		
RF														0,518*		
VitD																
CRB		0,472*	0,644*										-0,606**			
NLRP1 NS					0,593*		0,579*	0,615*	0,647**		0,594*				0,911**	
NLRP1 TNF α					0,689**		0,703**	0,571*	0,723**		0,618*					
NLRP3 NS													0,482*			
NLRP3 TNF α					0,561*		0,703**	0,609*								
TLR1 NS								0,752**								
TLR1 TNF α					0,807**		0,600*	0,733**	0,662**							
TLR2 NS								0,525*								
TLR2 TNF α					0,774**		0,532*									
TLR4 NS	0,487*				0,632*	0,647**	0,637**									
TLR4 TNF α					0,739**											
VDR NS					0,644**											
VDR TNF α																

[‡]Lentelėje pateikiami tik statistškai reikšmingi visos tyrimo kohortos (n = 19) koreliacijų rezultatai.

Anti-CCP – anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą; RF – reumatoidinis faktorius; VitD – vitaminas D; CRB – C reaktyvusis baltymas; NS – nestimuluoti; TNF α (angl. *Tumor necrosis factor α*) – naviko nekrozės faktorius alfa – stimuliuoti su 100 ng/ml TNF α ; NLRP (angl. *NOD-like receptor family pyrin domain containing*) – nukleotidus surišantis oligomerizacijos domeno receptorius arba į NOD panašus receptorius; TLR (angl. *Toll-like receptor*) – Toll tipo receptorius; VDR – vitamino D receptorius; MMP – matricos metaloproteinazės;; *p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01; ***Kitos MMP (MMP-1, MMP-7, MMP-8) nekoreliavo su TLR ir NLRP.

9.5. Tyrimo anketos

9.5.1. Ankstyvu nediferencijuotu artritu sergančių pacientų anketa

1. Paciento Nr.
2. Kodas
3. Gimimo metai
4. Lytis
5. Telefonas
6. Adresas
7. Tautybė
8. Apsilankymo data
9. Poliklinika pagal prisirašymą
10. Gydytojas reumatologas (jei toks yra)
11. Apklausa atlikta: stacionare **1**; ne stacionare **2**
12. Kiek kartų nuo ligos pradžios Jūs buvote gydomas stacionare dėl artrito? _____kartų
13. Kiek kartų dėl artrito pablogėjimo nuo ligos pradžios Jus konsultavo reumatologas _____
14. Kiek kartų nuo artrito pradžios jus konsultavo šeimos gydytojas _____ kartų
15. Kiek laiko praėjo (savaitės/mėnesiai/metai) nuo artrito pradžios kol jus pirmą kartą konsultavo reumatologas _____(savaitės/mėnesiai/metai)

KLINIKINĖ DALIS

1. Amžius
2. Ūgis
3. Svoris
4. Ar anksčiau yra skaudėję sąnarius / sutinę sąnariai (jei TAIP – kada, kurie, kiek laiko)?
5. Kada atsirado pirmieji ligos požymiai (metai / mėnesiai)?
 - Sąnarių skausmas: TAIP – 1; NE – 2; atsiradimo data _____
 - Sąnarių tinimas: TAIP – 1; NE – 2; atsiradimo data _____
 - Sąnarių stingimas: TAIP – 1; NE – 2; atsiradimo data _____
 - Nugaros skausmas: TAIP – 1; NE – 2; atsiradimo data _____
6. Pažymėkite labiausiai jus varginančius reumatinius ligos simptomus (TAIP arba NE)
 - Rytinis sąnarių stingimas: TAIP – 1, NE – 2; trukmė min. _____ atsiradimo data _____
 - Mazgeliai apie sąnarius: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
 - Asimetrinis sąnarių skausmas: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
 - Asimetrinis sąnarių tinimas: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
 - Sąnarių skaičius: skausmingų _____ sutinusių _____
 - Pirmieji pažeisti sąnariai: skausmingi _____ sutinę _____
 - Simetrinis sąnarių skausmas: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
 - Simetrinis sąnarių tinimas: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
 - Sąnarių skaičius _____
 - Pirmieji pažeisti sąnariai _____
 - Naktinis nugaros skausmas: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
 - Kaklinė sritis: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____

Krūtininė sritis: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____

Juosmeninė dalis: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____

Kryžmeninė sritis: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____

- Nugaros apatinės dalies skausmas, trunkantis mažiausiai 3 mėnesius, mažėjantis nuo fizinio krūvio ir negerėjantis / intensyvėjantis ramybės metu TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
- Odos bėrimai: TAIP – 1, NE – 2; ar buvo hemoraginis bėrimas: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data jų pobūdis _____
- Akių uždegiminės ligos: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
- Akių / burnos sausumas: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
- Bendras silpnumas: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
- Karščiavimas (neaiškios priežasties, nesusijęs su infekcija): TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data/karščiavimo trukmė/iki kiek °C _____
- Plaukų slinkimas: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
- Fotosensibilumas (bėrimai nuo saulės): TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
- Opelės burnoje: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
- Viduriavimas be aiškios priežasties (nesusijęs su infekcija): TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
- Kraujas išmatose: TAIP – 1, NE – 2, atsiradimo data _____
- Jei yra kraujo išmatose, hemorojinių mazgų: TAIP – 1, NE – 2
- Urogenitalinės sistemos pažeidimas: TAIP – 1, NE – 2; atsiradimo data _____
- Kiti požymiai (nurodyti) _____ atsiradimo data _____

7. Ar jums buvo diagnozuota kokia nors reumatinė liga: TAIP – 1, NE – 2; kokia _____ nustatymo data _____

8. Infekcijos:

Ar buvote tirtas (-a) dėl kokių nors infekcijų: **TAIP** – 1, **NE** – 2

Tyrimai	TAIP - 1	NE - 2	Data	Patvirtinta infekcija TAIP – 3	Nenustatyta infekcija NE – 4	Pastabos
Chlamydia trachomatis						
Ureoplazma ureoliticus						
Mycoplasma hominis						
Yesinia enterocolica IgA						
Yesinia enterocolica IgM						
Toksoplazmozė						
Šlapimo pasėlis						Bakterija:
Pasėlis nuo tonzilių						Bakterija:
Virusinis hepatitas B						
Virusinis hepatitas C						
Laimo boreliozė IgM						
Laimo boreliozė IgG						
Laimo boreliozė Western blot reakcija						
ASO titras						
ŽIV						
Tyrimai dėl tuberkuliozės TM (BACTEC)						
Kita:						

9. Ar turite negydytų dantų (dantų šaknų): **TAIP** – 1, **NE** – 2

10. Ar sirgote tuberkulioze: **TAIP** – 1, **NE** – 2, jei taip, kokia tuberkuliozės forma jums buvo diagnozuota
data Ar buvote gydomas (-a): **TAIP** – 1, **NE** – 2

11. Ar kada sirgote / sergate šiomis ligomis

Liga	TAIP	NE	Šiuo metu (TAIP/NE)	Nuo kada/ Pastabos
Hipertoninė liga (padidėjęs kraujo spaudimas)				

Krūtinės angina (skausmas širdies plote, dėl kurio vartojate kardiologinius vaistus)				
Miokardo infarktas				
Plaučių uždegimas				
Astma				
Lėtinis bronchitas				
Sinusitai				
Tonzilitai (ar nebuvo atlikta tonzilektomija)				
Anemija				
Inkstų ligos (įvardyti)				
Kepenų ligos				
Uždegiminės žarnyno ligos (Krono liga, opinis kolitas)				
Opaligė: kraujuojanti opa/opos perforacija (ar tuo metu vartojote NVNU, steroidus)				
Cukrinis diabetas				
Neurologinės ligos				
Osteoporozė				
Stuburo diskų išvaržos				
Įgimtos displazijos (pvz., šlaunikaulio)				
Šlapimo takų ligos				
Prostatos ligos				
Ginekologinė patologija				
Skydliaukės patologija				
Piktybinės ligos				
Ar jums buvo tirtas vitaminas D				
Kitos ligos (nurodyti)				

12. Jūsų vartoti / vartojami vaistai:

- Ar šiuo metu vartojate peroralinius steroidus: TAIP – 1, NE – 2, dozė _____ data _____
- Ar anksčiau vartojote peroralinius steroidus: TAIP – 1, NE – 2, dozė _____ data _____
- Intrasąnarinės injekcijos (gliukokortikosteroidų): TAIP – 1, NE – 2
Į kuriuos sąnarius _____
Kiek kartų _____ data _____
- Ar vartojate nesteroidinius vaistus nuo uždegimo: TAIP – 1, NE – 2, NUOLAT – 3, NEPASTOVIAI – 4; data _____

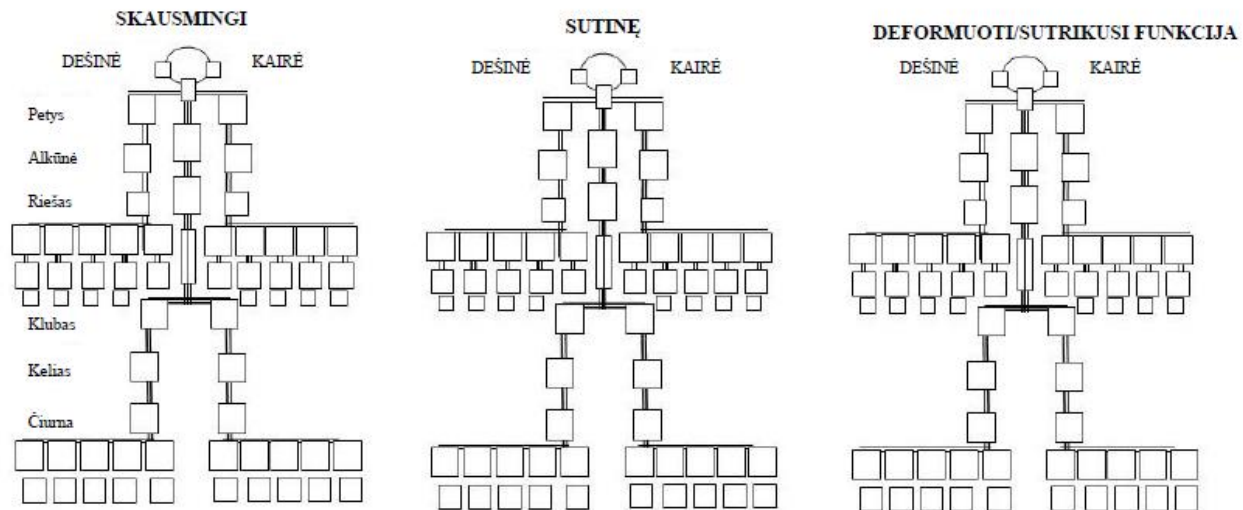
Vaistas	TAIP - 1	NE - 2	Nuo kada	Trukmė	Kodėl nutraukta	Ar šiuo metu vartojate?	Pastabos
Plakvenilis							
Metotreksatas							
Sulfasalazinas							
Azatioprinas (imuranas)							
Leflunomidaz (Arava)							
Infliksimumas (remikeidas/remsuma)							
Etanerceptas (enbrelis)							
Adalimumabas (humira)							
Rituksimumabas (Mab Thera)							
Tocilizumabas							
Kita biologinė terapija							
Ciklosporinas							
Ciklofosfamidaz							
Kombinuota terapija baziniais reumatologiniais vaistais (detalizuoti, kokius vaistus, nuo kada)							
Kalcio preparatai							
Vitamino D preparatai							
Kiti vaistai:							

13. Ar vartojate / vartojote vaistus osteoporozei gydyti: TAIP – 1, NE – 2; jei TAIP, nurodykite, kokius ir nuo kurių metų _____

14. Ar Jums kada atliktos sąnarių operacijos: TAIP – 1, NE – 2

Procedūra	TAIP – 1	NE – 2	Data	Sąnarys
Sinovektomija				
Sąnario protezavimo operacija				
Kitos sąnarių / minkštųjų audinių operacijos				
Kitos operacijos				

15. Sąnarių vertinimas



16. Paciento bendras savijautos vertinimas:

Kaip jaučiatės dėl sąnarių ligos

Labai gerai

Labai blogai

Skausmo lygis

Kokio stiprumo skausmus jaučiate?

Visai nejaučiu

Stipriausius kokius tik įmanoma

Gydytojo ligos aktyvumo vertinimas (pildo gydytojas)

Neaktyvi liga

Labai aktyvi liga

Laboratoriniai tyrimai

	Reikšmė	Data		Reikšmė	Data		Reikšmė	Data
Leu			ENG			Vit. D		
Limf			RF			ŽVKB		
Neut			Anti-CCP			ŠMP-3		
Ery			HLA- B27					
Hb			ANA					
Tromb			ANCA					
CRB			Anti-dsDNR					

Radiologiniai tyrimai:

I pacientų grupė – daugiausia duomenų kad yra reumatoidinis artritas (RA)

- I. Atliktos skaitmeninės rentgenogramos: TAIP – 1, NE – 2
 - Plaštakų – 1, – 2; data _____
 - Pėdų – 1, – 2; data _____
- II. Tų pačių sąnarių ultragarsinis tyrimas: TAIP – 1, NE – 2
 - Sąnarys _____ data _____
 - Sąnarys _____ data _____
 - Sąnarys _____ data _____
 - Sąnarys _____ data _____
 - Sąnarys _____ data _____
- III. Plaštakų, pėdų, kitų pažeistų sąnarių MBR tyrimas: TAIP – 1, NE – 2
 - Sąnarys _____ data _____
 - Sąnarys _____ data _____

II pacientų grupė – daugiausia duomenų patvirtinančių galimą uždegiminę spondiloartropatiją

- I. Atliktos skaitmeninės rentgenogramos: TAIP – 1, NE – 2
 - Sakroileinių sąnarių – 1, – 2; data _____
 - Yra sakroileitas: TAIP – 1, NE – 2; jei YRA, ar abipusis: TAIP – 3, NE – 4; laipsnis:
Kairėje _____
Dešinėje _____
 - Stuburo kaklinės dalies šoninė – 1, – 2; data _____
 - Stuburo krūtininės dalies šoninė – 1, – 2; data _____

- Stuburo juosmeninės dalies šoninė – 1, – 2; data _____
- _____ – 1, – 2; data _____
- _____ – 1, – 2; data _____

II. Sakroileinių sąnarių BMR tyrimas:

Sakroileinių sąnarių – 1, – 2; data _____

Ar yra sakroileitas: TAIP – 1, NE – 2; jei YRA, ar abipusis: TAIP – 3, NE – 4; laipsnis:

Kairėje _____

Dešinėje _____

III. Sąnarių ultragarsinis tyrimas:

Sąnarys _____ data _____

Sąnarys _____ data _____

Sąnarys _____ data _____

Sąnarys _____ data _____

Kartoti tyrimai dinamikoje:

Sąnarys _____ data _____

Sąnarys _____ data _____

Sąnarys _____ data _____

Ar Jūsų šeimoje kas nors sirgo:

Liga	TAIP	NE	Kas
Ankilozinis spondiloartritas			
Reumatoidinis artritas			
Psoriazė			
Krono liga			
Opinis kolitas			
Reiterio sindromas (reaktyvusis artritas)			

Sisteminė raudonoji vilkligė			
Osteoartrozė			
Ar dėl kokių nors ligų buvo gydomi steroidais (pvz.: prednizolonu)			
Kitos ligos (<u>nurodyti</u>):			

Išsilavinimas

- Kiek metų Jūs mokėtės (prašau neskaičiuoti laiko, kai lankėte darželį)?
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
- Jūsų išsilavinimas
 - Pradinis – 1 (nuo 7 m. iki 11 m. amžiaus)
 - Pagrindinė mokykla – 2 (<10 klasių arba <8 klasės)
 - Profesinė mokykla – 3, profesija _____
 - Aukštasis universitetinis – 4, išsilavinimas _____
 - Aukštasis neuniversitetinis – 5 išsilavinimas _____
 - Doktorantūros studijos – 6 _____

Darbas

- Kokia Jūsų profesija (iš pateikiamo sąrašo pažymėkite pagrindinę, jei turite dvi profesijas)?
 - Žemės ūkio darbuotojas – **1**
 - Pramonės darbuotojas (pvz., darbininkas) – **2**
 - Transporto darbuotojas (pvz., vairuotojas) – **3**
 - Komercija / administravimas – **4**

- Aptarnaujantis personalas (pvz., slaugytoja, virėjas, pardavėjas) – 5
 - Specialistas (pvz., gydytojas, pedagogas, mokslininkas) – 6
 - Be profesijos (pvz., studentas, namų šeimininkė, asmuo, nesimokęs konkretaus darbo) – 7
2. Kokį darbą dirbate _____
Koks buvo Jūsų darbas, jei šiuo metu nedirbate? _____
3. Ar turite darbą, iš kurio mokate socialinio draudimo įmokas? TAIP – 1, NE – 2
4. Ar dirbote tuo metu, kai Jums prasidėjo artritas? TAIP – 1, NE – 2
5. Ar dirbote tuo metu, kai Jums diagnozavo uždegiminę sąnarių ligą? TAIP – 1, NE – 2
6. Ar dėl savo ligos (artrito) turėjote problemų darbe: TAIP – 1, NE – 2,
7. Kiek darbo dienų praėjusiais metais nedirbote dėl artrito? _____

Fizinis aktyvumas (mankšta, trunkanti ne trumpiau kaip 20 min. per dieną)

- 4 kartus per savaitę
- 1–3 kartus per savaitę
- 3 kartus per mėnesį
- Neatlieku

Alkoholio vartojimas

Ar vartojate alkoholį: TAIP – 1, NE – 2

Kiek suvartojate SAV (standartinis alkoholio vienetas, atitinka 330 g alaus, 40 g spiritinių gėrimų, 150 g vyno arba 20 g likerio)

- Per dieną _____ – 1
- Per savaitę _____ – 2
- Per mėnesį _____ – 3

- Per metus _____ – 4

Rūkymas

Ar rūkote: TAIP – 1, NE – 2

Ar anksčiau rūkėte: TAIP – 1, NE – 2, nuo kokio amžiaus _____ kiek laiko _____

- Mažiau nei 10 cigarečių per dieną – 2
- 10–20 cigarečių per dieną – 3
- 20 ar daugiau cigarečių per dieną – 4

PACIENTO ATITIKTIS UŽDEGIMINIŲ SĄNARIŲ LIGŲ KRITERIJAMS

2010 ACR/EULAR reumatoidinio artrito klasifikaciniai kriterijai:

- A. Sąnarių pažeidimas:
- 1 stambusis sąnarys
 - 2–10 stambiųjų sąnarių
 - 1–3 smulkieji sąnariai (su ar be stambiųjų sąnarių pažeidimo)
 - 4–10 smulkiųjų sąnarių (su ar be stambiųjų sąnarių pažeidimo)
 - > 10 sąnarių (iš jų mažiausiai vienas smulkusis sąnarys)
- B. Serologiniai tyrimai (klasifikacijai reikalingas bent vienas tyrimas):
- RF ir anti-CCP neigiami
 - RF arba anti-CCP silpnai teigiamas
 - RF arba anti-CCP stipriai teigiamas
- C. Ūmios uždegiminės fazės rodikliai (klasifikacijai reikalingas bent vienas tyrimas):
- CRB ir ENG norma
 - CRB ir ENG padidėję

Bendra balų suma_____

Ar atitinka reumatoidinio artrito diagnostikos kriterijus : TAIP – 1,
NE – 2

ARA reumatoidinio artrito klasifikaciniai kriterijai:

1. Rytinis sąnarių sustingimas >1 val.
2. Artritas bent trijose sąnarių grupėse, pasireiškiantis sąnario audinių tinimu arba eksudacija į sąnario ertmę
3. Sąnarių tinimo simetriškumas
4. Plaštakų sąnarių tinimas (MCF, PIF, riešų sąnarių)
5. Poodiniai mazgeliai
6. Rentgenologiniai pokyčiai
7. RF nustatymas

Teigiamų kriterijų suma (4/7)_____

Ar atitinka reumatoidinio artrito diagnostikos kriterijus : TAIP – 1,
NE – 2

Uždegiminio nugaros skausmo diagnostiniai kriterijai:

1. Prasidėjo iki 40 metų amžiaus

2. Palaipsnė pradžia
 3. Pagerėja nuo fizinių pratimų
 4. Negerėja ilsintis
 5. Skausmas nakties metu, pagerėja atsikėlus
- Kiek kriterijų surenka _____

Uždegiminių spondiloartropatijų klasifikaciniai kriterijai (Europos spondiloartropatijų tyrimų grupės):

1. Uždegiminis nugaros skausmas
ARBA
2. Sinovitas (asimetrinis, daugiausiai pažeidžiantis apatines galūnes)
Vienas ar daugiau iš šių požymių:
3. Šeimoje kas nors sirgo psoriaze, reaktyviuoju artritu, ankiloziniu spondiloartritu, uždegimine žarnų liga, ūminiu iritu)
4. Uždegiminė žarnų liga
5. Anksčiau buvęs ar esamas sėdmenų skausmas (užeinantis, praeinantis, gerėjantis, blogėjantis)
6. Entesopatijos
7. Viduriavimo epizodas <1 mėnuo iki artrito pradžios
8. Ne – gonokokinis uretritas ar endocervicitas <1 mėnuo iki artrito pradžios
9. Abipusis 2–4 laipsnio sakroileitas, arba vienpusis 3–4 laipsnio sakroileitas
Ar atitinka spondiloartropatijų klasifikacinius kriterijus: TAIP – 1, NE – 2

Ašinių spondiloartropatijų klasifikaciniai kriterijai (ASAS klasifikaciniai kriterijai 2010 m.):

Lėtinis nugaros skausmas, užtrukęs >3 mėnesius ir atsiradęs jaunesnio nei 45 metų amžiaus		
Sakroileitas, matomas rentgenologiškai arba BMR + ≥1 klinikinis spondiloartropatijos simptomai**	ARBA	ŽLA B 27 + ≥ 2 klinikiniai spondiloartropatijos simptomai**
Spondiloartropatijos simptomai**: <ul style="list-style-type: none"> • Uždegiminis nugaros skausmas • Artritas • Entezitas (kulnų) • Uveitas • Daktilitas • Psoriazė • Krono liga / opinis kolitas • Geras atsakas gydant NVNU • Šeiminė spondiloartropatijų anamezė • ŽLA B 27 • Padidėjęs CRB 		

Atitinka ašinių spondiloartropatijų klasifikacinius kriterijus: TAIP – 1, NE – 2

Ankilozinio spondilito modifikuoti 1984 m. Niujorko kriterijai:

Klinikiniai simptomai:

- Apatinės nugaros dalies skausmas ir sustingimas, trunkantis ≥ 3 mėnesius ir kuris pagerėja pasimankštinus ir nepagerėja pailsėjus
- Stuburo juosmeninės dalies judesių ribotumas sagitalinėje ir frontalinėje plokštumoje
- Sumažėję krūtinės ląstos judesiai

Radiologiniai kriterijai:

- Abipusis sakroileitas ≥ 2 ar didesnio laipsnio ARBA vienpusis 3–4 laipsnio sakroileitas.

CASPAR psoriazinio artrito klasifikaciniai kriterijai:

- Odos psoriazė – 2b
- Psoriazė anamnezėje (šiuo metu nėra) – 1b
- Psoriaze serga kas nors iš pirmos arba antros eilės giminaičių – 1b
- Daktilitas – 1b
- Jukstra – artikulinis naujo kaulinio audinio formavimasis – 1b
- Neigiamas reumatoidinis faktorius – 1b
- Nagų distrofija – 1b

Atitinka psoriazinio artrito klasifikacinius kriterijus: TAIP – 1, NE – 2

Reaktyvusis artritas:

- Asimetrinis oligoartritas
- Entezitas
- Uveitas
- Įrodyta infekcija

SVEIKATOS VERTINIMO KLAUSIMYNAS (SVK)

(Health Assessment Questioner HAQ)

Kokius iš toliau išvardintų veiksmų Jūs galėjote atlikti per paskutiniąsias keturias savaites? Pažymėkite labiausiai tinkamą atsakymą	Galiu be sunkumų	Sunkokai	Tik su kito asmens pagalba	Negaliu
1. Apsirengimas ir susitvarkymas				
Apsirengti, užsisiegti sagas, užtrauktuką, kabliukus, užsirišti batus	0	1	2	3
Išsiplauti galvą	0	1	2	3
2. Atsikėlimas				
Atsikelti nuo kėdės nesiremdamas rankomis	0	1	2	3
Ilipti į lovą ir išlipti iš jos	0	1	2	3
3. Valgymas				
Supjaustyti mėsa	0	1	2	3
Pakelti pilną stiklinę prie lūpų	0	1	2	3
Atidaryti pieno paketį	0	1	2	3
4. Vaikščiojimas				
Ar galėtumėte išeiti iš namų į lauką, jeigu nereikėtų lipti laiptais?	0	1	2	3
Užlipti penkis laiptelius aukštyn	0	1	2	3
5. Higiena				
Nusiprausti ir nusišluostyti visą kūną	0	1	2	3
Naudotis vonia, t. y. įlipti ir išlipti	0	1	2	3
Atsisėsti ir atsikelti nuo klozeto	0	1	2	3
6. Siekimas				
Paimti (pasiekti) galvos aukštyje ir neleisti žemyn 2 kg sveriantį daiktą (pvz., miltų maišelį)	0	1	2	3
Pasilenkti ir paimti drabužius nuo grindų	0	1	2	3
7. Griežimas				
Atidaryti „užspaustas“ mašinos duris	0	1	2	3
Atsukti užsukamą stiklainį	0	1	2	3
8. Aktyvumas				
Atlikti namų ruošos darbus ir apsipirkti	0	1	2	3
Ilipti į mašiną ir išlipti iš jos	0	1	2	3
Išsiurbti kambarius ir darbuotis sode	0	1	2	3

NEGALIA:

Ar naudojātės invalido vėžimėliu? TAIP – 1, NE – 2 nuo kada (metai) _____

Ar naudojatės kokiomis nors pagalbiniemis priemonėmis? TAIP – 1, NE – 1

Jei naudojatės, tai kokiomis?

1. Specialūs įtaisai, palengvinantys apsirengti _____ -1
2. Paaukštinta kėdė _____ -2
3. Specialūs maisto ruošimo ir valgymo įrankiai _____ -3
4. Vaikštygnė – 4,

Lazdelė – 5

Ramentai – 6

5. Tualetu paaukštėjimas – 7

Suolelis vonioje – 8

6. Specialūs įrankiai, palengvinantys ką nors siekti – 9

7. Įrankiai, palengvinantys atsukti stiklainius – 10

Jei ne, ar jaučiate pagalbinių priemonių poreikį? TAIP – 1, NE – 2

Ar naudojate kokius nors įtvarus sąnariams stabilizuoti? TAIP – 1, NE – 2

Kokios rūšies _____

Ar Jūs fiziškai priklausote nuo savo artimųjų? TAIP – 1, NE – 2

Jei taip, ką Jums padaryti padeda artimi žmonės?

1. Apsirengti ir susitvarkyti – 1

2. Atsikelti nuo kėdės – 2

3. Pasigaminti maistą – 3

4. Judėti – 4

5. Nusiprausti ir nusišluostyti – 5

6. Pasiiekti sunkiau pasiekiamus daiktus – 6

7. Atidaryti maisto produktų pakuotes ir stiklainius; mašinos dureles – 7

8. Sutvarkyti namus ir apsipirkti – 8

9.5.2. Kelio sąnario sinovijos paėmimo planinės operacijos metu anketa

1. Paciento Nr.
2. Kodas
3. Gimimo metai
4. Lytis
5. Telefonas
6. Adresas
7. Tautybė
8. Diagnozė
9. Ligos trukmė
10. Operacijos data
11. Operacijos pavadinimas
12. Paimta operacinė medžiaga: sinovijos fragmentas sąnario kremzlės fragmentas
13. Laboratoriniai tyrimai:

Tyrimas	Reikšmė	Tyrimas	Reikšmė	Tyrimas	Reikšmė
Leuk.		CRB		RF	
Hb		ENG		Anti-CCP	
ŽLA B 27					

14. Kokius vaistus vartojate?
 - Steroidus (medrolis, prednizolonas) _____ dozė _____
 - Nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (nurodyti kokius ir dozę) _____
 - Kitus vaistus sąnarių ligai gydyti (išvardinti) _____
 - Kokius kitus vaistus vartojate (išvardinti) _____

9.6. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimai



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viekoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. info@cr.vu.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.

Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,
el. p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMĄ

2015-09-07 Nr.158200-15-800-310

Tyrimo pavadinimas:

**Ankstyvo nediferencijuoto artrito sociodemografinių,
klinikinių ir laboratorinių rodiklių reikšmė ligos išėjimui**

Protokolo Nr.:	NA-LB-KL – 001
Versija:	002
Data:	2015-09-04
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:	Kelio sąnario sinovijos ir/arba kremzlės tyrimas
Versija:	2
Data:	2015-09-04
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:	Ankstyvo artrito pacientams
Versija:	2
Data:	2015-09-04
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:	Ankstyvo nediferencijuoto artrito tyrimo
Versija:	2
Data:	2015-09-04
Apklausoje anketa:	Ankstyvo artrito pacientų, gydytų /gydomų VUL Santariškių klinikose nuo 2007 m. apklausoje anketa
Versija:	1
Data:	2007
Pagrindiniai tyrėjai:	Regina Šakalytė
Įstaigos pavadinimas:	Vilniaus universiteto ligoninė „Santariškių klinikos“ Santariškių g. 2 LT-08661 Vilnius
Adresas:	
Leidimas galioja iki:	2018 10 01

**VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS**

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. info@er.vu.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.

Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705, el. p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtekj@mf.vu.lt

**LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ**

2016-07-12 Nr.158200-16-859-368

Tyrimo pavadinimas:

Ankstyvo nediferencijuoto artrito pacientų genetinė analizė (vieno nukleotido polimorfizmo profilis) ir ryšys su ligos išėjimais bei ankstyvais radiologiniais pakitimais (ultragarsiniais ir rentgenografiniais)

Protokolo Nr.: NA-SNP-US

Versija: 002

Data: 2016-07-10

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:

Versija: 2

Data: 2016-07-10

Ankstyvu nediferencijuotu artritu sergančių pacientų anketa:

Versija: 002

Data: 2016-07-10

Pagrindinis tyrėjas:

Regina Šakalytė

Įstaigos pavadinimas:

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė „Santariškių klinikos“
Reumatologijos, traumatologijos-ortopedijos ir
rekonstrukcinės chirurgijos klinika
Santariškių g. 2, 08661 Vilnius, Lietuva.

Adresas:

Leidimas galioja iki:

2019-12-31

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2016/07), vykusio 2016 m. liepos 12 d. sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	prof.dr. Jolanta Dūdionienė	epidemiologija, medicina	taip
3	doc.dr. Jaunius Gumbis	teisė	ne
4	Genovaitė Bulzgytė	slauga	taip
5	prof.dr. Augustina Jankauskienė	medicina	ne
6	dr. Laura Malinauskienė	medicina	taip
7	Eglė Zubienė	psichologija	taip
8	prof. Saulius Vosylis	medicina	taip
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	ne

Pirmininkė



Laura Malinauskienė



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, Dauguvos kaigriai ir smagotri Juratitų asortų regimio, kvėdas 211950818
Fakulteto daoneisy: M.K. Čarlotio g. 21/27, 03301 Vilnius, tel. (8 5) 239 8700, el. p. rtf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

Komiteto daoneisy: M.K. Čarlotio g. 21/27, 03301 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rtfek@mf.vu.lt

**LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ**

2018-05-08 Nr.158200-18/5-1037-533

Tyrimo pavadinimas:

**Imunologinių, genetinių, epigenetinių veiksnių analizė
autoimuninių artritų etiopatogenezėje**

Protokolo Nr.: 2
Versija: 2
Data: 2018 05 02
Informuoto asmens sutikimo forma: 2 (Autoimuninio artrito grupė)
2018 05 02
2 (Kelio sąnario biopsija)
2018 05 02
2 (Kontrolinė grupė)
2018 05 02

Pagrindinis tyrėjas: **Irena Butrimienė**

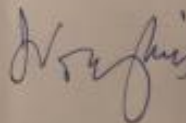
Istaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos
Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius
Vilniaus Universitetas
Universiteto g. 3, Vilnius
Valstybinis mokslinių tyrimų institutas, Inovatyvios
medicinos centras
Santariškių g. 5, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2020 09 30**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio
(protokolas Nr. 158200-2018/5), vykusio 2018 m. gegužės 8 d. sprendimu.

Pirmininkas



 prof. Saulius Vosylius

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 20 egz.