

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЭШМУРЗАЕВА АИДА АБДИГАНИЕВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ АНЕМИК СИНДРОМ БИЛАН
КЕЧИШИ ВА ДАВОЛАШНИНГ ЎЗИГА ҲОСЛИГИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Эшмурзаева Аида Абдиганиевна

Ревматоид артритнинг анемик синдром билан
кечиши ва даволашнинг ўзига ҳослиги 3

Эшмурзаева Аида Абдиганиевна

Особенности течения и лечения ревматоидного
артрита с анемическим синдромом 21

Эшмурзаева Аида Абдиганиевна

Features of the course and treatment of rheumatoid
arthritis with anemic syndrome 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЭШМУРЗАЕВА АИДА АБДИГАНИЕВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ АНЕМИК СИНДРОМ БИЛАН
КЕЧИШИ ВА ДАВОЛАШНИНГ ЎЗИГА ҲОСЛИГИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.2.PhD/Tib198 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Каримов Маъриф Шакирович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Алиахунова Мавжуда Юсуповна тиббиёт фанлари доктори, профессор Махмудова Азиза Джумановна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+998 71) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. ТТА 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2018 йил «_____» _____ да тарқатилди.
(2018 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А. Г. Гадаев

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

Б. Х. Шагазатова

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

А. Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ревматоид артрит (РА) касаллиги ҳозирги кунда жаҳонда кўп тарқалган аутоиммун яллиғланиш касалликлардан бири ҳисобланиб, барча ревматологик касалликларнинг 10% ни ташкил қилади. РА нафақат тиббиётда, балки ижтимоий-иқтисодий муаммо ҳисобланиб, касалликнинг дебюти меҳнат ёшидаги шахсларда кўпроқ учрайди. 50% га яқин меҳнат ёшидаги беморлар касалликнинг биринчи беш йилида меҳнат қобилятини йуқотиши ва ногиронликка сабаб бўлиши аниқланган¹. РА беморларда гематологик бузилишлардан энг кўпи анемия ҳисобланади ва учраш даражаси 30 - 70% гача, касалликнинг биринчи йилида 25% ни ташкил қилади.

Жаҳонда РА беморларни ташхислаш ва даволашда куйидаги коморбид ҳолатларни ўрганиш алоҳида аҳамиятга эга (анемия, ошқозон-ичак тракти зарарланиши, буйрак дисфункцияси). Бундан ташқари РА кечишига анемиянинг таъсирини ўрганиш олиб бормоқда, гемоглобин миқдорининг пасайишининг энг кўп тарқалган сабабларининг патогенетик механизмларини ривожланишини ишлаб чиқиш, феррокинетика кўрсаткичларини ўрганиш, даволашда яллиғланишга қарши базис дори воситаларини ва темир препаратларини қўлланилишининг анемияга таъсирини ўрганиш ва хеликобактер инфекциясининг анемияга патогенетик таъсирини ўрганиш муаммонинг долзарблигини кўрсатади. Темир танқислиги эритроцитлар орқали кислород етказиб бериш жараёнларининг бузилиши, тўқима нафас олишининг бузилиши, ферментатив реакциялар ҳамда, иммунологик резистентлик сақланишига сабаб бўлувчи салбий омил ҳисобланиб, бу эса бўғимларда ўткир ва сурункали яллиғланиш жараёнини чуқурлаштиради, РА кечиши ва даволаш натижаларига салбий таъсир кўрсатади. Аҳоли орасида РА беморларда анемиянинг келиб чиқиши ва уни даволаш, беморларнинг хаёт сифатини яхшилашга йуналтирилган тадқиқот ишлари амалга оширилмоқда.

Республикада соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш бўйича мақсадли ишлар амалга оширилиб, бу борада аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатиш бўйича маълум натижаларга эришилди, жумладан ревматологияда бўғим касалликларини ташхислаш, даволаш ва олдини олиш бўйича янги усуллар ишлаб чиқилди. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини таъминлаш»² белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш билан бир қаторда РА касалликлари ривожланишида анемиянинг ревматоид артрит

¹ Ватулин Н.Т.Смирнова А.С. Калинин Н.В. Шевелек А.Н. «Анемия у больных ревматоидным артритом: особенности патогенеза, диагностики и лечения».

² 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси.

кечиши ва даволаниш натижаларига салбий таъсири бўйича илмий тадқиқотлар олиб бориш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПҚ-4947-сон Фармони билан тасдиқланган «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон Қарори билан тасдиқланган «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида»ги ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг турли мамлакатларида олиб борилаётган кўп сонли тадқиқотлар, ревматоид артрит даволаш ва ташхис қилишдаги ютуқларга қарамасдан анемик синдромли РА билан беморларни комплексли даволашда анемияга қарши воситалар самарадорлиги ва хавфсизлиги етарлича ўрганилмаган ҳамда қарама-қаршилиқлар мавжуд. Бир қатор тадқиқотчилар кўрсатишича, бўғимлар яллиғланиши билан касалланган беморларни даволаш комплексига анемияга қарши воситаларни киритиш мақсадга мувофиқ эмас, чунки ионлашган темир (Fe^{2+}) ва темир препаратлари таркибида кўпинча мавжуд бўлган аскорбин кислотаси ҳисобига эркин радикал оксидланиш фаоллашувига олиб келиши мумкин (Pincus.T. et al. 1990). Бундан ташқари, маълумки, (Fe^{2+}) препаратлари учун кўнгил айланиши, қайт қилиш, ошқозон шиллиқ қатлами таъсирланиши ва бошқалар каби ножўя таъсирлар хосдир. (Scholl.T.O. 2005), бу эса ностероид яллиғланишга қарши дори воситаларнинг гастродуоденал ножўя таъсирларини кучайтиради. Бўғим касалликларига чалинган беморларда эритропоезин стимуляторларини тайинлаш тегишли самара бермайди. РА билан беморларда анемик синдромни тузатишга ножўя таъсирлар юзага келиши хавфини камайтирган ҳолда самарадорликка эга янги ҳолатларни излаш зарурлигини кўрсатмоқда.

Маълумки, касалликлар, айниқса сурункали касалликларнинг ижтимоий юқини белгиловчи асосий омиллардан бири уларнинг популяцияда тарқалганлик даражаси ҳисобланади. Бир қатор муаллифларнинг маълумотларига кўра РА тарқалганлик даражаси 1%га, жамият учун иқтисодий талафот эса ЮИҚдан кўриладиган талафотлар билан солиштириладиган даражасига етади. (Балабанова Р.М., Кашеваров Р.Ю., Олюнин Ю.А. и др., 2006). Эпидемиологик тадқиқотлар маълумотларига кўра саноати ривожланган мамлакатларда РА тарқалганлик даражаси аҳоли сонининг 0,5-2%га, (Насонов Е. Л., 2006, Emery P., Suarez-Almazor M., 2003), янги ҳолатлар юзага келиши ҳар йиллик даражаси эса 0,02%га етади (Насонов Е.Л., Насонова В.А., 2008). Турли иқлимий-географик ҳудудлар

катта ёшдаги аҳолиси орасида РА тарқалганлик даражаси эса – ўртача 0,6-1,3%. Америка экспертлари ўз мамлакатида 2030 йилга келиб «шифокорлар ташхис қўядиган артритлар» сони тахминан 40%га ошишини башорат қилмоқдалар, яъни касалланганлар сони 67 млн. нафар одамга етади. Бунда «артритлар» оқибатида фаоллиги чекланган одамлар сони 19 млн. нафардан 25 млн. нафарга ошади (Hootman J. M., Helmick C. G., 2006). Ушбу касаллик туфайли беморларнинг эрта ногиронга айланиши ҳисобига жамиятга етказиладиган улкан зарарни баҳолаш мушкул. Ревматоид артрит табиий кечишида ва ҳатто стандарт терапия муҳитида ҳам касаллик бошланган сўнг 20 йилдан ўтгач, 60-90% беморлар меҳнат лаёқатини йўқотади, 1/3 қисми эса ногирон бўлиб қолади (Altman R.D., 1990). Бунда мазкур касалликка чалинган шахсларнинг 50 % га яқини дастлабки беш йил ичида, 10% - касалликнинг дастлабки икки йили ичида ногирон бўладилар (Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., 2008, Черных Т.М, 2011).

Касаллик коморбид ҳолатлар, кўпроқ сурункали яллиғланиш муҳитида ривожланадиган юрак-қон томир патологияси оқибатида ўлим даражаси юқорилиги билан тавсифланади (Мошнина М.А., 2005, Смирнов А.В., 2005, Salliot C., van der Heijde D., 2009).

Бундан ташқари, ревматоид артрит билан беморларда жисмоний, руҳий ва ижтимоий тавсифларининг сезиларли даражада ўзгаришлари кузатилади (Амирджанова В.Н., 2007, Alishiri G.H., BayatN., Salimzadeh A ва бошқалар, 2011, WalkerJ.G., Littlejohn G.O., 2007).

Ревматоид артритда асосий яллиғланишга қарши ва яллиғланиш цитокинлари синтезининг асосий макони синовиал тўқима ҳисобланади, бир пайтда уларнинг концентрацияси синовиал суюқликда ҳам ошиб кетади. Уларнинг асосий ҳосилалари макрофаглар, фибробластлар ва Т-хужайралар ҳисобланади. (Firestein G., Panayiand G., Wollheim F, 2006). Шунинг учун РА нинг эрта босқичларидаги ўзгаришларни баҳолаш учун периферик қонда ва синовиал суюқликда цитокинларнинг миқдорини аниқлаш диагностик аҳамиятга эга. Шундай қилиб, ревматоид артрит патогенези кўп қиррали ҳисобланади, унинг кўпгина бўғинлари келгусида ўрганилиши ва аниқланиши зарур. (Brennan F., McInnes I.,2008).

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясида илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 15.27.5. «Ревматоид артрит, ҳазм йўллари ва қон ҳосил килувчи тизим шикастланишини патогенетик механизмларини инобатга олган ҳолда янги ташхислаш ва даволаш усуллари ишлаб чиқиш» (2015-2017 йй.) амалий гранти илмий-тадқиқот иши доирасида бажарилди.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали интоксикация маркёрлари ва хеликобактер инвазиясини ҳисобга олган ҳолда анемик синдромли ревматоид артритни даволашга тавсияларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ревматоид артритга чалинган беморларда ретроспектив ва проспектив таҳлиллар маълумотларига кўра касаллик давомийлиги ва клиник кечуви

варианти ҳамда, фаоллик даражасини ҳисобга олган ҳолда анемия синдромнинг учраш даражасини таҳлил қилиш;

ревматоид артритга чалинган беморларда хеликобактер инвазияси мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда феррокинетика ҳолатини баҳолаш;

анемия синдромли ревматоид артритга чалинган беморларда касалликнинг клиник кечувига мувофиқ эндоген яллиғланиш ва интоксикация намоён бўлишини аниқлаш;

анемия синдромли ревматоид артритга чалинган беморларда қон эритроцитларида ёғларни перекис оксидланиши ва антиоксидант тизими хусусиятларини баҳолаш;

хеликобактер инвазияси мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда анемия синдромини комплекс даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси 3-клиникаси ревматология бўлимига мурожаат қилган 134 нафар ревматоид артрит билан беморлар ва 14 нафар соғлом кўнгилли шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб ревматоид артрит беморларнинг веноз қони зардоби, сийдиги, қўл-панжа бўғимларининг рентгенологик расмлари ошқозоннинг эндоскопик текширув натижалари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари диссертация тадқиқотини олиб боришда клинко-лаборатор, биохимик, ИФА, ультратовуш ва электрокардиографик ҳамда статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

анемия билан кечувчи ревматоид артритли беморларда феррокинетика кўрсаткичлари ва эритроцитларнинг функционал ҳолатининг ўзгариши исботланган;

хеликобактер пилори билан ассоцирланган ва ассоцирланмаган ревматоид артритга чалинган беморларда феррокинетика кўрсаткичлар ўзгариш хусусиятлари очиб берилган;

анемия синдромли ревматоид артритга чалинган беморларда хеликобактер инфекциясининг темир танқислиги кўрсаткичларига таъсир механизми исботланган;

анемия синдромли ревматоид артритда феррокинетик кўрсаткичларни инобатга олган ҳолда ферлатум препарати билан даво самарадорлигини ошириш аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот натижаларида ревматоид артритли беморларда анемиянинг мавжудлиги бўғим синдроми фаоллик даражасини ошишига олиб келган;

ревматоид артритда феррокинетика бузилишларини баҳолаш ва анемия келиб чиқишида темир алмашинуви кўрсаткичлари, эритроцитлар индекси, зардоб ферритин миқдорларини аниқлаш зарурияти исботланган;

хеликобактер пилори ассоцирланган анемия билан кечувчи ревматоид артритли беморларда анемия ва унинг лаборатория кўрсаткичларини бузилишлари чуқурлашувида хеликобактер инвазиясининг роли аниқланган;

хеликобактер пилори ассоцирланган анемияли ревматоид артрит билан беморларни комплекс даволашга ферропрепаратлар билан бирга хеликобактер пилори эрадикациясига йўналтирилган препаратларни киритиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, умумклиник, ИФА, биокимёвий, рентгенологик, лаборатор-инструментал усулларидан фойдаланиб олинганлиги, назарий ҳамда амалий натижалар монандлиги шунингдек тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти касаллик ривожланишига ва кечишининг чуқурлашувига сабаб бўладиган анемиянинг табиатини изоҳловчи маркерлари - қон зардобдаги ферритин миқдори, зардобда темир ўзлаштириш қобилияти (ОЖСС) ва трансферрин эритиш рецепторининг аниқланиши, касалликни кечишини таҳлил қилиш учун асос яратади. Олинган тақикот натижаларига кўра иммун-яллиғланиш касалликларида темир танқислиги анемиясига чалинган беморларни аниқлашга имкон пайдо бўлди, бу эса анемик синдромни даволаш учун темир препаратлари қўшимча терапиясини тайинлашга имкон берди. Гемоглобин миқдорининг ишончли ошиши сурункали касалликлар анемиясига чалинган беморларда самарли яллиғланишга қарши терапия муҳотида ҳам, «ҳақиқий» темир танқислигига чалинган беморларда ферротерапия муҳотида ҳам стандарт феррокинетикик кўрсаткичлардан фойдаланиш зарурлигини исботлади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ревматоид артрит билан беморларда анемиянинг учраш даражаси ва кечиш шаклларини аниқлаш, шунингдек, касаллик кечишида унинг аҳамиятини аниқлаш ревматоид артрит билан беморларни даволашни яхшилашга ёрдамлашади. Ревматоид артрит билан беморларда темир препаратлари қўлланишини ноўя таъсирлари юзага келиши эҳтимолий хавфини аниқлаш ҳамда гастродуоденал ноужуя таъсирлар оқибатларини аниқлаш ва бу асоратларнинг олдини олишга ёндашувларни ишлаб чиқиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. РА беморларда анемик синдром, сурункали интоксикация маркёрлари ва хеликобактер инвазиясини ҳисобга олган ҳолда ревматоид артритни даволашга тавсияларни ишлаб чиқиш буйича олинган илмий натижалар асосида:

«Ревматоид артрит беморларда хеликобактер инфекциясини ҳисобга олган ҳолда анемиянинг кечишининг клиник хусусиятлари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 4 апрель 8н-д/73-сон). Мазкур услубий қўлланма Н.Pylori ассоцирланган анемик синдромли ревматоид артрит билан беморларда феррокинетикика бузилиши ва анемик синдромнинг чуқурлашувида хеликобактер

инвазиясининг аҳамияти ва хеликобактериоз билан ассоцирланган анемияли ревматоид артрит билан беморларни комплекс даволашга ферропрепаратлар билан бирга Н. Рuloгi эрадикациясига йўналтирилган препаратларни киритиш имконини беради;

анемияли, хеликобактериоз билан боғлиқ ревматоидли артритга чалинган беморларни даволашни такомиллаштириш бўйича тадқиқотлар натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан, Республика терапия ва реабилитация ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика спорт тиббиёти илмий-амалий марказида клиник амалиётига жорий этилган. (Ўзбекистон Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 6 апрелдаги 8н-з/45-сон маълумотномаси). Тадбиқ қилинган натижалар ревматоид артритни даволаш самарадорлигини ошириш, касаллик клиник кўринишларига анемиянинг таъсирини камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари илмий-амалий анжуманларда 2 та ҳалқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 15 та журнал мақоласи, шундан 12 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

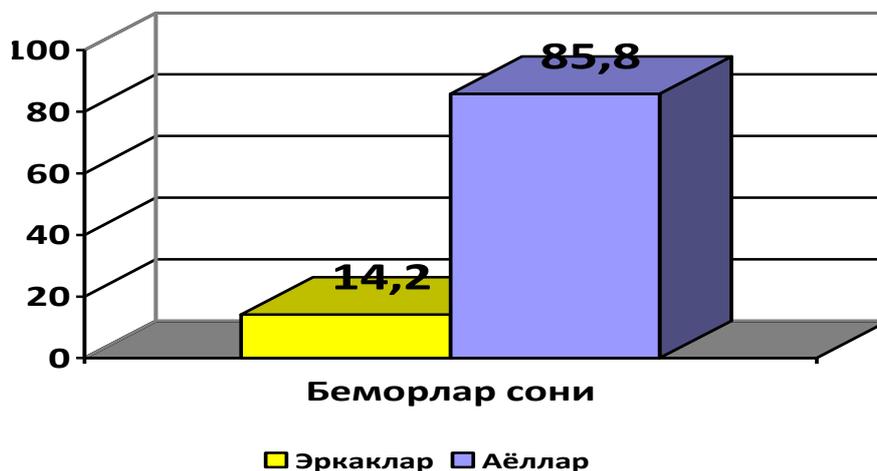
Кириш қисмида тадқиқотнинг аҳамияти ва долзарблиги, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объект и предмет характери, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари устувор йўналишларига мувофиқлиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари таснифланади, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ошкор қилинади, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумот берилади.

Диссертациянинг **«Ревматоидли артрит билан касалланган беморларда анемия ривожланишининг хусусиятлари, анемия ва анемик синдромини даволашнинг замонавий жиҳатлари»** деб номланган бобида муаммонинг замонавий ҳолати таҳлил қилинган. Ревматоидли артритнинг этиопатогенези ва даволашда жорий маълумотларнинг батафсил таҳлил қилинган. Ревматоидли артритни даволаш бўйича Европанинг сўнгги тавсияларини тақдим этишга алоҳида эътибор қаратилади. РА беморларда анемик синдром ривожланишининг муаммолари батафсил тавсифланган.

Ревматоидли артрит билан оғриган беморларда анемияни коррекцияси усулларининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинди.

Диссертациянинг «**Анемик синдромли РА беморларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи, тадқиқотнинг лаборатор-функционал ва статистик усулларини ўз ичига олган. Ревматоидли артрит билан беморларда гастродуоденал соҳалар зарарланишини ва анемиянинг учраш даражасини ўрганиш учун 2012-2014 йилларда ревматология бўлимида даволанган 625 нафар беморнинг касаллик тарихлари тадқиқотнинг биринчи боскичида ретроспектив таҳлили ўтказилган.

Проспектив тадқиқотда, 2015-2016 йилларда Тошкент тиббиёт академиясининг 3-клиникасининг ревматология бўлимида стационар шароитда даволанган 134 РА беморлар киритилди. Тадқиқ қилинган беморларнинг 85,8% (115) ни аёллар ташкил қилди. Эркаклар сони 14,2% (19) ни ташкил қилди. Бу яна бир бор, РА билан касаланган беморлар орасида аёллар устунлигидан далолат беради (Балабанова). (Расм 1.)

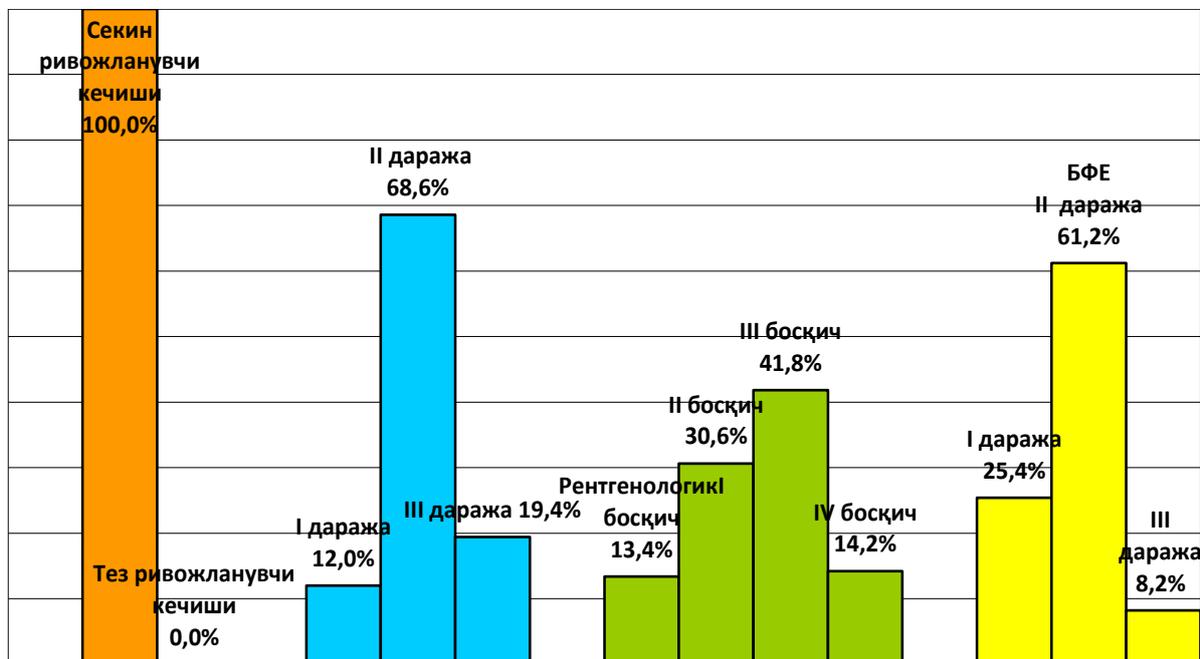


1 - расм. Беморларнинг жинс бўйича % нисбати

Касаллик давомийлиги 1 йилдан 30 йилгача бўлган беморлар кузатув остида бўлди. РА ташҳиси Америка ревматология ассоциациясининг мезонларига асосланиб қўйилган ва АМН Россия Федерациясининг Ревматология ИТИ (1991г) тақдим этган ишчи таснифи ва номенклатураси билан тўлдирилган. Активлик даражасининг базис усули сифатида DAS28 индекси (DiseaseActivitiScore) ишлатилган. (Насонов Е. Л., 2006).

РА касаллиги беморларнинг 100%да секин ривожланиб кечиши кузатилган. Улардан 16 нафарида (11,9%) жараённинг минимал активлик даражаси аниқланди. Беморларнинг кўпчилиги, яъни 92 нафарида (68,6%) II-даражали активликка эга. III-даражадаги активлик факатгина 26 нафар (19,4%) беморларда аниқланди. Суюк-бўғим тизимининг рентгенологик текшируви шуни кўрсатдики, 9 нафар (6,7%) беморда рентгенологик I-боскич, 41 нафар (30,6%) беморларда II-боскич, 56 нафар 41,8% беморда III-боскич, 28 нафар (20,9%) беморларда – IV-боскични ташкил этди.

Бўғимларнинг функционал фаолиятини баҳоланганда, 7 нафар (5,2%) беморларда 0-даражали бўғим функционал етишмовчилиги (БФЕ), 34 нафар (25,4%) беморларда I- даражали БФЕ, 82 нафар (61,6%) беморларда II-даражали БФЕ, 11 нафар (8,2%) беморда III-даражали БФЕ кузатилди. (Расм 2.)



2-расм. Кузатилган беморларни клиник характеристикаси

Барча беморлар 3 гуруҳга бўлинди. 1-гуруҳда (64) анемик синдромсиз РА билан беморлар, 2-гуруҳ анемик синдромли РА беморлар (38), 3-гуруҳ эса хеликобактер пилори инфекцияси билан ассоцирланган анемия бўлган РА беморлар (32). Гуруҳларни жинси, ёши, асосий касалликнинг клиник хусусиятлари ва анемия даражаси билан солиштириш мумкин.

РА барча беморлар базис яллиғланишга қарши дорилар (плаквенил, БЯКВ), касалликнинг кўзғалиши даврида ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари (НЯҚВ) ва глюкокортикостероидлар (ГК), иммуностимуляторлар, сўрилтирувчи дори воситаларини қабул қилди.

ТГА коррекцияси учун анъанавий даволанишга комплекс даво сифатида темир препарат қўшилди - Ферлатум (протеин-сукциниллат «Italfarma», Италия) 40-80 мг суткасига 60 кун давомида берилди.

Қўйидаги мезонларга кўра беморлар киритилди: РА беморлардаги гемоглобин >80 ва <109 г/л оралиғида, ранг кўрсаткичи <0.85 ва қон зардобдаги темир миқдори <12 ммоль/л.

Тадқиқот мобайнида меъда-ичак ва талоқ ёндош касалликлари, гемосидероз билан касалланган беморлар киритилмади. Қоннинг кўрсаткичлари, клиник самараси ва унинг ножўя таъсирлари даволашдан олдин ва даволашдан 30, 60 кундан кейин ўрганилди.

Шундай қилиб РА билан касалланган беморлар клиникасининг хилма-хиллиги илмий мақсадга эришиш имконини беради.

Лаборатор тадқиқотлар ўз ичига қуйидагиларни олган: умумий қон таҳлили, умумий сийдик таҳлили, қон биокимёвий таҳлили, ЭКГ, қўл панжа бўғимлари рентгенографияси, ошқозон эндоскопияси, феррокинетика кўрсаткичлари, ПОЛ ва АОС кўрсаткичлари.

Гемограмминг тадқиқоти НЬ миқдори, эритроцитлар сони, эритроцитар индекслар (MCV, MCH, MCHC ва RDW)ни аниқлаган ҳолда «Sysraex KX - 2 IN» анализаторида амалга оширилди. Зардоб темири Ла Хема Био-Ла-Тест «Темир» фирмаси (Чехия) реактивлари тўплами билан аниқланди. Зардоб ферритини, трансферрин эрувчан рецептори миқдори, ўсимта некрози омили ва эритропоэтин миқдори қаттиқ фазали иммуноферментли таҳлил услубида автоматик ИФА-анализаторида «БиоХимМак» фирмаси (Россия) тўпламидан фойдаланилган ҳолда аниқланди. Хеликобактер пилори (HP) ИФА ёрдамида аниқланди. Рақамли материалга статистик таҳлил учун EXCEL пакети тўплами ёрдамида шахсий компьютерда статистик ишлов берилди. Ўртача арифметик қиймат (M), ўртача-квадрат четга чиқиш (σ), нисбий қийматлар (частота, фоизлар), янглиши эҳтимоли ҳисобланган ҳолда (P) Стьюдент критерийи (t) ҳисобланди.

Диссертациянинг **«Ошқозон гастродуоденал соҳа ҳолатини ҳисобга олган ҳолда ревматоидли артрит билан касалланган беморлар ҳолатининг клиник тавсифи»** деб номланган учинчи бобида Тошкент тиббиёт академияси 3-клиникасининг ревматология бўлимида 2012-2014 йиллар мобайнида даволанган РА беморлар касаллик тарихномаларининг олиб борилган ретроспектив таҳлили шуни кўрсатдики, беморлар орасида аёллар кўпроқ - 567 нафар (90,7%) бемор. Эркаклар 58 нафар (9,3%) беморларни ташкил этди, яъни 9,8:1,0 нисбатда, бу эса адабиётларда келтирилган маълумотларга зид келмайди. РА беморлар орасида 364 нафаридида анемия аниқланган.

РА билан анемиянинг бирга кечиши анемия этиологиясидан қатъий назар асосий патология клиник тавсифига муайян таъсир кўрсатиши лозим, биз мазкур бобда анемияли РА беморларнинг ёш-жинс ва клиник тавсифини таҳлил қилдик.

Анемия билан бирга РА беморлар таркибида анемиясиз беморлар гуруҳига қараганда эркакларнинг солиштирма вазни деярли икки бараварга кам. Бунда иккала солиштириладиган гуруҳларда аёл жинсидаги беморлар кўпроқ.

Анемия билан бирга ва анемиясиз РА беморлар ёш тоифаларини таҳлил қилиш, беморларнинг ёш тоифалари бўйича сезиларли тафовутларини аниқламади. Бироқ 30 ёшгача бўлган ёш тоифасидаги беморларнинг анемияли РА беморлар гуруҳида, анемиясиз беморларга қараганда солиштирма вазни 1,6 бараварга ошиши ўзига эътибор қаратади. Демак, анемияли РА эркак жинсидаги беморлар орасида нисбатан камроқ ҳамда 30 ёшгача бўлган беморларда нисбатан тез-тез учраб туради.

Анемиянинг қўшилиши, ревматоидли артритнинг клиник тавсифи айрим кўрсаткичларига сезиларли таъсир этади. Бунда РА бўғим-висцерал шакли

билан касалланган беморлар, анемияли РА беморлар гуруҳидан 2 баравар кўпроқ солиштирма вазни ошиши кузатилади. Фаоллик даражасининг юқори фаоллик томонга сезиларли силжиши қайд этилади. Анемияли РА беморлар гуруҳида фаоллик III даражаси билан касалланган беморлар солиштирма вазни анемиясиз РА беморлар гуруҳига қараганда деярли 2 бараварга ошади. Бу РА фаоллик I ва II даражалари билан касалланган беморлар солиштирма вазни камайиши ҳисобига содир бўлади.

Ўхшаш манзара бўғимлари функционал лаёқатсизлиги даражасига нисбатан ҳам ўринли. Бунда бўғимлар функцияси яққол бузилишларига эга беморлар солиштирма вазни ошиши кузатилади.

РА узоқ вақт кечишини таҳлил қилишда анемия мавжудлигига қараб муайян тафовутлар кузатилади. Бунда анемияли РА беморлар гуруҳида касалланиш муддати 1 йилгача бўлган беморлар солиштирма вазни анемиясиз РА беморлар гуруҳига қараганда 6 бараварга кам. Бир пайтнинг ўзида касалланиш муддати 1 йилдан 5 йилгача ва 5 йилдан 10 йилгача бўлган беморлар солиштирма вазни аксинча мувофиқ тарзда 38,0% ва 34,0% га юқори.

Демак, анемиянинг кўшилиши РА клиник тавсифи кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатади. Бу РА бўғим-висцерал шакли, патологик жараён янада фаоллиги ҳамда бўғимлар функциялари бузилишлари тез-тез учраб туриши частотаси нисбатан ошиши, шунингдек, 1 йилдан 10 йилгача патология муддатига эга беморлар солиштирма вазни ошиши билан тавсифланади.

Юқори даражада учраётган анемия ва гастродуоденал соҳасининг (ГДС) зарарланиши ҳозирги кунда учрайдиган РА учун характерли ҳисобланади. Ушбу ҳолат, ГДС зарарланиши ва анемия билан учрайдиган РА хусусиятларини таҳлил қилиш зарурлигига ишора қилади.

Ўз навбатида, беморларни ёши бўйича тоифаларга ажратиш шуни кўрсатдики, РА анемик синдроми билан беморларда ГДС зарарланиши 20 ёшгача учрамайди, 31 ёшдан 40 ёшгача ва 70 ёшдан катталар орасида 2 - 3 баравар кўпроқ учрайди. РА анемик синдроми билан беморларда ГДС зарарланиши клиник кўринишига сезиларли даражада таъсир этади. Шу билан биргаликда, РА анемия билан ҳамда ГДС зарарланиши билан биргаликда учраётган ҳолат, РА анемия ва ГДС зарарланмаган ҳолатига нисбатан 1,5 бараварга кўпроқ бўғим-висцерал шакли билан ва 1,4 баравар кўпроқ III даражали фаоллиги кузатилади.

РА анемия ҳамда ГДС зарарланиши ва зарарланиши билан биргаликда учраши, касалликнинг кечиши давомийлигида муайян тафовутлар мавжуд. Шундай қилиб, РА анемия ва ГДС зарарланиши бўлган беморларда, РА муддати 1 йилдан 10 йилгача бўлган беморларнинг даражаси ГДС зарарланиши бўлмаган беморларга нисбатан учраш улуши 23% паст бўлади. Анемия ва ГДС зарарланиши бўлган РА билан хаста беморлар гуруҳида, РА кечиши давомийлиги муддати 15 йилдан кўп бўлган беморларнинг нисбати, аксинча, ГДС зарарланиши бўлмаган анемия билан РА беморлар гуруҳига нисбатан 50% га ошади (1 жадвал).

РА беморларнинг анемия ва ГДС жароҳати билан клиник кечиши формаси ва кечиш давомийлигининг характеристикаси (2012-2014 йиллар ретроспектив маълумотларга кўра)

№	Кўрсаткичлар	Анемия билан РА беморлар	
		ГДС жароҳати бўлмаган	ГДС жароҳати билан
1	РА кечиш давомийлиги		
	1 йилгача	2 (0,9%)	2 (1,2%)
	1 дан -5 йилгача	86 (42,7%)	52 (31,9%)
	5 дан 10 йилгача	58 (28,8%)	42 (25,8%)
	10 дан 15 йилгача	19 (9,5%)	20 (12,3%)
	15 йил ва ундан кўп	36 (17,9%)	47 (28,8%)
2	Касаллик кечиши формаси:		
	Тез ривожланувчи кечиши	0 (0%)	2 (1,2%)
	Секин ривожланувчи кечиши	100 (100 %)	161 (98,8%)

Шундай қилиб, ўтказилган ретроспектив таҳлил, РА учраш частотаси ва унинг камқонлик ҳамда ГДС (гастро-дуоденал соҳа) зарарланиши билан биргаликда учраши, шунингдек уларнинг ёш-жинс ва клиник характеристикаси, ушбу патологиянинг ўзига хос клиник ва ёш-жинс тузилишидаги хусусиятлари мавжудлиги ҳақида далолат беради.

Диссертациянинг «**Даволаш динамикасида РА билан касалланган беморларда феррокинетиканинг қиёсий кўрсаткичлари**» деб номланган тўртинчи бобида ошқозон-ичак трактининг шиллик қаватининг зарарланиши, эндотелий дисфункциясини ривожланишига олиб келувчи ревматоид васкулит ривожланиши билан боғлиқ. (Дронолвой О.Б., Кирилова В.А., Гильмутдинова Ф.Г., 2001, Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., 2004).

Шундай қилиб, бизнинг фикримизча, *H. Pylori* ассоцирланган анемия синдроми РА беморларда ичак эпителийсининг ўтказувчанлигига таъсир қилади, эндотоксин ва антигенларни ошқозон-ичак тизимидан қон оқимиға кириб боришига ёрдам беради, бу нафақат аутоагрессия, балки тизимли яллиғланиш синдромига олиб келади. *H. Pylori* яллиғланиши ва эндотелиал дисфункцияси ўртасида аниқ корреляция ўрнатилган, бу эса охиргисини тизимли яллиғланишнинг келиб чиқишининг патогенетик омилларидан бири сифатида кўриб чиқишга имкон беради.

Бугунги кунга келиб, илмий-асосланган далиллар жуда катта микдорда тўпланиб, *H.pylori* инфекцияси цитокин тизимини фаоллаштириб, антиоксидант химоя тизимиға таъсири орқали намоён бўлади. (Герцог О.А., Коненкаво Л.П ва бошк., 2004; Фадеенко ГД, Циммерман Я.С., 2006). Шу

билан бирга, *H.pylori* инфекцияси билан боғлиқ РА ЛПО (липидларнинг перекис оксидланиши) тизимини фаоллаштириш йўллари ва анемик синдромининг шаклланишидаги хужайра мембраналарини универсал шикастланиш механизмининг ўрни аниқ эмас, ва бу бизнинг тадқиқотимизнинг келгуси вазифаси эди.

Таҷрибалар натижасига кўра *H.pylori* позитив реакциясини ЭПО қон плазмасидагина эмас, эритроцитларда ҳам фаоллаштиради. Бунда кўришиб турибдики қондаги умумий прооксидант фаоллигини ўртача 1,9 мартага ($p < 0,05$) ва ёғларни гидропероксидланишини 1,3 мартага ($p < 0,05$) ортади. Қондаги эритроцитларнинг антиоксидант ферментлари фаоллигини баҳолашда *H.pylori* асоцирланган анемик синдром билан РА беморларда, *H.pylori* асоцирланмаган анемик синдром билан РА беморларга нисбатан СОД ва каталаза миқдори асосида АОЗ камайиши кузатилди. Бизнинг тадқиқотда мембрана малон диальдегидининг ошиши *H.pylori* асоцирланган анемик синдром билан РА беморларда 62% ($P < 0,05$)га ошган, ўхшаш кўрсаткичлар диен конъюгаталарда ҳам кузатилди, солиштириш гуруҳидан 1,6 баравар ($P < 0,05$) кўп ва $0,76 \pm 0,04$ мкмоль/лга $0,48 \pm 0,03$ мкмоль/лни ташкил қилди. Шундай қилиб, *H.pylori* асоцирланган анемик синдром билан касалланган РА беморлар қонида ва эритроцитларида ёғларнинг перекис оксидланиши оралиқ ва охириги махсулотлари эркин радикал оксидланиш асосида пайдо бўлган. Эритроцитлардаги антиоксидантлар камайиши ҳисобига уларнинг гемолизи кузатилади. РА беморларда анемик синдроми патогенезида *H.pylori* ўрни борлигини тадқиқотларимиз асосида тасдиқладик.

Бу шароит РА билан касалланган беморларда ошқозонда Хеликобактер пилори жойлашишига кўра феррокинетик кўрсаткичлар ўрганилди. Бу тадқиқотлар натижалари 2-жадвалда кўрсатилган.

Келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, РА анемик синдром билан касалланган беморларда темир моддасининг транспорти ва ўзлаштирилиши ошқозонда Хеликобактер пилори ҳисобига кўра турли хил ўзгаришларга учрайди. Шунда темирнинг қондаги миқдори иккала гуруҳда назорат гуруҳдагилардан кам, шу билан бирга Хеликобактер инвазияси йўқ гуруҳ билан солиштирилганда, бор гуруҳда 8%га кам. Аналогик, лекин сезиларли силжишлар УТБХда кузатилади. Бунда охириги кўрсаткич назорат гуруҳга нисбатан РА Хеликобактер инвазияси йўқ гуруҳда 7%га ошган, РА Хеликобактер бор гуруҳда эса 13,4% га ошган.

Қондаги ферритин миқдори ҳам РА билан касалланган Хеликобактер инвазияси бор беморларда сезиларли ўзгаришларга учрайди. Охириги кўрсаткич миқдори назорат гуруҳидан 22,6%га, Хеликобактер инвазияси йўқ гуруҳдан 7%га ошган. Идентик ўзгаришлар трансфериннинг эрувчи рецепторида ва С-реактив оксида кузатилади (2-жадвал).

Хеликобактер мавжудлиги эритроцитларнинг сон ва сифат кўрсаткичларига манфий таъсир курсатади. Шунда периферик қондаги эритроцитлар миқдори сезиларли даражада камаяди. Эритроцитларнинг умумий миқдори (MCV) ва улардаги гемоглобин миқдори (MCH) янада

камаяди. Бундай ўзгаришларга эритроцит таркибидаги гемоглобин миқдори ҳам учрайди. Лекин бу ўзгаришлар статистик аҳамиятга эга эмас. (2-жадвал).

2-жадвал

Helicobacter pylori инвазияси мавжудлигига кўра анемияси бор РА беморлардаги феррокинетиклар кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назора т n=14	РА ли беморлар Нв<110 г/л	РА ли беморлар Нв<110 г/л
		Н.р.ассоцирланган.	Н.р. ассоцирланмаган.
RBC (1x10⁶/мл)	4,51±0,31	4,08+0,24	4,19+0,34
MCV (фл)	88,4±3,56	80,9+5,73	80,32+7,01
MCH (пг)	29,01±0,89	24,9+2,01	25,23+1,56
MCHC (пг)	33,18±6,78	31,80 +11,23	32,6+9,55
RDW (%)	11,9±0,51	15,6+0,43	14,67+0,73*
Эритроцитлар морфологияси	Меъёр	Ўртача гипохромия	Ўртача гипохромия
Зардобдаги темир (мкм/л)	24,7±2,01	20,2+1,47	21,86+1,83
Умумий темир боғлай олиш хусусияти (УТБХ) (мкм/мл)	66,91±5,05	75,9+4,86	71,56+ 4,78
Ферритин (нг/мл)	87,6±4,78	107,4+7,61	100,4 +1,56*
Эрувчан трансферрин рецептори (нг/мл)	1,89±0,12	4,63+0,21	3,98+0,31*
С-реактив оксил (мг/л)	5,01±0,44	8,81+1,04	6,18+0,45*

Эслатма: *- фарқнинг ҳақиқийлиги P<0,05

Шундай қилиб, РА билан касалланган беморларнинг меъда шиллик қаватида *Helicobacter pylori* нинг мавжудлиги темирнинг миқдори ва транспортига салбий таъсир қилади ва анемияни чуқурлаштиради, бу эса шубҳасиз бундай ўзгаришларга эътибор қаратиш ва уларни коррекциялаш йўллари топишни тақозо этади.

Меъдада *Helicobacter pylori* нинг мавжудлиги анемиянинг кечишини оғирлаштириши маълум бўлгач, Хеликобактер инфекция билан ассоцирланган РА беморларда темир препаратлари киритилиб ўтказилган комплекс терапия динамикасида феррокинетиклар кўрсаткичларини кузатиш биз учун аҳамиятлидир.

Бу изланишлар натижаси 3-жадвалда келтирилган.

Анемияси бор Хеликобактер инфекция билан ассоцирланган РА беморларда, феррокинетикларнинг дастлабки бузилган параметрлари ўтказилган даволаш динамикасида сезиларли ўзгаришларга учрайди.

Бунда, даволаш темир препаратлари билан ўтказилаётганига қарамай қондаги темир миқдори даволашнинг 1-ойи охирига келиб дастлабки кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада ўзгармайди. 2-ой охирига келиб эса бу кўрсаткич ҳаттоки пасаяди. Бу муддатда кузатувдаги охириги кўрсаткич контролдагидан 23% га паст бўлади. Бу эса Хеликобактер инфекция билан ассоцирланган РА беморларда темир препаратлари қўлланилса ҳам қондаги темир миқдорини нормаллаштира олмаслигини кўрсатади. Ўрганилаётган беморлар гуруҳида қонда темир миқдори пасайиши билан бир вақтда темирни ўзлаштириш қобилияти кўрсаткичининг кўтарилиши кузатилади. Бу ҳолат қондаги темир танқислигини тўлдиришга қаратилган компенсатор реакция ҳисобланади.

3-жадвал

Хеликобактер инфекцияси билан ассоцирланган РА беморларни комплекс даволаш динамикасида феррокинетиклар кўрсаткичлари.

Кўрсаткичлар	Назорат n=14	РАли беморлар (Hb<110 г/л)		
		Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	
			1 ой ўтгач	2 ой ўтгач
RBC (1×10^6 /мл)	4,51±0,31	4,08±0,24	3,68±0,26	3,88±0,22
MCV (фл)	88,4±3,56	80,9±5,73	78,65±6,51	78,98±5,49
MCH (пг)	29,01±0,89	24,9±2,01	25,12±2,01	25,83±1,63
MCHC (пг)	33,18±6,78	31,80±11,23	32,23±9,02	32,84±8,76
RDW (%)	11,9±0,51	15,6±0,43	15,24±0,73	14,08±0,78*
Эритроцитлар морфологияси	Норма	Ўртача гипохромия	Ўртача гипохромия	Ўртача гипохромия
Зардобдаги темир (мкм/л)	24,7±2,01	20,2±1,47	20,93±1,73	19,04±1,56
Умумий темир боғлай олиш хусусияти (УТБХ) (мкм/мл)	66,91±5,05	75,9±4,86	76,4±6,01	77,01±6,54
Ферритин (нг/мл)	87,6±4,78	107,4±7,61	109,3±8,01	110,6±7,61*
Эрувчан трансферрин рецептори (нг/мл)	1,89±0,12	4,63±0,21	4,24±0,32	4,09±0,24*
С-реактив оксил (мг/л)	5,01±0,44	8,81±1,04	5,54±0,46	5,13±0,51*

Эслатма: *- фарқнинг ҳақиқийлиги $P < 0,05$

Изланиш олиб борилаётган беморлар гуруҳида ўтказилган даволаш натижаси ўлароқ қондаги ферритин миқдорининг динамикада ошиб бориши кузатилди (3-жадвал). Бунда даволаш бошлаган дастлабки даврдан кейинги охириги 2 ойда ферритин миқдори кузатувдагига нисбатан 26,2%га баландроқ

бўлган. Ушбу кузатув муддатида ферритиннинг эрувчан рецептори кўрсаткичлари катта миқдорда ўзгаргани кузатилди. Бунда кузатув даврининг охирига келиб кўрсаткич контролга нисбатан 2,2 бараварга баланд бўлган. Бинобарин, биз аниқлаган қондаги темир транспорти кўрсаткичларидаги силжишлар анемиянинг кечишига Хеликобактер инвазиянинг салбий таъсирини яна бир бор тасдиқлади. Бу ҳолатда клиник-лаборатория кўрсаткичлари темир препаратлари билан даволашга қарамасдан нафақат яхшиланмади, балки ёмонлашди ҳам.

Ҳақиқатдан ҳам, анемияли РА Хеликобактер инфекцияси билан ассоцирланган беморларда темир препаратлари билан комплекс даволанганда салбий томонга қараб ўзгаришга учради. Бундай беморлар гуруҳидан 81,6% да даволашнинг 1-ойининг охирига келиб эритроцитлар сони дастлабки даврдагига нисбатан 10%га пасайди. Қондаги эритроцитлар ҳажмининг пасайиши даволашдан олдин ва даволашдан кейин ҳам ўзгармайди. Бундан ташқари, даволанишни бошлашдан олдин пайдо бўлган эритроцитларнинг кам миқдори даволашдан кейин ўзгармайди.

Кузатилаётган беморлар гуруҳида ўтказилган даволаш фонида эритроцитларнинг ўртача ҳажми, гемоглобин концентрацияси кўрсаткичлари ва эритроцитлар тақсимланиш эгрилиги (3-жадвал) ижобий динамикаси кузатилмади. Дарҳақиқат, кузатилаётган беморлар гуруҳи қон таҳлилларидаги эритроцитларнинг сифат-сон кўрсаткичлари ҳам ижобий динамиканинг йўқлигини тасдиқлайди.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар ва олинган натижаларни таҳлил қилиш анемиянинг ривожланишида РА мавжуд ҳолатларда *Helicobacter* инфекциясининг кучайтирувчи ролини тасдиқлайди. *Helicobacter* инфекцияси мавжуд беморларда РАнинг стандарт терапияси доирасида, бузилган феррокинетикини тузатиш учун темир препаратларидан фойдаланиш кутилган натижани бермайди. Бу эса бундай ҳолатларда комплекс терапия таркибига темир препаратлари билан бирга *Helicobacter pylori* инфекциясини бартараф этишга йўналтирилган препаратларни киритиш лозимлигини кўрсатади.

ХУЛОСА

«Ревматоид артритнинг анемик синдром билан кечиши ва даволашнинг ўзига хослиги» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ретроспектив таҳлил натижаларига кўра ревматоид артритга чалинган беморларда анемия 58,2% ҳолатларда учрайди. Анемия касалликнинг бўғим шаклига нисбатан бўғим-висцерал шаклида, шунингдек жараён юқори фаолликдаги ва бўғимларда функционал ўзгаришлари бор беморларда кўпроқ кузатилди.

2. Анемия синдроми билан кечувчи ревматоид артритли беморларда анемия синдроми бўлмаган беморларга нисбатан қон плазмасининг умумий

прооксидантлари, липидлар гидроперекиси ва малон диальдегиди миқдори сезиларли даражада ошиши кузатилди.

3. Хеликобактер инфекцияси асоцирланган анемия синдромли ревматоид артритга чалинган беморларда эркин радикалли оксидланиш жараёнлари хеликобактер инфекцияси бўлмаган беморларга нисбатан бирмунча яққолроқ намоён бўлиши аниқланди.

4. Анемия синдроми билан кечувчи ревматоид артритли беморларда эритропоэтин миқдори референс кўрсаткичлар чегарасида бўлиб, анемияга қарши даво қўлланилганда унинг миқдори сезиларли даражада камайиши кузатилди.

5. Анемия синдроми билан кечувчи ревматоид артритли беморларни даволашда Ферлатум препаратини қўлланилиши феррокинетика кўрсаткичлари бузилишларини ва сурункали интоксикация белгиларини бартараф этиш имкониятини яратди.

6. Хеликобактер инфекцияси мавжудлиги анемия синдроми билан кечувчи ревматоид артрит давосида қўлланилган Ферлатум препаратининг терапевтик самарасини пасайишига олиб келиши кузатилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЭШМУРЗАЕВА АИДА АБДИГАНИЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО
АРТРИТА С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.2.PhD /Tib198.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском, английский (резюме)) размещён на веб-сайте по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.

Научный руководитель: **Каримов Маъриф Шакирович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Алиахунова Мавжуда Юсуповна**
доктор медицинских наук, профессор

Махмудова Азиза Джумановна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация **Ташкентский медицинский педиатрический институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби-2. Тел/факс: (+998 71) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией доктора философии (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби-2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус «б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2018 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от «____» _____ 2018 г.)

А.Г. Гадаев

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

Б.Х. Шагазатова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.Л. Аляви

Председатель Научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Ревматоидный артрит (РА) несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, по сей день остаётся одним из самых распространённых и часто встречаемых аутоиммунных заболеваний, составляя 10 % от всех ревматологических заболеваний. РА является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой, при этом дебют заболевания чаще встречается у трудоспособных лиц. У около 50% больных трудоспособного возраста заболевание приводит к потере трудоспособности и инвалидизации в течение первых пяти лет¹. Наиболее частым гематологическим нарушением у больных РА является анемия, частота поражения до 30 - 70%, а в первый год заболевания составляет 25%.

По всему миру при диагностике и лечении больных РА уделяют внимание изучению следующих коморбидных состояний (анемия, поражение желудочно-кишечного тракта, дисфункция почек). Кроме того, проводится изучение влияния анемии на течение ревматоидного артрита, разработка патогенетических механизмов развития наиболее распространенных причин снижения уровня гемоглобина, изучение феррокинетических показателей и влияния противовоспалительных базисных лекарственных средств, препаратов железа на анемию в процессе лечения, а также изучение патогенетического влияния хеликобактерной инфекции на анемию, что отражает актуальность проблемы. Дефицит железа является негативным фактором, приводящим к нарушению процессов доставки кислорода через эритроциты, нарушениям тканевого дыхания, ферментативных реакций, и к сохранению иммунологической резистентности, что углубляет острые и хронические воспалительные процессы в суставах, негативно влияет на течение РА и результаты лечения. Ведутся исследовательские работы, направленные на изучение возникновения и лечения анемии у больных РА среди населения, на улучшение качества жизни больных.

В нашей Республике ведется целевая работа по реформированию системы здравоохранения, и в этой сфере достигнуты определенные результаты по оказанию качественных медицинских услуг населению, в частности, в ревматологии разработаны новые методы диагностики, лечения и профилактики суставных болезней. В Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы установлено «обеспечение снижения показателей заболеваемости среди населения и продления жизни»². Исходя из этого, наряду с подъемом уровня медицинского обслуживания населения на новую ступень, особое значение приобретает проведение научных исследований по изучению влияния анемии на развитие, течение РА и результаты лечения.

¹ Ватутин Н.Т. Смирнова А.С. Калинкина Н.В. Шевелек А.Н. «Анемия у больных ревматоидным артритом: особенности патогенеза, диагностики и лечения».

² Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных утвержденной Указом Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» и Постановлением «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 г. за № ПП-3071, а также в других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в различных странах мира, и успехи в лечении и диагностике ревматоидного артрита, оценка эффективности и безопасности антианемических средств в комплексном лечении больных РА с анемическим синдромом недостаточно изучены и противоречивы. Ряд исследователей указывают, что включение антианемических препаратов в комплекс лечения больных с воспалительными заболеваниями суставов, нецелесообразно, так как может приводить к активации свободнорадикального окисления за счёт ионизированного железа (Fe^{2+}) и аскорбиновой кислоты, часто имеющих в составе препаратов железа (Pincus.T. et al. 1990). Кроме того, известно, что препаратам ионизированного железа (Fe^{2+}) присущи ряд таких нежелательных эффектов, как тошнота, рвота, раздражение слизистой желудка и др. (Scholl.T.O. 2005), которые усиливают гастродуоденальные побочные эффекты НПВС. Назначение стимуляторов эритропоэтина у больных с суставными заболеваниями не оказывают должного эффекта. Изложенное обстоятельство диктует необходимость поиска новых подходов к коррекции анемического синдрома у больных РА, обладающих эффективностью при минимальном риске развития нежелательных побочных эффектов.

Как известно, одним из основных факторов, определяющих социальное бремя болезней, особенно хронических, является их распространенность в популяции. По данным ряда авторов распространенность РА в популяции достигает 1%, а экономические потери для общества сопоставимы с таковыми от ишемической болезни сердца (Балабанова Р.М., Кашеваров Р.Ю., Олюнин Ю.А. и др., 2006). По данным эпидемиологических исследований в промышленно развитых странах распространенность РА достигает 0,5-2% от общей численности населения (Насонов Е. Л., 2006, Emery P., Suarez-Almazor M., 2003), а ежегодная частота возникновения новых случаев достигает 0,02% (Насонов Е.Л., Насонова В.А., 2008). Распространенность РА среди взрослого населения различных климато-географических зон - в среднем 0,6-1,3%. Американские эксперты прогнозируют увеличение количества «диагностированных врачом артритов»

в своей стране к 2030 г. примерно на 40%, то есть число пораженных достигнет 67 млн. человек. Причем количество лиц с активностью, ограниченной вследствие «артритов», увеличится с 19 млн. человек до 25 млн. человек (Hootman J. M., Helmick C. G., 2006). Трудно переоценить колоссальный ущерб, наносимый этим заболеванием обществу за счет ранней инвалидизации пациентов. При естественном течении РА и даже на фоне стандартной терапии через 20 лет от начала болезни 60-90% пациентов теряют трудоспособность, а 1/3 становятся инвалидами (Altman R.D., 1990). Причем около 50% лиц с данным заболеванием становятся инвалидами в течение первых пяти лет, а 10% - в течение первых двух лет болезни (Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., 2008, Черных Т.М., 2011).

Заболевание ассоциируется с повышенной летальностью вследствие развития коморбидных состояний, преимущественно сердечно-сосудистой патологии, прогрессирующей на фоне хронического воспаления (Мошнина М.А., 2005, Смирнов А.В., 2005, Salliot C., van der Heijde D., 2009).

Кроме того, у больных ревматоидным артритом наблюдаются значительные изменения физических, психологических и социальных характеристик (Амирджанова В.Н., 2007, Alishiri G.H., Bayat N., Salimzadeh A и др, 2011, Walker J.G., Littlejohn G.O., 2007).

При РА основным местом синтеза как основных провоспалительных, так и некоторых противовоспалительных цитокинов является синовиальная ткань, одновременно их концентрация возрастает и в синовиальной жидкости. Главными их продуцентами являются макрофаги, фибробласты и Т-клетки (Firestein G., Panayiand G., Wollheim F, 2006). В связи с этим для оценки изменений, происходящих на ранних стадиях РА, а также в диагностических и прогностических целях измерение уровня цитокинов производится в синовиальной жидкости и периферической крови (Brennan F., McInnes I., 2008).

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы в Ташкентской медицинской академии прикладного гранта – АДСС 15.27.5. «Ревматоидный артрит. Разработка новых методов диагностики и лечения с учетом патогенетических механизмов поражения желудочно-кишечного тракта и кроветворной системы» (2015-2017 гг.).

Целью исследования: явилась разработка рекомендаций к лечению РА с учётом анемического синдрома, маркёров хронической интоксикации и хеликобактерной инвазии.

Задачи исследования:

провести анализ частоты встречаемости анемического синдрома у больных ревматоидным артритом, с учетом степени активности, клинического варианта течения и длительности анамнеза по данным ретроспективного и проспективного анализов;

оценить состояние феррокинетики у больных ревматоидным артритом с учётом наличия хеликобактерной инвазии;

оценить выраженность эндогенного воспаления и интоксикации при анемическом синдроме у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинического течения болезни;

оценить особенности системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы эритроцитов крови у больных ревматоидным артритом при анемическом синдроме;

разработать рекомендации, направленные на повышение эффективности комплексного лечения анемического синдрома у больных ревматоидным артритом, в зависимости от наличия хеликобактерной инвазии.

Объект исследования: 134 больных ревматоидным артритом, обратившиеся в ревматологическое отделение 3-й клиники Ташкентской медицинской академии, и 14 практически здоровых добровольцев.

Предмет исследования: сыворотка венозной крови, моча, рентгенологические изображения суставов рук больных ревматоидным артритом, результаты эндоскопических исследований желудка.

Методы исследований. Для решения поставленных задач использованы клинические, лабораторно - инструментальные, биохимические, морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования.

доказано изменение феррокинетических показателей и функционального состояния эритроцитов у больных ревматоидным артритом, протекающим с анемией;

раскрыты характеристики изменения феррокинетических показателей у больных ревматоидным артритом, ассоциированным и не ассоциированным с хеликобактер пилори;

доказан механизм влияния инфекции хеликобактер на железodefицитные показатели у больных ревматоидным артритом с анемическим синдромом;

выявлено повышение эффективности лечения препаратом ферлатум с учетом феррокинетических показателей при ревматоидном артрите с анемическим синдромом.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

по результатам исследования наличие анемии у больных ревматоидным артритом привело к повышению степени активности суставного синдрома;

доказана необходимость оценки феррокинетических нарушений при ревматоидном артрите и определения показателей обмена железа, индекса эритроцитов, количества сывороточного ферритина при возникновении анемии;

выявлена роль хеликобактерной инвазии в усилении анемии и углублении нарушений лабораторных показателей у больных ревматоидным артритом с анемией, ассоциированным хеликобактерной инфекцией;

доказана целесообразность включения наряду с ферропрепаратами также препаратов, направленных на эрадикацию хеликобактер пилори, в комплексную терапию у больных ревматоидным артритом с анемией и ассоциированным с хеликобактер пилори.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным применением; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами. Применение статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования создает основу для определения маркеров, поясняющих природу анемии - уровня ферритина в сыворотке крови, сывороточной способности усвоения железа (ОЖСС) и рецептора растворения трансферрина, для анализа течения заболевания. С помощью полученных результатов возможно выявление пациентов с железодефицитной анемией на фоне иммуновоспалительных заболеваний, что позволяет назначить дополнительную терапию препаратами железа для купирования анемического синдрома. Достоверный прирост уровня гемоглобина, как на фоне эффективной базисной противовоспалительной терапии у больных анемией хронических заболеваний, так и на фоне ферротерапии у пациентов с «истинным» дефицитом железа, позволяет считать обязательным использование стандартных феррокинетических показателей.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что определение частоты встречаемости и формы течения анемии у больных ревматоидным артритом, а также выяснение её значения в течении болезни позволяет своевременно определить индивидуальную тактику введения больных ревматоидным артритом, что способствует улучшению результатов лечения. Выявление вероятного риска развития нежелательных эффектов от применения препаратов железа у больных РА и определения значения этих последствий в реализации гастроуденальных побочных эффектов от НПВС способствует разработки подходов к профилактике этих осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по разработке рекомендаций по лечению ревматоидного артрита с учетом анемического синдрома, маркёров хронической интоксикации и хеликобактерной инвазии у больных РА:

утверждено методическое руководство «Клинические особенности течения анемии у больных ревматоидным артритом с учетом хеликобактерной инфекции» (Справка Министерства здравоохранения 4 апреля 2018 года № 8н-д/73). Данное методическое руководство позволяет определить значение феррокинетических нарушений и хеликобактерной

инвазии в усилении анемического синдрома у больных ревматоидным артритом с анемическим синдромом, ассоциированным с *H. Pylori*, и включить в комплексную терапию больных ревматоидным артритом с анемией, ассоциированным с хеликобактериозом, наряду с ферропрепаратами также препараты, направленные на эрадикацию *H. Pylori*; результаты исследований по совершенствованию лечения больных ревматоидным артритом с анемией, ассоциированным с хеликобактериозом, внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в клиническую практику в Республиканском специализированном научно-практическом центре терапии и медицинской реабилитации, Республиканском научно-практическом центре спортивной медицины. (Справка Министерства здравоохранения 6 апреля 2018 года № 8н-з/45). Внедренные результаты позволяют повысить эффективность лечения ревматоидного артрита, уменьшить влияние анемии на клинические проявления болезни и улучшить качество жизни больных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе, на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Публикации: по материалам исследования опубликована 20 печатная работа, из них 15 статей в журналах рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций, из них 12 статей опубликованы в республиканских изданиях, и 3 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации: Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Особенности развития анемии у больных ревматоидным артритом и современные аспекты лечения анемии и анемического синдрома у больных ревматоидным артритом»** дан развернутый аналитический обзор современных данных по этиопатогенезу и лечению ревматоидного артрита. Особое внимание уделено представлению самых последних европейских рекомендаций по лечению ревматоидного артрита. Подробно изложены вопросы развития анемического

синдрома у больных РА проанализированы преимущества и недостатки существующих методов коррекции анемии у больных ревматоидным артритом.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования больных ревматоидным артритом с анемическим синдромом**» дана общая характеристика клинического материала, описаны методы исследования. С целью изучения частоты и структуры поражения гастродуоденальной зоны и анемии у больных ревматоидным артритом на первом этапе исследования нами проведен ретроспективный анализ историй болезни 625 больных, пролеченных в ревматологическом отделении, за период с 2012 по 2014 год.

В проспективное исследование были включены 134 больных ревматоидным артритом, находившихся на стационарном лечении в отделении ревматологии 3- клиники Ташкентской медицинской академии за 2015-2016 годы. Среди обследованных больных преобладали женщины, которые составили 85,8% (115). Мужчин было всего 14,2%. Это еще раз указывает на преобладание среди больных, страдающих РА, лиц женского пола (Балабанова). (Рис. 1).

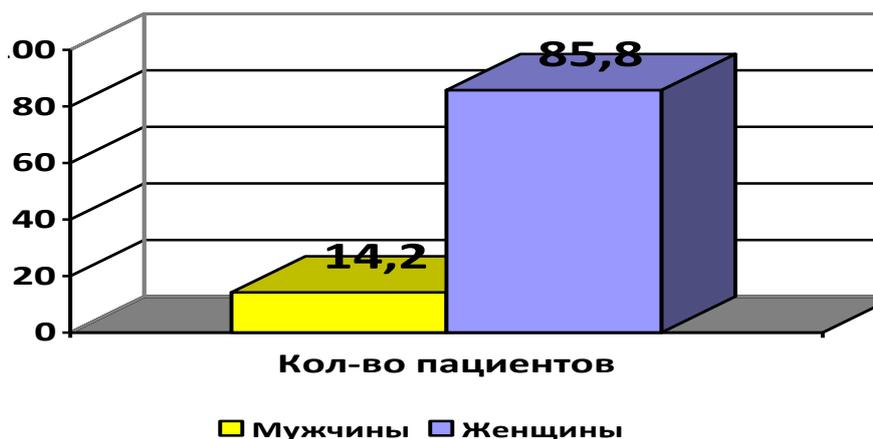


Рис.1. Половая характеристика обследованных больных.

Под наблюдением находились пациенты с длительностью заболевания от 1 до 30 лет. Диагноз РА устанавливался на основании критериев Американской ревматологической ассоциации с дополнением рабочей классификации и номенклатуры, предложенной НИИ Ревматологии АМН Российской Федерации (1991г). В качестве базового метода градации активности применялся индекс DAS28 (Disease Activiti Score) (Насонов Е. Л., 2006).

У 100% отмечалось медленно-прогрессирующее течение РА. У 16 (11,9%) из них выявлена минимальная активность процесса. Наибольшее количество больных имело II степень активности, которая встречалась у 92 (68,6%). III степень активности выявлена лишь у 26 (19,4%) больных. Как показывают рентгенологические исследования костно-суставной системы у

9 (6,7%) больных имеет место I R стадия болезни, у 41 (30,6%) - II R стадия, у- 56 (41,8%) III R стадия, у 28 (20,9%) больных- IV R стадия.

При оценке функциональной активности пораженных суставов выявлено, что функциональная недостаточность 0 степени у 7 (5,2%) больных, I степени у 34 (25,4%) больных, II степень - у 82 (61,6%), III степень - у 11 (8,2%) больных РА.

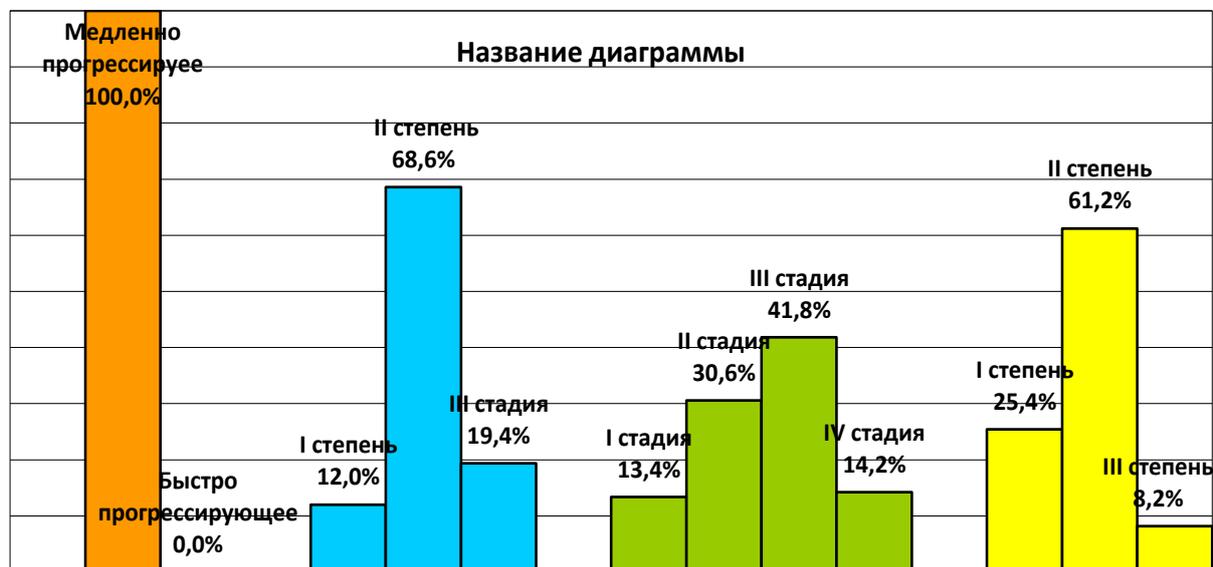


Рис.2. Клиническая характеристика обследованных больных РА

Все больные разделены на 3 группы. 1-ая группа больные РА без анемического синдрома (64), 2-ая группа больных РА с анемическим синдромом (38) и 3-ая группа больные РА с анемией ассоциированной с хеликобактерной инфекцией (32). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, клинической характеристике основного заболевания и степени выраженности анемии.

Все пациенты с РА получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) (плаквенил); для коррекции обострения нестероидные противовоспалительные средства (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК), иммуностимулирующие, общеукрепляющие и рассасывающие препараты.

Для коррекции ЖДА в комплексную традиционную терапию РА был включён препарат трехвалентного железа – Ферлатум (протеин-сукциниллат «Italfarma», Италия) в дозе 80 мг в сутки, в течении 60 дней.

Критериями включения были следующие: больные РА, у которых содержание гемоглобина было в пределах >80 и <109 г/л, цветовой показатель (ЦП) $<0,85$, сывороточное железо (СЖ) <12 ммоль/л.

В исследование не включались больные с сопутствующими заболеваниями органов пищеварения и селезенки, гемосидерозом. Исследование показателей крови, клинической эффективности и безопасности осуществлялось до начала лечения и через 30 и 60 дней от начала лечения.

Таким образом, клиническое разнообразие обследованных больных РА предопределяет многофакторность анализа изучаемых показателей, который позволяет реализовать поставленную научную цель.

Лабораторные исследования включали в себя: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, рентгенографию кистей, эндоскопическое исследование желудка, показатели феррокинетики, показатели ПОЛ и АОС.

Исследование гемограммы осуществлялось на анализаторе «Sysraex KX - 2 IN» с определением уровня НЬ, количества эритроцитов, эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC и RDW). Железо сыворотки определяли набором реактивов фирмы Ла Хема Био-Ла-Тест «Железо» (Чехия). Уровень сывороточного ферритина, растворимого рецептора трансферрина, фактора некроза опухоли и эритропоэтина определяли на автоматическом ИФА-анализаторе методом твердофазного иммуноферментного анализа, с использованием набора фирмы «БиоХимМак» (Россия). Хеликобактер пилори (HP) определяли ИФА. Цифровой материал статистически обрабатывали на персональном компьютере при помощи набора пакета EXEL для статистического анализа. Вычисляли среднее арифметические (M), средне-квадратичное отклонение (σ), относительные величины (частота, проценты), критерий Стьюдента (t) с вычислениям вероятности ошибки (P).

В третьей главе диссертации **«Клиническая характеристика состояния больных ревматоидным артритом с учетом состояния гастродуоденальной зоны желудка»** проведенный ретроспективный анализ историй болезни пациентов РА пролеченных в отделении ревматологии 3-клиники ТМА за период с 2012 по 2014 гг. показывает, что среди больных преобладают женщины- 567 (90,7%). Мужчины составили 58 (9,3%) пациентов, т.е. в соотношении 9,8:1,0, что не противоречит литературным данным. Среди больных РА анемия выявлена у 364 пациентов.

Учитывая, что сочетание анемии с РА, независимо от этиологии анемии, должно оказывать определенное влияние на клиническую характеристику основной патологии, нами в настоящем разделе была проанализирована возрастно-половая и клиническая характеристика больных РА с анемией.

В структуре больных РА в сочетании с анемией удельный вес мужчин почти в 2 раза меньше, чем таковых в группе больных без анемии. При этом в обеих сравниваемых группах преобладали пациенты женского пола.

Анализ возрастной категории больных РА в сочетании с анемией и без анемии не выявил существенных различий пациентов по возрастным категориям. Однако обращает на себя внимание наличие тенденции увеличения удельного веса больных возрастной категории до 30 лет в 1,6 раза в группе больных РА с анемией, по сравнению с таковыми без анемией. Следовательно, РА с анемией сравнительно меньше встречается среди пациентов мужского пола и сравнительно чаще среди пациентов до 30 лет.

Присоединение анемии заметно влияет на некоторые показатели клинической характеристики ревматоидного аотрита. При этом наблюдается увеличение удельного веса больных с суставно-висцеральной формой РА в

2 раза в группе больных РА с анемией. Отмечается заметный сдвиг степени активности в сторону более высокой активности. В группе больных РА с анемией удельный вес больных с III степенью активности увеличивается почти в 2 раза по сравнению с группой больных РА без анемии. Это происходит за счет уменьшения удельного веса больных с I и II степенями активности РА.

Аналогичная картина имеет место в отношении степени функциональной несостоятельности суставов. Здесь четко прослеживается увеличение удельного веса больных с более выраженными нарушениями в функции суставов.

При анализе длительности течения РА в зависимости от наличия анемии наблюдаются определенные отличия. При этом в группе больных РА с анемией удельный вес больных с длительностью заболевания до 1 года по сравнению с таковым в группе больных РА без анемии ниже в 6 раз. В то же время удельный вес больных с длительностью заболевания от 1 до 5 лет и от 5 до 10 лет, наоборот выше на 38,0% и на 34,0% соответственно.

Следовательно, присоединение анемии оказывает существенное влияние на показатели клинической характеристики РА. Это характеризуется в сравнительном увеличении частоты встречаемости суставно-висцеральной формы РА, более выраженной активности патологического процесса и нарушений функции суставов, а также в увеличении удельного веса больных с длительностью патологии от 1 до 10 лет.

Характерными для нынешнего РА являются высокая частота встречаемости анемии и поражения гастродуоденальной зоны (ГДЗ). Это обстоятельство указывает на необходимость анализа особенностей РА с поражением ГДЗ и с анемией.

Изучение распределения больных по возрастным категориям показывает, что наличие поражения ГДЗ у больных РА с анемией практически не встречается в возрасте до 20 лет, а в возрасте от 31 до 40 лет и свыше 70 лет встречается в 2 раза и в 3 раза чаще, соответственно, чем у таковых больных без поражения ГДЗ. Наличие поражения ГДЗ у больных РА с анемией заметно влияет на клиническую картину заболевания. При этом РА с анемией и поражением ГДЗ в 1,5 раза чаще, чем у больных РА с анемией без поражения ГДЗ, представлен суставно-висцеральной формой и в 1,4 раза чаще – III степенью активности процесса.

Прослеживаются определенные различия в группах больных РА с анемией с поражением и без поражения ГДЗ по длительности течения. Так в группе больных РА с анемией и поражением ГДЗ, удельный вес больных с длительностью течения РА от 1 до 10 лет на 23% ниже, чем таковых в группе больных РА с анемией без поражения ГДЗ. В группе больных РА с анемией и поражением ГДЗ, удельный вес больных с длительностью течения РА более 15 лет, наоборот выше на 50%, чем таковых в группе больных РА с анемией без поражения ГДЗ. (Таблица 1).

Длительность и клинические формы течения РА с анемией и наличием поражения ГДЗ за период от 2012 года по 2014 год (по данным ретроспективного исследования).

№	Показатели	Больные РА с анемией	
		без поражений ГДЗ	с поражений ГДЗ
1	Длительность течения РА:		
	До 1 года	2 (0,9%)	2 (1,2%)
	От 1 до 5 лет	86 (42,7%)	52 (31,9%)
	От 5 до 10 лет	58 (28,8%)	42 (25,8%)
	От 10 до 15 лет	19 (9,5%)	20 (12,3%)
	Более 15 лет	36 (17,9%)	47 (28,8%)
2	Течение болезни:		
	Быстро прогрессирующий	0 (0%)	2 (1,2%)
	Медленно прогрессирующ.	100 (100 %)	161 (98,8%)

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ частоты встречаемости РА и его сочетания с анемией и поражением ГДЗ и без поражения ГДЗ, а также их возрастно-половая и клиническая характеристика свидетельствует о наличие своеобразной особенности данной патологии, как в параметрах клинической характеристики, так и возрастно-половой структуре.

В четвертой главе диссертации «**Сравнительная характеристика феррокинаетики у больных ревматоидным артритом в динамике проводимого лечения**». Поражение слизистой оболочки ЖКТ обусловлено развитием ревматоидного васкулита, который способствует развитию эндотелиальной дисфункции (Дронолвой О.Б., Кирилова В.А., Гильмутдинова Ф.Г., 2001, Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., 2004).

Таким образом, на наш взгляд, хеликобактерная инфекция у больных РА, с сочетанным анемическим синдромом, влияет селективно на проницаемость кишечного эпителия и способствует проникновению эндотоксинов и антигенов из желудочно-кишечного тракта в кровяное русло, что приводит не только к аутоагрессии, но и к системному воспалительному синдрому. Установленная четкая корреляционная зависимость между степенью выраженности хеликобактерного воспаления и эндотелиальной дисфункции, что позволяет рассматривать последнюю как один из патогенетических факторов генеза системного воспаления.

К настоящему времени накоплено довольно большое количество научно-обоснованных данных, свидетельствующих о том, что инфекция *H.pylori* оказывает внежелудочные проявления, проявляющиеся активацией системы цитокинов, последующей влиянием её на систему антиоксидантной защиты (Герцог О.А., Коненкаво Л.П. и др., 2004 Фадеенко Г.Д., 2004, Циммерман Я.С., 2006). Между тем, пути активации системы ПОЛ при РА, ассоциированным с *H.pylori* инфекцией, и роль этого универсального

механизма повреждения клеточных мембран в формировании анемического синдрома неясны, что и явилось следующей задачей нашего исследования.

Из результатов работы следует, что позитивная реакция *H.pylori* у обследуемых пациентов активизирует процесс ПОЛ не только в плазме крови но и эритроцитах. О чем свидетельствует достоверное повышение в крови общей прооксидантной активности в среднем в 1,9 раз ($p < 0,05$), и уровня гидроперекиси липидов в 1,3 раза ($p < 0,05$). При оценке активности антиоксидантных ферментов эритроцитов крови у больных РА анемическим синдромом ассоциированным с *H.pylori* выявлено существенное снижение АОС по данным содержания СОД и каталазы в эритроцитах по сравнению с группой больных РА с анемическим синдромом без инфекции. В наших исследованиях отмечен рост в мембранах малонового диальдегида, уровень которого у больных РА с анемическим синдромом ассоциированным с *H. pylori* превысил показатели группы сравнения на 62% ($P < 0,05$). Схожая динамика отмечена и в отношении диеновых конъюгатов, уровень которых превысил показатели группы сравнения в 1,6 раза ($P < 0,05$) и составил $0,76 \pm 0,04$ мкмоль/л против $0,48 \pm 0,03$ мкмоль/л. Таким образом, у больных РА с анемическим синдромом ассоциированным с *H.pylori* выявлена активация процессов свободнорадикального окисления в крови и эритроците по показателям содержания промежуточных и конечных продуктов ПОЛ и по повышению процента спонтанного гемолиза эритроцитов на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов эритроцита крови. Выявленные нами изменения свидетельствуют о роли *H.pylori* в патогенезе анемического синдрома у больных РА.

Это обстоятельство послужило основанием для изучения показателей феррокинетики у больных РА с наличием анемии с учетом обсемененности желудка Хеликобактер пилори. Результаты этих исследований представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, у больных РА с наличием анемии показатели транспорта и усвоения железа претерпевают определенные изменения в зависимости от наличия в желудке Хеликобактер пилори. При этом содержание железа в крови в обеих группах больных ниже, чем в контрольной группе, однако в группе больных с наличием данного возбудителя становится ниже на 8% по сравнению с группой больных без хеликобактерной инвазии. Аналогичные, но более выраженные сдвиги наблюдается в отношении значения ОЖСС. При этом значение последнего, в группе больных РА без Хеликобактер пилори становится выше на 7%, в группе больных РА с Хеликобактер пилори – на 13,4% по сравнению с контролем, соответственно.

Выраженные сдвиги претерпевает и уровень ферритина крови у больных РА в условиях наличия Хеликобактер пилори. Значения последнего становится выше, чем в контроле на 22,6%, а по сравнению с группой больных РА без Хеликобактер пилори на 7%, соответственно. Идентичные сдвиги имеют место в отношении растворимого рецептора трансферина и С-реактивного белка (табл.2).

Наличие хеликобактериоза отрицательно сказывается и на качественно-количественной характеристике эритроцитов крови. При этом дефицит эритроцитов в периферической крови становится более выраженным. Средний объем эритроцитов (MCV) и объем в нем гемоглобина (MCH) становится еще меньше. Подобное сдвиги претерпевает и концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC). Однако эти различия не носят статистически значимый характер (табл.2).

Следовательно, наличие у больных РА в слизистой желудка Хеликобактер пилори оказывает отрицательное влияние на содержание железа и его транспорт и усугубляет анемию, что, несомненно, указывает на необходимость учета этих сдвигов и поиска путей их коррекции.

Таблица 2

Показатели феррокинетики у больных ревматоидным артритом с анемией в зависимости от наличия хеликобактерной инвазии.

Показатели	Контроль n=14	Больные РА Hb<110 г/л	Больные РА Hb<110 г/л
		Н.р.ассоциир.	Н.р. не ассоциир.
RBC (1×10^6 /мл)	4,51±0,31	4,08+0,24	4,19+0,34
MCV (фл)	88,4±3,56	80,9+5,73	80,32+7,01
MCH (пг)	29,01±0,89	24,9+2,01	25,23+1,56
MCHC (пг)	33,18±6,78	31,80 +11,23	32,6+9,55
RDW (%)	11,9±0,51	15,6+0,43	14,67+0,73*
Морфология эритроцитов	норма	Умер. Гипохромия	Умер. Гипохромия
Железо сыворотки (мкм/л)	24,7±2,01	20,2+1,47	21,86+1,83
Общая железосвязывающая способность (ОЖСС) (мкм/мл)	66,91±5,05	75,9+4,86	71,56+ 4,78
Ферритин (нг/мл)	87,6±4,78	107,4+7,61	100,4 +1,56*
Растворимый рецептор трансферрина (нг/мл)	1,89±0,12	4,63+0,21	3,98+0,31*
С-реактивный белок (мг/л)	5,01±0,44	8,81+1,04	6,18+0,45*

Примечание: *- достоверность различии P<0,05

Поскольку наличие хеликобактериоза в желудке оказывает усугубляющее действие на течение анемии у больных РА, для нас представляло определенный интерес изучение показателей феррокинетики у больных РА, ассоциированного с Хеликобактерной инфекцией в динамике комплексного лечения с включением препарата железа.

Результаты этих исследований представлены в таблице 3.

У больных РА с анемией, ассоциированной с Хеликобактерной инфекцией, исходно нарушенные параметры феррокинетики в динамике проводимого лечения претерпевают заметные сдвиги.

При этом уровень железа в крови, несмотря, на проводимую терапию с применением препарата железа к концу первого месяца лечения существенно не изменяется по сравнению с исходным его значением. К концу второго месяца данный показатель даже начинает уменьшаться. В данном сроке наблюдения значения последнего становится ниже по сравнению с контролем на 23%. Следовательно, в условиях наличия хеликобактерной инвазии у больных РА, даже применение препаратов железа не приводит к нормализации уровня железа в крови. Наряду с уменьшением содержания железа в крови у больных исследуемой группы наблюдается тенденция к повышению показателя ОЖСС. Видимо это является проявлением компенсаторной реакции, направленной на восполнение дефицита железа в крови.

Таблица 3

Показатели феррокинетики у больных ревматоидным артритом, ассоциированным с Хеликобактерной инфекцией, в динамике комплексного лечения.

Показатели	Контроль n=14	Больные РА (Hв<110 г/л)		
		До лечения	После лечения	
			ч-з 1 мес.	ч-з 2 мес.
RBC (1×10^6 /мл)	4,51±0,31	4,08±0,24	3,68±0,26	3,88±0,22
MCV (фл)	88,4±3,56	80,9±5,73	78,65±6,51	78,98±5,49
MCH (пг)	29,01±0,89	24,9±2,01	25,12±2,01	25,83±1,63
MCHC (пг)	33,18±6,78	31,80±11,23	32,23±9,02	32,84±8,76*
RDW (%)	11,9±0,51	15,6±0,43	15,24±0,73	14,08±0,78
Морфология эритроцитов	Норма	Умерен. Гипохромия	Умерен. гипохромия	Умерен. гипохромия
Железо сыворотки (мкм/л)	24,7±2,01	20,2±1,47	20,93±1,73	19,04±1,56
Общая железосвязывающая способность (ОЖСС) (мкм/мл)	66,91±5,05	75,9±4,86	76,4±6,01	77,01±6,54
Ферритин (нг/мл)	87,6±4,78	107,4±7,61	109,3±8,01	110,6±7,61*
Растворимый рецептор трансферрина (нг/мл)	1,89±0,12	4,63±0,21	4,24±0,32	4,09±0,24*
С-реактивный белок (мг/л)	5,01±0,44	8,81±1,04	5,54±0,46	5,13±0,51*

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$

У больных изучаемой группы в динамике проводимого лечения происходит тенденция дальнейшего увеличения уровня ферритина в крови (табл.3). При этом уровень последнего через 2 месяца от начала терапии становится выше по сравнению с контролем на 26,2%. Значения растворимого рецептора трансферрина в данном сроке наблюдения изменяются в большей степени. Так, значение последнего к концу срока наблюдения становятся выше в 2,2 раза по сравнению с контролем. Следовательно, выявленные нами сдвиги в показателях транспорта железа в крови еще раз подтверждают отрицательное влияние Хеликобактерной инфекции на течение анемии, клинико-лабораторные проявления которой, несмотря, на лечение, препаратами железа не только не улучшается, но даже ухудшаются.

Действительно, на фоне комплексного лечения с включением препарата железа у больных РА с анемией, ассоциированной с Хеликобактерной инфекцией, прослеживаются отрицательные сдвиги. К концу 1 месяца лечения содержание эритроцитов снижается по сравнению с исходным на 10%, что составляет 81,6% содержания такового в контрольной группе. Более того низкий объем эритроцитов крови, имеющий место до начала лечения остаётся неизменным и после лечения.

У больных исследуемой группы на фоне проводимого лечения отсутствует положительная динамика и в отношении значений среднего объема и концентрации гемоглобина в эритроцитах и ширины кривой распределения эритроцитов (табл.3). Следовательно, результаты анализа качественно-количественной характеристики эритроцитов крови исследуемой группы больных также свидетельствуют об отсутствии положительной динамики.

Таким образом, проведенные исследования и анализ полученных результатов свидетельствует об отягощающей роли Хеликобактерной инфекции в условиях РА в прогрессировании анемии. Применение для коррекции нарушенной феррокинетики препаратов железа в рамках стандартной терапии РА у больных с наличием Хеликобактерной инфекции не даёт ожидаемого результата. Это указывает на необходимость включения в комплексную терапию изучаемого состояния наряду с препаратами железа лекарственные средства, направленные на эрадикацию Хеликобактерной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Особенности течения и лечения ревматоидного артрита с анемическим синдромом» могут быть сделаны следующие выводы:

1. По данным ретроспективного анализа анемия у больных РА встречается в 58,2% случаев. Анемия чаще встречается среди больных с суставно-висцеральной формой по сравнению с суставной формой

патологии, а также среди больных с высокими степенями активности процесса и функциональными нарушениями в суставах.

2. Анемический синдром у больных ревматоидным артритом способствует более выраженному повышению общей прооксидантной плазмы крови, гидроперекиси липидов и конечного продукта ПОЛ-МДА по сравнению с больными ревматоидным артритом без анемического синдрома.

3. У больных ревматоидным артритом с анемическим синдромом, ассоциированным с хеликобактерной инвазией, выявлена более выраженная активация процессов свободнорадикального окисления по сравнению с хеликобактерно-негативным РА.

4. Концентрация эритропоэтина у большей части больных РА на фоне анемического синдрома находится в пределах референсных значений, и достоверно уменьшается при применении антианемической терапии.

5. Включение в комплексную терапию больных ревматоидным артритом с анемическим синдромом препарата Ферлатум способствует восстановлению нарушенных параметров феррокинетики и хронической интоксикации.

6. Наличие хеликобактерной инвазии у больных ревматоидным артритом с анемическим синдромом снижает антианемический эффект препарата Ферлатум, включенного в комплексную терапию данной патологии.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC
DEGREES DSc.27.06.2017.Tib.30.02 AT THE TASHKENT
MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ESHMURZAEVA AIDA ABDIGANIEVNA

**SPECIFICS COURSE OF DISEASE AND TREATMENT OF
RHEUMATOID ARTHRITIS WITH ANEMIC SYNDROME**

14.00.05 - Internal Diseases

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

TASHKENT – 2018

The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.1.PhD/Tib27.

Doctoral dissertation was carried out in Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian) is placed on the web page of Scientific council (www.tma.uz) and on information-education portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific leader: **Karimov Maruf Shakirovich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Aliakhunova Mavjuda Yusupovna**
Doctor of medical sciences, professor

Mahmudova Aziza Djumanovna
Doctor of medical sciences, Professor

Leading organization: **Tashkent pediatric medical institute**

Defense will take place «__» _____ 2018 at ____ at the meeting of Scientific Council 27.06. 2017.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy at address: (Address: 100109, Tashkent, Faraby, 2. Tel./Fax: (99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Doctoral (PhD) dissertation is registered in Informational-resource centre of Tashkent medical academy, registration number № _____, The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: (Address: 100109, Tashkent, Faraby, 2. Tel./Fax: (99871)150 -78-14).

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2018 year.
(mailing report № _____ on «__» _____ 2018 year).

A. G. Gadaev

Chairman of the Scientific council
awarding of scientific degrees, Doctor of
medical sciences, professor

B. H. Shagzatova

Secretary of the Scientific council
awarding scientific degrees, Doctor of
medical sciences, professor

A. L. Alyavi

Chairman of the Scientific seminar under
the one-time Scientific council awarding
scientific degrees, Doctor of medical
sciences, professor, academician of AS
RUZ

INTRODUCTION(abstract of PhD thesis)

The urgency and relevance of the topic of the dissertation work. Rheumatoid arthritis (RA,) despite the advances in diagnosis and treatment, is still one of the most common and frequently occurring autoimmune diseases leading to early disability (Balabanova RM, 2014; Hodkinson B., 2014, Denisov L.N. 2006. Marufkhanov.H.M. 2007). In recent years, approaches to the use of basic therapy have been improved.

For modern RA, it is characterized by a decrease in the proportion of newly diagnosed patients due to the growth of the category of patients with prolonged anamnesis [Mavlyanov I.R. 2008].It is known that with the prolonged in the duration of the anamnesis of RA, not only the destructive changes in the osteoarticular system are exacerbated,but also extraarticular signs, comorbid conditions and various complications appear [Suponitskaya.E.V. 2004]. In patients with rheumatoid arthritis, the following comorbid conditions often may be determined(anemia, nutritional disorders, gastrointestinal lesions, renal dysfunction, infections) (Al-Bishri J., 2013).

The aim of the study: Develop recommendations for the treatment of RA with an anemic syndrome, markers of chronic intoxication, and Helicobacter pylori invasion.

The tasks of the research:

to analyze the frequency of occurrence of anemic syndrome in patients with RA patients, taking into account the degree of activity, the clinical variant of the course and the duration of the anamnesis according to the data of retrospective and prospective analyzes.

to evaluate the state of ferrokinetics in RA patients with the presence of Helicobacter pylori invasion.

to evaluate the severity of endogenous inflammation and intoxication in anemic syndrome in RA patients, depending on the clinical course of the disease.

to evaluate the features of the lipid peroxidation system and the antioxidant system of blood erythrocytes in patients with rheumatoid arthritis in anemic syndrome

to develop recommendations aimed at increasing the effectiveness of complex treatment of anemic syndrome in patients with rheumatoid arthritis, depending on the presence of Helicobacter pylori invasion.

The object of the research work were 134 patients with rheumatoid arthritis, referring to the rheumatology department of the 3rd clinic Tashkent Medical Academy and 14 practically healthy volunteers.

The scientific novelty of the research work is the followings: The change in the ferrokinetic parameters and functional state of erythrocytes in patients with rheumatoid arthritis occurring with anemia is proved;

-characteristics of the change in the ferrokinetic parameters in patients with rheumatoid arthritis, associated and not associated with Helicobacter pylori;

-mechanism of influence of Helicobacter infection on iron deficiency in patients with rheumatoid arthritis with anemic syndrome is proved;

-an increase in the effectiveness of treatment with the drug ferlumum, taking into account ferrokinetic parameters in rheumatoid arthritis with anemic syndrome, was revealed.

Introduction of research results. On the basis of the obtained scientific results on the development of recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis with regard to anemic syndrome, markers of chronic intoxication and Helicobacter pylori invasion in RA patients:

approved the methodical guidelines «Clinical features of the course of anemia in patients with rheumatoid arthritis with regard to Helicobacter pylori infection» (Certificate of the Ministry of Health of April 4, 2018 № 8nd/73). This methodological guidance allows to determine the significance of ferrokinetic disorders and Helicobacter pylori invasion in strengthening anemic syndrome in patients with rheumatoid arthritis with anemic syndrome associated with H. pylori and include in the complex therapy of patients with rheumatoid arthritis with anemia associated with helicobacteriosis, along with ferro-preparations, aimed at the eradication of H. Pylori;

the results of studies on improving the treatment of patients with rheumatoid arthritis with anemia associated with Helicobacteriosis have been introduced into practical public health, in particular, into clinical practice at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, the Republican Scientific and Practical Center for Sports Medicine. (Ministry of Health Reference № 8n-3 /45 6 of April 6, 2018). The introduced results allow to increase the effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis, reduce the effect of anemia on the clinical manifestations of the disease and improve the quality of life of patients.

Structure and volume of the dissertation: The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, a list of used literature and appendixes. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Каримов М. Ш., Эшмурзаева А.А., Тухтаева Н.Х. Частота встречаемости этиологическая структура и характеристика фармакотерапии анемии при ревматоидном артрите заболеваний аутоиммунного генеза (по данным ретроспективного исследования) // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2010. № 5. – С. 18-21(14.00.00; 15)

2. Эшмурзаева А.А., Каримов М.Ш., Сибиркина М.В. Сравнительное изучение эффективности и безопасности препаратов двух и трехвалентного железа в комплексном лечении больных ревматоидным артритом // Терапевтический Вестник Узбекистана. – Ташкент, 2012. - №4. С. 85-88. (14.00.00; 7)

3. Эшмурзаева А.А., Каримов М.Ш. Сибиркина М.В. Роль гепсидина в патогенезе анемии у больных ревматоидным артритом // Журнал Вестник Ташкентской Медицинской Академии 2015. - №3. – С. 153-155. (14.00.00; 13)

4. Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А. Роль *H.pylori* в формировании эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите // Журнал Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент, 2015. - №4.– С 156-157 (14.00.00; 13)

5. Aida Eshmurzaeva, Marif Karimov, Iskandar Mavlyanov, Marina Sibirkina, Nigora Tukhtaeva, Bekhzod Abdullaev. The Incidence of Anemia in Patients with Rheumatoid Arthritis // British journal of Medicine&Medical Research. 2016. 13(11): pp 1-7, (14.00.00; 5)

6. Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А. Эндогенные патологические факторы как причина системной воспалительной реакции при ревматоидным артритом // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2016.-№ 2-3. – С.103-106. (14.00.00; 7)

7. Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А. Значение свободнорадикальных процессов у больных ревматоидным артритом ассоциированным с *H.pylori*-инфекцией // Журнал Вестник Ташкентской Медицинской Академии Специальный выпуск. – Ташкент, 2016. ноябрь С.100-102 (14.00.00; 13)

8. Эшмурзаева А.А., Каримов М.Ш. Анемический синдром и роль микробной инфекции в патогенезе ревматоидного артрита // Журнал Вестник Ташкентской Медицинской Академии Специальный выпуск. – Ташкент, 2016. С. 64-66 (14.00.00; 13)

9. Эшмурзаева А.А., Каримов М.Ш. Сибиркина М.В. «Влияние анамического синдрома и поражения гастродуоденальной зоны на клинические характеристики больных ревматоидным артритом (по данным ретроспективнога исследования) // Журнал Вестник Ташкентской Медицинской Академии 2016. - №4. – С. 56-59. (14.00.00; 13)

10. Эшмурзаева А.А., Сибиркина М.В. Анемия у больных ревматоидным

артритом: частота встречаемости возрастно-половые и клинические особенности (по данным ретроспективного исследования) // Журнал Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент, 2017. №1.– С 135-137 (14.00.00; 13)

II бўлим (II часть; II part)

11. Aida Eshmurzaeva, Abduqofir Khodjimetrov, Bekhzod Abdullaev The value of endothelial dysfunction in the genesis of development Rheumatoid Arthritis // International Journal of Information Research and Review, India. 2016. May Vol. 03, Issue, 05, pp. 2334-2342.

12. Aida Eshmurzaeva, Ma'rif Karimov, Iskandar Mavlyanov, Abduq'ofir Khadzhimetrov, Mariya Sibirskina, Bekhzod Abdullaev Endogenous pathological factors as the reason of system inflammatory reaction during Rheumatoid arthritis // World journal of pharmaceutical and medical research wjpmr, 2016, 2(5), pp 156-159.

13. Эшмурзаева А.А. Влияние ожирения на течение и активность раннего ревматоидного артрита // Метаболический синдром: инсулинорезистентность и другие категории дисметаболизма. Сборник тезисов ТашПМИ. –Ташкент, 2015.–С. 56.

14. Эшмурзаева А.А., Сибиркина М.В. Эффективность препаратов двух и трёхвалентного железа в комплексной лечении больных ревматоидным артритом // «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» Илмий амалий анжумани тезислар туплами. Ташкент, 2015.- С. 252.

15. Эшмурзаева А.А., Сибиркина М.В. Состояние микрофлоры желудка и кишечника у лиц страдающих ревматическими болезнями на фоне приёма НПВС // «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» Илмий амалий анжумани тезислар туплами. Ташкент, 2015. - С. 25.

16. Эшмурзаева А.А., Каримов М.Ш. Безопасность препаратов железа в комплексном лечении больных ревматоидным артритом // Ибн-Сино мероси ва замонавий тиббиёт тарақиёти Илмий амалий семинар. Термез, 2015. - С. 45-49.

17. Эшмурзаева А.А., Каримов М.Ш. Характеристика параметров иммунновоспалительного каскада у больных ревматоидным артритом с анемией // I съезд ревматологов Узбекистана Ташкент, 2016. 19-20 май. – С. 201.

18. Эшмурзаева А.А., Каримов М.Ш. Эндогенные патологические факторы как системная воспалительная реакция при ревматоидном артрите // «Аутоиммунные ревматические заболевания – ранняя диагностика и пути эффективной терапии» материалы конференции. Ташкент, 2016. - С.147.

19. Eshmurzaeva A.A., Karimov M.Sh. Characteristics of the parameters of the immunoinflammatory cascade in patients with rheumatoid arthritis with anemia // International Conference «Science and practice: a new level of integration in the modern world». Conference Proceedings. Berlin, 2018. – P. 19

20. Eshmurzaeva A.A., Karimov M.Sh. Anemia syndrome and the role of microbial infection in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // International Conference «Science and practice: a new level of integration in the modern world». Conference Proceedings. London, 2018. – P. 110-111

Автореферат «Вестник Ташкентской Медицинской Академии» журналі
таҳририяида таҳрирдан ўтказиди (28.04.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 1.05.2018 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 2,7. Адади: 100. Буюртма: № 148.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.