

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12.2019.Tib 30.02 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТУХТАЕВА НИГОРА ХАСАНОВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТДА HELICOBACTER PYLORI ГЕНОТИПЛАРИ
САБАБЛИ НОСТЕРОИД ВОСИТАЛИ ГАСТРОПАТИЯНИ
РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2021

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Тухтаева Нигора Хасанова

Ревматоид артритда *Helicobacter pylori*

генотиплари сабабли ностероид воситали

гастропатияни ривожланиш механизми..... 3

Тухтаева Нигора Хасанова

Механизм развития НПВС гастропатии при

ревматоидном артрите с позиции генотипов

Helicobacter pylori..... 29

Tukhtaeva Nigora KHasanovna

The mechanism of development of NSAID

gastropathy in rheumatoid arthritis from

the point of view of *Helicobacter pylori* genotypes..... 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 57

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12.2019.Tib 30.02 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТУХТАЕВА НИГОРА ХАСАНОВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТДА HELICOBACTER PYLORI ГЕНОТИПЛАРИ
САБАБЛИ НОСТЕРОИД ВОСИТАЛИ ГАСТРОПАТИЯНИ
РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2021

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.DSc/Tib 414 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва “ZiyoNet” Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслахатчи:

Каримов Маъруф Шакирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каримов Мирвосит Мирвосиқович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рустамова Мамлакат Тулабаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сабиров Мақсуд Атабаевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc 04/30.12.2019.Tib 30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 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 2021 йил “_____” _____ да тарқатилди.
(2021 йил “_____” _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунё миқёсида ҳозирги замон тиббиёти ревматологик касалликлар орасида аутоиммун жараёнлар билан кечувчи, хусусан ревматоид артрит (РА) касаллигини олдини олиш ва даволашда янгича ёндашувларни амалга ошириш соҳасида жадал ривожланишларга сабаб бўлмоқда. Ривожланган мамлакатларда аҳоли ўртасида РА билан касалланиш даражаси 0,5-2% ташкил қилади ва бу кўрсаткич йил сайин ўсиб бормоқда. Унинг аёлларда эркакларга нисбатан 2-3 маротаба кўп учраши, самарали даволанмаган беморлардан аёлларнинг умр кўриши 3 йилга, эркакларда эса 7 йилга қисқариши аниқланган. РА сурункали кечиб, ички аъзоларни зарарланишига, беморларнинг меҳнат қobiliятини пасайиши ва эрта ногиронликка олиб келиши билан, беморлар ҳаёт сифатини ёмонлашувига таъсир қилувчи кўп омилли касаллик ҳисобланади. Йирик илмий тадқиқот марказларининг маълумотларига кўра, «...ревматоид артритда ички аъзолар орасида меъда ичак йўли шикастланишини учраши 13%-60% ни ташкил қилади ...»¹. Ушбу ҳолат РАда яллиғланишга қарши дори воситаларини кўп қўлланилиши ва *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)ни вирулент генотипларини мавжудлиги билан боғлиқ бўлиши аниқланган. Бу ўз навбатида *H.pylori*нинг вирулент генотипларини аниқлаб, муқобил даволаш ва самарали профилактикасини таъминлашни зарурлиги ревматологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳон миқёсида ревматологик касалликлар авж олиши сабабли уларга таъсир этувчи омилларни эрта аниқлаш бўйича тадқиқотларни олиб боришга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада патологик жараёнга самарали таъсир қилиш йўллари ва монанд даволаш усуллари муқобил асосларини ишлаб чиқиш, РА коморбид ҳолатлар билан кечганда унинг турли асоратларни олдини олиш йўналишидаги тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этмоқда. Бу ўз навбатида касалликни даволашда яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари (ЯҚНДВ) ва глюкокортикостероид (ГКС) дори воситаларини кенг қўллаш, меъда ичак йўли зарарланишини келиб чиқишида *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 йўналишларидан бири сифатида муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимиз тиббиётига соҳани ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, турли соматик касалликларни ташхислаш, олдини олиш ва даволашга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик

¹ Laporte J-R, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDS. Newer versus older agents. Drug Safety 2017;27:411

усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ва самарали ташхислаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш билан бир қаторда РА касаллигини даволашда яллиғланишга қарши дори воситаларини кўп қўлланилиши, Н. Pylori бактериясини вирулент генотипларини мавжудлиги билан боғлиқ ўзгаришларининг таъсирини баҳолаш ва самарали даволаш бўйича чуқур илмий тадқиқотлар олиб бориш, ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, эрта ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтиришга хизмат қилади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий - тадқиқотлар шарҳи³. Ревматоид артрит касаллигини ўзига ҳос кечиши ва муқобил даволаш усулларини ишлаб чиқишни ҳал қилишга қаратилган илмий изланишлар дунёнинг қатор етакчи тиббиёт марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: CORRONA (АҚШ), Australian Rheumatology Association Database (ARAD, Австралия), Consorcio Argentino de Artritis Temprana – Argentine Consortium for Early Arthritis(CONAART, Аргентина), Registry of Japanese RA Patients for Long-Term Safety database (PA REAL, Япония), The British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR, Великобритания), National death register (NOAR ,Великобритания), The Stockholm TNF follow-up registry (STURE, Швеция), Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy (RABBIT, Германия), Research Axed on Tolerance of Biotherapies (RATIO, Франция), Swiss clinical quality management in RA (SCQM-RA, Швейцария), Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry (DREAM, Голландия), Leiden Early Arthritis Clinic cohort (Когорта, Лейдей

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий - тадқиқотлар шарҳи <http://www.sc.edu>, www.ucsf.edu, <http://www.utexas.edu>, <http://www.uark.edu>, <http://www.virginia.edu>, <https://www.uni-leipzig.de/en/>, <http://www.qmul.ac.uk>, www.rug.nl, www.tmu.edu.tw, www.mma.ru, www.tma.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

клиникаси), The Spanish registry of adverse events of biologic therapies in rheumatic diseases (BIOBADASER, Испания), Norwegian longitudinal observational study on disease-modifying antirheumatic drugs (NOR-DMARD, Норвегия), Rheumatic Diseases Portuguese Register (Reuma.pt, Португалия), Treat to Target, ФГБНУ (В.А. Насонова номидаги Илмий-текшириш институти, Россия), Тошкент тиббиёт академияси, РИТ ва ТРИАТМ ва Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида (Ўзбекистон) амалга оширилмоқда.

Жаҳон миқёсида ревматоид артритни авж олишига таъсир этувчи омилларни аниқлаш бўйича қатор йўналишлар бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: АҚШда ревматоид артрит юрак қон томир касалликлари билан биргаликда қўшилиб келганда уларнинг асоратлари, патологик жараёнга рационал таъсир қилиш йўллари ва монанд даволаш усуллари учун муқобил асосларни ишлаб чиқиш; Япония ва Голландияда ген-инженер биологик моддалар (ГИБМ) билан даволаш, яллиғланишга қарши базис дори воситалари ва ФНО ингибитор воситалари билан даволаш давомида кузатиладиган ножўя таъсирларни таҳлил қилиш, касалликни авж олишига таъсир этувчи омиллар натижасида, унинг оқибатлари ва асоратларини асосли башоратлаш; Англия ва Швеция давлатларида ген-инженер биологик моддалар билан даволаш давомида келиб чиқадиган ўлим ҳолатлари, турли инфекцияларга ўта сезгирлик, юрак қон томир тизимидаги ўткир етишмовчилик ва ҳавли ўсма касалликларига мойиллик бўлганда, касаллик кечиши ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш мақсадида турли изланишлар олиб борилмоқда.

Қатор Европа давлатларида, жумладан Россия ва Беларусияда РА билан касалланган беморлар орасида яллиғланишга қарши дори воситали гастропатияда *H.Pylori* генларини учрашини минтақавий ўзига ҳослиги ўрганилган. Шу билан бир қаторда беморлар орасида ЯҚНДВ билан ассоцирланган гастропатияни олдини олишда қўлланиладиган дори воситалар етарли даражада ишлатилмаслиги оқибатида 95% беморларда эрозив гастритлар, ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касалликлари қон кетишлар билан асоратланиши устида илмий изланишлар давом этмоқда.

Бугунги кунда дунёнинг қатор етакчи тиббиёт марказлари ва илмий текшириш институтларида ревматик касалликларини эрта ташҳислаш, самарали даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш мақсадида ГИБМ воситаларни РА даволашдаги ўрни ва ножўя таъсирларни олдини олиш йўналишларда қатор тадқиқотлар амалга оширилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг турли мамлакатларида ўтказилган кўп сонли тадқиқотлар ва чоп этилган адабиётлардан маълумки, соғлом одамларнинг ошқозони шиллиқ қавати микрофлорасида *H.Pylori* ҳам учрайди. *H.Pylori* нинг 30 дан ортиқ генотиплари аниқланган бўлиб, *cagA*, *acAm1*, *vacAm2*, *vacAs1*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs1c*, *vacAs2*, *babA*, *iceA1*, *iceA2* и *dupA* генлари МИЙ да ульцироген таъсир кўрсатиши ўрганилган. (Лапина Т.Л., Тертычный А. С., Пирогов С. С., Соколов В. В., 2015; L. L. Gatti et al. 2019). *H.Pylori* ни

ЯҚНДВ билан ассоцирланган гастропатияни келиб чиқишидаги аҳамияти ҳозирга қадар турли мунозараларга сабаб бўлиб келмоқда. Охирги йиллардаги адабиётларда РА беморлар ошқозони шиллиқ қаватида *H. Pylori* учрамаган ҳолларда ҳам турли даражадаги гастропатиялар кузатилиши ва ошқозон-ичакдан қон кетишларга сабаб бўлиши мумкинлиги каби фикрлар келтирилган, лекин, айрим ҳолларда *H. Pylori* мавжуд бўлган беморларда микроорганизмнинг эррадикациясига эришилган бўлсада юқоридаги ножўя таъсирлар камаймаганлиги қайд этилган (В. Т. Ивашкин 2018; Шептулин А.А., Лапина Т.А 2017). Қатор адабиётларда *H. pylori* нинг *cagA*, *vacAm1*, *vacAm2*, *vacAs1*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs1c*, *vacAs2*, *babA*, *iceA1*, *iceA2* и *dupA* генотиплари РА беморларда ЯҚНДВ ли гастропатияни келиб чиқишида кўшимча хавф омили бўлиши мумкинлиги аниқланган. (Е. А. Дикарева, А. В. Воропаева, Е. В. Макаренко, С. И. Пиманов 2015).

Бугунги кунда *H. pylori* нинг молекуляр - генетик таркиби ўрганилиб, уларнинг потоген хавф сифатида гастродуоденал касалликлар келтириб чиқарувчи омиллардан эканлиги бўйича кўплаб илмий тадқиқотлар ўтказилган. РА беморларда ошқозон шиллиқ қаватидаги *H. pylori* генотипик таркибини ўрганиш касаллик ривожланиши ва РА беморларда ЯҚНДВ ли гастропатияни келиб чиқишини олдини олиш ва даволаш бўйича аниқ ва самарали чораларни ишлаб чиқиш учун асос бўлиб хизмат қилади.

Республикамизда ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, Ўзбекистон хеликобактер инфекцияси билан инфицирланиш даражаси юқори даражадаги минтақага киради. Меъда ичак йўли касалликлари *H. Pylori* билан ассоцирланганда бактериянинг *Cag* штамми 80% беморларда сурункали атрофик ва ноатрофик гастритларда учради (Каримов М.М., Собирова Г.Н. 2018).

Илмий тадқиқотлар ва илмий адабиётлар таҳлили натижаларига таяниб, Республикамизда кенг қўламли изланишлар ўтказиш зарурияти туғилганлиги тўғрисида бир тўхтамга келиш мумкин. Гастродуоденал соҳа ҳолатини ўрганишга бағишланган ва унинг шикастланиши, ревматоид артритда *H. Pylori* генотипларини вирулентлигини ўзига хослиги ва генларни касаллик кечишига ва РАни даволаш давомида ЯҚНДВ билан асоцирланган гастропатияни олдини олиш билан боғлиқ муаммо устида тадқиқотларни давом эттириш зарурлигини кўрсатади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 011800229 «Ички касалликларни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги йўллари кидириш. Профилактиканинг рационал йўллари» мавзуси доирасида бажарилган (2019 -2022 йй) .

Тадқиқотнинг мақсади ревматоид артрит билан оғриган беморларда яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари таъсирида ривожланган гастропатия шаклланишида *H. Pylori*нинг генотипик штаммлар аҳамиятини клиник- асбобий баҳолашдан иборат

Тадқиқотнинг вазифалари:

ревматоид артрит мавжуд беморларда гастродуоденал соҳа зарарланишининг учраши ва унинг касаллик клиник-функционал белгиларига боғлиқлигини ретроспектив таҳлил қилиш;

ревматоид артрит мавжуд беморларда *H. Pylori* билан ассоцирланган яллиғланишга қарши ностероид дори воситали гастропатияда гастродуоденал соҳа зарарланишини ўзига ҳослиги ва келиб чиқиш омилларини баҳолаш;

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

ревматоид артрит мавжуд беморларда яллиғланишга қарши ностероид дори воситали гастропатияда *H. Pylori* гени олигопраймерлар тизими ишини йўлга қўйиш ва муқобиллаштириш;

ревматоид артрит мавжуд беморларда ошқозон шиллиқ қавати биоптатларида *H. Pylori* генлари штамларини тарқалганлик даражасини баҳолаш;

ревматоид артрит мавжуд беморларда яллиғланишга қарши ностероид дори воситали гастропатияни келиб чиқишида *H. Pylori* генини вирулентлик омилларини аниқлаш ва баҳолаш;

ревматоид артрит *H. Pylori* билан ассоцирланган шароитда яллиғланишга қарши ностероид дори воситаси фармокинетикасини масс-спектрометрга уланган юқори самарадор суюқлик хроматографияси усулида (ЮССХ-МС) аниқлаш;

ревматоид артрит *H. Pylori* вирулент генлари билан ассоцирланган яллиғланишга қарши ностероид дори воситали гастропатия фармакотерапиясини такомиллаштириш ва самарадорлигини ошириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2019 - 2020 йиллар давомида Тошкент тиббиёт академиясининг 3 - клиникаси ревматология бўлимида 104 нафар ревматоид артрит билан даволанган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ревматоид артрит беморлар қон зардобини, ошқозон шиллиқ қавати биоптати, *H. pylori* генларини аниқлаш учун *cagA*, *vacAm1*, *vacAs2*, *iceA1*, *iceA2* олигопраймерлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, лаборатор-асбобий, молекуляр-генетик, хроматографик ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ревматоид артрит беморларда ошқозонда *H. Pylori* нинг учраши ва тарқалиш даражаси касаллик фаоллиги даражасига бевосита боғлиқлиги проспектив таҳлилларга кўра исботланган;

ревматоид артрит беморларда яллиғланишга қарши ностероид дори воситали гастропатияда *H. Pylori* нинг турли хил генотипик шакллари детекция қилишни ўз варианты молекуляр - генетик таҳлил асосида ишлаб чиқилган;

ревматоид артрит беморларда яллиғланишга қарши ностероид дори воситали гастропатия *H.Pylori* билан ассоцирланганда унинг генотипларини тақсимланиши аниқланган;

ревматоид артрит беморларда *H.Pylori* инфекциясини *vacAs2*, *iceA2* и *cagA* генларини ёки *cagA + Ice2 + vacAm1+ vacAs2*; *vacAm1+ vacAs2*; *Ice2+ vacAm1+ vacAs2* генлар комбинацияси учраши аниқланиб, беморларда ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касаллиги ва эрозияларини келтириб чиқариш эҳтимоллини ошириши асосланган;

яллиғланишга қарши ностероид дори воситаларини фармакокинетикасидаги ўзгариш индикаторларини РА да ошқозон хеликобактериози келиб чиқишига хос башоратларидан бири эканлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ревматоид артрит билан огриган беморларда *H.Pylori* нинг *vacAs2*, *iceA2* ва *cagA* генотипик вариантлари, ёки *cagA+ Ice2+ vacAm1+ vacAs2*; *vacAm1+vacAs2*; *Ice2+ vacAm1+vacAs2* генларнинг комбинациясини тарқалганлик даражасини аниқлаш гастродуоденал соҳада ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касалликларини ҳамда эрозияларини келтириб чиқарувчи хавфни орттириши ва даволаш натижаларини пасайтирувчи омил эканлиги аниқланган;

ревматоид артрит билан огриган беморларда гастродуоденал соҳасида *H.Pylori* нинг *vacAs2*, *iceA2* ва *cagA* генотипик вариантлари, ёки *cagA+ Ice2+ vacAm1+ vacAs2*; *vacAm1+vacAs2*; *Ice2+ vacAm1+vacAs2* генларнинг комбинацияси учраган шароитда дифференцирланган ёндошув мақсадида ЯҚНДВни танлаш зарурлиги исботланган;

ревматоид артрит билан огриган беморларда *H.Pylori* нинг *vacAs2*, *iceA2* ва *cagA* генотипик вариантлари, ёки *cagA+ Ice2+ vacAm1+ vacAs2*; *vacAm1+vacAs2*; *Ice2+ vacAm1+vacAs2* генларнинг комбинацияси билан бирга келганда ЯҚНДВ ни ножўя таъсирини камайтириш учун уларнинг даволовчи дозалаш схемасида ўзгартириш киритиш мақсадга мувофиқлиги таъкиф 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 ревматоид артритни кечиш хусусиятлари ва беморлар гастродуоденал соҳасида *H.Pylori* нинг *vacAs2*, *iceA2* ва *cagA* генотипик вариантлари, ёки *cagA+ Ice2+ vacAm1+ vacAs2*; *vacAm1+vacAs2*; *Ice2+ vacAm1+vacAs2* генларнинг комбинациясини учрашларини аниқлаш Республикада келажакда ушбу йўналишда чуқур тадқиқотлар олиб боришга

замин яратади. РА беморларда *H.Pylori* нинг *vacAs2*, *iceA2* ва *cagA* генотипик вариантлари, ёки *cagA+* *Ice2+* *vacAm1+* *vacAs2*; *vacAm1+vacAs2*; *Ice2+* *vacAm1+vacAs2* генларнинг комбинациясини тарқалганлик даражасини аниқлаш гастродуоденал соҳада ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касалликларини ва эрозияларини келтириб чиқарувчи хавфни орттириши ва даволаш натижаларини пасайтирувчи омил эканлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти РА беморларида касаллик кечишини оғирлаштирувчи ва даволаш натижаларини пасайтирувчи омил сифатида гастродуоденал соҳада *H.Pylori* нинг тарқалганлик даражасини аниқлаш, *vacAs2*, *iceA2* ва *cagA* генотипик вариантлари, ёки *cagA+* *Ice2+* *vacAm1+* *vacAs2*; *vacAm1+vacAs2*; *Ice2+* *vacAm1+vacAs2* генларнинг комбинациясини учраши ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касалликларини ва эрозияларини келтириб чиқарувчи хавфни орттириши ҳамда, даволаш натижаларини пасайтирувчи омил эканлиги, ва шундай шароитларда дифференцирланган ёндошув мақсадида ЯҚНДВни танлаш, уларнинг дозалаш схемасини ўзгартириш зарурлиги даволаш самарадорлигини ошириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имкони билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Ревматоид артрит беморларда ялиғланишга қарши ностероид дори воситалари билан асоцирланган гастропатияни келиб чиқишида гастродуоденал соҳадаги ўзгаришларда *H.Pylori* генотипларининг ўзига ҳос аҳамиятини аниқлаш асосида даволашни такомиллаштириш ва самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ревматоид артрит беморларда *Helicobacter pylori* ташҳислаш бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Ревматоид артрит беморларда *Helicobacter pylori* ташҳислаш усуллариини такомиллаштириш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 10 январдаги 8н-р/8-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ревматоид артритга чалинган беморларда гастродуоденал соҳадаги ўзгаришлар келиб чиқишида *H.Pylori* генотипларини аниқ ва эрта ташҳислашни муқобиллаштириш имкониятини берган;

ревматологик беморларда гастродуоденал соҳани клиник хусусиятлари бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган “Ревматологик беморларда *Helicobacter pylori*ни ҳисобга олган ҳолда гастродуоденал соҳани клиник хусусиятлари” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 10 январдаги 8н-р/7-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ревматоид артрит беморларда *H.Pylori* инфекцияси ҳисобига гастродуоденал соҳадаги шикастланишларда ялиғланишга қарши ностероид дори воситаларини тўғри танлаш ва дозалаш эвазига даволашни такомиллаштириш имконини берган;

беморлар гастродуоденал соҳасидаги ўзгаришлар келиб чиқишида *H.Pylori* генотипларининг аҳамиятини аниқлаш орқали ревматоид артритни даволаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация

илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент тиббиёт академияси куп тармокли клиникаси, Тошкент вилояти кўп тармокли тиббиёт маркази, ЎзР ПА хузуридаги Бош тиббиёт бошқармасининг 2-сонли марказий клиник шифохонаси амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 29 январдаги 8н-д/42-сон маълумотномаси). Олинган натижаларни амалиётга тадбиқ этилиши, касалликни эрта ташхислаш, касаллик кечишини башорат қилиш, келиб чиқадиган асоратларни ўз вақтида олдини олишни муқобиллаштириш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаб, даволаш чоратадбирларнинг самарадорлигини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та республика ва 6 та халқаро илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 27 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 10 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, беш боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 191 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Ревматоид артрит мавжуд бўлган беморларда яллиғланишга қарши дори воситали гастропатия муаммолари**» 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 йули (МИЙ) зарарланишининг муаммолари батафсил баён қилинган. Ревматоид артрит билан оғриган беморларни даволаш давомида келиб чиқадиган дори воситаларининг ноўй таъсирлари орасида МИЙ зарарланиш даражаси юқорилиги ва унинг сабаблари, РА да ЯҚНДВ таъсирида гастродуоденал соҳа зарарланиш сабаблари, даволаш усуллари амалиётдаги камчиликлари ва устунликлари, ташхис қўйиш, даволаш ва касалликни олдини олиш, ҳамда ечилмаган муаммолар ва саволларга

аниқлик киритиб кенг ёритилган. Ревматик касалликларда хеликобактер ассоцирланган гастропатия учраш даражаси, сабабларига ва унинг генотипларини вирулентлик факторларига алоҳида эътибор берилган. Н. Pylori цитопротекциясига замонавий ёндошган ҳолда даволаш, эррадикация усуллари кенг ёритилган ва ишнинг долзарблиги ва танланган мавзунини ўрганиш муҳимлиги асосланган.

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 артрит касаллиги билан оғриган беморларда гастродуоденал соҳа шикастланишига олиб келувчи омиллар ва уларни таркибини аниқлаш мақсадида РА аниқланган беморларда гастродуоденал соҳаларнинг шикастланиш даражасини, эндоскопик теширувлар ҳамда ишлатилган дори воситалари таҳлиллари даражасини ўрганиш учун 2015-2020 йилларда ТТА 3- клиникаси ревматология бўлимида даволанган 710 нафар беморнинг касаллик тарихлари тадқиқотнинг биринчи босқичида ретроспектив таҳлилдан ўтказилган.

Иккинчи босқичда проспектив тадқиқотда, 2019-2020 йилларда Тошкент Тиббиёт Академиясининг 3-клиникасининг ревматология бўлимида шифохона шароитида даволанган 104 та РА билан касалланган беморлар киритилган. Уларнинг 84% (71 та) аёллар ва 16% (33 та) ни эркеклар ташкил қилди. Бу яна бир бор, РА билан касалланган беморлар орасида аёллар сони кўплигидан далолат беради (Балабанова Р.М., 2020). РА ташҳиси Америка Ревматология Ассоциациясининг мезонларига асосланди. Қўшимча Россия Федерацияси Тиббиёт Фанлари Академияси Ревматология ИТИ (1991 й) тақдим этган ишчи таснифи ва номенклатураси ишлатилди. Фаоллик даражасининг базис усули сифатида DAS 28 индекси ишлатилди. (DiseaseActivitiScore) (Насонов Е. Л., 2006). РА билан касалланган беморларнинг барчасида касалликнинг секин ривожланиши ва кечиши кузатилди. Улардан 33 % ида жараённинг минимал, 67% II даражали фаоллик аниқланди. Суяк-бўғим тизимининг рентгенологик текшируви шунини кўрсатдики, 20% беморда рентгенологик I босқич, 44 % беморларда II босқич, 36% беморда III босқич кузатилди. Бўғимларнинг функционал фаолиятини баҳолаганда, 11% беморларда 0 даражали бўғим функционал етишмовчилиги (БФЕ), 40 % беморларда I даражали БФЕ, 34 % беморларда II даражали БФЕ кузатилди.

Барча беморлар 2 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ- 80 та бемор, узоқ вақт давомида РА билан касалланган, 2- гуруҳ- 24 та бемордан иборат бўлиб биринчи бор РА аниқланган (дебют) беморлар. Бундан ташқари улар ГДС шикастланиши бор ва йўқлигига қараб икки гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳда (45 та) ГДС шикастланиши бўлган РА билан касалланган беморлар, 2-гуруҳда (24 та) ГДС шикастланиши бўлмаган РА беморларга бўлинган. Гуруҳларни жинси, ёши, асосий касаллик бўйича шикоятлари, клиник хусусиятлари билан солиштириш мумкин. Барча кузатувдагилар бўлимга келганда ва

даволаш давомида клиник – лаборатор текширувлар, ЭФГДС, молекуляр генетик текширувлар (ошқозон шиллиқ қавати биоматериалларини *H.pylori* геном ДНК текширув усуллари), хелик тест (*H.pylori* аниқлаш учун) ўтказилди. Беморларнинг қонида НЯҚДВни фармакокинетик хусусиятларини диклофенак дори воситаси энтерал қабул қилгандан сўнг текширилди.

Барча беморлар касалликнинг фаоллиги даврида НЯҚДВ ва ГКС, базис яллиғланишга қарши дорилар (ЯҚБВ) (метотрексат 7.5 мг ҳафтада), иммуностимуляторлар, сўрдирувчи дори воситаларини қабул қилган.

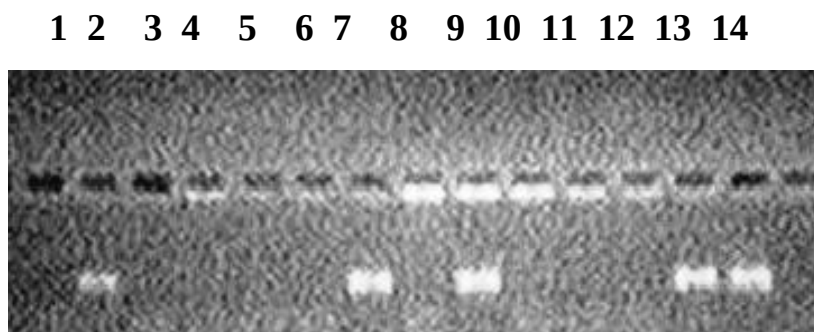
Тадқиқот мобайнида оғир юрак ва қон томир касалликлари, ўткир яллиғланиш касалликлари, қандли диабет, РА бўғим - висцерал шакли, фаоллиги III даражали беморлар, антибактериал дори воситалари ва эубиотиклар қабул қилган беморлар киритилмади.

Тадқиқот давомида махсус тадқиқот усулларида ошқозон ва 12 бармоқ ичак ЭФГДС текшируви Olympus GIFE (Japan) d=0,9 cm ускунасида ўтказилди. ЭФГДС вақтида ошқозон ширасини шиллиқ қаватнинг биоптатларини ўрганиш учун асбобнинг ишчи канали орқали стерилланган тефлон катетери ёрдамида биоптат олувчи қисқичлари FB-25K билан биоптатлар олинди. Тадқиқот учун ошқозоннинг катта ва кичик эгрилигининг антрал бўлимидан ва ошқозон танасининг ўрта қисмининг олдинги ва орқа деворидан иккита биоптат олинди.

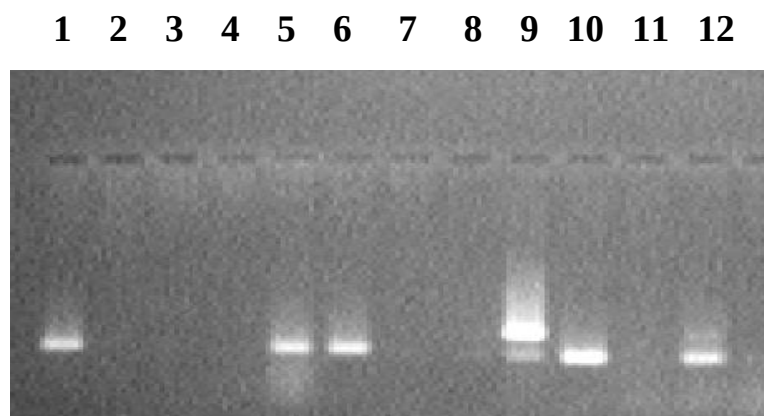
H.Pylori бактериясини аниқлаш учун 14-C изотопли нафас уреаз синамаси қўлланилди.

Молекуляр генетик тадқиқотни амалга оширишда *H. Pylori* ни *cagA*, *vacAm1*, *vacAs2*, *iceA1*, *iceA2* генларини аниқлаш учун бактериянинг геном ДНКси хизмат қилди. Барча генетик текшириш усуллари Ўзбекистон Республикаси Гематология илмий –амалий тиббиёт марказида амалга оширилди. Тадқиқотлар давомида РА беморларда яллиғланишга қарши нострероид дори воситали гастропатияда *H.Pylori* гени олигопраймерлар тизими ишини йўлга қўйиб муқобиллаштирилди. Бунинг учун ошқозон антрал қисми шиллиқ қаватидан олинган 2 та биоптат биоматериал бўлиб хизмат қилди. Молекуляр генетик текшириш усуллари бир неча босқичдан иборат бўлди, яъни: 1. *H. Pylori* генотиплари олигопраймерларининг ишини танлаш ва муқобиллаштириш. 2. Биологик материални йиғиш. 3. Биологик материалдан ДНК ни ажратиш. 4. Мутациялар полимераз занжирли реакция (ПЗР) усулида амплификация ўтказиш. 5. Электрофорез ўтказиш ва натижаларни кўриш. Молекуляр - генетик таҳлил асосида *H.Pylori*нинг турли хил генотипик шакллари детекция қилиш олипраймерлар муқобиллаштирилиши асосида нуклеотидлар праймерлари орқали амалга оширилди. Мутациялар ПЗР усули орқали аниқланиб, унда генлар праймерлари ишлатилиши ёрдамида амалга оширилди. Барча генлар праймерлари Ўзбекистон Республикаси Инновацион ривожланиш вазирлигининг Илғор технологиялар марказининг биотехнология лабораторияси томонидан тақдим этилди.

1(А) расмда ген *cagA* аниқланиб, 2, 7, 9, 13 намуналарда кўринган, 14 намунада - молекуляр оғирлик кўрсатилган. 1(Б) расмда *Ice2* гени 1, 5, 6, 9, 10 намунада ва 12 намунада - молекуляр оғирлик кўрсатилган.



Расм 1А. *H. Pylori* ни *cagA* гени электрофореграммада детекцияланган.



Расм 1Б. *H. Pylori* ни *Ice2* гени электрофореграммада детекцияланган.

Деклофенак фармакинетикаси Масс-спектрометрда 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 кунора 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.

Кузатув даври тугаганидан сўнг тадқиқотда олинган маълумотларга статистик ишлов беришда MS Excel (2010) пакетли компьютер дастуридан фойдаланилди. Барча жадвалларда келтирилган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик ва стандарт оғишлари ($M \pm m$) ҳисобланилди. Ўртача арифметик, ўртача стандарт хатолар ҳисобланди, гуруҳлар ўртасидаги тафовутлар ишончлилиги Студент мезонларини тоқ ва жуфт фарқларини қўллаш орқали аниқланди. Гуруҳларда сифат белгиларини ўчраш сонини фарқлаш Хи квадрат мезонлари орқали амалга оширилди. Номзод генларни касаллик юзага келишидаги иштирокини баҳолашда 95% ли ишонч интервали орқали имкониятлар нисбати ҳамда нисбий ҳавф аниқланди. Корреляцион таҳлил

Пирсон корреляцион коэффицентини қўллаш ва унинг аҳамиятини ишончилилик жадваллари асосида аниқлаш орқали ўтказилди. Сифат белгилари гуруҳларда учраш сони бўйича гуруҳлараро тафовутни Хи квадрат мезонини қўллаш билан ҳисоблаш орқали баҳоланди. Корреляцион таҳлил Пирсон корреляцион коэффицентини қўллаш ва унинг аҳамиятини ишончилилик жадваллари асосида аниқлаш орқали ўтказилди.

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

Ўтказилган ретроспектив таҳлил шуни кўрсатдики, 710 нафар беморнинг касаллик тарихлари ўрганилганда, РА да гастродуоденал соҳанинг зарарланиши ҳар бир учинчи беморда учрайди. Касалликнинг бўғим-висцерал шаклида ГДСда зараланиш РА бўғим шаклига нисбатан, нисбати 16.7% юқори бўлди. Бунда, бўғим ва бўғим-вицерал шаклдаги РА орасидаги нисбат, ГДС зарарланиши йўқ бўлган гуруҳда 3.5:1.0 нисбатни ташкил этди. ГДС да зарарланиши бор бўлган гуруҳ беморларда эса 1.6:1.0 нисбатга тенг бўлди. Ретроспектив таҳлил ёрдамида аниқланган бу кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, РАда ГДС зарарланиши бириктирувчи тўқима стромасини бирламчи шикастланиши билан боғлиқ.

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

Ретроспектив таҳлилларда РА ни даволашда қўлланилган дори воситалари таҳлили ҳам ўтказилди. Асосий гуруҳ дори воситаси сифатида ЯҚНДВ, ГКСлар ва ЯҚБВ ишлатилиши аниқланди. РА фармакотерапияси таркибида энг кўп ишлатиладиган дори гуруҳи ЯҚНДВ эканлиги аниқланди. Уларнинг ГДС зараланиши бор ва зарарланиши йўқ беморлар гуруҳларидаги нисбат 41% ва 39.3% га тенг. Бунда дори востасини юбориш йўллари инъекция ва per os тури бўлиб, уларнинг нисбати 1.4:1.0 ва 1.3:1.0 га тенг бўлди.

Дори воситаларини ишлатилиши бўйича ГКС лар 2- ўринни эгаллади. Фармакотерапия таҳлилида ГДС зарарланиши бўлмаган беморлар гуруҳида уларни ишлатилиши 28.1% ни, бўлган беморлар гуруҳида эса 33.3% ни ташкил этди. ГКС юборилиш йўлига қараб инъекция ва per os турига нисбати ГДС зарарланиши мавжуд ва йўқ гуруҳларда 2.2:1.0 ва 2.3:1.0 га тенг бўлди. Демак, иккала гуруҳларда ҳам фармакотерапия доираси бир хил бўлиб, ЯҚНДВ ва ГКС лар бир хил нисбатда қўлланилиши аниқланди.

ГДС шикастланиши йўқ бўлган беморлар гуруҳида базис дори воситаларини ишлатилиши кўрсаткичи 10.5% ташкил этади, у аниқланган гуруҳларида эса фақат 1.1% ни ташкил этди. ГДС химояси учун ишлатиладиган дори воситалари кам фоизларга эга бўлиб ГДС зарарланиши

йўқ беморлар фармакотерапиясида 22.1% ни, у бўлган РА беморларда эса 24.6% ни ташкил этди.

Ретроспектив текширишда 710 та бемордан 220 беморларгина эндоскопик теширувдан ўтказилган ва бу 35.2 % ни ташкил этади. Улардан— 47 та беморда (21,6%) гастродуоденит, 12 та беморда (5,61%) гастрит (атрофик ва ноатрофик), 40 та (18,2%) беморда гастрит ошқозон яра касаллиги билан қўшилиб келган, 38 та (17,2%) беморда ошқозонда эрозия дуоденит билан, 33 та (15%) эрозив эзофагит гастродуоденит билан, 16 та (7,2%) ошқозон яра касаллиги, 29 та (13%) беморда 12 бармоқ ичак яра касаллиги, 5 та (2,2%) беморда дифарагма қизилўнгач тешигининг аксиал чурраси рефлюкс эзофагит (РЭ) билан келиши аниқланган. Шунинг яна таъкидлаб ўтиш керакки 74, 19 % беморларда ГДС патологияси қўшилиб келган (1- жадвал).

1-жадвал

Ревматоид артритли беморлар ретроспектив таҳлилида эзофагогастродуоденоскопияда гастродуоденал соҳа патологиясининг учраш кўрсаткичлари

Гастропатия турлари	Учраш сони	%
Гастродуоденит	47	21,6
Гастрит+12 бармоқ ичак ва ошқозон яра касаллиги	40	18,2
Гастрит	12	5,61
Ошқозон эрозияси+ гастродуоденит	38	17,2
Эрозив эзофагит +гастродуоденит	33	15
дифарагма қизилўнгач тешигининг аксиал чурраси + рефлюкс эзофагит	5	2.2
12 бармоқ ичак яраси	29	13
Ошқозон яраси	16	7,2
Қўшилиб келган патологиялар	163	74,2
Патологиясиз	-	-

Ретроспектив таҳлил натижаларига кўра, РА беморларда гастрогастродуоденал соҳа патологияси ҳар бир учинчи беморда учраши ва гастродуоденал соҳанинг шикастланиши асосий сабаблари касалликни узоқ давом этиши, ЯҚНДВ ва ГКС ларни комбинирланган қўлланилиши ҳамда, висцеритлар ҳисобидан келиб чиқиши аниқланди.

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

Диссертациянинг «Ревматоид артрит беморларда проспектив текширувлар асосида гастродуоденал соҳанинг ҳолати» деб номланган тўртинчи бобида РА билан касалланган беморларда ГДС шикастланиш даражаси натижалари проспектив таҳлил материалларида келтирилган.

Проспектив текшириш давомида ТМА кўп тармоқли клиникаси ревматология бўлимида даволанаётган 104 нафар РА беморлар текширувдан ўтказилди. Улар икки гуруҳга, яъни: 1-гуруҳ 80 та бемор узок вақт давомида, яъни: 1 йилдан 5 йилгача, 5 йилдан 10 йилгача ва 10 йилдан кўп РА билан касалланган беморлар; 2- гуруҳ 24 та бемордан иборат бўлиб биринчи бор РА аниқланган (дебют) беморлардан ташкил топди. 1- гуруҳ беморлар 52 та (64,4%) аёллар (20 ёшдан 46 ёшгача) ва 28 та (35.6%) эркеклар (28 ёшдан 53 ёшгача) дан иборат бўлди. 2- гуруҳ 24 та бемор, улардан: 19 та (79,8%) аёллар (18 ёшдан 36 ёшгача) ва 5 та (20,2%) эркеклар (20 ёшдан 32 ёшгача) ташкил топди. РА фаоллигига кўра, 34 та (33%) бемор I даража ва 70 та бемор (67 %) II даражани ташкил қилди.

Барча беморларга ГДС зарарланишини ташхислаш мақсадида ЭФГДС, Н.Pylori бактериясини аниқлаш учун нафас уреаз синамеси ўтказилди.

Проспектив текширувлар давомида, 1- гуруҳдаги беморлар анамнестик маълумотлари асосида 9 та беморда 12 бармоқ ичак яра касаллиги, 58 та беморда гастрит бўлганлиги аниқланди. Сўраб суриштириш давомида 62% беморларда меъда ичак йўли томонидан шикоятлар бўлганлиги аниқланди.

Ўтказилган эндоскопик текширувларда қуйидагилар аниқланди: 1- гуруҳда: гастрит (атрофик ва ноатрофик) 16 та беморда (20,1%), гастродуоденит 7 та (9,8%), эрозив гастродуоденит рефлюкс эзофагит билан 12 та (14,9%), эрозив эзофагит гастродуоденит билан 8 та (10,3%), рефлюкс эзофагит 3 та (4,6%), ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касаллиги ўткир даври эрозив эзофагит билан 9 та (10,8%), дуодено-гастрал сафро рефлюкси (ДГРЖ) 35 та (44.3%), қушилиб келган патологиялар 32 та (40%), патологиясиз 19 та (24,3%) беморларда қайд этилди. Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилган. Шунинг таъкидлаб ўтиш керакки, юқоридаги текширилган беморлардан яра касалликлари ташхиси қўйилган беморларда, эпигастрал соҳа ва 12 бармоқ ичак проекциясида пальпацияда оғриқ кузатилган бўлсада, меъда ичак йўли томонидан шикоятлари фақатгина эпигастрал соҳада оғирлик ҳисси борлиги билан чегараланган.

2-жадвал

Узок вақт давомида ревматоид артрит билан касалланган беморларни эзофагогастродуоденоскопияда гастродуоденал соҳасининг ҳолати.

Гастропатия турлари	Учраш сони	%
Гастродуоденит	7	9,8
Гастрит+12 бармоқ ичак ва ошқозон яра касаллиги	9	10,8
Гастрит	16	20,1
Ошқозон эрозияси + гастродуоденит + РЭ	12	14,9
Эрозив эзофагит+ гастродуоденит	8	10,3
Рефлюкс эзофагит	3	4,6
12 бармоқ ичак яраси	4	5,2
ДГРЖ	35	44,3
Қўшилиб келган патологиялар	32	40
Патологиясиз	19	24,3

Дебют гурухдаги беморлар сўраб суриштирилганда, 24 тасидан 14 тасини (58.3 %) анамнезида меъда ичак йўли касалликлари бўлганлиги аниқланди. Беморларни шикоятлари таҳлил қилинганда уларни 70% меъда ичак йўли томонидан шикоятлар билдирдилар. Ўтказилган эндоскопик текширувлар қуйидаги натижаларни берди: эндоскопик ижобий ҳолат 10 та (42,8 %) беморларда кузатилди, жумладан, 4 тасида (15,4%) гастрит, 3 та (10,7%) рефлюкс эзофагит гастродуоденит билан, 3 та (10,7%) эрозив гастрит дуодено-гастрал сафро рефлюкси (ДГРЖ) билан, 2 та (6%) беморда 12 бармоқ ичак пиезчасида ярадан кейинги чандиқ аниқланди. Умуман 14 та (57,2%) беморларда гастродуоденал соҳада ўзгаришлар аниқланмади (3-жадвал).

3-жадвал

Ревматоид артритли дебют беморларда эзофагогастродуоденоскопияда гастродуоденал соҳасининг ҳолати.

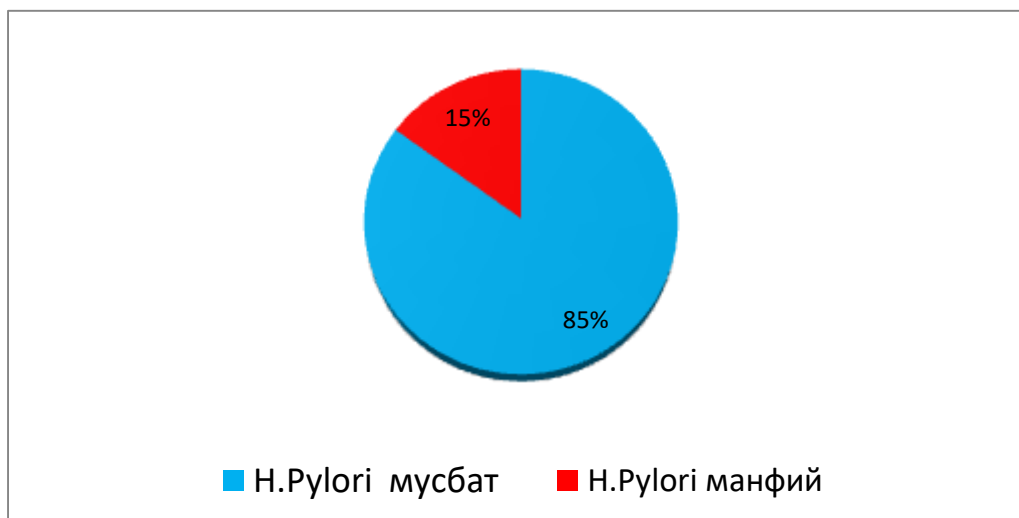
Гастропатия турлари	Учраш сони	%
Гастродуоденит	-	-
Гастрит+12 бармоқ ичак ва ошқозон яра касаллиги	-	-
Гастрит	4	15,4
Эрозив гастродуоденит	3	10,7
Рефлюкс эзофагит + гастродуоденит	3	10,7
12 бармоқ ичак яра касаллиги	2	6
Ошқозон яра касаллиги	-	-
Қўшилиб келган патологиялар	5	21,4
ДГРЖ	10	42
Патологиясиз	14	57,2

Шундай калиб проспектив текширувлар асосида РА дебют беморларда меъда–ичак йўлидаги ўзгаришлар субъектив клиник белгилар эндоскопик белгилардан устунлиги ва ЯҚНДВни доимий қабул қилувчи беморларда буни акси, яъни, эндоскопик белгилар субъектив клиник белгилардан устунлиги аниқланди.

Диссертациянинг «**H.pylori** штаммларини яллиғланишга қарши ностероид дори восита билан ассоцирланган гастропатия патогенезидаги роли» деб номланган бешинчи бобида РА билан касалланган беморларда гастродуоденал соҳанинг шикастланишида H.Pylori ни учраш сони, уларнинг касаллик активлигига қараб уругланиш даражаси, H.Pylori генотипларини учраш сони, генлар комбинацияси, гастрит ва яра касалликлари ҳамда эрозив гастритда H.Pylori генотипларини учраш даражалари, диклофенакни фармакокинетикасини хеликобактериози бор ва H.Pylori йўқ бўлган РА беморларда таҳлил материаллари келтирилган.

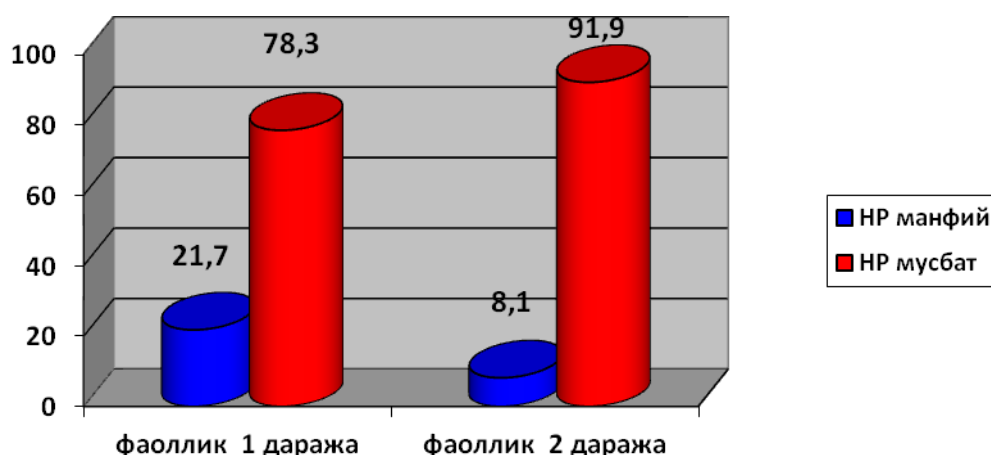
Проспектив тадқиқотларда барча беморларга H.Pylori бактериясини аниқлаш учун нафас уреаз синамаси C -14 изотоп усули қўлланди.

Беморларнинг барчасида синамалар ўтказилганда 104 бемордан 88 тасида (85%) *H.Pylori* ижобий натижалар (2-расм) олинди.



2- расм. Ревматоид артрит мавжуд беморларда *H.Pylori* учраш сони.

РА беморларда *H.Pylori* касаллик фаоллигига кўра аниқланганда: РА I даражали фаолликда 27 та (78,3%), II даражали фаолликда – 62 та (91,9%) беморларда *H.Pylori* бактерияси аниқланди. Натижалар 3- расмда келтирилган. *H.Pylori* уруғланиш даражаси ўрганилаганда 15 та (15%) беморда уруғланиш аниқланмади, енгил уруғланиш 26 та (25%) беморда, ўртача ва юқори даражада уруғланиш 62 та (60%) беморларда аниқланди.



3- расм. Ревматоид артрит фаоллигига кўра *H.Pylori* нинг учраш сони.

Шундай қилиб, РА беморларнинг ошқозон биотопида *H.Pylori* аниқланиш даражаси юқори эканлиги аниқланди ва касаллик фаоллиги ошган сари *H.Pylori* уруғланиш даражаси ҳам ошиши аниқланди.

Қатор адабаётларда ревматологик беморларда гастродуоденал соҳада шикастланиш омилларидан бири *H.Pylori* ни ЯҚНДВ билан ассоцирланган

гастропатияни келиб чиқишидаги аҳамияти ҳозирга қадар турли мунозараларга сабаб бўлиб келмоқда. Охирги йиллардаги адабиётларда РА беморлар ошқозони шиллиқ қаватида *H.Pylori* учрамаган ҳолларда ҳам турли даражадаги гастропатиялар кузатилиши ва ошқозон-ичакдан қон кетишларга сабаб бўлиши мумкинлиги каби фикрлар келтирилган. *H.Pylori* нинг 30 дан ортик генотиплари аниқланган бўлиб, *cagA*, *acAm1*, *vacAm2*, *vacAs1*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs1c*, *vacAs2*, *babA*, *iceA1*, *iceA2* и *dupA* генлари МИЙ да ульцироген таъсир кўрсатиши ўрганилган. Биз илмий ишимизда *H.pylo*ри генларини РА беморларда учраши ва ГДС даги шикастланишларда *H.pylo*ри генларини учраш сони ва комбинацияларини ўрганишга қизиқдик.

Тадқиқотни ушбу кисмини амалга оширишда РА мавжуд 69 та бемор текширилди ҳамда кузатилди ва улар 2- гуруҳга ажратилди: 1- гуруҳ 45 та (66%) гастродуоденал соҳада гастропатияси бор ва 2- гуруҳ 24 та (34%) гастродуоденал соҳада гастропатияси йўқ бўлган беморлар. Тадқиқотлар натижасида ПЗР усули ёрдамида биоматериалда *H.Pylori* генлари верификациясида 1-ва 2- гуруҳлар ичида, яъни, гастропатияси бор 45 та бемордан 21 тасида (46.7 %) ва гастропатияси йўқ 24 та беморлардан 4 таси (16.7%) да *H.pylo*ри бактериясининг *vacAs2* генотиби ($\chi^2=6.1$; $P=0.011$; $OR=4.36$; 95% CI 1.288-14.86) мусбат бўлиб статистик аҳамиятга эгаллиги аниқланди. 45 та гастропатияси бор беморлардан 19 тасида (42.2%) ва 24 та гастропатияси йўқ беморлардан 4 таси (16.7%) да *cagA* мусбат *H.pylo*ри генотиби ($\chi^2=4.6$; $P=0.029$; $OR=3.6$; 95% CI 1.073-12.45), яна 45 та гастропатияси бор РА беморлардан 16 тасида (35.6%) ва 24 та гастропатиясиз беморлардан 5 таси (20.8%) да *Ice2* мусбат *H.pylo*ри генотиби ($\chi^2 =1.6$; $P=0.2$; $OR=2.1$; 95% CI 0.658- 6.68) аниқланди. *H.pylo*ри ни *Ice1* ва *vacAm1* генларини ўрни статистик аҳамиятсиз деб топилди. (4-жадвал).

4-жадвал

Ревматоид артрит беморларда *H.Pylori* генларини учраш сони.

H.Pylori генлари	H.Pylori генларини учраш сони n=69				Статистика
	РА гастропатияси бор беморлар n=45		РА гастропатияси йўқ беморлар n=24		
	N	%	n	%	
cagA	19	42.2	4	16.7	$\chi^2=4.5$; P=0.029; OR=3.6; 95% CI 1.073-12.45
Ice1	9	20.0	3	12.5	$\chi^2=0.6$; P=0.4; OR=1.7; 95%CI 0.425-7.19
Ice2	16	35.6	5	20.8	$\chi^2 =1.6$; P=0.2; OR=2.1; 95% CI 0.658- 6.68
vacAm1	17	37.8	7	29.2	$\chi^2 =0.5$; P=0.5; OR=1.4; 95% CI 0.50- 4.28
vacAs2	21	46.7	4	16.7	$\chi^2=6.1$; P=0.011; OR=4.36; 95% CI 1.288-14.86

Шундай қилиб, гастропатия билан ва гастропатиясиз РА беморларида *H.pylori* генлари учраш частотасини текширилганда *H.pylori vacAs2*, *cagA*, *Ice2* генлари статистик ишонарли кўпроқ учрагани аниқланди. *vacAs2* гени бактерияда мавжудлиги гастропатия хавфини 4,4 мартага ($\chi^2=6.1$; $P=0.01$; $OR=4.4$; 95% CI 1.288-14.86), бактерияда *cagA* гени мавжудлиги эса гастропатия хавфини 3,6 мартага ($\chi^2=4.6$; $P=0.031$; $OR=3.6$; 95%CI 1.073-12.45) ва *Ice2* гени гастропатия хавфини 2,1 мартага ($\chi^2=1.6$; $P=0.2$; $OR=2.1$; 95% CI 0.658- 6.68) оширади.

H.pylori генлар комбинацияси гастропатиялар билан РА беморларида *vacAm1*, *vacAs2* 42,2% ҳолатларда, гастропатиясиз 16,7% ҳолатларда ($\chi^2=4.6$; $P=0.031$; $OR=3.6$; 95%CI1.073- 12.45) учраган. *cagA*, *Ice2*, *vacAm1*, *vacAs2* генлар комбинацияси гастропатия билан РА беморларида 31,1% ҳолатларда ва гастропатиясиз 4,2% ҳолатларда ($\chi^2=6.7$; $P=0.011$; $OR=10.3$; 95% CI 1.273-84.75) учраган. *Ice2*, *vacAm1*, *vacAs2* генлари комбинацияси 24,4% гастропатияли РА беморларида ва 8,3% ҳолатларда гастропатиясиз РА беморларида ($\chi^2=2.7$; $P=0.1$; $OR=3.6$; 95% CI0.7191, 17.61) учраган. *H.pylori Ice1*, *vacAm1*, *vacAs2* генлари комбинацияси 17.8% гастропатияли, ва 8.3% РА гастропатиясиз ($\chi^2=1.1$; $P=0.3$; $OR=2.4$; 95%CI0.462-12.22) беморларда аниқланди. Статистик жиҳатдан кам учраган генлар комбинацияси *cagA*, *Ice1* - 24.4% РА гастропатияли, ва 20.8% гастропатиясиз беморларда қайд этилиб, улар статистик аҳамиятга эга бўлмади. Яна статистик аҳамиятга эга бўлмаган генлар комбинацияси *cagA*, *Ice1*, *Ice2*, *vacAm1*, *vacAs2* ни ($\chi^2=0.2$; $P=0.6$) ташкил қилди (5- жадвал).

5- жадвал

Ревматоид артритда гастропатияси бор ва гастропатиясиз беморларда *H.Pylori* генлари комбинациясини учраш сони

H.Pylori генлари Комбинацияси	H.Pylori генотипик вариантларини учраш сони				Статистика
	РА гастропатияли n=45		РА гастропатиясиз n=24		
	N	%	n	%	
cagA, Ice2, vacAm1, vacAs2	14	31.1	1	4.2	$\chi^2=6.7$; P=0.011; OR=10.3; 95%CI 1.273- 84.75
Ice2, vacAm1, vacAs2	11	24.4	2	8.3	$\chi^2=2.7$; P=0.1; OR=3.6; 95%CI0.7191, 17.61
cagA, Ice1	11	24.4	5	20.8	$\chi^2=0.1$; P=0.7; OR=1.2; 95% CI0.371- 4.069
vacAm1, vacAs2	19	42.2	4	16.7	$\chi^2=4.6$; P=0.031; OR=3.6; 95% CI1.073- 12.45
cagA, Ice1, Ice2, vacAm1, vacAs2	3	6.7	-	-	$\chi^2=0.2$; P=0.6
Ice1, vacAm1, vacAs2	8	17.8	2	8.3	$\chi^2=1.1$; P=0.3; OR=2.4; 95% CI0.462-12.22

Шундай қилиб, гастропатияси йўқ беморларга нисбатан *cagA*, *Ice2*, *vacAm1*, *vacAs2* генлар комбинацияси 10.3 баравар ($\chi^2=6.7$; $P=0.01$; $OR=10.3$; 95% CI 1.273- 84.75) гастропатияси бор бўлган беморларда кўп учради. Бошқа комбинациялардан, *vacAm1*, *vacAs2* генлар комбинацияси 3.6 баравар ($\chi^2=4.6$; $P=0.03$; $OR=3.6$; 95% CI 1.073- 12.45) ва *Ice1*, *vacAm1*, *vacAs2* генлар комбинацияси эса 2.4 баравар ($\chi^2=1.1$; $P=0.3$; $OR=2.4$; 95% CI 0.462-12.22) кўп гастропатияси бор беморларда аниқланди.

Гастродуоденал соҳада гастропатияси бор бўлган беморларда уларни учраш сони бўйича *H.Pylori* генотипларини инобатга олган ҳолда ўрганилганда *cagA* и *Ice2* генлар кўпроқ аниқланди. Гастродуоденал патологияси бор 45 та беморлар 2 гуруҳга бўлинди: 1- гуруҳ- 12 бармоқ ичак ва ошқозон яра касаллиги ҳамда эрозив гастродуоденит ташхиси қўйилган 19 та беморлар, 2- гуруҳ 26 та бемордан ташкил топиб, сурункали гастрит ташхиси аниқланган беморлардан иборат бўлди. 1- гуруҳдаги 19 та бемордан 8 тасида (42.1%) ва 2- гуруҳдаги 26 та бемордан 5 таси (19.21%) да *H.pylori* ни *cagA* генотиби ($\chi^2=1.8$; $P=0.2$; $OR=3.1$; 95%CI 0.804-11.6), 1- гуруҳдаги 19 та бемордан 5 тасида (26.3%) ва 2- гуруҳдаги 26 та бемордан 3 таси (11.5 %) да *H.pylori* ни *Ice2* генотиби ($\chi^2=0.9$; $P=0.3$; $OR=2.5$; 95%CI 0.5651- 13.27) статистик кўп учради. *H.pylori* нинг *Ice1*, *vacAm1* ва *vacAs2* генлари гастродуоденал патологияси бор беморларда статистик аҳамиятга эга бўлмади (6- жадвал).

6-жадвал

Ревматоид артритда гастродуоденал патологияли беморларда *H.Pylori* генлари учраш сони

H.Pylori генлари	Гастродуоденал патологияси бор беморлар n=45				Статистика
	Ошқозон ва 12 б.и. яра касаллиги, эрозив гастродуоденит n=19		Сурункали гастрит n=26		
	N	%	n	%	
cagA	8	42.1	5	19.2	$\chi^2=1.8$; P=0.2; OR=3.1; 95% CI 0.804-11.6
Ice1	3	15.7	8	30.7	$\chi^2=0.5$; P=0.3; OR=0.4; 95% CI 0.095-1.868
Ice2	5	26.3	3	11.5	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=2.5; 95% CI 0.5651- 13.27
vacAm1	5	26.3	8	30.7	$\chi^2=0.2$; P=0.8; OR=0.8; 95%CI 0.2152- 3.001
vacAs2	9	47.3	12	46.1	$\chi^2 < 3.79$; P>0.05

Шундай қилиб, 12 бармоқ ичак ва ошқозон яра касаллиги, эрозив гастритда *cagA* гени 3,1 марта ($\chi^2=1.8$; $P=0.2$; $OR=3.1$; 95%CI 0.804-11.6) ва *Ice2* гени 2.5 марта ($\chi^2=0.9$; $P=0.3$; $OR=2.5$; 95% CI 0.5651- 13.27) кўп статистик аҳамиятга эга бўлган ҳолда сурункали гастритга нисбатан кўп

учради. *H.pylori* нинг *vacAm1* и *Ice1*, *vacAs2* генлари сурункали гастрит билан касалланган беморлар орасида эрозив гастрит ва яра касалликларига нисбатан кўпроқ учради. Лекин бу генлар статистик жиҳатдан аҳамиятга эга бўлмади.

Ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касалликлари, эрозив ва сурункали гастрит мавжуд беморлар орасида *vacAm1*, *vacAs2* генлар комбинацияси статистик кўпроқ учради. 1-гурух ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касалликлари, эрозив гастродуоденит аниқланган беморларда *vacAm1*, *vacAs2* генлар комбинацияси 42.1% ва 2- гурух сурункали гастритли беморларда 30.7% ($\chi^2=0.2$; $P=0.6$; $OR=1.6$; 95%CI 0.476-5.62) учради ва статистик аҳамиятга эга бўлди. *H.pylori* нинг *cagA*, *Ice2*, *vacAm1*, *vacAs2* генлари комбинацияси 1- гурухда 19 та бемордан 26.3% да ва 2- гурух 26 та бемордан 19.2% да ($\chi^2=0.04$; $P=0.8$; $OR=1.5$; 95%CI 0.3655- 6.156) аниқланди. *H.pylori* нинг *Ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*; *cagA*, *Ice1* и *cagA*, *Ice1*, *Ice2*, *vacAm1*, *vacAs2* генлар комбинацияси 1- ва 2 гурухдаги беморларда учраши статистик жиҳатдан аҳамиятга эга бўлмади (7-жадвал).

7-жадвал

**Ревматоид артритда гастродуоденал патологияли беморларда
H.Pylori генларини комбинацияларини учраш сони**

H.Pylori генлари комбинацияси	Гастродуоденал патология n=45				Статистика
	Ошкозон ва 12 б.и. яра касаллиги, эрозив гастродуоденит n=19		Сурункали гастрит n=26		
	n	%	n	%	
cagA, Ice2, vacAm1, vacAs2	5	26.3	5	19.2	$\chi^2=0.04$; P=0.8; OR=1.5; 95%CI 0.3655- 6.156
Ice2, vacAm1, vacAs2	3	15.7	6	23.0	$\chi^2=0.2$; P=0.5; OR=0.4; 95% CI 0.114-2.41
cagA, Ice1	6	31.5	11	42.3	$\chi^2=0.2$; P=0.7; OR=0.6; 95%CI 0.181-2.178
vacAm1, vacAs2	8	42.1	8	30.7	$\chi^2=0.2$; P=0.5; OR=1.5; 95% CI 0.476-6,01
cagA, Ice1, Ice2, vacAm1, vacAs2	2	10.5	3	11.5	$\chi^2<3.79$; P>0.05

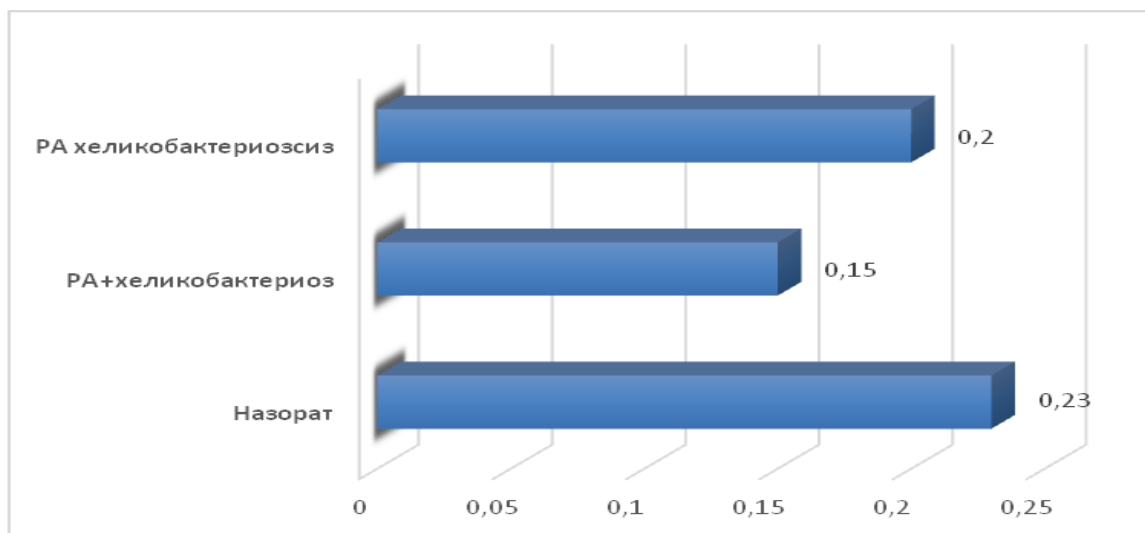
Шундай қилиб, ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касалликлари, эрозив ҳамда сурункали гастрит мавжуд беморлар орасида *H.pylori* генотиплари комбинациясидан *vacAm1*, *vacAs2* комбинацияси статистик кўпроқ учради. *vacAm1*, *vacAs2* генлар комбинацияси ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касалликлари ҳамда эрозив гастритда статистик 1.6 марта ($\chi^2=0.2$; $P=0.6$; $OR=1.6$; 95%CI 0.476-5.62) кўп холларда сурункали гастритга нисбатан аниқланди. *H.pylori* нинг *cagA*+ *Ice1* ва *Ice2*+ *vacAm1*+*vacAs2* генлар

комбинацияси эса 1 гурух (ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касалликлари ҳамда эрозив гастрит учраган беморлар) га нисбатан 2- гурухда, яъни, сурункали гастритда кўпроқ учради, лекин бу генлар комбинацияси статистик аҳамиятга эга бўлмади.

Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, РА беморларда *H. pylori* микроорганизмининг, *vacAs2*, *iceA2* ва *cagA* генотиплари учраши ёки *cagA+Ice2+vacAm1+vacAs2*; *vacAm1+vacAs2*; *Ice2+vacAm1+vacAs2* генлар комбинациялари шакллари учраши ЯҚНДВ қабул қилиниши натижасида индуцирланувчи ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касалликлари ҳамда эрозив гастрит ривожланиш хавфини янада оширади.

Маълумки, ЯҚНДВнинг самарадорлиги ва яллиғланишга қарши таъсирининг давомийлиги унинг қонда эркин ҳолда айланиши, самарадор концентрациясининг миқдorigа бевосита боғлиқ. Клиник амалиётда бу кўрсаткичларни дори воситасининг бир қатор фармакокинетик кўрсаткичлари кўрсатади, бунда асосан $K_{эл}$ (элиминация константаси), Cl (дори воситаси клеренси), $T_{1/2}$ (дори воситасини ярим чақирилиш даври) ва бошқалар. Ревматоид артрит кўпинча висцеритлар билан ва бошқа аъзо ҳамда тизимлари томонидан ёндош касалликлар (коморбид ҳолатлар) билан кечади. Ушбу ҳолатлар ЯҚНДВ ни фармакокинетик кўрсаткичларига таъсир кўрсатиши мумкин.

Биз томондан носелектив ЯҚНДВ диклофенак натрийни фармакокинетик кўрсаткичларидан айримларини РА беморларда яллиғланишга қарши дори воситалари ҳисобига пайдо бўлган гастропатия *H.pylori* билан биргаликда келган беморларда (хеликобактериоз бор бўлган) ва *H.pylori* йўқ (хеликобактериозсиз) ҳолатларда, солиштирма ўргандик (4-5-6 расмлар).

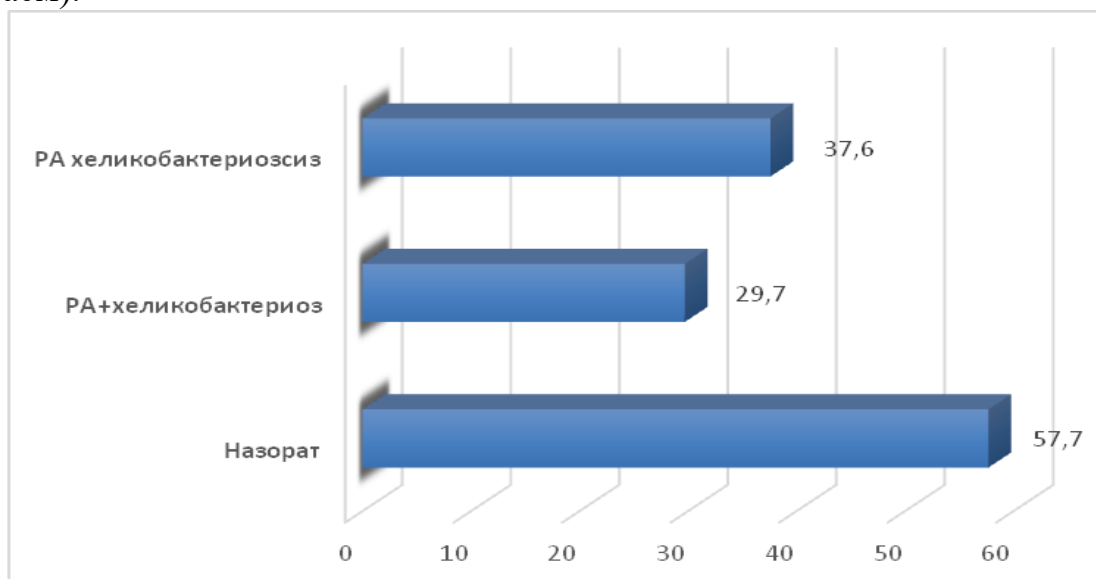


4-расм. Ревматоид артрит мавжуд беморларда диклофенак натрийни константа элиминация кўрсаткичи ($K_{эл}$).

РА беморларда ошқозонида *H.pylori* аниқланмаганда $K_{эл}$ назорат гурухига нисбатан 34.4%-га пасайган, ошқозонда хеликобактериоз билан

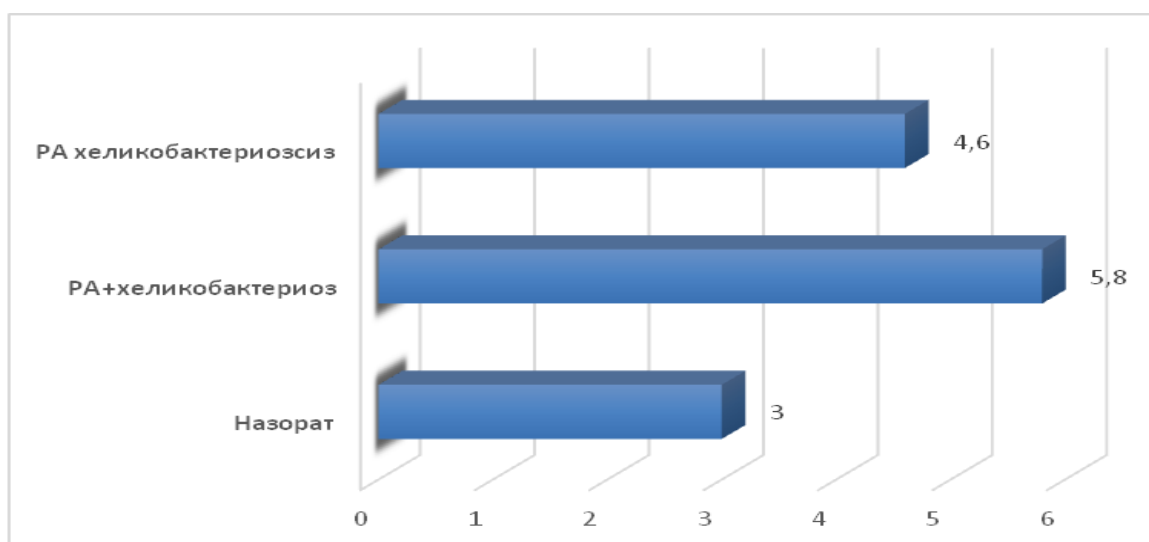
кечганда эса бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 1.5 марта пасайганлиги аниқланди (4-расм).

Шунга ўхшаш ўзгаришлар дори воситаси клиренсида ҳам кузатилади. (5- расм).



5- расм. Ревматоид артрит мавжуд беморларда диклофенак натрийни клиренси (Cl)

РА беморларида ярим элиминация дарви ($T_{1/2}$) кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан 1.5 мартага, ошқозонда *H.pylori* бўлган беморларда ярим элиминация даври 2 мартагача узаяди (6-расм).



6- расм. Ревматоид артрит мавжуд беморларда диклофенак натрийни ярим чақириш даври ($T_{1/2}$).

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар ва уларнинг натижаларини таҳлили кўрсатишича, РА мавжуд беморларда хусусан, хеликобактериозда ЯҚНДВ фармакинетик параметрларида сезиларли силжишлар кузатилди. Метаболизм тезлиги пасайди ва ЯҚНДВ ярим чақириш даврининг узайиши

натижасида ножўя таъсирлар ривожланиш ҳавфи ортишига олиб келди, бу айниқса меъда ичак йўли томонидан намоён бўлади. Бу ўзгаришлар ўз навбатида касаллик кечишига ва даволаниш натижаларига таъсир кўрсатади. Юқоридагиларга таяниб ва олинган натижаларга кўра, РА *Helicobacter pylori* билан ассоцирланиб келганда беморларни даволашда дори воситаларини шахсийлаштириш ва уларни дозасини мувофиқлаштириш талаб этилади.

ХУЛОСА

“Ревматоид артритда *Helicobacter pylori* генотиплари сабабли ностероид воситали гастропатияни ривожланиш механизми” мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Ретроспектив таҳлил натижаларига кўра, РА беморларда гастродуоденал соҳа патологияси ҳар бир учинчи беморда учраши ва гастродуоденал соҳанинг шикастланиши асосий сабаблари касалликни узок давом этиши, ЯҚНДВ ва ГКС ларни комбинирланган қўлланилиши ҳамда, висцеритлар ҳисобидан келиб чиқиши аниқланди.

2. РА дебют беморларда меъда-ичак йўлидаги ўзгаришлар субъектив клиник белгилар эндоскопик белгилардан устунлиги ва ЯҚНДВни доимий қабул қилувчи беморларда буни акси, яъни, эндоскопик белгилар субъектив клиник белгилардан устунлиги аниқланди.

3. РА беморларда генлар олигопраймерлари тизими иши муқобиллаштирилди ва молекуляр - генетик таҳлил асосида *H. Pylori*нинг турли хил генотипик шакллари детекция қилишни ўз варианты ишлаб чиқилди.

4. Ревматоид артритда *VacA m2* ва *IceA* генлар генотипик вариантларининг учраши ЯҚНДВ ли гастропатияни ривожланиши ва кечишига таъсир кўрсатувчи қўшимча маркерлар деб топилди.

5. РА беморларда *H. Pylori* генларини *vacAs2+* *cagA+* *Ice2* генотипик вариантларлари касаллик гастропатия ва гастропатиясиз кечганда статистик кўпроқ учраши ва *vacAs2* генини мавжудлиги гастропатия хавфини ривожланишини 3,6 марта ($\chi^2=2.7$; $P=0.1$; $OR=3.6$; 95% CI 0.7191, 17.61) ошириши аниқланди.

6. РА гастропатияли беморларда гастродуоденал шикастланишларни учраш сони ўрганилганда, *H. pylori* нинг *cagA* ва *Ice2* штамлари статистик ахамиятга эга бўлган даражада кўпроқ учраши аниқланди. Бактериянинг *CagA* генининг мавжудлиги гастропатияни 3,1 маротаба ($\chi^2=1.8$; $P=0.2$; $OR=3.1$; 95%CI 0.804-11.6), *Ice2* генинг мавжудлиги 2.5 марта ($\chi^2=0.9$; $P=0.3$; $OR=2.5$; 95%CI 0.5651- 13.27) ошириши аниқланди.

7. РА беморларда *H. pylori* нинг *vacAs2*, *iceA2* ва *cagA* генини ёки *cagA+* *Ice2+* *vacAm1+* *vacAs2*; *vacAm1+* *vacAs2*; *Ice2+* *vacAm1+* *vacAs2* генлар комбинацияси учраши ЯҚНДВ гастропатияда, ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра ксаллиги ва эрозив гастритларни ривожланишини ошириши исботланди.

8. 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, меъда–ичак йўли томонидан пайдо бўлувчи ножўя таъсирларини пайдо бўлиш хавфини ошириши аниқланди.

9. РА коморбид ҳолатлар билан, хусусан хеликобактериоз билан кечганда, ЯҚНДВ ножўя таъсирлари кўпроқ кузатилади, бундай ҳолатларда дори воситасини дозасини ва юбориш интервалини мувофиқлаштиришни талаб этилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 04/30.12.2019.Tib 30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТУХТАЕВА НИГОРА ХАСАНОВНА

**МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ НПВС ГАСТРОПАТИИ ПРИ
РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ С ПОЗИЦИИ ГЕНОТИПОВ
HELICOBACTER PYLORI**

14.00.05 - Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ (DSc) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2020.1.DSc/Tib414

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный консультант:	Каримов Маъруф Шакирович, доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Каримов Мирвосит Мирвосикович доктор медицинских наук, профессор Рустамова Мамлакат Тулабаевна доктор медицинских наук, профессор Сабиров Максуд Атабаевич доктор медицинских наук, доцент
Ведущая организация:	Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в ___ часов на заседании Научного совета Dsc 04/30.12.2019.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 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 «___» _____ 2021 года.
(Протокол рассылки № _____ от «___» _____ 2021 года.)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время ревматология является одной из самых динамично развивающихся специальностей современной медицины, особенно в области формирования новых подходов к лечению и профилактике аутоиммунных заболеваний и в частности ревматоидного артрита (РА). 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 и сокращение продолжительности жизни при отсутствии адекватной терапии у женщин на 3 года, а у мужчин на 7 лет. РА является хронически протекающим многофакторным заболеванием повреждающее не только суставов, но и внутренних органов которое приводит к ранней инвалидности и нетрудоспособности пациентов. По данным крупных научно-исследовательских центров, «...наличие желудочно-кишечных патологий среди повреждений внутренних органов при РА составляет от 13% до 60% »¹. Это определено и связано с широким применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в клинической практике РА и наличием вирулентных генов *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Необходимость выявления вирулентных генотипов *H. pylori* и обеспечения альтернативного лечения и эффективной профилактики, является и остается одной из актуальных проблем ревматологии.

Во всем мире особое внимание уделяется исследованиям по раннему выявлению факторов, влияющих на увеличение ревматических заболеваний, в том числе РА. В этом направлении изучаются пути эффективной профилактики, адекватные методы лечения РА в условиях коморбидности и особое внимание уделяется на разработку способов эффективного воздействия на патологический процесс и альтернативных методов лечения различных осложнений заболевания. Активно изучается состояние желудочно-кишечного тракта, при широком использовании НПВС и глюкокортикостероидов (ГКС) и наличии хеликобактерной инфекции у данной категории больных. Следовательно, изучение состояния желудка у больных РА, выявление и влияние роли генотипических особенностей *H.pylori* в формирование НПВС ассоциированной гастропатии, поиск причин их возникновения является одной из актуальных и приоритетных проблем практической ревматологии.

В нашей стране развитие медицинского сектора должно быть в состоянии адаптировать медицинскую систему к международным стандартам, с целью снизить осложнения путем диагностики клинικο-патогенетических и генетических аспектов развития соматических заболеваний. В связи с этим определены следующие задачи «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, а также создание системы медицинской стандартизации, внедрение

¹ Laporte J-R, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDS. Newer versus older agents. Drug Safety 2017;27:411

высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем создания эффективных моделей патронажных служб и диспансеров...»². Эти задачи позволят повысить уровень современной медицинской помощи при диагностике НПВС ассоциированной гастропатии у больных РА с носительством вирулентных форм *H.pylori*, снизить заболеваемость и смертность от осложнений лечения заболевания за счет совершенствования использования современных технологий медицинской сфере.

Данное диссертационное исследование служит в определенной степени выполнению задач, определенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и выполнение задач, изложенных в других нормативных актах, связанных с этой деятельностью.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научно-практические работы, направленные на изучение механизмов НПВС гастропатии, прогнозирование клинико - патогенетических и генетических аспектов у ревматологических больных, в том числе у больных РА, для решения разработки оптимальных методов лечения, осуществляются в ряде ведущих медицинских центрах мира, в том числе: CORRONA (США), Australian Rheumatology Association Database (ARAD, Австралия), Consorcio Argentino de Artritis Temprana – Argentine Consortium for Early Arthritis (CONAART, Аргентина), Registry of Japanese RA Patients for Long-Term Safety database (PA REAL, Япония), The British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR, Великобритания), National death register (NOAR, Великобритания), The Stockholm TNF follow-up registry (STURE, Швеция), Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy (RABBIT, Германия), Research Axed on Tolerance of Biotherapies (RATIO, Франция), Swiss clinical quality management in RA (SCQM-RA, Швейцария), Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry (DREAM, Голландия), Leiden Early Arthritis Clinic cohort (Когорта, клиника Лейдей), The Spanish registry of adverse events of biologic

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на основании <http://www.sc.edu>, www.ucsf.edu, <http://www.utexas.edu>, <http://www.uark.edu>, <http://www.virginia.edu>, <https://www.uni-leipzig.de/en/>, <http://www.qmul.ac.uk>, www.rug.nl, www.tmu.edu.tw, www.mma.ru, www.tma.uz и др. источников.

therapies in rheumatic diseases (BIOBADASER, Испания), Norwegian longitudinal observational study on disease-modifying antirheumatic drugs (NOR-DMARD, Норвегия), Rheumatic Diseases Portuguese Register (Reuma.pt, Португалия), Treat to Target, ФГБНУ НИИР (научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Россия), Ташкентская медицинская академия и Ташкентский институт усовершенствования врачей (Узбекистан).

В настоящее время проводятся исследования для выявления факторов, способствующих развитию РА во всем мире, в том числе: в США изучаются учет сердечно-сосудистой патологии у больных РА и выявляются относительные факторы риска её возникновения. Разрабатываются альтернативные способы рационального воздействия на патологический процесс и аналогичные методы лечения их осложнений. В Японии и Голландии изучаются клинические характеристики больных начавшие лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), и больные которые получают обычную базовую терапию противовоспалительными препаратами. Также изучаются риски развития тяжелых инфекций при лечении ингибиторами факторами некроза опухолей (ФНО). Материалы этих анализов позволили сделать выводы о значительном увеличении побочных эффектов наблюдаемых при лечении ГИБП и ФНО, том числе о значительном сокращении частоты использования инфликсимаба и толициумаба по сравнению этанерцептом из-за нежелательных побочных действий. В Великобритании и Швеции были проведены различные исследования по повышению смертности и качества жизни пациентов с генетически обусловленной смертью во время лечения биологическими агентами, гиперчувствительностью к различным инфекциям, острой сердечно-сосудистой недостаточностью и предрасположенностью к злокачественным новообразованиям.

В ряде Европейских стран, в том числе в России и Беларуси изучается региональная специфика встречаемости генов *H. pylori* при противовоспалительной гастропатии у больных РА. Кроме того, продолжаются научные исследования по развитию осложнений со стороны ЖКТ (эрозивного гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки кровотечениям у 95% пациентов) из-за недостаточного использования препаратов, используемых для профилактики гастропатии, связанной с применением НПВС и ГКС.

В настоящее время целью большинства ведущих медицинских центров и исследовательских институтов является, исследование роли препаратов ГИБП в лечении РА и профилактика побочных эффектов, улучшения ранней диагностики, эффективного лечения и профилактики ревматических заболеваний.

Степень изученности проблемы. Из многочисленных исследований и опубликованной литературы в разных странах мира известно более 30 генотипов *H. Pylori* и бактерия обнаруживается в микрофлоре слизистой оболочке желудка больных также и у здоровых людей. Изучена связь генов *H. Pylori*, которые играют большую роль в ульцерогенезе: *babA*, *vacAs1*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs1c*, *vacAs2*, *cagA*, *vacAm1*, *vacAm2*, *iceA1*, *iceA2* (Лапина Т.Л.,

Тертычный А. С., Пирогов С. С., Соколов В. В. и др., 2015; L. L. Gatti et al. 2019). Роль *H. pylori* в возникновении гастропатии, связанной с НПВС до сих пор остается спорной. По данным литературы предполагается, что пациенты с РА у которых обнаруживаются гастропатии и желудочно-кишечные кровотечения различной степени в присутствии *H. pylori* на слизистой оболочке желудка, несмотря на эррадикационную терапию *H. Pylori* в некоторых случаях вышеуказанные побочные эффекты не уменьшаются (В. Т. Ивашкин 2018; Шептулин А.А., Лапина Т.А 2017). Результаты работ по изучению генотипов *H. pylori* *cagA*, *vacAm1*, *vacAm2*, *vacAs1*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs1c*, *vacAs2*, *babA*, *iceA1*, *iceA2* и *dupA* на вероятность развития гастропатии, вызванной НПВС, у пациентов с РА показали, что перечисленные гены *H. pylori* могут быть рассмотрены как дополнительные факторы риска НПВС-гастропатии (Е. А. Дикарева, А. В. Воропаева, Е. В. Макаренко, С. И. Пиманов 2015).

На сегодняшний день были проведены многочисленные исследования по изучению влияния молекулярного и генетического состава *H. pylori* и его патогенных факторов на клиническое течение гастродуоденальных заболеваний. Изучение влияния генетического состава *H. pylori* слизистой оболочки желудка на клиническое течение и развитие гастропатии у больных РА послужит основой для разработки конкретных и действенных мер по профилактике и лечению НПВС ассоциированной гастропатии у больных этой патологии.

Согласно исследованиям отечественных ученых Каримова М.М., Собировой Г.Н. с соавт., Узбекистан относится к регионам с высокой степенью инфицированности населения хеликобактерной инфекцией. Среди пациентов с заболеваниями ЖКТ, ассоциированными с *H. pylori*, степень инфицированности с *Cag* положительными штаммами до 80% обнаружена у больных хроническим атрофическим и не атрофическим гастритом.

Таким образом, проблема развития НПВС-гастропатии при лечении пациентов с РА, изучение состояния ГДЗ и выраженности её поражения с позиции генотипов *H. Pylori*, как фактора, обуславливающего риска прогрессирования гастропатии и снижающего результативность лечения является актуальной не только для нашей страны, но и в мире в целом. Опираясь на результаты проведенного анализа можно сделать заключение о необходимости проведения масштабных исследований в нашей республике и в свою очередь указывает на необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно - исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 011800229 по теме «Разработка новых методов повышения эффективности диагностики, профилактики и лечения внутренних болезней» (2019 – 2022 гг).

Целью исследования является клинико инструментальная оценка и изучение роли генотипических особенностей *H. pylori* в формирование НПВС ассоциированной гастропатии у больных ревматоидным артритом.

Задачи исследования:

ретроспективный анализ частоты поражений ГДЗ у больных РА и выявление зависимости этих изменений от клинико-функциональных характеристик заболевания;

изучение особенностей гастродуоденальных поражений и определения факторов риска в формировании НПВС гастропатии у больных РА с ассоциированными *H. pylori*;

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

разработать и оптимизировать работу систем олигопраймеров генов *H.pylori* у больных РА с НПВС гастропатиями;

исследование распространенности штаммов *H. pylori*, с учетом их генотипа в биоптатах слизистой оболочки желудка при РА;

оценить степень ассоциации вирулентности различных генотипических вариантов *H. pylori* в развитии НПВС гастропатии у больных РА;

исследования фармакокинетики НПВС высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрической (МС) детекцией в крови больных РА ассоциированной *H. Pylori*;

разработка рекомендаций по улучшению и повышению эффективности фармакотерапии и стратегии персонализированного подхода к лечению НПВС гастропатии у больных РА ассоциированными с вирулентными генами *H.pylori*.

Объектом исследования являются 104 пациентов ревматоидным артритом находившихся на стационарном лечении в отделении ревматологии 3-й клиники Ташкентской медицинской академии с 2019 по 2020 годы.

Предметом исследования явились: венозная кровь, желудочный биоптат слизистой желудка у больных ревматоидным артритом, олигопраймеры *cagA*, *vacAm1*, *vacAs2*, *iceA1*, *iceA2* генов *H.pylori*.

Методы исследований. Для решения поставленных задач использованы общеклинические, лабораторно-инструментальные, молекулярно-генетические, хроматографические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

изучено и показано что, степень обсемененности *H. pylori* находится в прямой зависимости от степени активности воспалительного процесса, активности степени РА;

разработан собственный вариант детекции и генотипирования *H. Pylori* у больных РА с НПВС гастропатиями на основе молекулярно - генетического анализа;

изучена частота распределения генотипических вариантов *H.pylori* у больных РА;

установлено, что инфицирование пациентов РА микроорганизмом *H. Pylori* самостоятельно, с генотипическими вариантами *vacAs2*, *iceA2* и *cagA*

или в комбинациях *cagA*+ *Ice2*+*vacAm1*+*vacAs2*; *vacAm1*+*vacAs2*; *Ice2*+*vacAm1*+*vacAs2* повышают риск развития эрозий, язв желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированных приемом НПВС;

в условиях РА изучена фармакокинетика и показана роль нарушений метаболизма НПВС в качестве предикторов, способствующих усугубляющие воспалительно-язвенные поражения желудка и ДПК у хеликобактерпозитивных больных РА.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

показано что, генотипические варианты генов *H. Pylori vacAs2*, *iceA2* и *cagA* или комбинация генов *cagA*+ *Ice2*+ *vacAm1*+ *vacAs2*; *vacAm1*+ *vacAs2*; *Ice2*+, *vacAm1*+ *vacAs2* повышает риск развития эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированных приемом НПВС у больных ревматоидным артритом и уменьшает эффективность лечения данного заболевания;

углубленное изучение факторов патогенности *H. pylori* и при наличии генотипических вариантов генов *H. pylori vacAs2*, *iceA2* и *cagA* или при комбинации генов *cagA*+ *Ice2*+ *vacAm1*+ *vacAs2*; *vacAm1*+ *vacAs2*; *Ice2*+, *vacAm1*+ *vacAs2* даёт возможность дифференцированно назначать НПВС для уменьшения побочного действия лекарственных средств;

определение факторов патогенности *H. Pylori* и выявление генов *vacAs2*, *iceA2* и *cagA* или комбинацию *cagA*+ *Ice2*+ *vacAm1*+ *vacAs2*; *vacAm1*+ *vacAs2*; *Ice2*+, *vacAm1*+ *vacAs2* генов бактерии даст возможность выявить группу риска больных РА с гастропатиями, разработать тактику лечения больного и предложить рекомендации по дальнейшему наблюдению за течением заболевания, а также позволяет разработать новых подходов лечения, профилактики и эффективной технологии коррекции побочного действия НПВС. Это существенно влияет на прогноз и течение болезни и способствует улучшению результатов лечения данного заболевания.

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

Научная значимость результатов исследования заключается в том что, выявление генов *H. pylori vacAs2*, *iceA2* и *cagA* или комбинации генов *cagA*+ *Ice2*+ *vacAm1*+ *vacAs2*; *vacAm1*+ *vacAs2*; *Ice2*+, *vacAm1*+ *vacAs2* гастродуоденальной зоне у больных РА обеспечит основу для более глубоких исследований в нашей Республике в этом направлении. Определение степени распространённости генов *H. pylori vacAs2*, *iceA2* и *cagA* или комбинации генов *cagA*+ *Ice2*+ *vacAm1*+ *vacAs2*; *vacAm1*+ *vacAs2*; *Ice2*+, *vacAm1*+ *vacAs2* у больных РА объясняет повышении риска

развития эрозий и язв желудка, двенадцатиперстной кишки индуцированных приемом НПВС и уменьшение эффективности лечения данного заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что выявление генов *H. pylori* *vacAs2*, *iceA2* и *cagA* или комбинации генов *cagA+* *Ice2+* *vacAm1+* *vacAs2*; *vacAm1+* *vacAs2*; *Ice2+*, *vacAm1+* *vacAs2* у больных РА служит фактором повышению риска развития эрозий и язв желудка, двенадцатиперстной кишки индуцированных приемом НПВС и уменьшении эффективности лечения данного заболевания и это в свою очередь даёт возможность выявить группу риска больных РА с гастропатиями, разработать тактику лечения больного, предложить рекомендации по дальнейшему наблюдению за течением заболевания, а также позволяет разработать новые подходы к профилактике НПВС гастропатии, их возникновения и эффективной технологии их коррекции.

Внедрение результатов исследования.

На основании результатов механизма развития НПВС гастропатии при РА с позиции генотипов *Helicobacter pylori*, по совершенствованию и повышению эффективности лечения данной категории больных:

разработаны методические рекомендации «Совершенствование диагностики *Helicobacter pylori* у больных ревматоидным артритом» (утверждено в Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/7 от 10.01.2021г). Данные методические рекомендации позволяют своевременно и точно определить генотипические варианты *H. pylori* у больных ревматоидным артритом с НПВС ассоциированной гастропатией;

разработаны методические рекомендации «Клиническая характеристика гастродуоденальной зоны у ревматологических больных с учётом *Helicobacter pylori*» (утверждено в Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан № 8 н-р /8 от 10.01.2021г). Данные методические рекомендации позволяют оптимизировать лечебную тактику и правильный подбор нестероидных противовоспалительных средств у больных ревматоидным артритом с НПВС гастропатией ассоциированными *H. pylori*.

Полученные научные результаты по совершенствованию диагностики и лечения больных ревматоидным артритом, ассоциированным с хеликобактериозом желудка, внедрены в работу и клиническую практику ревматологического и терапевтического отделений многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, 2- центральной клинической больницы главного медицинского управления при АП РУз и Ташкентского областного многопрофильного медицинского центра, также, включены в программу обучения на кафедрах пропедевтики внутренних болезней, факультетской и госпитальной терапии, клинической фармакологии ТМА (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-д/42 от 29.01.2021 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 6 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из них: 13 журнальных статей, в том числе 10 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 191 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 **«Обзор литературы по проблеме НПВС гастропатий у больных ревматоидным артритом»** диссертации проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные основным звеньям патогенеза ревматоидного артрита. Проанализированы НПВС предпосылки и причины поражения гастродуоденальной зоны, проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики, лечения и профилактики, а также определены нерешенные или требующие уточнения вопросы этой проблемы. Также, выяснена роль *H. pylori* в развитии НПВС гастропатии у больных ревматоидным артритом. Подробно изложены генотипические особенности и факторы вирулентности *H. pylori* в прогрессировании патологии ГДЗ у данной категории больных. Подробно изложены пути фармакотерапии, эррадикации *H. pylori*.

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 710 больных, пролеченных в ревматологическом отделении, за период с 2015 по 2020 годы. На втором этапе проведено проспективное обследование 104 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 Activity Score) (Насонов Е.Л., 2006). Всем больных при поступлении в клинику в течении 10 дней 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 тefлоновым катетером брали биоптат биопсионными щипцами FB-25K, для проведения изучения биоптата слизистой оболочки (СО). Для молекулярно-генетического исследования получали два биоптата из антрального отдела желудка по малой и большой кривизне и два – из середины тела желудка по передней и задней стенке.

Для определения *Helicobacter pylori* использовали дыхательный уреазный тест C14 изотопом.

Для исследования молекулярно-генетического метода материалом послужила геномная ДНК *H.pylori*, на определение генотипов *cagA*, *vacAm1*, *vacAs2*, *iceA1*, *iceA2*. Молекулярно-генетические исследования проводились в Республиканском научно-практическом медицинском центре гематологии Республики Узбекистан. Молекулярно-генетическая часть работы включала несколько этапов: 1. Подбор и оптимизация работы систем олигопраймеров генотипов *H. Pylori*. 2. Забор биологического материала 3.Выделение ДНК из биологического материала. 4. Проведение амплификации методом ПЦР. 5. Проведение электрофореза и визуализация результатов. Мутации определялись методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием известных последовательностей праймеров, любезно предоставленных Центром Высоких Технологий. На рисунке 1(А) выявлен ген *cagA* во 2, 7, 9, 13 образцах, в 14 лунке - молекулярный вес, на рисунке 1(Б) выявлен ген *Ice2* в 1, 5, 6, 9, 10 образцах, в 12 лунке - молекулярный вес.

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

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

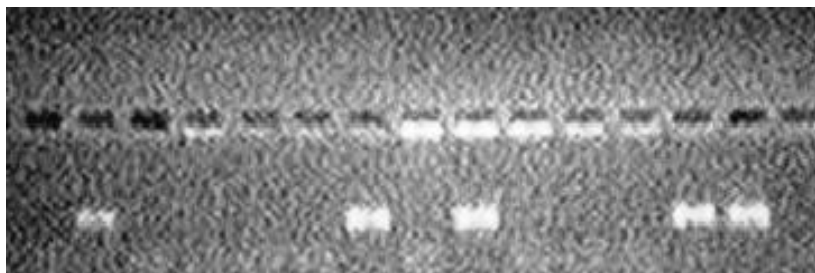


Рисунок 1А. Электрофореграмма детекции гена cagA у H. Pylori.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

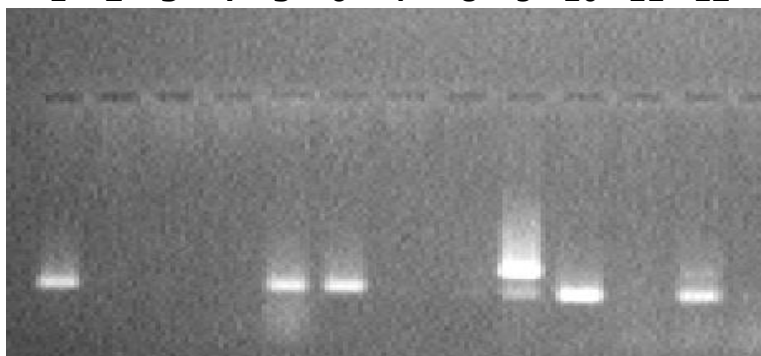


Рисунок 1Б. Электрофореграмма детекции гена Ice2 H. Pylori.

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 исследования**» диссертации представлены результаты частоты встречаемости поражений гастродуоденальной зоны и анализ лекарственных средств применяемых для лечения больных РА по материалам ретроспективного анализа.

Из проведенного ретроспективного анализа становится очевидным, почти у каждого пятого больного имеет место сопутствующие заболевание ГДЗ, то у каждого десятого прослеживаются клинические признаки поражения этой зоны. Следовательно, в целом более чем $\frac{1}{4}$ части пациентов РА отмечается проявление поражения ГДЗ. Генез возникновения выявленных в ходе анализа поражение ГДЗ у больных РА требовал дальнейшего целенаправленного изучения. В связи с этим было изучены варианты течения РА в зависимости от наличия или

отсутствия проявлений поражения ГДЗ. Удельный вес больных с суставно-висцеральной формой РА в группе с наличием поражения ГДЗ было на 32,4% выше, чем в группе без наличия патологии ГДЗ. 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.

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%.

При ретроспективном анализе из 710 пролеченных больных эндоскопическому обследованию подверглись только 220 пациента, что составлял 35.2 %. Из них имело место – у 47 (21,6%) гастродуодениты, у 12 (5,61%) гастриты, у 15 (7%) больных атрофические гастриты, у 40 (18,2%) гастриты в сочетании с язвенной болезнью (либо ЯБ ДПК или желудка), у 38 (17,2%) эрозии желудка в сочетании с дуоденитом, у 33 (15%) эрозивный эзофагит в сочетании с гастродуоденитом, у 16 (7,2%) изолированная язва желудка, у 29 (13%) изолированная язва ДПК, у 5 (2,2%) аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в сочетании с рефлюкс эзофагитом. Необходимо отметить, наличие сочетанной патологии гастродуоденальной зоны у 74,19% больных, а также у 48,2% больных обнаружено наличие дуоденогастрального рефлюкса желчи. Результаты этого анализа представлены в таблице 1.

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

Таблица 1

**Частота встречаемости отдельных видов, эндоскопически установленных
НПВС гастропатий у больных РА в ретроспективных исследованиях**

Виды гастропатии	Число случаев	в %
Гастродуоденит	47	21,6
Гастрит+ЯБЖ и ДПК	40	18,2
Гастрит	12	5,61
Эрозия +желудка гастродуоденит	38	17,2
Эрозивный эзофагит гастродуоденитом + ДГРЖ	33	15
АГПОД+РЭ	5	2,2
Язва 12 п.к.	29	13
Язва желудка	16	7,2
В том числе сочетанность патологии ГДЗ	163	74,2
Без патологии	-	-

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 **«Состояния гастродуоденальной зоны у больных ревматоидным артритом по данным проспективного исследования»** диссертации проведена оценка состояния гастродуоденальной зоны на основе эндоскопических исследований у обследованных больных.

В рамках проспективного исследования обследовано 104 больных с установленным ревматологическим диагнозом, пролеченных в ревматологическом отделении III клиники ТМА. Больные были разделены на 2 группы: 1-группа состояла из 80 пациентов с продолжительностью ревматического анамнеза от 1 года до 5 лет и от 5 до 10 лет и более; 2-группа - 24 пациента с впервые установленным диагнозом РА. Первую исследуемую группу составили 80 больных: женщины в возрасте 20-46 лет 52 (64,4%), и мужчины в возрасте 28-53 года 28 (35,6%). Вторую группу составили 24 больных: женщины в возрасте 18-36 лет 19 (79,8%) и мужчины в возрасте 20-32 года 5 (20,2%). Среди больных по активности заболевания составляло-34 (33%) АКТ I степени и 70 больных (67 %) больные со II степенью активности.

Проведенные исследования показали, что у 9 обследуемых из 1 первой группы в анамнезе была язвенная болезнь 12 п к (ЯБ ДПК), у 58 пациентов определили гастрит. На момент обследования, жалобы со стороны ЖКТ отмечали 62% опрошенных. Проведенные эндоскопические исследования показали наличие гастритов (атрофический и неатрофический) у 16 (20,1%) больных, атрофический гастрит у 5 (7,1%) больных, гастродуоденит у 7 (9,8%), эрозивный гастродуоденит с сочетанным рефлюкс эзофагитом у 12 (14,9%), наличие эрозивного эзофагита с гастродуоденитом сочетающаяся ДГРЖ отмечалась у 8 (10,3%) обследуемых с длительным анамнезом заболевания. Аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (АГПОД) и рефлюкс эзофагит (РЭ) обнаружен у 3 (4,6%), а острые язвы

желудка и ЯБ ДПК в сочетании с эрозивным эзофагитом у 9 (10,8%) больных (Таблица 2). При этом необходимо отметить что, у половины больных, с эндоскопически установленной ЯБ ДПК с эрозивным эзофагитом, клинические проявления характеризовались только тяжестью в эпигастральной области после еды, несмотря на наличие болезненности при пальпации в проекции 12 п к (ДПК).

Вторая группа больных с дебютом РА-24 человека. Проведенный опрос в обследуемой группе больных показал наличие в анамнезе перенесенных заболеваний со стороны ЖКТ у 14 (58,3%) человек. На момент обследования больных, жалобы со стороны ЖКТ отмечались у 70 % опрошенных.

Таблица 2

Частота встречаемости отдельных видов эндоскопически установленных НПВС гастропатий у больных РА в проспективных исследованиях у больных длительным анамнезом

Виды гастропатии	Длительный анамнез	
	Число случаев	в %
Гастродуоденит	7	9,8
Гастрит+ЯБЖ и ДПК	9	10,8
Гастрит	16	20,1
Эрозия желудка + гастродуоденит	12	14,9
Эрозивный эзофагит гастродуоденитом + ДГРЖ	8	10,3
АГПОД+РЭ	3	4,6
Язва 12 п.к.	4	5,2
В том числе сочетанность патологии ГДЗ	32	40
ДГРЖ	35	44,3
Без патологии	19	24,3

Проведенные эндоскопические исследования выявили, наличие эндоскопически позитивной картины у 10 (42,8 %) пациентов. При этом у 4 (15,4%) установлен гастрит, у 3 (10,7%) отмечалась картина рефлюкс эзофагита в сочетании гастродуоденитом, а также ДГРЖ. У 3(10,7%) пациентов эрозивный гастрит сочетался с ДГРЖ. Только у 2 (6%) больных на момент обследования определили наличие постязвенного рубца в луковице ДПК. В целом эндоскопическая картина пищевода, желудка и ДПК на момент обследования у 14 (57,2%) была спокойная без особых изменений (табл. 3).

Таблица 3

Частота встречаемости отдельных видов эндоскопически установленных НПВС гастропатий больных РА в дебюте

Виды гастропатии	Дебют	
	Число случаев	в %
Гастродуоденит	-	-
Гастрит+ЯБЖ и ДПК	-	-
Гастрит	4	15,4
Эрозия +желудка гастродуоденит	3	10,7
Эрозивный эзофагит гастродуоденитом + ДГРЖ	3	10,7

АГПОД+РЭ	-	-
Язва 12 п.к.	2	6
Язва желудка	-	-
В том числе сочетанность патологии ГДЗ	5	21,4
ДГРЖ	10	42
Без патологии	14	57,2

Таким образом, у больных РА поражения органов ЖКТ при дебюте характеризуется выраженностью субъективных клинических признаков при скудности эндоскопической картины, а на фоне приема НПВП, наоборот, характеризуется скудными субъективными клиническими признаками при выраженности эндоскопической картины поражений гастродуоденальной зоны.

В пятой главе «Исследование роли штаммов *H.pylori* в патогенезе НПВС ассоциированного гастрита» диссертации проведено изучение инфицированности *H.Pylori* и охарактеризовано распределение генотипов *H.pylo*ri среди пациентов РА методом молекулярно-генетического анализа. Изучены частота встречаемости генов *H.pylo*ri у больных с гастропатиями и без гастропатии, частоты встречаемости гастродуоденальной патологии у больных РА с гастропатией с учётом генотипов *H.Pylori*. Также изучено влияние хеликобактериоза желудка у больных РА на показатели фармакокинетики неселективных НПВС.

Оценка частоты встречаемости инфицированности *H.Pylori* у обследованных больных осуществлялась путём 14С- уреазного дыхательного теста. Также изучалось степень обсеменённости *H.Pylori* в зависимости от активности воспалительного процесса в суставах.

По результатам комплексного применения уреазного дыхательного теста инфицированность *H.Pylori* у больных РА составила у 88 больных (85%). (Рисунок 2).

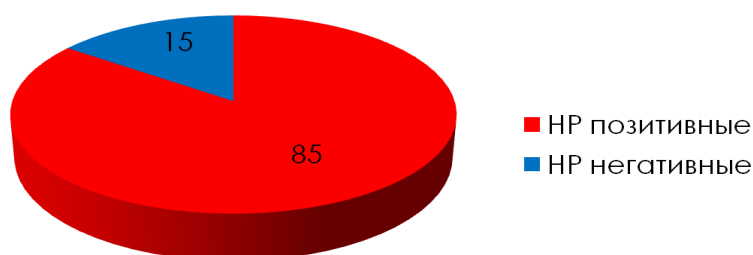


Рисунок 2. Частота встречаемости *H.Pylori* у больных РА.

Как видно на представленных данных у больных РА с I степенью активности заболевания удельный вес положительных *H.Pylori* пациентов составил – 27 (78,3%), при II степени активности – 62 (91,9%) (рисунок 3).

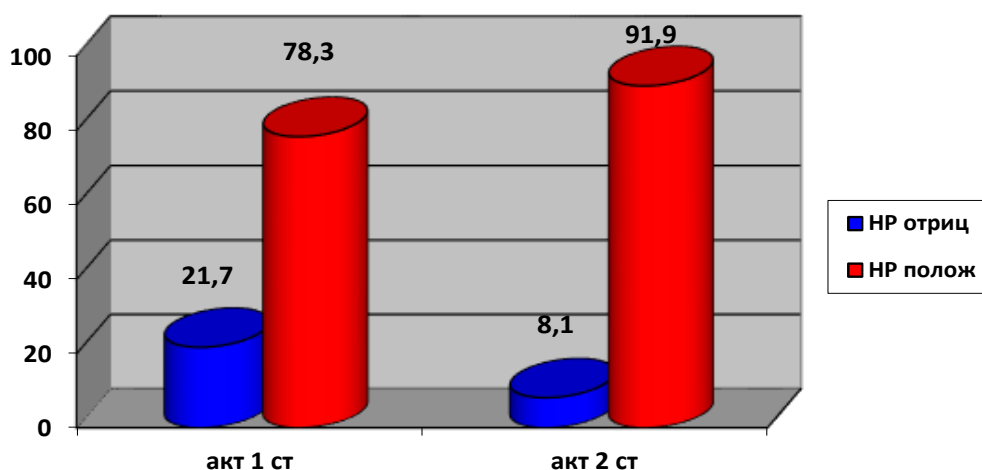


Рисунок 3. Частота встречаемости H.Pylori у больных РА в зависимости от активности заболевания.

Таким образом, у больных РА, по мере нарастания степени активности заболевания увеличивался удельный вес сероположительных H.Pylori больных. При изучение степени обсемененности H.Pylori у больных РА, получили следующие данные: отсутствие обсемененности у 15 больных (15%), слабая степень обсеменения у 26 больных (25%), высокая и умеренная степень обсеменения у 62 больных (60%).

В рамках исследования молекулярно-генетического анализа обследовано 69 больных, которые были подразделены на 2 группы: 1- группа-45 (66 %) больных с гастропатией и 2- группа- 24 (34%) пациенты без гастропатией. Исследования частоты встречаемости генов H.Pylori среди пациентов с РА с гастропатиями и без гастропатии, верифицированные в биоматериале с помощью ПЦР показали, что 21 из 45 (46.7%) пациентов РА с гастропатиями и 4 из 24 (16.7%) пациентов РА без гастропатии имели vacAs2 положительный генотип H.pylori ($\chi^2=6.1$; $P=0.011$; OR=4.36; 95% CI 1.288-14.86), также 19 из 45 (42.2%) пациентов РА с гастропатиями и 4 из 24 (16.7%) пациентов РА без гастропатии имели sagA положительный генотип H.pylori ($\chi^2=4.6$; $P=0.029$; OR=3.6; 95% CI 1.073-12.45), у 16 из 45 (35.6%) пациентов РА с гастропатиями и у 5 из 24 (20.8%) пациентов РА без гастропатии выявлялся Ice2 положительный генотип H.pylori ($\chi^2=1.6$; $P=0.2$; OR=2.1; 95% CI 0.658- 6.68). Значения генов Ice1 и vacAm1 были статистически незначимыми (табл. 4).

При исследовании частоты встречаемости генов H.Pylori среди пациентов с РА с гастропатиями и без гастропатии статистически значимо чаще обнаруживались гены H.pylori vacAs2, sagA, Ice2. Присутствие vacAs2 гена у бактерии увеличивает риск развития гастропатии в 4.4 раза ($\chi^2=6.1$; $P=0.01$; OR=4.4; 95% CI 1.288-14.86), присутствие гена sagA у бактерии увеличивает риск развития гастропатии в 3.6 раза ($\chi^2=4.6$; $P=0.031$; OR=3.6;

95%CI 1.073-12.45) и присутствие гена Ice2 у бактерии увеличивает риск развития гастропатии в 2.1 раза ($\chi^2=1.6$; P=0.2; OR=2.1; 95% CI 0.658- 6.68).

Таблица 4

Частота встречаемости генов H.Pylori среди пациентов с РА с и без гастропатиями

Гены Н.Р.	Частота встречаемости гена Н.Pylori n=69				Статистика
	РА с гастропатиями n=45		РА без гастропатией n=24		
	N	%	n	%	
cagA	19	42.2	4	16.7	$\chi^2=4.5$; P=0.029; OR=3.6; 95% CI 1.073-12.45
Ice1	9	20.0	3	12.5	$\chi^2=0.6$; P=0.4; OR=1.7; 95%CI 0.425-7.19
Ice2	16	35.6	5	20.8	$\chi^2=1.6$; P=0.2; OR=2.1; 95% CI 0.658- 6.68
vacAm1	17	37.8	7	29.2	$\chi^2=0.5$; P=0.5; OR=1.4; 95% CI 0.50- 4.28
vacAs2	21	46.7	4	16.7	$\chi^2=6.1$; P=0.011; OR=4.36; 95% CI 1.288-14.86

Таким образом, при исследовании частоты встречаемости генов H.Pylori среди больных РА с гастропатиями и без гастропатии статистически значимо чаще встречались гены vacAs2, cagA и Ice2. Ген vacAs2 встречался 4.4 раза, cagA в 3.6 и Ice2 в 2.1 раза чаще у больных с гастропатиями по сравнению с пациентами без гастропатии.

Комбинация генотипа H.pylori vacAm1, vacAs2 встречалась в 42.2% случаев у пациентов РА с гастропатиями, и 16.7% случаев у пациентов РА без гастропатии ($\chi^2=4.6$; P=0.031; OR=3.6; 95%CI1.073- 12.45). Комбинация cagA, Ice2, vacAm1, vacAs2 встречалась в 31.1% случаев у пациентов РА с гастропатиями, и 4.2% случаев у пациентов РА без гастропатии ($\chi^2=6.7$; P=0.011; OR=10.3; 95%CI 1.273- 84.75). Комбинация Ice2, vacAm1, vacAs2 встречалась в 24.4% случаев у пациентов РА с гастропатиями, и 8.3% случаев у пациентов РА без гастропатии ($\chi^2=2.7$; P=0.1; OR=3.6; 95% CI0.7191, 17.61). Комбинация генотипа H.pylori Ice1, vacAm1, vacAs2 встречалась в 17.8% случаев у пациентов РА с гастропатиями, и 8.3% случаев у пациентов РА без гастропатии ($\chi^2=1.1$; P=0.3; OR=2.4; 95% CI0.462-12.22). Статистически редко встречалась комбинация генов cagA, Ice1 - 24.4% случаев у пациентов РА с гастропатиями, и 20.8% случаев у пациентов РА без гастропатии. Не имела статистически значимого результата комбинация cagA, Ice1, Ice2, vacAm1, vacAs2 ($\chi^2=0.2$; P=0.6) (табл. 5).

При исследовании комбинации генов H.pylori у пациентов РА с гастропатиями и без гастропатии статистически значимо чаще обнаруживались комбинации генотипов H.pylori cagA, Ice2, vacAm1, vacAs2; vacAm1, vacAs2; Ice2, vacAm1, vacAs2 и Ice1, vacAm1, vacAs2. Присутствие комбинации cagA, Ice2, vacAm1, vacAs2 у бактерии увеличивает риск

развития заболевания в 10.3 раза ($\chi^2=6.7$; $P=0.011$; $OR=10.3$; 95%CI 1.273-84.75), наличие комбинации *vacAm1*, *vacAs2* у бактерии увеличивает риск развития заболевания в 3.6 раза ($\chi^2=4.6$; $P=0.03$; $OR=3.6$; 95%CI 1.073- 12.45), наличие комбинации *Ice2*, *vacAm1*, *vacAs2* увеличивает риск развития заболевания в 3.6 раза ($\chi^2=2.7$; $P=0.1$; $OR=3.6$; 95% CI 0.7191, 17.61) и наличие комбинации *Ice1*, *vacAm1*, *vacAs2* увеличивает риск развития заболевания в 2.4 раза ($\chi^2=1.1$; $P=0.3$; $OR=2.4$; 95%CI 0.462-12.22).

Таблица 5

Комбинация генов *H.Pylori* у больных РА с и без гастропатией

Гены Н.Р.	Частота встречаемости генотипических вариантов H.Pylori (n=69)				Статистика
	РА с гастропатиями n=45		РА без гастропатией n=24		
	N	%	n	%	
cagA, Ice2, vacAm1, vacAs2	14	31.1	1	4.2	$\chi^2=6.7$; P=0.011; OR=10.3; 95%CI 1.273- 84.75
Ice2, vacAm1, vacAs2	11	24.4	2	8.3	$\chi^2=2.7$; P=0.1; OR=3.6; 95%CI0.7191, 17.61
cagA, Ice1	11	24.4	5	20.8	$\chi^2=0.1$; P=0.7; OR=1.2; 95% CI0.371- 4.069
vacAm1, vacAs2	19	42.2	4	16.7	$\chi^2=4.6$; P=0.031; OR=3.6; 95% CI1.073- 12.45
cagA, Ice1, Ice2, vacAm1, vacAs2	3	6.7	-	-	$\chi^2=0.2$; P=0.6
Ice1, vacAm1, vacAs2	8	17.8	2	8.3	$\chi^2=1.1$; P=0.3; OR=2.4; 95% CI0.462-12.22

Таким образом, при исследовании комбинации генов *H.pylori* у больных с гастропатиями и без гастропатии статистически значимо чаще обнаруживались комбинации генотипов *H.pylori*: *cagA*, *Ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*; *vacAm1*, *vacAs2*; *Ice2*, *vacAm1*, *vacAs2* и *Ice1*, *vacAm1*, *vacAs2*. Комбинация генов *cagA*, *Ice2*, *vacAm1*, *vacAs2* в 10.4 раза чаще встречались у больных с гастропатиями по сравнению без гастропатии. Другие комбинации встречались в 3.6 раза, и комбинация *Ice1*, *vacAm1*, *vacAs2* в 2.4 раза.

Исследования частоты встречаемости гастродуоденальной патологии у больных РА с гастропатией с учётом генотипов *H.Pylori* показали, что 8 из 19 (42.1%) пациентов РА с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка и эрозивным гастродуоденитом и 5 из 26 (19.21%) пациентов РА с хроническим гастритом имели *cagA* положительный генотип *H.pylori* ($\chi^2=1.8$; $P=0.2$; $OR=3.1$; 95% CI 0.804-11.6), у 5 из 19 (26.3%) пациентов РА с ЯБЖ и ДПК и эрозивным гастродуоденитом и 3 из 26 (11.5%) пациентов РА с хроническим гастритом имели *Ice2* положительный генотип *H.pylori* ($\chi^2=0.9$; $P=0.3$; $OR=2.5$; 95%CI 0.5651- 13.27). Гены *H.pylori* *Ice1*, *vacAm1* и *vacAs2* не были статистически значимыми при исследовании частоты встречаемости

гастродуоденальной патологии у больных РА с гастропатией с учётом генотипов *H.Pylori*. (табл. 6).

Таблица 6

Частота встречаемости генотипов *H.Pylori* у больных РА с гастродуоденальной патологией

Гены Н.Р.	Гастродуоденальная патология n=45				Статистика
	ЯБ ДПК и желудка, эрозивный гастродуоденит n=19		Хронический гастрит n=26		
	N	%	n	%	
cagA	8	42.1	5	19.2	$\chi^2=1.8$; P=0.2; OR=3.1; 95% CI 0.804-11.6
Ice1	3	15.7	8	30.7	$\chi^2=0.5$; P=0.3; OR=0.4; 95% CI 0.095-1.868
Ice2	5	26.3	3	11.5	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=2.5; 95% CI 0.5651- 13.27
vacAm1	5	26.3	8	30.7	$\chi^2=0.2$; P=0.8; OR=0.8; 95%CI 0.2152- 3.001
vacAs2	9	47.3	12	46.1	$\chi^2 < 3.79$; P>0.05

При исследовании частоты встречаемости гастродуоденальной патологии у больных РА с гастропатией с учётом генотипов *H.Pylori* статистически значимо чаще обнаруживались гены *H.pylo*гi cagA и Ice2. Присутствие cagA гена у бактерии увеличивает риск развития заболевания в 3,1 раза ($\chi^2=1.8$; P=0.2; OR=3.1; 95% CI 0.804-11.6) и присутствие Ice2 гена у бактерии увеличивает риск развития заболевания в 2.5 раза ($\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=2.5; 95%CI 0.5651- 13.27).

Таким образом, при исследовании частоты встречаемости гастродуоденальной патологии у больных РА с гастропатией с учётом генотипов *H.Pylori* статистически значимо чаще обнаруживались гены cagA и Ice2. Ген cagA в 3 раза и ген Ice2 в 2.7 раза статистически значимо чаще встречались у пациентов с ЯБЖ, ЯБДПК, и эрозивным гастритом по сравнению с пациентами хроническим гастритом. Гены vacAm1 и Ice1 обнаруживались больше среди пациентов с хроническим гастритом по сравнению с пациентами с язвенными болезнями и эрозивным гастритом, но наличие этих генов было статистически незначительным. Ген vacAs2 обнаруживался больше среди пациентов с хроническим гастритом по сравнению с пациентами с ЯБЖ, ЯБДПК, и эрозивным гастродуоденитом, но наличие vacAs2 было статистически незначимым.

Комбинация генотипа *H.pylo*гi vacAm1, vacAs2 встречалась в 42.1% случаев у пациентов РА с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка и эрозивным гастродуоденитом, и 30.7% случаев у пациентов РА с хроническим гастритом ($\chi^2=0.2$; P=0.6; OR=1.6; 95%CI 0.476-5.62). Комбинация cagA, Ice2, vacAm1, vacAs2 встречалась в 26.3% случаев у пациентов РА с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка и

эрозивным гастродуоденитом, и 19.2% случаев у пациентов РА с хроническим гастритом ($\chi^2=0.04$; $P=0.8$; $OR=1.5$; 95%CI 0.3655- 6.156). Комбинации генотипов *H.pylori* Ice2, vacAm1, vacAs2; cagA, Ice1 и cagA, Ice1, Ice2, vacAm1, vacAs2 у пациентов РА с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка и эрозивным гастродуоденитом, и у пациентов РА с хроническим гастритом не были статистически значимыми (табл. 7).

При исследовании комбинации генотипов *H.pylori* у пациентов РА с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка, эрозивным гастродуоденитом, и с хроническим гастритом статистически значимо чаще обнаруживалась vacAm1, vacAs2 комбинация генотипов *H.pylori*, присутствие комбинации vacAm1, vacAs2 у бактерии увеличивает риск развития заболевания в 1.6 раза ($\chi^2=0.2$; $P=0.6$; $OR=1.5$; 95%CI 0.476-6,01). Инфицирование пациентов с ревматоидным артритом микроорганизмом *H. pylori*, имеющим гены vacAs2, iceA2 и cagA или комбинацию cagA, Ice2, vacAm1, vacAs2; vacAm1, vacAs2; Ice2, vacAm1, vacAs2, повышает риск развития эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированных приемом НПВС.

Таблица 7

Комбинация генов *H.Pylori* у больных РА с гастропатией

Гены Н.Р.	Гастродуоденальная патология n=45				Статистика
	ЯБЖ и ЯБ ДПК, эрозивный гастродуоденит n=19		Хронический гастрит n=26		
	N	%	n	%	
cagA, Ice2, vacAm1, vacAs2	5	26.3	5	19.2	$\chi^2=0.04$; P=0.8; OR=1.5; 95%CI 0.3655- 6.156
Ice2, vacAm1, vacAs2	3	15.7	6	23.0	$\chi^2=0.2$; P=0.5; OR=0.4; 95% CI 0.114-2.41
cagA, Ice1	6	31.5	11	42.3	$\chi^2=0.2$; P=0.7; OR=0.6; 95%CI 0.181-2.178
vacAm1, vacAs2	8	42.1	8	30.7	$\chi^2=0.2$; P=0.5; OR=1.5; 95% CI 0.476-6,01
cagA, Ice1, Ice2, vacAm1, vacAs2	2	10.5	3	11.5	$\chi^2<3.79$; P>0.05

Таким образом, при исследовании комбинации генотипов *H.pylori* у больных с язвенными болезнями с эрозиями, и с хроническим гастритом статистически значимо чаще обнаруживалась комбинация генотипов vacAm1, vacAs2. Комбинация vacAm1, vacAs2 в 1.6 раза статистически значимо чаще встречались у пациентов с ЯБЖ, ЯБДПК, и эрозивным гастродуоденитом по сравнению с пациентами с хроническим гастритом. Комбинации cagA+ Ice1 и комбинация Ice2+ vacAm1+vacAs2 обнаруживались чаще среди пациентов с хроническим гастритом по

сравнению с пациентами с ЯБЖ, ЯБДПК, и эрозивным гастродуоденитом, но наличие этих комбинации генов было статистически незначительным.

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 неселективных НПВС, диклофенака натрия у пациентов с НПВС гастропатией у больных ревматоидным артритом с носительством бактерий *H.pylori* (хеликобактериозом) и при отсутствии *H.pylori* (без хеликобактериоза) в сравнительном аспекте (рисунок 4-5-6).

Наши исследования показали что, у больных ревматоидным артритом без хеликобактериоза $K_{эл}$ снижен по сравнению с показателем контроля на 34,4% , у больных РА с хеликобактериозом желудка этот показатель снижен почти в 1,5 раза по сравнению с контролем (рисунок 4).

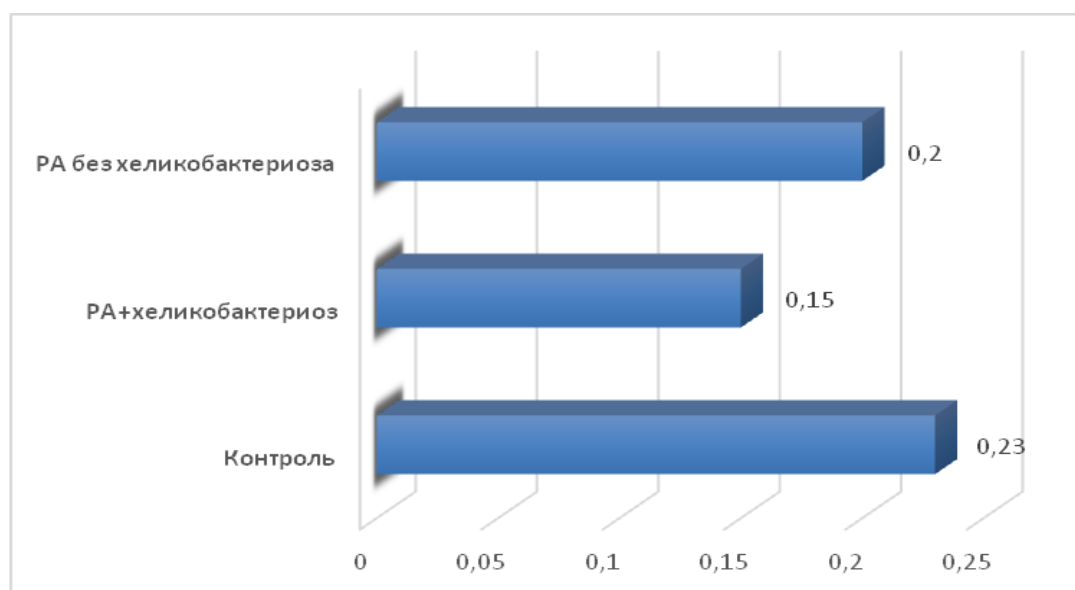


Рисунок 4. Показатель фармакокинетики Диклофенака натрия у больных ревматоидным артритом: показатель константы элиминации ($K_{эл}$)

Аналогичные изменения были выявлены при исследовании клиренса препарата (рисунок 5).

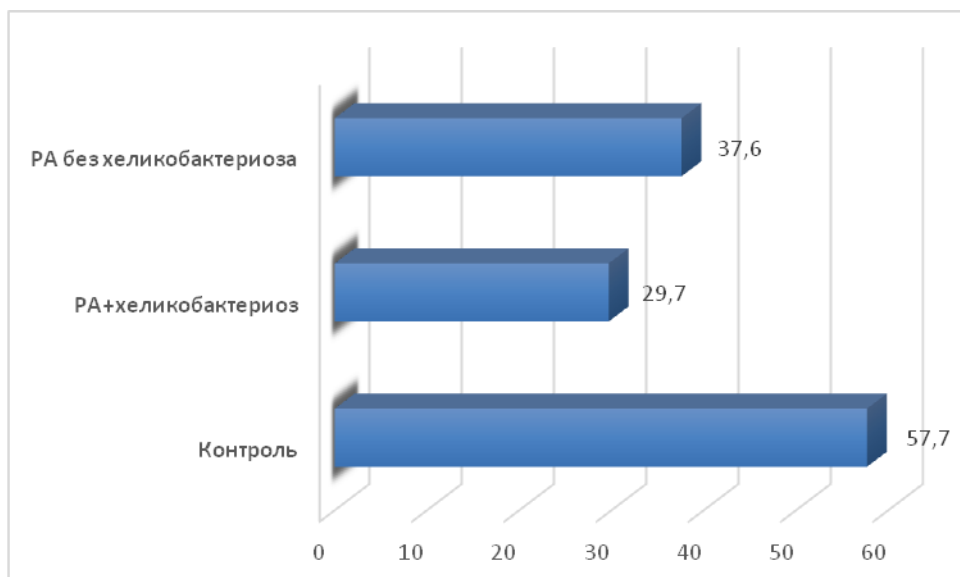


Рисунок 5. Показатель фармакокинетики Диклофенака натрия у больных ревматоидным артритом: клиренс препарата (Cl)

У больных ревматоидным артритом значение $T_{1/2}$ удлинится по сравнению с контролем в 1,5 раза, в условиях появления хеликобактериоза почти в 2 раза (рисунок 6).

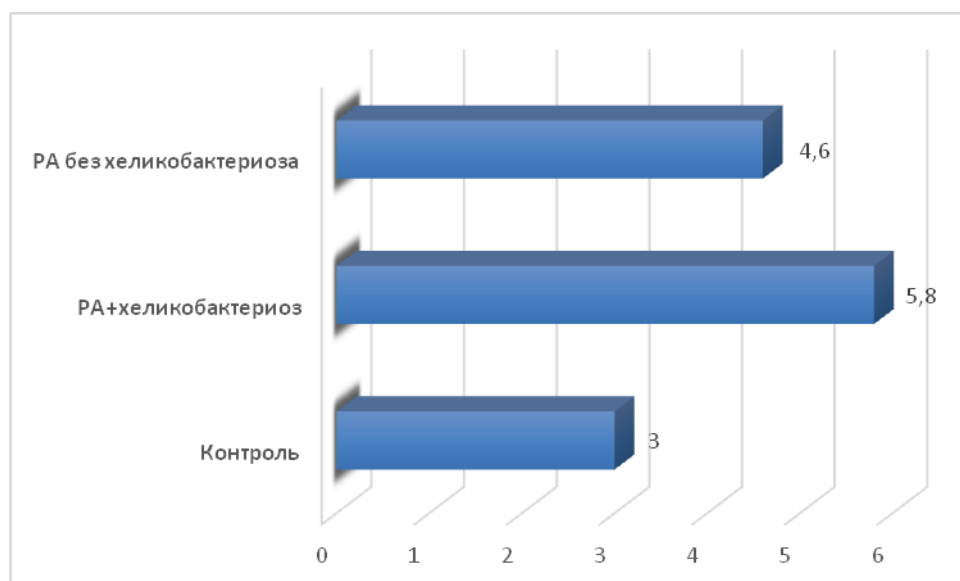


Рисунок 6. Показатель фармакокинетики Диклофенака натрия у больных ревматоидным артритом: период полувыведения ($T_{1/2}$).

Таким образом, проведенные исследования и анализ их результатов свидетельствуют о том, что в условиях ревматоидного артрита, в частности, при наличии хеликобактериоза 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 РА с инфицированностью *H. pylori* и разработке персонализированного подхода к лечению данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования докторской диссертации на тему «Механизм развития НПВС гастропатии при ревматоидном артрите с позиции генотипов *Helicobacter pylori*» были сформулированы следующие 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 комбинированное применение НПВС и ГКС, длительное течение болезни и висцериты.

2. У больных РА поражения органов ЖКТ при дебюте характеризуется выраженностью субъективных клинических признаков при скудности эндоскопической картины, а на фоне приема НПВП, наоборот, характеризуется скудными субъективными клиническими признаками при выраженности эндоскопической картины поражений гастродуоденальной зоны.

3. Проведен подбор и оптимизация работы систем олигопраймеров генов и разработан собственный вариант генотипирования штамма *H. Pylori*.

4. Генотипические варианты генов *VacA m2* и *IceA* можно рассматривать как дополнительные маркеры, влияющие на развитие и клиническое течение НПВС-гастропатии при ревматоидном артрите.

5. При исследовании частоты распространения генов *H.P.* у больных с РА с гастропатиями и без гастропатии статистически значимо чаще обнаруживались генотипические варианты *vacAs2*, *cagA*, *Ice2*. Присутствие *vacAs2* гена у бактерии достоверно увеличивает риск развития гастропатии 3,6 ($\chi^2=2.7$; $P=0.1$; $OR=3.6$; 95% CI 0.7191, 17.61) раза.

6. При исследовании частоты встречаемости гастродуоденальной патологии у больных РА с гастропатией с учётом генотипов *H.Pylori* статистически значимо чаще обнаруживались генотипы штаммов *H.pylori cagA* и *Ice2*. Присутствие *cagA* гена у бактерии значимо увеличивает риск развития гастропатии в 3,1 раза ($\chi^2=1.8$; $P=0.2$; $OR=3.1$; 95%CI 0.804-11.6) а присутствие *Ice2* гена у бактерии увеличивает риск развития гастропатии в 2.5 раза ($\chi^2=0.9$; $P=0.3$; $OR=2.5$; 95%CI 0.5651- 13.27).

7. При наличии у больных с ревматоидным артритом штаммом *H. pylori*, генотипы *vacAs2*, *iceA2* и *cagA* и комбинации *cagA+ Ice2+ vacAm1+ vacAs2*; *vacAm1+ vacAs2*; *Ice2+ vacAm1+ vacAs2* значимо повышается риск развития эрозий и язв желудка и ДПК, возникающие после применения НПВС.

8. У больных РА с инфицированностью *H.pylori* наблюдаются заметные сдвиги в параметрах фармакокинетики НПВС, выражающиеся снижением скорости их метаболизма, удлинением их периода полувыведения, что увеличивает риск появления побочных действий препарата в органах ЖКТ.

9. В условиях ревматоидного артрита с наличием коморбидных состояний в том числе хеликобактериоза прослеживается более частое проявление побочного действия НПВС, что требует соответствующей коррекции режима приема препаратов.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TUKHTAEVA NIGORA KHASANOVNA

**MECHANISM OF DEVELOPMENT OF NSAIDS OF GASTROPATHY IN
RHEUMATOID ARTHRITIS FROM THE POSITION OF
HELICOBACTER PYLORI GENOTYPES**

14.00.05 – internal diseases

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

Tashkent-2021

The subject of the doctoral dissertation (DSc) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2020.2.DSc/Tib415.

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

The dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the Information and Education Portal "ZiyoNet" www.ziyo.net.

Scientific consultant:

Karimov Marif Shakirovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Karimov Mirvasit Mirvasikovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Rustamova Mamlakat Tulabayevna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Sabirov Maksud Atabaevich

Doctor of Medical Sciences, Docent

Leading organization:

Tashkent Pediatric Medical Institute

The defence of the dissertation will be held at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 on Award of Scientific Degrees at the Tashkent medical academy in 2021 on "_____" (address: 100109, Almazar, Tashkent, Tashkent, 100109, Tashkent) , Farobi Street, 2 Tel./fax: (99871) 1507825, e-mail:tta 2005 @ mail.ru).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Tashkent medical academy (registered under the number № _____). Address: 100109, Tashkent city, Almazar, Farobi street, 2 Tel./fax: (99871) 1507814.

The dissertation was distributed on "_____" 2021.

(Declaration of the _____ digital register dated "_____" 2021).

A.G. Gadaev

Chairmen of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Academician

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

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 doctoral dissertation (DSc))

The aim of the study is clinical and instrumental assessment and study of the role of genotypic features of *H. pylori* in the formation of NSAID associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis.

The object of the study is 104 patients with rheumatoid arthritis who were hospitalized in the rheumatology department of the 3rd clinic of the Tashkent Medical Academy from 2019 to 2020.

Scientific novelty of the study was as follows:

it was studied and shown that the degree of contamination of *H. pylori* is in direct proportion to the degree of activity of the inflammatory process, the activity of the degree of RA;

developed its own version of *H. pylori* detection and genotyping in RA patients with NSAID gastropathies based on molecular genetic analysis;

the frequency of distribution of genotypic variants of *H. pylori* in RA patients was studied;

it was found that infection of RA patients with *H. Pylori* microorganism independently, with genotypic variants *vacAs2*, *iceA2* and *cagA* or in combinations *cagA* + *Ice2* + *vacAm1* + *vacAs2*; *vacAm1* + *vacAs2*; *Ice2* + *vacAm1* + *vacAs2* increase the risk of developing erosions, gastric and duodenal ulcers induced by taking NSAIDs;

In RA conditions, the pharmacokinetics was studied and the role of NSAID metabolic disorders as predictors of aggravating inflammatory and ulcerative lesions of the stomach and duodenum in *Helicobacter*-positive patients with RA was shown.

Implementation of the research results.

Based on the results of the mechanism of development of NSAID gastropathy in RA from the perspective of *Helicobacter pylori* genotypes, to improve and increase the effectiveness of treatment in this category of patients:

methodological recommendations were developed "Improving the diagnosis of *Helicobacter pylori* in patients with rheumatoid arthritis" (approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 7 of 10.01.2021). These guidelines make it possible to timely and accurately determine the genotypic variants of *H. pylori* in patients with rheumatoid arthritis with NSAIDs associated with gastropathy;

methodological recommendations were developed "Clinical characteristics of the gastroduodenal zone in rheumatological patients, taking into account *Helicobacter pylori*" (approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-r / 8 of 10.01.2021). These guidelines allow to optimize treatment tactics and correct selection of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis with NSAID gastropathy associated with *H. pylori*.

The obtained scientific results on improving the diagnosis and treatment of patients with rheumatoid arthritis associated with *helicobacteriosis* of the stomach, have been introduced into the work and clinical practice of the rheumatological

and therapeutic departments of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation of the main medical department at the AP RUz and the Tashkent regional multidisciplinary medical center are also included in the curriculum at the departments of propaedeutics of internal diseases, faculty and hospital therapy, clinical pharmacology of TMA (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-d / 42 dated 01.29.2021). The results of the implementation made it possible to level the main clinical symptoms of rheumatoid arthritis associated with *Helicobacter pylori* infection, also made it possible to optimize treatment tactics, to ensure the prevention of complications associated with taking medications.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 191 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Тухтаева Н.Х. Каримов М.Ш., Сибиркина М.В. Изучение обсемененности *H.pylori* у больных ревматоидным артритом // Узбекистон тиббиёт журнали. -2020, № 1. –С. 86-88. (14.00.00; №8)
2. Тухтаева Н.Х. Каримов М.Ш., Сибиркина М.В. Состояние гастродуоденальной зоны у больных с ревматоидным и реактивным артритами по данным проспективного исследования // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. - 2020, №2. - С.168 - 173. (14.00.00; №13)
3. Каримов М.Ш., Тухтаева Н.Х., Сибиркина М.В. Некоторые показатели фармакокинетики диклофенака натрия у больных ревматоидным артритом с учетом коморбидных состояний // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2020, № 2. – С. 120-125. (14.00.00; №7)
4. Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш. Клиническая характеристика ревматоидного артрита с учётом состояния ЖКТ (по данным ретроспективного анализа) // Педиатрия.-2020, №2. – С.255-261. (14.00.00; №16)
5. Каримов М.Ш., Тухтаева Н.Х. Молекулярно-генетическое исследование для диагностики генотипических особенностей *Helicobacter pylori* в формирование НПВС гастропатии у больных ревматоидным артритом // Педиатрия. -2020, №4.- С.145-148. (14.00.00; №16)
6. Каримов М.Ш., Тухтаева Н.Х. Бобоев К.Т., Садикова Г.С. Association of *helicobacter pylori* genes with nsaid gastropathy in patients with rheumatoid arthritis // Евроазиатский вестник педиатрии. – 2020, №4 (7).- С. 123-126. ISSN 2181-712X
7. Tukhtaeva N.Kh., Karimov M.Sh. Condition of the gastroduodenal zone in patients With rheumatoid and reactive arthritis according To the data of a prospective research // Uzbek medical journal. -2020, Volume 4, Issue 1. P. 36 - 44. ISSN: 2181-0664. DOI : 10.26739/2181-0664
8. Tukhtaeva N.Kh., Karimov M.Sh., Sibirskina M.V, Azimova M.M. Certain Indicators of Diclofenac Sodium Pharmacokinetics in Patients with Rheumatoid Arthritis Considering Comorbid States // Medico-legal Update. -2020, Vol. 20, No. 4 . Scopus
9. Tuhtaeva N. X., Karimov M. Sh., Qurbanov A. K. Assessment of the gastrointestinal tract in patients with rheumatoid arthritis // European journal of pharmaceutical and medical research.- ejpmr, 2021,8(3), 34-37 . Article ISSN: 2394-3211WJPMR. SJIF impact factor:6.222
10. N. Kh. Tukhtaeva, M. Sh. Karimov, D.A. Abzalova, G.Kh. Khasanova. Endoscopic picture of the gastroduodenal zone of patients with rheumatoid arthritis who received nonsteroidal anti-inflammatory drugs // ACADEMICIA: An

International Multidisciplinary Research Journal. Vol. 11, Issue 2, February 2021. P. 671 - 675. ISSN: 2249-7137. (Impact Factor: SJIF 2021 = 7.492)

11. Каримов М.Ш., Тухтаева Н.Х. Бобоев К.Т., Ибрагимов З.З. Особенности генов *Helicobacter pylori* при НПВС гастропатии у больных с ревматоидным артритом // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси.- 2021, №1. –С. 198-201. (14.00.00; №13)

12. Каримов М.Ш., Тухтаева Н.Х., Сибиркина М.В., Хасанова Г.Х. Оценка состояния желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2021, № 1. – С. 92-96. (14.00.00; №7)

13. Каримов М.Ш., Тухтаева Н.Х., Сибиркина М.В., Хасанова Г.Х. Эндоскопическая картина гастродуоденальной зоны больных ревматоидным артритом получавших нестероидные противовоспалительные препараты // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси.- 2021, №2. –С. 106-109. (14.00.00; №13)

II Бўлим (II часть; II part)

14. Каримов М.Ш. Тухтаева Н.Х., Мавлянов И.Р. Гастродуоденальная зона при ревматоидном артрите: Микробиоценоз желудка и НПВС. - Монография. - Ташкент. - 2020. 145 с.

15. Каримов М.Ш., Тухтаева Н.Х. Совершенствование методов диагностики *Helicobacter pylori* у больных ревматоидным артритом. – Методические рекомендации. - Ташкент. - 2021.-42 с.

16. Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш. Клиническая характеристика гастродуоденальной зоны у ревматологических больных с учётом *Helicobacter pylori*. – Методические рекомендации. - Ташкент. - 2021.

17. Тухтаева Н.Х. Сибиркина М.В. Характер влияния НПВС на микрофлору желудка и кишечника у больных ревматоидным артритом // Значение доклинических предметов в медицинском образовании. Международный передовой опыт. Материалы международной научно-практической конференции. 2019. Термез.

18. Тухтаева Н.Х. Сибиркина М.В. Изменение микробиоценоза ЖКТ у ревматологических больных под влиянием НПВС. Значение доклинических предметов в медицинском образовании. Международный передовой опыт. // Материалы международной научно- практической конференции. 2019, Термез.

19. Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш. Факторы риска НПВП–ассоциированной гастропатии у больных ревматоидным артритом // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції, 2-13 березня.- 2020 року, Харків, Україна. -С. 568-569

20. Tukhtaeva N. Kh. State of gastric microbiocenosis in patients with rheumatoid Arthritis and its dynamics in the background of treatment Innovative development of modern science: Theory, methodology, practice. // International

scientific and practical conference, October...December, 2020 Tehran, Iran, 41. pp. P 20.

21. Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш. Risk factors of nsaid-associated gastropathy in patients with rheumatoid Arthritis // Иновационное развитие науки и образования. Сборник научных трудов. Павлодар, Казахстан.-2020, октябрь. –С. 28.

22. Тухтаева Н.Х. Состояние микробиоценоза желудка у больных с ревматоидным артритом и её динамика на фоне проводимого лечения // Терапевтический вестник Узбекистана. -2020, № 3. –С.148 .

23. Тухтаева Н.Х. Генотипические особенности *Helicobacter pylori* у больных ревматоидным артритом с НПВС гастропатией // International conference Europe, science and we Evropa, věda a my Европа, наука и мы. - 2021, Praha, Czech Republic Conference Proceedings. -С. 18-21

24. Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш. Гастропатии при ревматоидном артрите с позиции вирулентности *Helicobacter pylori* // Узбекистон олимлари ва ёшларининг инновацион илмий –амалий тадқиқотлари мавзусидаги конференция материаллар. Биомедицина ва амалиёт соҳасидаги илмий изланишлар, Тошкент.- 2021, № 24, январь. -С.37-38.

25. Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш. Касаллик фаолигига боғлиқ ҳолда ревматоид артрит беморларида *Helicobacter pylori* бактериясининг учраш сони ва даражалари // Узбекистон олимлари ва ёшларининг инновацион илмий –амалий тадқиқотлари мавзусидаги конференция материаллар. Биомедицина ва амалиёт соҳасидаги илмий изланишлар, Тошкент.-2021, №25, февраль. – С. 11-13 .

26. N.Kh. Tukhtaeva, D.A. Abzalova. Gastropathies in rheumatoid arthritis from the perspective of *Helicobacter pylori* virulence // Scientific ideas of young scientists-Pomysły naukowe młodych Naukowców. International scientific and practical conferences. Warsaw, Poland.- 2021, January-February.-P. 24.

27. Каримов М.Ш., Тухтаева Н.Х., Абзалова Д.А. Ревматоид артрит беморлар меъдасида *H. Pylori* мавжудлиги ва уни даволаш турига боғликлиги // Иновационное развитие науки и образования. Сборник научных трудов. Алма-Ата, Казахстан.-2021, февраль. –С. 61.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



Разрешено к печати: 26 июля 2021 года
Объем – 3,17 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1108 - 2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

