

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/30.09.2020.Тиб.123.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ

ХАМИДОВА ГУЛНОЗ САЙФИДИНОВНА

РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА
ЯҚНВ-АССОСАЦИЯЛАНГАН АСТРОПАТИЯНИНГ КЛИНИК ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИХАТЛАРИ

14.00.05-ички касалликлар

ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

УРГАНЧ-2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Хамидова Гулноз Сайфиidinovна

Ревматоидли артрит билан касалланган беморлардаги ЯҚНВ-ассоциацияланган гастропатиянинг клиник ва молекуляр-генетик жиҳатлари.....4

Хамидова Гулноз Сайфиidinovна

Клинические и молекулярно-генетические аспекты НПВС-ассоциированной гастропатии у больных ревматоидным артритом.....27

Khamidova Gulnoz Sayfidinovna

Clinical and molecular-genetic aspects of NSAID-associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis.....62

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....69

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/30.09.2020.Тиб.123.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ

ХАМИДОВА ГУЛНОЗ САЙФИДИНОВНА

**РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА
ЯҚНВ-АССОСАЦИЯЛАНГАН АСТРОПАТИЯНИНГ КЛИНИК ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИХАТЛАРИ**

14.00.05-ички касалликлар

**ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

УРГАНЧ-2024

Фалсафа доктори ((PhD) диссертациясининг мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги олий аттестация комиссиясида Б2022.2-сон рақам билан рўйхатга олинди.

Диссертация Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиалида бажарилди.

Диссертация автореферати уч тилда (узбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашининг веб-саҳифасида (www.urgfiltma.uz) ва “ZiyoNet” ахборот-таълим портали (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Шодикулова Гуландом Зикриёевна,
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппентлар:

Жабборов Озимбай Отахонович,
Тиббиёт фанлари доктори, профессор
Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна,
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация химояси “_____” _____ 2024 соат ____ да Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиали хузуридаги илмий кенгаш мажлисида амалга оширилади. Манзил: 2201100, Хоразм вилояти, Урганч шаҳри, Ал-Хоразмий кўчаси, 28-уй. Тел./факс: (+99862)224-84-84, e-mail: ttaurgfil@umail.uz. Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиали ахборот-ресурс марказида (____ рақами билан рўйхатдан ўтган) танишиш мумкин. Манзил: 2201100, Хоразм вилояти, Урганч шаҳри, Ал-Хоразмий кучаси, 28-уй. Телефон/факс: (+99862) 224-84-84

Диссертация автореферати тарқатилди “_____” _____ 2024 йил.
(_____ - сонли баённома реестри “_____” _____ 2024 йил).

Р.Ю.Рузибаев,

Илмий даражалар бериш бўйича
илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари
доктори

З.Ф.Джуманиязова,

Илмий даражалар бериш бўйича
илмий кенгашнинг илмий котиби,
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Р.Б.Абдуллаев,

Илмий даражалар бериш бўйича
илмий кенгаш хузуридаги илмий
семинар раиси, тиббиёт фанлари
доктори, профессор.

Кириш (докторлик диссертациясининг реферати (PhD))

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва талаби. Ҳозирги кунда яллиғланишга қарши ностероид дори воситалар (ЯҚНВ) билан даволаш кенг қўлланилмоқда. Шу жумладан ЯҚНВ ревматоид артрит (РА) касаллиги учун тавсия қилинадиган бир қатор дорилардан бири бўлиб, уни беморлар тез-тез ва узоқ вақт давомида қабул қилишади. Аммо ЯҚНВ дан фойдаланиш бир қатор ножўя таъсирларнинг ривожланиши билан боғлиқ бўлиб, бу кўп жиҳатдан ЯҚНВ билан даволаш фонида турли хил асоратларнинг пайдо бўлишига сабаб бўлиб қолмоқда. Бир қатор тадқиқотчиларнинг маълумотларига кўра, «... АҚШ да айнан ЯҚНВ билан боғлиқ асоратлар аҳолининг бир йилига 103 000 нафарини касалхонага ётқизилиши ва 16 500 ўлимига сабаб бўлади...»¹. Турли хил ташқи ва ички агентларнинг тасири натижасида юзага келадиган мураккаб бузилишлар РА билан оғриган беморларда ЯҚНВ қўллаш натижасида гастропатияларнинг ривожланишига туртки беради. Айни пайтда ЯҚНВ қабул қилиш пайтида РА касалларида гастропатияларнинг пайдо бўлишини эрта ташхислаш ва башорат қилишнинг дастлабки усуллари ишлаб чиқиш генетик хусусиятларининг ҳиссасини ўрганиш, унинг ривожланиш сабаблари, оғир асоратлар юзага келишини ҳисобга олган ҳолда диагностик ва даво муолажаларини буюриш тиббиётда ечими топилиши зарур бўлган муаммо ҳисобланади.

Жаҳонда ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатияларни шаклланишида генетик механизмларини ўрганишга қаратилган бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада РА билан боғлиқ ЯҚНВ –гастропатиялардаги клиник ва лаборатор-инструментал маълумотларни ўрганиш ва баҳолаш, CYP2C9*2 (430СТ), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA) ва CYP2C19*17 (806СТ) фермент генларининг тарқалиш хусусиятларини ва цитохром 450 билан боғлиқ (CYP2C9*2 (430СТ), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA) ва CYP2c19*17 (806СТ) фермент генларининг РА билан оғриган беморларда ЯҚНВ-ассосацияланган гастропатияларнинг ривожланиши хавфини оширишга таसरини ўрганиш ва шу билан бирга, ЯҚНВ қабул қилиш фонида РА билан оғриган беморларда гастропатиянинг ривожланишини эрта ташхислаш ва прогнозлаш бўйича чора-тадбирларни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантиришга, хусусан, ЯҚНВ қабул қилиш фонида РА билан оғриган беморларда гастропатиянинг ривожланишини эрта ташхислашга, даво муолажалари натижасида келиб чиққан асоратларни даволаш ва олдини олиш усуллари такомиллаштиришга қаратилган комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва муайян натижаларга эришилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда “концепциянинг устивор йўналишлари: тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ортикча вазн, семириш ва

¹ Macias Y. et al. An update on the pharmacogenomics of NSAID metabolism and the risk of gastrointestinal bleeding //Expert opinion on drug metabolism & toxicology. – 2020. – Т. 16. – №. 4. – С. 319-332.

юқори қон босими каби хавф омиллари билан курашиш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш”¹га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, РА билан касалланган беморларда ЯҚНВ-гастропатия шаклланишини клиник ва генетик жиҳатларини ўрганиш, унинг ривожланишида прогностик хавф омилларини аниқлаш, ушбу беморларда СҮР2С9*2 (430СТ), СҮР2С19*2 (681GA), СҮР2С19*3 (636GA) ва СҮР2С19*17 (806СТ) фермент генларининг тарқалиш хусусиятларини ва цитохром 450 билан боғлиқ (СҮР2С9*2 (430СТ), СҮР2С19*2 (681GA), СҮР2С19*3 (636GA) ва СҮР2С19*17 (806СТ) фермент генлар полиморфизми экспрессияси баҳолаш натижасида беморларни олиб бориш схемаси, даволаш-профилактика чора-тадбирлари ишлаб чиқиш орқали юзага келадиган ногиронлик кўрсаткичини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Ушбу диссертация тадқиқотлари Ўзбекистон Республикаси Президентининг “2022–2026 йилларда янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида” 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги» ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республика соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги Фармонида, Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида” 2021-йил 28-июлдаги ПФ-5199-сон фармонида ва ушбу соҳада қабул қилинган бошқа норматив-ҳуқуқий ҳужжатларда назарда тутилган вазифаларни бажаришга хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиясининг VI “тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ амалга оширилди.

Муаммони ўрганиш даражаси. Хозирги вақтда дунёнинг етакчи илмий-тадқиқот марказларида РА билан касалланган беморларда ЯҚНВ - ассоциацияланган гастропатияларни шакллантиришнинг фармакогенетик механизмларини ўрганиш ва баҳолашга қаратилган фундаментал ва клиник тадқиқотлар олиб борилмоқда (Chowdhury S.R. 2021й). РАда ЯҚНВ билан даволашнинг ноўя таъсирида кўпинча ошқозон-ичак шиллиқ қаватининг шикастланиши гастропатиянинг ривожланишига олиб келади. Буларнинг барчаси беморларнинг умумий аҳволи ёмонлашиши, ҳаёт сифатининг кескин пасайиши, бошқа жиддий асоратлар хавфи ва ҳатто ўлим даражаси билан бирга келади (Hunt R 2018; Bielsa-Fernández M.V. 2020; Bosch-Bayard, 2022). Ўз навбатида, эрта ташхис қўйиш учун янги ёндашувларни ишлаб чиқишни ва ЯҚНВ дан фойдаланганда гастропатия пайдо бўлиш хавфини прогностик

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сонли “Янги Ўзбекистонни 2022-2026-йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида”ги.

мезонларни такомиллаштиришни талаб қилади (Bindu S.2020; Chowdhury S.R. 2021). Шу муносабат билан, ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатияларни шакллантириш механизмларини тушунишда дори алмашинуви жараёнларида иштирок этадиган генетик омилларнинг ҳиссасини аниқлаш жуда муҳим ва зарурдир.

Республикамызда РА билан оғриган беморларда гастропатия ривожланишига ҳисса қўшадиган омилларни ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилди ва уларнинг натижалари ошқозон-ичак тракти асоратлари ривожланишининг юқори частотаси ва ЯҚНВ қабул қилиш ўртасидаги боғлиқликни кўрсатади (Даминова Л. Т. 2022 й; Жаббарова М. Б., 2023). Шу билан бирга, РА билан оғриган беморларда ЯҚНВ қўллашда гастропатияларнинг ривожланиш омилларини ўрганишга бағишланган бугунги тадқиқот натижалари генетик белгиларнинг уларнинг шаклланишига қўшган ҳиссасини тўлиқ баҳолашга имкон бермайди, бу эса уларнинг патогенезининг тўлиқ очилмаган томонлари мавжудлигини кўрсатади. Тўғридан-тўғри, буларнинг барчаси РА билан касалланган беморларда ЯҚНВ қабул қилишда ошқозон шиллик қаватининг шикастланишига олиб келадиган омилларни яхшироқ ва генетик даражада чуқурроқ тушуниш, даволаш самарадорлигини ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш учун кўпроқ тадқиқотлар талаб қилади (Мухиддинова С.М. 2023).

Юқорида баён этилганларга асосланиб, РА билан оғриган беморларда ЯҚНВ-ассосацияланган гастропатияларни шаклланиш механизмларида тўлиқ очилмаган томонларнинг мавжудлиги, бу асоратнинг юқори частотаси беморларнинг ҳаёт сифатининг ёмонлашишига олиб келиши кўпроқ тадқиқотларни олиб борилиши зарурлигини талаб қилади. Бу нафақат ЯҚНВ дориларни қабул қилиш натижасида қелиб чиққан гастропатияларнинг патогенезини чуқурроқ тушунишга, балки уларнинг ривожланишининг олдини олиш учун энг самарали чора-тадбирларни ишлаб чиқишга имконини беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқотлари Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиали илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 20170928603 “Орол бўйи экологик ноқулай шароитнинг инсон саломатлигига тасири ва касалликлар кечишини, тарқалишини ўрганиш, ташхислаш ва янги даволаш усуллари ишлаб чиқиш” мавзусидаги илмий лойиҳаси доирасида бажарилган (2018-2022).

Тадқиқотнинг мақсади клиник, инструментал, лаборатор ва генетик тадқиқотлар асосида РА билан касалланган беморларда ЯҚНВ қўллаш натижасида ривожланган гастропатияларни эрта ташхислаш, прогнозлаш ва даволаш мезонларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-ассосацияланган гастропатияларнинг ривожланиши ва кечиш даражасининг клиник ва инструментал белгиларини аниқлаш;

ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-ассосацияланган гастропатия ривожланишининг лаборатор кўрсаткичларини баҳолаш;

ревматоид артрит билан оғриган беморларда ксенобиотик метаболизмнинг фермент генларининг (СҮР2С9*2 (430СТ), СҮР2С19*2 (681GA), СҮР2С19*3 (636GA), СҮР2С19*17 (806СТ) полиморфик локусларининг тарқалиш хусусиятларини ўрганиш ва уларнинг ревматоид артритда ЯҚНВ-ассосацияланган гастропатияларнинг шаклланишидаги ролини асослаш;

ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-ассосацияланган гастропатияларни эрта ташхислаш, ривожланиш прогнози ва даволаш мезонларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида 2018-2022 йиллар ревматоид артрит ташхиси билан даволанган 98 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предметини умумий клиник, биокимёвий, иммунологик ва генетик текшириш усули учун беморларнинг веноз қони ва зардоби ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, биокимёвий, иммунологик, *Helicobacter pylori* инфекциясини аниқлаш ПЦР (полимераза занжир реакцияси), молекуляр-генетик (СҮР2С9*2 (430СТ), СҮР2С19*2 (681GA), СҮР2С19*3 (636GA) ва СҮР2С19*17 (806СТ), инструментал ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ қабул қилиш фонида гастропатиянинг ривожланиши ва оғир кечишининг энг муҳим белгилари: эпигастрал соҳадаги оғриқ, кўнгил айниши, метеоризм ва ошқозон шиллик қаватидаги эрозив ўзгаришлар аниқланган;

ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-ассосацияланган гастропатия ривожланишида гиперхромик анемия, гиперфибриногенемия, АЦПП, РО ва СРО микдорининг сезиларли даражада ошиши, шунингдек *H. pylori* инфекцияси касаллик кечишини прогнозлаш учун диагностик маркер эканлиги асосланган;

илк бор ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-ассосацияланган гастропатиялар ривожланишида ксенобиотик метаболизм фермент генларининг (СҮР2С9*2 (430СТ), СҮР2С19*2 (681GA), СҮР2С19*3 (636GA), СҮР2С19*17 (806СТ) полиморфик локусларининг тарқалиши ўрганилган; ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-ассосацияланган гастропатияларнинг шакллантиришда СҮР2С19*2 (681GA) гени А аллели ва СҮР2С19*17 (806СТ) бир нуклеотидли фермент гени Т аллели, С/Т ва Т/Т генотиби ташувчиларида гастропатиялар ривожланиш хавфи юқори эканлиги исботланган.

клиник, лаборатор-инструментал, генетик тадқиқотлар асосида ревматоидли артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-ассосацияланган гастропатияларни эрта ташхислаш, прогнозлаш ва даволаш мезонлари такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-гастропатияларини эрта ташхислаш бўйича чора-тадбирлар мажмуи ишлаб чиқилган ва амалиётга тадбиқ этилган;

ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-гастропатияларининг ривожланишини эрта ташхислаш ва прогноз қилиш учун СҮР2С19*2 (681GA) ва СҮР2С19 *17 (806СТ) бир нуклеотидли фермент генларининг молекуляр генетик таҳлилларини ўтказиш мақсадга мувофиқлиги ва зарурлиги исботланган;

клиник ва лаборатор параметрларининг (СҮР2С9*2 (430СТ), СҮР2С19*2 (681GA), СҮР2С19*3 (636GA), СҮР2С19*17 (806СТ) хусусиятлари аниқланган ва касаллик диагностикасини яхшилаш имконини берувчи қўшимча ахборотли прогностик мезонлар таклиф этилган;

ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-гастропатия молекуляр-генетик тадқиқотларни комплекс баҳолаш асосида касалликни оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда олиб боришда ишлаб чиқилган ва тавсия этилган прогностик мезонларини соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этилиши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувлар ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатор, инструментал, иммунологик, генетик ва статистик тадқиқот усуллари асосида ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-гастропатияни эрта ташхислаш ва прогнозлашга қаратилган чора тадбирларнинг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, ревматоидли артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-ассоциацияланган гастропатия ривожланишининг асосий клиник, инструментал ва лаборатория белгилари аниқланш, беморларда гастропатия ҳосил бўлиш хавфини оширишда СҮР2С19*2 (681GA) и СҮР2С19*17 (806СТ) бир нуклеотидли фермент генларининг иштироки исботлаш натижасида касалликнинг ривожланишини патогенетик механизмларини очиқ бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ревматоидли артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-ассоциацияланган гастропатия ривожланиш хавфини прогнозловчи алгоритм клиник-иммунологик ва генетик тадқиқотлар натижалари асосида ишлаб чиқилган, ҳамда касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ равишда беморларни олиб бориш схемаси касалликнинг эрта босқичида асосли даво чораларини ўтказиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Илмий тадқиқот натижалари Хоразм вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказига 2023 йил 21-

июлдаги 45-сонли буйруғи билан, Урганч шаҳар касалхонасига 2023 йил 3-июлдаги 141/1-сонли буйруқ билан клиник амалиётига жорий этилган.

ЯҚНВ қабул қилиш фонида цитохром P450 – изофермент генининг нохуш полиморфик локуслари бўлган CYP2C19*17 (806СТ) ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-ассоциацияланган гастропатия ривожланишининг клиника олди диагностикаси ва юқори хавфини прогноз қилиш мумкин бўлди. Янги молекуляр генетик диагностика усулини жорий этиш натижасида йилига ЯҚНВ-ассоциацияланган гастропатия ривожланишининг олдини олиш ҳисобига ревматоид артритли беморларни даволаш учун сарфланган харажатларни тежаш 133 760 000 сўмни ташкил этади (янги усул қўлланилган харажатлар 66 880 000 сўмни ташкил этади, янги усул қўлланилмаган ҳолда 200 640 000 сў м). Тавсия этилган даволаш усулидан фойдаланиш 1нафар бемор учун 880 000 сўм ҳисобидан кунига бюджет маблағлари харажатларини камайтиришга имкон беради.

Ревматоидли артрит билан касалланган беморларда молекуляр генетик таҳлиллар натижаларини баҳолаш стандарт усулларга нисбатан эрта клиникадан олдинги диагностика ва прогнозлашнинг янги усулининг юқори самарадорлигининг афзалликларини исботлади. CYP2C19*17 (806СТ) генининг полиморфик локусларининг тақсимланишини таҳлил қилиш натижаларига кўра, клиникадан олдинги ташхис қўйиш ва ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатияларнинг ривожланишини башорат қилишнинг янги молекуляр генетик усулининг юқори самарадорлиги кўрсатилган. ЯҚНВ дан фойдаланиш фонида ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-ассоциацияланган гастропатия ривожланишининг клиникадан олдинги эрта ташхислаш туфайли беморларнинг касалхонада қолишини камайтириш орқали эски стандарт усулларга нисбатан таклиф қилинган янги усулнинг юқори самарадорлиги натижасида даволаниш харажатларини тежаш 1 нафар бемор ҳисобидан бюджет маблағларини 23 фоизга тежашга имкон беради.

“Ревматоидли артрит билан касалланган беморлардаги ЯҚНВ-ассоциацияланган гастропатиянинг клиник ва молекуляр-генетик жиҳатлари” мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этишлиши Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиалининг 19.07.2023 йилдаги № 01/4676-1 ва 01/4698-1 хатлари юборилди. (Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиалининг 2024 йил 30 мартдаги № 14/221-сон хулосаси).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий илмий нашрларда эълон қилинган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш диссертация мавзусининг долзарблиги ва аҳамиятини асослайди, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предметини шакллантиради, тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлигини кўрсатади, тадқиқотларнинг илмий янгилиги ва амалий натижаларини баён қилади, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамиятини очиб беради, тадқиқот натижаларини жорий этиш, нашр этилган ишлар ва тузилмалар тўғрисида маълумот беради.

Диссертациянинг биринчи бобида **“Ревматоидли артрит билан оғриган беморларда ЯҚНВ– гастропатия муаммоси: умумий масалалар, этиопатогенетик механизмлар, терапевтик даволаш усуллари”** учта алоҳида бўлимда тасвирланган бўлиб, маҳаллий ва хорижий муаллифларнинг гастропатия муаммосини ўрганишга бағишланган ишлари натижаларининг таҳлилий маълумотлари келтирилган, касалликнинг тарқалиши, этиологик омиллар ва ЯҚНВ- гастропатиялар ривожланишида генетик омилларнинг ролини патогенетик механизмлари тўғрисида алоҳида маълумотлар берилган. Бундан ташқари, ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатияларни даволаш усуллари ҳам таҳлил қилинди. Шу билан бир қаторда, ЯҚНВ-ассосацияланган гастропатияларни ташхислашнинг мавжуд усуллари аҳамияти, ўрганилаётган муаммонинг тўлиқ аниқланмаган генетик жиҳатларининг аҳамиятини таъкидлаб, профилактика чораларининг самарадорлиги таҳлил қилинди.

Диссертациянинг иккинчи боби **“клиник материаллар ва асосий тадқиқот усуллари асосидан тавсифи”** клиник материаллар ва ишлатилган тадқиқот усуллари асосидан тавсифига бағишланган.

Ушбу тадқиқот 171 кишини ўз ичига олди, улардан 98 нафаридан АCR/EULAR халқаро диагностика мезонлари (2016) асосига мос ревматоид артритнинг бўғим шакли бўлган беморлар ва 73 таси – аутоиммун ва ошқозон-ичак касалликлари бўлмаган соғлом одамлар. Текширилаётган барча шахсларнинг ёш оралиғи 18 ёшдан 73 ёшгача (ўртача $49,1 \pm 1,12$ ёш). Клиник материаллар тўплами 2018 йилдан 2022 йилгача Хоразм вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказига (ХВКТТМ, Урганч) диагностика текшируви ва стационар даволанишга қабул қилинган РА билан касалланган беморлар орасида амалга оширилди. Клиник материаллар тасодифий танлаб олиш усули билан танланди, чунки беморлар тиббий марказга мурожаат қилишди, улар хабардор қилингандан ва розилик олингандан сўнг, беморлар тадқиқотга киритилди.

Тадқиқотнинг мақсадини ҳисобга олган ҳолда, текширилган контингент қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

I гуруҳ (n=98) - РА билан касалланган беморларнинг умумий гуруҳи

II гуруҳ (n=56) – ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатияси бўлмаган РА касаллари

III гуруҳ (n=42) – ЯҚНВ-ассосацияланган гастропатияси бор беморлар

IV гуруҳ (n=73) - соғлом одамлардан иборат назорат гуруҳи.

Тадқиқотнинг асосий усуллари клиник (анамнез маълумотлар, субъектив (шикоятлар) ва объектив маълумотлар), инструментал текширишлар: (рентгенография, ЭГДФС, ЭКГ, УТТ), лаборатория текширувлар: (умумий қон анализи, қон биокимёвий анализи, Н.руlogi мавжудлигини аниқлаш), молекуляр-генетик анализлар (СҮР2С9*2 (430СТ), СҮР2С19*2 (681GA), СҮР2С19*3 (636GA) и СҮР2С19*17 (806СТ) ва статистик усул.

Лаборатор-инструментал тадқиқотлар Хоразм вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида (Урганч шаҳри) ўтказилди ва бўғимларни рентгенографиясини (“Angel” Xitoy), ЭГДФС (“Ontriz” ogr-ХК 20, Япония), ИФА анализаторе “HUMATEX RF 0091”, Германия, реактивы фирмы “HUMAN”, Германия), ЭКГ (“EDAN”, Хитой), ултратовуш (“SonoScare”, Япония) ўтказишни ўз ичига олди.

Лаборатория тадқиқотлари умумий қон анализининг кўрсаткичларини аниқлашни ўз ичига олади (гемоглобин, г / л; эритроцитлар, $\times 10^{12}$ / л; ранг кўрсаткичи; тромбоцитлар, $\times 10^9$ / л; лейкоцитлар, $\times 10^9$ / л; лейкоформула, % (гематологик ярим автоматик анализатор “Mindray Sun 2300”, Хитой; “HUMAN” реактивлари, Германия) ва ЭЧТ,мм/соат (Панченков аппарати, Россия); биокимёвий қон текшируви (умумий оқсил, г / л; Алт, Аст бирликини аниқлаш учун; креатинин, мкмол/л; мочевино, мкмол/л (биокимёвий автоматик анализатор “Rayto”, Хитой; реактивлари, Германия); Ревмо-омил (РО), “-” / “+”), С-реактив оқсил, “-” / “+” (“Human GmbH” диагностикаум, Германия; “HUMAN” компаниясининг реактивлари, Германия) ва сийдик (биокимёвий автоматик анализатор “Rayto”, Хитой; “HUMAN” фирмасининг реактивлари, Германия); Helicobacter pylori антителосини аниқлаш учун ИФА анализатори IgG, Ед/мл ва IgM, Ед/мл (HUMATEX RF 0091 анализатори, Германия, HUMAN фирмасининг реактивлари, Германия), АЦПП га бўлган антитаначаларни аниқлаш учун иммунохемилюминесцентли анализатор (Maglumi X3 Хитой ва Maglumi реагентлари) қўлланилди.

СҮР2С9*2 (430СТ), СҮР2С19*2 (681GA), СҮР2С19*3 (636GA), СҮР2С19*17 (806СТ) генларини комплекс таҳлил қилиш Республика ихтисослашган гематология илмий текшириш марказида хужайра технологиялари ва молекуляр медицина лабораториясида EDTA пробиркасидаги бемордан олинган периферик қондаги лимфоцитлардан А 260/280 тўлқин узунлигида модификацион метод ёрдамида NanoDrop2000 спектрофотометрида ажратишни ўз ичига олади (спектрофотометр NanoDropTechnologies, АҚШ; “АмплиПраймРИБО-преп” (Россия) ва AmpliSens (Россия), ИнтерЛабСервис (Россия) реагентлар тўплами; шунингдек концентрациясини А260/280 (1.7/1.8) нисбати билан (NanoDrop2000 спектрофотометр, стандарт ПЦР-детекциясини (термоциклер Applied Biosystems 2720, АҚШ; “Corbett Research” CGI-96, QUAGEN Германия; RotorGeneQ, QUAGEN Германия) ва амплификациясини (олдиндан

денатурация -94°C (5 дақиқа), 34 цикл: 94°C (40 сек) - денатурация, 62°C (35 сек) - праймерларни тоблаш, 72°C (45 сек) – элонгация ва якуний синтез 72°C (10 мин); электрофорез (1-2% агар гель) ва УФ трансиллюминатори ўрнатилган камера билан таҳлил олинган натижаларни визуализация қилинди.

Натижаларнинг статистик таҳлили “OpenEpi 2009, Version 2.3” тўплами ёрдамида Ҳарди-Вайнберг мувозанатидаги генотип частоталарининг мослигини ($p < 0.05$), аниқ мезон кўрсаткичларини (χ^2), ишончлилигини (P), ривожланиш хавфи кўрсаткичини (OR) ва ишонч оралиғини (95% CI) ҳисоблаш йўли билан amalgam OpenEpi Version пакетини қўллаб амалга оширилди.

Диссертациясининг “Ревматоидли артрит билан касалланган беморларда клиник-инструментал ва лаборатория тадқиқотлари натижалари” учинчи бобида РА билан текширилган беморларда клиник, инструментал ва лаборатория ўзгаришлари натижалари тасвирланди.

РА билан касалланган беморларда субъектив маълумотларни ўрганиб чиқиб, касалликнинг ривожланишига ҳисса қўшиши мумкин бўлган бир қатор салбий омиллар мавжудлиги аниқланди. Шундай қилиб, текширилганларнинг 77,6 фоизи ($n=76$) йилига 4-5 тагача грипп ва томоқ оғриғининг тез-тез учраб туриши ҳақида маълумот беришди. Эракак беморлар орасида 15,3% ($n=15$) нафарда тамаки маҳсулотларини (сигарет ва носвой) чекиш ва 7,1% ($n=7$) ҳолатда спиртли ичимликларни тез-тез истеъмол қилиш каби зарарли одатлар мавжудлиги аниқланди. Бироқ, зарарли одатларга эга бўлган беморларнинг қайд этилган ҳолатларини ҳисоблашда фақат эракаклар тоифаси орасида биз 83,4% тамаки маҳсулотларини ва 38,9% спиртли ичимликларни суиистеъмол қилганлигини кўрамиз, бу ушбу моддаларнинг РА ривожланишида мумкин бўлган ролини кўрсатади.

Юқоридаги маълумотларга қўшимча равишда, қариндошлар орасида ревматоид артрит ва бошқа ревматик касалликлар билан касалланиш ҳолатлари касаллик тарихидаги анамнезида мавжудлиги аниқланди, уларнинг умумий сони текширилган контингент орасида 19,3% (19) беморни ташкил этди.

Ушбу маълумотлар билан бир қаторда 38,8% да ($n=38$) сурункали тонзиллит, 17,3% (17) беморда сурункали синусит, 19,4% ($n=19$) беморда сурункали пиелонефрит, 11,2% ($n=11$) беморда паразитар касалликлар мавжудлиги аниқланди.

Гастропатиянинг клиник кўринишлари ЯҚНВ қабул қилгандан кейин эпигастрал соҳада (тунда ва эрталаб) оғриқ 42,9% беморда ($n=42$), Бундан ташқари, ошқозонда оғирлик ҳисси 38,8% ($n=38$) беморда, кўнгил айниш ва метеоризм 28,6% беморда ($n=28$) ва иштаҳанинг пасайиши 18,4% ($n=18$) беморда кузатилган (1-жадвал).

1-жадвал

РА билан касалланган беморларда ЯҚНВ- гастропатияларнинг клиник кўринишларининг частотаси

№	Клиник белги	Частотаси	
		абс	%
1	Эпигастрал оғрик	42	42,9
2	Ошқозонда оғирлик	38	38,8
3	Кўнгил айниш	28	28,6
4	Метеоризм	28	28,6
5	Иштаҳанинг пасайиши	18	18,4

Гастропатияларнинг мавжудлиги инструментал текширув - ЭГДС кўрсаткичлари билан ҳам тасдиқланган.

Хусусан, ошқозонда эзофагогастроуденоскопия пайтида ошқозон шиллик қавати яллиғланиш белгилари бўлмаган ҳолатларда пушти рангда бурмалар катталашмаган ва деформациясиз бурмалар, шунингдек ошқозоннинг антрал қисмида кичик ўлчамдаги бир нечта эрозиялар, шиллик қаватда қизаришлар аниқланган.

Ревматоидли артрит ташхисини текширишда ҳам, беморларнинг ички ҳолатини баҳолашда ҳам лаборатория тадқиқотлари кўрсаткичлари муҳим ҳисобланади. Хусусан, барча беморларда (n=98) умумий клиник қон анализининг, биокимёвий қон текшируви асосий кўрсаткичлари ҳолати, ревма-омил (РО) ва С – реактив оқсил кўрсаткичлари, *Helicobacter pylori* инфекциясини аниқлаш бўйича бактерияга қарши антитаначалар (IgG и IgM) тадқиқотда аниқланди.

Умумий гуруҳдаги РА беморларида (n=98) умумий клиник қон анализининг асосий кўрсаткичларининг ҳолатини референс қийматлар билан таққослаганда, гемоглобин концентрациясининг ўртача $92,2 \pm 0,31$ г/л гача пасайиши аниқланди, шунингдек референс кўрсаткичлардан эритроцитларнинг ўртача сонининг пасайиши ($3,81 \pm 0,18 \times 10^9$ /л гача) аниқланди (2-жадвал).

2-жадвал

РА билан касалланган беморларда УҚТ асосий кўрсаткичлари, (M±m)

Кўрсаткичлар	Реферанс	РА билан касалланганлар, n=98
Гемоглобин, г / л	120-160	$92,2 \pm 0,31^*$
Эритроцитлар, $\times 10^9$ /л	3,9-5,0	$3,81 \pm 0,18$
MSV, фл	80-95	$78,1 \pm 2,12$
MSN, пг	27-31	$26,2 \pm 1,9$
MSNC, г/дл	32-36	$30,6 \pm 1,4$
RDW, %	11,5-14,5	$10,1 \pm 1,01$
Лейкоцитлар, $\times 10^9$ / л	4-10	$12,7 \pm 0,31^*$
ЭСР, мм / соат	2-15	$18,7 \pm 0,71^*$

Изоҳ: * - фарқнинг ишончлилиги $p < 0,05$

Референс қиймат кўрсаткичига нисбатан эритроцитлар индекслари кўрсаткичларини ўрганиш натижасида ўртача эритроцитлар ҳажмининг (МСВ) медианасининг $78,1 \pm 2,12$ fl гача, эритроцитдаги ўртача корпускуляр гемоглобиннинг (МСН) $28,63$ pg гача пасайиши аниқланди; эритроцитдаги корпускуляр гемоглобиннинг ўртача концентрацияси $30,6 \pm 1,4$ g/dl гача, шунингдек эритроцитлар тарқалиш кенглигининг ҳажми (RDW) $10,1 \pm 1,01\%$ гача пасайиши аниқланди.

Гемоглобин, эритроцитлар ва эритроцитлар индексларининг ўртача қийматларини баҳолашдан ташқари, лейкоцитлар ва ЭЧТ даражасини ўрганиш ҳам РА фаоллигини аниқлашда муҳим аҳамиятга эга эди.

Лейкоцитларнинг сони нормага нисбатан сезиларли даражада ошди ва $12,7 \pm 0,31 \times 10^9$ /лга етди, шу билан бирга, ЭЧТ кўрсаткичи ҳам ошди, унинг медианаси соатига $18,7 \pm 0,71$ мм гача ошди.

Шундай қилиб, РА билан касалланган беморларнинг умумий гуруҳида УҚТ кўрсаткичларининг ҳолатини ўрганишда енгил гипохром анемия, ўртача лейкоцитоз ва ЭЧТнинг кўпайиши аниқланди. Буларнинг барчаси беморларда қизил қон ҳужайраларининг ҳолатига салбий таъсир кўрсатадиган фаол яллиғланиш жараёнининг мавжудлигини кўрсатади.

РА билан касалланган беморларда ЯҚНВ- гастропатияларининг йўқлиги ва мавжудлигига қараб УҚТ кўрсаткичларининг ҳолатини таҳлил қилиш алоҳида қизиқиш уйғотди. Натижалар ўрганилган иккала гуруҳда ҳам УҚТда ўзгаришлар мавжудлигини кўрсатди, аммо ЯҚНВ- гастропатияси бўлган РА беморларида аниқроқ силжишлар қайд этилди.

Шундай қилиб, агар ЯҚНВ- гастропатияси бўлмаган РА беморлари орасида ($n=56$) гемоглобин ва эритроцитларнинг ўртача қийматлари $96,4 \pm 0,22$ г/л ва $3,92 \pm 0,16 \times 10^9$ /л бўлса, MSV, MSN, MSNC ва RDW $81,3 \pm 1,18$ f/л; $26,8 \pm 1,7$ pg; $31,4 \pm 1,6$ g/dl ва мос равишда $10,9 \pm 1,1\%$. Шу билан бирга, лейкоцитлар $11,6 \pm 0,28 \times 10^9$ /л ва ЭЧТ даражаси $17,2 \pm 0,42$ мм/соатга етди.

ЯҚНВ гастропатияси ($n=42$) бўлган РА беморлари гуруҳида гемоглобин ва эритроцитлар медианаси $87,3 \pm 0,23$ г/л ва $3,78 \pm 0,21 \times 10^9$ /л гача камайди, эритроцитлар индекслари томонидан ушбу ўзгаришларда силжишлар ҳам сезиларли равишда кузатилди (MSV – $77,3 \pm 1,8$ f/l; MSN – $25,3 \pm 1,5$ pg; MSNC $29,3 \pm 1,1$ g/dl ва RDW $9,3 \pm 0,23$ %). Бундан ташқари, ушбу беморлар гуруҳида лейкоцитлар ва ЭЧТнинг сезиларли ошиши қайд этилди, уларнинг медианаси $14,4 \pm 0,26 \times 10^9$ /л ва $21,2 \pm 0,64$ мм/соат га этди.

Шундай қилиб, ЯҚНВ- гастропатияси бўлган беморларда гемоглобин концентрацияси ва эритроцитларнинг сонининг камайиши, шунингдек, эритроцитларнинг индексининг ўртача кўрсаткичлари индексининг пасайиши гастропатиялар ривожланиши билан гемапоз жараянида ўзгаришлар яна-да кучайишини кўрсатади. Шу билан бирга, РА билан касалланган ЯҚНВ-гастропатияси бўлган беморларда лейкоцитлар ва ЭЧТ даги юқори кўрсаткичлар, эҳтимол, ошқозон шиллиқ қаватидаги патологик ўзгаришларнинг ривожланишига қарши жавоб реакцияси деб қараш мумкин.

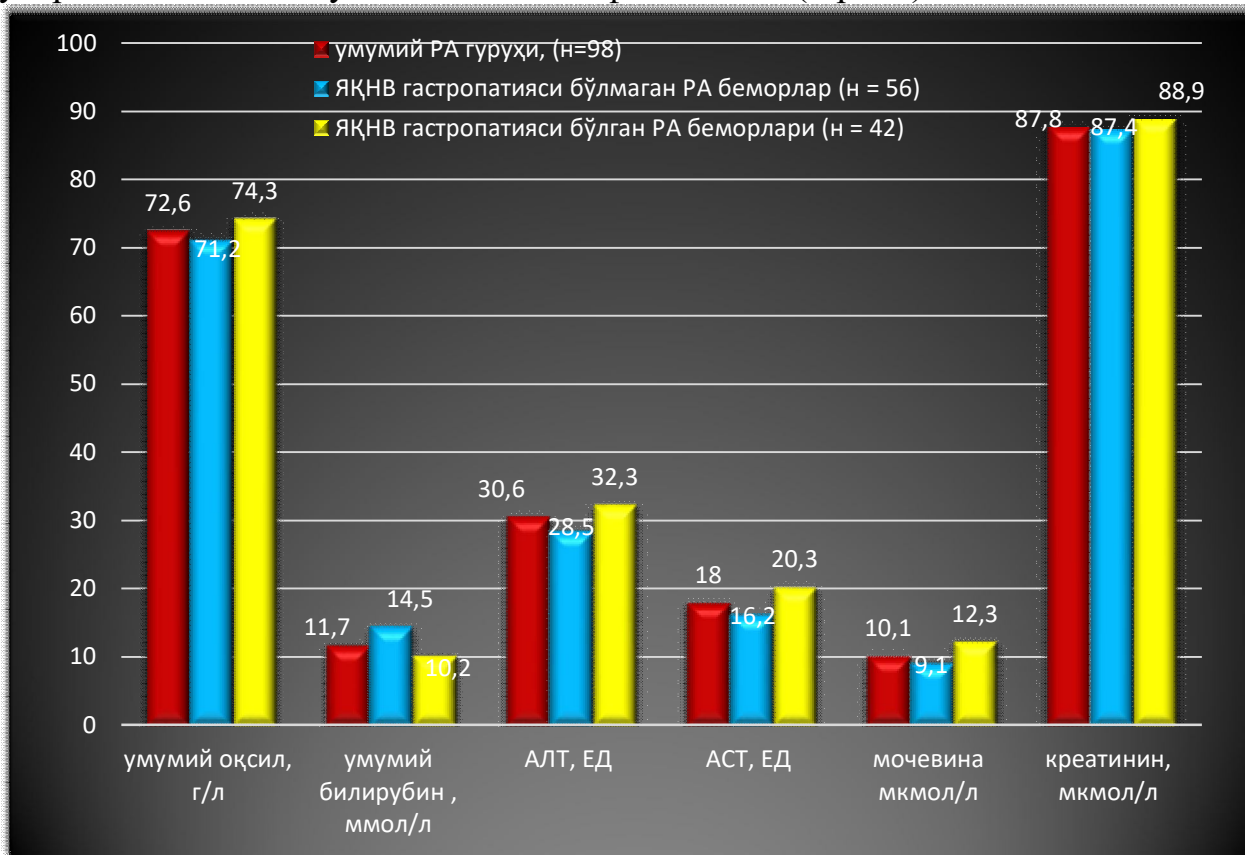
РА билан касалланган умумий гуруҳ ($n=98$) беморларда қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари ҳолатини баҳолашда умумий оксил ($72,6 \pm 0,9$ г/л),

билирубин ($11,7 \pm 0,5$ ммол/л), АлТ ($30,6 \pm 2,9$ Ед) ва АсТ ($18,0 \pm 1,7$ Ед), мочевино ($10,1 \pm 0,91,9$ ммол/л) ва креатинин ($87,8 \pm 2,2$ ммол/л) норма қийматлардан четга чиқмаган.

Шу билан бирга, ревматоид артрит мавжудлигини лабораторияда фибриноген ($4,8 \pm 0,03$ г/л), РО ($21,1 \pm 0,15$ МЕ) ва “С” реактив оксил ($47,3 \pm 1,6$ мг/л) даражасининг ошишида кузатилди) (3.5-жадвал).

РА билан касалланган барча ЯҚНВ гастропатияси бўлмаган ва ЯҚНВ-гастропатияси бор беморлар гуруҳлари ўртасида биокимёвий қон текшируви натижаларини қиёсий таҳлил қилиш, шунингдек, умумий оксил ($71,2 \pm 0,61$ г/л ва $74,3 \pm 1,1$ г/л), билирубин ($14,5 \pm 0,8$ ммол/л ва $10,2 \pm 0,2$ ммол/л) АлТ ферменти ($28,5 \pm 1,7$ ЭД ва $32,3 \pm 1,4$ ЭД) ва АсТ ферменти ($16,2 \pm 1,2$ ЭД ва $20,3 \pm 1,1$ ЭД), мочевино ($9,1 \pm 1,7$ ммол/л ва $12,3 \pm 1,8$ ммол/л) ва креатинин ($87,4 \pm 1,8$ ммол/л ва $88,9 \pm 1,6$ ммол/л) кўрсаткичлари меъерий қийматлардан оғиш йўқлигини кўрсатди (3.8-расм).

Шу билан бирга, яллиғланиш жараёнининг асосий кўрсаткичлари: фибриноген ($4,3 \pm 0,06$ г/л ва $5,1 \pm 0,2$ г/л), АЦПП ($129,27 \pm 150,06$), РО ($18,4 \pm 0,12$ МЕ ва $24,3 \pm 0,17$ МЕ) ва “С” реактив оксил ($42,3 \pm 1,4$ мг/л ва $49,8 \pm 1,8$ мг/л) кўрсаткичлари ошиши аниқланди. Бироқ, юқоридаги натижалардан кўриниб турибдики, ушбу кўрсаткичларнинг мазмуни ўрганилган гуруҳлар ўртасида фарқларга эга бўлиб, улар ЯҚНВ гастропатияси бўлган РА беморлари орасида уларнинг сонининг кўпайиши билан ифодаланган (1-расм).



Расм 1. РА билан касалланган беморларда биокимёвий қон анализининг асосий кўрсаткичларининг қиёсий натижалари

Расм 1А
Ревматоидли артритли ЯҚНВ гастропатияси бор ва ЯҚНВ
гастропатияси йўқ беморлардаги АЦПП кўрсаткичларининг қиёсий
натижалари

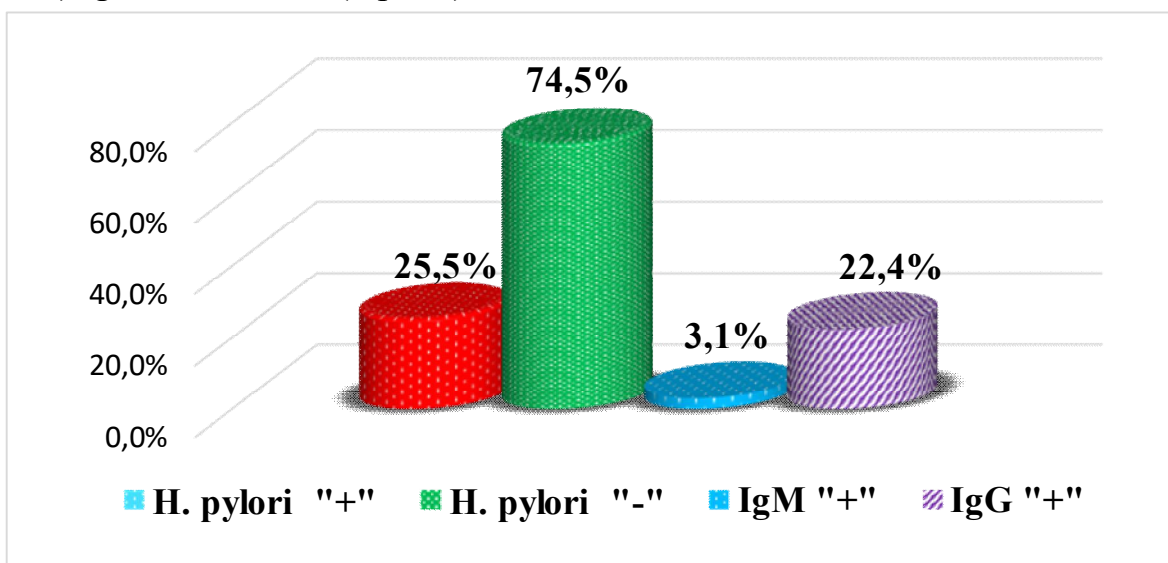
АЦПП	ЯҚНВ-гастропатияли гуруҳ n=56	ЯҚНВ-гастропатияли гуруҳ n=42
	71,17±42,14	129,27±150,06

Шундай қилиб, РА билан касалланган беморларнинг барча гуруҳларида қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари ҳолатини ўрганиш натижалари умумий оқсил, умумий билирубин, ферментлар (АлТ ва АсТ), мочевино ва креатинин таркибидаги ўзгаришларнинг йўқлиги билан тавсифланади. Бирок, яллиғланиш жараёнининг кўрсаткичлари (фибриноген, АЦПП, РО ва “С” реактив оқсил) томонидан уларнинг референс қийматларига нисбатан сезиларли ўсиши аниқланди. РА билан касалланган беморларда ЯҚНВ-гастропатиясини ривожланиш хавфини ошишида *H. pylori* инфекцияси ҳам маълум миқдорда ҳисса қўшиши мумкин деган фикрлар мавжуд.

Ушбу фактларни ҳисобга олган ҳолда, биз РА билан касалланган беморлар орасида *H. pylori* инфекциясини аниқлаш бўйича тадқиқотлар ўтказдик, *H. pylori* мавжудлиги ва РА билан касалланган беморларда ЯҚНВ-гастропатиясининг ривожланиши ўртасидаги корреляцион алоқаларни баҳоладик.

РА билан касалланган беморларнинг умумий гуруҳида *H. pylori* антитаначаларни аниқлаш бўйича тадқиқотлар бу инфекцияга мос равишда 25,5% (n=25) ижобий ва 74,5% (n= 73) беморда салбий жавоб мавжудлигини кўрсатди).

Аниқланган 25,5% беморда (n= 25) инфекция юқтириш ҳолатида IgM атиги 3,1% (n=3) беморда аниқланган, беморларнинг катта фоизида 22,4% (n=25) IgG аниқланган (2-расм).



Расм 2. РА касалларининг умумий гуруҳи орасида *H. pylori* инфекциясининг натижалари (n=98).

H. pylori инфекциясини аниқлашда IgM антитаначаларнинг кам миқдорда топилиши бу IgM антитаналар фақат инфекциянинг дастлабки даврида топилганлиги билан изоҳланади ва табиий равишда бу билан касалликнинг клиник белгилари одатда беморни безовта қилмайди. Бироқ, IgG синфидаги антитаначалар, аксинча, инфекция пайтидан тахминан 3 ҳафта ўтгач пайдо бўлади ва қонда жуда узоқ вақт (бир ярим йилгача) сақланиб қолади, бу эса касалликнинг барча клиник кўринишларининг намоён бўлишига олиб келади.

Шу билан бирга, РА беморларининг гуруҳларида олинган натижаларни ЯҚНВ гастропатияларининг мавжудлиги ва йўқлигига қараб таҳлил қилиб, ЯҚНВ гастропатияси бўлган беморларда *H. pylori* билан касалланган ҳолатлар сони $n=42(100\%)$ дан $42,9\%$ ($n=18$) беморда аниқланганлиги билан ажралиб турадиган жуда қизиқарли маълумотлар аниқланди. ЯҚНВ- гастропатияси бўлмаган РА касаллари гуруҳида бу кўрсаткич текширилганларнинг атиги $12,5\%$ беморда ($n = 7$) ижобий бўлган.

Бундан ташқари, статистик маълумотлар *H. pylori* инфекцияси ва ЯҚНВ-гастропатиясининг ривожланиши ўртасидаги корреляцион боғлиқликни мавжудлигини кўрсатди ($r=0.67$).

Шу билан бирга, РА билан касалланган ЯҚНВ гастропатияси бўлган беморлар орасида *H. pylori* билан касалланиш беморлар орасида гастропатиянинг клиник белгилари яна-да аниқроқ намоён бўлишини таъкидлаш керак, *H. pylori* мавжудлиги эпигастрал соҳада ўткир оғриқлар ($r=0.71$), доимий кўнгил айниш ($r=0.55$) ва метеоризм ($r=0.62$) билан боғлиқ. Бундан ташқари, агар ЯҚНВ-гастропатияси бўлган, лекин *H. pylori* билан инфекцияланмаган ҳолатларда беморларда ошқозон шиллиқ қаватининг эндоскопик кўриниши битта эрозив ўзгаришлар мавжудлиги билан тавсифланган бўлса, ЯҚНВ-гастропатияси бўлган РА беморларида *H. pylori* билан касалланиш ҳолатида ошқозон шиллиқ қаватида кўп эрозив ўзгаришлар тез-тез учрайди.

Шундай қилиб, РА билан касалланган беморларда ўтказилган кенг қамровли клиник, инструментал ва лаборатория тадқиқотлари асосий касаллик учун ҳам, ЯҚНВ-гастропатияси учун ҳам характерли клиник симптомлар мавжудлигини кўрсатди. Шу билан бирга, РА билан касалланган ЯҚНВ-гастропатияси бўлмаган ва ЯҚНВ-гастропатияси бўлган беморлар гуруҳлари ўртасидаги тадқиқотлар натижаларини таққослаб, ЯҚНВ-гастропатияси бўлган беморларда клиник-эндоскопик кўринишларда ва лаборатория кўрсаткичларда аниқ ва кўп ўзгаришлар аниқланди.

Диссертациясининг тўртинчи бобида “Ревматоидли артритда ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатияларнинг ривожланишида ксенобиотик метаболизмнинг фермент генларининг иштирокини таҳлил қилиш (CYP2C9*2 (430СТ), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA), CYP2C19*17 (806СТ))” текширилган соғлом ва беморларда, CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA), CYP2C19*17 (806СТ) ген тақсимланишини таҳлил қилиш натижалари келтирилган.

Ўрганилган гуруҳларда CYP2C9*2 (430CT), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA), CYP2C19*17 (806CT) генларининг генотипик вариантларининг тақсимланишини баҳолашда кузатилган частоталарнинг PХВ ($p>0.05$) да кутилган улушларига мувофиқлиги аниқланди.

Цитохром P450 CYP2C9*2 (430CT) тизимидан фермент генининг функционал заифлашган вариантынинг полиморфик локусларининг тарқалиш динамикасини ўрганиш орқали биз уларнинг улушларини касал ва соғлом гуруҳларда аниқладик (3-жадвал).

3-жадвал

CYP2C9*2 (430CT) фермент генининг полиморфик локусларининг текширилган касал ва соғлом когорталарда тарқалиши

№	Ўрганилган гуруҳлар	Аллелларнинг улуши				Генотипларнинг улуши					
		Билан		Т		С / С		С / Т		Т / Т	
		н	%	н	%	н	%	н	%	н	%
I	Беморларнинг умумий гуруҳи, n=76	137	90.1	15	9.9	61	80.3	15	19.7	-	-
a	ЯҚНВ- гастропатияси бўлмаган РА касаллари гуруҳи, n=39	70	89.7	8	10.3	31	79.5	8	20.5	-	-
в	ЯҚНВ- гастропатияси бўлган РА касаллари гуруҳи, n=37	67	90.5	7	9.5	30	81.1	7	18.9	-	-
II	Назорат гуруҳи, n=73	137	93.8	9	6.2	64	87.7	9	12.3	-	-

Беморларнинг умумий гуруҳида соғлом гуруҳга нисбатан CYP2C9*2 (430CT) фермент генининг аллеллари ва генотипларини ташишдаги фарқлар уларнинг ишончлилиги билан фарқ қилмади. Масалан, РА билан касалланган беморларнинг умумий гуруҳида заифлашган аллел Т ва гетерозиготли генотип С/Т частоталари 1,7 баравар кўпайган (9,9% га нисбатан 6,2%; $\chi^2=1.4$; $P=0.3$; $OR=1.7$; 95%CI: 0.17-3.91) и 1.7 марта (19.7% қарши 13.3%; $\chi^2=1.5$; $P=0.3$; $OR=1.7$; 95%CI: 0.72-4.26)) фарқ даражаси соғлом гуруҳга нисбатан статистик ишончга эришмади. Бундан ташқари, муҳим фарқнинг йўқлиги асосий С/С генотипининг ташувчисиди ҳам кузатилган (80.3% га нисбатан 87.7%; $\chi^2=1.5$; $P=0.3$; $OR=0.6$; 95%CI: 0.23-1.39).

ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатияси бўлмаган РА билан касалланган беморлар гуруҳида соғломларга нисбатан заифлашган Т аллел ва гетерозигота С/Т частоталарининг 1,7 баравар кўпайиши кузатилди (10.3% га нисбатан 6.2%; $\chi^2=1.2$; $P=0.3$; $OR=1.7$; 95%CI: 0.65-4.66) и 1.8 марта (20.5% га нисбатан 12.3%; $\chi^2=1.3$; $P=0.3$; $OR=1.8$; 95%CI: 0.65-5.16) шунга кўра, беморларнинг С/С асосий генотипининг улуши муҳим даражага етмасдан бирдан кам камайди (79.5% ва 87.7%; $\chi^2=1.3$; $P=0.3$; $OR=0.5$; 95%CI: 0.19-1.53).

РА билан касалланган ЯҚНВ-гастропатияси бор гуруҳда соғломлар билан солиштирганда аллел ва генотип частоталари ўртасидаги фарқлар статистик ишончининг йўқлиги билан ҳам ажралиб турарди. Яъни, заифлашган частоталар Т аллел ва гетерозигота С/Т соғломлар билан таққослаганда, улар 1,6 барабар кўпайган (9,5% га нисбатан 6,2%; $\chi^2=0.8$; $P=0.4$; $OR=1.6$; 95%CI: 0.57 – 4.42) ва 1,7 марта (18,8% га нисбатан 12,3%); $\chi^2=0.9$; $P=0.4$; $OR=1.7$; 95%CI: 0.57 – 4.84), шунга қарамай, улар муҳим қийматларга эриша олмадилар. Шунга ўхшаш динамика асосий С/С генотиби ўртасидаги фарқда қайд этилган (81.1% га нисбатан 87.7%; $\chi^2=0.9$; $P=0.4$; $OR=0.6$; 95%CI: 0.21-1.76).

Шундай қилиб, олинган натижалар РА билан касалланган беморларда ЯҚНВ-гастропатиясини ривожланиш хавфининг ошишида СҮР2С9*2 (430СТ) фермент генининг алоҳида роли йўқлигидан далолат беради.

Ўрганилган контингент орасида СҮР2С19*2 (681GA) бир нуклеотидли полиморф фермент генининг аллеллари ва генотиплари пайдо бўлишининг частота таҳлили 4-жадвалда келтирилган (4-жадвал).

4-жадвал

СҮР2С19*2 (681G/A) бир нуклеотидли полиморфик фермент генининг локусларининг бемор ва соғлом гуруҳларда тарқалиши

№	Ўрганилган гуруҳлар	Аллелларнинг улуши				Генотипларнинг улуши					
		Г		А		Г/Г		Г/А		А/А	
		н	%	н	%	н	%	н	%	н	%
I	Беморларнинг умумий гуруҳи, n=76	124	81.6	28	18.4	51	67.1	22	28.9	3	4.0
a	ЯҚНВ -гастропатияси бўлмаган РА касаллари гуруҳи, n=39	67	85.9	11	14.1	29	74.4	9	23.1	1	2.5
в	ЯҚНВ- гастропатияси бўлган РА касаллари гуруҳи, n=37	57	77.0	17	23.0	22	59.5	13	35.1	2	5.4
II	Назорат гуруҳи, n=73	127	87.0	19	13.0	55	75.3	17	23.3	1	1.4

(СҮР2С19*2 (681GA) бир нуклеотидли фермент генининг салбий аллеллари (А) ва генотиплари (G/A,A/A) частоталари ўртасидаги фарқлар беморларнинг умумий гуруҳидаги соғломларга нисбатан сезиларли бўлса-да, беморлар орасида 1,5% (18,4% га нисбатан 13,0%; $\chi^2=1.6$; $P=0.3$; $OR=1.5$; 95%CI: 0.8-2.83), 1.3 (28.9% 23.3% га қарши; $\chi^2=0.6$; $P=0.5$; $OR=1.3$; 95%CI: 0.64-2.8) ва 3.0 марта (3.9% га қарши 1.4%; $\chi^2=0.9$; $P=0.4$; $OR=3.0$; 95%CI: 0.33-26.3) шунга қарамай, улар статистик жиҳатдан ишончли эмас.

Буларнинг барчасидан ташқари, СҮР2С19*2 (681GA) бир нуклеотидли фермент генининг салбий аллеллари (а) ва генотиплари (Г/А,А/А) частоталари ўртасидаги фарқлар), уларнинг яқин қийматлари туфайли ЯҚНВ

билан боғлиқ гастропатияларсиз беморлар гуруҳида соғлом бўлганларга нисбатан деярли статистик аҳамиятга эга эмас эди:

- аллел а-14.1% қарши 13.0%; $\chi^2=0.1$; $P=0.9$; $OR=1.1$; 95%CI: 0.49-2.44);

- генотип Г/А-23.1% га нисбатан 23.3%; $\chi^2<3.84$; $P=0.99$; $OR=1.0$; 95%CI: 0.39-2.48);

- генотип а / а-2.6% ва 1.4%; $\chi^2=0.2$; $P=0.7$; $OR=1.9$; 95%CI: 0.12-29.8) шунга қарамай, улар статистик жиҳатдан ишончли эмас эди.

РА билан касалланган ЯҚНВ-гастропатияли гуруҳ ва соғлом гуруҳларда бир нуклеотидли СҮР2С19*2 (681GA) фермент генининг аллел ташувчиси ва генотипадаги фарқларни таққослаб, мутант аллел ташувчилар орасида ЯҚНВ-гастропатиялар пайдо бўлиш хавфини 2,0 баравар ошириш тенденцияси қайд этилди (23.0% ва 13.0%; $\chi^2=3.6$; $P=0.1$; $OR=2.0$; 95%CI: 0.97-4.08).

Шу билан бирга, ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатия билан касалланган РА беморларида гетерозиготли G/A ва мутант A/A генотиплари билан ташиш улушлари 1.8 (35.1% га нисбатан 23.3%; $\chi^2=1.7$; $P=0.2$; $OR=1.8$; 95%CI: 0.75-4.22) ва 4.1 марта сезиларли даражада ошди (5.4% га нисбатан 1.4%; $\chi^2=1.5$; $P=0.3$; $OR=4.1$; 95%CI: 0.43-39.35) соғломларга нисбатан фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли қийматларга етиб бормади.

Шундай қилиб, текширилган беморлар ва соғлом гуруҳлар ўртасида СҮР2С19*2 (681GA) бир нуклеотидли фермент генининг полиморфик локусларининг тарқалиш хусусиятини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар мутант аллел ташувчилар орасида ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатиялар пайдо бўлиш хавфини ошириш (асосий G аллелига нисбатан) тенденциясининг мавжудлигини аниқлашга имкон берди.

СҮР2С19*3 (636G/A) битта нуклеотид генининг аллеллари ва генотипларининг частоталари текширилган касал ва соғлом соғлом контингент орасида аниқланди (5-жадвал).

5-жадвал

Бемор ва соғлом гуруҳларда СҮР2С 2С19*17 (806С/Т) гени аллеллар ва генотипларнинг тарқалиши

№	Ўрганилган гуруҳлар	Аллелларнинг улуши				Генотипларнинг улуши					
		Г		А		Г/Г		Г/А		А/А	
		н	%	н	%	н	%	н	%	н	%
И	Беморларнинг умумий гуруҳи, n=76	143	94.1	9	5.9	67	88.2	9	11.8	-	-
а	ЯҚНВ- гастропатияси бўлмаган РА касаллари гуруҳи, n=39	73	93.6	5	6.4	34	87.2	5	12.8	-	-
в	ЯҚНВ гастропатияси бўлган РА касаллари гуруҳи, n= 37	70	94.6	4	5.4	33	89.2	4	10.8	-	-

II	Назорат гуруҳи, n=73	137	93.8	9	6.2	64	87.7	9	12.3	-	-
----	----------------------	-----	------	---	-----	----	------	---	------	---	---

Беморлар ва соғломларнинг умумий гуруҳи ўртасида CYP2C19*3 (636G/A) битта нуклеотид генининг аллел ва генотипик вариантлари ташувчисидаги озгина фарқларнинг натижаси, албатта, уларнинг статистик ишончлилиги йўқлиги эди:

- аллел А-5.9% га нисбатан 6.2%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95% CI: 0.37-2.49;

- генотип G/G -88.2% га нисбатан 87.7%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95% CI 0.39-2.8;

- генотип G/A-11.8% га нисбатан 12.3%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95% CI 0.36-2.56;

CYP2C19*3 (636G/A) бир нуклеотид генининг аллеллари ва генотиплари частоталарида статистик жиҳатдан ишончли фарқларнинг йўқлиги ЯҚНВ-гастропатиясиз РА касаллари гуруҳида соғлом бўлганларга нисбатан кузатилган (аллел А– 6.4% га нисбатан 6.2%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95% CI: 0.34-3.23; генотип G/G – 87.2% ва 87.7%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95% CI: 0.3-3.08; генотип G/A – 12.8% ва 12.3%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95% CI: 0.32-3.37.

ЯҚНВ билан касалланган РА касаллари гуруҳида CYP2C19*3 (636G/A) бир нуклеотид генининг аллел частоталари ва генотиплари ҳақиқий аҳамияти ва фарқлари соғлом бўлганларга нисбатан фарқ қилмади, бунда А аллелининг частотаси бирликдан паст эди (5.4% га нисбатан 6.2%; $\chi^2 = 0.1$; P= 0.9; OR=0.9; 95%CI: 0.26-2.92; G/G генотипининг частотаси 1,2 баравар юқори эди (89.2% га нисбатан 87.7%; $\chi^2 = 0.1$; P=0.9; OR=1.2; 95%CI: 0.33-4.05 ва генотипнинг частотаси G/A аллеллар ва А аллел биттадан кам эди (10.8% га нисбатан 12.3%; $\chi^2 = 0.1$; P=0.9; OR=0.9; 95%CI: 0.25-3.01.

Шундай қилиб, бир нуклеотидли геннинг полиморфик локусларининг тарқалиш хусусиятларини ўрганиш орқали РА касалларининг умумий гуруҳида, ЯҚНВ-гастропатияси бўлмаган ва ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатияси бўлган беморлар гуруҳларининг соғлом гуруҳдагилар билан солиштирганда, аллеллар ва генотипларнинг ташувчиси ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар топилмади. Шунинг учун цитохром P 450 изоферменти бўлган нуклеотид ген CYP2C19*3 (636G/A) дори алмашинувида иштирок этади, РА билан касалланган беморларда ЯҚНВ ларни қабул қилишда гастропатия ривожланиш хавфини оширадиган механизмларда иштирок этмайди.

РА билан касалланган беморларнинг умумий гуруҳи, шу жумладан ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатияли ва ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатиялар мавжуд бўлмаган беморларда CYP2C19*17 (806C/T) фермент генининг аллел ва генотипик вариантларининг тарқалиш хусусияти аниқланди (6-жадвал).

**Бемор ва соғлом гуруҳларда CYP2C19*17 (806C/T) генида аллеллар ва
генотипларнинг тарқалиши**

№	Ўрганилган гуруҳлар	Аллелларнинг улуши				Генотипларнинг улуши					
		C		T		C / C		C / T		T / T	
		н	%	н	%	н	%	н	%	н	%
I	Беморларнинг умумий гуруҳи, n=76	133	87.5	19	12.5	60	78.9	13	17.1	3	4.0
a	ЯҚНВ- гастропатияси бўлмаган РА касаллари гуруҳи, n= 39	72	92.3	6	7.7	34	87.2	4	10.3	1	2.5
в	ЯҚНВ- гастропатияси бўлган РА касаллари гуруҳи, n= 37	61	82.4	13	17.6	26	70.3	9	24.3	2	5.4
II	Назорат гуруҳи, n=73	135	92.5	11	7.5	63	86.3	9	12.3	1	1.4

Беморларнинг умумий гуруҳида CYP2C19*17 (806C/T) генининг полиморфизми бўйича аллел ва генотип ташишдаги фарқларни соғломларга нисбатан таҳлил қилиб, беморлар орасида кичик ноқулай аллел Т частотасининг 1,8 баравар кўпайиши аниқланди (12.5% га нисбатан 7.5%; $\chi^2=2.0$; P=0.2; OR=1.8; 95%CI: 0.81-3.8) ва статистик аҳамиятга эга бўлмади. Бундан ташқари, урта генотипнинг частоталаридаги фарқлар ҳам статистик ишончлилиги билан фарқ қилмади. Шундай қилиб, назорат билан таққослаганда, беморлар орасида C/C асосий генотипининг улуши бир мартадан кам бўлган (78.9% га нисбатан 86.3%; $\chi^2=1.40$; P=0.2; OR=0.6; 95%CI: 0.25-1.41), гетерозиготли C/T частоталари (17.1% га нисбатан 12.3%; $\chi^2<3.84$; P=0.5; OR=1.5; 95%CI: 0.59-3.66) ва минор гомозиготли T/T (3.9% га нисбатан 1.4%; $\chi^2<3.84$; P=0.4; OR=3.0; 95%CI: 0.3-26.31) генотиплар беморлар орасида 1,5 ва 3,0 баравар юқори бўлган, аммо фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли даражага етмаган.

Таҳлил давомида ЯҚНВ- гастропатияси бўлмаган РА беморлари орасида минор Т аллел частотасининг статистик жиҳатдан аҳамиятсиз ўсиши 1 баравар аниқланди (7.7% га нисбатан 7.5%; $\chi^2<3.84$; P=0.97; OR=1.0; 95%CI: 0.36-2.88). Шу билан бирга, текширилган гуруҳ орасида C/C генотипининг генотип частоталари 1,1 баравар кўпайиши аниқланди (87,2% га нисбатан 86,3%; $\chi^2<3.84$; P=0.9; OR=1.17; 95%CI: 0.34-3.41), C/T генотипининг улуши бир мартадан кам пасайган (10.3% га нисбатан 12.3%; $\chi^2 =0.1$; P=0.8; OR=0.8; 95%CI: 0.23-2.83) ва T/T гомозигота генотипининг улушини 1.9 баравар ошгани аниқланди (2.6% га нисбатан 1.4%; $\chi^2 =0.2$; P=0.7; OR=1.9; 95%CI: 0.12-29.8). Шу билан бирга, аниқланган фарқлар статистик жиҳатдан ишончли аҳамиятга эга эмас эди.

ЯҚНВ-гастропатияли беморлар гуруҳидаги шунга ўхшаш таҳлил соғломларга нисбатан кичик Т аллел частотасининг статистик жиҳатдан

ишончли ўсишини 2,6 баравар кўрсатди (17,6% га нисбатан 7,5%; $\chi^2=5.1$; $P=0.025$; $OR=2.6$; 95%CI: 1.13 - 6.03).

Шу билан бирга, беморлар гуруҳида асосий гепатит С/с ташувчиси улуши бир мартадан камроқ камайди (70.3% га нисбатан 86.3%; $\chi^2=4.1$; $P=0.05$; $OR=0.4$; 95%CI: 0.15-0.97). Шу билан бирга, беморлар орасида гетерозиготли С/Т ва минор Т/Т генотипларининг улуши 2.3 га ошган (24.3% га нисбатан 12.3%; $\chi^2=2.6$; $P=0.2$; $OR=2.3$; 95%CI: 0.83-6.27) ва 1.9 (5.4% га нисбатан 1.4%; $\chi^2=1.5$; $P=0.3$; $OR=1.9$; 95%CI: 0.12-29.8)) назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан ишончли фарқларга эришмаган.

Шундай қилиб, РА билан касалланган беморларнинг умумий гуруҳида СҮР2С19 * 17 гени (806СТ) полиморфизми учун аллеллар ва генотипларнинг тарқалишини соғлом одамлар гуруҳи билан солиштирма ўрганиш учун ўтказилган тадқиқотда кичик аллел варианты Т ва Т/Т генотип варианты нисбатан юқори частотада юзага келади, бу уларнинг соғлом одамлар гуруҳидаги қийматларидан ошиб кетади. Шу билан бирга, РА билан касалланган беморлар ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатияси бўлмаган ва гуруҳларида уларнинг частоталарини таҳлил қилганда, ЯҚНВ-гастропатия билан оғриган беморларда Т аллели ва Т/Т генотипини ташувчиларнинг назорат гуруҳига нисбатан улуши 2,6 га юқорилиги аниқланди. ($\chi^2=5.1$; $P=0.025$) ва 1.9 ($\chi^2=1.5$; $P=0.3$) марта ошган.

РА билан касалланган ЯҚНВ-гастропатияси бўлган гуруҳда ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатияси бўлмаган РА беморлари ва назорат гуруҳи билан солиштирганда, Т аллелининг частотасини 2,6 га ($\chi^2=3.4$; $P=0.1$) ва Т / Т генотипини 2,9 марта ошиш тенденцияси аниқланган ($\chi^2=3.4$; $P=0.1$).

Олинган натижалар СҮР2С19*17 (806СТ) Т аллели ва ген полиморфизмининг Т/Т генотипи ташувчилари орасида ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатия ривожланишининг эҳтимолий хавфини кўрсатади, бу эса уларни ушбу асоратнинг генетик прогноз қилувчиси сифатида аниқлаш имконини беради.

Шундай қилиб, кенг қамровли тадқиқот натижаларига кўра, биз РА билан касалланган беморларда ЯҚНВ-гастропатияни эрта ташхислаш, ривожланиш прогнози ва даволаш бўйича чора-тадбирларни такомиллаштирдик (1-схема).

Шу билан бирга, шуни таъкидлаш керакки, кенг қамровли тадқиқот натижалари РА билан касалланган беморларда ЯҚНВ-гастропатияли беморлар орасида ЯҚНВларни ривожланишнинг преклиник босқичида қабул қилишда гастропатия ривожланиши эҳтимоли юқори бўлган беморларни аниқлаш имконини беради, бу шубҳасиз амалий соғлиқни сақлаш тизими учун муҳимдир.

Схема 1

РА билан касалланган беморларда ЯҚНВ-ассоциацияланган гастропатияни эрта ташхислаш, ривожланиш прогнози ва даволашнинг такомиллаштирилган мезонлари.

РА бемор

Диагностик чора-тадбирлар:

Клиник ва инструментал текширув

Лаборатория текширувлари: (УКТ, БКТ, АЦПП, *H. pylori* (IgG va IgM) га хос антитаналарни аниқлаш).

Молекуляр-генетик текширувлар (CYP2C19*2 (681GA) ва CYP2C19*17 (806СТ))

ЯҚНВ ГАСТРОПАТИЯЛАРНИ РИВОЖЛАНИШ ХАВФИ ПРОГНОЗИНИ АНИҚЛАШ ВА ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКА ЧОРА-ТАДБИРЛАРИ

ЯҚНВ-гастропатияларни ривожланиши паст хавфи кузатилганда:

1. *H. pylori* инфекциянинг йўқлиги ва CYP2C19 * 2 (681GA) ва CYP2C19 * 17 (806СТ) генларининг ноқулай аллеллари ва генотипларини ташиш;

1. Асосий даво

2. Эторикоксиб 60 мг / кун;

4. Пантапразол 40 мг / кун.

ЯҚНВ гастропатия ривожланишининг юқори хавфи кузатилганда:

H. pylori инфекциянинг мавжудлиги ва CYP2C19 * 2 (681GA) ва CYP2C19 * 17 (806СТ) ноқулай ген локусларини ташиш;

1. Асосий даво

2. Кунига 1000 мг амоксициллинни қўллаш; кларитромицин 500 мг 2 марта / кун ва пантапразол 40 мг/кун, висмут трикалия дицитрат 120 мг 4 марта / кун бутун даволаш даврида бир дозада;

3. Эторикоксиб 60 мг/кун;

4. Пантапразол 40 мг/кун.

ХУЛОСА

“Ревматоид артритли беморларда ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатиянинг клиник ва молекуляр генетик аспекти” мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларига асосан қуйидаги хулосаларга келдик:

1. Ревматоид артрит билан касалланган беморларда клиник ва инструментал тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилиш ЯҚНВ гастропатиясининг ривожланиши ва оғир курсининг энг муҳим белгиларини (ўткир эпигастрал оғрик, кўнгил айнаши ва метеоризм, ошқозон шиллик қаватидаги кўплаб эрозив ўзгаришлар) аниқлаш имконини берди. Ревматоидли артрит билан оғриган беморларда ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатия ривожланишининг асосий лаборатория предикаторлари (гипохром анемия) ва яллиғланиш белгиларининг (гиперфибриногенемия, юқори даражадаги АЦПП ва СРО), шунингдек *H. pylori* инфекциясининг таъсири ўрганилди;

2. Ревматоидли артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ гастропатиясининг ривожланиш хавфини икки баравардан кўпроқ оширадиган генетик прогноз қилувчи н СҮР2С19 * 2 (681GA) генининг заифлашган аллел А варианты, шунингдек, Т нинг ноқулай вариантлари. аллели, С/Т ва Т/Т генотиплари ва Р 450 цитохром оиласидан СҮР2С19*17 (806СТ) ферменти гени аниқланди;

3. Ревматоидли артритда ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатия шаклланишида СҮР2С9 *2 (С430Т) ва СҮР2С19 * 3 (Г636А) фермент генларининг полиморф локусларига нисбатан аҳамияти аниқланмади ($P > 0,05$);

4. Мураккаб клиник-инструментал, лаборатория ва генетик таҳлиллар натижаларини ҳисобга олган ҳолда, ревматоид артритли беморларда ЯҚНВ билан боғлиқ гастропатияни эрта ташхислаш, ривожланиш прогнози ва даволаш мезонлари яхшиланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
УРГЕНЧСКОМ ФИЛИАЛЕ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ**

**УРГЕНЧСКИЙ ФИЛИАЛ ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ**

ХАМИДОВА ГУЛНОЗ САЙФИДИНОВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ГАСТРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НЕСТЕРОИДНО-
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ С
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

14.00.05 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)**

УРГЕНЧ-2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2022.2.PhD/Tib2680.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.urgfiltma.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Шодикулова Гуландом Зикриёвна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Жабборов Азимбай Атахонович
доктор медицинских наук, профессор

Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна.
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Бухарский медицинский институт.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании Научного совета при Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии. Адрес: 2201100, Хорезмская область, г.Ургенч, улица Аль-Хоразмий, дом 28.. Тел./факс: (+99862)224-84-84, e-mail: ttaurgfil@umail/uze-mail:

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). Адрес: 2201100, Хорезмская область, г.Ургенч, улица Аль-Хоразмий, дом 28..Тел./факс: (+99862)224-84-84

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года.
(протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2024 года).

Р.Ю. Рузобаев

Председатель научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

З.Ф. Джуманиязова

Учёный секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, кандидат медицинских наук,
доцент

Р.Б. Абдуллаев

Председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) являются одними из основных препаратов, назначаемых при ревматоидном артрите (РА)¹. «Между тем, применение НПВС чревато развитием ряда побочных эффектов, что во многом зависит от воздействия фармакогенетических факторов, способствующих возникновению различных осложнений на фоне лечения НПВС, дополнительно усугубляющих общее состояние больных, еще более снижая их качество жизни ...»². Между тем, применение НПВС связано с серьезными побочными действиями, главным образом в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), которые по оценкам зарубежных исследователей являются причиной 103 000 госпитализаций и 16 500 смертей в год³. Сложные нарушения, являющиеся результатом воздействия различных внешних и внутренних агентов, реализуют пусковой механизм развития НПВС ассоциированных гастропатий у больных РА. Вместе с этим, для разработки ранних методов доклинической диагностики и прогнозирования формирования гастропатий у больных РА на фоне приема НПВС требуются дополнительные исследования с изучением вклада генетических маркеров, ответственных за метаболизм лекарственных веществ в организме.

В мире проводится целый ряд научных работ, направленных на исследование генетических механизмов формирования НПВС ассоциированных гастропатий. Особое значение имеют исследования по оценке клинико-инструментальных проявлений и лабораторного статуса НПВС ассоциированных гастропатий при РА; особенностей распределения полиморфных локусов ферментных генов метаболизма лекарств CYP2C9*2 (430СТ), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA) и CYP2C19*17 (806СТ) у больных РА с НПВС ассоциированными гастропатиями; исследования влияния генетических маркеров ферментных генов цитохрома 450 (CYP2C9*2 (430СТ), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA) и CYP2C19*17 (806СТ)) на повышение риска формирования у больных РА НПВС ассоциированных гастропатий. Наряду с этим, совершенствование мероприятий по ранней доклинической диагностике и прогнозу повышенного риска формирования гастропатий у больных РА на фоне приема НПВС имеют отдельное значение.

В нашей стране реализуются определенные задачи, направленные на развитие медицины и также адаптацию медицинской сферы к требованиям мировых стандартов, в том числе на предупреждение развития заболеваний, вызванных влиянием различных фармакогенетических факторов. В этой связи, в соответствии приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 гг., для перехода медицинского

¹ Bordin D. S. et al. Drug-Associated Gastropathy: Diagnostic Criteria //Diagnostics. – 2023. – Т. 13. – №. 13. – С. 2220.

² Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective //Biochemical pharmacology. – 2020. – Т. 180. – С. 114147.

³ Macias Y. et al. An update on the pharmacogenomics of NSAID metabolism and the risk of gastrointestinal bleeding //Expert opinion on drug metabolism & toxicology. – 2020. – Т. 16. – №. 4. – С. 319-332.

обслуживания населения на новый уровень определены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных медицинских услуг населению начиная с первичного звена медицинской службы...»¹. Исходя из этого, целесообразно проведение исследований по совершенствованию мероприятий, направленных на раннюю доклиническую диагностику и прогноз формирования гастропатий на фоне приема НПВС у больных с РА на основе оценки вклада генетических маркеров лекарственных метаболизм. Это диссертационное исследование в определенной степени направлено на реализацию задач, перечисленных в Указе Президента Узбекистана Ш.М. Мирзиёева за № 60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 -2026 годы». Также поставленных в рамках УП-«5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» и ПП-№5199 от 28 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Узбекистан в 2022-2026 годах», и в других нормативно-правовых документах, касающихся данной деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением науки и технологий Республики Узбекистана VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время в ведущих научно-исследовательских центрах мира проводится ряд фундаментальных и клинических исследований, направленных на исследование и оценку фармакогенетических механизмов формирования НПВС ассоциированных гастропатий у больных РА (Chowdhury, 2021;). Назначаемые при РА в качестве базисной терапии НПВС зачастую приводят к развитию нежелательных побочных эффектов, довольно часто в виде поражения слизистой ЖКТ, являющихся основой формирования гастропатий. Все это сопровождается ухудшением общего состояния больных, резким снижением качества их жизни, повышением риска других тяжелых осложнений и даже является показателем летальности ((Hunt R., 2018; Bielsa-Fernández M.V., 2020; Bosch-Bayard, 2022). В свою очередь, это требует разработки новых подходов к ранней диагностике и совершенствованию прогностических критериев повышенного риска формирования гастропатий при применении НПВС (Bindu S., 2020; Chowdhury S. R., 2021). В этой связи сообщается, что очень важным и необходимым в понимании механизмов формирования НПВС ассоциированных гастропатий является определение вклада генетических факторов, участвующих в процессах метаболизма лекарственных средств.

В нашей республике проведены исследования по изучению факторов, способствующих развитию гастропатий у больных с РА, результаты которых

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

показывают связь между высокой частотой развития желудочно-кишечных осложнений и приемом НПВС (Даминова Л.Т. 2022; Джаббарова М.Б. 2023).

Между тем, существующие на сегодня результаты исследований, посвященные изучению факторов развития гастропатий при употреблении НПВС у больных с РА, не позволяют оценить вклад генетических маркеров в их формировании, что соответственно показывает наличие до конца не раскрытых сторон их патогенеза.

Непосредственно, все это требует проведения дополнительных исследований для лучшего и более глубокого на генетическом уровне понимания нарушений, способствующих поражению слизистой желудка при приеме НПВС у больных РА, для повышения эффективности проводимого лечения и качества жизни больных (Mukhitdinova S. M. , 2023).

Исходя из вышеизложенного, наличия до конца не раскрытых сторон в механизмах формирования НПВС ассоциированных гастропатий у больных РА, высокой частоты этого осложнения, ухудшения качества жизни больных, делают необходимым дальнейшее проведение исследований. Это способствует не только более глубокому пониманию патогенеза гастропатий, вызванных приемом НПВС, но и разработки наиболее эффективных мероприятий по предупреждению их развития.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии в рамках темы ПЗ-20170928603 «Изучение влияния экологических неблагоприятных условий Приаралье на здоровье человека, течение и распространение заболеваний, диагностику и разработку новых методов лечения (2018-2022)».

Цель исследования. Усовершенствование критериев ранней диагностики, прогноза развития и лечения НПВС ассоциированных гастропатий у больных ревматоидным артритом на основании клинических, инструментальных, лабораторных и генетических изменений.

Задачи исследования:

выделить наиболее значимые клинические и инструментальные признаки развития и тяжести течения НПВС ассоциированных гастропатий у больных с ревматоидным артритом;

определить лабораторные предикторы развития НПВС ассоциированных гастропатий у больных с ревматоидным артритом;

изучить особенности распределения полиморфных локусов генов ферментных генов метаболизма ксенобиотиков (CYP2C9*2 (430CT), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA), CYP2C19*17 (806CT) у больных с ревматоидным артритом и определить их вклад в формировании НПВС ассоциированных гастропатий при ревматоидном артрите;

с учетом результатов проведенного комплексного исследования усовершенствовать критерии ранней диагностики, прогноза развития и

лечения НПВС ассоциированных гастропатий у больных ревматоидным артритом.

Объектом исследования стали 98 больных с ревматоидным артритом, находившихся на диагностике и стационарном лечении в Хорезмском областном многопрофильном медицинском центре в период с 2018 по 2022 гг., из которых 42 были больные с НПВС ассоциированной гастропатией и 56 – без НПВС ассоциированной гастропатии. Была выделена контрольная группа, состоящая из 73 здоровых лиц (n=73).

Предмет исследования; материалы исследования больных и здоровых: венозная кровь для определения статуса основных показателей крови: общего анализа крови (гемоглобин, эритроциты, эритроцитарные индексы, лейкоциты и СОЭ); для определения биохимических показателей крови (общий белок, общий билирубин, ферменты АлТ и АсТ, мочевины, креатинин, фибриноген, АЦПП РФ, СРБ); для определения инфицированности *Helicobacter pylori* (ИФА) для детекции однонуклеотидных полиморфных генов системы цитохрома P450 цитохрома 450 (CYP2C9*2 (430СТ), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA) и CYP2C19*17 (806СТ)) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Методы обследования: для осуществления задач исследования были использованы клинические, инструментальные, лабораторные, молекулярно-генетические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на основе оценки клинических и инструментальных исследований у больных с ревматоидным артритом выделены наиболее значимые признаки развития и тяжелого течения гастропатий (боль в эпигастрии, тошнота и метеоризм, множественные эрозивные изменения в слизистой оболочке желудка) на фоне приема НПВС;

определены основные лабораторные предикторы развития НПВС ассоциированных гастропатий у больных с ревматоидным артритом такие как гиперхромная анемия, выраженное увеличение количества фибриногена, АЦПП, РФ и СРБ, а также наличие инфицированности *H. pylori*;

определены особенности распределения полиморфных локусов ферментных генов метаболизма ксенобиотиков (CYP2C9*2 (430СТ), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA), CYP2C19*17 (806СТ)) у больных с ревматоидным артритом в зависимости от наличия и отсутствия НПВС ассоциированных гастропатий; доказано участие однонуклеотидных ферментных генов CYP2C19*2 (681GA) и CYP2C19*17 (806СТ) в формировании НПВС ассоциированных гастропатий у больных с ревматоидным артритом;

усовершенствованы критерии ранней диагностики, прогноза развития и лечения НПВС ассоциированных гастропатий у больных ревматоидным артритом на основании результатов клинических, инструментальных, лабораторных, генетических исследований.

Практическая значимость данной работы заключается в следующем: в комплекс мероприятий по диагностике НПВС гастропатий у

больных ревматоидным артритом необходимо включать исследование на наличие инфицированности *H.pylori*; для ранней диагностики и прогноза развития НПВС гастропатий у больных ревматоидным артритом доказана целесообразность и необходимость проведения молекулярно-генетических анализов однонуклеотидных ферментных генов CYP2C19*2 (681GA) и CYP2C19*17 (806CT); выявление неблагоприятных аллельных и генотипических вариантов однонуклеотидных ферментных генов CYP2C19*2 (681GA) и CYP2C19*17 (806CT) среди больных РА позволяет предупредить развитие НПВС гастропатий.

Достоверность результатов исследований основана на теоретическом подходе и методах, использованных в работе, методологической корректности проведённого исследования, выборе достаточного количества материала, современности используемых методов, взаимодополняющих клинических, инструментальных, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических и статистических методах исследования, рациональной оценкой и сопоставлением полученных результатов с международными и отечественными исследованиями, одобрением выводов полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость заключается в том, что определены основные клинические, инструментальные и лабораторные признаки развития НПВС гастропатий у больных ревматоидным артритом; доказано участие однонуклеотидных ферментных генов CYP2C19*2 (681GA) и CYP2C19*17 (806CT) в повышении риска формирования гастропатий у больных. Практическая значимость данной работы заключается в том, что на основе комплексного исследования доказана значимость неблагоприятных аллельных и генотипических вариантов однонуклеотидных ферментных генов CYP2C19*2 (681GA) и CYP2C19*17 (806CT) в повышении шанса развития НПВС гастропатий у больных ревматоидным артритом, в свою очередь их определение позволит снизить случаи развития гастропатий и улучшить качество жизни больных с данной патологией.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра по приказу. №45 от 21.07.2023года и городской больницы г.Ургенча по приказу №38 от 03.07.23г.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: стало возможным проводить доклиническую диагностику и прогноз повышенного риска развития гастропатий среди больных ревматоидным артритом с носительством неблагоприятных полиморфных локусов гена изофермента из семейства цитохрома P450 - CYP2C19*17 (806СТ) на фоне приема НПВС. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: в результате внедрения нового молекулярно-генетического диагностического метода экономия затрачиваемых средств на лечение больных с ревматоидным артритом за счет предупреждения развития НПВС гастропатий в год составляет 133 760 000 сумов (затраты с применением нового способа составляют 66 880 000 сум, с применением старого способа - 200 640 000 сум). Заключение: использование предложенной методики лечения, позволяет снизить затраты бюджетных средств за счёт 1 пациента 880 000 сум и предупреждается утяжеление течения заболевания и общего состояния больных.

Оценка результатов молекулярно-генетических анализов у больных ревматоидным артритом доказала преимущество высокой эффективности нового способа ранней доклинической диагностики и прогнозирования по сравнению со стандартными методиками, показана высокая эффективность нового молекулярно-генетического способа доклинической диагностики и прогноза развития НПВС ассоциированных гастропатий у больных с ревматоидным артритом. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: в результате высокой эффективности предложенного нового способа в сравнении со старыми стандартными методами за счет сокращения пребывания пациентов в стационаре из-за доклинического предупреждения развития гастропатий у больных ревматоидным артритом на фоне применения НПВС экономия затрат на проводимое лечение составило в среднем 23%.

Заключение: в результате применения предложенного нового молекулярно-генетического способа доклинической диагностики и прогноза развития НПВС ассоциированных гастропатий у больных с ревматоидным артритом предупреждается утяжеление течения заболевания и общего состояния больных, что позволяет сэкономить бюджетные средства на 23% за счёт 1 пациента. Письма № 01/4676-1 и 01/4698-1 от 19.07.2023 Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии на тему «Клинические и молекулярно-генетические аспекты НПВС-ассоциированной гастропатии у больных ревматоидным артритом» и внедрение научных инноваций в другие учреждения здравоохранения. (Заключение № 14/221 от 30 марта 2024 года Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии).

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждались на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 21 научная работа, из которых 6 статьи опубликованы в рекомендованных ВАК - научных изданиях, в том числе 4 в республиканских и 2 в зарубежных научных журналах, которые рекомендованы для публикации основных научных результатов диссертации Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объём диссертации. Состав диссертации состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка использованной литературы. Объём диссертации составил 120 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во введении обоснована актуальность, значение, востребованность темы диссертации, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая

и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Проблема НПВС – гастропатии у больных с ревматоидным артритом: общие вопросы, этиопатогенетические механизмы, методы терапевтической коррекции»**, описанной в трех отдельных разделах, излагаются аналитические данные результатов работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению проблемы гастропатий, отдельно приводятся сведения о распространенности заболевания, этиологических факторах и патогенетических механизмах инициации НПВС – ассоциированных гастропатий с оценкой роли генетических факторов в развитии гастропатий. Более того, приводится также анализ методов лечения НПВС – ассоциированных гастропатий. Параллельно проведен анализ значимости существующих методов диагностики НПВС – гастропатий, эффективность профилактических мероприятий с выделением значимости до конца не уточненных генетических аспектов изучаемой проблемы.

Вторая глава диссертации **«Характеристика клинического материала и основных методов исследования»** посвящена описанию клинического материала и использованных методов исследования.

В объем настоящего исследования вошли 171 лицо, из которых 98 составили больные с суставной формой ревматоидного артрита, установленного на основании обновленных международных диагностических критериев ACR/EULAR (2016) и 73 – здоровые лица без аутоиммунных и желудочно-кишечных заболеваний в анамнезе. Возрастной диапазон всех обследованных лиц составил 18-73 года (медиана - $49,1 \pm 1,12$ лет). Набор клинического материала производился среди поступивших на диагностическое обследование и стационарное лечение в Хорезмский областной многопрофильный медицинский центр (ХОММЦ, г. Ургенч) больных с РА в период с 2018 по 2022 гг. Отбор клинического материала производился методом случайной выборки по мере обращения больных в медицинский центр, после их информирования и получения согласия больные включались в исследование.

С учетом поставленной цели исследования обследованный контингент разделен на следующие группы:

I группа (n=98) – общая группа больных с РА

II группа (n=56) – больные РА без НПВ ассоциированных гастропатий

III группа (n=42) – больные РА с НПВ ассоциированными гастропатиями

IV группа (n=73) – контрольная группа здоровых лиц.

Основными методами исследования служили клинические (анамнестические данные, жалобы, объективные данные), инструментальные (рентгенография, ЭГДФС, ЭКГ, УЗИ), лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови и мочи, наличие *Helicobacter pylori*),

молекулярно-биологические (детекция СYP2C9*2 (430СТ), СYP2C19*2 (681GA), СYP2C19*3 (636GA) и СYP2C19*17 (806СТ)) и статистические.

Инструментальные исследования проведены в ХОММЦ (г. Ургенч) и включали проведение рентгенографии суставов («Angel» Китай), ЭГДФС («ОНтриз» ОГР-ХК 20, Япония), ЭКГ («EDAN», Китай), УЗИ («SonoScare», Япония) внутренних органов.

Лабораторные исследования включали: определение показателей общего анализа крови (гемоглобин, г/л; эритроциты, $\times 10^{12}/л$; цветовой показатель; тромбоциты, $\times 10^9/л$; лейкоциты, $\times 10^9/л$; лейкоформула, % (гематологический полуавтоматический анализатор «Mindray BC 2300», Китай; реактивы фирмы «HUMAN», Германия) и СОЭ, мм/ч (аппарат Панченкова, Россия); биохимического анализа крови (общий белок, г/л; АЛТ, ЕД; АСТ, ЕД; креатинин, мкмоль/л; мочевины, мкмоль/л (биохимический автоматический анализатор «Rayto», Китай; реактивы фирмы «HUMAN», Германия); ревмофактора (РФ), «-»/«+»), С – реактивного белка, «-»/«+» (диагностикум «Human GmbH», Германия; реактивы фирмы «HUMAN», Германия) и мочи (биохимический автоматический анализатор «Rayto», Китай; реактивы фирмы «HUMAN», Германия); специфических антител к *Helicobacter pylori* по определению IgG, Ед/мл и IgM, Ед/мл (ИФА анализатор «HUMATEX RF 0091», Германия, реактивы фирмы «HUMAN», Германия).

Комплексный анализ генов СYP2C9*2 (430СТ), СYP2C19*2 (681GA), СYP2C19*3 (636GA), СYP2C19*17 (806СТ) включал этапы забора периферической крови в пробирки с EDTA, выделение на спектрофотометре NanoDrop 2000 (NanoDropTechnologies, США) при длине волны A260/280 нм на спектрофотометре NanoDrop 2000 (NanoDropTechnologies, США) при длине волны A260/280 нм геномной ДНК из лимфоцитов модификационным методом (комплект реагентов «АмплиПрайм РИБО-преп» («AmpliSens», Россия); «ИнтерЛабСервис», Россия) с измерением ее концентрации отношением A260/280 (1.7/1.8) (спектрофотометр NanoDrop 2000, США), стандартная ПЦР – детекция (термоциклер Applied Biosystems 2720, США; «Corbett Research» CG1-96, QUAGEN Германия; RotorGeneQ, QUAGEN Германия) с амплификацией (предварительная денатурация -94°C (5 мин), 34 циклов: 94°C (40 сек) - денатурация, 62°C (35 сек) - отжиг праймеров, 72°C (45 сек) - элонгация, и заключительный синтез 72°C (10 мин); электрофорез (1-2% агарозный гель) и анализ при помощи УФ-трансиллюминатора с встроенной камерой с визуализацией полученных результатов.

Статистический анализ результатов производился путем вычисления соответствия частот генотипов при равновесии Харди-Вайнберга ($p < 0.05$), показателей точного критерия (χ^2), достоверности (P), показателя риска развития (OR) и интервала доверительного (95% CI) с использованием пакета «OpenEpi 2009, Version 2.3».

В третьей главе диссертации **«Результаты клинико-инструментальных и лабораторных исследований у больных с ревматоидным артритом»** описаны результаты клинических,

инструментальных и лабораторных изменений у обследованных с РА пациентов.

Изучая субъективные данные у больных РА, выявлено наличие ряда неблагоприятных факторов, которые могли иметь вклад в развитие заболевания. Так, 77,6% (76) обследованных дали информацию о частой заболеваемости гриппом и ангиной до 4-5 случаев в год. Среди больных мужского пола (n=18) установлено наличие вредных привычек в виде курения табачных изделий (сигареты и насвай) в 15,3% (n=15) и частого приема алкогольных напитков в 7,1%(n=7) случаях. Однако, при расчете зарегистрированных случаев больных с вредными привычками только среди мужской категории (n=18) мы видим, что 83,4% злоупотребляли табачными изделиями и 38,9% - алкогольными напитками, что показывает возможную роль этих веществ в развитии РА.

Помимо вышеприведенных данных, обнаружено наличие отягощенного анамнеза, характеризовавшегося наличием случаев заболеваемости как ревматоидным артритом, так и другими ревматоидными заболеваниями среди родственников, общее число которых среди обследованного контингента 100% (n=98) составило 19,3% (n=19).

Наряду с этими данными, установлено наличие хронического тонзиллита у 38,8% (n=38) , хронического синусита у 17,3%(n=17), хронического пиелонефрита у 19,4%(n=19), паразитарных заболеваний у 11,2%(n=11) обследованных больных РА.

Клинические проявления гастропатий характеризовались болями в области эпигастрия после приема НПВС (42,9%(n=42), а также в ночное время и с утра. Кроме того, больных беспокоили чувство тяжести в желудке 38,8%(n=38), тошнота и метеоризм у 28,6% (n=28), а также снижение аппетита 18,4%(n=18) (таблица 1).

Таблица 1

Частота клинических проявлений НПВС ассоциированных гастропатий у больных РА

№	Клинический признак	Частота	
		абс	%
1	Боль в эпигастрии	42	42,9
2	Тяжесть в желудке	38	38,8
3	Тошнота	28	28,6
4	Метеоризм	28	28,6
5	Снижение аппетита	18	18,4

Наличие гастропатий подтверждалось и результатами инструментального обследования (ЭГДФС).

В частности, при эзофагогастродуоденоскопии в желудке визуализировалась розового цвета слизистая оболочка желудка без признаков воспалительных явлений, складки без деформаций, в основном в антральной части желудка выявлялись от единичных до множественных эрозий небольших размеров.

Важным этапом как в верификации диагноза ревматоидного артрита, так и оценке внутреннего состояния больных служило проведение лабораторных исследований. В частности, у всех больных РА (n=98) проведены изучение состояния основных показателей общего клинического анализа крови, биохимического анализа крови с определением наличия ревматоидного фактора (РФ), АЦПП и С – реактивного белка, а также исследования по выявлению инфицированности *Helicobacter pylori* с помощью определения к бактерии специфических антител (IgG и IgM).

Оценивая состояние основных показателей общего клинического анализа крови у больных РА в общей группе (n=98) по сравнению с их референсными значениями, обнаружено снижение концентрационного уровня гемоглобина в среднем до $92,2 \pm 0,31$ g/l. В то же время, среди больных РА, хотя и не резкое, но все же было выявлено снижение от референсных значений и среднего количества эритроцитов до $3,81 \pm 0,18 \times 10^9/l$ (табл. 2).

Таблица 2

Основные показатели ОАК у больных РА, (M±m)

Показатели	Референсный контроль	Больные с РА, n=98
Гемоглобин, g/l	120-160	$92,2 \pm 0,31^*$
Эритроциты, $\times 10^9/l$	3,9-5,0	$3,81 \pm 0,18$
MCV, fl	80-95	$78,1 \pm 2,12$
MCH, pg	27-31	$26,2 \pm 1,9$
MCHC, g/dl	32-36	$30,6 \pm 1,4$
RDW, %	11,5-14,5	$10,1 \pm 1,01$
Лейкоциты, $\times 10^9/l$	4-10	$12,7 \pm 0,31^*$
СОЭ, мм/ч	2-15	$18,7 \pm 0,71^*$

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

Изучая показатели эритроцитарных индексов по отношению к референсным значениям аналогичных обнаружены легкое снижение медианы среднего эритроцитарного объема (MCV) до $78,1 \pm 2,12$ fl, среднего корпускулярного гемоглобина в эритроците (MCH) до $28,63$ pg; средней концентрации корпускулярного гемоглобина в эритроците до $30,6 \pm 1,4$ g/dl, а также и показателю ширины распределения эритроцитов по объему (RDW) до $10,1 \pm 1,01\%$.

Помимо оценки средних значений гемоглобина, эритроцитов и эритроцитарных индексов не менее важным было и определение уровня лейкоцитов и СОЭ, т.е. показателей, характеризующих уровень активности РА.

Среднее количество лейкоцитов по сравнению с нормой оказалось заметно повышенным и достигало $12,7 \pm 0,31 \times 10^9/l$. В то же время показатель СОЭ также был повышен, медиана которого доходила до $18,7 \pm 0,71$ мм/ч.

Таким образом, оценивая статус показателей ОКАК в общей группе больных РА установлено наличие гипохромной анемии легкой степени, умеренный лейкоцитоз и повышение СОЭ. Все это свидетельствует о наличии у больных активного воспалительного процесса негативно отражающегося и на состоянии красных клеток крови.

Особый интерес представил анализ состояния показателей КОАК в зависимости от отсутствия и наличия у больных РА НПВС гастропатий. Результаты показали наличие изменений в КОАК в обеих исследованных группах, однако более выраженные сдвиги регистрировались у больных РА с НПВС гастропатиями.

Так, среди больных РА без НПВС гастропатий ($n=56$) средние значения гемоглобина и эритроцитов составили $96,4 \pm 0,22$ г/л и $3,92 \pm 0,16 \times 10^9/l$, а MCV, MCH, MCHC и RDW оказались равными $81,3 \pm 1,18$ ф/л; $26,8 \pm 1,7$ пг; $31,4 \pm 1,6$ г/дл и $10,9 \pm 1,1\%$ соответственно. При этом, уровень лейкоцитов и СОЭ достигали $11,6 \pm 0,28 \times 10^9/l$ и $17,2 \pm 0,42$ мм/ч.

В группе же больных РА с НПВС гастропатиями ($n=42$) медиана гемоглобина и эритроцитов снижалась до $87,3 \pm 0,23$ г/л и $3,78 \pm 0,21 \times 10^9/l$. В закономерности с этими изменениями со стороны эритроцитарных индексов сдвиги были также наиболее выраженными (MCV – $77,3 \pm 1,8$ ф/л; MCH – $25,3 \pm 1,5$ пг; MCHC – $29,3 \pm 1,1$ г/дл и RDW – $9,3 \pm 0,23$ %). Более того, в этой группе больных были зарегистрированы максимальное повышение лейкоцитов и СОЭ, медиана которых достигала $14,4 \pm 0,26 \times 10^9/l$ и $21,2 \pm 0,64$ мм/ч.

Таким образом, более выраженная тенденция к снижению концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, а также средних значений эритроцитарных индексов среди больных с НПВС гастропатиями свидетельствует о большем усугублении процессов эритроидного кроветворения при развитии гастропатий. Вместе с тем, более высокие цифры со стороны лейкоцитов и СОЭ при РА с НПВС гастропатиями возможно является в какой-то степени ответной реакцией на развитие патологических изменений в слизистой желудка.

Оценивая характер статуса биохимических показателей крови в общей группе больных РА ($n=98$) определены уровни общего белка ($72,6 \pm 0,9$ г/л), билирубина ($11,7 \pm 0,5$ ммол/л), ферментов АлТ ($30,6 \pm 2,9$ ЕД) и АсТ ($18,0 \pm 1,7$ ЕД), мочевины ($10,1 \pm 1,9$ ммол/л) и креатинина ($87,8 \pm 2,2$ ммол/л) не отклонявшиеся от нормальных значений.

Однако, лабораторным подтверждением наличия ревматоидного артрита послужили повышенные уровни фибриногена ($4,8 \pm 0,03$ g/l), РФ ($21,1 \pm 0,15$ ME) и «С» реактивного белка ($47,3 \pm 1,6$ mg/l) и АЦПП ($129,27 \pm 150,06$).

Сравнительный анализ результатов биохимического анализа крови между группами больных РА без и с НПВС гастропатиями, также показал отсутствие отклонений от нормативных значений в содержании общего белка ($71,2 \pm 0,61$ g/l и $74,3 \pm 1,1$ g/l), билирубина ($14,5 \pm 0,8$ mmol/l и $10,2 \pm 0,2$ mmol/l), ферментов АлТ ($28,5 \pm 1,7$ ED и $32,3 \pm 1,4$ ED) и АсТ ($16,2 \pm 1,2$ ED и $20,3 \pm 1,1$ ED), мочевины ($9,1 \pm 1,7$ mmol/l и $12,3 \pm 1,8$ mmol/l) и креатинина ($87,4 \pm 1,8$ mmol/l и $88,9 \pm 1,6$ mmol/l) (рис. 1).

В то же время, основные показатели воспалительного процесса такие как фибриноген ($4,3 \pm 0,06$ g/l и $5,1 \pm 0,2$ g/l), РФ ($18,4 \pm 0,12$ ME и $24,3 \pm 0,17$ ME) и «С» реактивный белок ($42,3 \pm 1,4$ mg/l и $49,8 \pm 1,8$ mg/l) имели повышенные значения. Однако, из приведенных результатов очевидно, что содержание этих показателей имели отличия между обследованными группами, выразившиеся большим повышением их количества среди больных РА с НПВС гастропатиями (рис. 1).

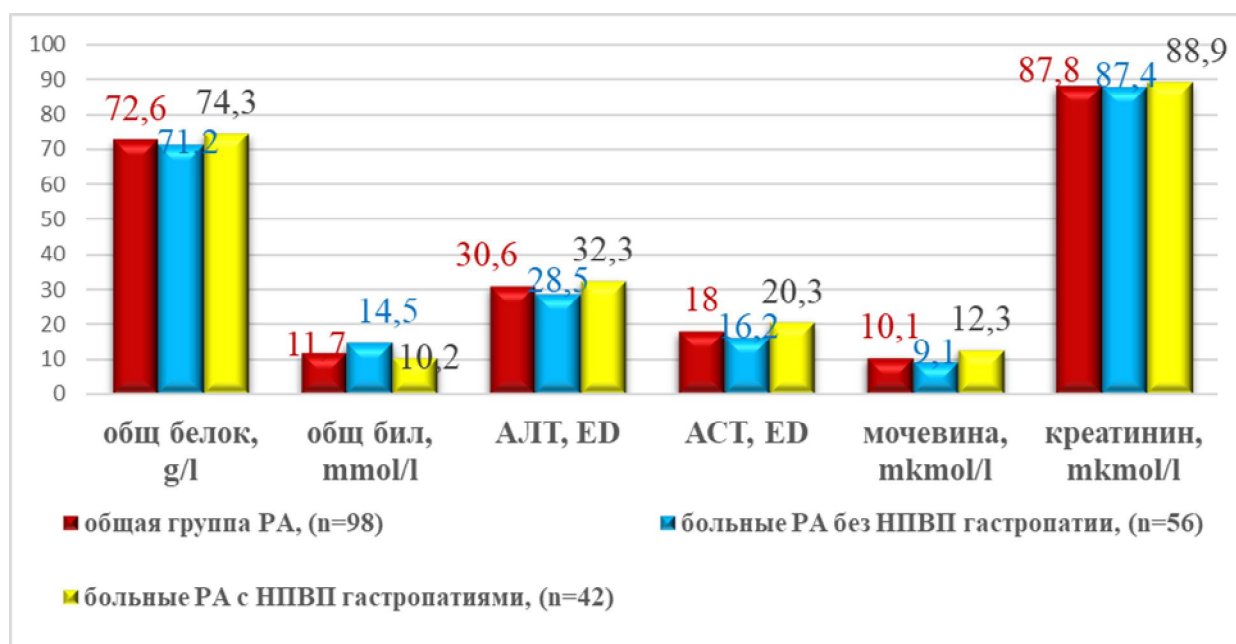


Рисунок 1. Сравнительные результаты основных показателей биохимического анализа крови у больных РА.

Рисунок 1.А Основные показатели АЦПП у больных РА с и без НПВС гастропатий, (M±m)

АЦПП	Группа без гастропатии n=56	Группа с гастропатией n=42
	71,17±42,14	129,27±150,06

Таким образом, результаты исследования статуса биохимических показателей крови во всех группах больных РА характеризовались отсутствием сдвигов в содержании общего белка, общего билирубина, ферментов (АлТ и АсТ), мочевины и креатинина). Однако, со стороны показателей воспалительного процесса (фибриногена, РФ и «С» реактивного белка) были выявлено их заметное повышение по сравнению с нормальными их значениями, при том, что наибольшую выраженность они имели среди больных РА с НПВС гастропатиями.

Существуют мнения, что в повышении риска развития НПВС гастропатий у больных РА определенный вклад может иметь и инфицированность *H.pylori*.

С учетом этих фактов, нами проведены исследования по выявлению среди больных РА, случаев инфицированности *H.pylori* с оценкой корреляционных связей между наличием *H.pylori* и развитием НПВС гастропатий у больных РА.

В общей группе больных с РА исследования по определению антител к *H.pylori* показали результаты наличия позитивного и негативного ответа к этой инфекции у 25,5% (n=25) и 74,5% (n=73) обследованных соответственно.

Среди выявленных (25,5%/25) случаев инфицированности ранний показатель инфицированности в виде IgM определялся всего лишь в 3,1% (n=3) случаях, тогда как у большего процента больных (22,4%/22) обнаруживался стойкий индикатор наличия инфицированности к *H.pylori* в виде IgG (рис. 2).

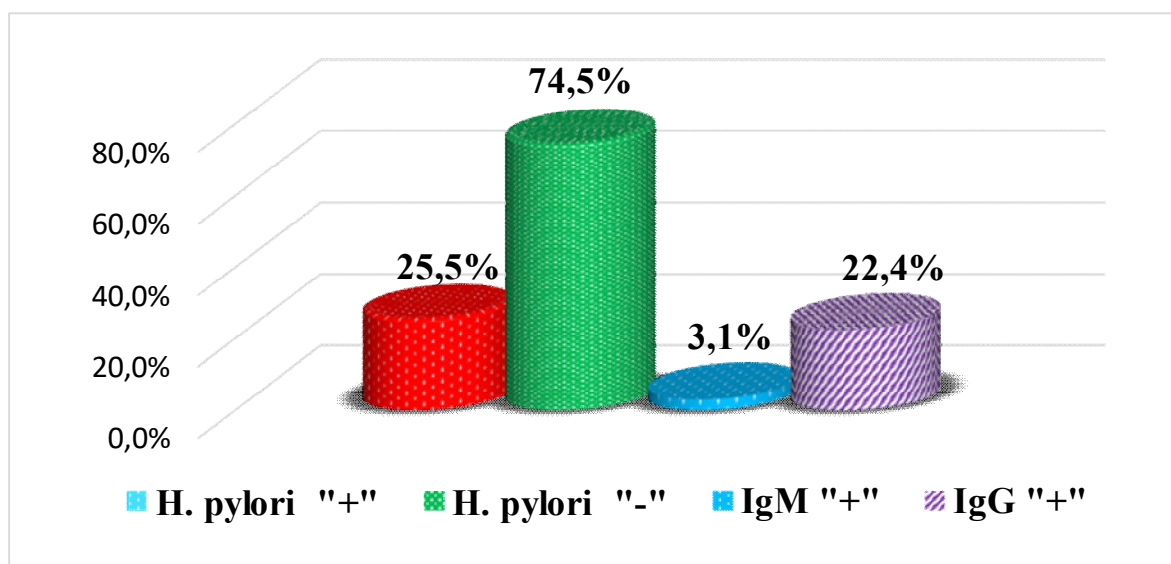


Рисунок 2. Результаты инфицированности *H.pylori* среди общей группы больных РА (n=98).

Меньший процент выявления антител к *H.pylori* в виде IgM объясняется тем, что этот вид обнаруживается лишь в раннем периоде заражения, и, закономерно с этим, клиническая симптоматика заболевания будучи слабо выраженной обычно не беспокоит больного. Однако, антитела класса IgG, напротив, появляются несколько позже примерно через 3 недели от момента заражения и сохраняются в крови очень длительно (до полутора лет), соответственно, приводя к довольно яркой клинической картине заболевания.

Между тем, анализируя полученные результаты в группах больных РА в зависимости от наличия и отсутствия НПВС гастропатий установлены весьма интересные данные, характеризовавшиеся тем, что число инфицированных *H.pylori* случаев среди больных с НПВС гастропатиями ($n=42/100\%$) составили 42,9% ($n=18$). Тогда как в группе больных РА без НПВС гастропатий этот показатель был положительным всего лишь у 12,5% ($n=7$) исследованных.

Более того, статистический анализ по выявлению корреляционной связи между инфицированностью *H.pylori* и развитием НПВС гастропатий показал её наличие ($r=0.67$).

Наряду с этим, важно подчеркнуть, что среди инфицированных *H.pylori* больных РА с НПВС гастропатиями клиническая симптоматика гастропатии была более выраженной, при этом наличие *H.pylori* ассоциировалось с острыми болями в эпигастральной области ($r=0.71$), стойкой тошнотой ($r=0.55$) и метеоризмом ($r=0.62$). Помимо этого, если эндоскопическая картина слизистой желудка у неинфицированных *H.pylori* больных РА с НПВС гастропатиями характеризовалась наличием единичных эрозивных изменений, то у инфицированных *H.pylori* больных РА с НПВС гастропатиями в слизистой желудка чаще обнаруживались множественные эрозивные изменения.

Таким образом, проведенные комплексные клинко-инструментальные и лабораторные исследования у больных РА показали наличие характерной клинической картины как для основного заболевания, так и для НПВС гастропатий. Вместе с этим, сравнивая результаты исследований между группами больных РА без и с НПВС гастропатиями были выявлены наиболее выраженные изменения при наличии гастропатий как со стороны клинко-эндоскопической картины, так и лабораторных показателей.

В четвертой главе диссертации **«Анализ участия ферментных генов метаболизма ксенобиотиков (CYP2C9*2 (430CT), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA), CYP2C19*17 (806CT) в развитии НПВС ассоциированных гастропатий при ревматоидном артрите)»** приведены результаты анализа распределения генов CYP2C9*2 (430CT), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA), CYP2C19*17 (806CT) у обследованных больных и здоровых.

При оценке в исследованных группах распределения генотипических вариантов генов CYP2C9*2 (430CT), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA), CYP2C19*17 (806CT) установлено соответствие наблюдаемых частот к их ожидаемым долям при РХВ ($p>0.05$).

Изучая динамику распределения полиморфных локусов функционально ослабленного варианта ферментного гена из системы цитохром P450 CYP2C9*2 (430T) в группах больных и здоровых нами выявлены их доли (табл. 3).

Таблица 3

Распределение полиморфных локусов ферментного гена CYP2C9*2 (C430T) в исследованных когортах больных и здоровых

№	Обследованные группы	Доля аллелей				Доля генотипов					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Общая группа больных, n=76	137	90.1	15	9.9	61	80.3	15	19.7	-	-
a	больных РА без НПВС гастропатий, n=39	70	89.7	8	10.3	31	79.5	8	20.5	-	-
в	Группа больных РА с НПВС гастропатиями, n=37	67	90.5	7	9.5	30	81.1	7	18.9	-	-
II	Контрольная группа, n=73	137	93.8	9	6.2	64	87.7	9	12.3	-	-

В общей группе больных по сравнению со здоровой группой различия в носительстве аллелей и генотипов ферментного гена CYP2C9*2 (C430T) не отличались своей достоверностью. К примеру, хотя частоты ослабленного аллеля Т и гетерозиготного генотипа С/Т в общей группе больных с РА и повышались в 1.7 раз (9.9% против 6.2%; $\chi^2=1.4$; P=0.3; OR=1.7; 95%CI: 0.17-3.91) и 1.7 раз (19.7% против 13.3%; $\chi^2=1.5$; P=0.3; OR=1.7; 95%CI: 0.72-4.26) степень различия не достигала статистической достоверности по отношению к группе здоровых. Более того, отсутствие значимого различия наблюдалось и носительстве основного С/С генотипа (80.3% против 87.7%; $\chi^2=1.5$; P=0.3; OR=0.6; 95%CI: 0.23-1.39).

В группе больных РА без НПВС ассоциированных гастропатий по сравнению со здоровыми наблюдалось повышение частот ослабленного Т аллеля и гетерозиготы С/Т в 1.7 раз (10.3% против 6.2%; $\chi^2=1.2$; P=0.3; OR=1.7; 95%CI: 0.65-4.66) и 1.8 раз (20.5% против 12.3%; $\chi^2=1.3$; P=0.3; OR=1.8; 95%CI: 0.65-5.16) соответственно, то доля основного генотипа С/С реди больных снижалась менее чем в единицу (79.5% против 87.7%; $\chi^2=1.3$; P=0.3; OR=0.5; 95%CI: 0.19-1.53) не достигая значимого уровня.

В группе больных РА с НПВС ассоциированными гастропатиями по сравнению со здоровыми различия между частотами аллелей и генотипов также характеризовались отсутствием статистической достоверности. А именно, частоты ослабленного Т аллель и гетерозигота С/Т по сравнению со здоровыми хотя и повышались в 1.6 раза (9.5% против 6.2%; $\chi^2=0.8$; P=0.4;

OR=1.6; 95%CI: 0.57 – 4.42) и 1.7 раз (18.8% против 12.3%; $\chi^2=0.9$; P=0.4; OR=1.7; 95%CI: 0.57 – 4.84) все же они не достигали значимых значений. Подобная динамика регистрировалась в различии между основным С/С генотипом (81.1% против 87.7%; $\chi^2=0.9$; P=0.4; OR=0.6; 95%CI: 0.21-1.76).

Таким образом, полученные результаты являются доказательством отсутствия самостоятельной роли ферментного гена CYP2C9*2 (C430T) в повышенном риске развития НПВС – гастропатии у больных с РА.

Частотный анализ встречаемости аллелей и генотипов однонуклеотидного полиморфного ферментного гена CYP2C19*2 (681GA) среди исследованного контингента представлен в таблице 4.

Таблица 4

Распределение полиморфных локусов однонуклеотидного полиморфного ферментного гена CYP2C19*2 (681GA) в группах больных и здоровых

№	Обследованные группы	Доля аллелей				Доля генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Общая группа больных, n=76	124	81.6	28	18.4	51	67.1	22	28.9	3	4.0
a	Из этой группы больных РА без НПВС гастропатий, n=39	67	85.9	11	14.1	29	74.4	9	23.1	1	2.5
в	Из этой группы больных РА с НПВС гастропатиями, n=37	57	77.0	17	23.0	22	59.5	13	35.1	2	5.4
II	Контрольная группа, n=73	127	87.0	19	13.0	55	75.3	17	23.3	1	1.4

Различия между частотами неблагоприятных аллеля (A) и генотипов (G/A, A/A) однонуклеотидного ферментного гена CYP2C19*2 (681GA) по сравнению со здоровыми в общей группе больных хотя и были заметными, но, несмотря на более частую их встречаемость среди больных в 1.5 (18.4% против 13.0%; $\chi^2=1.6$; P=0.3; OR=1.5; 95%CI: 0.8-2.83), 1.3 (28.9% против 23.3%; $\chi^2=0.6$; P=0.5; OR=1.3; 95%CI: 0.64-2.8) и 3.0 раза (3.9% против 1.4%; $\chi^2=0.9$; P=0.4; OR=3.0; 95%CI: 0.33-26.3) все же они носили статистически не достоверный характер.

Помимо всего этого, различия между частотами неблагоприятных аллеля (A) и генотипов (G/A, A/A) однонуклеотидного ферментного гена CYP2C19*2 (681GA) по сравнению со здоровыми в группе больных РА без НПВС ассоциированных гастропатий в связи с их близкими значениями практически не достигали статистически значимого уровня:

- аллель A – 14.1% против 13.0%; $\chi^2=0.1$; P=0.9; OR=1.1; 95%CI: 0.49-2.44);

- генотип G/A – 23.1% против 23.3%; $\chi^2<3.84$; P=0.99; OR=1.0; 95%CI: 0.39-2.48);

- генотип А/А – 2.6% против 1.4%; $\chi^2=0.2$; P=0.7; OR=1.9; 95%CI: 0.12-29.8) все же они носили статистически не достоверный характер.

Сравнивая различия в носительстве аллелей и генотипов однонуклеотидного ферментного гена CYP2C19*2 (681GA) в группах больных РА с НПВС ассоциированными гастропатиями и здоровых зарегистрирована выраженная тенденция к повышению риска формирования НПВС ассоциированных гастропатий среди носителей мутантного аллеля А в 2.0 раза (23.0% против 13.0%; $\chi^2=3.6$; P=0.1; OR=2.0; 95%CI: 0.97-4.08).

В то же время как доли носительства гетерозиготным G/A и мутантным А/А генотипами у больных РА с НПВС ассоциированными гастропатиями заметно увеличивались в 1.8 (35.1% против 23.3%; $\chi^2=1.7$; P=0.2; OR=1.8; 95%CI: 0.75-4.22) и 4.1 раза (5.4% против 1.4%; $\chi^2=1.5$; P=0.3; OR=4.1; 95%CI: 0.43-39.35) различия по сравнению со здоровыми не доходили до статистически значимых значений

Таким образом, проведенные исследования по изучению характера распределения полиморфных локусов однонуклеотидного ферментного гена CYP2C19*2 (681GA) среди обследованных групп больных и здоровых позволили установить наличие выраженной тенденции к повышенному риску формирования НПВС ассоциированных гастропатий среди носителей мутантного аллеля А в 2.0 раза ($\chi^2=3.6$; P=0.1) по сравнению с носителями основного G аллеля.

Среди обследованного здорового контингента больных и здоровых определены частоты аллелей и генотипов однонуклеотидного гена CYP2C19*3 (G636A) (табл. 5).

Таблица 5

Распределение аллелей и генотипов в гене CYP2C19*17 (806СТ) в группах пациентов и здоровых

№	Обследованные группы	Доля аллелей				Доля генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Общая группа больных, n=76	143	94.1	9	5.9	67	88.2	9	11.8	-	-
a	Из этой группы больных РА без НПВС гастропатий, n=39	73	93.6	5	6.4	34	87.2	5	12.8	-	-
в	Из этой группы больных РА с НПВС гастропатиями, n=37	70	94.6	4	5.4	33	89.2	4	10.8	-	-
II	Контрольная группа, n=73	137	93.8	9	6.2	64	87.7	9	12.3	-	-

Результатом мало выраженных различий в носительстве аллельными и генотипическими вариантами однонуклеотидного гена CYP2C19*3 (G636A) между общей группой больных и здоровых, конечно же явилось и отсутствие их статистической достоверности:

- аллель А – 5.9% против 6.2%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.37-2.49;

- генотип G/G – 88.2% против 87.7%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.39-2.8;

- генотип G/A – 11.8% против 12.3%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.36-2.56.

Отсутствие статистически достоверных различий в частотах аллелей и генотипов однонуклеотидного гена CYP2C19*3 (G636A) наблюдалось и в группе больных РА без НПВС ассоциированных гастропатий по сравнению со здоровыми (аллель А – 6.4% против 6.2%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.34-3.23; генотип G/G – 87.2% против 87.7%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.3-3.08; генотип G/A – 12.8% против 12.3%; $\chi^2 < 3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.32-3.37.

Не отличались достоверной значимостью и различий в частотах аллелей и генотипов однонуклеотидного гена CYP2C19*3 (G636A) в группе больных РА с НПВС ассоциированных гастропатий по сравнению со здоровыми, в которой частота аллеля А оказалась ниже чем в единицу (5.4% против 6.2%; $\chi^2 = 0.1$; P=0.9; OR=0.9; 95%CI: 0.26-2.92; частота генотипа G/G была выше в 1.2 раза (89.2% против 87.7%; $\chi^2 = 0.1$; P=0.9; OR=1.2; 95%CI: 0.33-4.05, а частота генотипа G/A также как и аллеля А была ниже менее чем в единицу (10.8% против 12.3%; $\chi^2 = 0.1$; P=0.9; OR=0.9; 95%CI: 0.25-3.01.

Таким образом, изучая особенности распределения полиморфных локусов однонуклеотидного гена CYP2C19*3 (G636A) ни в общей группе больных РА, ни в группах больных РА без и с НПВС ассоциированными гастропатиями как по сравнению со здоровыми, так и между собой статистически значимых различий между носительством аллелей и генотипов не обнаружено. Следовательно, ослабленный однонуклеотидный ген CYP2C19*3 (G636A), являющийся изоферментом из семейства цитохрома P450, принимающих участие в метаболизме лекарств не принимает участие в механизмах, повышающих риск развития гастропатий при приеме НПВС у больных РА.

Не менее важным и интересным представилось изучение характера распределения аллельных и генотипических вариантов ферментного гена CYP2C19*17 (806CT) среди общей группы больных с РА, включавшей пациентов с наличием и отсутствием НПВС ассоциированных гастропатий (табл. 6).

Таблица 6

Распределение аллелей и генотипов в гене CYP2C19*17 (806CT) в группах пациентов и здоровых лиц

№	Обследованные группы	Доля аллелей				Доля генотипов					
		С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Общая группа больных, n=76	133	87.5	19	12.5	60	78.9	13	17.1	3	4.0
a	Из этой группы больных РА без НПВС гастропатий, n=39	72	92.3	6	7.7	34	87.2	4	10.3	1	2.5
в	Из этой группы больных РА с НПВС гастропатиями, n=37	61	82.4	13	17.6	26	70.3	9	24.3	2	5.4
II	Контрольная группа, n=73	135	92.5	11	7.5	63	86.3	9	12.3	1	1.4

Анализируя различия в носительстве аллелей и генотипов по исследованному полиморфизму гена CYP2C19*17 (806СТ) в общей группе больных по сравнению со здоровыми, было выявлено наличие увеличения частоты минорного неблагоприятного аллеля Т среди больных в 1.8 раз (12.5% против 7.5%; $\chi^2=2.0$; P=0.2; OR=1.8; 95%CI: 0.81-3.8) не достигая статистически значимого характера. Помимо этого, различия в частотах всех трех генотипов также не отличались своей статистической достоверностью. Так, по сравнению с контролем доля основного генотипа С/С среди больных оказалась незначимо ниже менее чем в один раз (78.9% против 86.3%; $\chi^2=1.40$; P=0.2; OR=0.6; 95%CI: 0.25-1.41), тогда как несмотря на то, что частоты гетерозиготного С/Т (17.1% против 12.3%; $\chi^2<3.84$; P=0.5; OR=1.5; 95%CI: 0.59-3.66) и минорного гомозиготного Т/Т (3.9% против 1.4%; $\chi^2<3.84$; P=0.4; OR=3.0; 95%CI: 0.3-26.31) генотипов оказались выше в 1.5 и 3.0 раза среди больных, все же различия не достигали статистически значимого уровня.

В ходе анализа среди больных РА без НПВС гастропатий обнаружено статистически незначимое повышение частоты минорного Т аллеля в 1 раз (7.7% против 7.5%; $\chi^2<3.84$; P=0.97; OR=1.0; 95%CI: 0.36-2.88). Одновременно с этим, со стороны частот генотипов среди обследованной группы по сравнению с контролем обнаружено повышение генотипа С/С в 1.1 раза (87.2% против 86.3%; $\chi^2<3.84$; P=0.9; OR=1.17; 95%CI: 0.34-3.41), снижение доли генотипа С/Т менее чем в один раз (10.3% против 12.3%; $\chi^2=0.1$; P=0.8; OR=0.8; 95%CI: 0.23-2.83) и увеличение доли минорного гомозиготного генотипа Т/Т в 1.9 раз (2.6% против 1.4%; $\chi^2=0.2$; P=0.7; OR=1.9; 95%CI: 0.12-29.8). Между тем, установленные различия не имели статистически достоверной значимости.

Подобный анализ в группе больных РА с НПВС ассоциированными гастропатиями по сравнению со здоровыми показал наличие статистически достоверного увеличения частоты минорного Т аллеля в 2.6 раза (17.6% против 7.5%; $\chi^2=5.1$; P=0.025; OR=2.6; 95%CI: 1.13 - 6.03).

Вместе с тем, доля носительства основного гепатита С/С в группе больных снижалась менее чем в один раз (70.3% против 86.3%; $\chi^2=4.1$; $P=0.05$; $OR=0.4$; 95%CI: 0.15-0.97). В то же время доли гетерозиготного С/Т и минорного Т/Т генотипов среди больных увеличивались в 2.3 (24.3% против 12.3%; $\chi^2=2.6$; $P=0.2$; $OR=2.3$; 95%CI: 0.83-6.27) и 1.9 (5.4% против 1.4%; $\chi^2=1.5$; $P=0.3$; $OR=1.9$; 95%CI: 0.12-29.8) раз не достигая статистически достоверных различий по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, проведенное исследование по изучению особенностей распределения в частоте встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму гена CYP2C19*17 (806СТ) в общей группе больных РА по сравнению с группой здоровых, позволил выявить, что минорный аллельный вариант Т и вариант генотипа Т/Т встречаются с относительно высокой частотой, превышающей их значения в группе здоровых лиц. Между тем, анализируя их частоты в группах больных РА без и с НПВС ассоциированных гастропатий, среди больных с гастропатиями доля носительства аллеля Т и генотипа Т/Т по сравнению с контрольной группой была выше в 2.6 ($\chi^2=5.1$; $P=0.025$) и 1.9 ($\chi^2=1.5$; $P=0.3$) раз. Тогда как в группе с гастропатиями по сравнению с группой больных РА без НПВС ассоциированных гастропатий наблюдалась выраженная тенденция к повышению частот аллеля Т в 2.6 ($\chi^2=3.4$; $P=0.1$) и генотипа Т/Т в 2.9 ($\chi^2=3.4$; $P=0.1$) раза.

Полученные результаты свидетельствуют о повышении вероятного риска развития НПВС ассоциированных гастропатий среди носителей аллеля Т и генотипа Т/Т полиморфизма гена CYP2C19*17 (806СТ), что позволяет их определять в качестве генетических предикторов этого осложнения.

Таким образом, на основе результатов проведенного комплексного исследования нами усовершенствованы мероприятия по ранней диагностике, прогнозу развития и лечению НПВС ассоциированных гастропатий у больных РА (рис. 3).

Вместе с тем, важно подчеркнуть, что полученные результаты комплексного исследования позволяют выявить среди больных РА лиц с высоким шансом формирования гастропатий на фоне приема НПВС еще на доклинической стадии их развития, что несомненно важно для практического здравоохранения.

БОЛЬНОЙ РА

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ:

1. Клинико-инструментальное обследование
2. Лабораторное обследование (ОАК, БАК, определения к *Helicobacter pylori* специфических антител (IgG и IgM).
3. Молекулярно-генетическое обследование (CYP2C19*2 (681GA) и CYP2C19*17 (806СТ))

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОЗА РИСКА РАЗВИТИЯ НПВС ГАСТРОПАТИЙ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

НИЗКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ НПВС ГАСТРОПАТИЙ:

1. Отсутствие инфицированности *H. pylori* и носительства неблагоприятных аллелей и генотипов генов CYP2C19*2 (681GA) и CYP2C19*17 (806СТ);
2. Эторикоксиб 60 мг /сут;
3. Пантапразол 40 мг /сут.

ВЫСОКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ НПВС ГАСТРОПАТИЙ:

1. Наличие инфицированности *H. pylori* и носительства неблагоприятных локусов генов CYP2C19*2 (681GA) и CYP2C19*17 (806СТ);
2. Доклинический прием амоксициллин 1000 мг /сут; кларитромицин 500 мг 2раза /сут и пантапразол 40 мг/сут, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза /сутки в дозе в течение всего периода лечения;
3. Эторикоксиб 60 мг /сут;
4. Пантапразол 40 мг /сут.

Рис. 3. Усовершенствованные критерии ранней диагностики, прогноза развития и лечения НПВС ассоциированных гастропатий у больных РА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «**Клинические и молекулярно-генетические аспекты НПВС-ассоциированной гастропатии у больных ревматоидным артритом**» сделаны следующие выводы:

1. Анализ результатов клинико-инструментальных исследований у больных ревматоидным артритом позволил выделить наиболее значимые признаки развития и тяжелого течения НПВС гастропатий (острая боль в эпигастрии, тошнота и метеоризм, множественные эрозивные изменения в слизистой оболочке желудка); Основными лабораторными предикторами развития НПВС ассоциированных гастропатий у больных ревматоидным артритом являются выраженные сдвиги со стороны кроветворения (гиперхромная анемия) и маркеров воспаления (гиперфибриногенемия, высокое содержание РФ и СРБ), а также инфицированность *H. pylori*;

2. Генетическими предикторами, повышающими риск развития НПВС гастропатий у больных ревматоидным артритом, являются неблагоприятные варианты аллеля T, генотипов C/T и T/T и ферментного гена CYP2C19*17 (806СТ) из семейства цитохрома P450; более чем в два раза является

ослабленный аллельный вариант А однонуклеотидного ферментного гена CYP2C19*2 (681GA).

3. Установлено отсутствие участия в формировании НПВС ассоциированных гастропатий при ревматоидном артрите в отношении полиморфных локусов ферментных генов CYP2C9*2 (C430T) и CYP2C19*3 (G636A) ($P>0.05$);

4. С учетом результатов комплексных клинико-инструментального, лабораторного и генетических анализов усовершенствованы критерии ранней диагностики, прогноза развития и лечения НПВС ассоциированных гастропатий у больных ревматоидным артритом.

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY GIVING SCIENTIFIC DEGREES AT
URGENCH BRANCH PhD.04 /30.09.2020.Tib.123.01 NUMBER
SCIENTIFIC COUNCIL
URGENCH BRANCH OF TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

KHAMIDOVA GULNOZ SAYFIDDINOVNA

**CLINICAL AND MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF NSAID-
ASSOCIATED GASTROPATHY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID
ARTHRITIS**

14.00.05 – internal diseases

**DOCTOR OF PHILOSOPHY IN PHYSICAL SCIENCES (PhD)
DISSERTATION ABSTRACT**

URGENCH-2024

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number № B2022.2.PhD/Tib2680. The doctoral dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Academic Council (www.urgfiltma.uz) and on the information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific adviser

**Shodikulova Gulandom Zikriyoevna
Doctor of Medical Sciences, Professor**

Official opponents:

Jabbarov Azimbay Atakhanovich doctor of medical sciences, associate professor
Aliahunova Mavjuda Yusupahunovna
doctor of medical sciences, associate professor

Leading organization

Buhara medical sciences,

The defense of the dissertation will take place “ _____ ” _____ 2024 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council at the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy.

Address: 2201100, Khorezm region, Urgench, Al-Khorazmiy street, building 28. Tel./fax: (+99862)224-84-84, e-mail: (www.urgfiltma.uz)

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). Address: 2201100, Khorezm region, Urgench, Al-Khorazmi street, building 28. Tel./fax: (+99862)224-84-84

The abstract of the dissertation was distributed in 2024 on " _____ " _____.
(Register protocol numbered _____ in 2024 “ _____ ” _____)

R.Y. Ruzibaev
Chairman of the Scientific Council, awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

Z.F. Djumaniyazova
Scientific Secretary of the Scientific Council, awarding scientific degrees, Candidate of Medical Sciences, docent

R.B. Abdullaev
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council, awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation (PhD))

Relevance and relevance of the dissertation topic. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the main medications prescribed for rheumatoid arthritis (RA). “..... meanwhile, the use of NSAIDs is fraught with the development of a number of side effects, which largely depends on the influence of pharmacogenetic factors that contribute to the occurrence of various complications during NSAID treatment, further aggravating the general condition of patients, further reducing their quality of life...”. Meanwhile, the use of NSAIDs is associated with serious side effects, mainly in the gastrointestinal tract, which, according to foreign researchers, are the cause of 103,000 hospitalizations and 16,500 deaths per year. Complex disorders resulting from the influence of various external and internal agents trigger the development of NSAID-associated gastropathy in patients with RA. At the same time, to develop early methods of preclinical diagnosis and predict the formation of gastropathy in patients with RA while taking NSAIDs, additional research is required to study the contribution of genetic markers responsible for the metabolism of drugs in the body. A number of scientific studies are being conducted around the world aimed at studying the genetic mechanisms of the formation of NSAID-associated gastropathy. Of particular importance are studies assessing clinical and instrumental manifestations and laboratory status of NSAID-associated gastropathy in RA;

features of the distribution of polymorphic loci of drug metabolism enzyme genes CYP2C9*2 (430CT), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA) and CYP2C19*17 (806CT) in RA patients with NSAID-associated gastropathy; study of the influence of genetic markers of cytochrome 450 enzyme genes (CYP2C9*2 (430CT), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA) and CYP2C19*17 (806CT)) to increase the risk of developing NSAID-associated gastropathy in patients with RA. Along with this, improving measures for early preclinical diagnosis and prognosis of the increased risk of gastropathy in patients with RA while taking NSAIDs is of particular importance. Our country is implementing certain tasks aimed at developing medicine and also adapting the medical field to the requirements of world standards, including preventing the development of diseases caused by the influence of various pharmacogenetic factors. In this regard, in accordance with the seven priority directions of the development strategy of New Uzbekistan for 2022-2026, in order to move medical services to the population to a new level, tasks such as "... increasing the quality of provision of qualified medical services to the population starting from the primary level of medical service" have been identified ... ". Based on this, it is advisable to conduct research to improve measures aimed at early preclinical diagnosis and prognosis of the formation of gastropathy while taking NSAIDs in patients with RA based on assessing the contribution of genetic markers of drug metabolism. And this dissertation research is to a certain extent aimed at implementing the tasks specified in the Decree of the President of Uzbekistan Sh.M. Mirziyoyev for No. 60 dated January 28, 2022 "On the development strategy of the new Uzbekistan for 2022-2026." Also within the framework of UP-"5590 dated December 7, 2018 "On comprehensive measures to radically improve the healthcare system of the Republic of Uzbekistan" and PP-No. 3071 dated June 20, 2017 "On measures for the further development of specialized medical care for the population of Uzbekistan in 2017-2021" , PP-No. 4513 of November 8, 2019 "On improving the quality and volume of medical care provided to women of reproductive age, pregnant women and children", PP-No. 216 of April 25, 2022 "On strengthening the protection of motherhood and childhood in 2022-2026" and set out in other regulatory documents relating to this activity. Compliance of the research with the priority directions of development of science and technology of the republic. The dissertation work was carried out in accordance with the priority direction of science and technology of the Republic of Uzbekistan VI "Medicine and Pharmacology". The degree of knowledge of the problem. Currently, in the leading research centers of the world, fundamental and clinical research is being conducted to study and evaluate the pharmacogenetic mechanisms of the formation of NSAID-associated gastropathy in patients with RA (S.R. Chowdhury et al., 2021). NSAIDs prescribed for RA as basic therapy often lead to the development of undesirable side effects, quite often in the form of damage to the gastrointestinal mucosa, which is the basis for the formation of gastropathy. All this is accompanied by a deterioration in the general condition of patients, a sharp decrease in their quality of life, an increase in the risk of other severe complications and even the mortality rate (R. Hunt et al., 2018; M.V. Bielsa-Fernández et al., 2020; Y.Y. Hnepa et al., 2021; J. Bosch-Bayard et al., 2022). In turn, this requires the development of new approaches to early diagnosis and improvement of prognostic criteria for an increased risk of gastropathy when using NSAIDs (S. Bindu et. al. 2020; S. R. Chowdhury, 2021). In this regard, it is reported that very important and necessary in understanding the mechanisms of formation of NSAID-associated gastropathy is to determine the contribution of genetic factors involved in the processes of drug metabolism.

In our republic, studies have been conducted to study the factors contributing to the development of gastropathy in patients with RA, the results of which show a connection between the high incidence of gastrointestinal complications and the use of NSAIDs (Daminova L.T, 2022; M.B. Jabbarova, 2023).

Meanwhile, the current results of studies devoted to the study of factors in the development of gastropathy when using NSAIDs in patients with RA do not allow us to assess the contribution of genetic markers in their formation, which accordingly shows the presence of not fully disclosed aspects of their pathogenesis.

Directly, all this requires additional research for a better and deeper understanding at the genetic level of disorders that contribute to damage to the gastric mucosa when taking NSAIDs in patients with RA, to improve the effectiveness of treatment and the quality of life of patients (S. M. Mukhitdinova , 2023).

Based on the above, the presence of not fully disclosed aspects in the mechanisms of formation of NSAID-associated gastropathy in patients with RA, the high frequency of this complication, and the deterioration in the quality of life of patients make it necessary to conduct research. This contributes not only to a deeper understanding of the pathogenesis of gastropathy caused by taking NSAIDs, but also to the development of the most effective measures to prevent their development.

The connection between the dissertation work and the research plans of the research institution where the dissertation was completed. The dissertation research was carried out in accordance with the research plan of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy within the framework of topic No. PZ-20170928603 (2018-2023).

Purpose of the study. Improving the criteria for early diagnosis, prognosis of development and treatment of NSAID-associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis based on clinical, instrumental, laboratory and genetic changes.

Research objectives:

to highlight the most significant clinical and instrumental signs of the development and severity of NSAID-associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis;

to determine laboratory predictors of the development of NSAID-associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis;

to study the distribution features of polymorphic gene loci of xenobiotic metabolism enzyme genes (CYP2C9*2 (430CT), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA), CYP2C19*17 (806CT) in patients with rheumatoid arthritis and determine their contribution to the formation of NSAIDs associated gastropathy with rheumatoid arthritis;

taking into account the results of a comprehensive study, to improve the criteria for early diagnosis, prognosis of development and treatment of NSAID-associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis.

The subjects of the study were 98 patients diagnosed with rheumatoid arthritis who were diagnosed and hospitalized at the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center in the period from 2018 to 2022, of which 42 were patients with NSAID-associated gastropathy and 56 without NSAID-associated gastropathy. The control group consisted of healthy individuals without a history of autoimmune and gastrointestinal diseases (n=73).

The subject of the study was materials from the study of patients and healthy people: venous blood to determine the status of the main blood parameters of a general blood count (hemoglobin, red blood cells, red blood cell indices, leukocytes and ESR); to determine biochemical blood parameters (total protein, total bilirubin, ALT and AST enzymes, urea, creatinine, fibrinogen, RF, CRP); to determine Helicobacter pylori infection (ELISA) for the detection of single-nucleotide polymorphic genes of the cytochrome P450 system of cytochrome 450 (CYP2C9*2 (430CT), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA) and CYP2C19*17 (806CT)) using polymerase chain reaction (PCR).

Examination methods: to carry out the research objectives, clinical, instrumental, laboratory, molecular genetic and statistical methods were used.

The scientific novelty of the study is as follows:

Based on an assessment of clinical and instrumental studies in patients with rheumatoid arthritis, the most significant signs of the development and severe course of gastropathy

(epigastric pain, nausea and flatulence, multiple erosive changes in the gastric mucosa) while taking NSAIDs were identified;

the main laboratory predictors of the development of NSAID-associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis were identified, such as hypochromic anemia, a marked increase in the amount of fibrinogen, RF and CRP, as well as the presence of H. pylori infection;

the features of the distribution of polymorphic loci of enzyme genes for the metabolism of xenobiotics (CYP2C9*2 (430CT), CYP2C19*2 (681GA), CYP2C19*3 (636GA), CYP2C19*17 (806CT) in patients with rheumatoid arthritis, depending on the presence and absence of NSAIDs associated gastropathy;

the participation of single-nucleotide enzyme genes CYP2C19*2 (681GA) and CYP2C19*17

(806CT) in the formation of NSAID-associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis has been proven;

the criteria for early diagnosis, prognosis of development and treatment of NSAID-associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis have been improved based on clinical and instrumental results. laboratory, genetic studies.

The practical significance of this work is as follows: The complex of measures for diagnosing NSAID gastropathy in patients with rheumatoid arthritis must include a test for the presence of H. pylori infection; for early diagnosis and prognosis of the development of NSAID gastropathy in patients with rheumatoid arthritis, the feasibility and necessity of molecular genetic analyzes of single-nucleotide enzyme genes CYP2C19*2 (681GA) and CYP2C19*17 (806CT) has been proven; identification of unfavorable allelic and genotypic variants of the single-nucleotide enzyme genes CYP2C19*2 (681GA) and CYP2C19*17 (806CT) among patients with RA makes it possible to prevent the development of NSAID gastropathy.

The reliability of the research results is based on the theoretical approach and methods used in the work, the methodological correctness of the research conducted, the selection of a sufficient amount of material, the modernity of the methods used, complementary clinical, instrumental, biochemical, immunological, molecular genetic and statistical research methods, rational assessment and comparison of the results obtained results with international and domestic research, approval of the conclusions of the results obtained by authorized structures.

Scientific and practical significance of the research results. The theoretical significance lies in the fact that the main clinical, instrumental and laboratory signs of the development of NSAID gastropathy in patients with rheumatoid arthritis have been identified; The participation of single-nucleotide enzyme genes CYP2C19*2 (681GA) and CYP2C19*17 (806CT) in increasing the risk of gastropathy in patients has been proven.

The practical significance of this work lies in the fact that, based on a comprehensive study, the importance of unfavorable allelic and genotypic variants of single-nucleotide enzyme genes CYP2C19*2 (681GA) and CYP2C19*17 (806CT) in increasing the chance of developing NSAID gastropathy in patients with rheumatoid arthritis, in turn, has been proven their determination will reduce the incidence of gastropathy and improve the quality of life of patients with this pathology.

Implementation of research results. According to the of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy dated 19.07.2023 № 01/4676-1 и 01/4698-1 (on the introduction of scientific novelty in other healthcare institutions, the Ministry of Health was presented with a letter from the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy dated 19.07.2023 № 01/4676-1 и 01/4698-1 the validity of the molecular genetic mechanisms of the formation of increased risk of developing NSAID-associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis based on an analysis of the distribution and participation of CYP2C19*17 (806CT) in the development of this complication was introduced by orders into the practice of the rheumatology

department of the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center (07/21/2023; No. 45) and the city hospital of Urgench (07/03/2023 No. 38). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: it has become possible to carry out preclinical diagnosis and prognosis of the increased risk of developing gastropathy among patients with rheumatoid arthritis who carry unfavorable polymorphic loci of the isoenzyme gene from the cytochrome P450 family - CYP2C19*17 (806CT) while taking NSAIDs.

The economic efficiency of scientific novelty is as follows: as a result of the introduction of a new molecular genetic diagnostic method, savings in funds spent on the treatment of patients with rheumatoid arthritis due to the prevention of the development of NSAID gastropathy per year amounts to 133,760,000 soums (costs using the new method are 66,880,000 soums, without using the new method 200,640,000 soums). Conclusion: the use of the proposed treatment method allows to reduce the cost of budget funds per day at the expense of 1 patient 880,000 soums; the validity of the increased risk of developing NSAID-associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis based on the assessment of the contribution of CYP2C19*17 (806CT) in the development of gastropathy was introduced by orders into the practice of the rheumatology department of the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center (07/21/2023; No. 45) and the city hospital of Urgench (07/03/2023 No. 38). The social effectiveness of scientific novelty is determined by the disclosure of the high efficiency of a new molecular genetic method for diagnosing and predicting the risk of developing NSAID-associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis.

The economic efficiency of scientific novelty is as follows: as a result of the high efficiency of the proposed method for early diagnosis and prognosis of the development of NSAID gastropathy in patients with rheumatoid arthritis, savings of up to 66,880,000 sum are achieved. Conclusion: the use of the proposed new method for molecular diagnosis of the development of NSAID gastropathy in patients with rheumatoid arthritis allows saving budget funds per month by 880,000 sum at the expense of 1 patient; evaluation of the results of molecular genetic tests in patients with rheumatoid arthritis has proven the superiority of the high efficiency of the new method of early preclinical diagnosis and prognosis compared to standard methods; it has been introduced into the practice of the rheumatology department of the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center (07/21/2023; No. 45) and the city hospital of the city. Urgench (07/03/2023 No. 38). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: based on the results of an analysis of the distribution of polymorphic loci of the CYP2C19*17 gene (806CT), the high efficiency of a new molecular genetic method for preclinical diagnosis and prognosis of the development of NSAID-associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis has been shown. The economic efficiency of scientific novelty

is as follows: as a result of the high efficiency of the proposed new method in comparison with old standard methods by reducing patient stay in the hospital due to preclinical prevention of the development of gastropathy in patients with rheumatoid arthritis during the use of NSAIDs cost savings on treatment averaged 23%. Conclusion: as a result of the application of the proposed new molecular genetic method for preclinical diagnosis and prognosis of the development of NSAID-associated gastropathy in patients with rheumatoid arthritis, the worsening of the course of the disease and the general condition of patients is prevented, which allows saving budget funds by 23% at the expense of 1 patient.

Approbation of research results. The results of this study were discussed at 4 scientific and practical conferences, including 2 international and 2 republican scientific and practical conferences.

Publication of research results. In total, 21 scientific works were published on the topic of the dissertation, of which 5 articles were published in scientific publications, including 3 in republican and 4 in foreign scientific journals, which were recommended for publication of the main scientific results of the dissertation by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation was 134 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Хамидова Г.С., Юлдашева С.Х. Лечение осложнений НПВС-терапии у больных с ревматоидным артритом // Биология ва Тиббиёт муаммолари. -2020. - №4.- С.217-222. (14.00.00№19)
2. Шодикулова Г.З., Хамидова Г.С. ЯҚНВ–гастропатияли ревматоидли артрит билан оғриган беморларда медикаментоз воситаларни самарадорлигини ўрганиш // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2022. - №4 - С.263-267. .(14.00.00.№15)
3. Сотликов Р.К., Хамидова Г.С. Изучение эффективности НПВС при лечении ревматоидного артрита // Вестник Ташкенской медицинской академии. – 2022. - № 8. – С.190-193. .(14.00.00.№13)
4. Shodikylova G.Z., Xamidova G.S. Clinical and Laboratory Ehaminations of Nsaids –Gastropathy in Patients with Rheumatoid Arthritis // Am. J. Medicine and Medical Sciences. – 2023. – №? - P.103-106. (14.00.00.№ 2)
5. Рузметова И.Я., Хамидова Г.С., Саттарова Н.А., Шарафиддинова Г. Р. Ревматоидли артрит билан оғриган беморларни даволашда физиотерапевтик муолажалар самадорлигини ўрганиш // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2023. - №6. – С.124-128. .(14.00.00.№15)
6. Sotlikov R.K., Xamidova G.S. Pharmacocorrection of NSAID-gastropathy in rheumatoid arthritis // Web of medicine. – 2023. – S.42-45.

II бўлим (II часть; Part II)

7. Шодикулова Г.З., Хамидова Г.С. Сравнительная оценка эффективности лечению НПВС-гастропатиями при ревматоидном артрите // *Mejdunarodnaya nauchno-prakticheskoy konferensii.* – Samarkand, 2022. – С.474-480.
8. Хамидова Г.С., Сотликов Р.К. Оптимизация лечения больных ревматоидным артритом с НПВС-гастропатиями // *Фармацевтическая наука и практика: проблемы, достижения, перспективы развития: (материали III науково-практичної интернет-конференції с міжнародною участю)* – Украина, 2021. – С.361-365.
9. Хамидова Г.С., Юлдашева С.Х. Изучение НПВС-гастропатий у больных с аутоиммунными заболеваниями // *Фармацевтическая наука и практика: проблемы, достижения, перспективы развития: (материали III науково-практичної интернет-конференції з міжнародною участю).* -Украина, 2021. – С.366-371.
10. Сотликов Р.К., Хамидова Г.С., Тангиров Т.А. Изучение лечению больных с НПВС –гастропатиями // *Фармакология ва фармакотерапиянинг долзарб муаммолари. Республика илмий-амалий анжумани материаллари.* – Урганч, 2021. – Б.48-51.
11. Хамидова Г.С., Шодикулова Г.З., Рўзметова И.Я. ЯҚНВ-гастропатияли ревматоидли артритда эрта ташхислашда молекуляр-генетик тахлиллар // *Талқин ва тадқиқотлар илмий-услубий журнали.* – 2023. – № 4 С.75-78.
12. Абдуллаев Р.Б., Хамидова Г.С. Распространенность ревматоидного артрита с НПВС – гастропатией с COVID-инфекцией среди населения // *Сборник материалов международной онлайн научно-практической конференции «Актуальные проблемы охраны окружающей среды и здоровье населения в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19)».* – 2020. – С.172.
13. Хамидова Г.С., Абдуллаев Д.Х Изучение применения немедикаментозных методов при лечении больных с РА НПВП- индуцированной гастропатией // *Mejdunarodnaya nauchno-prakticheskoy konferensya.* – Samarkand, 2021. – С.101.
14. Хамидова Г.С., Юлдашева С.Х. Изучение распространенности ревматоидного артрита с НПВС-гастропатией на ОМПМЦ Хорезмской

област // Mejdunarodnaya nauchno-prakticheskoy konferensya. – Samarkand, 2021. – С.102.

15. Хамидова Г.С., Абдуллаев Р.Б., Шодикулова Г.З., Маткаримова Д.С. Молекулярно-генетический способ раннего прогнозирования развития гастропатий ассоциированных нестероидными противовоспалительными препаратами при ревматоидном артрите. Методические рекомендации. – Ургенч, 202. - 28 с.

16. Хамидова Г.С. Эффективность применения немедикаментозных методов при лечении больных страдающих с ревматоидным артритом с НПВП-индуцированной гастропатией // Research Mejdunarodnaya nauchno-prakticheskoy konferensiya. – Samarkand, 2022. – С.81.

17. Хамидова Г.С., Юлдашева Г.С. Efficiency of non-drugs methods in the treatment of patients suffering with rheumatoid arthritis with nsaid-induced gastropathy// International Conference Topics.com Modern Science and Scientific Studies. -Parij, 2023. – P.4

18. Хамидова Г.С., Юлдашева Г.С. Лечение больных с ревматоидным артритом осложненной с НПВП-гастропатиями с ингибиторами протонного канала // Modern Science and Scientific Studies Natural Sciences. Social. Sciences Applied. Sciences Medical. Sciences Engineering Sciences E- Conference S e r i e s Premium Best Quality Guarantee Service. Italy, 2023. – Vol.2. – R 20-21.

19. Хамидова Г.С., Юлдашева С.Х. Оптимизация диагностики больных с НПВС –гастропатиями у больных с аутоиммунными заболеваниями // Фармакология ва фармакотерапиянинг долзарб муаммолари» Республика илмий-амалий анжумани материаллари. – Урганч, 2021. – Б.59-62.

20. Хамидова Г.С., Рузметова И.Я. ЯҚНВ-гастропатияли ревматоид артрит билан оғриган беморларда номедикаментоз воситаларни самарадорлигини ўрганиш // Ichki kasalliklar fanini o‘qitishda zamonaviy pedagogik texnologiyalar o‘rni” mavzusidagi xalqaro o‘quv-uslubiy anjuman. -Тошкент, 2023. - 106 б.

21. Хамидова Г.С., Рузметова И.Я. ЯҚНВ-гастропатия билан оғриган беморларда пантапризол самаралигини ўрганиш // Ўзбекистонни барқарор ривожлантириш тараққиёт йўли мавзусидаги илмий-амалий конференция. – Урганч. 2023. - 263 б.