

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТУХТАЕВА НИГОРА ХАСАНОВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТДА ОШҚОЗОН МИКРОБИОЦЕНОЗИ
БУЗИЛИШINI ИНОБАТГА ОЛГАН ХОЛДА ДАВОЛАШ
САМАРАДОРЛИГИ ВА КАСАЛЛИК КЕЧИШINI ЎЗИГА ХОСЛИГИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА 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)

Тухтаева Нигора Хасанова

Ревматоид артритда ошқозон микробиоценози бузилишини инобатга олган холда даволаш самарадорлиги ва касаллик кечишини ўзига хослиги 3

Тухтаева Нигора Хасанова

Особенности течения и эффективность лечения больных ревматоидным артритом в зависимости от нарушения микробиоценоза желудка 23

Тухтаева Нигора Хасанова

Features of the course and effectiveness of treatment of patients rheumatoid arthritis depending on the disorder microbiocenosis of the stomach 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 48

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТУХТАЕВА НИГОРА ХАСАНОВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТДА ОШҚОЗОН МИКРОБИОЦЕНОЗИ
БУЗИЛИШINI ИНОБАТГА ОЛГАН ХОЛДА ДАВОЛАШ
САМАРАДОРЛИГИ ВА КАСАЛЛИК КЕЧИШINI ЎЗИГА ХОСЛИГИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ - 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.PhD/Tib197 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 Маъруф Шакирович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Ҳамраев Аброр Асрорович, тиббиёт фанлари доктори, профессор Алиахунова Мавжуда Юсуповна, 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 кенгашининг 2018 йил “_____” _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 71) 1507825, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент, 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

Д.К. Наджмутдинова

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 зарурияти. Дунё миқёсида бугунги кунда ревматоид артрит (РА) касаллиги турли ёшдаги аҳоли орасида учраши, клиник жиҳатдан оғир кечиши ва беморлар ҳаёт сифатини пасайишига олиб келиши жиҳатидан тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бирига айланиб келмоқда. РА касаллиги сурункали кечиб, ички аъзолар шикастланишига олиб келиши, беморларнинг меҳнат қобилиятини пасайишига ва эрта ногиронликка олиб келиши билан, беморлар ҳаёт сифатини ёмонлашувига таъсир қилувчи кўп омилли касаллик ҳисобланади. Ривожланган мамлакатларда аҳоли ўртасида РА билан касалланиш даражаси 0,5-2% ташкил қилади ва бу кўрсаткич йил сайин кўпаймоқда. РА аёлларда эркакларга нисбатан 2-3 маротаба кўп учраши, самарали даволанмаган аёллар умр кўриши 3 йилга, эркакларда эса 7 йилга қисқариши аниқланган. РАда ички аъзолар шикастланишлари орасида меъда ичак йўли патологиясини учраши 13%-60% ни ташкил қилади¹.

Жаҳон миқёсида ревматологик касалликлар авж олиши сабабли касалликка таъсир этувчи омилларни аниқлаш бўйича тадқиқотларни олиб боришга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада патологик жараёнга самарали таъсир қилиш йўллари ва адекват даволаш усулларнинг рационал асосларини ишлаб чиқиш, РА коморбид ҳолатлар билан кечганда касалликнинг турли асоратларни аниқлаш, ошқозоннинг табиий мукоз микрофлорасининг патоген бўлиб қолиши ва меъда ичак йўлида дисбиоз ривожланиши йуналишидаги тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этмоқда, бу ўз навбатида касалликни авж олишида иштирокини аниқлаш, даволашда ялиғланишга қарши ностероид дори воситалар (ЯҚНДВ) ва глюкокортикостероид (ГКС) дори воситаларини кенг қўллаш, меъда ичак йўлида дисбиоз келиб чиқиши *H.Pylori* инфекцияси билан боғлиқлигини асослаш, гастродуоденал соҳанинг (ГДС) шикастланишини аниқлаш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга йўналтирилган тадбирларни такомиллаштириш ҳозирги кунда мазкур муаммога қаратилган илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Республикамизда соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш бўйича мақсадли амалий тадбирлар амалга оширилмоқда. Касалликларни самарали даволаш, жумладан ревматологияда бўғим касалликларини ташхислаш, даволаш ва олдини олиш бўйича турли изланишлар ташкил этилди. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида² «аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини таъминлаш» вазифаси белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш

¹ Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.

² Ўзбекистон Республикаси ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича 2017-2021 йиллардаги Ҳаракатлар стратегияси

даражасини янги босқичга кўтариш билан бир қаторда РА ривожланишида ошқозон микробиоценози ўзгаришларининг таъсирини камайтириш ва самарали даволаш бўйича чуқур илмий тадқиқотлар олиб бориш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПҚ-4947-сон Қарори 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 чора-тадбирлари 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 боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг турли мамлакатларида ўтказилган кўп сонли тадқиқотлар ва чоп этилган адабиётларидан маълумки, соғлом одамларнинг ошқозони шиллиқ қавати микрофлорасида *H. Pylori* учрайди. Лекин, қандай қилиб, ошқозоннинг табиий мукоз микрофлорасининг вакили патоген бўлиб қолиши ва касалликлар ривожланишида иштирок этиши халигача номаълум бўлиб келмоқда.

Патологик ҳолатларда ГДСнинг ҳолати ва унинг шикастланиш даражаларини, айниқса ревматоид артритда ўрганиш, шуниси билан аҳамиятга эгаки, бу касалликда кенг кўланилган дори воситаларининг таъсири учун “нишон” бўлиб хизмат қилади (Комелягина Е.Г., Никишина И.П., 2007). РА беморларда, касаллик кечиши ва гастропатия ривожланишига, ошқозон шиллиқ қаватининг микробиоценозидаги ўзгаришларни таъсирини ўрганиш ва бу ўзгаришларни диклофенак фармакокинетиғасига ҳам таъсирини очиб бериш, ревматоид артритда ЯКНДВ билан асоцирланган гастропатия билан кечишини даволаш ва олдини олиш бўйича аниқ ва жадал чора тадбирларни ишлаб чиқишга асос бўлиб хизмат қилади. Илмий тадқиқотлар ва илмий адабиётлар таҳлил натижаларига таяниб, Республикамизда кенг кўламли изланишлар ўтказиш зарурияти етилиб қолганлиги тўғрисида бир тўхтамга келиш мумкин. Гастродуоденал соҳа ҳолатини ўрганишга бағишланган ва унинг шикастланиши, РАни фаоллигини ошишига олиб келиши ва даволаниш натижаларини пасайиши билан боғлиқдир. Бу эса ўз навбатида, муаммо устида тадқиқотларни давом эттириш зарурлигини кўрсатади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот

ишлари режасига мувофиқ АТСС. 15.27.5 «Ревматоид артрит, ҳазм йўллари ва қон ҳосил килувчи тизим шикастланишини патогенетик механизмларини инобатга олган ҳолда янги ташҳислаш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш» (2015-2017 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ревматоид артрит кечиши хусусиятлари ва беморларни ошқозон микробиоценози ўзгаришларига боғлиқ даволашни такомиллаштириш ва самарадорлигини оширишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

РА беморларда ГДС шикастланишининг учраши ва унинг касаллик клиник-функционал белгиларига боғлиқлигини ретроспектив тахлиллаш;

РА беморларда касаллик давомийлиги ва яллиғланиш жараёни фаоллиги даражасини ҳисобга олган ҳолда ошқозон микрофлорасини аниқлаш;

РА беморларда касаллик клиник тавсифи асосида ошқозонда *H.Pylori* нинг учраши ва тарқалиш даражасини аниқлаш;

РА анъанавий фармокотерапия ўтказиш жараёнида ошқозон микрофлораси тавсифи ўзгаришларини аниқлаш;

РА жараёнида ошқозон биотопида дисбиотик ўзгаришлар ривожланиши ва келиб чиқишининг альтернатив механизмларини аниқлаш;

РА фармакотерапиясини такомиллаштириш ва самарадорлигини ошириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 70 нафар ревматоид артритли беморлар ва 18 нафар амалий соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети ревматоид артрит беморлар қони ва зардобини, сийдигини, ошқозон ширасини ва ошқозон шиллиқ қавати биоптатини ташкил қилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, лаборатор-инструментал, биёкимёвий, микробиологик, хроматографик ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

РАда беморлар ошқозон микробиоценозини, ошқозон ширасини ҳамда шиллиқ қават микрофлорасида сифатий жихатдан шартли патоген микробларнинг ошиши ва лактобактерияларнинг камайиши кўринишидаги ўзгаришлар аниқланган;

ошқозондаги дисбиотик ўзгаришлар РА фаоллигига ва *H.pylori*нинг учраш даражаси эса яллиғланиш даражасига тўғридан тўғри боғлиқлиги исботланган;

РАда *in vitro* ЯҚНДВнинг ошқозон микроб симбиозлари вакиллари ўсишига тўғридан тўғри сўндирувчи таъсир кўрсатиши ошқозондаги дисбиотик ўзгаришларнинг альтернатив механизми эканлиги исботланган;

РА да ЯҚНДВ метаболизмининг бузилиши ошқозонда дисбиотик ўзгаришлар ривожланишига олиб келувчи сабаблардан бири эканлиги аниқланган;

ЯҚНДВ фармакокинетикасидаги ўзгариш индикаторларини РА да ошқозонда дисбиотик ўзгаришлар келиб чиқишига хос придикторлардан бири эканлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

РА беморларида ошқозон микробиоценози ва *H.Pylori* нинг тарқалганлик даражасини аниқлаш касаллик кечишини оғирлаштирувчи ва даволаш натижаларини пасайтирувчи омил эканлиги аниқланган;

РА беморлар ошқозон дисбиози шароитида дифференцирланган ёндошув мақсадида ЯҚНДВни танлаш зарурлиги исботланган;

беморларда РА ошқозон дисбиози билан бирга кечганда ЯҚНДВ ни ножўя таъсирини камайтириш учун уларнинг доза схемасини ўзгартириш мақсадга мувофиқлиги таклиф этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги: тадқиқотда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, ревматоид артрит кечиши хусусиятлари ва беморлар ошқозон микробиоценози ўзгаришларини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб боришга замин яратади. Патологияда ошқозон микробиоценози, ошқозон шираси ҳамда шиллик қават микрофлораси сифатий ва миқдорий ўзгаришлари аниқланган, ЯҚНДВнинг ошқозон микроб симбиозлари вакиллари ўсишига тўғридан тўғри сўндирувчи таъсир кўрсатиши ошқозондаги дисбиотик ўзгаришларнинг альтернатив механизми эканлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, тадбиқ этилган РА беморларида касаллик кечишини оғирлаштирувчи ва даволаш натижаларини пасайтирувчи омил сифатида ошқозон микробиоценози ва *H.Pylori* нинг тарқалганлик даражасини аниқлаш, ошқозон дисбиози шароитида дифференцирланган ёндошув мақсадида ЯҚНДВни танлаш ва уларнинг дозалаш схемасини ўзгартириш зарурлиги даволаш самарадорлигини ошириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ревматоид артрит кечиши хусусиятлари ва беморлар ошқозон микробиоценози ўзгаришларини аниқлаш асосида даволашни такомиллаштириш ва самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ревматоид артритли беморларда ошқозон микробиоценози аниқлаш даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Ревматологик беморларда гастродуоденал соҳанинг клиник - функционал ва микробиологик хусусиятлари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 22 январдаги 8н-д/14-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма РА га чалинган беморларда ошқозон микробиоценози ҳолатини инобатга олган ҳолда касаллик кечишининг

хусусиятлари, дори воситаларини тўғри танлаш ва касалликда ЯҚНДВ лар дозасини ўзгартириш даволашни такомиллаштириш имконини беради;

беморларда ошқозоннинг дисбиотик ўзгаришларини аниқлаш орқали ревматоид артритни даволаш бўйича олинган олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика спорт тиббиёти илмий-амалий маркази ва Тошкент тиббиёт академияси 3-клиникаси клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 28 февралдаги 8н-з/25-сон маълумотномаси). Тадқиқ қилинган натижалар ревматоид артритни даволаш самарадорлигини ошириш, касаллик клиник кўринишларига Н.Pylogi таъсирини камайтириш, дори воситаларининг ножўя таъсирларини камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та республика ва 2 та халқаро илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ревматик касалликлар кечишини аниқлашнинг ҳозирги замон жиҳатлари ва истиқболлари**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Бунда РА ривожланиши ва авж олишининг энг муҳим патогенетик бўғинлари, асосий текшириш ва даволаш тадбирлари, РАга чалинган беморларда меъда ичак йўли (МИЙ) зарарланишининг муаммолари батафсил тавсифланган. Ревматоид артрит билан оғриган беморларни даволаш давомида келиб чиқадиган дори воситаларининг ножўя таъсирлари орасида МИЙ зарарланиш даражаси

юқорилиги ва унинг сабаблари кенг ёритилган. МИЙ микробиоценози соғлом кишиларда ва турли касалликларда ўзгариши, унинг сабаблари, ошқозон суюқлиги ва шиллик қавати микробиоценозига алоҳида эътибор берилган. РА да ЯҚНДВни гастродуоденал соҳа шикастланиш сабаблари, даволаш усуллари амалиётдаги камчиликлари ва устунликлари, ташхис қўйиш, даволаш ва касалликни олдини олиш, ҳамда ечилмаган муаммоларва саволларга аниқлик кириб, алоҳида эътибор берилган.

Диссертациянинг «**Беморларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида объект, предметлар ва тадқиқот усуллари, ҳамда қўлланилган статистик усуллар келтирилган. Клиник материалларни умумий белгилари берилган. Ревматоид артирит касаллиги билан оғриган беморларда гастродуоденал соҳа шикастланишига олиб келувчи омиллар ва уларни таркибини аниқлаш мақсадида ва РА беморларда гастродуоденал соҳаларнинг шикастланиш даражасини, эндоскопик теширувлар ва ишлатилган дори воситалари таҳлиллари даражасини ўрганиш учун 2012-2014 йилларда ТМА 3- клиникаси ревматология бўлимида даволанган 625 нафар беморнинг касаллик тарихномалари тадқиқотнинг биринчи боскичида ретроспектив таҳлили қилинган.

Иккинчи боскичда проспектив тадқиқотда, 2015-2017 йилларда ошкент Тиббиёт Академиясининг 3-клиникасининг ревматология бўлимида стационар шароитда даволанган 70 та РА билан касалланган беморлар киритилган. Тадқиқотга киритилган беморларнинг 84% (59 та) ини аёллар ташкил қилди. Эркаклар сони 16% (11 та) ни ташкил қилди. Бу яна бир бор, РА билан касалланган беморлар орасида аёллар сони кўплигидан далолат беради (Балабанова). РА ташҳиси Америка Ревматология Ассоциациясининг мезонларига асосланди. Қўшимча Россия Федерацияси Тиббиёт Фанлари Академияси Ревматология ИТИ (1991) тақдим этган ишчи таснифи ва номенклатураси ишлатилди. Фаоллик даражасининг аниқлаш учун базис усули сифатида DAS 28 индекси ишлатилди. (Disease Activiti Score) (Насонов Е. Л., 2006). РА билан касалланган беморларнинг барчасида касалликнинг секин ривожланиши ва кечиши кузатилди. Улардан 33% ида жараённинг минимал активлик даражаси аниқланди. Беморларнинг кўпчилигида, яъни 67% II даражали активлик аниқланди. Суюк-бўғим тизимининг рентгенологик текшируви шуни кўрсатдики, 20% беморда рентгенологик I боскич, 44% беморларда II боскич, 36% беморда III боскич кузатилди. Бўғимларнинг функционал фаолиятини баҳолаганда, 11% беморларда ноль даражали бўғим функционал етишмовчилиги (БФЕ), 40% беморларда I даражали БФЕ, 34% беморларда II даражали БФЕ кузатилди.

Барча беморлар 2 гуруҳга бўлинди. 1-гуруҳда (23 та) активлик I даража РА билан касалланган беморлар, 2-гуруҳда активлик II даражали РАга чалинган беморлар (47 та) бўлган. Гуруҳларни жинси, ёши, асосий касалликнинг, шикоятлари, клиник хусусиятлари билан солиштириш мумкин. Барча беморларга бўлимга келганда ва даволаш давомида: клиник – лаборатор текширувлар, ЭФГДС, бактериологик теширувлар (ошқозон

суяқлиги, шиллик қавати ва биоматериалларни *in vitro* бактериологик текширув усуллари), хелик тест (Н.рулоги аниқлаш учун) ўтказилди. Беморларнинг қонида ностероид яллиғланишга қарши дори воситалар (НЯҚДВ) ни фармакокинетик хусусиятларини диклофенак инъекциясидан сўнг текширилди.

Барча беморлар касалликнинг активлиги даврида ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари (НЯҚВ) ва глюкокортикостероидлар (ГКС), базис яллиғланишга қарши дорилар (метотрексат 7,5 мг ҳафтада), иммуностимуляторлар, сўрилувчи дори воситаларини қабул қилди.

Тадқиқот мобайнида оғир юрак ва қон томир касалликлари, ўткир яллиғланиш касалликлари, қандли диабет, РА бўғим - висцерал шакли, активлиги III даражали беморлар, антибактериал дори воситалари ва эубиотиклар қабул қилган беморлар киритилмади.

Кузатув даври тугаганидан сўнг статистик таҳлил ўтказиш мақсадида олинган маълумотлар Excel редакторида жамланган жадвалларига киритилди. Ўртача арифметик, ўртача стандарт хатолар ҳисобланди, гуруҳлар ўртасидаги тафовутлар ишончилиги Студент мезонининг тоқ ва жуфт фарқларини қўллаш орқали аниқланди, кўплаб таққослаш ҳолатлари учун Бонферрон тузатиши қўлланилди. Сифат белгилари гуруҳларда учраш частотаси бўйича гуруҳлараро тафовутни Хи квадрат мезонини қўллаш билан ҳисоблаш орқали баҳоланди. Корреляцион таҳлил Пирсон корреляцион коэффицентини қўллаш ва унинг аҳамиятини ишончилик жадваллари асосида аниқлаш орқали ўтказилди.

Шу билан бирга махсус тадқиқот усулларида ошқозон ва 12 бармоқ ичак эндофагогастроуденоскопия (ЭФГДС) текшируви Olympus GIFЕ (Japan) d=0,9 cm ускунасида ўтказилди. ЭФГДС вақтида ошқозон ширасини бактериологик экиш ва шиллик қаватнинг биоптатларини ўрганиш учун асбобнинг ишчи канали орқали стерилланган тефлон катетери ёрдамида ошқозон шираси ва бир вақтда биоптети қисқичлари FB-25K билан биоптатлар олинди. Тадқиқот учун ошқозоннинг катта ва кичик эгрилигининг антрал бўлиmidан ва ошқозон танасининг ўрта қисмининг олдинги ва орқа деворидан иккита биоптат олинди.

Ошқозон шиллик қаватининг микрофлорасини текширишда, аэроб, факультатив-анаэроб, анаэроб микрофлора ва Candida туркумига кирувчи замбуруғни сифатий ва миқдорий аниқлаш усуллари киритилди. Бирламчи экиш, культивация режими, морфологик, культурал хусусиятларини ўрганиш ва микроорганизмларни идентификациясини (МИ) анъанавий усуллар ёрдамида олиб борилди. Изланишларимиз мобайнида микроорганизмларни экишда, стандартланган ва мукаммаллаштирилган озиқа муҳити қўлланилди. Шиллик қават биоптати озуқа муҳитига экиш олдида стерилланган хавончада 1:10 нисбатда стерилланган физиологик эритмада гомогенизацияланди, ошқозон шираси эса 2,2 мм натив илмоқ ёрдамида экилди.

In vitro бактериологик текширув усулида ЯҚНДВни ошқозон микрофлорасига таъсирини аниқлашда “диск -усули” – колониялар лизис майдонини аниқлаш усули ишлатилди.

H. Pylori бактериясини аниқлаш учун нафас уреаз тести (ХЕЛИК тест) қўланилди.

Деклофенак фармакинетикаси Масс-спектрометрга уланган юқори самарадор суюқлик хроматографиясида (ЮССХ-МС) қон плазмасидаги дори воситаси миқдорини аниқлаш учун тезкор, сезгир ва ўзига хос услубдан фойдаланилди. ЮССХ-МС усули учун миқдорий жиҳатдан аниқлаш 0,1-1000 мкг/мл концентрация оралиғида ўтказилди. Кунлик ва кунаро нисбий оғиш стандарти мос равишда 4,39% ҳамда 4,62% ни ташкил этди. Аниқланиш минимум концентрацияси 0,1 мкг/мл эканлиги тажрибалар давомида тасдиқланди. Яратилган усул беморлар қон плазмасида диклофенак миқдорини аниқлаш учун муваффақиятли равишда қўлланилди.

Тадқиқот натижалари Microsoft Office Excel-2012 персонал компьютер ёрдамида статистик таҳлили амалга оширилди.

Параметрли ва нопараметрли вариацион статистикаси ўрганилаётган кўрсаткич (M) ўрта арифметик ҳисоби, ўртача стандарт хатолик (m), нисбий хатолик (% частотаси), ўртача хатоликнинг солиштирма ўзгаришлар статистик аҳамиятининг стьюденти (t) мезони билан эҳтимоллик хато (P), ҳисоблаш меъёрлик тақсимини (экцесс мезониси бўйича) текшириш; статистик аниқлик даражаси сифатида $P < 0,05$ ўзгариши қабул қилинди.

Диссертациянинг «**Ревматоид аритритнинг ошқозон ичак йўли ҳолатини инобатга олган ҳолда клиник белгилари (ретроспектив таҳлилга мувофиқ)**» деб номланган учинчи бобида РА билан касалланган беморларда гастродуоденал соҳанинг шикастланиш даражаси натижалари ретроспектив таҳлил материалларида келтирилган.

Ўтказилган таҳлил натижаларини кўрсатишича, РА да гастродуоденал соҳанинг шикастланиши ҳар бир учинчи беморда учрайди. РА нинг бўғим-висцерал шаклида ГДС шикастланиш бор гуруҳида, ГДС шикастланиши йўқ булган гуруҳга нисбатан, солиштирма оғирлиги 16.7% юқори бўлди. Бунда, бўғим ва бўғим-висцерал шаклидаги РА ораларидаги нисбат, ГДС шикастланиши йўқ бўлган гуруҳда 3.5:1.0 ташкил этди, ГДС патологияли гуруҳ беморларда эса 1.6:1.0 нисбатга тенг. Ретроспектив таҳлил ёрдамида аниқланган бу кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, бу касалликларда ГДС шикастланиши бириктирувчи тўқима стромасини бирламчи шикастланиши боғлиқлиги билан боғлиқ.

Юқоридаги тахминни тасдиқлаш учун, РА кечишни оғирлик даражаси ва бўғим функционал етишмаслигини ГДС шикастланиши бор ёки йўқлигига қараб таҳлил ўтказилди. РА кечишни оғирлик даражаси, бўғим функционал етишмаслиги, ёшга боғлиқлиги ва ГДС шикастланиши орасидаги ўзаро боғлиқлик бизнинг таҳлилларда аниқланмади.

Ретроспектив таҳлилларда РА ни даволашда қўланилиши дори воситалари дори воситалари таҳлили ҳам ўтказилди. Асосий гуруҳ дори воситаси сифатида ЯҚНДВ, ГКСлар ва яллиғланишга қарши базис

воситалари (ЯҚБВ) қўланилиши аниқланди. РА фармакотерапияси таркибида энг кўп ишлатиладиган дори воситаларидан ЯҚНДВ эгаллайди, уларнинг ГДС патологияли ва патологиясиз беморлар гуруҳларидаги нисбат 41% ва 39,3% га тенг. Бунда дори востасини юбориш йуллари инъекция ва *per os* тури бўлиб, уларнинг нисбати 1.4:1.0 ва 1.3:1.0 га тенг булди.

Дори воситаларини ишлатилиши буйича глюкокортикостероидлар 2-уринни эгаллади. Фармакотерапия таҳлилида ГДС патологиясиз беморлар гуруҳида уларни ишлатилиши 28,1% ни ташкил этади, ГДС патологияли беморлар гуруҳида эса 33,3% ни ташкил этади. ГКС юборилиш йўлига караб инъекция ва *per os* турига нисбати, ҳамда, ГДС патологияси бор ва ГДС патологиясиз бемор гуруҳларида 2,2:1,0 ва 2,3:1.0 ни ташкил этади. Демак, иккала гуруҳларда фармакотерапия доираси бир хил бўлиб, ЯҚНДВ ва ГКС лар бир хил нисбатда қўлланилади.

Гастродуоденал соҳа шикастланиши йўқ беморлар гуруҳларида базис дори воситаларини ишлатилиш кўрсаткичи 10,5% ташкил этади, ГДС шикастланиши бор бемор гуруҳларида эса фақат 1,1% ни ташкил этди. ГДС ҳимоясига учун ишлатиладиган дори воситалари кам фоизларга эга, яъни, ГДС патологиясиз беморлар фармакотерапиясида 22,1% ни, ГДС патологияга эга бўлган РА беморларда эса 24,6% ни ташкил этди.

Ретроспектив таҳлил маълумотларига асосланиб, РА да ГДС шикастланишларини ҳар томонлама баҳолашга эга бўлмаганимиз учун, шу йўналишда проспектив изланишлар ва тадқиқотлар ўтказишга қизиқиш уйғонди.

Диссертациянинг «**Ревматоит артритли беморларда гастродуоденал соҳани, касаллик клиник функционал белгиларини инобатга олган холда таққослаш тавсифи**» деб номланган тўртинчи бобида РА беморларни эндоскопик текширув асосида гастродуоденал соҳаси ҳолати баҳоланди, ва ошқозоннинг бўшлиқ ва шиллик ости микрофлорасида дисбиотик ўзгаришлари ўрганилди. РА анъанавий фармакотерапиясини ГДС дисбиозага таъсири ўрганилди, ҳамда, РА беморларда ошқозон дисбиозини ЯҚНДВ фармакинетик кўрсаткичларига таъсири ўрганилди.

РА беморларда, ГДС эндоскопик текширувлари шуни кўрсатдики, сурункали гастрит катарал шакли 85%, субатрофик гастрит 15%, сурункали дуоденит 45% беморларда, ошқозон эрозияси 15%, ошқозон яраси 5% беморларда учради. РА беморларда ГДС эндоскопик текширув кўрсаткичилари касалликни фаолигига боғлиқлигини ҳам кўрсатди, яъни, касаллик минимал фаоллигида катарал гастрит, ҳамда, ошқозон эрозияси ва яраси касалликлари кўпроқ учради. РА II даражали фаоллигида эса катарал дуоденит ва субатрофик гастритлар кўп учради.

Маълумки, ошқозон ва ҳазм йўлини бошқа қисмлари каби шахсий микробиотик тизимига эга (Чернин В.В., 2016), эҳтимол бу тизим ошқозоннинг микробиоценозини колонизицион резистентлигини таъминлашда иштирок этади. Юқорида келтирилган далилларни асосли деб ҳисобласак, биз томондан аниқланган ГДС шикастланиши бу тизимдаги маълум силжишлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Юқоридаги изланишлар

билан билан бир қаторда, биз, РА беморларни ошқозон бўшлиги ва мукоз микрофлорасини ўргандик. Натижалар 1-жадвалда келтирилган. Олиб борилган тадқиқот натижаларидан кўриниб турибдики, текширилаётган беморларнинг 56,6% ида ошқозон шираси дисбактериозининг турли хил даражалари аниқланди (Е.А.Беюл ва И.Б.Куваева бўйича гастродуоденал соханинг дисбактериози классификацияси).

1-жадвалдан кўриниб турибдики, РА беморларда микроорганизмлар қуйидаги сонларда кузатилди ва уларнинг культураси 1 дан 7 гача бўлган бирликларда учради: пептострептококлар – 78,3% беморларда, стрептококк, стафилококк, бациллалар – 30% беморларда, эшерихия коли, кандида – 21,7% беморларда, клебсиелла, псевдомонада ва энтерококклар – 8,3% беморларда учради.

1- жадвал

РА беморларини ошқозон шираси таркибининг сифатий-миқдорий кўрсаткичлари

Микроорганизмлар	Ошқозон шираси (соғлом гурух) %	Ошқозон шираси РА беморларда %	Ошқозон шираси (соғлом гурух) (lg КОЕ/мл)	Ошқозон шираси РА беморларда (lg КОЕ/мл)
Стафилококк	41	30	3.7×10^2	$3,6 \times 10^4$
Стрептококк	34	30	2.9×10^2	3.6×10^6
Микрококлар	8	-	10^1	-
Кандида	17	21.7	3.0×10^1	$1,7 \times 10^3$
Бациллалар	-	30		10^3
Эшерихия	2	21.7	2.1×10^1	$4,1 \times 10^2$
Клебсиелла	-	8.3	-	10^6
Энтерококк	-	8.3	-	10^3
Псевдомонада	-	8.3	-	10^6
Пептострептококклар	-	78.3	-	$7,6 \times 10^3$
Лактобактериялар	20	-		-
Бактериоидлар	8	-		-
Нейсериялар	2	-		-

1-жадвалга биноан, РА беморларининг ошқозон ширасида микроорганизмлар учрашининг қуйидаги миқдорий тавсифи кузатилди: эшерихиялар $7,56 \times 10^7$ lg КОЕ/мл, стрептококклар – $7,46 \times 10^7$ lg КОЕ/мл, клебсиелла ва псевдомонадалар – $6,15 \times 10^6$ lg КОЕ/мл, бацилла – $4,14 \times 10^4$

Ig КОЕ/мл, пептострептококлар – $3,88 \times 10^3$ Ig КОЕ/мл, стафилококлар – $3,76 \times 10^3$ Ig КОЕ/мл, кандида – $3,25 \times 10^3$ Ig КОЕ/мл, энтерококлар – $3,17 \times 10^3$ Ig КОЕ/мл да аниқланди. Шундай қилиб, РА билан касалланган беморлар ошқозон ширасида микроорганизмларнинг ушбу микробиоценозига ҳос бўлган вакилларининг керагидан ортиқ ўсиши миқдорий нисбатда кузатилди ва бу ҳолат ГДС бўшлиғи дисбактериози синдромига ҳослиги аниқланди (Беюл Е.А., Куваева И.Б., 1986).

РА беморлар ошқозон шираси микробиоценозида аҳамиятли силжишлар кузатилгани учун, биз томондан ошқозон шиллик қаватида (ОШҚ) микроблар (мукоз микрофлора) ўсиш даражасини ўрганишга ҳам сабаб бўлди. Олинган натижалар 2 жадвалда келтирилган.

2- жадвал

РА беморларини Ошқозон шиллик қаватининг мукоз микрофлорасининг сифатий-миқдорий кўрсаткичлари

Микроорганизмлар	Ошқозон шиллик қавати биоптати (соғлом гуруҳ), %	РА да ошқозон шиллик қавати биоптати, %	Ошқозон шиллик қавати биоптати (соғлом гуруҳ) (IgM±mK ОЕ /г)	РА да ошқозон шиллик қавати биоптати (IgM±mK ОЕ /г)
Стафилококк	61	50	3,7±0,1	3,86±0,13
Стрептококк	55,5	35	4,02±0,2	5,65±0,15*
Микрококк	16,7	25	2,7±0,2	3,08±0,11
Кандида	22,2	10	3,4±0,01	2,78±0,09*
Бациллалар	22,2	15	2,9±0,1	4,14±0,12*
Эшерихия		50		7,51±0,16
Клебсиелла		43,3	-	10,1±0,09
Энтерококк	16,7	25	3,2±0,12	4,35±0,15*
Псевдомонада		15	-	8,41±0,14
Пептострептококлар		71,7	-	3,69±0,15
Лактобактериялар	50		3,15±0,3	-
Бактериоидлар	16,7		3,0±0,12	-

Изох: * - $P < 0,05$ соғлом гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонарли фарқлар

Ошқозоннинг мукоз микрофлорасини ўрганиш жараёнида 71,7% РА беморларида дисбактериозни турли даражадаги оғир формалари аниқланди. РА беморларининг ошқозон шиллик қавати биоптатларида пептострептококк - 71,7% беморларда, стафилококк ва эшерихиялар - 50% , клепсиеллалар -

43,3%, стрептококклар - 35%, энтерококк ва микрококклар - 25% беморларда ва кам миқдорда - псевдомонас, бацилла - 15% беморларда, кандида туркумига мансуб замбуруғлар-10% беморларда учради. Бу кўрсаткичлар 2 тадан 5 тагача микроорганизмларнинг 2,78 дан 10,1 lg КОЕ/г гача миқдорий бирлигида аниқланди.

РА беморларининг ошқозон шиллиқ қаватида, яъни мукоз микрофлорада микроорганизмларни экилишини баҳолашнинг миқдорий аспектида қуйидаги натижалар олинди: Клебсиелла - 10,1 lg КОЕ/г, эшерихи – 7,51 lg КОЕ/г, стрептококк – 5,65 lg КОЕ/г, энтерококк – 4,35 lg КОЕ/г, бацилла – 4,14 lg КОЕ/г, стафилококк – 3,86 lg КОЕ/г, пептострептококк -3,69 lg КОЕ/г, микрококк – 3,08 lg КОЕ/г, кандида – 2,78 lg КОЕ/г миқдорда культурада экилди.

Натижалар шуни кўрсатдики, ошқозон шираси микрофлораси каби, мукоз микрофлорада ҳам анаэроб микроорганизмлар вакиллари учраш даражаси юқори бўлди. Ошқозон шиллиқ қавати микрофлорасида унга ҳос бўлган миқдорий жиҳатдан керагидан ортиқ ўсиш белгиланди, шунингдек унга ҳос бўлмаган микроорганизмлар пайдо бўлиши кузатилди (стрептококк, микрококк, граммижобий таёкчалари, энтеробактериялар, энтерококк, псевдомонада ва анаэроб граммижобий кокклар). Ошқозон шиллиқ қавати биоптатида, яъни мукоз микрофлорада, ошқозон шираси микрофлорасига нисбатан миқдорий ва сифатий жиҳатдан ўзгаришлар кўпроқ аниқланди.

Олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, РА беморларининг ошқозон микробиоценозида аниқ силжишлар мавжуд. Бу ўзгаришлар ошқозон шиллиқ қавати мукозида ва ошқозон шираси микроблар тўпламида дисбиознинг ҳар хил даражаларида намоён бўлади. Шунинг билан бирга қуйидаги ноаниқликлар мавжуд: биз томондан аниқланган дисбиотик ўзгаришлар бўғимлар патологиясига сабаб бўладими ёки аксинча, ошқозон дисбиози бўғимлар патологиясини ривожланишини келтириб чиқарадими. Агарда бу маълумотларни аҳамиятли деб билсак, бу патология шароитида бу доирадаги микроблар миқдори бузилади, ГДС патологияси билан бир қаторда РА ассоцирланади. Дастлаб, бу қисмининг ҳимоя-барьер потенциалида ўзгаришлар вужудга келади. Аввалдан маълумки, турли биотопдаги микрофлоралар клонлашган резистент ҳимоя функциясини бажаради (Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Липницкий ЕМ. Ва бошқалар., 2004).

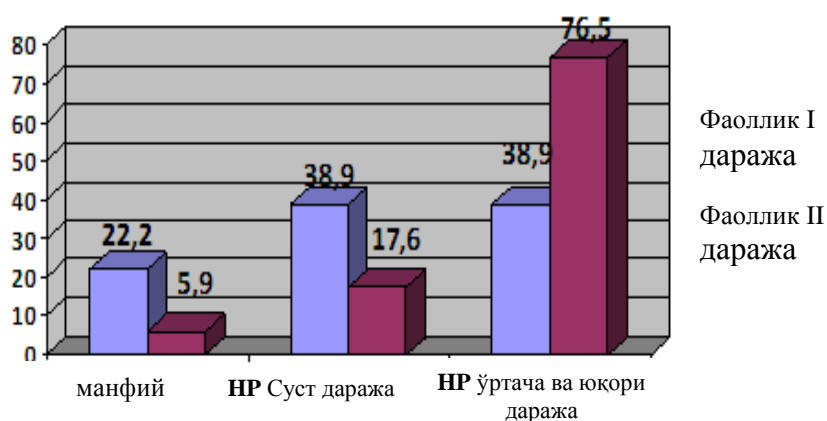
Нормал микрофлоранинг яна бир муҳим функцияси, бу иммун ҳимояни таъминлашдир. (Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А. ва бошқ., 1993; Комелягина Е.Г., Никишина И.П., 2007; Чернин В.В., Червинец В.М. ва бошқ., 2011; Чернин В.В., Бондаренко В.М. ва бошқ., 2008). Дисбиоз шароитида организмнинг иммун ҳимоясида ўзгаришлар содир бўлади ва шунинг билан бирга организмнинг иммун яллиғланишга бўлган жавобида бузилишлар мавжуд бўлади. Шунингдек, биз томондан ўрганилаётган РА нинг кечишига, ГДС дисбиозининг ривожланиши аниқ таъсир кўрсатиши намоён бўлди. Ҳақиқатдан, тадқиқотимизнинг натижаларидан кўриниб турибдики, дисбиознинг кўрсатилган даражаси ва бўғимларнинг патологик фаоллиги даражаси оралиғида аниқ боғлиқлик кузатилади.

РА беморларининг ошқозон шиллик қавати ва ошқозон ширасида фаоллик даражасини ошириши билан дисбиотик силжишларнинг оғирлик даражаси ҳам кучайиши белгиланди.

Ошқозон деворларининг (мукоз) флорасида мавжуд бактериялардан бири бу *H.Pylori* бактерияси бўлиб, ҳозирда ошқозонга боғлиқ бўлмаган ва ошқозон касалликларининг ривожланишидаги этиологик аҳамияти шубҳа чақирмайди. (Карельская И.А., Игнатъев В.К., 2005; Кучерявый Ю.А., 2004; Циммерман Я.С., 2001; Чернин В.В., Червинец В.М. ва бошқ., 2004; Аснер Т.В., Калягин А.Н., 2010).

Шундай бўлса ҳам қандай қилиб ошқозон мукоз флорасининг табиий вакили бошқа кўпгина касалликларнинг ривожланишида иштирок этиши ва патоген вазифасини бажариши мумкинлиги каби саволлар ҳалигача ўз жавобини топа олмаган. Бу каби саволларга жавоб топиш мақсадида бизда даволанган беморларда *H.Pylori* бактериясининг аниқланиш ва тарқалиш даражалари алоҳида ўрганилди.

РА беморларда *H.Pylori* ни учрашини уреаз тест (ХЕЛИК тест) ёрдамида аниқланганда, натижалар 85% ни ташкил қилди, бу эса ревматоид артрит касаллиги билан *H.Pylori* ассоциацияси юқори даражада эканлигидан далолат беради. *H.Pylori* билан аниқланиш даражасини аниқлаш мақсадида РА билан касалланган беморларда аниқланиш даражасини кузатдик, 15% беморларда аниқланмади, 25% да эса минимал даражада, 60% да эса ўртача ва юқори даражада аниқланиши кузатилди. РА фаолигига боғлиқ *H.Pylori* экилиш даражаларининг таҳлил натижалари қуйидагиларни кўрсатди (1 расм). РА беморларининг касаллик фаоллигини I даражасида 38,9% беморларда *H.Pylori* нинг аниқланиши юқори ва ўртача даражада, 22,2% беморларда кузатилмади. РА фаоллигини II даражасида 76,5% беморларда *H.Pylori* нинг уруғланиши юқори ва ўртача даражада, 17,6% беморларда суст даражада аниқланиши ва 5,9% беморларда умуман учрамади.



1-расм. Касаллик фаолигига боғлиқ ҳолда РА беморларида *H.Pylori* бактериясининг учраш сони ва даражалари

Шундай қилиб, ошқозон шиллик қавати ва бўшлиғидаги микрофлора ҳолатини ўрганганимизда, РА беморларининг ошқозон биотопида *Helicobacter pylori* (*H.Pylori*) аниқланиш даражасига боғлиқ дисбиотик

ўзгаришлар аниқланди. Ошқозондаги дисбиотик ўзгаришлар ва *H.Pylori* уруғланиш даражаси орасида тўғридан тўғри боғлиқлик мавжуд.

Куйидаги адабаётларда ревамотологик беморларда гастродуоденал соҳада шикастланиши омилларидан бири, ЯКНДВни гуруҳ ичида комбинацияси, ёки ГКСлар билан биргаликда ЯКНДВни комбинациялаб қўллаш ва бошқалар сабаб бўлиши мумкин (Насонов Е.Л., 2001; Жолдин Б.К., Беркинбаев С.Ф., Талипова И.Ж., 2006). Шунинг учун, РА беморларида эффектив ва хавфсиз фармакотерапияни таъминлаш учун дори воситаларини қўллашда гастродуоденал асоратларини ривожланиш хавфини баҳолаш муҳим аҳамиятга эга.

РА фармакотерапияси давомида, беморлар ошқозони микробиоценозида дори воситалари таъсирида кузатиладиган ўзгаришларни баҳолаш бўйича ҳам изланишлар олиб борилди. Олиб борилган таҳлиллар даволаш давомида, ошқозон шиллиқ қавати микрофлорасида табибий микроорганизмларни миқдорий ва сифатий нисбатда пасайиши, ҳамда нормал фекал ва шартли патоген микроорганизмларни учраш частоталарини ортишини намоён қилди. Натижалар 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

РА беморларини даволаш давомида ошқозоннинг шиллиқ қавати мукоз микрофлорасининг миқдорий ва сифатий характеристикаси

Микроорганизм	РА			
	Биоптатнинг сифатий характеристикаси (%)		Биоптатнинг миқдорий характеристикаси (lg КОЕ/г)	
	Даволашдан олдин	Даволаш давомида	Даволашдан олдин	Даволаш давомида
Стафилококк	50	66,6	3,87±0,21	4,87±0,1
Стрептококк	35,7	-	5,7±0,12	2,7±0,14*
Микрококк	21,4	33,3	3,0±0,3	2,0±0,2*
Тетракокк		-	-	-
Кандида	7,1	-	2,77±0,21	-
Бациллалар	14,2	-	4,14±0,12	-
Энтеробактериялар:				
Эшерихиялар	50	-	7,47±0,3	-
Клебсиелла	42,8	-	10,0±0,2	-
Энтерококк	21,4	50	4,33±0,12	3,0±0,12*
Псевдомонада	14,2	-	8,0±0,20	-
Пептострептококклар	71,4	83,3	3,68±0,1	3,85±0,3

Изох: * - $P < 0,05$ соғлом гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонarli фарклар

3-жадвалда берилган маълумотлардан кўриниб турибдики, РА беморларида даволаш олиб борилганда, мукоз каватда 3 дан 4,41 lg КОЕ/г.

гача миқдорий нисбатда стафилококк (66,6%), микрококк (33,3%), ҳамда энетерококк (50%) ва пептострептококк (71,4%), ўсиш частоталари кузатилган.

Текширилган беморларда олиб борилган даволаш динамикасида ошқозон мукоз қаватини миқдорий таҳлилларидан маълум бўлишича, касаллик фаолигини ошиши билан ушбу биотипга ҳос бўлган вакилларнинг миқдори бир қанча камаяди, шу вақтнинг ўзида нормаль фекал ва шартли-патоген микрофлоралар ошади.

РА беморларида бўғим синдроми фармокотерапияси олиб борилганда хеликобактериозлар билан инфицирланиш 21,5% га қадар пасайиши кузатилган. Дори воситаларини эътиборга олган ҳолда РА фармокотерапияси доирасида, гастродуоденал зарарланишлар генезда пайдо бўлишида қўлланилганда даволаш ишлари олиб борилган текширилган беморларнинг Ошқозон шиллик қаватида *H.pylori* инфицирланиши ўрганилди. Даволаш давомида РА фаоллиги II даражали беморларда *H.pylori* инфицирланиши 12.6 % га ошганлиги аниқланди. Бу кўрсаткичлар ошиши ГКС ва ЯҚНДВни кўп ишлатилиши билан боғлиқ деган тахминларга эга бўлди.

In vitro шароитида ошқозон микробионтларидан фойдаланилган ҳолда ЯҚНДВ таъсирини аниқлаш учун, нимесил, индометацин ва таривид таъсири остида микробли колонияларнинг “лизис” даражаси ўрганилди (4-жадвал).

4-жадвал

Микроорганизмларнинг препаратларга бўлган сезувчанлиги (*In vitro* шароитида)

Ig M+m КОЕ/г					
№	Микроорганизм	препаратлар рсиз	Нимесил	Индо- метацин	Таривид
1	Кандида	+	-	-	5,0 \pm 0,2
6	Стрептококк А гр.	+	6,0 \pm 0,3	10,0 \pm 0,3	20,0 \pm 0,6
7	Стрептококк Д гр.	+	8,0 \pm 0,2	12,0 \pm 0,4	20,0 \pm 0,4
8	Эшерихия ЛП	+	6,0 \pm 0,3	8,0 \pm 0,2	25,0 \pm 0,7
9	Эшерихия ЛН	+	6,0 \pm 0,3	6,0 \pm 0,3	20,0 \pm 0,5
10	Псевдомонас	+	-	-	20,0 \pm 0,5
12	Клебсиелла	+	6,0 \pm 0,2	8,0 \pm 0,3	25,0 \pm 0,8

Изох: ўсиш зонасини ушланиши мм да.

Жадвалда келтирилган рақамлардан кўринадики, Таривид таъсирида барча ишлатилган микроорганизмлар колонияларида “лизис” содир бўлади. Индометацин ва Нимесил таъсирида кандида туркумидаги замбуруғлар ва псевдомонас флорасига таъсир кўрсатмайди, қолган микроорганизмлар колонияларига ЯҚНДВ “лизис” таъсир кўрсатади, лекин Таривидга нисбатан камроқ таъсир кўрсатади. Шунда, индометацин ва нимесил таъсирида *Streptococcus* «А» гуруҳи колониясининг “лизис” диаметри таревид “лизис” диаметрига нисбатан кичик, яъни, 2 ва 3,3 марта кичик, *Streptococcus* «Д»

гуруҳи колониясига нисбатан 1,7 ва 2,5 марта кичиклиги аниқланди. Лактоза позитв *E.coli* колонияси 3,1 ва 4,2 марта кичиклиги аниқланди.

Шундай қилиб, ЯҚНДВни ошқозон микрофлорасига таъсирини ўрганишда шулар аниқландики, ЯҚНДВ асосан ошқозоннинг сапрофит флорасини ўсишини пасайтиради, ГДС меъёрий микрофлорасига чуқур таъсир кўрсатади, натижада ошқозонда дисбиоз келиб чиқишига сабабчи бўлади. Шунини айтиб ўтиш керакки, ошқозоннинг микробиоценозида яққол ўзгаришларни кўпроқ носелектив ЯҚНДВ қабул қилинганда кузатилади, бу эса даволашда дори воситаларини танлаб қўллашни талаб этади.

Маълумки, ЯҚНДВнинг самарадорлиги ва яллиғланишга қарши таъсирининг давомийлиги унинг конда эркин холда айланиши, самарадор концентрациясининг миқдorigа тўғридан тўғри боғлиқ. Клиник амалиётда бу кўрсаткичларини дори воситасининг бир қатор фармакокинетик курсаткичлари кўрсатади, бунда асосан $K_{эл}$ (элиминация константаси), Cl (дори воситаси клеранси), $T_{1/2}$ (дори воситасини ярим чақирилиш даври) ва бошқалар. Ревматоид артрит кўпинча висцеритлар билан ва бошқа аъзо ва тизимлар томонидан ёндош касалликлар (коморбид ҳолатлар) билан кечади. Шундай ҳолатлар ЯҚНДВ ни фармокенетик кўрсаткичларига таъсир кўрсатиши мумкин.

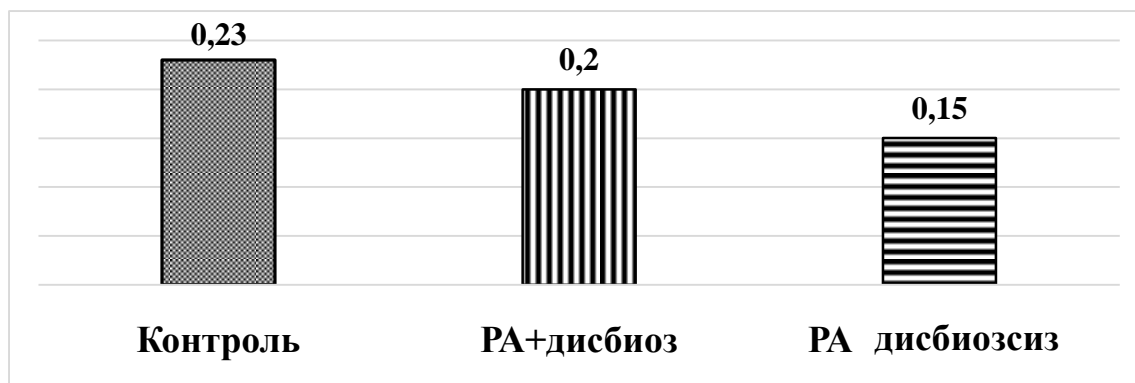
Биз Диклофенак натрий дори воситасини фармакокинетик кўрсаткичларидан айримларини РА беморларда ошқозон микробиоценозининг бузилишлари (дисбиози бор) ва бузилишларисиз (дисбиосиз) ҳолатларида, солиштириш жихатидан ўргандик (2-А,Б,В расмлар).

РА беморларда ошқозонида дисбиосиз кечганда $K_{эл}$ назорат гуруҳига нисбатан 34.4%-га пасайган, ошқозонда дисбиоз билан кечганда эса бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 1,5 марта пасайгандиги аниқланди.

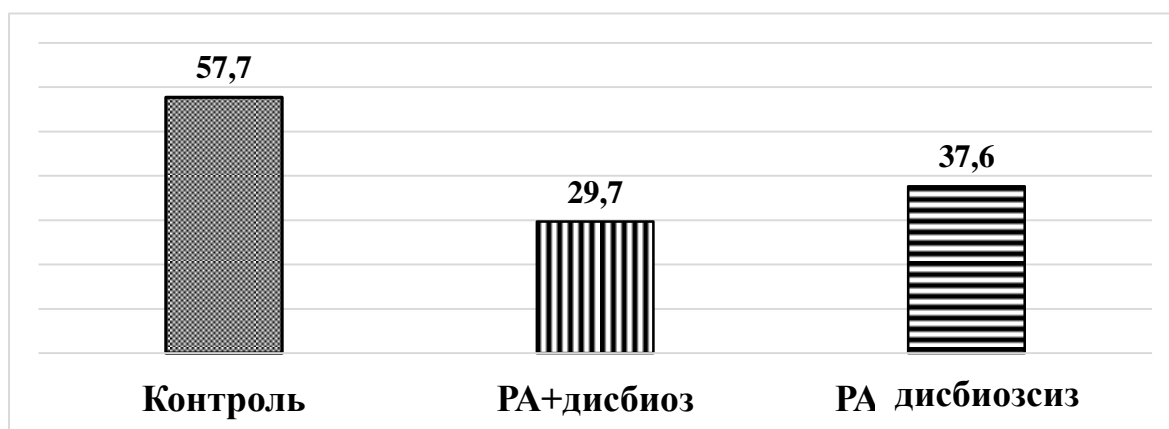
Шунга ўхшаш ўзгаришлар дори воситаси клиренсида ҳам кузатилади. РА беморларида ярим элиминация дарви ($T_{1/2}$) кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан 1,5 мартага, ошқозонда дисбиоз булган беморларда ярим элиминация дари 2 мартагача узаяди.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар ва уларнинг натижаларини таҳлили кўрсатишича, РА шароитларида хусусан, ошқозоннинг дисбиозида ЯҚНДВ фармакокинетик параметрларида сезиларли силжишлар кузатилди. Метаболизм тезлиги пасайди ва ЯҚНДВ ярим чақирилиш даврининг узайиши натижасида ножўя таъсирлар ривожланиш ҳавфи ортишига олиб келади, бу айниқса МИЙ томонидан намоён булади. Бу ўзгаришлар ўз навбатида касаллик кечишига ва даволаниш натижаларига таъсир кўрсатади. Юқоридаги ҳолат ва олинган натижалар, РА беморларини даволашда дори воситаларини индивидуаллаш ва дори воситаларини дозасини мувофиқлаштиришни талаб этади.

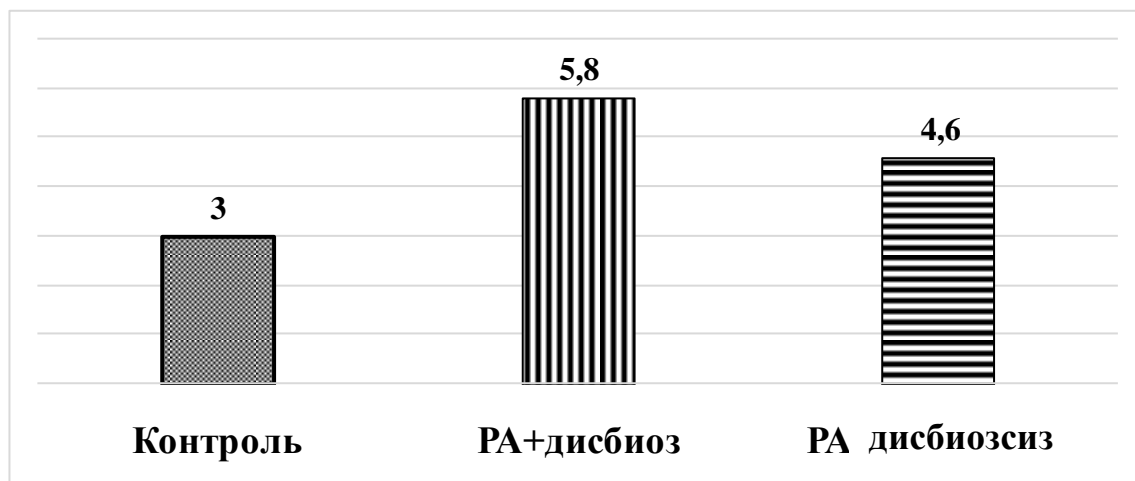
А



Б



В



**2-расм. РА беморларда Диклофенак натрийни фармакокинетик кўрсаткичлари: А- элиминация константа кўрсаткичи ($K_{эл}$),
Б- дори воситаси клиренси (Cl),
В- дори воситаси ярим чақириниш даври ($T_{1/2}$).**

ХУЛОСА

1. Ретроспектив таҳлил натижаларига кўра, РА беморларда гастрогастроуденал соҳа патологияси ҳар бир учинчи беморда учраши ва РАда гастродуоденал соҳа шикастланиши асосий сабаблари касалликни узоқ давомийлиги, ҳамда, ЯҚНДВ ва ГКС ларни комбинирланган қўлланилиши ҳисобидан келиб чиқиши топилди.

2. РА беморларда, ошқозон шиллиқ қаватидаги ва ошқозон ширасидаги сифат ва миқдорий жиҳатдан дисбиотик ўзгаришлар, шартли патоген микроорганизмларнинг ортиши ҳисобига келиб чиқиши топилди.

3. РА да ошқозондаги дисбиотик ўзгаришлар ошқозон ширасига нисбатан мукоз микрофлорада яққолроқ ривожланиши кузатилди ва дисбиознинг даражаси бўғимлардаги яллиғланиш фаоллигига тўғридан тўғри боғлиқлиги кузатилди.

4. РА беморларида ошқозондаги дисбиотик ўзгаришлар хеликабактериозга ҳам боғлиқ ҳолда кечади. Ошқозондаги дисбиотик ўзгаришларнинг даражаси ва *H.Pylori* аниқланиш даражаси ўрталарида тўғридан тўғри боғлиқлик мавжудлиги топилди.

5. *In vitro* шароитида ўтказилган тадқиқотлар натижасида ЯҚНДВ ошқозон микрофлораси вакилларига ҳалок эттирувчи таъсир кўрсатиши аниқланди, айниқса бундай таъсир носелектив ЯҚНДВ да яққолроқ намоён бўлиши кўрсатилди.

6. РА беморларда ЯҚНДВни фармакинетик кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар кузатилади, бу дори воситаси метаболизми тезлигини сусайиши ва ярим чиқариш даврини узайиши билан намоён бўлади. Бундай ўзгаришлар дори воситаларини, асосан, МИЙ томонидан пайдо бўлувчи ножўя таъсирларини пайдо бўлиш хавфини ошириши аниқланди.

7. РА беморларда, ошқозонда дисбиотик ўзгаришлар билан кечганда, МИЙга ҳос: эпигастрийда оғриқ ва оғирлик ҳисси, жиғилдон қайниши каби шикоятлар ошиб бориши аниқланди. РА коморбид ҳолатлар билан кечганда, ЯҚНДВ ножўя таъсирлари кўпроқ кузатилади, бундай ҳолатларда дори воситасини дозасини ва юбориш интервалини коррекциялаш талаб этилади.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТУХТАЕВА НИГОРА ХАСАНОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ЖЕЛУДКА**

14.00.05 - Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.1.Ds/Tib197

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб- странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz.

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

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

Ведущая организация: **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита 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) 1507825, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 года.
(протокол рассылки № _____ от «__» _____ 2018 года.)

А.Г. Гадаев

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

Д.К. Наджмутдинова

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 (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время ревматоидный артрит (РА) является одной из актуальных проблем медицины в мире. РА - это многофакторное заболевание, которое встречается среди людей разного возраста, протекает с повреждением внутренних органов, что приводит к снижению работоспособности и ранней инвалидности пациентов. В развитых странах заболеваемость РА среди населения в целом составляет 0,5-2%, и этот показатель растет с каждым годом. У женщин РА встречается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин. У больных ревматоидным артритом наблюдается уменьшение продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией на 3-7 лет. В отсутствие эффективной терапии продолжительность жизни больных РА ниже на 3 года у женщин и на 7 лет у мужчин. Наличие желудочно-кишечных патологий среди поврежденных внутренних органов при РА составляет от 13% до 60%¹.

Во всем мире особое внимание уделяется исследованиям по выявлению факторов, влияющих на развитие ревматологических заболеваний. В этом отношении изучаются пути эффективного воздействия на патологический процесс, адекватные методы лечения, осложнения заболевания при наличии коморбидных состояний. Активно изучается состояние естественной мукозной флоры желудка при РА и изменение её состава при развитии дисбактериоза в желудочно-кишечном тракте, при широком использовании НПВС и ГКС и наличии хеликобактерной инфекции у данной категории больных. Следовательно, изучение состояния микробиоценоза желудка у больных РА, выявление дисбиотических изменений, поиск причин их возникновения является одной из актуальных и приоритетных проблем практической ревматологии. Решение этой проблемы способствует повышению результативности фармакотерапии и прогноза РА.

В Республике Узбекистан проводятся широкомасштабные, целенаправленные, коренные преобразования системы здравоохранения и достигнуты определенные положительные результаты по качественному медицинскому обслуживанию населения. Несмотря, на проведенные целевые мероприятия в системе здравоохранения, в том числе по ревматологии, существуют ряд задач, требующих своего решения. В стратегии действий Республики Узбекистан на 2017-2021 по пяти приоритетным направлениям, указано, что необходимо «дальнейшее реформирование сферы здравоохранения, направленное на формирование здорового образа жизни населения, обеспечение снижения показателей заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни населения²». На сегодняшний день, в целях снижения показателей

¹ Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.

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

заболеваемости и повышения продолжительности жизни населения, изучение состояния микробиоценоза желудка у больных РА, выявление дисбиотических изменений, поиск причин их возникновения является одной из актуальных проблем практической ревматологии. Решение этой проблемы способствует разработке новых эффективных методов лечения и повышению результативности фармакотерапии РА.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных Постановлением Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011г. за № ПП-1652; «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 г. за № ПП-3071, а также в других нормативно-правовых документах, 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 – V. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. По литературным данным известно, что *H. Pylori* встречается в составе пристеночной микрофлоры здоровых лиц. Однако, каким образом представитель естественной мукозной флоры желудка становится патогенным и участвует в развитии заболеваний остается не выясненным.

Изучение состояния гастродуоденальной зоны (ГДЗ) и выраженности её поражения при патологии, в частности при ревматоидном артрите, важно еще и тем, что она является «мишенью» для воздействия лекарственных средств (ЛС), часто и широко применяемых у этих больных (Комелягина Е.Г., Никишина И.П., 2007). Раскрытие влияния изменений в микробиоценозе слизистой оболочки желудка на клиническое течение и развитие гастропатии у больных РА, а также на параметры фармакокинетики диклофенака, послужит основой для разработки конкретных и действенных мер по профилактике и лечению НПВС ассоциированной гастропатии у больных РА. Опираясь на результаты проведенного анализа научной литературы и исследований, можно сделать заключение о назревшей необходимости проведения масштабных исследований в нашей республике, посвященных изучению состояния гастродуоденальной зоны (ГДЗ) и выраженности её поражения, как фактора, обуславливающего риск прогрессирования РА и снижающего результативность лечения. Это в свою очередь указывает на необходимость продолжения исследований по данной проблеме.

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 АТСС 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 является изучение состояния просветной и пристеночной микрофлоры желудка у больных РА с учетом течения заболевания и разработка рекомендаций по повышению эффективности и безопасности проводимого лечения РА.

Задачи исследования:

анализ частоты встречаемости нарушений ГДЗ у больных РА и выявление зависимости этих изменений от клинико-функциональных характеристик заболевания (по данным ретроспективного анализа);

проведение исследований по изучению микрофлоры желудка у больных РА с учетом степени активности воспалительного процесса, и длительности течения заболевания;

изучение частоты высеваемости и степени обсемененности желудка *Helicobacter pylori* у больных РА в зависимости от клинических характеристик заболевания;

проведение исследования по изучению характера изменений микрофлоры желудка в динамике традиционной фармакотерапии РА;

изучение альтернативных механизмов возникновения и развития дисбиотических изменений в желудочном биотопе в условиях РА;

разработать рекомендации по повышению эффективности фармакотерапии РА.

Объектом исследования являются 70 пациентов ревматоидным артритом и 18 практически здоровых добровольцев.

Предмет исследования. Венозная кровь, моча, желудочный сок, биоптат слизистой желудка у больных РА.

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

проведено изучение микрофлоры желудка при РА и показано что, в условиях изучаемой патологии имеют место качественные и количественные нарушения в просветной и в мукозной микрофлоре желудка. Установлено, что более выраженные дисбиотические изменения происходят в мукозном слое по сравнению с полостной микрофлорой желудка;

изучено и показано что, дисбиотические изменения в биотопе желудка находится в прямой зависимости от активности РА. Степень обсемененности *H. pylori* находится в прямой зависимости от степени активности воспалительного процесса;

проведены исследования по выявлению альтернативных механизмов развития дисбиотических изменений в желудке при РА и установлено, что НПВС, преимущественно неселективные, в условиях *in vitro* оказывают

прямое подавляющее действие на рост представителей микробного симбиоза желудка;

в условиях РА изучена и показана роль нарушений метаболизма НПВС как причины, способствующей развитию дисбиотических изменений в желудке;

дано обоснование на возможность использования индикаторов нарушений фармакокинетики (ФК) НПВС в качестве предикторов, способствующих развитию дисбиоза в желудке при РА.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана целесообразность изучения микробиоценоза желудка и определения обсемененности *H.pylori* как факторов, отягощающих течение и снижающих результативность лечения больных РА;

доказана необходимость в дифференцированном подходе к выбору НПВС с учетом их селективности в условиях дисбиоза желудка у больных РА;

доказана целесообразность изменения схемы дозирования НПВС у больных РА, ассоциированным с дисбиозом желудка, для снижения побочных эффектов данных препаратов.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, лабораторно-инструментальных, микробиологических и 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.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Изучение и выявление дисбиотических изменений в желудке, оценка их отрицательного влияния на прогрессирование РА и результативность лечения указывает на необходимость разработки мероприятий, направленных на профилактику трансформации естественной мукозной флоры в патогенную с развитием дисбактериоза. Наличие у представителей НПВС прямого угнетающего действия на рост микроорганизмов представителей микробионта желудка, требует дифференцированного подхода к выбору данных препаратов для симптоматической терапии РА.

Выявленные нарушения в биотрансформации НПВС в условиях РА и потенциальный риск развития побочных эффектов от них, в частности, в отношении микробионта желудка, требует проведения коррекции режима дозирования НПВС. Вышеуказанное обстоятельство является своеобразной рекомендацией, направленной на повышение эффективности и безопасности лечения изучаемой патологии.

Внедрение результатов исследования.

На основе полученных научных результатов по совершенствованию диагностики и лечения больных ревматоидным артритом, представленных в

виде методических рекомендаций: «Клиническая, функциональная и микробиологическая характеристика гастродуоденальной зоны у ревматологических больных» (утверждено в Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан №8п-р/590 от 15.10.2015г). Данные методические рекомендации позволяют нивелировать основные клинические симптомы ревматоидного артрита, ассоциированного с хеликобактерной инфекцией, также позволяют оптимизировать лечебную тактику, обеспечить профилактику осложнений, связанных с приемом лекарственных средств.

Полученные научные результаты по совершенствованию диагностики и лечения больных ревматоидным артритом, ассоциированным с дисбиозом желудка, внедрены в клиническую практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, отделений ревматологии и терапии 3-й клиники Ташкентской медицинской академии, в практику Республиканского научно-практического центра спортивной медицины (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-д/14 от 22.01.2018 г). Результаты внедрения позволили нивелировать основные клинические симптомы ревматоидного артрита, ассоциированного с хеликобактерной инфекцией, также позволили оптимизировать лечебную тактику, обеспечить профилактику осложнений, связанных с приемом лекарственных средств.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них: 7 журнальных статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежном журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 112 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 «**Современные аспекты и перспективы в изучении течения ревматических заболеваний**» диссертации проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные основным звеньям патогенеза ревматоидного артрита. Также, выяснена роль

микрофлоры желудочно-кишечного тракта в развитии и прогрессировании данного заболевания. Проанализированы НПВС предпосылки и причина поражения гастродуоденальной зоны, проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики, лечения и профилактики, а также определены нерешенные или требующие уточнения вопросы этой проблемы.

Во второй главе **«Клиническая характеристика обследованных больных и примененные методы исследования»** диссертации дана общая характеристика клинического материала, описаны методы исследования. С целью определения частоты, структуры и факторов риска поражения гастродуоденальной зоны 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. На втором этапе проведено проспективное обследование 70 пациентов ревматоидным артритом в возрасте 18–68 лет, обратившихся в ревматологическое отделение 3-ой клиники Ташкентской медицинской академии.

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 применяли интегральный показатель активности РА - индекс DAS28 (Disease Activiti Score) (Насонов Е.Л., 2006). Всем больным при поступлении в клинику и спустя 10 дней после начала лечения проводили клинические и лабораторно-инструментальные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, рентгенографию кистей.

Наряду с этим были проведены специальные методы исследования: эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки проводилось прибором Olympus GIFE (Japan) d=0,9 cm. Во время ЭФГДС получали через рабочий канал прибора стерильным тефлоновым катетером желудочный сок и одновременно брали биоптат биопсионными щипцами FB-25K, для проведения микробиологического изучения биоптата слизистой оболочки (СО) и бактериологического посева желудочного сока. Для морфологического исследования получали два биоптата из антрального отдела желудка по малой и большой кривизне и два – из середины тела желудка по передней и задней стенке.

Исследование микрофлоры СОЖ включало качественное и количественное определение аэробной, факультативно-анаэробной, анаэробной микрофлоры и грибов рода *Candida*. Первичный посев, режим культивирования, изучение морфологических, культуральных свойств и идентификацию микроорганизмов (МО) проводили по общепринятым методикам. В ходе исследований применяли стандартные и усовершенствованные питательные среды. Перед посевом на среды биоптат

желудка гомогенизировался в стерильной ступке со стерильным физиологическим раствором в соотношении 1:10, а, желудочный сок засевали нативной - петлей в 2,2 мм.

Для определения влияния НПВС на микрофлору желудка использовали «метод дисков» - выявление зоны лизиса колоний.

Для определения *Helicobacter pylori* использовали дыхательный уреазный тест (*ХЕЛИК тест*).

Для определения фармакокинетики диклофенака применялся метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) Agilent 6420 с тройным квадрупольным масс-спектрометром фирмы agilent technologies (США).

Результаты исследования обрабатывали с помощью программного обеспечения для статистического анализа на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовали методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическую значимость измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса); за статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

В третьей главе «**Клиническая характеристика ревматоидного артрита с учетом состояния желудочно-кишечного тракта (по данным ретроспективного анализа)**» диссертации представлены результаты частоты встречаемости поражений гастродуоденальной зоны у больных РА по материалам ретроспективного анализа.

Из проведенного анализа становится очевидным, что поражение ГДЗ при РА встречается у каждого третьего больного, удельный вес больных с суставно-висцеральной формой РА в группе с наличием поражения ГДЗ был на 16,7% выше, чем в группе без наличия патологии ГДЗ. При этом соотношение между суставной и суставно-висцеральной формой РА в группе больных без патологии ГДЗ составляет 3,5:1,0, в группе больных с патологией ГДЗ составляет 1,6:1,0 соответственно. Эти данные наводят на мысль о том, что поражения ГДЗ, выявленные в ходе ретроспективного исследования могут явиться проявлением основного заболевания, обусловленные первичным поражением соединительно-тканной стромы стенки ГДЗ.

Для подтверждения данного предположения была проанализирована степень тяжести течения РА и выраженность функциональной недостаточности суставов в зависимости от наличия и отсутствия поражения ГДЗ. Выявить явную взаимосвязь между степенью тяжести течения РА, функциональной недостаточностью суставов, возрастным аспектом больных РА и наличием поражения ГДЗ не удалось.

В рамках ретроспективного исследования проведен анализ применяемых для лечения РА лекарственных средств. В качестве основных групп были использованы нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), глюкокортикостероиды (ГКС) и базисные противовоспалительные средства (БПВС). В структуре фармакотерапии РА наибольший удельный вес занимают НПВП, доля которых в группе больных с патологией и без патологии ГДЗ составляет 41% и 39,3% соответственно. При этом, соотношение их инъекционных и пероральных лекарственных форм было одинаковым в обеих группах и составило 1,4:1,0 и 1,3:1,0.

Глюкокортикостероиды занимали второе место в структуре фармакотерапии и в группе больных без патологии ГДЗ составляли 28,1%, в группе больных с патологией ГДЗ -33,3%. Соотношение инъекционных форм и пероральных составило 2,2:1,0 и 2,3:1,0 соответственно в группе больных без патологии ГДЗ и с патологией ГДЗ. Следовательно, в обеих группах в рамках фармакотерапии одинаково часто применялись НПВП и ГКС.

Удельный вес базисных препаратов в группе больных без патологии гастродуоденальной зоны составил 10,5% , в группе с патологией ГДЗ всего лишь 1,1%. Лекарственные средства, направленные на защиту ГДЗ занимали меньший удельный вес в рамках фармакотерапии больных без патологии ГДЗ и составили 22,1%, в группе больных РА с патологией ГДЗ 24,6%.

Учитывая, что по данным ретроспективного анализа не представляется возможным всесторонне оценить характер нарушений ГДЗ при РА, поэтому проведено проспективное исследование в этом направлении.

В четвертой главе **«Сравнительная характеристика гастродуоденальной зоны у больных ревматоидным артритом с учетом клинико-функциональной характеристики заболевания»** диссертации проведена оценка состояния гастродуоденальной зоны на основе эндоскопических исследований и изучения дисбиотических изменений просветной и пристеночной микрофлоры желудка. Изучен характер влияния проводимой традиционной фармакотерапии РА на выявленные ранее нарушения в микробиоценозе желудка, изучено влияние дисбиоза желудка у больных РА на показатели фармакокинетики НПВС.

При эндоскопическом исследовании гастродуоденальной зоны у больных РА, больше превалировала катаральная форма хронического гастрита (85%), субатрофический гастрит встречался у 15%, хронический дуоденит - у 45% больных, эрозии желудка - у 15% , язвенная болезнь обнаруживалась у 5% больных. Изучение эндоскопической картины ГДЗ у больных РА в зависимости от активности заболевания выявило некоторое преобладание катаральных явлений в СОЖ, а так же эрозий и язв желудка у больных РА с минимальной степенью активности заболевания. При II степени активности чаще наблюдались субатрофические изменения в СОЖ и катаральный дуоденит.

Известно, что желудок, как и другие участки пищеварительной трубки, имеет собственную микробиотическую систему (Чернин В.В., 2016), которая возможно участвует в обеспечении колонизационной резистентности

желудка. Если учесть этот факт, то становится очевидным, что поражение ГДЗ, выявленное нами, возможно связано с определенными сдвигами в этой системе. В связи с этим нами отдельно было изучено состояние как просветной, так и мукозной микрофлоры желудка у больных РА. Результаты этих исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Качественно-количественная характеристика желудочного сока
у больных РА**

Микроорганизмы	Желудочный сок (контрольная группа) %	Желудочный сок больные РА %	Желудочный сок (контрольная группа) (lg КОЕ/мл)	Желудочный сок больные РА (lg КОЕ/мл)
Стафилококк	41	30	$3,7 \times 10^2$	$3,6 \times 10^4$
Стрептококк	34	30	$2,9 \times 10^2$	$3,6 \times 10^6$
Микрококк и	8	-	10^1	-
Грибы рода кандиды	17	21,7	$3,0 \times 10^1$	$1,7 \times 10^3$
Грамм положительные палочки (бациллы)	-	30		10^3
Эшерихии	2	21,7	$2,1 \times 10^1$	$4,1 \times 10^2$
Клебсиелла	-	8,3	-	10^6
Энтерококки	-	8,3	-	10^3
Псевдомонады	-	8,3	-	10^6
Анаэробные гр. положительные кокки (пептострептококки)	-	78,3	-	$7,6 \times 10^3$
Лактобактерии	20	-		-
Бактериоиды	8	-		-
Нейсерии	2	-		-

Наши исследования показали, что у 56,6% обследованных больных в желудочном соке был выявлен дисбактериоз различной степени тяжести (согласно классификации синдрома внутрипросветного дисбактериоза гастродуоденальной зоны по Е.А. Беюл и И.Б. Куваевой).

Как видно из таблицы 1, у больных РА определена следующая частота встречаемости микроорганизмов: пептострептококки - у 78,3% больных, стрептококки, стафилококки, бациллы - у 30%, эшерихи коли, дрожжеподобные грибы рода кандиды - у 21,7%, реже встречались

клебсиеллы, псевдомонады, энтерококки - у 8,3%, в количестве культур от 3,17 до 7,56 lg КОЕ/г и сочетании культур микроорганизмов от 1 до 7.

Как следует из таблицы 1, в желудочном соке больных РА наблюдалась следующая количественная характеристика выделенных микроорганизмов - эшерихии высевались в количестве $7,56 \times 10^7$ lg КОЕ/мл, стрептококки - $7,46 \times 10^7$ lg КОЕ/мл, клебсиеллы и псевдомонады - $6,15 \times 10^6$ lg КОЕ/мл, бациллы - $4,14 \times 10^4$ lg КОЕ/мл, пептострептококки - $3,88 \times 10^3$ lg КОЕ/мл, стафилококки - $3,76 \times 10^3$ lg КОЕ/мл, кандиды - $3,25 \times 10^3$ lg КОЕ/мл, энтерококки - $3,17 \times 10^3$ lg КОЕ/мл.

Следовательно, в желудочном соке у больных РА в количественном отношении отмечался избыточный рост представителей как свойственных данному эпитопу микроорганизмов, так и представителей нормальной фекальной и условно-патогенной микрофлоры, что характеризует данное состояние как синдром внутрипросветного дисбактериоза гастродуоденальной зоны (Беюл Е.А., Куваева И.Б., 1986).

Учитывая, что у больных РА были выявлены значительные сдвиги в микробном пейзаже желудка, определенный интерес вызывало изучение оценки степени избыточного роста микроорганизмов в пристеночном биотопе, результаты которого представлены в таблице 2.

При изучении мукозной микрофлоры желудка определен дисбактериоз различной степени тяжести у 71,7% больных РА. Согласно данным из биоптатов СО желудка у пациентов РА чаще высевались пептострептококки - у 71,7%, стафилококки, эшерихии коли - у 50%, клебсиеллы - у 43,3%, стрептококки - у 35%, энтерококки, микрококки - у 25%, реже - псевдомонасы, бациллы - у 15%, дрожжеподобные грибы рода кандиды - у 10%, в количестве культур от 2,78 до 10,1 lg КОЕ/г и сочетании от 2 до 5 микроорганизмов.

При оценке обсемененности СО желудка у больных РА в количественном аспекте были получены следующие результаты: клебсиеллы высевались в количестве культур 10,1 lg КОЕ/г, псевдомонады - 8,1 lg КОЕ/г, эшерихии - 7,51 lg КОЕ/г, стрептококки - 5,65 lg КОЕ/г, энтерококки - 4,35 lg КОЕ/г, бациллы - 4,14 lg КОЕ/г, стафилококки - 3,86 lg КОЕ/г, пептострептококки - 3,69 lg КОЕ/г, микрококки - 3,08 lg КОЕ/г, кандиды - 2,78 lg КОЕ/г.

Как и в случае с желудочным соком, в пристеночном биотопе также высок удельный вес представителей анаэробной микрофлоры. В количественном отношении отмечается избыточный рост свойственной ему пристеночной микрофлоры, а так же появление несвойственных для него микроорганизмов (стрептококк, микрококк, грамположительные палочки, энтеробактерии, энтерококк, псевдомонада, анаэробные грамположительные кокки). Важно подчеркнуть, что выраженные изменения микрофлоры в количественном и качественном отношении были выявлены в биоптате СОЖ, нежели в желудочном соке.

Таблица 2.

**Качественно-количественная характеристика мукозной флоры
слизистой оболочки желудка у больных РА**

Микроорганизм	Биоптат СОЖ (контрольная группа) %	Биоптат СОЖ больные РА %	Биоптат СОЖ (контроль ная группа) (lgM±mK OE /г)	Биоптат СОЖ больные РА (lgM±mK OE /г)
Стафилококк	61	50	3,7±01	3,86±0,13
Стрептококк	55.5	35	4,02±0,2	5,65±0,15*
Микрококки	16.7	25	2,7±0,2	3,08±0,11*
Грибы рода кандида	22.2	10	3,4±0,01	2,78±0,09*
Грамм положительные палочки (бациллы)	22.2	15	2,9±0,1	4,14±0,12*
Эшерихии		50		7,51±0,16
Клебсиелла		43,3	-	10,1±0,09
Энтерококки	16.7	25	3,2±0,12	4,35±0,15
Псевдомонады		15	-	8,41±0,14
Анаэробные гр. положительные кокки (пептострептококки)		71,7	-	3,69±0,15
Лактобактерии	50		3,15±0,3	-
Бактериоиды	16.7		3,0±0,12	-

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверность различий при сравнении с данными контрольной группы

Из полученных данных видно, что у больных с РА имеют место отчетливые сдвиги в микроэкосистеме желудка. Эти изменения характеризуются различными степенями дисбиоза как в просветном микробном сообществе (желудочный сок), так и в мукозном (пристеночный слой). Вместе с тем остается не выясненным: являются ли выявленные нами дисбиотические изменения следствием патологии сустава или наоборот, дисбиоз в желудке провоцирует развитие суставной патологии. Если учесть тот факт, что РА ассоциируются с рядом патологий ГДЗ, то можно предполагать, что в условиях этой патологии нарушается баланс в микробном пейзаже этой зоны. Вполне естественно в условиях развития дисбиоза происходят сдвиги в функциональном состоянии ГДЗ, обусловленной за счет ее микроэкосистемы. Прежде всего, это проявляется в изменении защитно-барьерного потенциала этой зоны. Так как известно, что

микрофлора любого биотопа выполняет защитную функцию - колонизационную резистентность (Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Липницкий ЕМ. и др., 2004).

Еще одной из важных функций нормальной микрофлоры является обеспечение иммунной защиты (Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А. и др., 1993; Комелягина Е.Г., Никишина И.П., 2007; Чернин В.В., Червинец В.М. и др., 2011; Чернин В.В., Бондаренко В.М. и др., 2008). Вполне вероятно, что в условиях дисбиоза происходят изменения в иммунной защите организма и следствием чего является нарушение в иммуновоспалительном ответе организма. Таким образом, становится очевидным, что развитие дисбиоза ГДЗ должно оказывать определенное влияние на течение изучаемого нами ревматоидного артрита. Действительно, как показывают результаты наших исследований, между степенью выраженности дисбиоза и степенью активности суставной патологии прослеживается четкая зависимость.

Установлено, что у больных РА как в биоптате СОЖ, так и в желудочном соке отмечается нарастание степени тяжести дисбиотических сдвигов с увеличением степени активности.

Как известно, одним из представителей пристеночной (мукозной) флоры является *H. Pylori*. Вместе с тем, сегодня не вызывает сомнения его этиологическая роль в развитии как желудочных, так и внежелудочных заболеваний (Карельская И.А., Игнатъев В.К., 2005; Кучерявый Ю.А., 2004; Циммерман Я. С., 2001; Чернин В.В., Червинец В.М. и др., 2004; Аснер Т.В., Калягин А.Н., 2010).

Однако, каким образом представитель естественной мукозной флоры желудка становится патогенным и участвует в развитии многих заболеваний остается не выясненным. В связи с этим нами отдельно была изучена частота высеваемости и степень обсемененности *H. Pylori* у обследованных нами больных.

Инфицированность *H. Pylori* по результатам уреазного теста составила 85%, что свидетельствует о высокой степени ассоциации ревматоидного артрита с *H. Pylori*. При определении степени обсемененности *H. Pylori* у больных РА получены следующие результаты: отсутствие обсемененности у 15% больных РА, слабая степень обсеменения - у 25%, высокая и умеренная степень обсеменения - у 60%. Анализ степени обсемененности *H. Pylori* в зависимости от активности заболевания показал следующие результаты (рис. 1): при I степени активности заболевания высокая степень и слабая степень обсемененности *H. Pylori* встречалась у 38,9% больных РА, отсутствие *H. Pylori* - у 22,2% больных. При II степени активности заболевания высокая и умеренная степень обсеменения встречалась у 76,5% больных, слабая степень у 17,6%, отсутствие *H. Pylori* у 5,9% больных.

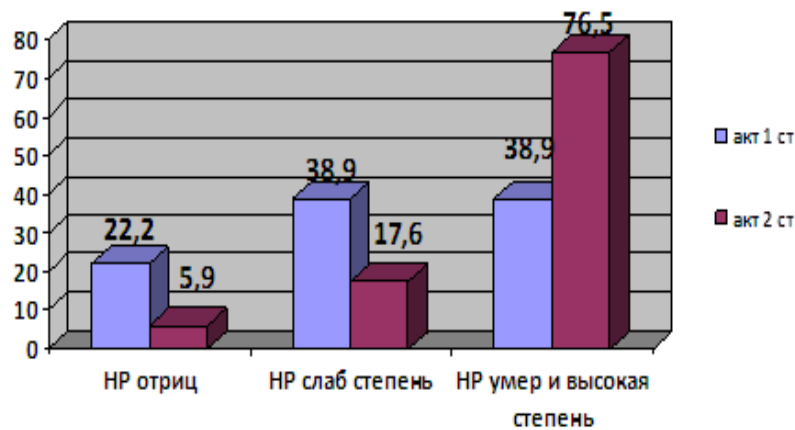


Рис. 1. Частота встречаемости и степень обсемененности *H.Pylori* у больных РА в зависимости от активности заболевания

Таким образом, при изучении состояния пристеночной и просветной микрофлоры желудка, а также степени обсемененности *Helicobacter pylori* (*H.Pylori*) у больных с ревматоидным артритом отмечается дисбиотические изменения в желудочном биотопе. Между выраженностью дисбиотических изменений в желудке и степенью обсемененности *H.Pylori* существуют прямая связь.

По данным литературы одним из факторов патологии гастродуоденальной зоны является применение двух НПВС или НПВС с глюкокортикостероидами и др. (Насонов Е.Л., 2001; Жолдин Б.К., Беркинбаев С.Ф., Талипова И.Ж., 2006). Поэтому для обеспечения эффективной и безопасной фармакотерапии РА важным является оценка риска развития гастродуоденальных осложнений на фоне применяемых лекарственных.

Проведено исследование по оценке характера влияния проводимой фармакотерапии РА на выявленные нарушения в микробиоценозе желудка. Проведенный анализ микробного пейзажа желудка в динамике проводимого лечения выявил заметные сдвиги в просветном и в пристеночном слое, характеризующиеся снижением в количественном и в качественном отношении микроорганизмов, свойственных микрофлоре желудка, и увеличением частоты встречаемости нормальной фекальной и условно-патогенной микрофлоры. Результаты этих исследований представлены в таблице 3.

Как видно из данных представленных в таблице 3, на фоне проводимого лечения у больных РА в пристеночном слое отмечается нарастание частоты встречаемости стафилококков (66,6%), микрококков (33,3%), а также энтерококков (50%) и пептострептококков (71,4%), в количестве культур от 3 до 4,41 lg КОЕ/г. Что касается внутрипросветного микробиоценоза желудка, то чаще высеивались пептострептококки - у 83,3% больных и энтерококки - у 16,6%, в количестве культур от 10^3 до 10^4 lg КОЕ/мл.

Следует особо подчеркнуть, что у всех обследованных больных в динамике проводимого лечения спектр высеваемой микрофлоры был несколько узок как во внутрипросветном, так и в пристеночном биоценозе.

Таблица 3.

**Качественно-количественная характеристика мукозной флоры
слизистой оболочки желудка у больных РА на фоне проводимой
терапии**

Микроорганизм	РА			
	Биоптат качественная характеристика (%)		Биоптат количественная характеристика (lg КОЕ/г)	
	До лечения	Во время лечения	До лечения	Во время лечения
Стафилококк	50	66,6	3,87±0,21	4,87±0,1*
Стрептококк	35,7	-	5,7±0,12	2,7±0,14*
Микрококк	21,4	33,3	3,0±0,3	2,0±0,2
Тетракокк		-	-	-
Грибы рода кандида	7,1	-	2,77±0,21	-
Грамположит. палочки (бациллы)	14,2	-	4,14±0,12	-
Энтеробактерии:				
Эшерихии	50	-	7,47±0,3	-
Клебсиелла	42,8	-	10,0±0,2	-
Энтерококки	21,4	50	4,33±0,12	3,0±0,12
Псевдомонады	14,2	-	8,0±0,20	-
Анаэробные грамположит. кокки (пептострептококи)	71,4	83,3	3,68±0,1	3,85±0,3

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверность различий при сравнении с данными до лечения

Анализ количественной характеристики желудочного сока в динамике проводимого лечения у обследованных больных показал, что с нарастанием активности заболевания количество культур представителей свойственной данному биотопу несколько снижается, в то время как, количество культур нормальной фекальной и условно-патогенной микрофлоры повышается.

На фоне проводимой фармакотерапии суставного синдрома у больных РА выявлено снижение инфицированности хеликобактериозом на 21,5%. Учитывая роль лекарственных средств, применяемых в рамках фармакотерапии РА в генезе возникновения гастродуоденальных повреждений, была изучена инфицированность *H. pylori* слизистой желудка у обследованных больных в зависимости от проводимого лечения.

Для выявления воздействия используемых НПВС на микробиоту желудка нами, в условиях *in vitro*, изучена степень «лизиса» микробных колоний под действием нимесила, индометацина и таривада (таблица 4).

Таблица 4.

Чувствительность микроорганизмов к некоторым препаратам – *in vitro*

Ig M+m КОЕ/г					
№	Микроорганизмы	Без препарата	Нимесил	Индо-метацин	Таривид
1	Грибы кандидас	+	-	-	5,0±0,2
2	Стрептококк гр. А	+	6,0±0,3	10,0±0,3	20,0±0,6
3	Стрептококк гр. Д	+	8,0±0,2	12,0±0,4	20,0±0,4
4	Эшерихии ЛП	+	6,0±0,3	8,0±0,2	25,0±0,7
5	Эшерихии ЛН	+	6,0±0,3	6,0±0,3	20,0±0,5
6	Псевдомонас	+	-	-	20,0±0,5
7	Клебсиелла	+	6,0±0,2	8,0±0,3	25,0±0,8

Примечание: зона задержки роста в мм.

Как видно из данных представленных в таблице, под действием таривида происходит «лизис» колоний практически всех использованных образцов микрофлоры. Индометацин и нимесил не оказывают существенного влияния на флору псевдомонаса и грибов рода *Candida*. На остальные колонии микроорганизмов НПВС оказывают лизирующее действие, но в меньшей степени, чем таривид. Так на фоне применения индометацина и нимесила диаметр «лизиса» колоний *Streptococcus* группы «А» был ниже, чем у таривида в 2 раза и 3,3 раза, колоний *Streptococcus* группы «Д» в 1,7 раза и 2,5 раза, Лактоза позитивных *E.Coli* в 3,1 раза и 4,2 раза соответственно.

Таким образом, изучение влияния НПВС на представителей микробного пейзажа желудка показали, что НПВС подавляют рост в основном представителей сапрофитной флоры желудка, оказывая глубокое действие на нормальную микрофлору ГДЗ, усугубляют имеющийся дисбиоз в желудке. Причем более выраженные изменения в микробиоценозе желудка происходят на фоне приема неселективных в отношении ЦОГ-1 НПВС, что необходимо учитывать при проведении лечебных мероприятий.

Общеизвестно, что длительность противовоспалительного эффекта, эффективность НПВС находятся в прямой зависимости от уровня эффективной концентрации препаратов и длительности циркуляции их в крови в свободной форме. Эти параметры в клинической практике определяют ряд показателей фармакокинетики, в частности, $K_{эл}$ (константа элиминации), Cl (клиренс препарата), $T_{1/2}$ (период полувыведения препарата) и др. Учитывая, что ревматоидный артрит часто сопровождается висцеральными проявлениями со стороны других органов и систем, а также сопутствующими заболеваниями (коморбидные состояния), которые могут влиять на фармакокинетические параметры применяемых НПВС, нами были изучены некоторые показатели фармакокинетики Диклофенака натрия у больных ревматоидным артритом с нарушением микробиоценоза желудка (дисбиоз желудка) и без нарушения (без дисбиоза) в сравнительном аспекте (рис.2 А, Б, В).

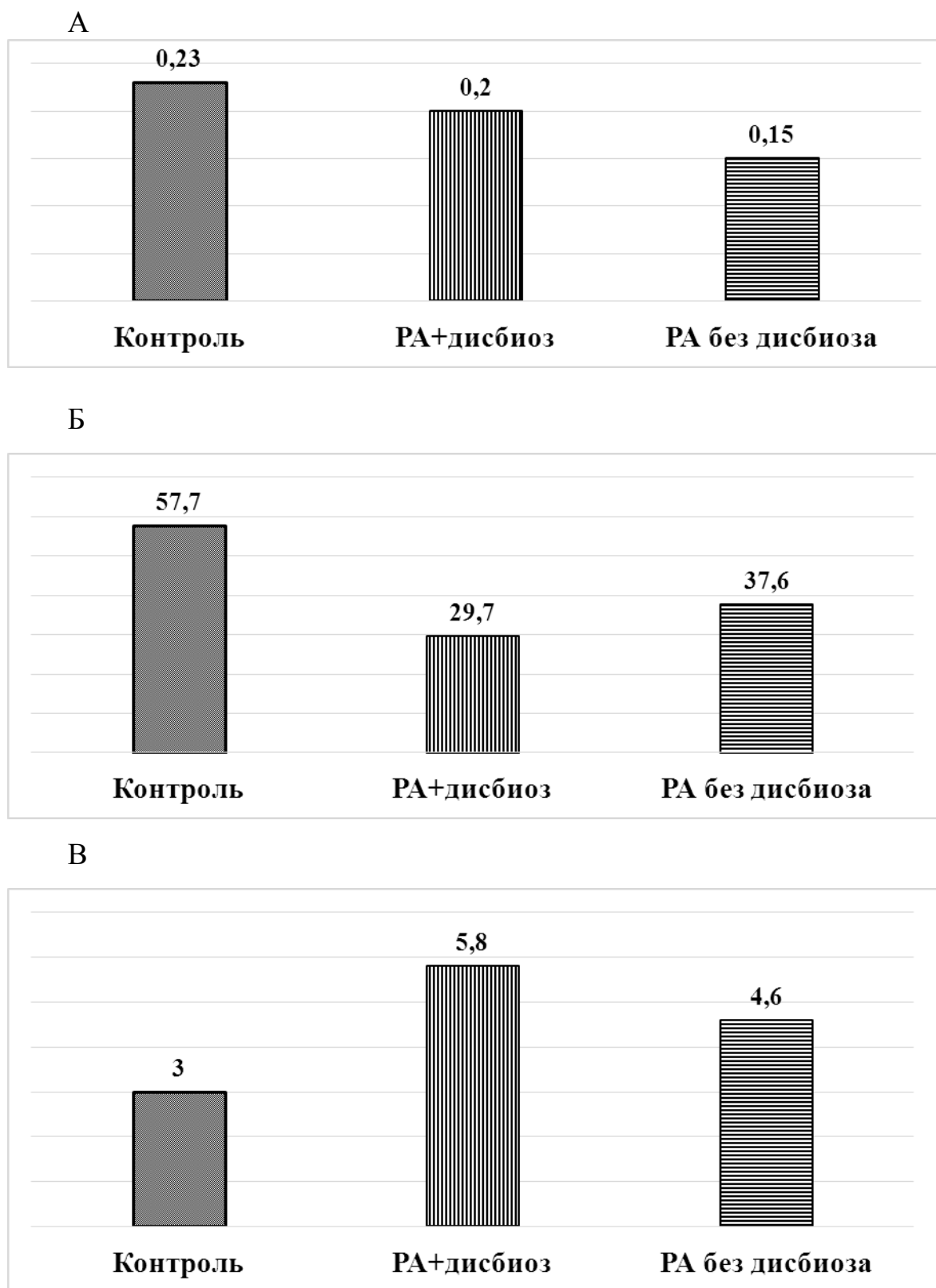


Рис.2. Показатели фармакокинетики Диклофенака натрия у больных ревматоидным артритом: А - показатель константы элиминации ($K_{эл}$), Б - клиренс препарата (Cl), В - период полувыведения ($T_{1/2}$).

У больных ревматоидным артритом без дисбиоза в желудке $K_{эл}$ снижен по сравнению с показателем контроля на 34,4% , у больных РА с дисбиозом желудка этот показатель снижен почти в 1,5 раза по сравнению с контролем.

Аналогичные изменения касаются клиренса препарата. У больных ревматоидным артритом значение $T_{1/2}$ удлиняется по сравнению с контролем в 1,5 раза, в условиях появления дисбиоза желудка почти в 2 раза.

Таким образом, проведенные исследования и анализ их результатов свидетельствуют о том, что в условиях ревматоидного артрита, в частности, при наличии дисбиоза желудка наблюдаются заметные сдвиги в параметрах фармакокинетики НПВС. Снижение скорости метаболизма и удлинение периода полувыведения НПВС увеличивают риск развития побочных эффектов, особенно со стороны ЖКТ, что существенно влияет на течение болезни и результаты лечения. Указанное обстоятельство диктует необходимость учета этих результатов при лечении изучаемой патологии и при разработке персонализированного подхода к лечению ревматоидного артрита.

ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного анализа патология гастродуоденальной зоны у больных РА встречается у каждого третьего больного. Основными причинами поражения гастродуоденальной зоны при РА являются висцериты, длительное течение болезни и комбинированное применение НПВС и ГКС.

2. У больных РА отмечаются дисбиотические изменения в микробиоте желудка, характеризующиеся изменениями качественного и количественного состава мукозной и просветной микрофлоры с преобладанием условно патогенных микроорганизмов.

3. Более выраженные изменения микробной флоры у больных РА отмечаются в пристеночном биотопе по сравнению с просветным. Степень выраженности дисбиоза находится в прямой зависимости от активности суставной патологии.

4. Дисбиотические изменения в желудке у больных РА часто сочетаются с хеликобактериозом желудка. Между выраженностью дисбиотических изменений в желудке и степенью обсемененности *H. Pylori* существуют прямая связь.

5. Проведенные исследования в условиях *in vitro* свидетельствует о наличии у НПВС способности подавляюще действовать на представителей микробной флоры желудка, в большей степени неселективных.

6. У больных РА наблюдаются заметные сдвиги в параметрах фармакокинетики НПВС, выражающиеся снижением скорости их метаболизма, удлинением их периода полувыведения, что увеличивает риск развития побочных эффектов, особенно со стороны ЖКТ.

7. У больных РА с дисбиозом желудка нарастает частота встречаемости таких жалоб как, изжога, тяжесть и боли в эпигастрии. В условиях

ревматоидного артрита, с наличием коморбидных состояний, прослеживается более частое проявление побочного действия НПВС, что требует соответствующей коррекции режима приема препаратов.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TUKHTAEVA NIGORA KHASANOVNA

**EFFICACY OF TREATMENT AND THE INCIDENCE OF DISEASE IN
PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDENT ON
DISTURBANCE OF MICROBIOTENOSIS IN STOMACH**

14.00.05 – Internal diseases

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD)
ON SCIENCE OF MEDICINE**

TASHKENT – 2018

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2017.2.PhD/Tib197

The dissertation was performed at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in two languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Information and educational portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Supervisor: **Karimov Maruf Shakirovich,**
Doctor of Science in Medicine, professor

Official opponents: **Khamrayev Abror Asrorovich,**
Doctor of Sciences in Medicine, professor

Aliyahunova Mavjuda Yusupovna,
Doctor of Sciences in Medicine, professor

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical institute**

The defense of the dissertation will take place on _____ «__» 2018, at ___:___ at the session of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at the Tashkent medical academy (Address: Farabi 2 str., Almazar district, 100109 Tashkent, Uzbekistan. Phone/fax: (+998 71) 1507825, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Tashkent medical academy (registered ___). Address: 100109, Tashkent, Farabi 2 str Tashkent medical academy, 2nd educational building "b" wing, 1st floor, 7th room. Tel / Fax: (+99871) 150-78-14).

Abstract of the dissertation submitted on "_____" _____ 2018.
(Registry protocol No. _____ from "_____" _____ 2018.)

A.G. Gadayev
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees,
Doctor of Science in Medicine, Professor

D.K. Nadjmutdinova
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific
degree, Doctor of Science in Medicine, Professor

A.L. Alyavi
Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific
Council awarding scientific degrees, Doctor of Science in Medicine,
Professor, Academician

INTRODUCTION (Abstract of the dissertation work on doctor of philosophy (PhD) in medicine)

The urgency and relevance of the topic of the dissertation work. Currently, rheumatoid arthritis (RA) is one of the topical problems of medicine in the world. RA is a multifactorial disease that occurs among people of different ages, proceeds with damage to the internal organs, which leads to a decrease in the operability and early disability of patients. In developed countries, the incidence of RA among the general population is 0,5-2%, and this figure is increasing every year. In women, RA is 2-3 times more common than in men. In patients with rheumatoid arthritis, a decrease in life expectancy compared with the general population by 3-7 years is observed. In the absence of effective therapy, the life expectancy of RA patients is lower by 3 years in women and by 7 years in men. The presence of gastrointestinal pathologies among internal injuries of internal organs in RA ranges from 13% to 60%.

All over the world, special attention is paid to research to identify factors that affect the development of rheumatological diseases. In this respect, the ways of effective influence on the pathological process, adequate methods of treatment, complications of the disease in the presence of comorbid conditions are studied. The state of the natural mucosal flora of the stomach is actively studied in RA and its composition changes with the development of dysbacteriosis in the gastrointestinal tract with a wide use of NSAIDs and SCS and the presence of *Helicobacter pylori* infection in this category of patients. Therefore, the study of the state of the microbiocenosis of the stomach in RA patients, the identification of dysbiotic changes, and the search for the causes of their occurrence is one of the topical and priority problems of practical rheumatology. The solution of this problem helps to increase the effectiveness of pharmacotherapy and the RA forecast.

In the Republic of Uzbekistan, large-scale, targeted, radical transformation of the health care system is carried out and certain positive results have been achieved on quality medical care for the population. Despite the targeted measures in the health care system, including rheumatology, there are a number of tasks that need to be addressed. In the strategy of actions of the Republic of Uzbekistan for 2017-2021 in five priority areas, it is necessary "further reform of the healthcare sector aimed at the formation of a healthy lifestyle of the population, ensuring a reduction in the incidence of the population and increasing the life expectancy of the population." To date, in order to reduce morbidity and duration of life the population also, the study of the state of the microbiocenosis of the stomach in RA patients, the identification of dysbiotic changes, the search for the causes of their occurrence is one of the actual problems of practical rheumatology. The solution of this problem contributes to the development of new effective

methods of treatment and increasing the effectiveness of pharmacotherapy of RA.

The present dissertation research serves to a certain extent the fulfillment of tasks defined by the Decree of the President of the Republic of Uzbekistan "On measures to further deepen the reform of the healthcare system" of November 28, for No. PP-1652; "On measures to further develop specialized medical assistance to the population of the Republic of Uzbekistan for 2017-2021 years" of June 20, 2017 under No. PP-3071, as well as in other regulatory and legal documents adopted in this field.

Correspondence of research to priority directions of development of science and technologies of the republic. This research was carried out in accordance with the priority areas of development of science and technology of the Republic of Uzbekistan - V. "Medicine and Pharmacology".

Degree of knowledge of the problem. According to the literature, it is known that *H. Pylori* occurs in the composition of the parietal microflora of healthy individuals. However, how does a representative of the natural mucosal flora of the stomach become pathogenic and involved in the development of diseases remains unclear.

The study of the state of the gastroduodenal zone (GDZ) and the severity of its lesion in pathology, in particular in rheumatoid arthritis, it is also important that it is a "target" for the effects of drugs (drugs), often and widely used in these patients (Komelyagina EG, Nikishina IP, 2007). Disclosure of the effect of changes in the microbiocenosis of the gastric mucosa on the clinical course and development of gastropathy in RA patients, as well as on the pharmacokinetics parameters of diclofenac, will serve as the basis for the development of concrete and effective measures for the prevention and treatment of NSAIDs in associated patients in RA.

Based on the results of the analysis of scientific literature and research, it is possible to draw a conclusion about the urgent need for large-scale studies in our country devoted to the study of the state of the gastroduodenal zone (GDZ) and the severity of its lesion as a factor that causes the risk of progression of RA and reduces the effectiveness of treatment. This, in turn, indicates the need to continue research on this issue.

The connection of the dissertation research with the plans of research work of the higher educational institution, where the thesis is executed. The dissertation research was carried out within the framework of research work at the Tashkent Medical Academy - an applied grant "Rheumatoid arthritis. Development of new methods of diagnosis and treatment taking into account pathogenetic mechanisms of lesions of the gastrointestinal tract and hematopoietic system "(2015-2017).

The aim of the study is to study the state of the luminal and parietal microflora of the stomach in RA patients, taking into account the clinical and functional characteristics of the disease, searching for alternative causes for

the development of dysbiotic changes in the stomach and developing recommendations for improving the efficiency and safety of RA treatment.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Каримов М.Ш., Мавлянов И.Р., Тухтаева Н.Х., Мустафин Р.И. Ревматоидный артрит и поражение гастродуоденальной зоны (по данным ретроспективного анализа // Медицинский журнал Узбекистана. – 2013. - №3. –С.79-82. (14.00.00; № 8).

2. Каримов М.Ш., Мавлянов И.Р., Тухтаева Н.Х., Сибиркина М.В. Состояние просветной микрофлоры желудка у больных ревматоидным артритом //Медицинский журнал Узбекистана. – 2015. -№5. –С.17-20. (14.00.00; № 8).

3. Каримов М.Ш., Мавлянов И.Р., Тухтаева Н.Х., Сибиркина М.В. Изменение мукозной микрофлоры желудка у больных ревматоидным артритом //Медицинский журнал Узбекистана. – 2015. -№6. –С.19-21. (14.00.00; № 8)

4. Tukhtaeva N. Kh., .Karimov M. Sh., Abdullaev B. Sh., Mavlyanov I. R., Sibirкина M.V. Rheumatoid Arthritis and Gastroduodenal Damage (Retrospective Analysis)// British Journal of Medicine & Medical Research. - 2016 (14.00.00; № 5)

5. Tukhtaeva N. Kh., Karimov M. Sh., , Mavlyanov I. R., Sibirкина M.V., Abdullaev B. Sh. Changing the mucosal mikroflora of the stomach in patients with Rheumatoid Arthritis// International Journal of Current Research.2016. IF SJIF-7.617 (23 Scientific Journal Impact Factor)

6. Каримов М.Ш., Мавлянов И.Р.,Тухтаева Н.Х., Сибиркина М.В. Данные ретроспективного анализа у больных ревматоидным артритом при поражении гастродуоденальной зоны // Терапевтический вестник Узбекистана.- 2016.-№ 1.-С.110-114. (14.00.00; № 7)

7. Каримов М.Ш., Тухтаева Н.Х. НПВП индуцированные гастропатии. Механизмы развития // Вестник ТМА. - 2016. Ноябрь– Спец. выпуск. – С.61-63 (14.00.00; № 13).

II бўлим (II часть; II part)

8. Мавлянов И.Р., Маъруфханов Х.М., Тухтаева Н.Х., Мавлянов С.И. Характеристика изменений микрофлоры кишечника под действием нестероидных противовоспалительных средств // «Гастроэнтерологиянинг долзарб муаммолари» Республика илмий – амалий анжумани материаллари. – Бухоро, 2009. –С.62-63.

9. Мавлянов И.Р., Каримов М.Ш., Тухтаева Н.Х. Rheumatological Patients Intestine Microflora and nature of its modification while NSAID therapy //Терапевтический вестник Узбекистана. – 2012. - №2-3. –С.138.

10. Тухтаева Н.Х., Мавлянов И.Р. Влияние проводимой фармакотерапии у ревматологических больных на эндоскопическую картину гастродуоденальной зоны// «Интеграция образования, науки и производства в фармации» Материалы научно-практической конференции. – Ташкент, 2012. –С. 541-543.

11. Каримов М.Ш., Тухтаева Н.Х. Состояние слизистого барьера желудка у больных ревматоидным артритом ассоциированной НПВС-гастропатией //«Актуальные проблемы репродуктивного здоровья населения» - Самарканд, 2013. – С.17-19.

12. Каримов М.Ш., Тухтаева Н.Х. Ревматоид артритли беморларда *H.pylori* микдори ва даволаш даволаш давомида унинг динамикаси // «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» илмий амалий анжумани тезислар туплами. – Тошкент, 2015. –С.111.

13. Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш. Состояние микробиоценоза желудка у больных с ревматоидным артритом и её динамика на фоне проводимого лечения //Илмий-амалий семинар «Ибн Сино мероси ва замонавий тиббиёт тараккиёти». – Термиз, 2015. –С.100.

14. Abdullaev B. Sh, Tukhtaeva N. KH., Karimov M. Sh. The influence of the metabolic syndrome on the articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis //ZIMS 15th Zagreb International Medical Summit for Medical Students and Young Doctors 26th – 29rd November, 2015. -Zagreb, Croatia. ZIMS15 Abstract Book. –11 p.

15. Тухтаева Н.Х., Сибиркина М.В., Салимова Н.Д. Изучение обсемененности *H.pylori* слизистой оболочки желудка у больных ревматоидным артритом // «Ревматологическая служба вчера, сегодня, завтра» Ўзбекистон ревматологларининг I съезди материаллари. – Тошкент, 2016. 18-19 май. – С.271.

16. Каримов М.Ш., Тухтаева Н.Х. К механизму взаимодействия нестероидных противовоспалительных средств у больных ревматоидным артритом с микрофлорой желудка (исследование *invitro*) // «Ревматологик хизмат: кеча, бугун, эртага» Ўзбекистон ревматологларининг I съезди материаллари. – Тошкент, 2016. 18-19 май. –С.202.

17. Tukhtaeva N. KH. Rheumatoid arthritis and gastroduodenal damage (retrospective analysis) // 5th International Conference «Science and practice: a new level of integration in the modern world». Conference Proceedings. Scope Academic House, 2018, Sheffield, UK.- 43p.

Автореферат «Маърифат» газетаси таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб,
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 13.03.2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: №29

100060, Тошкент, акад. Я.Ғуломов кўчаси, 74

«TOP IMAGE MEDIA»
босмаҳонасида босилди.