

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

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ  
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМий-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**КАРИМОВА ДИЛДОРА КАМИЛОВНА**

**СУРУНКАЛИ ГАСТРИТЛАРДА ОШҚОЗОН ШИЛЛИҚ ҚАВАТИДА  
АТРОФИК ЖАРАЁНЛАР РИВОЖЛАНИШИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-  
ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Каримова Дилдора Камиловна**

Сурункали гастритларда ошқозон шиллик қаватида  
атрофик жараёнлар ривожланишининг молекуляр –  
генетик механизмлари..... 5

**Каримова Дилдора Камиловна**

Молекулярно – генетические механизмы развития  
атрофических процессов в слизистой оболочки  
желудка при хронических гастритах..... 19

**Karimova Dildora Kamilovna**

Molecular – genetic mechanisms development  
of atrophic processes in the gastric mucosa  
in chronic gastritis..... 35

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 39

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

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ  
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**КАРИМОВА ДИЛДОРА КАМИЛОВНА**

**СУРУНКАЛИ ГАСТРИТЛАРДА ОШҚОЗОН ШИЛЛИҚ ҚАВАТИДА  
АТРОФИК ЖАРАЁНЛАР РИВОЖЛАНИШИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-  
ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.PhD/Tib1653 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослашган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Собирова Гузал Наимовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Ҳамраев Абдор Асрарович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Гильдиева Маргарита Сабировна**  
биология фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2023 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, профессор

**А.Л. Аляви**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Замонавий тиббиёт, жумладан гастроэнтерология ҳам турли касалликларни даволаш ва ташхислаш бўйича протоколлар яратиш ёрдамида такомиллашмоқда. Маълумки, сурункали гастрит ва ошқозон – ичак тизимининг *Helicobacter pylori* (HP) билан боғлиқ касалликлари Маастрихт консенсуси (2005-2022) ва Киото протоколларига (2015) мувофиқ тартибга солинади. Ушбу келишув ҳужжатларининг асосий таърифига, хусусан, Маастрихт протоколларига (2022) кўра, HP инфекцияси ошқозон яра касаллиги, ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги ва сурункали гастритнинг (СГ) катта фоизида, шунингдек ошқозон саратонида ҳам асосий этиологик омил ҳисобланади. Марказий Осиё ҳудудида, хусусан Ўзбекистон учун ҳам бу муаммо қатор объектив сабабларга кўра жуда долзарб ҳисобланади. Биринчидан бизнинг республикамиз, аҳолининг HP билан инфицирланиш даражаси юқори бўлган ҳудудлар гуруҳига киримиз (70% гача аҳоли). Иккинчидан El-Omar Gut. (2001) Pandolfino (2004) маълумотларига кўра шарқий популяцияда Европа ва Америка популяцияларига нисбатан Cag+ (cytotoxin-associated gene) HP штамлари кўпроқ тарқалганлиги сабаб ошқозон аденокарциномаси шаклланишига мойиллик юқори.

Жаҳон миқёсида ошқозон шиллиқ қаватида (ОШҚ) атрофик жараёнлар ривожланишининг молекуляр – генетик механизларини таҳлил қилиш, эрта ташхис қўйиш йўллари ва даволашнинг самарали усулларини такомиллаштириш бўйича бир қатор илмий изланишлар олиб борилмоқда. Турли олимлар томонидан ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, HP билан боғлиқ СГ муаммосини ҳал қилишнинг истиқболли усулларидан бири бу ошқозон шиллиқ қаватида атрофик, мета- ва диспластик омиллар каскадининг кўзгатувчиси бўлган HP нинг энг муҳим генетик маркерларини аниқлашдир. Бироқ, бу муаммо ҳали тўлиқ ўрганилмаган ва адабиётларда турли муҳокамалар олиб борилмоқда. Маастрихт VI нинг якуний ҳужжатлари шуни кўрсатадики, ошқозон саратони хавфи ва унинг ривожланишини баҳолаш учун генетик ҳамда эпигенетик маркерлардан фойдаланмасдан бугунги кунда аниқ тавсиялар бериш мумкин эмас ва бу муаммо кўшимча тадқиқотларни талаб қилади. Шунинг учун HP билан боғлиқ касалликлар канцерогенези патогенезида HP генетик полиморфизмини янада чуқурроқ ўрганиш, ошқозонда атрофик ўзгаришлар шаклланишини баҳолаш, эрта ташхис қўйиш мезонларини ишлаб чиқиш ва уларни даволаш усулларини такомиллаштириш алоҳида аҳамиятга эга.

Республикамизда ҳозирги кунда тиббиёт соҳасини ривожлантиришга, уни жаҳон андозалари талабларига мослаштиришга алоҳида аҳамият берилиб, турли соматик касалликлар диагностикаси, уларни олдини олиш ва даволаш бўйича қатор вазифалар белгилаб олинди. Бу борада «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларга эрта ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологияли усулларини жорий этиш, патронаж хизмати ташкил этиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб – қувватлаш ҳамда касалликларнинг олдини олиш ва самарали диагностика...»<sup>1</sup> каби муҳим вазифалар тиббиёт ходимлари

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

зиммасига юкланмоқда. Шундан келиб чиққан ҳолда, аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш билан бирга, ошқозон – ичак тизимининг НР билан боғлиқ касалликларини, жумладан, сурункали гастритни аниқлаш ва даволаш тамойилларини ишлаб чиқиши беморларга ҳаёт сифатини ошириш, эрта ногиронлик ва ўлим ҳолатларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги «2022-2026-йилларда янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сонли ҳамда «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора – тадбирлар тўғрисида»ги 2018-йил 7-декабрдаги ПФ-5590-сонли Фармонларида белгиланган муаммоларни ҳал этиш ҳамда 2021-йил 25-майдаги «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-5124-сон қарори ва бошқа ушбу фаолият билан боғлиқ меъёрий – ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифалар ижросини бажаришда мазкур диссертация тадқиқоти маълум даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республикада фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги.** Ушбу тадқиқот республика фан ва технологияларини ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** НР билан боғлиқ касалликларни ташҳислаш ва даволаш масалаларининг долзарблиги, биринчи навбатда, аҳоли орасида ушбу инфекциянинг кенг тарқалганлиги билан белгиланади. XXI аср бошида НР энг кенг тарқалган одам инфекциялари қаторига кириб, Осиё ва Африка ривожланаётган мамлакатларининг 80-90% аҳолисида, Шарқий Европа, Жанубий Американинг 40-70% аҳолисида, Европа ва Шимолий Америка ривожланган мамлакатларининг 25-30% аҳолисида учраган (Маев И.В., 2012).

Охириги 20 йил ичида бутун дунёда саратон олди касалликларининг предикторларини ўрганиш учун бир қатор тадқиқотлар ўтказилди. Ҳатаока Ҳ. ва ҳаммуаллифлари (2011) томонидан олиб борилган тадқиқот шуни кўрсатдики, ошқозон саратони билан касалланиш Шарқий Осиёда ва Жанубий Американинг баъзи мамлакатларида, масалан, асосан CagA штаммлари айланиб юрадиган Колумбия ва Перуда ҳам юқори. Бироқ, такрорий ЕРІҲА-С сегментининг пайдо бўлиш сониини қиёсий ўрганишда, иккита ЕРІҲА-С сегменти Колумбия НР изолятларининг 57%ида борлиги ва ошқозон саратони билан касалланиш даражаси энг паст кўрсаткичлардан бири бўлган АҚШ изолятларининг атиги 4%ида борлиги аниқланди. Бошқа бир тадқиқот НР штаммларида CagA ЕРІҲА ўзгаришларининг борлиги ОШҚ да касалликлар ривожланишига олиб келадими ёки йўқлигини текширди. Ушбу тадқиқот 157 та НР мусбат беморларни ўз ичига олди, улардан 40,8% (64/157) CagA-мусбат штаммлари билан касалланган, улар CagA ЕРІҲА-ABC, ЕРІҲА-ABCC ва ЕРІҲА-ABCCСС борлигига таҳлил қилинган. Пептик яралар CagA ЕРІҲА-ABCC/ABCCСС ни ўз ичига олган штаммлари билан касалланган беморларда CagA ЕРІҲА ABC штаммлари бўлган беморларга қараганда ишончли тарзда кўпроқ учраган (P=0,044). Хулоса сифатида, НР билан касалланган беморларга терапевтик аралашув тўғрисида

қарор қабул қилишда CagA генлари кетма-кетлигини баҳолашнинг аҳамияти ва фойдалилигини таъкидлаб, ЕРІҲА-С ни такрорланиш сони гастродуоденал касалликларни ривожланишига таъсир кўрсатиши таъкидланган.

2015-2018 йилларда «Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий – амалий тиббиёт маркази» давлат муассасасида «Минтақавий хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда ошқозон – ичак тизимининг хеликобактер билан боғлиқ касалликларини ташхислаш, даволаш ва асоратларни олдини олиш стратегиясини оптималлаштириш» мавзули АДСС 15.15.4 лойиҳаси доирасида тадқиқот ўтказилган. Бу тадқиқот натижалари асосида Ўзбекистон аҳолиси орасида НР билан инфицирланиш ўртача 72% ни ташкил қилиши аниқланган. Шу билан бирга, СГ таркибида НР билан боғлиқ гастрит (СГ В) улуши 75%ни ташкил этиши аниқланди. В типидagi СГ билан оғриган беморларда, VacA s1m1 (vacuolization cytotoxin) ва VacA s2m2 аллеллари бўйича аралаш CagA-мусбат штаммларининг ассоциацияси кўпчилик беморларда кузатилган. Шунингдек, GLOBOCAN, IARC маълумотларига кўра, 2018 йил учун ошқозон саратони учраш сони бўйича дунёда олтинчи ўринда турса, Ўзбекистонда эса ошқозон саратони сут беzi саратонидан кейин иккинчи ўринда туриши яна бир хавотирли далилдир.

Шундай қилиб, юқоридаги маълумотлар ошқозон ичак тизимининг НР билан боғлиқ касалликлари муаммосини ҳал қилиш учун минтақамизда ушбу инфекциянинг генетик полиморфизми хусусиятларини ўрганишнинг ўта долзарблигини кўрсатади. Популяцияда ЕРІҲА-С сегментининг тарқалиши ошқозон саратони тарқалишида географик фарқлар мавжудлигини тушунтириб берувчи омиллардан бири бўлиши мумкин.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот иши режаси билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти «Хеликобактер билан ассоцирланган ошқозон ичак тракти касалликларида ошқозонда атрофик, мета- ва диспластик жараёнларнинг ривожланишини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш технологияларини такомиллаштириш» мавзули ПЗ-2017092379 амалий лойиҳаси (2018-2020 й.) доирасида амалга оширилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** НР билан боғлиқ сурункали ноатрофик ва атрофик гастрит билан оғриган беморларда ушбу инфекциянинг CagA мусбат штаммларининг ЕРІҲА мотивлари ассоциациясини ўрганишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

CagA генининг ЕРІҲА АВ, АВС, АВСС, АВССС мотивлари комбинациясига қараб сурункали НР билан боғлиқ гастрит кечишининг клиник хусусиятларини қиёсий таҳлил қилиш;

сурункали гастрит билан оғриган беморларда атрофик гастрит учраш сонини ЕРІҲА АВ, АВС, АВСС, АВССС мотивлари билан қиёсий солиштириб ўрганиш;

НР инфекцияси CagA генининг ЕРІҲА АВ, АВС, АВСС, АВССС мотивларини беморларда ўтказилаётган кислотасупрессиясига таъсирини ўрганиш;

сурункали гастритли беморларда эрадикацион даволашнинг самарадорлигини ЕРІҲА АВ, АВС, АВСС, АВССС мотивларига боғлиқлигини аниқлаш;

сурункали НР билан ассоцияланган гастритларда эрадикацион даволашнинг НР инфекция ЕРІУА мотивларининг полиморфлигини аниқлашга асосланган ташхис ва даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объектини** 2018 йилдан 2020 йил оралиғида Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг гастроэнтерология бўлимида шифохона ва амбулатор даволаниш курсини ўтган, сурункали ноатрофик ва атрофик НР билан боғлиқ В типдаги гастрит ташхиси тасдиқланган 130 нафар бемор, шунингдек, назорат гуруҳи сифатида диагностик мақсадда текширилган ва соғлом деб топилган 40 кишининг текширув натижалари ташкил этган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида клиник – биокимёвий, генетик текширувлар ўтказиш учун беморлар қон зардоби ва нажас намунаси, ошқозон шиллиқ қаватидан биоптатлар олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотни бажаришда умумклиник, клиник-биокимёвий ва генетик текшириш усуллари, шунингдек инструментал ( $C^{14}$  уреазали нафас синамаси, эзофагофиброгастроуденоскопия (ЭФГДС)), статистик текширув усуллари қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагидан иборат:

илк маротаба сурункали НР билан боғлиқ гастрит билан оғриган беморларда *SagA* мусбат НР штамлари ассоциацияси баҳоланган;

ЕРІУА С мотивларининг мавжудлиги ва НР штамларининг *Sag-ABC-ABCCS* комбинацияси, ҳамда, сурункали НР билан боғлиқ гастритнинг атрофик шакллари ўртасида бевосита боғлиқлик аниқланган;

сурункали гастрит билан оғриган беморларда ЕРІУА С мотивлари ва НР штамларининг *Sag-ABC-ABCCS* комбинацияси ва эрадикацион терапия самарадорлиги кўрсаткичи ўртасида манфий корреляцион боғлиқлик аниқланган;

сурункали гастрит билан оғриган беморларда атрофик гастрит даражасига қараб, эрадикацион терапия самарадорлигини оширишга имкон берувчи даво такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

НР билан боғлиқ СГ билан оғриган беморларнинг ошқозон шиллиқ қаватини атрофик жараён даражаси бўйича комплекс текширишнинг мақсадга мувофиқлиги асосланган;

НР билан боғлиқ СГ атрофик шакллари бўлган беморларда ЕРІУА С мотивларини ва НР штамларининг *Sag-ABC-ABCCS* комбинациясини аниқлашнинг мақсадга мувофиқлиги кўрсатилган;

эрадикацион терапия (ЭТ) самарадорлигини ошириш мақсадида НР билан боғлиқ СГ билан оғриган беморларни кузатишнинг мувофиқлаштирилган алгоритми ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда назарий ёндошувлар ва усулларни тўғри қўлланиши, ўтказилган текширувларнинг аниқлиги, танланган сурункали гастрит билан оғриган беморларнинг етарли миқдори, клиник, генетик, диагностик, инструментал олинган маълумотларга замонавий статистик усулларни қўллаш, олинган натижаларни халқаро ва

маҳаллий тадқиқотлар билан оқилона таққослаш ва баҳолаш, шунингдек, назарий ҳамда амалий тадқиқотларнинг етарлилиги ва амалиётга тадбиқ қилиниши мумкинлиги билан асосланади.

### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти СГ билан оғриган беморларда НР инфекциясининг вирулентлик омилларини ўрганиш учун генетик усулларни қўллаш чегараларини кенгайтириш, ошқозон аденокарциномаси ривожланиш хавфини оширадиган сурункали гастритнинг атрофик, метапластик ва диспластик шакллари юзага келиши учун хавф омиллари бўлган беморларнинг маълумотлар базасини яратишга имкон бериб, касалликнинг кечишини башорат қилишнинг диагностик усулларини ишлаб чиқиш учун асос яратиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ОШҚ да ривожланиб боровчи органик ўзгаришларнинг шаклланишига триггер ҳисобланувчи Саg А генининг ЕР1УА С мотивлари аниқланган бўлиб, бу касалликнинг кучайишига ва асоратлар ривожланишига тўсқинлик қилиш имконини берадиган эрта ташхис қўйиш ва даволаш зарурлигини кўрсатади, ҳамда, келажакда атрофик ва мос равишда метапластик ва диспластик жараёнлар ривожланишнинг патогенетик механизмларига самарали таъсир қилиш учун эрадикацион терапиянинг самарадорлигини оширадиган оптималлаштирилган алгоритмдан фойдаланиш кераклиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Сурункали гастритларда ошқозон шиллик қаватида атрофик жараёнлар ривожланишининг молекуляр – генетик механизмларини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 22.02.2023 йилдаги 43-І-сонли буйруқ, Қашқадарё кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 14.03.2023 йилдаги 44/3 - сонли буйруқ, Тошкент Тиббиёт Академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 26.06.2023 йилдаги 65-сонли буйруқ, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий амалий тиббиёт маркази бўйича 27.07.2023 йилдаги 46-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган.

Илк маротаба сурункали НР билан боғлиқ гастрит билан оғриган беморларда СаgА штамлари ассоциацияси ўрганилиб, сурункали гастрит касаллигини эрта ташхислаш натижасида 1 нафар бемор ҳисобига ўртача 640000 сўм иқтисод қилиш имконини берган;

НР штамларининг ЕР1УА С мотивларининг мавжудлиги ва сурункали НР билан боғлиқ гастритнинг атрофик шакллари ўртасида бевосита боғлиқлик аниқланиши ихтисослашган шифохоналарни жалб қилмасдан бирламчи бўғинда эрта муддатларда даволаш ва профилактика чораларини режалаштириш имконини берди. Бу беморларнинг даволанишини назорат қилиш касалликнинг оғирлашишини олдини олиш, касалхонага ётқизмаслик имконини берган;

СГ билан оғриган беморларда НР штамларининг ЕР1УА С мотивларини ҳисобга олган ҳолда даволаш режасини тузиш, касаллик асоратлари ривожланишини олдини олишга ва шифохонада даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига 310 000 сўм иқтисод қилишга имкон беради;

СГ билан оғриган беморларда атрофик гастрит даражасига қараб, эрадикацион терапия самарадорлигини оширишга имкон берувчи, оптималлаштирилган эрадикацион терапия алгоритми ишлаб чиқилиши 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 300 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 150 000 сўмга иқтисод қилиш имконини беради.

Каримова Дилдора Камиловнанинг «Сурункали гастритларда ошқозон шиллиқ қаватида атрофик жараёнлар ривожланишининг молекуляр – генетик механизмлари» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий – амалий тиббиёт маркази Эксперт кенгашининг 2023 йил 28 июлдаги 02/90 -сонли хулосаси олинган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий ишлар чоп этилган бўлиб, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан диссертациялар асосий илмий натижаларини нашр этиш учун тавсия қилинган илмий нашрларда 9 та илмий мақола, шу ўринда 6 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, бешта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 107 саҳифадан иборат.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

Тадқиқотнинг **кириш** қисмида олиб борилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, тадқиқот объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотларнинг республикада илм ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти яққол очиб берилган. Тадқиқотдан олинган натижаларни соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ қилиш бўйича маълумотлар, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтириб ўтилган.

Диссертациянинг «**Сурункали гастрит муаммоси ҳақида замонавий тасаввурлар**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. СГ клиник ва патогенетик жиҳатлари тўғрисида, НР инфекциясининг тарқалиши ва эпидемиологик хусусиятлари ҳақида замонавий маълумотлар келтирилган. НР нинг СГ ривожланишидаги аҳамияти ва унинг генетикасининг ўзига хос жиҳатлари кенг ёритиб берилган. НР нинг Саg А оқсилли ва унинг полиморфизмларини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар тизимлаштирилди. Сурункали атрофик гастрит диагностикасининг амалиётдаги камчиликлари ва муаммоларига эътибор қаратилиб, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзунини чуқур ўрганиш зарурлиги асосланди.

Диссертациянинг «Тадқиқот материали ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти, клиник материал умумий тавсифи ва лаборатор, инструментал, статистик тадқиқот усуллари ҳақида маълумотлар келтирилган. Тадқиқот объекти сифатида 2018- 2020 йилларда Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази гастроэнтерология бўлимида шифохона ва амбулатор даволаниш курсини ўтган НР билан асоцирланган СГ билан касалланган 130 бемор ва жинси ва ёши жиҳатидан асосий гуруҳга мос келадиган, анамнезида ошқозон-ичак тизими касалликлари бўлмаган ва ЭФГДС пайтида ОШҚ ўзгаришсиз сифатида баҳоланган 40 нафар кўнгилли кишилар назорат гуруҳи сифатида олинган.

Беморларнинг ёши 35-70 ёшгача оралиқда бўлган. Уларнинг 71 (55%) таси сурункали атрофик гастрит (САГ) (ўртача ёш  $55,3 \pm 1,1$  ёш) ва 59 (45%) таси – сурункали ноатрофик гастрит (СНГ) (ўртача ёш  $51,7 \pm 0,8$  ёш) билан. Сурункали гастрит билан оғриган беморлар орасида эркаклар ва аёллар нисбати 40,7% ва 59,3% ни ташкил этган.

Беморларни текшириш умумий кўрув, шикоятларни баҳолашни, анамнезга оид маълумотларни тўплашни ўз ичига олган. Барча беморлар умумий клиник ва биокимёвий лаборатор текширувларнинг стандарт тўпламидан ўтдилар: умумий қон текшируви, умумий сийдик текшируви, биокимёвий қон текшируви (билирубин, аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза). Шу билан бир қаторда, барча беморлардан генетик полимераз занжир реакция (ПЗР) таҳлили учун ахлат анализи олинган. Ушбу юқоридаги тадқиқотлардан ташқари, қўйилган вазифаларга мувофиқ 14 С нафас синамаси, ҳамда ЭФГДС текшируви билан биопсиялар олиниб, тез уреaza тести ўтказилган, сўнгра OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) тизимидан фойдаланган ҳолда биоптатлар гистологик ўрганилган.

Барча (130) беморларга НР ни ЭТ курси ўтказилган: висмут препаратлари билан квадротерапия (протон помпа ингибиторлари (ППИ) иккиланган дозада ва амоксициллин (1000 мг 2 маҳал кунига), кларитромицин (500 мг 2 маҳал кунига) билан бирга, висмут трикалий дицитрат 120 мг 4 маҳал кунига ёки 240 мг 2 маҳал) 10 кун давомида.

14С нафас тести HUBT-20P Helicobacter pylori detector аппаратида ўтказилди. ЭФГДС «Olympus» (Япония) фирмасининг GIF-PQ-20 эндоскопик ускунаси ёрдамида амалга оширилди. Ошқозон ширасини кислоталилигини микропроцессорли ацидогастрометр «АГМ-03» (Исток система, Россия) ёрдамида аниқланди. Тез уреaza тести «ASAN Helicobacter Test» (ASAN PHARM CO.LTD, Жанубий Корея) планшетлари ёрдамида амалга оширилди. ОШҚнинг биопсия материаллини баҳолаш OLGA халқаро таснифлаш тизими томонидан амалга оширилди.

Генетик текширувлар Илғор технологиялар марказида амалга оширилди. 130 нафар гастрит ташхиси қўйилган беморлар ва 40 нафар соғлом инсонлар нажасидан QIAamp Power Fecal Pro DNA Kit (Qiagen) реагентлар тўплами ёрдамида протокол асосида ДНК (одам ва бактерия) ажратиб олинди. НР бактериясининг уреaza (ureC) ва CagA генлари бўйича ПЗРни ўтказишда GenePакTM PCR Core лиофилланган реагентлар тўпламидан (ООО «ИзоГен

Лабораторияси” Россия) фойдаланилди. CagA генини нуклеотидлар кетма-кетлигини CodonCode Aligner, BioEdit, SnapGene Viewer 5.3.1 дастурида ўқилди, нуклеотидлар кетма-кетлигини NCBI Nucleotide BLAST маълумотлар базасига таққосланди ва MEGA4, SnapGene дастурлари ёрдамида таҳлил қилинди. Олинган натижалар «Doctor stat», Openepi дастурларида статистик таҳлил қилинди.

Диссертациянинг учинчи боби **«НР билан боғлиқ сурункали гастритли беморларнинг клиник, лаборатор ва инструментал текширув кўрсаткичлари»** деб номланиб, ушбу бобда НР билан боғлиқ СГ клиникасида абдоминал оғриқли, диспепсик ва эндоскопик кўринишларни ўрганиш бўйича маълумотлар, ошқозоннинг трансэндоскопик рН метрия ва морфологик текширувлар натижалари, НР инфекцияга бевосита ва билвосита текширув натижалари даволанишгача бўлган даврда келтирилган.

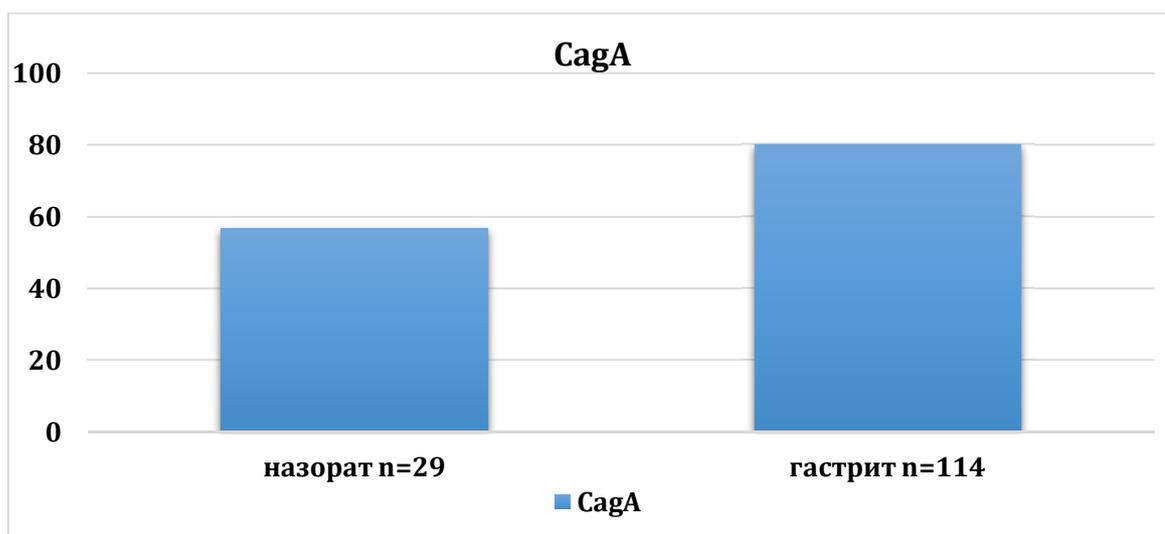
Кузатувлар шуни кўрсатдики, беморларда касаллик кучайиш даврида СГ нинг асосий клиник кўриниши абдоминал – оғриқли синдром ва камроқ даражада диспепсик синдром билан намоён бўлган. САГ ва СНГ гуруҳидаги текширган беморларимизда клиник симптоматика яққоллигини статистик жиҳатдан солиштириш мумкин эди. СГ нинг эндоскопик кўринишлари барча беморларда ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак шиллиқ қаватининг гиперемияси, антрал гастритнинг борлиги, баъзи беморларда ошқозон шиллиқ қаватининг субатрофия ва атрофияси суръати мавжудлиги билан намоён бўлди.

СНГ билан касалланган беморларда умумий клиник кўрсаткичлар ва қон биокимёвий текширув натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, умумий қон таҳлили норматив кўрсаткичларга мос келади. САГ билан оғриган беморларда умумий қон текшируви камқонликка мойиллигини кўрсатди.

Тадақиқотга НР га камида иккита мусбат тест натижаси бўлган СГ ли беморлар киритилди.

Биопсия материаллари OLGA-2008 тизими бўйича текширилганда 59 та беморда ноатрофик гастрит морфологик кўриниши аниқланди. 71 та беморда энгил атрофиядан то оғир даража атрофиягача намоён бўлган гастрит кўриниши аниқланган. Улардан 21 тасида энгил секретор этишмовчилик билан энгил атрофик гастрит, 29 тасида ўртача атрофик гастрит ва 21 тасида оғир атрофик гастрит аниқланган.

Тўртинчи боб **«Гастрит касаллигида H.pylori CagA Epiya мотиви полиморфизмини ассоциацияси»** деб номланиб, бемор ва назорат гуруҳидаги соғлом инсонларнинг нажас таҳлилидан НР бактерияси ва CagA EPIYA мотивининг полиморфизмлари текширилган. Натижаларга кўра 40 нафар назорат гуруҳидаги инсонларнинг 29 тасида (73,5%), гастрит ташхиси қуйилган 130 нафар беморларнинг 114 тасида (88 %) нажасида НР мавжудлиги тасдиқланган (1-расм).



**1-расм. Гастрит ва соғлом инсонлар (назорат)да CagA генини учраши (%).**

Бактерия аниқланган намуналарда CagA ЕРІҲА мотивини полиморфизмлари бўйича генотипланди. Натижада назорат гуруҳидаги НР аниқланган 29 нафар беморларнинг 17 нафарида (58,4 %) CagA гени аниқланган бўлса, гастрит ташхиси қўйилган беморларнинг 91 нафарида (80 %) CagA гени аниқланган. Гастрит ташхиси қўйилган беморларда соғлом гуруҳга нисбатан CagA генининг учраши деярли 1,4 баробарга кўплиги тасдиқланди. Натижаларга кўра ЕРІҲА-АВ, АВС, АВСС, АВССС мотивларининг учраш частотаси гастрит беморларида назорат гуруҳидагиларга нисбатан тегишлича 1,4; 1,7; 2,7 ва 4 мартта юқорилиги аниқланди (1-жадвал).

**1-жадвал**

**CagA гени ЕРІҲА мотиви полиморфизмларини учраш частотаси**

	Назорат, n= 17 (%)	Гастрит, n= 91 (%)	$\chi^2$	p-value	Нисбий хавф Relative risk		Эҳтимоллар нисбати Odds ratio	
					RR	95% CI:	OR	95% CI:
А ёки В (249, 280, 349 ж.н.)	54,8%	35,2%	8,1	0,002	0,78	0,6-0,9	0,4	0,2-0,7
АВ	28,7%	40,3%	2,9	0,04	1,1	1,0-1,3	1,6	1,0-3,0
АВС	17,8%	30,6%	4,3	0,01	1,2	1,0-1,4	2,0	1,0-4,1
АВСС	5,4%	14,7%	4,2	0,02	1,2	1,1-1,5	2,9	1,1-10,3
АВССС	2,7%	10,8%	4,3	0,01	1,3	1,1-1,5	4,2	1,1-27,8
$\geq 700$ - $\leq 1000$ ж.н.	0	13,5%	6,1	0,006	1,3	1,2-1,5	----	----

Изоҳ: фарқлар морфологик текширувга нисбатан аҳамиятли (\*p<0,05)

Беморларнинг 35,2 %ида ва назорат одамларнинг 54,8 %ида 249, 280, 349 жуфт нуклеотид ўлчамда бўлган фрагментлар ҳосил бўлган. Ушбу фрагментлар CagA ЕРІҲА-А ёки В мотиви бўлиши мумкин. Мазкур фрагментнинг ўзига эга штаммлар гастрит касаллигини келтириб чиқариш

эхтимоллиги йўқ яъни касалликнинг ривожланиши билан тескари пропорционал эканлиги маълум бўлди ( $\chi^2=8,1$ ;  $p<0,002$ ; RR: 0,78, OR: 0,4). Бизнинг тадқиқотимизда EPIYA-A, EPIYA-B мотивлари (249, 280, 249 ж.н.) гастрит касаллигини ривожланиш хавф омили эмаслиги статистик жиҳатдан тасдиқланди.

EPIYA-AB, ABC, ABCC, ABCCC мотивлари касалликнинг ривожланиш хавф даражаси билан статистик жиҳатдан аҳамиятли эканлиги аниқланди. Касалликнинг ривожланишида нисбий хавф даражаси 1,1- 1,3 гача эканлиги маълум бўлди. Касаллик чақиришининг эҳтимоллик нисбати 1,6-4,2 гача эканлиги тасдиқланди. EPIYA мотивида C нинг сонини ортиши билан эҳтимоллар нисбати ортиб борган. 91 та CagA аниқланган беморларнинг намуналаридан 13,5 % да 700-1000 жуфт нуклеотид оралиғида фрагментлар аниқланди. Назорат гуруҳида эса бундай фрагментлар аниқланмади. Балки бу C мотивининг кўп бўлиши билан боғлиқдир. Аниқланган барча EPIYA-C мотивлари назоратга нисбатан гастрит беморларида 2,9 мартта кўплиги (26%/77%) маълум бўлди. EPIYA-C мотивлари статистик таҳлил қилинганда касалликнинг ривожланишида хавф омили эканлиги тасдиқланди ( $\chi^2=18,9$ ;  $p<0,0001$ ). Касаллик ривожланиш хавфини 1,4 мартта ва касаллик пайдо бўлишини 3,6 мартта ортириши исботланди (2-жадвал).

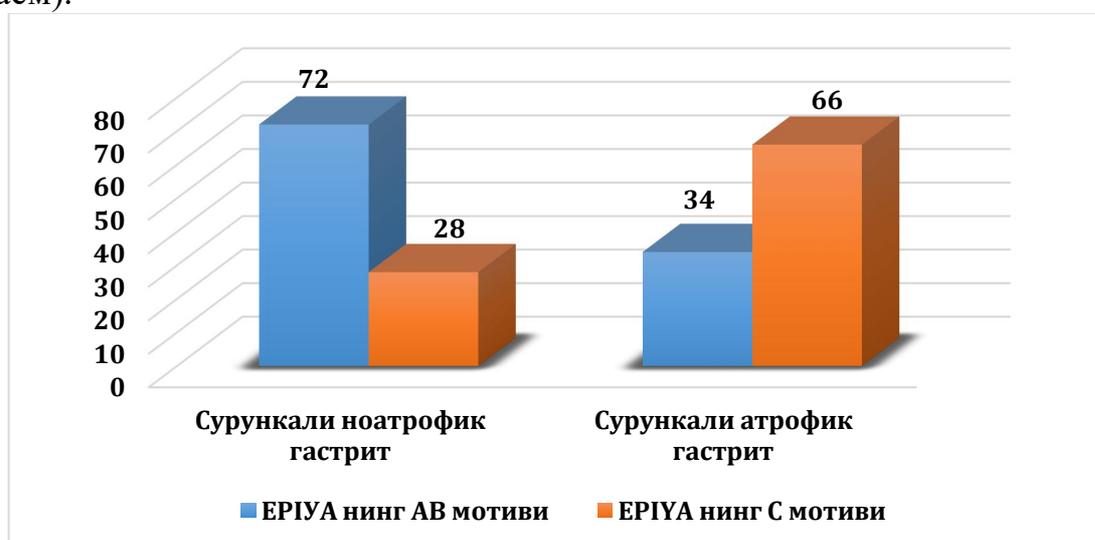
## 2-жадвал

### EPIYA C мотивларининг учраши

	Назорат, n=17 (%)	Гастрит, n=91 (%)	$\chi^2$	p-value	Нисбий хавф Relative risk		Эҳтимоллар нисбати Odds ratio	
					RR	95% CI:	OR	95% CI:
EPIYA-C	4 (26%)	70(77%)	18,9	<0,0001	1,4	1,2-1,7	3,6	2,0-6,7

Изоҳ: фарқлар сезиларли ва суст атрофияга кўрсаткичларига нисбатан ишончли (\*- $p<0,05$ )

Биз яна СГ билан оғриган беморларнинг CagA EPIYA C мотивларини ташувчанлик даражасини ОШҚ морфологик суръатига боғлиқ ҳолда ўргандик (2-расм).



2-расм. CagA EPIYA мотиви бўйича сурункали ноатрофик ва атрофик гастритларни учраши (%).

Кузатув натижалари АВ мотивли учдан икки қисм беморларда СНГ картинаси аниқланишини кўрсатди. СаgА ЕРІҲА нинг С мотивларини ташувчиларда тескари ҳолат кўринди: беморларнинг учдан икки қисмида САГ кузатилди. Шундай қилиб, СаgА ЕРІҲА С мотивларини ташиш СГ билан оғриган беморларда ОШҚ да атрофик ўзгаришлар мавжудлиги билан тўғридан – тўғри пропорционал эканлигини таъкидлаш мумкин.

Бешинчи боб «**Динамикада рН метрия ва эрадикация кўрсаткичлари**» деб номланади. Эрадикацион терапия ўтказилгандан кейинги текширувлар шуни кўрсатдики (3-жадвал), аввал текширилганда ошқозонида гиперацид ҳолати (ошқозон бўшлиғида  $pH < 1,2$ ) ва НР тести ижобий бўлган СНГ билан оғриган беморларда, даволаш курси бошлангандан 10 кун ўтгач, назорат текширувида беморларнинг 90% да нормоацид ҳолат қайд этилди.

САГ билан оғриган беморлар гуруҳида фақат 62% беморда нормоацид ҳолат қайд этилди, рН ошқозон бўшлиғи, олд ва орқа деворида 1,2-2,0 атрофида бўлди. Қолган 38% беморда ошқозон рН кўрсаткичи гиперацид ҳолатни кўрсатди.

### 3-жадвал

#### СГ билан оғриган беморларда ошқозон ичи рН кўрсаткичлари динамикаси

Беморлар гуруҳи	Миқдори	8 ҳафтадан сўнг	
		pH > 1,2	pH < 1,2
Сурункали ноатрофик гастрит	59 (100%)	90%	10%
Сурункали атрофик гастрит	71 (100%)	62%	38%

Висмут препаратини қўшиш билан 10 кун давомида ўтказилган тўрт компонентли терапия СНГ ли беморлар гуруҳида НР га иккала тестлар бўйича ҳам яхши натижа кўрсатди (4-жадвал). Нафас тести бўйича 85% беморда эрадикацияга эришилди, буни эса қониқарли натижа деб баҳоласа бўлади.

### 4-жадвал

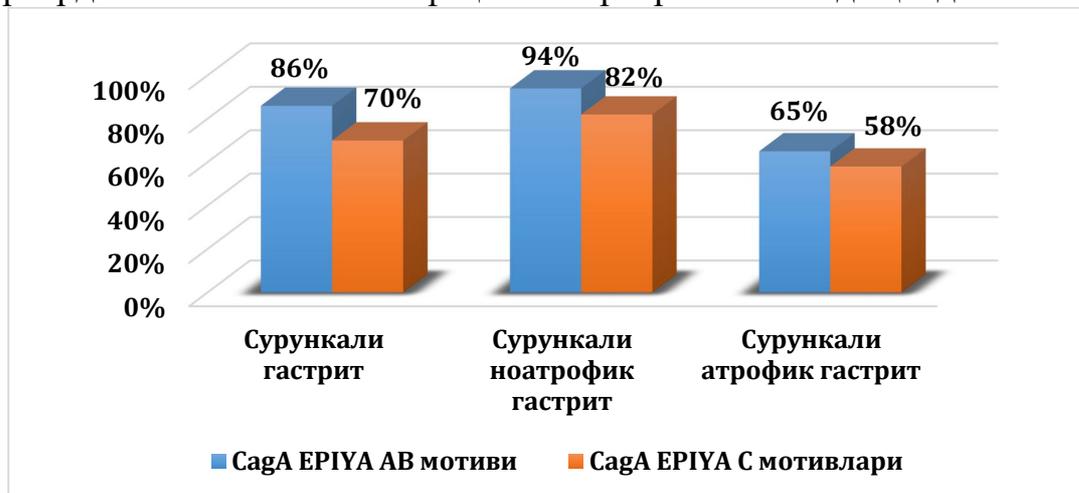
#### СГ В бор беморларда даволаш учун қўлланилган эрадикацион схемаларнинг қиёсий самарадорлиги

	ППИ+Амоксициллин+Кларитромицин+Висмут трикалий дицитрат (10 кун)	
	Беморлар сони	%
Сурункали гастрит	102	78,5%
Сурункали ноатрофик гастрит	50	85%
Сурункали атрофик гастрит	51	72%

Муваффақиятсиз эрадикацион терапия вариантларини таҳлил қилиш муайян мунтазамликни кўрсатди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, атрофия

бўлмаганда ва 1-2 даража ва босқичдаги OLGA тизими бўйича ОШҚ атрофияси бўлса ЭТ муваффақиятли бўлди. Бирок, ОШҚ да 3-4 босқич ва даражали атрофия мавжуд бўлганда, эрадикация кўрсаткичи 60%дан кам бўлган.

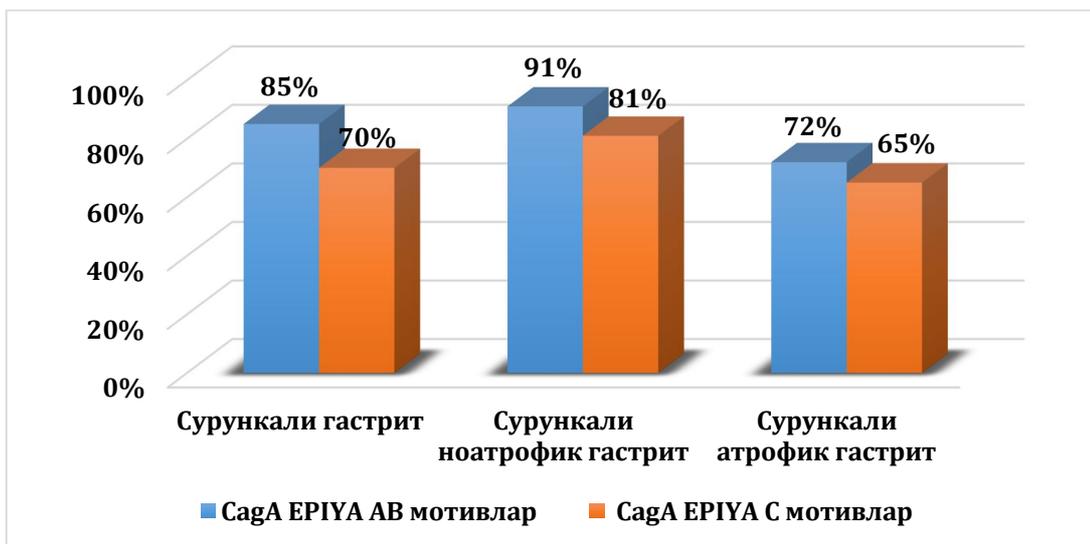
Кислотосупрессия кўрсаткичларини ўрганишда биз рН қиймати билан баҳоладик, ошқозон ичи рН нинг ижобий супрессияси рН > 1,2 бўлди. Кузатув натижалари кўрсатдики (3-расм), кислотосупрессия CagA EPIYA мотивларини ташишга қараб сезиларли фарқ қилади. Шундай қилиб CagA EPIYA АВ мотиви ташувчиси бўлган беморларда 86% даражада ижобий жавобни кузатдик. СНГ да 94% беморда, САГ да 65% беморда ижобий жавоб кузатилди. CagA EPIYA С мотивларини ташувчиси бўлган беморларда кислотосупрессия сезиларли даражада камроқ намоён бўлди. Бу гуруҳда 70% СГ бор беморларда ижобий жавоб кузатилди. СНГ билан оғриган беморларнинг 82%да супрессия қайд этилган, САГ билан касалланган беморларда эса ижобий жавоб фақат беморларнинг 58% да қайд этилган.



**3-расм. Сурункали гастрит бор беморларда CagA EPIYA мотивларига қараб кислотосупрессия кўрсаткичлари**

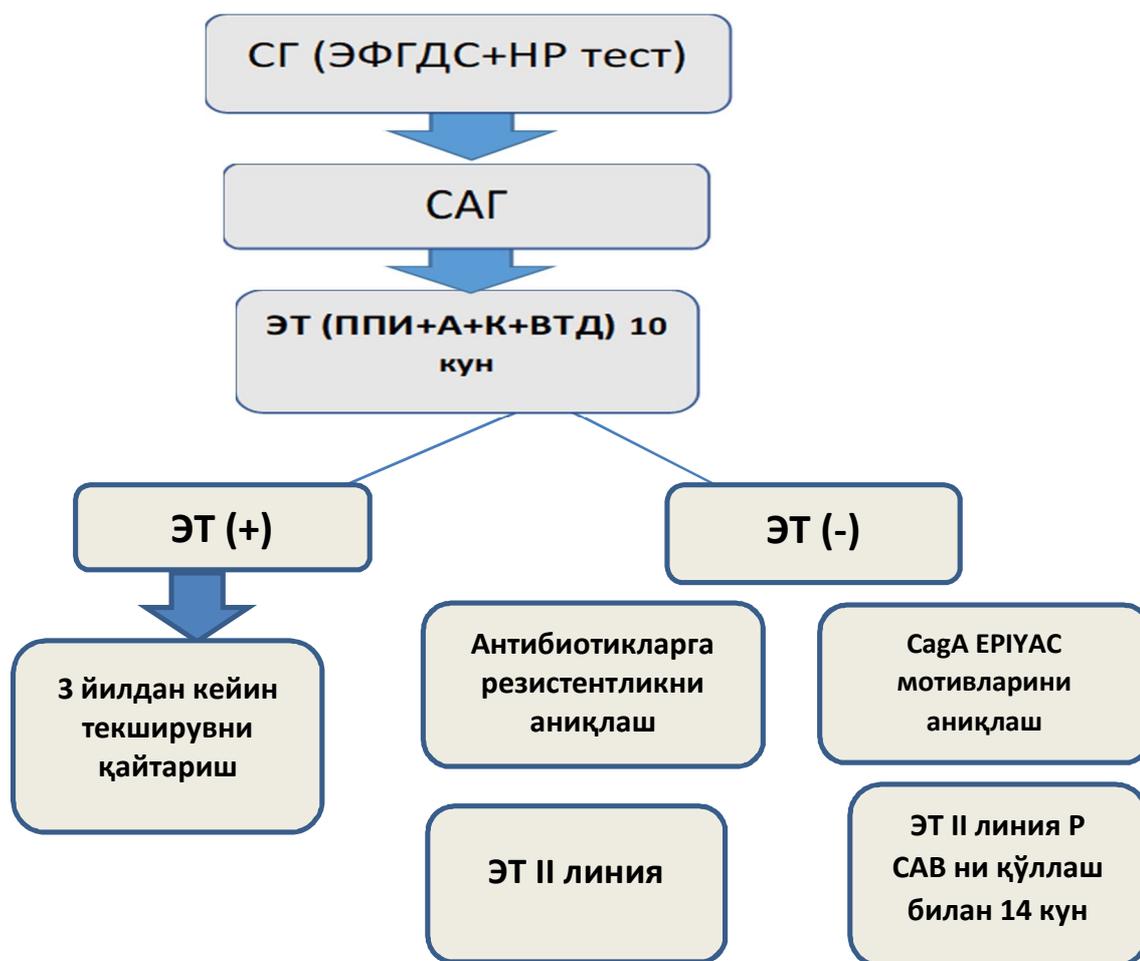
Биз НР инфекцияни эрадикацияси учун ўтказилган ЭТ натижаларида ҳам шунга ўхшаш суръатни кузатдик (4-расм). CagA EPIYA АВ мотивларини ташувчи СГ ли беморларда ЭТ самарадорлиги 86% ни ташкил қилди. Шу ўринда, СНГ билан оғриган беморларда эрадикация кўрсаткичи 94% ни, САГ беморларда эса 65% ни ташкил қилган. CagA EPIYA С мотивларини ташувчи беморларда ЭТ самарадорлиги 70% ни ташкил қилди. Шу ўринда, СНГ билан оғриган беморлар гуруҳида ЭТ самарадорлиги 82% ни, САГ беморлар гуруҳида эса 58% ни ташкил қилди.

Шундай қилиб, олинган натижалар шуни кўрсатадики, CagA EPIYA С мотивларини ташувчанлик кислотосупрессия кўрсаткичларини сезиларли пасайтиради, бу айниқса САГ бор беморларда сезилди. Худди шу тарзда CagA EPIYA С мотивларини ташувчанлик НР эрадикацияси натижаларини ҳам сезиларли пасайтиради, бу айниқса САГ бор беморларнинг когортасида сезиларли бўлди, бу ерда 70%дан паст кўрсаткич ЭТнинг самарасиз бўлганини кўрсатади.



**4-расм. Сурункали гастрит билан оғриган беморларда CagA EPIYA мотивларига қараб НР инфекция эрадикацияси кўрсаткичлари**

Шундан келиб чиққан ҳолда биз томондан САГ диагностикаси ва даволашни оптималлаштириш алгоритми ишлаб чиқилди (5-расм)



**5-расм. Сурункали атрофик гастрит диагностикаси ва даволаш алгоритми.**

## ХУЛОСАЛАР

1. Сурункали гастрит аниқланган беморларнинг фақат 45% да касалликнинг ноатрофик тури кузатилди. Қолган 55% беморларда сурункали гастритнинг OLGA ва OLGA M критерийлари бўйича ошқозоннинг шиллик қаватида I дан IV даражасигача атрофик жараёнлар борлиги қайд этилди, бу эса касалликнинг кеч ташхиси муаммосини кўрсатади.

2. Сурункали ноатрофик гастрит билан оғриган беморларнинг 67% да ва сурункали атрофик гастрит билан оғриган беморларнинг 85% да НР инфекциянинг патоген CagA + штамлари мавжудлиги аниқланган, бу ген мутацияси гастрит патогенезида ошқозон шиллик қаватида атрофик жараёнларни юзага келтирувчи хавф омиллари ичида катта аҳамиятга эга бўлган агрессив штамм эканлигини кўрсатади.

3. НР инфекциясининг CagA EPIYA турли мотивларининг мавжудлиги сурункали гастритлар патогенезида триггер ҳисобланади: CagA EPIYA нинг АВ мотивларини мавжудлиги сурункали ноатрофик гастрит маркери, CagA EPIYA C мотивларини бўлиши эса атрофик гастритлар маркери ҳисобланади.

4. Ўзбекистон ҳудудида НР инфекциясининг CagA EPIYA C мотивларининг сурункали атрофик гастрит билан юқори (87%гача) ассоциацияси мавжуд бўлиб, бу оилавий ошқозон саратони сонининг кўп бўлиши сабабларидан бири бўлиши мумкин.

5. CagA EPIYA нинг C мотивлари атрофик гастрит билан боғланган бўлса, кислотосупрессия самарадорлиги (38%) ва шунга мос равишда эрадикацион терапия самарадорлиги (72%) сезиларли даражада камаяди, бу Маастрихт V - VI консенсуслари ва Киото протоколлари бўйича қониқарсиз натижа ҳисобланади.

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

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И  
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

**КАРИМОВА ДИЛДОРА КАМИЛОВНА**

**МОЛЕКУЛЯРНО – ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ  
АТРОФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ  
ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТАХ**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

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

**ТАШКЕНТ - 2023**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2021.1.PhD/Tib1653.**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:**

**Собирова Гузал Наимовна**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Хамраев Абдор Асрарович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Гильдиева Маргарита Сабировна**  
доктор биологических наук

**Ведущая организация:**

**Ташкентский педиатрический  
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № \_\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 год.

(Протокол рассылки № \_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 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, профессор

**А.Л. Аляви**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Современная медицинская наука, в том числе и гастроэнтерология совершенствуется путем создания международных протоколов диагностики лечения различных заболеваний. В отношении хронических гастритов и *Helicobacter pylori* (HP) - ассоциированных заболеваний желудочно – кишечного тракта (ЖКТ) это регулируется согласно Маастрихтским консенсусам (2005- 2022) и Киотским протоколам (2015). По ключевому определению этих согласительных документов, в частности VI Маастрихтским протоколам (2022 г.) инфекция HP является основным этиологическим фактором как язвенной болезни желудка (ЯБЖ), язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и подавляющего процента хронического гастрита (ХГ), также и некардиального рака желудка. Для Центрально азиатского региона, в частности для Узбекистана данная проблема крайне актуальна по ряду объективных причин. Во первых наша республика относится к регионам с высокой степенью инфицированности населения HP инфекцией (до 70% населения). Во вторых согласно данным El-Omar Gut. (2001) Pandolfino (2004) в восточной популяции по сравнению с Европейскими и Американскими популяциями в силу распространённости Cag (cytotoxin associated gene) положительных штаммов HP имеется высокая предрасположенность в формирования аденокарциномы желудка.

В мире проводится ряд научных исследований по анализу молекулярно-генетических механизмов развития атрофических процессов в слизистой оболочке желудка, совершенствованию способов ранней диагностики и эффективных методов лечения. Исследования различных ученых показали, что одним из перспективных путей решения проблемы СГ, связанной с HP, является выявление наиболее важных генетических маркеров HP, являющихся триггером каскада атрофических, мета- и диспластических факторов в слизистой оболочке желудка. Однако эта проблема еще не до конца изучена и в литературе ведутся различные дискуссии. Итоговые документы Маастрихта VI показывают, что без использования генетических и эпигенетических маркеров для оценки риска рака желудка и его развития сегодня невозможно дать четкие рекомендации, и эта проблема требует дальнейших исследований. Поэтому в патогенезе канцерогенеза заболеваний, связанных с HP, особое значение приобретает дальнейшее изучение генетического полиморфизма HP, оценка формирования атрофических изменений в желудке, разработка критериев ранней диагностики и совершенствование методов их лечения.

В настоящее время в нашей республике особое значение придается развитию медицинской сферы, ее адаптации к требованиям мировых стандартов, поставлен ряд задач по диагностике, профилактике и лечению различных соматических заболеваний. На развитие отрасли в медицине нашей страны возложен ряд задач, адаптация медицинской системы к требованиям мировых стандартов, диагностика, профилактика и лечение различных соматических заболеваний. «...Были поставлены задачи повышения

эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрения высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, поддержки здорового образа жизни путем создания патронажной службы и профилактики и эффективной диагностики заболеваний...»<sup>1</sup>. Исходя из этого, помимо поднятия уровня медицинской помощи населению на новый уровень, разработка принципов выявления и лечения НР-ассоциированных заболеваний ЖКТ, в том числе хронических гастритов, позволяет пациентам улучшить качество жизни, снизить частоту ранней инвалидности и смерти.

Настоящее диссертационное научное исследование направлено на решение задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года. В определенной степени данное диссертационное исследование послужит для реализации задач, обозначенных Постановлением Президента от 25 мая 2021 года – № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и другими нормативными правовыми актами, связанными с этой деятельностью.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Актуальность диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с НР, определяется, прежде всего, распространенностью этой инфекции среди населения. В начале XXI века НР стала одной из самых распространенных инфекций человека, встречаясь у 80-90% населения развивающихся стран Азии и Африки, у 40-70% населения Восточной Европы, Южной Америки, и 25-30% населения развитых стран Европы и Северной Америки (Маев И.В., 2012).

В течение последних 20 лет во всем мире были проведены ряд исследований по изучению предикторов предраковых заболеваний. Так, в исследовании Yamaoka Y. и соавт (2011) показано, что заболеваемость раком желудка наиболее высока в странах Восточной Азии, но она также высока и в некоторых странах Южной Америки, таких как Колумбия и Перу, где преимущественно циркулируют CagA штаммы. Однако при сравнительном изучении частоты встречаемости повторяющего EPIYA-C сегмента установлено, что 57% изолятов *H. pylori* из Колумбии имеют два EPIYA-C сегмента и только 4% изолятов из США, где частота рака желудка является одной из самых низких. В другом исследовании изучалось, способствует ли наличие вариаций CagA EPIYA в штаммах НР, которые являются положительными, развитию заболевания в слизистой оболочке желудка. В

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № ПФ-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения»

этом исследовании было включено 157 НР - позитивных пациента, из которых 40,8% (64/157) были инфицированы CagA-позитивными штаммами, которые были проанализированы на наличие CagA EPIYA-ABC, EPIYA-ABCC и EPIYA-ABCCC. Пептические язвы достоверно чаще встречались у пациентов, инфицированных штаммами, содержащими CagA EPIYA-ABCC / ABCCC, чем у пациентов со штаммами CagA EPIYA ABC (P=0,044). В заключении было подчеркнуто, что количество повторений EPIYA-C влияет на развитие гастродуоденальных поражений, подчеркивая важность и полезность оценки последовательности гена CagA при принятии решений о терапевтическом вмешательстве у пациентов, инфицированных *H. pylori*.

В государственном учреждении «Республиканский специализированный научно – практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации» в 2015-2018 гг. в рамках прикладного проекта АДСС 15.15.4 «Оптимизация стратегии диагностики, лечения и профилактики осложнений хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудочно-кишечного тракта с учетом региональных особенностей» было проведено исследование. По результатам этих исследований было показано, что по Узбекистану инфицированность населения НР в среднем составляет 72%. Также было определено, что в структуре ХГ на долю НР-ассоциированных гастритов (ХГ В) приходится 75%. У больных с ХГ типа В ассоциация смешанных CagA-позитивных штаммов по аллелю VacA s1m1 (vacuolization cytotoxin) и VacA s2m2 отмечаются у большинства больных. Также, еще одним тревожным фактом является то обстоятельство, что по данным GLOBOCAN, IARC за 2018 год что в мире частота рака желудка находится на шестом месте, то по Узбекистану рак желудка находится на втором месте после рака молочной железы.

Вышеуказанные данные указывают на крайнюю актуальность изучения особенностей генетического полиморфизма НР инфекции в нашем регионе для решения проблемы НР ассоциированных заболеваний ЖКТ. Таким образом, распространённость EPIYA-C сегмента в популяции может быть одним из факторов, объясняющих наличие географических различий в распространённости рака желудка.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Данное диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного проекта ПЗ-2017092379 на тему «Совершенствование технологий ранней диагностики, лечения и профилактики развития атрофических, мета- и диспластических процессов в желудке при хеликобактер ассоциированных заболеваниях ЖКТ».

**Целью исследования** явилось изучение ассоциации EPIYA мотивов гена CagA позитивных штаммов НР инфекции у больных с НР-ассоциированными хроническими неатрофическими и атрофическими гастритами.

**Задачи исследования:**

сравнительный анализ клинических характеристик хронического гастрита, ассоциированного с НР в зависимости от EPIYA АВ, ABC, ABCC, ABCCC мотивов CagA гена;

изучить частоту атрофического гастрита у больных хроническим гастритом в сравнительном аспекте с мотивами EPIYA AB, ABC, ABCC, ABCCC;

изучение влияния мотивов EPIYA AB, ABC, ABCC, ABCCC HP-инфекции на кислотосупрессию у пациентов;

определение эффективности эрадикационного лечения больных хроническим гастритом в зависимости от мотивов EPIYA AB, ABC, ABCC, ABCCC, CagA;

разработка алгоритма диагностики и лечения на основе выявления полиморфизма мотивов EPIYA HP-инфекции для эрадикационного лечения хронического гастрита ассоциированного с HP.

**Объектом исследования** явились 130 пациентов с верифицированным диагнозом: хронический неатрофический и атрофический HP-ассоциированный гастрит типа В проходивших курс стационарного и в дальнейшем амбулаторного лечения в отделении гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно – практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации с 2018 по 2020 годы, в качестве контрольной группы были взяты результаты обследования 40 здоровых лиц.

**Предмет исследования:** сыворотка крови и фекальные пробы, биоптаты из слизистой оболочки желудка больных для проведения клинко-биохимических, генетических исследований.

**Методы исследования.** В диссертации применены общеклинические, клинко – биохимические методы исследования, генетические исследования, а также инструментальные (дыхательный C<sup>14</sup> уреазный тест, эзофагофиброгастродуоденоскопия (ЭФГДС)), статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые изучены ассоциация CagA+ штаммов HP у больных с хроническими HP-ассоциированными гастритами;

определена прямая зависимость между наличием EPIYA C мотивов и комбинации Cag-ABC- ABCCC штаммов HP и атрофическими формами хронических HP-ассоциированных гастритов;

выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между EPIYA C мотивов и комбинации Cag-ABC- ABCCC штаммов HP и показателем эффективности эрадикационной терапии у больных хроническими гастритами;

разработан персонафицированный алгоритм тактики эрадикационной терапии больных хроническими гастритами в зависимости от степени атрофического гастрита, позволяющий повысить эффективность эрадикационной терапии.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

обоснована целесообразность комплексного обследования больных с HP-ассоциированными ХГ на степень атрофического процесса в слизистой оболочке желудка;

показана целесообразность определения EPIYA C мотивов и комбинации Cag-ABC- АВССС штаммов НР у больных с атрофическими формами НР-ассоциированными ХГ;

разработан персонифицированный алгоритм ведения больных НР-ассоциированными атрофическими ХГ с целью повышения эффективности эрадикационной терапии (ЭТ).

**Достоверность результатов исследования** обосновывается корректностью применения в работе теоретических подходов и методов, точностью произведенных проверок, достаточным объемом выборки больных с ХГ, применением современных статистических методов на основе цифровых информаций, полученных клинических, генетических, диагностических, инструментальных данных, рациональной оценкой и сопоставлением полученных результатов с международными и отечественными исследованиями, а также адекватностью и практической реализацией теоретических и практических исследований.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования обоснована расширением границ применения генетических методов исследования факторов вирулентности НР инфекции у больных с ХГ, что позволяет создать базу данных у больных с факторами риска формирования атрофических, метапластических и диспластических форм ХГ обуславливающего повышенный риск развития аденокарциномы желудка, создаёт базу для разработки диагностических методов прогнозирования течения заболевания.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что установлены мотивы EPIYA C гена Cag A, который считается триггером формирования прогрессирующих органических изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ), что указывает о необходимости её ранней диагностики и лечения, что позволит предупредить прогрессирование заболевания и развитие осложнений, объясняются необходимостью использования оптимизированного алгоритма, повышающего эффективность эрадикационной терапии с целью эффективного воздействия на патогенетические механизмы развития атрофических и соответственно в дальнейшем метапластических и диспластических процессов.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследований по изучению молекулярно – генетических механизмов развития атрофических процессов в СОЖ при хроническом гастрите были внедрены по приказу № 43- I от 22.02.2023 г. по Многопрофильному медицинскому центру Хорезмской области, по приказу 44/3 от 14.03.2023 по Кашкадарьинскому многопрофильному медицинскому центру, по приказу №65 от 26.06.2023 по Многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии и по приказу №46 от 27.07.2023 по Республиканскому специализированному научно – практическому центру терапии и медицинской реабилитации.

Впервые у больных гастритом ассоциированным с НР была изучена ассоциация CagA положительных штаммов, и в результате ранней

диагностики хронического гастрита удалось сэкономить в среднем 640 000 сумов на одного пациента;

обнаружение прямой связи между наличием мотивов ЕРІУА С у штаммов НР и атрофическими формами гастрита, ассоциированного с НР, позволило спланировать ранние лечебно-профилактические мероприятия на первичном уровне без привлечения специализированных стационаров. Контроль за лечением этих больных позволил предотвратить обострение заболевания и избежать госпитализации;

составление плана лечения с учетом мотивов ЕРІУА С штаммов НР у больных ХГ позволяет предотвратить развитие осложнений заболевания и сэкономить 310 000 сум за счет сокращения сроков стационарного лечения;

разработка оптимизированного алгоритма эрадикационной терапии, позволяющего повысить эффективность эрадикационной терапии у больных ХГ, позволяет сэкономить бюджетные средства на 300 000 сум и внебюджетные средства на 150 000 сум за счет 1 пациента.

**Апробация результатов исследования.** Материалы диссертации доложены и обсуждены на четырех научно – практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 9 статей, в том числе 6 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 107 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **вводной части** исследования обосновывается актуальность и необходимость проводимого исследования, описываются цель и задачи исследования, объект и предметы исследования, соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки. Показана наука и техника в республике, изложены научная новизна и практические результаты исследований, наглядно раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов. Приводятся сведения о применении результатов исследований в практике здравоохранения, опубликованные работы, сведения о структуре диссертации.

Первая глава диссертации под названием «**Современные представления о проблеме хронического гастрита**» содержит обзор литературы. Представлены современные сведения о клинико-патогенетических аспектах ХГ, распространенности и эпидемиологической характеристике инфекции НР. Широко освещено значение НР в развитии хронического гастрита и уникальные аспекты его генетики. Систематизированы исследования, посвященные изучению белка Сag А НР и его полиморфизмов. Сделан акцент на практических недостатках и проблемах диагностики хронического

атрофического гастрита, обоснована актуальность работы и необходимость углубленного изучения выбранной темы.

Вторая глава диссертации под названием **«Материал и методы исследования»** содержит сведения об объекте исследования, общую характеристику клинического материала, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования. Объектом исследования были 130 пациентов с ХГ, ассоциированными с НР, прошедших курс стационарного, а затем амбулаторного лечения в отделении гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно практического центра терапии и медицинской реабилитации в 2018-2020 гг. В качестве контрольной группы были взяты 40 добровольцев, не имевших в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта и у которых при проведении ЭФГДС оценивалось неизменное состояние СОЖ.

Возраст пациентов колебался от 35 до 70 лет. 71 (55%) пациентов с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) (средний возраст  $55,3 \pm 1,1$  года) и 59 (45%) с хроническим неатрофическим гастритом (ХНГ) (средний возраст  $51,7 \pm 0,8$  года). Среди больных хроническим гастритом соотношение мужчин и женщин составило 40,7% и 59,3%.

Обследование больных включало общий осмотр, оценку жалоб, сбор данных анамнеза. Всем пациентам проводился стандартный набор общеклинических и биохимических лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза). В качестве альтернативы у всех пациентов был получен анализ кала для генетического ПЦР-анализа. Помимо указанных выше исследований, были получены биоптаты во время проведения ЭФГДС и проведен быстрый уреазный тест, а затем проведено гистологическое исследование биоптатов с использованием системы OLGA (operative link on gastritis assessment).

Всем (130) пациентам проведен курс ЭТ: квадротерапия висмутом (ингибитор протонной помпы (ИПП) в двойной дозе), совместно с амоксициллином (1000 мг 2 раза в день), кларитромицином (500 мг 2 раза в день), висмута трикалия дицитратом по 120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) в течение 10 дней.

Дыхательный C14 тест проводился на детекторе *Helicobacter pylori* HUBT-20P. ЭФГДС выполняли с использованием эндоскопического оборудования GIF-PQ-20 фирмы Olympus (Япония). Кислотность желудочного сока определяли с помощью микропроцессорного ацидогастрометра «АГМ-03» (система «Исток», Россия). Экспресс-уреазный тест проводили с использованием таблеток «ASAN *Helicobacter* Test» (ASAN PHARM CO.LTD, Южная Корея). Оценка биопсийного материала СОЖ проводилась по международной системе классификации OLGA. Генетические тесты провели в Центре высоких технологий. ДНК (человеческую и бактериальную) выделяли из фекалий 130 пациентов с диагнозом гастрит и 40 здоровых лиц с использованием реагентов QIAamp Power Fecal Pro DNA Kit (Qiagen) согласно протоколу. Для проведения ПЦР на гены уреазы (*ureC*) и

CagA бактерий *H. pylori* использовали набор лиофилизированных реагентов GenePak™ PCR Core (ООО «Лаборатория ИзоГен», Россия). Нуклеотидную последовательность гена CagA считывали с помощью программного обеспечения CodonCode Aligner, BioEdit, SnapGene Viewer 5.3.1, нуклеотидную последовательность сравнивали с базой данных NCBI Nucleotide BLAST и анализировали с использованием программ MEGA4, SnapGene. Полученные результаты статистически обработаны в программах «Доктор стат», Орепері.

Третья глава диссертации называется **«Клинико-лабораторные и инструментальные показатели обследования больных хроническим гастритом, ассоциированным с НР»**, в данной главе представлены сведения об исследовании эндоскопических проявлений в клинике СГ связанных с НР, результаты трансэндоскопической рН-метрии и морфологического исследования желудка, результаты прямого и непрямого обследования НР-инфекции до начала лечения.

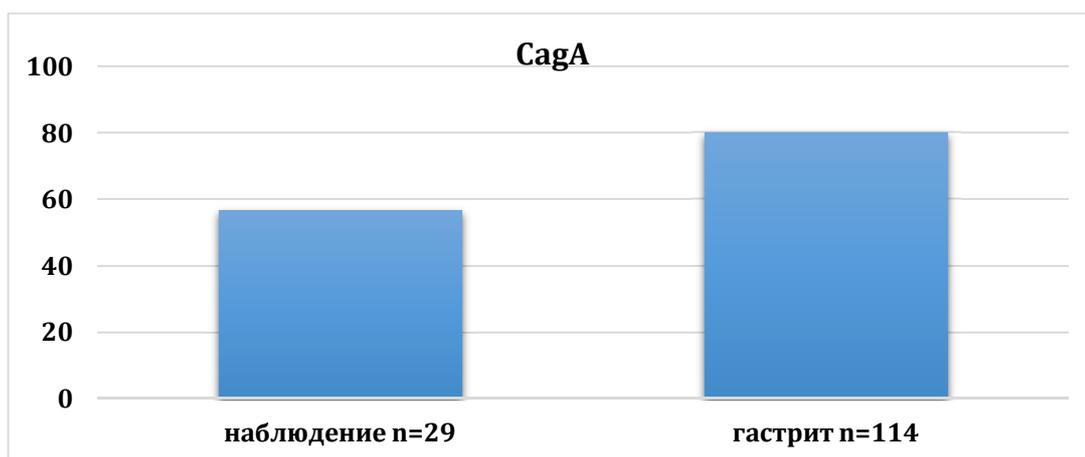
Наблюдения показали, что в период обострения заболевания у больных основное клиническое проявление ХГ проявлялось абдоминальным болевым синдромом и в меньшей степени диспепсическим синдромом. Удалось статистически сравнить выраженность клинических симптомов у обследованных нами пациентов основной и контрольной групп. Эндоскопические проявления ХГ проявлялись гиперемией слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у всех больных, наличием антрального гастрита, субатрофией и скоростью атрофии слизистой оболочки желудка у части больных.

Анализ общеклинических показателей и результатов биохимического исследования крови у больных ХНГ показал, что общий анализ крови соответствует нормативным показателям. У больных ХАГ общий анализ крови выявил склонность к анемии.

В исследование были включены пациенты ХГ с как минимум двумя положительными результатами тестов на НР.

При исследовании биоптатов по системе OLGA-2008 у 59 больных определена морфологическая картина неатрофического гастрита. У 71 больных мы определили появление гастрита, который проявлялся от легкой атрофии до выраженной атрофии. У 21 из них был атрофический гастрит легкой степени тяжести с легкой секреторной недостаточностью, у 29 - среднетяжелый атрофический гастрит, у 21 - тяжелый атрофический гастрит.

Четвертая глава называется **«Ассоциация полиморфизма мотива EPIYA *H. pylori* при гастрите»** и посвящена изучению полиморфизмов мотива CagA EPIYA из анализа стула пациентов и здоровых людей контрольной группы. По результатам НР подтверждена в кале у 29 из 40 человек контрольной группы (73,5%), у 114 из 130 больных с гастритом (88%) (Рисунок 1).



**Рисунок 1. Экспрессия гена CagA при гастрите и здоровых людях (%).**

Генотипирование бактерий проводили в соответствии с полиморфизмом мотива CagA EPIYA в образцах. В результате ген CagA был выявлен у 17 (58,4%) из 29 здоровых лиц контрольной группы, а у больных с диагнозом гастрит выявлен у 91 (80%) больных. Подтверждено, что встречаемость гена CagA у пациентов с диагнозом гастрит почти в 1,4 раза выше, чем в группе здоровых. По результатам частота встречаемости мотивов EPIYA-AB, ABC, ABCC, ABCCC у больных гастритом по сравнению с таковыми в контрольной группе составляет 1,4; 1,7; в 2,7 и 4 раза выше (Таблица 1).

**Таблица 1**

**Частота встречаемости полиморфизма мотивов EPIYA CagA гена**

	Контроль, n= 17 (%)	Гастрит, n= 91 (%)	$\chi^2$	p-value	Относительный риск Relative risk		Соотношение шансов Odds ratio	
					RR	95% CI:	OR	95% CI:
А или В (249, 280, 349 ж.н.)	54,8%	35,2%	8,1	0,002	0,78	0,6-0,9	0,4	0,2-0,7
AB	28,7%	40,3%	2,9	0,04	1,1	1,0-1,3	1,6	1,0-3,0
ABC	17,8%	30,6%	4,3	0,01	1,2	1,0-1,4	2,0	1,0-4,1
ABCC	5,4%	14,7%	4,2	0,02	1,2	1,1-1,5	2,9	1,1-10,3
ABCCC	2,7%	10,8%	4,3	0,01	1,3	1,1-1,5	4,2	1,1-27,8
$\geq 700$ - $\leq 1000$ ж.н.	0	13,5%	6,1	0,006	1,3	1,2-1,5	----	----

Примечание: различия достоверны по сравнению с данными морфологического исследования (\* $p < 0,05$ )

У 35,2% больных и у 54,8% лиц контрольной группы образовались фрагменты размером 249, 280, 349 пар нуклеотидов. Эти фрагменты могут представлять собой мотив CagA EPIYA-A или В. Оказалось, что штаммы с этим фрагментом вряд ли могут вызывать гастрит, то есть обратно пропорциональны развитию заболевания ( $\chi^2=8,1$ ;  $p < 0,002$ ; RR: 0,78, OR: 0,4). По данным литературы, большинство штаммов содержат мотивы EPIYA-AB, но некоторые штаммы содержат ген CagA с мотивами EPIYA-A или EPIYA-B. Отмечено, что фосфорилирование мотивов EPIYA -A и EPIYA-B низкое и

не является фактором риска развития заболевания. В нашем исследовании статистически подтверждено, что мотивы EPIYA-A, EPIYA-B (249, 280, 249 генов) не являются фактором риска развития гастрита.

Мотивы EPIYA-AB, ABC, ABCC, ABCCC оказались статистически значимыми с риском развития заболевания. Стало известно, что относительный уровень риска развития заболевания составляет 1,1-1,3. Подтверждено, что коэффициент вероятности возникновения заболевания составляет 1,6-4,2. В мотиве EPIYA соотношение вероятностей увеличивалось с увеличением количества C. Фрагменты между 700-1000 парами оснований нуклеотидов были обнаружены в 13,5% из 91 образцов пациентов с обнаружением CagA. В контрольной группе таких фрагментов не обнаружено. Возможно, это связано с обилием мотива C. Было обнаружено, что все идентифицированные мотивы EPIYA-C в 2,9 раза выше (26%/77%) у пациентов с гастритом по сравнению с контрольной группой. Статистический анализ мотивов EPIYA-C подтвердил, что они являются фактором риска развития заболевания ( $\chi^2=18,9$ ?  $p<0,0001$ ). Доказано, что он увеличивает риск развития заболевания в 1,4 раза, а возникновение заболевания в 3,6 раза (таблица 2).

**Таблица 2**

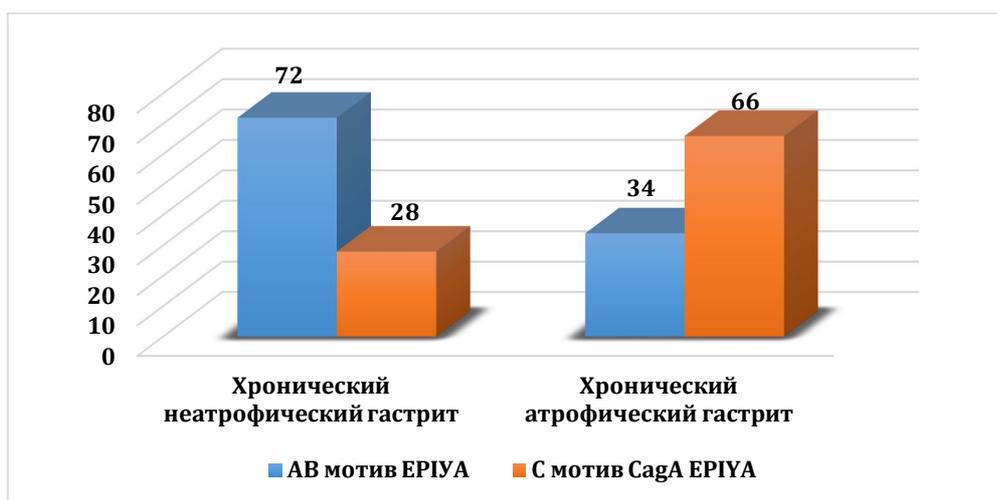
**Частота встречаемости EPIYA-C мотивов**

	Контроль, n=17 (%)	Гастрит, n=91 (%)	$\chi^2$	p-value	Относительный риск Relative risk		Соотношение шансов Odds ratio	
					RR	95% CI:	OR	95% CI:
EPIYA-C	4 (26%)	70(77%)	18,9	<0,0001	1,4	1,2-1,7	3,6	2,0-6,7

Примечание: различия значимы и достоверны по сравнению с показателями слабой атрофии (\*- $p<0,05$ )

Далее мы изучили степень носительства мотивов CagA EPIYA C у пациентов с ХГ в зависимости от морфологической картины (рисунок 2).

Результаты наблюдения показали, что две трети пациентов с АВ-мотивом имели картину ХНГ. Противоположная ситуация наблюдалась у носителей С-мотивов CagA: ХАГ наблюдалась у двух третей пациентов. Таким образом, можно отметить, что носительство мотивов EPIYA C CagA прямо пропорционален наличию атрофических изменений СОЖ у больных ХГ.



**Рисунок 2. Встречаемость ХНГ и ХАГ в соответствии с мотивами EPIYA CagA гена(%).**

Пятая глава озаглавлена «Показатели рН и показатели эрадикации в динамике». Обследование после эрадикационной терапии показало (табл. 3), что у больных ХНГ, имеющих гиперацидное состояние в желудке ( $pH < 1,2$  в полости желудка) и положительный НР-тест при первом осмотре, у 90% больных при контрольном осмотре 10 дней после начала курса лечения отмечено нормоацидное состояние.

В группе больных ХАГ только у 62% больных было нормаацидное состояние, рН был около 1,2-2,0 в полости желудка, передней и задней стенке. У остальных 38% больных показатель рН желудка показал гиперацидное состояние.

**Таблица 3**

**Динамика показателей внутрижелудочной рН у больных ХГ**

Группы больных	Количество	Через 8 недель	
		$pH > 1,2$	$pH < 1,2$
Хронический неатрофический гастрит	59 (100%)	90%	10%
Хронический атрофический гастрит	71 (100%)	62%	38%

Четырехкомпонентная терапия с добавлением препарата висмута в течение 10 дней показала хорошие результаты по обоим тестам на НР в группе больных ХНГ (табл. 4). По данным дыхательного теста эрадикация достигнута у 85% больных, что можно расценивать как удовлетворительный результат.

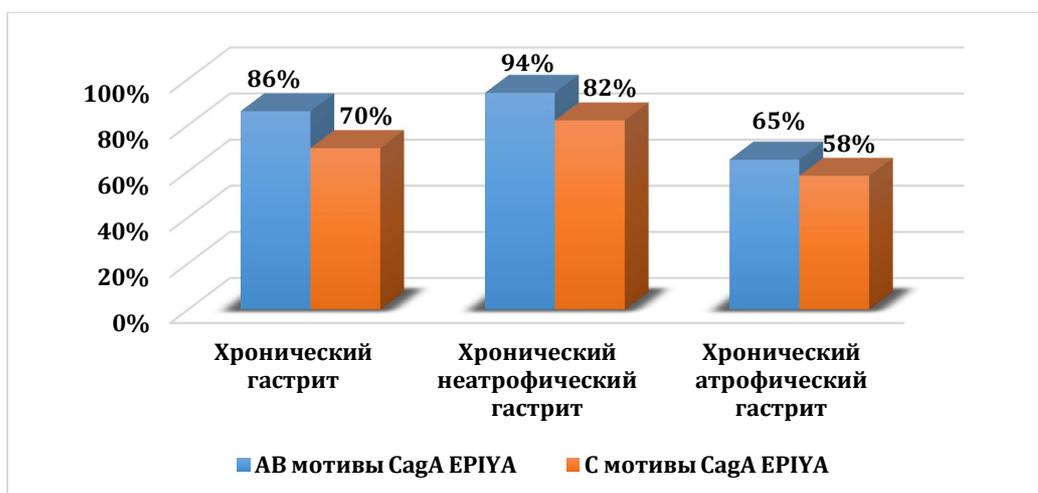
Анализ неудачных вариантов эрадикационной терапии выявил определенную закономерность. Полученные результаты показали, что ЭТ прошла успешно при отсутствии атрофии и при наличии атрофии СОЖ по системе OLGA 1-2 степени и стадии. Однако уровень эрадикации составлял менее 60%, когда СОЖ имел стадию и степень атрофии 3-4.

Таблица 4

**Сравнительная эффективность схем эрадикации применяемых для  
лечения пациентов ХГ В.**

	Ингибитор протонной помпы+Амоксициллин+Кларитромицин+Висмут трикалия дицитрат (10 дней)	
	Число больных	%
Хронический гастрит	102	78,5%
Хронический неатрофический гастрит	50	85%
Хронический атрофический гастрит	51	72%

При исследовании показателей кислотосупрессии мы оценивали величину рН, положительная супрессия внутрижелудочного рН составила рН>1,2. Результаты наблюдений показали (рис. 3), что кислотосупрессия существенно различается в зависимости от носительства мотивов EPIYA. Таким образом, мы наблюдали положительный ответ на уровне 86% у пациентов, несущих мотив EPIYA АВ. Положительный ответ наблюдался у 94% пациентов в ХНГ и у 65% пациентов в ХАГ. Кислотосупрессия была значительно менее выражена у пациентов, несущих мотивы EPIYA С. В этой группе у 70% больных ХГ наблюдался положительный ответ. Подавление отмечено у 82% пациентов с ХНГ, тогда как положительный ответ отмечен только у 58% пациентов с ХАГ.

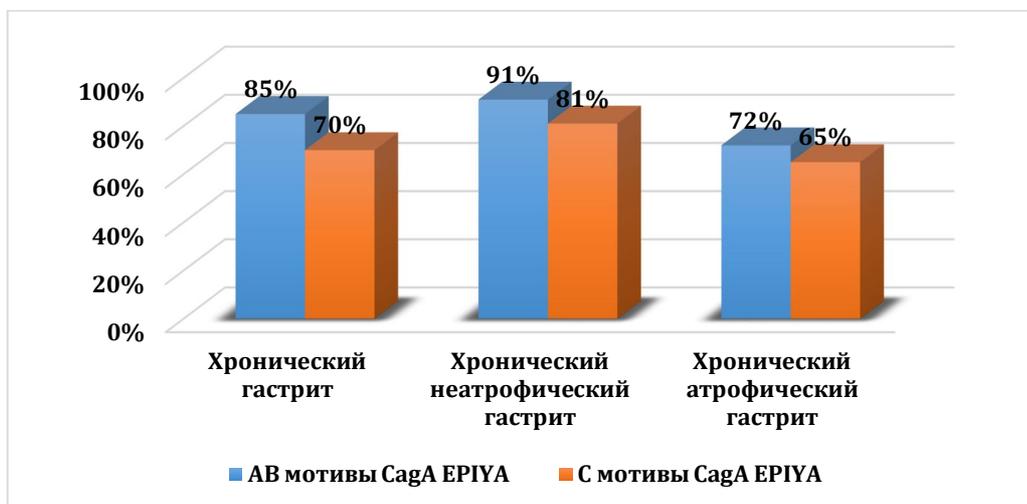


**Рисунок 3. Показатели кислотосупрессии у больных ХГ в зависимости от мотивов EPIYA**

Мы наблюдали аналогичную картину в результатах ЭТ по искоренению инфекции НР (рис. 4). Эффективность ЭТ составила 86% у пациентов с ХГ, несущих мотивы EPIYA АВ. Уровень эрадикации составил 94% у пациентов с ХНГ и 65% у пациентов с ХАГ. Эффективность ЭТ у пациентов, несущих мотивы EPIYA С, составила 70%. При этом эффективность ЭТ составила 82% в группе пациентов ХНГ и 58% в группе пациентов ХАГ.

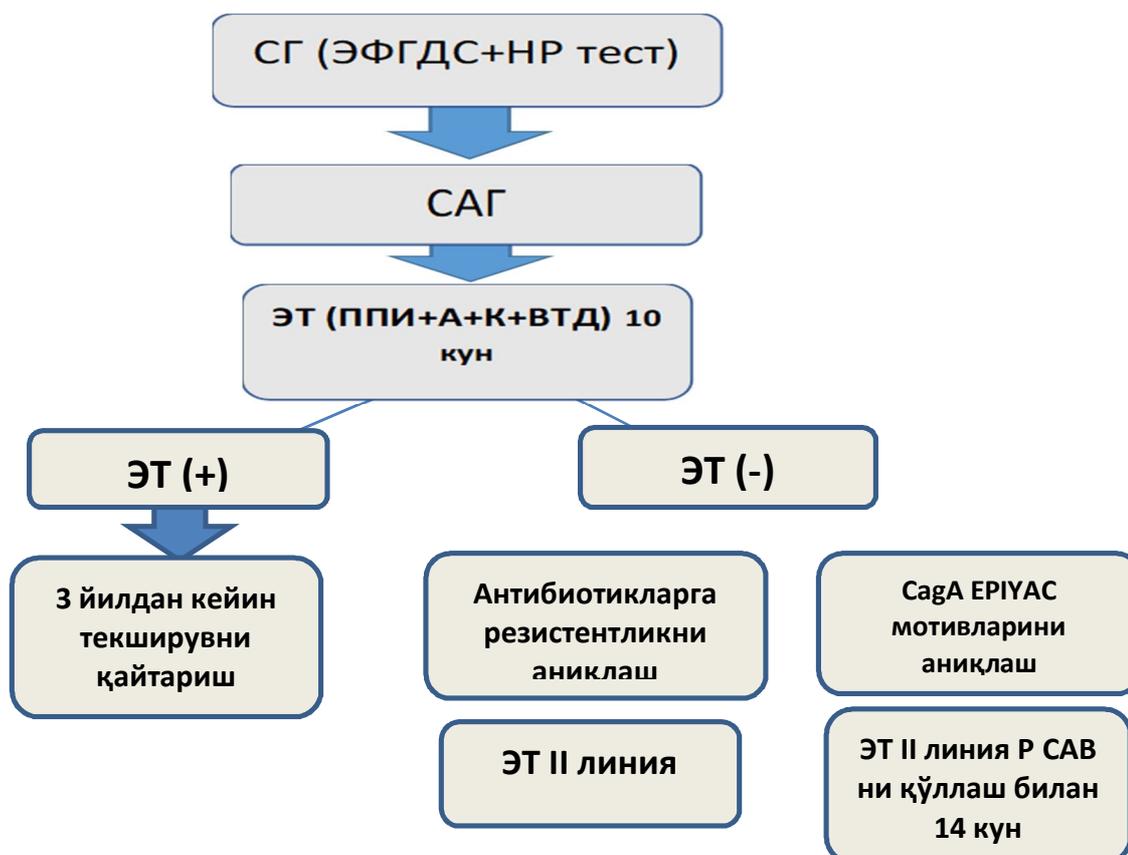
Таким образом, полученные результаты показывают, что носительство мотивов EPIYA С существенно снижает показатели кислотосупрессии, что

особенно заметно у пациентов с ХАГ. Аналогичным образом, носительство мотивов EPIYA C также значительно снижал результаты эрадикации НР, что было особенно заметно в когорте пациентов с ХАГ, где показатель ниже 70% указывал на неэффективную ЭТ.



**Рисунок 4. Показатели эрадикации НР в зависимости от носительства EPIYA мотивов**

На основании этого нами разработан алгоритм диагностики и оптимизации лечения САГ (рис. 5).



**Рисунок 5. Алгоритм диагностики и лечения хронического атрофического гастрита.**

## ВЫВОДЫ

1. Только 45% больных с диагнозом хронический гастрит имели неатрофический тип заболевания. У остальных 55% больных по критериям OLGA и OLGA M имелись атрофические процессы в слизистой оболочке желудка от I до IV уровня, что указывает на проблему поздней диагностики заболевания.

2. У 67% больных хроническим неатрофическим гастритом и у 85% больных хроническим атрофическим гастритом обнаружено наличие патогенных CagA+ штаммов НР-инфекции, что свидетельствует о том, что данная мутация гена является агрессивным штаммом в патогенезе гастрита.

3. Наличие различных мотивов EPIYA является триггером патогенеза хронического гастрита: наличие EPIYA АВ-мотивов является маркером хронического неатрофического гастрита, а наличие мотивов EPIYA С является маркером атрофического гастрита.

4. В Узбекистане отмечается высокая (до 87%) ассоциация мотивов EPIYA С с хроническим атрофическим гастритом, что может быть одной из причин высокого количества семейных случаев рака желудка.

5. Если EPIYA С-мотивы CagA ассоциированы с атрофическим гастритом, то эффективность кислотосупрессии (38%) и, соответственно, эффективность эрадикационной терапии (72%) значительно снижается, что является неудовлетворительным результатом по международным протоколам.

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

---

**RESPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF THERAPY AND MEDICAL REHABILITATION**

**KARIMOVA DILDORA KAMILOVNA**

**MOLECULAR-GENETIC MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF  
ATROPHIC PROCESSES IN THE GASTRIC MUCOSA IN CHRONIC  
GASTRITIS**

**14.00.05 – Internal diseases**

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

**TASHKENT - 2023**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for B2021.1.PhD/Tib1653.**

The dissertation was prepared at the Republican specialized scientific and practical medical center of therapy and medical rehabilitation.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziyo.net.uz).

**Scientific adviser:**

**Sobirova Guzal Naimovna**  
Doctor of Medical Sciences

**Official opponents:**

**KHamraev Abror Asrarovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Gildieva Margarita Sabirovna**  
Doctor of Biological Sciences

**Leading organization:**

**Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defense of the dissertation will take place on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 y., at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. \_\_\_\_\_), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 year.  
(mailing report №. \_\_\_\_\_ on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 year).

**A.G. Gadaev**

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**A.L. Alavi**

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

## **INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD))**

**The aim of the study** was to study the association of EPIYA motifs of the CagA+ gene of positive strains of Helicobacter pylori (HP) infection in patients with HP-associated chronic non-atrophic and atrophic gastritis.

**The objects of the study** were 130 patients with a verified diagnosis: chronic non-atrophic and atrophic HP-associated gastritis type B, who underwent inpatient and subsequently outpatient treatment in the department of pathology of the digestive organs of the State Institution “Republican specialized scientific and practical medical center of therapy and medical rehabilitation” from 2018 to 2020. The results of examination of 40 persons examined for diagnostic purposes were taken as a control group and were found to be healthy.

**The scientific novelty of the study is as follows:**

the association of CagA+ HP strains in patients with chronic HP-associated gastritis was studied for the first time;

a direct relationship was determined between the presence of EPIYA C motifs and the combination of Cag-ABC-ABCCC strains of HP and atrophic forms of chronic HP-associated gastritis;

negative correlations were revealed between EPIYA C motifs and the combination of Cag-ABC-ABCCC HP strains and the effectiveness of eradication therapy in patients with chronic gastritis;

a personalized algorithm for the tactics of eradication therapy for patients with chronic gastritis has been developed, depending on the degree of atrophic gastritis, which makes it possible to increase the effectiveness of eradication therapy (ET).

**Implementation of the research results.** The results of studies on the study of molecular genetic mechanisms of the development of atrophic processes in the coolant during chronic gastritis were introduced by order No. 43-I dated 02/22/2023 at the Multidisciplinary Medical Center of the Khorezm region, by order 44/3 dated 03/14/2023 at the Kashkadarya Multidisciplinary Medical Center center, by order No. 65 dated 06.26.2023 for the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy and by order No. 46 dated 07.27.2023 for the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Therapy and Medical Rehabilitation.

For the first time, the association of CagA positive strains was studied in patients with gastritis associated with HP, and as a result of early diagnosis of chronic gastritis, it was possible to save an average of 640,000 soums per patient;

the discovery of a direct connection between the presence of EPIUA C motifs in HP strains and atrophic forms of gastritis associated with HP made it possible to plan early treatment and preventive measures at the primary level without the involvement of specialized hospitals. Monitoring the treatment of these patients made it possible to prevent exacerbation of the disease and avoid hospitalization;

drawing up a treatment plan taking into account the motives of EPIUA C strains of HP in patients with chronic gastritis allows one to prevent the development of complications of the disease and save 310,000 soums by reducing the time of hospital treatment;

the development of an optimized algorithm for eradication therapy, which makes it possible to increase the effectiveness of eradication therapy in patients with chronic gastritis, allows saving budget funds by 300,000 soums and extra-budgetary funds by 150,000 soums at the expense of 1 patient.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the thesis is 107 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Каримова Д.К. Оценка риска развития патологических состояний, вызванных циркулирующими штаммами *H. Pylori* // Журнал «Вестник клуба панкреатологов», Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, Киев, Украина. – №1. – 2020. – С. 60-64. (14.00.00; №15)
2. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Дусанова Н.М., Каримова Д.К. Оценка гастропротективной эффективности фитопрепарата «Гастритол» при терапии кислотозависимых заболеваний органов пищеварения // Научно-практический журнал «Терапевтический вестник Узбекистана», Ташкент, Узбекистан. – №2. – 2020. – С. 62-67. (14.00.00; №7)
3. Karimov M.M., Zufarov P.S., Islamova Sh.Z., Sobirova G.N., Karimova D.K. Employment of respiratory C14 test with Helicobacter – associated diseases // Journal Solid State Technology. – 2020. – Vol. 63. – Iss. 6. – P. 15284 – 15291. (14.00.00; (3) Scopus)
4. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Исламова Ш.З., Каримова Д.К. Роль циркулирующих штаммов *H.pylori* в развитии патологических состояний желудка // Научно-практический журнал «Терапевтический вестник Узбекистана», Ташкент, Узбекистан. – №1. – 2021. – С. 66-70. (14.00.00; №7)
5. Каримов М.М., Зуфаров П.С., Исламова Ш.З., Каримова Д.К. Оценка клинической эффективности применения пробиотиков в комплексе эрадикационной терапии хеликобактер – ассоциированных заболеваний // Журнал “Вестник Ташкентской медицинской академии”, Ташкент, Узбекистан. – №1. – 2021. – С. 138-144. (14.00.00; №13)
6. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Дусанова Н.М., Каримова Д.К. Возможности цитопротективной терапии при хроническом НР-ассоциированном гастрите // Научно-практический журнал «Терапевтический вестник Узбекистана», Ташкент, Узбекистан, №4, 2021, стр. 50-54. (14.00.00; №7)
7. Abduraximov A.A., Abdukhalimova S.A., Sobirova G.N., Karimova D.K., Dalimova D.A. Noinvaziv metod yordamida *H.pylori* bakteriyasining CagA geni EPIYA motivini aniqlash // “Infeksiya, immunitet va farmakologiya” jurnali, Toshkent, O‘bekiston. – №1. – 2023. – 17-25 bet. (14.00.00; №15)
8. Karimov M.M., Karimova D.K., Sobirova G.N., Abdullayeva U.K. Evaluation of the Effectiveness of Bcf-Based Eradication Therapy in Patients with

*Helicobacter Pylori* // American Journal of Medicine and Medical Sciences, USA. – №13(6). – 2023. – P.810-813. (14.00.00; №2)

9. Каримов М.М., Каримова Д.К., Дусанова Н.М., Дустмухамедова Э.Х. Эрадикационная эффективность вонопрозана у больных с хроническими гастритами // Научно-практический журнал «Терапевтический вестник Узбекистана», Ташкент, Узбекистан. – №3. – 2023. – С. 83-87. (14.00.00; №7)

## **II бўлим (II часть; II part)**

10. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Дусанова Н.М., Рустамова С.Т. Эффективность неинвазивного дыхательного теста в диагностике хеликобактерной инфекции // Материалы Республиканской научно-практической онлайн конференции “Актуальные проблемы современной медицины в условиях эпидемии”, 2021. Термез, Узбекистан. – С. 225.

11. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Каримова Д.К. Показатели эрадикационной терапии у больных с НР – ассоциированными хроническими неатрофическими и атрофическими гастритами // Материалы международного форума терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов», Журнал «Терапевтический Вестник Узбекистана» Ташкент, Узбекистан, 2021. – №3. – С.77.

12. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Каримова Д.К. Эффективность эрадикационной терапии у больных с хроническими НР гастритами // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы фармакологии и фармакотерапии», 2021. – Ургенч, Узбекистан. – С. 229-230.

13. Karimov M.M, Zufarov P.S., Sobirova G.N., Arpidjanova Sh.S., Karimova D.K. Efficacy of eradication therapy in patients with НР – associated chronic gastritis // Сборник материалов научно -практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию Ташкентской медицинской академии «100 лет Ташкентской медицинской академии – эпоха больших свершений и открытий», 2022, Ташкент, Узбекистан. – С. 164.

14. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Нишанов Д.А., Каримова Д.К. Взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки желудка и эффективности эрадикационной терапии // Сборник материалов научно -практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию Ташкентской медицинской академии «100 лет Ташкентской медицинской академии – эпоха больших свершений и открытий», 2022, Ташкент, Узбекистан, – С. 165.

15. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Каримова Д.К. Состояние слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом В // Сборник тезисов в международной научно практической конференции “Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов”, 2022, Ташкент, Узбекистан, – С.117.

16. Каримов М.М., Зуфаров П.С., Мусаева Л.Ж., Абдусаматова Д.З., Каримова Д.К. Цитопротективная терапия при хроническом НР – ассоциированном гастрите // Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Conference “Scientific Community: Interdisciplinary research”, 2022, Hamburg, Germany. Scientific collection “Interconf” 2022. – №96. – P. 699-705.

17. Каримов М.М., Дусанова Н.М., Собирова Г.Н., Каримова Д.К. Дифференциальная диагностика хронического гастрита и функциональной диспепсии в практике врача гастроэнтеролога // Материалы международной научно практической конференции “Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов”, Журнал «Терапевтический Вестник Узбекистана» 2022. – №3. – Ташкент, Узбекистан, – С.79.

18. Karimov M.M., Sobirova G.N., Karimova D.K. Me’da ichak kasalliklarida Helicobacter pylori infeksiyasini tashxislashda noinvaziv nafas testining samaradorligi // “Ichki kasalliklarni tashxislash va davolashda innovation texnologiyalar” (Akademik K.Yu.Yuldashev 90 yilligiga bag’ishlangan) Xalqaro terapevtlar anjumani tezislari, “O‘zbekiston terapiya axborotnomasi” jurnali. – 2023. – №2. – Toshkent, O‘zbekiston, – 80-b.

19. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Каримова Д.К., Далимова Д.А. Разработка нового метода ранней диагностики и профилактики атрофических изменений в слизистой оболочке желудка у больных с хроническими гастритами на основе определения D EPIA мотивов штаммов пилорического хеликобактера // Методические рекомендации. – 2022. – 23 с.

20. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Каримова Д.К. Программа для ЭВМ, № DGU 13650 Агентство по интеллектуальной собственности при министерстве юстиции Республики Узбекистан, 9.12.2021.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: \_\_\_\_\_ 2023 года  
Объем – 2,0 уч. изд. л. Тираж – 0. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № СИГ - 2023. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru