

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
"РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ" ДМ**

**HELICOBACTER PYLORI ТЕКШИРИШ ИСТИҚБОЛЛАРИ: ОШҚОЗОН
САРАТОНИ ОЛДИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШДА
ЯНГИ ЁНДАШУВЛАР**

Исмаилова Ж.А.

(монография)

ТОШКЕНТ-2025 й

СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

**"РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА
ТИББИЙ РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ" ДМ**

«ТАСДИҚЛАЙМАН»

**Соғлиқни сақлаш вазирлиги
Илмий техник кенгаши раиси
_____ Ш.К. Атаджанов
« ____ » _____ 2025 й.**

ИСМАИЛОВА ЖАДИДА АХМЕДЖАНОВНА

**HELICOBACTER PYLORI ТЕКШИРИШ ИСТИҚБОЛЛАРИ: ОШҚОЗОН
САРАТОНИ ОЛДИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШДА
ЯНГИ ЁНДАШУВЛАР
(Монография)**

Тошкент 2025

УЎК: 616.33-002.44: 579.835.12:575-085

Ишлаб чиқувчи муассаса: "Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази" ДМ

Тузувчи:

Исмаилова Ж.А. - Республика ихтисослашган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази катта илмий ходими, т.ф.д.

Такризчилар:

Аляви А.Л. - Республика ихтисослашган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази "Кардиология" лабораторияси мудириси, т.ф.д., академик

Юсупбеков А.А. - Республика ихтисослашган онкология ва тиббий радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий ишлар бўйича директор ўринбосари, "Торакал онкохирургия" бўлими мудириси, т.ф.д., профессор

Монография "РИОваРИАТМ" ДМ Муаммоли комиссия йиғилишида (2025-йил 30-октябрдаги 7- сонли баённома) ва Илмий кенгашида (2025-йил 4 ноябрдаги 14-сонли баённома) кўриб чиқилган ва тасдиқланган.

**Илмий ишлар бўйича директор
ўринбосари т.ф.д.**

Исмаилова Ж.А.

Илмий котиб, PhD

Машарипова Д.Р.

Монография замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлган ошқозон саратони олди касалликлари ташхислаш ва даволашга бағишланган. Замонавий тадқиқотлар сурункали гастрит, ошқозон яра касаллиги ва ошқозон шиллиқ қаватининг саратон олди ўзгаришларини ривожланишида си *Helicobacter pylori* асосий роль ўйнашини тасдиқлайди. Сўнгги йилларда ушбу бактериянинг штамmlарининг диагностикаси ва вирулентлигини баҳолаш усулларини такомиллаштиришга алоҳида эътибор қаратилмоқда, бу эса ошқозон саратони ривожланиш хавфини янада аниқроқ гуруҳларга бўлишга имконини беради. Тадқиқотда истиқболли йўналишлар - молекуляр-генетик, иммунофермент ва ноинвазив нафас олиш технологиялари, шунингдек, уларнинг микробиом ва яллиғланиш биомаркерларини баҳолаш усуллари билан интеграцияси кўриб чиқилган. Замонавий диагностика маълумотлари асосида эрадикацион терапия ва ошқозоннинг саратон олди ҳолатларининг олдини олишга индивидуал ёндашув имкониятлари муҳокама қилинган. Монография муаллифнинг кўп йиллик кузатишлари, тадқиқот ишлари натижаси бўлиб, ушбу масала бўйича бошқа муаллифларнинг илмий ишларининг батафсил талқини ва таҳлили ҳам берилган. Монография Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий - амалий тиббиёт марказининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ тайёрланган. Монография терапевтлар,гастроэнтерологлар, онкологлар, умумий амалиёт шифокорлари ва барча тиббиёт мутахассисликлари бўйича тайёрланган магистрларга мўлжалланган.

МУНДАРИЖА

Шартли қисқартмалар	6
Кириш	7
I БОБ. <i>H. pylori</i> билан боғлиқ ошқозон касалликларида диагностика ва даволашдаги муаммолар.....	8
§1.1. <i>H. pylori</i> ассоциациялашган ошқозон касалликларининг эпидемиологияси ва патогенезидаги хос хусусиятлар.....	8
§1.2. Ошқозон саратони ривожланишида аутиоиммун гастритнинг ахамияти	10
§1.3. <i>H. pylori</i> ташхисотининг замонавий жихатлари.....	13
§1.4. <i>H. pylori</i> ва унинг патогенетик хусусиятлари.....	16
§1.5. <i>H. pylori</i> билан боғлиқ ошқозон касалликларини даволашнинг хусусиятлари ва қийинчиликлари.....	20
§1.6. <i>H. pylori</i> резистент штамmlарининг эпидемиологиясида минтақавий фарқлар.....	25
§1.7. <i>H. pylori</i> штамmlари резистентлигининг молекуляр тамойиллари.....	27
§1.8. <i>H. pylori</i> ва ошқозон саратони.....	29
II БОБ. Хусусий тадқиқот натижалари.....	35
§2.1. Клиник материалнинг умумий хусусиятлари.....	36
§2.2. <i>H. pylori</i> билан боғлиқ ошқозон касалликларининг клиник кўринишлари.....	37
§2.3. <i>H. pylori</i> ва унинг патогенлигини аниқлашнинг молекуляр-генетик усуллари	43
III БОБ. <i>H. pylori</i> патогенлигини ўрганиш	51
§3.1. Ошқозон касалликларида <i>H. pylori</i> бактериясининг UreC генининг ахамияти	51
§3.2. <i>H. pylori</i> нинг ошқозон касалликларидаги патоген штамmlарини ўрганиш	58
§3.3. <i>H. pylori</i> билан боғлиқ ошқозон касалликларида беморларда кларитромицинга резистентоикни аниқлаш	65

IV БОБ. <i>H. pylori</i> билан боғлиқ ошқозон касалликларида эрадикация терапиясининг замонавий истиқболлари	74
§4.1. <i>H. pylori</i> билан ассоциялашган ошқозон касалликларида беморларда эрадикация терапи яси самарадорлигининг молекуляр-генетик жихатлари	74
Хулоса	83
Фойдаланилган адабиётлар.....	84

ҚИСҚАРТИРИШЛАР РҰЙХАТИ

САГ	- Сурункали атрофик гастрит
САБГ	- Сурункали атрофик бўлмаган гастрит
ОЯК	- Ошқозон яраси касаллиги
ЎБИ	- Ўн икки бармоқли ичак
ОС	-Ошқозон саратони
МАЛТ лимфома	- мукоза билан боғлиқ лимфоид ўсма
ОИТ	- Ошқозон-ичак тизими
ОШҚ	- ошқозон шиллиқ қавати
ИПП	- Протон помпаси ингибиторлари
ИППГ	- Патологик жараённинг интеграл кўрсаткичи
<i>H. pylori</i>	– <i>Helicobacter pylori</i>
ЭТ	– Эрадикацион терапия
cag PAI	– (cag pathogenicity island) – cag патоген оролчаси
CagA	– (cytotoxin-associated gene A) – цитотоксин ассоциацияланган ген
ПЗР	– Полимер занжирли реакция
cag-Type IV	– (TFSS- cag-Type IV secretion system) – cag- IV туридаги секреция тизими
«РИТ ВА ТРИАТМ»ДУ	– «Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» Давлат муассасаси
АИГ	- Аутоиммун гастрит
НЭЎ	- нейроэндокрин ўсмалар

КИРИШ

Дунё бўйича 2022 йил 20 миллион саратон ҳолати ва 9,7 миллион ўлим рўйхатга олинган. Саратон ташхис қўйилгандан кейин 53,3 миллион беморлар 5 йил давомида яшаган [109]. Статистикага кўра тахминан ҳар бир 5 нафар одамларнинг 1 нафарида ҳаёти давомида саратон ривожланади. IARC маълумотиغا кўра кам ривожланган ва ривожланаётган мамлакатларда ривожланган мамлакатларга қараганда 12 марта юқори учрамоқда [41]. Саратон касалликларини ривожланишига бир қанча омиллар сабаб бўлиб, асосийларидан бири *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) эканлиги тасдиқланган. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики *H. pylori* агрессив штаммлари касалликнинг оғир формаларини келтириб чиқариши исботланган [108]. Бундан ташқари инсоннинг молекуляр-генетик омиллари муҳим рол ўйнаши тасдиқланган. Ошқозон саратони мамлакатимизда онкологик касалликлар структурасида 2-ўринни эгаллайди, ҳар 100000 аҳолига 6,8 (2022й.) ташкил қилади [41]. Мамлакатимизда ошқозон саратони этиопатогенетик омилларидан қатъий назар асосан онкологик принциплар асосида даволанади ва саратон турларидан фарқли равишда, 5 йиллик яшаш кўрсаткичи хатто эрта даражаларда ҳам 50% дан ортиқни ташкил қилмайди [123]. Юқори агрессивлик ҳолати, нур ва кимётерапияга ўрта сезувчанлиги бу касалликнинг молекуляр-генетик омилларига назар ташлаш ва келгусида персоналашган даво усуллари ишлаб чиқиш лозимлигини кўрсатади [88]. Ҳозирги кунгача мамлакатимиз ҳудудида ошқозон саратони ва саратон олди беморларини экзом, нишонланган, экспрессияга асосланган маркёр генлар, маркер полиморфизмларни бўйича секвенирланмаган ёки генотипланмаган, ҳудудга хос *H.pylori* штаммлари ва касалликлар билан асоцирланган полиморфизмлар чуқур таҳлил қилинмаган [3, 99]. Шу сабабли, саратоннинг дастлабки босқичида аниқланган беморларнинг фоизи анча пастлигича қолмоқда. Албатта ошқозон саратонини эрта ташхислашда морфологик текширувлар асосий ролни ўйнайди ҳамда *H. pylori* инфекцияси туфайли ошқозон шиллиқ қаватидаги саратон оди ўзгаришларни аниқлашда ёрдам беради [112]. Кўпгина адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, ошқозон саратонининг хавфи ёш катта бўлишига, жинсга (эркакларда

кўп аёлларга нисбатан), атрофик гастрит, ичак метаплазияси ва ошқозон дисплазияси бўлган беморларда бошқа саратон олди касалликларига нисбатан (масалан ошқозон полипоз) юқорилигини кўрсатади ва уларнинг “дирижёри” сифатида *H.pylori* тажовузкор штамлари иштирок этади [46]. Бу эса ўз навбатида саратон хавфи олди касаликларига жиддий ва беморларга индивидуал ёндашув кераклигини тақозо этади.

I БОБ. H. PYLORI БИЛАН БОҒЛИҚ ОШҚОЗОН КАСАЛЛИКЛАРИДА ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШДАГИ МУАММОЛАР

§ 1.1. H. pylori ассоциациялашган ошқозон касалликларининг эпидемиологияси ва патогенезидаги хос хусусиятлар

Хозирги кунда ташхисот имкониятларининг ўсишига қарамасдан, тиббиёт муассасаларини диагностика ускуналари билан жихозлаш, янги тахислаш усулларини ишлаб чиқиш ва кундалик амалиётга жорий этиш, фаол аниқланган беморлар улуши ва касаллик ўсма жараёнининг эрта босқичида аниқланган беморлар улуши ханузгача пастлигича қолмоқда. Бир қатор олимларнинг тадқиқот ишларига кўра (биринчи навбатда Р. Lauge таснифи бўйича "ичак тури") шиллик қаватдаги ўзгаришлар кетма-кетлигини ўз ичига олган кўп босқичли жараён сифатида кўриб чиқилади: сурункали яллиғланиш, атрофия, ичак мктаплазияси, дисплазия ва аденокарцинома. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) инфекцияси саратон каби патологик жараёнларнинг шаклланишида муҳим иштирокчи ҳисобланади [30]. Ушбу ўсма олди ҳолатлари ва ошқозон шиллик қаватидаги ўзгаришларни ташхислаш ва ўз вақтида даволаш ошқозон саратони билан касалланиш ва ўлимни камайтиришга олиб келади. Хозирги кунда кўпчилик тадқиқотларда гастритлар ва биринчи навбатда атрофик гастритларни ташхислаш имкониятлари кенг муҳокама қилинмоқда. Ташхислашнинг барча усуллари орасида ошқозоннинг юқори малакали эндоскопик текшируви - гастроскопия ўсма олди патологиясини ташхислашда энг самарали ҳисобланади [86, 93]. Шу муносабат билан, эндоскопик ташхислаш усулларини такомиллаштириш, эндоскопик текширув сифатини ошириш масалалари онкологлар, гастроэнтерологлар, эндоскопистларнинг кенг доирасининг диққат марказида бўлиб қолмоқда. Саратон олди ўзгаришлари ва саратоннинг эрта шакллариини ташхислаш мақсадида ўтказиладиган замонавий гастроскопия энг кичик ўлчамдаги патологик ҳосилаларни аниқлашга имкон берадиган барча замонавий технологиялардан фойдаланишни ўз ичига олади: хромоскопия, тор спектрал ва катталаштирувчи эндоскопия, аутофлуоресцент эндоскопия. Ушбу

диагностика усуллари клиник қўллаш ва ошқозондаги енг кичик патологик ўзгаришларни батафсил тасвирлаш фақат тадқиқотнинг услубийлиги билан мумкин [5, 91]. Гастроскопия сифатини оширадиган эндоскопик усулларни самарали қўллашни таъминлашнинг муҳим шарти скрининг қилинадиган беморларда диагностика натижаларини яхшилаш ва овқат ҳазм қилиш трактининг юқори қисмларини эндоскопик текширишнинг машҳурлигини ошириш имконини берадиган замонавий диагностика алгоритмидан фойдаланиш бўлиши мумкин [51, 92].

Шундай қилиб, ошқозон саратони тарқалишини камайтиришнинг асосий йўли ўсма олди патологиясини ташхислаш ва ўз вақтида даволаш бўлиб қолмоқда. Бироқ, аниқ кўрсатмалар бўлмаса, саратон олди ўзгаришлари бўлган беморларни даволашда ягона ёндашув мавжуд эмас [16]. Меъда аденокарциномаси патологик ўзгарган шиллик пардада бошланади, деган фикр русм бўлган. Сурункали гастритга хамиша ошқозон саратонига олиб борадиган жараёнлар занжирининг зарурий халқаси деб қаралган. Япониялик мутахассислар ошқозон шиллик қаватидаги ўзгаришларни саратон олди ҳолатларини ўз ичига олган гуруҳларга бўлишни таклиф этишади. Биринчи гуруҳга саратон ривожланишига олиб келиши мумкин бўлган касалликлар (метаплазия билан атрофик гастрит, ошқозон яраси ва полиплари), иккинчисига гистологик жиҳатдан тасдиқланган ошқозон шиллик қаватидаги диспластик ўзгаришлар киради, бу жараённинг хавфли ўсиш томон ривожланишини кўрсатади, аммо ҳозирги вақтда саратон касаллигини аниқлаш учун бу етарли эмасдир. Биринчи тушунча ошқозон саратони хавфининг ошиши билан боғлиқ клиник, иккинчиси эса микроскопик патология, яъни нормал тўқималарга қараганда саратон тез-тез ривожланадиган жойлардир [6, 49].

Л.И. Аруин ва В.А. Исаков маълумотларига кўра, ошқозон эпителийси дисплазияси ва ичак метаплазияси билан оғриган беморларни узоқ муддатли кузатиш шиллик қаватдаги ушбу патологик ўзгаришлар хавфли жараён ривожланишини сезиларли даражада оширади деб тахмин қилиш имконини беради. А.М. Нечипая фикрига кўра, ошқозон саратони ривожланишининг аниқ бўлмаган хавфи метаплазияга учраган эпителийда диспластик ўзгаришлар мавжудлиги билан

боғлиқ. Ошқозон шиллиқ қаватидаги бундай ўчоқли структуравий ўзгаришларни ташхислаш замонавий эндоскопиянинг устувор вазифаларидан бири ҳисобланади [68]. Шиллиқ қават юзасини оқ ёруғлик режимида ёритишда оддий эндоскопик текширув меъда шиллиқ қаватининг саратон олди ҳолатлари ва ўзгаришларини аниқ фарқлаш ва ташхислаш имконини бермайди. Шунинг учун бу гуруҳ беморларни текширишда катталаштирувчи хромоэндоскопия ва тор спектрал эндоскопия (тасвирни катталаштириб ёки катталаштирмасдан) усулларида фойдаланиш керак, чунки бу усуллар ошқозон шиллиқ қаватидаги бундай ўзгаришларни ташхислашни яхшилайдди [75]. Эндоскопик текширув пайтида ошқозоннинг саратон олди касалликларини етарли даражада баҳолаш учун камида тўртта нуқтадан биопсия ўтказиш керак: ошқозоннинг проксимал ва дистал қисмларидан кичик ва катта эгрилик бўйлаб. Гистопатологик босқичлаш тизими (масалан, OLGA ёки OLGIM) беморларни ошқозон саратони ривожланиш хавфи турлича бўлган гуруҳларга ажратишга ёрдам беради. Ушбу гуруҳларга, биринчи навбатда, шиллиқ қаватнинг кенг тарқалган ўзгаришлари (яъни, ошқозоннинг антрал қисми ва танасида атрофия ва/ёки ичак метаплазияси) бўлган беморлар киради [58, 78]. Тавсиялар муаллифларининг фикрига кўра, амалиётда қўлланилиши мумкин бўлган кичик имкониятларга қарамай, қон зардобидидаги пепсиногенларнинг паст даражаси саратон олди ҳолатлари ва ошқозон шиллиқ қаватидаги ўзгаришларнинг предиктори бўлиши мумкин ва *H. pylori* инфекциясининг серологик маркерлари ошқозон саратони ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларнинг кичик гуруҳларини ажратиш учун ишлатилиши мумкин [48, 70].

Клиник кўрсатмалар ёшга, жинсга, *H. pylori* инфекциясига ёки генетик ўзгаришларга қараб ўзгармайди, ирсий оилавий ошқозон саратони бундан мустасно ҳисобланади. Атрофия ва/ёки ичак метаплазияси кенг тарқалган беморларга 3 йилда 1 марта эндоскопик кузатув тавсия этилган, аммо бундай ёндашувнинг иқтисодий самарадорлигини баҳолаш учун қўшимча тадқиқотлар ўтказиш зарур. Ошқозоннинг антрал қисми шиллиқ қаватининг чекланган атрофияси ва/ёки ичак метаплазияси бўлган беморлар учун кузатув шарт эмас [72].

Ҳозирги вақтда ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари, ЦОГ-2

ингибиторлари ёки антиоксидантлар (аскорбин кислотаси ва β -каротин) кўшилган озиқ-овқат кўшимчаларидан фойдаланиш ошқозоннинг саратон олди ўзгаришларининг ривожланиш хавфини камайтириш ёндашуви сифатида маъқулланмаган ва хали ўрганиш босқичидадир. Эндоскопияда патологик соҳаси кўринмайдиган дисплазияси бўлган беморлар интенсив кузатувга олиниши керак. Юқори даражадаги дисплазияда тадқиқотни дарҳол ва кейинчалик 6 ва 12 ойдан кейин такрорлаш керак, паст даражадаги дисплазияда 1-йил давомида кузатиш тавсия этилади. Эндоскопияда дисплазия ёки эрта саратоннинг патологик соҳаси кўринадиган беморларга жараёни босқичлаш ва эндоскопик резекция амалиёти тавсия этилади [97, 113].

§1.2. Ошқозон саратони ривожланишида аутоиммун гастритнинг ахамияти

Авваллари аутоиммун гастрит (АИГ) ўта кам учрайдиган касаллик сифатида баҳоланган ва одатда камқонлик сабабини аниқлашда ташхис кўйилган, аммо сўнгги йилларда АИГ билан касалланган беморлар сонининг ўсиш тенденцияси кузатилмоқда. Бу касалликнинг ҳақиқий кўпайиши билан боғлиқми ёки АИГ диагностикасининг яхшиланиши билан боғлиқми, ҳозирча аниқ исботланган далиллар етарлича эмас [88, 125]. Олинган эпидемиологик маълумотларга кўра АИГни ташхислашнинг ўрганилаётган популяцияларнинг хусусиятларига таяниб турли усуллари мавжудлиги келтириб ўтилган. Тахминий ҳисоб-китобларга кўра, умумий популяцияда АИГнинг тарқалиши тахминан 0,5-4,5% ни ташкил қилади. Аёллар эркакларга нисбатан АИГ билан 3 марта кўпроқ касалланадилар, касалликнинг энг юқори чўққиси периклимактерик даврга (50-60 ёш) тўғри келади. Бироқ, сўнгги йилларда касалликнинг "ёшариши"нинг аниқ тенденцияси кузатилмоқда. Клиник кўриниши яққол намоён бўлмаганлиги сабабли АИГнинг ҳақиқий тарқалиши етарлича баҳоланмаган деб ҳисобланади, АИГ фониди камқонлик ривожланган ҳолларда эса даволаш кўпинча касаллик сабабчисини

аниқламасдан оширилади [115] .

Бундан ташқари, АИГ кўпинча *H. pylori* билан боғлиқ гастрит билан биргаликда кечади, бу ҳам тўғри ташхис қўйиш эҳтимолини пасайтиради. Серологик диагностика усулларида фойдаланган ҳолда ўтказилган тадқиқотларда АИГ тарқалиши 7,8-19,5% га етди. АИГда ошқозон париетал хужайраларининг протон помпаси CD4+ Т лимфоцитлар томонидан аутоагрессия учун нишонга айланади. Бундан ташқари, Т-лимфоцитлар таъсирида В-лимфоцитлар плазмоцитларга айланади, улар париетал хужайраларнинг Н+/К+ АТФ-азасига қарши антителоларни фаол синтезлайди. Цитотоксик Т-лимфоцитлар ва антитаналар париетал хужайраларни, ошқозон тана ва гумбаз қисмида без хужайраларини нобуд бўлишига сабаб бўлади [105]. АИГда яллиғланиш жараёнининг кечиши шартли равишда 2 босқичга бўлинади. Эрта босқичи (атрофик бўлмаган) шиллик парданинг кислота ишлаб чиқарувчи лимфоцитлар, плазмоцитлар, мастоцитлар, полиморф ядроли лейкоцитлар (эозинофиллар) туридаги яллиғланиш инфильтрацияси билан таърифланади. Кечки (атрофик) босқич узоқ давом этган сурункали яллиғланиш жараёнининг оқибати сифатида юзага келади, бу кислота ишлаб чиқарувчи ошқозон безларининг прогрессив йўқотилишига, уларнинг атрофиясига ва бириктирувчи тўқима билан алмаштирилишига (фиброз), ичак ва псевдопилорик метаплазиянинг ривожланишига олиб келади [9, 60]. Ошқозон танасида антрал бўлимнинг шиллик ишлаб чиқарувчи хужайраларига ўхшаб кетадиган хужайралардан псевдопилорик метаплазия бошланади. Бу жараёнга "антрализация" деб таъриф берилган. Ичак метаплазияси, ўз номидан кўриниб турганидек, ошқозон танаси эпителийсининг ичак типидagi хужайралар билан алмашиниш жараёнида бошланади. Кислота ишлаб чиқарувчи эпителийнинг аста-секин нобуд бўлиши, ошқозон танаси шиллик қаватининг атрофияси ва метаплазияси ахлоргидрия ривожланишига олиб келади. Ошқозонда кислотанинг йўқлиги ошқозон антрал қисмининг G-хужайралари томонидан гастрин-17 нинг гиперпродукциясини келтириб чиқаради [17, 42]. Сурункали

гипергастринемия гистамин ишлаб чиқарувчи энтерохромоаффинсимон хужайраларнинг гиперплазиясини рағбатлантиради, бу эса кейинчалик 1-турдаги нейроэндокрин ўсмаларнинг (НЭЎ) ривожланишига олиб келиши мумкин. Бундан ташқари, атрофия, метаплазия жараёнларига учраган, доимий ахлоргидрия, гипергастринемия ва микробиотанинг ўзгарган таркиби шароитида бўлган ошқозон танасининг эпителийси ҳар хил турдаги ўсувчи эпителиал неоплазмалари учун хавфли плацдарм ҳисобланади. Сўнгги тадқиқотлар маълумотларига кўра, эндоскопик кузатувда АИГ билан оғриган беморларнинг 4-12% да 1-тоифа НЭЎ аниқланади, бу эса ўз навбатида касалликнинг ривожланишига олиб келади [8, 69].

Шу билан бирга, *H. pylori* - манфий беморларда АИГ кечишига бағишланган сўнгги проспектив кузатув тадқиқотларидан бирида бутун кузатув даврида (ўртача 7-йилдан ортиқ) текширилганларнинг ҳеч бирида ошқозон саратони ривожланмаганлиги маълум бўлди. Ушбу кузатув АИГ билан оғриган беморларда ошқозон саратони *H. pylori* инфекциясининг кўшилган ёки АИГ ривожланишидан олдинги натижаси сифатида ривожланади деган хулосага келиш имконини берди [45]. *H. pylori* инфекциясининг атрофик гастрит ривожланишининг аутоиммун механизмини бошланишига таъсири масаласи узоқ вақтдан бери муҳокама қилинмоқда. Бир томондан, эпидемиологик тадқиқотлар маълумотларига кўра, аҳолининг *H. pylori* билан касалланиши юқори бўлган ҳудудларда (масалан, Жанубий Америка ва Африкада) АИГ билан касалланиш даражаси паст бўлган мамлакатларга қараганда анча паст эканлиги аниқланган. Германия ва Японияда ўтказилган баъзи тадқиқотлар *H. pylori* билан касалланиш ва париетал хужайраларга қарши антитаналарнинг аниқланиши ўртасида тесқари боғлиқликни кўрсатди. Илмий адабиётларда ушбу бактериянинг ошқозондаги аутоиммун жараёнга нисбатан ҳимоя ролини тасдиқловчи назария мавжуд. Бошқа маълумотларга кўра эса беморларнинг бир қисмида *H. pylori* аутоиммун жараёни ("иккиламчи" АИГ) кўзғатиши мумкин деб ҳисобланади [53]. Бу гипотеза аниқлаштиришда йирик

популяцион тадқиқотда *H. pylori* билан бир вақтнинг ўзида ёки ундан олдинги инфекция АИГ билан оғриган беморларда тез-тез учраши ва *H. pylori* билан касалланган беморларда париетал хужайраларга қарши антитаначалар аниқланиши мумкинлиги кўрсатилган [110]. Ушбу далил икроорганизмнинг антиген мимикрияси, унинг тузилмаларининг париетал хужайраларнинг протон помпаси оксилларига ўхшашлиги билан изоҳланади, у иммун тизимининг кесишган фаоллашуви ва аутоагрессияга олиб келиши мумкин. Қизиғи шундаки, АИГ билан оғриган кўплаб беморларда атрофия, метаплазия ва ахлоргидриянинг ривожланиши бактериянинг ошқозондан аста-секин ўз-ўзини йўқ қилишига олиб келади, бу эса қонда *H. pylori* антитаначаларининг аниқланишига қарамай, АИГда *H. pylori* аниқланишининг паст частотаси билан изоҳланади [117]. Шу билан бирга, ахлоргидрия фонида ошқозонда уреaza ишлаб чиқарадиган бошқа бактериал флора кўпайишини ёдда тутиш керак, бу эса уреaza тестларининг сохта ижобий натижаларига олиб келиши мумкин. *H. pylori* нинг АИГ патогенезидаги роли ҳақида аниқ тушунча йўқлигига қарамай, бугунги кунда аутоиммун жараён ва фаол инфекциянинг комбинацияси ошқозонда хавфли ўсмалар ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширади. Шунинг учун АИГ билан оғриган барча беморлар албатта *H. pylori* бор-йўқлигига текширилиши керак. Ушбу бактерия билан зараланган ҳолатда эрадикацион терапияни ўтказиш ва кейинчалик унинг самарадорлигини мажбурий назорат қилиш зарурдир [57].

§1.3. *Helicobacter pylori* таъхисотининг замонавий жихатлари

H. pylori диагностикаси ва у келтириб чиқарадиган ошқозон яллиғланиши каби ўзгаришларни баҳолаш замонавий гастроэнтерологиянинг энг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Сўнгги йилларда нафақат ушбу инфекция билан зарарланиш омилига, балки ошқозон шиллиқ қаватидаги морфологик ўзгаришлар даражасига ҳам тобора кўпроқ эътибор қаратилмоқда. Замонавий тушунчаларга кўра, *H. pylori* ни аниқлашда ошқозондаги ўзгаришларни оғирлигини микдорий ва сифат жихатдан баҳолашга имкон берадиган OLGA ва OLGIM

таснифидан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир [33]. Бу эса ўз навбатида диагностика усулларини такомиллаштириш, уларни клиник амалиётга фаол жорий этиш, эндоскопик ва морфологик диагностиканинг замонавий технологияларини эгаллаган мутахасисларни тайёрлашни тақозо этади [19].

Адабиёт маълумотларига кўра, Kioto Global Konsensus тавсияларида ошқозон шиллик қаватининг ҳолатини баҳолаш учун қўлланиладиган эндоскопик усуллар доирасини кенгайтириш таклиф этилган. Стандарт гастроскопиядан ташқари, хромозэндоскопия ва юқори аниқликдаги магнитланган эндоскопиядан фойдаланиш тавсия этилади. Ушбу усуллар шиллик қаватдаги саратон олди ўзгаришларини эрта босқичларда аниқлаш имконини беради [102].

Биопсия стандартига алоҳида эътибор қаратилади – эндоскопик ўзгармаган шиллик қаватда ҳам бешта соҳадан намуналарни мажбурий олиш таклиф этилади, бу атрофия даражасини ва ошқозон саратони ривожланиш хавфини баҳолаш аниқлигини оширади. Бундан ташқари, тавсияларда пепсиноген I ва II даражасини, шунингдек, *H. pylori* гақарши антитаначаларни аниқлайдиган серологик тестларнинг аҳамияти таъкидланган. Ушбу усуллар индивидуал хавфни баҳолашда ёрдамчи сифатида, шунингдек, популяцион скрининг воситаси сифатида қўлланилиши мумкин. *H. pylori* инфекциясининг диагностикаси бугунги кунда инвазив ва ноинвазив усуллар ёрдамида амалга оширилади. Инвазив бўлмаган тестлар орасида бемор учун тўлиқ хавфсиз бўлган ҳолда юқори сезгирлик ва ўзига хосликка (95% дан юқори) эга бўлган уреаз нафас синамаси (УНС) "олтин стандарт" ҳисобланади [71]. Шу билан бир қаторда, арзонлиги билан ажралиб турадиган, аммо радиоактив изотоп мавжудлиги сабабли болалар ва ҳомиладор аёлларда қўлланилиши чекланган C^{14} уреаз тести қўлланилиши мумкин. Бирламчи ташхис қўйиш учун нажаснинг иммунофермент таҳлили (ИФА) ҳам қўлланилади, бу *H. pylori* антигенларини аниқлашга имкон беради [62].

Инвазив усулларга меъда шиллик қавати биоптатларини гистологик текширишлар киради. Анъанавий гистологик усул энг кўп маълумот беради: унинг сезгирлиги 60-86% ни, ўзига хослиги эса 98% дан ортиқни ташкил этади. Фаол

сурункали гастритларда гистокимёвий усуллардан фойдаланган ҳолда кўшимча бўяш мумкин, аммо нормал гистологик кўринишда бўлса иммуногистокимёга эҳтиёж йўқ ҳисобланади [24, 63].

Эрадикацион терапиянинг оптимал схемасини танлаш учун *H. pylori* нинг антибиотикларга сезгирлигини аниқлаш катта аҳамиятга эга. Шу мақсадда антибиотикларга чидамлилиқ учун масъул мутациялар мавжудлигини аниқлашга имкон берадиган культурал усул ва молекуляр (ПЗР) тестлардан фойдаланиш мумкин [37]. Серологик тестлар юқори сезувчанлик ва ўзига хослик кўрсаткичларига эга бўлса-да, эрадикацион терапия самарадорлигини назорат қилиш учун мос келмайди, чунки *H. pylori* га қарши антитаналар бактерия йўқ қилингандан кейин узоқ вақт сақланиб қолади [11]. Пепсиногенлар ва гастрин учун ИФА тадқиқотлари ошқозон шиллиқ қаватидаги атрофик ўзгаришлар даражасини баҳолашга имкон беради, аммо ошқозон саратонининг ўзига хос биомаркерлари сифатида ишлатилиши мумкин эмас [2, 67]. *H. pylori* эрадикациясининг муваффақиятини назорат қилиш учун уреаза нафас тести ва нажаснинг иммунофермент таҳлили бугунги кунда энг муқобил ҳисобланади. Назорат терапия курси тугаганидан кейин 4 ҳафта ўтгач ўтказилиши тавсия этилади, бу эса даволаш натижаларини объектив баҳолаш имконини беради [43]. Кўп сонли тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, *H. pylori* нинг эрадикацион терапияси ошқозон шиллиқ қаватидаги яллиғланиш ва атрофик ўзгаришларнинг регрессиясига ёрдам беради. Бироқ, ичак метаплазияси одатда сезиларли динамикасиз сақланиб қолади, бу эса эрта ташхис қўйиш ва ўз вақтида даволашни бошлаш зарурлигини тасдиқлайди [76].

§1.4. Helicobacter pylori ва унинг патогенетик хусусиятлари

H. pylori инсон популяциясида энг кенг тарқалган бактериялардан биридир. Кўпгина тадқиқотларга кўра, дунё аҳолисининг касалланиши 28 дан 84% гача, баъзи минтақаларда эса 90-95% гача етади [120]. Ривожланаётган мамлакатларда касалланиш даражаси ривожланган давлатларга (30-50%) нисбатан юқори (70-80%) [7].

H. pylori билан касалланиш ижтимоий-иқтисодий ҳолат, санитария шароитлари, ёш ва турмуш тарзи билан чамбарчас боғлиқ. Хитойнинг қишлоқ худудларида инфекция аҳолининг 66 %ида аниқланади, шаҳарларда эса бу кўрсаткич тахминан 47 % ни ташкил этади [27]. Россияда, бир қатор муаллифларнинг маълумотларига кўра, *H. pylori* катта ёшли аҳолининг 88 % ида, баъзи Европа мамлакатларида эса 17 % (Дания) 88 % (Санкт-Петербург) аниқланган [125]. Глобал тарқалишига қарамай, клиник аҳамиятга эга бўлган касалликлар барчаси ушбу инфекция билан зарарланган шахсларда ривожланмайди. Бу бактерия штаммларининг хилма-хиллиги, хўжайин организмнинг генетик жавоб хусусиятлари ва ташқи муҳит омиллари билан боғлиқ. Аксарият ҳолларда инфекция симптомсиз кечади, бу эса *H. pylori* ни шартли патоген микроорганизм сифатида кўриб чиқишга имкон беради [22, 31].

H. pylori грамманфий, спиралсимон бактерия бўлиб, одам ошқозонининг шиллиқ қаватида яшайди. Унинг ноёб ҳаракатчанлиги шиллиқнинг ёпишқоқ қатламини енгиб ўтиш ва кислоталилик даражаси бўшлиққа қараганда паст бўлган ошқозон эпителийсига маҳкамланиш қобилиятини таъминлайди. Бактерияларнинг ҳаёт фаолияти учун оптимал шароит - 37-42 °С ҳарорат ва рН 6-8 ни ташкил этади[44]. Ноқулай шароитларда - антибиотиклар, протон помпаси ингибиторлари, кислотали ёки ишқорий муҳит таъсирида *H. pylori* кокк шаклига ўтишга қодир. Бу ҳолатда бактерия ҳаётчанлигини сақлаб қолади, аммо дори воситаларига, жумладан, кларитромицин, метронидазол ва амоксициллинга нисбатан камроқ сезгир бўлиб қолади [123]. Кокк шакли эрадикацион терапиянинг муваффақиятсиз уринишлари ва инфекциянинг эҳтимолий қайталаниши сабабларидан бири ҳисобланади [94]. *H. pylori* нинг асосий ҳимоя механизмларидан бири *ure* гени томонидан кодланган уреаза ферментининг фаоллигидир. Бу фермент мочевинани аммиак ва карбонат ангидридгача парчалайди. Аммиак ошқозон ширасининг хлорид кислотаси билан реакцияга киришиб, кислотани нейтралловчи ва бактерия атрофида рН 5-7 бўлган қулай сохани ҳосил қилувчи аммоний ҳосил қилади [96]. Уреаза нафақат бактерияни ҳимоя қилади, балки яллиғланиш жараёнининг ривожланишида ҳам иштирок этади. Унинг оқсил комплекси нейтрофиллар, моноцитлар ва тромбоцитларни

фаоллаштириб, маҳаллий яллиғланиш реакциясини ва шиллиқ қаватнинг шикастланишини кучайтиришга кодирдир. Баъзи тадқиқотлар ортиқча уреаз фаоллиги ва ошқозон аденокарциномаси ривожланиши ўртасидаги боғлиқликни кўрсатади [36].

H. pylori юқори генетик ўзгаручанлик билан ажралиб туради. Мультилокусли секвенирлаш асосида бактериянинг олтига йирик популяцияси - hpEurope1, hpEurope2, hpEastAsia, hpAfrica1, hpAfrica2 ваа hpSahul, шунингдек, кўплаб субпопуляциялар ва 100 дан ортиқ штаммлар ажратилган [79, 114]. Вирулентликнинг асосий омиллари 27-31 гендан иборат патоген оролчасида жойлашган - cag pathogenicity island (CagPAI) cytotoxin-associated gene A (CagA) ва VacA генлари ҳисобланади [95]. CagA оқсили *H. pylori* га патогенлик статусини берувчи асосий штамм ҳисобланади. IV турдаги секреция аппарати ёрдамида хўжайин хужайрасига кириб, EPIYA (glutamat-prolin-izoleysin-tirozin-alanin) мотиви бўйича фосфорланишга учрайди ва хужайра ичидаги сигнал каскадларини фаоллаштиради. Бу хужайра қутбланишининг бузилишига, хужайра бўлинишини рағбатлантиришга ва эпителийнинг морфологик ўзгаришларини шакллантиришга олиб келади [74]. Тадқиқотларни ўрганиш шуни кўрсатадики, CagA мавжуд бўлган *H.pylori* штаммлари ошқозон саратонининг ривожланиш ҳавфини ошириши тўғрисида келтириб ўтилган [100]. CagA генига эга штаммлар CagA генига эга бўлмаган штаммларга нисбатан икки баробар кўпроқ саратонни юзага келтириш ҳавфини ошириши кўплаб тадқиқотларда келтирилган [50, 87]. *H.pylori* барча штаммлари гастритни келтириб чиқарсада, Cag PAI (Cag+) мавжуд бўлган штаммлар гастритнинг оғир кечишига ҳамда саратонга сабаб бўлиши таъкидланган. Бунга кўра CagA мавжуд бўлган *H.pylori* ошқозон эпителиал хужайраларига ёпишиши ҳамда TFSS тизими орқали хужайра цитоплазмасига CagA оқсилини киритиши билан изоҳланади [104]. CagA оқсилнинг онкоген эффекти С-охирги учидеги юқори полиморф соҳасигаа боғлиқ [107]. CagA оқсилининг С-охирги ўзгарувчи қисмида Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA мотиви - E-Glu, P-Pro, I-Ile, Y-Tyr, A-Ala) аминокислоталар кетма-кетлиги жойлашган. Тадқиқотларда келтирилишича EPIYA мотиви сегментидаги аминокислоталар сони 20-50 тадан иборатлиги келтирилган

бўлса, бошқа адабиётларда эса 32-40 аминокислота эканлиги кўрсатилган [80]. Ҳар бир ЕРІҲА мотивидаги такрорланиш махсус хос вазифаларни бажаради [32]. ЕРІҲА мотивидаги 32-40 аминокислота кетма-кетлигига қараб, А,В,С ва D синфларга классификацияланади [54]. Мазкур ЕРІҲА мотиви аминокислоталар кетма-кетлигининг такрорланишига қараб ЕРІҲА-А, ЕРІҲА-В, ЕРІҲА-С ва ЕРІҲА-Д вариантлари аниқланган [39]. Тадқиқотларда келтирилишича *H.pylori* нинг СagА штамми ЕРІҲА мотивлари минтақавий турли вариантларда учраши аниқланган. Шунга кўра ғарбий ва шарқий СagА турлари мавжуд. Кўплаб ғарбий штаммлар ЕРІҲА-А ва ЕРІҲА-В мотивига эга бўлса, шарқий штаммлар ЕРІҲА-А ва ЕРІҲА-В мотивларини ўзида тутди. Ғарбий СagА да яна қўшимча ЕРІҲА-С мотиви, шарқий СagА да эса ЕРІҲА-Д мотивлари ҳам бўлиши мумкин. Бу мотивлар ичида энг ёмон прогнозга эга бўлгани ЕРІҲА-ABD бўлиб, у ошқозон саратонини келтириб чиқиш эҳтимоли жуда юқоридир [35].

СagА мусбат бўлган *H.pylori* ошқозон шиллиқ қавати хужайраларида, СagА манфий хужайраларга нисбатан пролиферация жараёнини сезиларли даражада ошириши келтириб ўтилган. Бунда СagА хужайра формасини узайишига ва орасидаги масофаларни очилиб қолишига сабаб бўлган [77, 83].

СagА нинг дефосфорилланган шакли хужайра адгезияси оқсиллари - E-kaderin, β -katenin, шунингдек, гепатоцитларнинг ўсиш омили рецептори (С-Met) ва мослашув оқсили i GRB2 билан ўзаро таъсир қилади. Натижада хужайралараро алоқаларнинг яхлитлиги бузилади, β -katenin ядрога миграция қилади, у ерда пролиферация ва ўсма ўсиши учун маъсул бўлган генларни фаоллаштиради [7, 40]. Қизиғи шундаки, СagА-мусбат штаммларининг пайдо бўлиш частотаси сезиларли географик фарқларга эга: Европада улар 60-70% холларда учрайди, Шарқий Осиёда эса деярли 100% беморларда учрайди, бу эса ушбу минтақада ошқозон саратони ривожланиш хавфининг юқорилиги билан боғлиқ [111].

Вирулентликнинг яна бир муҳим омили VacА (vacuolating cytotoxin А) оқсили бўлиб, у хужара ичидаги вакуолаларнинг шклланишига ва ошқозон эпителийсининг тўсиқ функциясининг бузилишига олиб келади. СagА ва VacА нинг биргаликдаги

таъсири яллиғланиш ва деструктив жараёнларни кучайтириб, сурункали гастрит ва яра касаллигининг морфологик асосини ташкил қилади [10, 112].

H. pylori инфекцияси ва ошқозон-ичак касалликлари ўртасидаги боғлиқлик кўплаб эпидемиологик ва мета-таҳлиллар билан тасдиқланган. Бактерия ошқозон яра касаллигининг 40-75% ҳолларда, ошқозон саратонининг 63-80% ҳолларда ва ошқозон аденокарциномаси билан оғриган беморларнинг 89% да аниқланиши аниқланган [15, 46].

2013-йилдан бошлаб *H. pylori* нианиқлаш ва эрадикацион терапияни ўтказиш меъда саратонининг олдини олишнинг мажбурий чораларига айланган Япония давлати бунга мисол бўла олади [116]. *H. pylori* нафақат одамда, балки ҳайвонларда - ит, мушук, маймун, йирик ва майда шохли ҳайвонларда ҳам учрайди. Бу турлар инфекциянинг табиий резервуарлари бўлиб хизмат қилади, бу эса санитария ва гигиена масалаларига алоҳида эътибор беришни талаб қилади [81].

Шундай қилиб, *H. pylori* ошқозон муҳитининг экстремал шароитларига кўп даражали мослашиш тизимига эга бўлган ноёб микроорганизмдир. Унинг патогенетик хусусиятлари вирулентлик омилларининг (CagA, VacA, UreA) мураккаб ўзаро таъсири, хўжайиннинг генетик жавобининг хусусиятлари ва иммунитет механизмлари билан боғлиқ. Ушбу жараёнларни тушуниш нафақат назарий, балки амалий аҳамиятга ҳам эга - бу диагностика усулларини такомиллаштириш, асоратлар ривожланиш хавфини башорат қилиш ва эрадикацион терапиянинг энг самарали схемаларини танлаш имконини беради.

§1.5. H. pylori билан боғлиқ ошқозон касалликларини даволашнинг хусусиятлари ва қийинчиликлари

H. pylori билан боғлиқ ошқозон касалликларини даволашнинг замонавий стратегияси шахсийлаштирилган тиббиёт тамойилларига асосланади, бунда антибиотикларга чидамликнинг минтақавий хусусиятлари ва беморнинг индивидуал хусусиятлари ҳал қилувчи аҳамиятга эга.

Киото келишув кенгаши қоидаларига кўра, эрадикацион терапия даволаш самарадорлиги ва *H. pylori* штамmlарининг антибактериал препаратларга

сезгирлиги тўғрисидаги минтақавий маълумотларни ҳисобга олган ҳолда тайинланиши керак [102]. Бундай ёндашув қўшни мамлакатлар ва минтақалар ўртасида ҳам антибиотикларга чидамлик даражаси сезиларли даражада фарқ қилиши билан боғлиқ бўлиб, бу даволашнинг муваффақиятига бевосита таъсир кўрсатади. Россия гастроэнтероллар ассоциациясида инфекцияни бартараф этишнинг босқичма-босқич схемалари таклиф этилган. Биринчи қатор схемаси стандарт учламчи терапияни ўз ичига олади: протон помпаси ингибитори (ППИ) стандарт дозада кунига 2 марта, кларитромицин 500 мг дан кунига 2 марта ва амоксициллин 1000 мг дан кунига 2 марта 14 кун давомида. Висмут препаратлари қўшилган квадротерапия муқобил бўлиб, 10-14 кун давомида қўлланилади [125]. Иккинчи қатор схемаси висмут препаратлари билан квадротерапияни ёки кунига 2 марта 500 мг дан левофлоксацин, ППИ ва амоксициллин билан 10-14 кун давомида уч марталик терапияни ўз ичига олади. Учинчи линия схемаси *H. pylori* штамларининг антибиотикларга сезгирлигини таҳлил қилиш натижалари асосида индивидуал равишда танланади [106]. ППИ эрадикация терапиясида асосий ўринни эгаллайди, чунки улар антибиотиклар таъсири учун оптимал муҳит яратилишини таъминлайди. Маастрихт VI консенсуси маълумотларига кўра, рабепразол каби янги авлод препаратлари омепразолга нисбатан яққолроқ ва барқарор антисекретор таъсир кўрсатади [103]. Рабепразол асосан жигардан ташқари метаболизмга эга бўлиб, бу уни дорилар тез алмашинуви бўлган беморларда айниқса самарали қилади. У нафақат ошқозон ширасининг рН даражасини оширади, балки шиллик қаватнинг шикастланишини олдини олган ҳолда ҳимоя шиллик қаватининг секрециясини кучайтиришга ёрдам беради [119]. Замонавий терапиянинг асосий қийинчилиги *H. pylori* нинг антибиотикларга чидамлигини оширишдир. Кларитромицин ва метронидазолга чидамлик энг кўп учрайди, аммо амоксициллин ва тетрациклинга нисбатан пастлигича қолмоқда [98]. Киото келишуви шуни кўрсатадики, мамлакатнинг иқтисодий даражасидан қатъий назар, антибиотикларга чидамлик даражаси бутун дунёда ўсиб бормоқда [102]. Кларитромицинга сезувчанликнинг учта тоифаси мавжуд:

- сезгир штаммлар - резистентлик 10% гача,
- ўртача сезгир - 10-50%,
- барқарор - 50% дан ортиқ.

Резистентлик 15% дан паст бўлган ҳудудларда сезувчанликни олдиндан синовдан ўтказмасдан классик учлик терапия қўлланилади [26]. Агар барқарорлик даражаси 15% дан ошса, висмут билан квадротерапия афзал кўрилади [14]. Метронидазолга чидамлилиги паст бўлган Шарқий Осиёнинг баъзи мамлакатларида (масалан, Японияда) кларитромицинни метронидазолга алмаштириш юқори самарадорликни кўрсатади [116]. Кларитромицин ва метронидазолга юқори (15% дан ортиқ) икки томонлама чидамликда муқобил антибиотиклар - амоксициллин, тетрациклин, фуразолидон, рифабутин қўлланилади [121].

Сўнгги йиллардаги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, терапия курсини 14 кунгача узайтириш эрадикация самарадорлигини сезиларли даражада оширади [126]. Икки томонлама резистентлик яққол намоён бўлган ҳудудларда антибиотиклар комбинацияси ҳар 5 кунда ўзгартириладиган кетма-кет схема қўлланилади, бу эса чидамлик шаклланиш хавфини камайтиради [118]. Эрадикацион терапияни ўтказишга нафақат яра касаллиги, балки сурункали гастрит, функционал диспепсия, ошқозон МАЛТ-лимфомаси ва ҳатто ўсманинг эндоскопик резекциясидан кейин метахрон саратоннинг олдини олиш ҳам кўрсатма бўлиб хизмат қилади [28]. Ностероид яллиғланишга қарши воситаларни (НЯҚВ) қабул қилувчи беморларда терапия алоҳида аҳамиятга эга: *H. pylori* инфекцияси ва НЯҚВ комбинацияси яра ҳосил бўлиш хавфини сезиларли даражада оширади, бу эса эрадикацияни профилактиканинг мажбурий таркибий қисмига айлантиради [101]. Терапия схемасини танлашда шифокор нафақат диагностика натижаларини, балки индивидуал хавф омилларини - ирсият, саратон олди ўзгаришларининг мавжудлиги, зарарли одатлар, фон касалликларини ҳам ҳисобга олиши керак. Анамнезида ирсий саратонга мойиллик бўлган беморларда *H. pylori* эрадикацияси ошқозон саратонининг бирламчи профилактикаси чораси сифатида қаралади [23]. Ошқозон аденокарсиномаси кенг тарқалган ҳудудларда *H. pylori* скринингини ўтказиш

онкопрофилактика бўйича миллий дастурларнинг муҳим таркибий қисми ҳисобланади [13]. *H. pylori* сезувчанлиги тўғрисида маҳаллий маълумотларнинг йўқлиги шифокорларни жаҳон кўрсаткичларига эътибор қаратишга мажбур қилади. Маълумотларга кўра, Ўзбекистонда кларитромицинга чидамлилиқ даражаси 15% дан ошмайди, метронидазолга эса 50% дан ортиқ, бу эса охириги препаратни биринчи қатор схемаларида номақбул қилади. Маастрихт VI консенсусининг тавсиялари билан мустаҳкамланган кларитромицинни қўллаш минтақа учун янада оқилона ва самарали ечим бўлиб қолмоқда [123]. Шундай қилиб, *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликларини даволаш мураккаб, кўп омилли жараён бўлиб, кўзгатувчининг чидамлилигига, дори воситаларининг фармакокинетикасига, беморнинг индивидуал хусусиятларига ва минтақавий хусусиятларга боғлиқ. Терапиянинг асосий қийинчиликлари антибиотикларга чидамлилиқнинг ўсиши ва бактерия сезгирлигини тезкор лаборатория текшируви имкониятларининг чекланганлиги билан боғлиқ. Ушбу ҳолатлар эрадикацион терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини оширишга қаратилган минтақавий шароитларга мослаштирилган даволаш протоколларини ишлаб чиқиш зарурлигини тақозо этади.

H. pylori нинг антибиотикларга чидамлилиги муаммоси бугунги кунда гастроэнтерология ва микробиологияда асосий ўринлардан бирини эгаллайди. Замонавий тиббиёт хавотирли фактга дуч келмоқда: ҳар йили чидамли микроорганизмлар келтириб чиқарадиган инфекциялардан 700 мингга яқин одам вафот этади ва бундай касалликларни даволаш билан боғлиқ умумий иқтисодий йўқотишлар 100 триллион доллардан ортиқ баҳоланмоқда [89]. Бу рақамлар муаммонинг глобал характери ва уни чуқур ўрганиш зарурлигини кўрсатади. Тиббиёт амалиётида ҳам, турмушда ҳам антибиотиклардан нооқилона ва назоратсиз фойдаланиш бактерияларнинг чидамли штаммлари шаклланишига олиб келади. *H. pylori* ҳолатида бу жараён микроорганизмни одатий даволаш схемаларига мойил қилмайдиган мураккаб молекуляр-генетик ўзгаришлар билан бирга келади [3].

Сўнгги йилларда бир қатор мамлакатларда, шу жумладан АҚШда ҳам, эрадикацион терапияни бошлашдан олдин *H. pylori* нинг антибиотикларга чидамлилигини аниқлаш учун тест ўтказиш одатий ҳолга айланди [45]. Бундай

шахсий ёндашув шифокорга энг самарали даволашни танлаш ва стандарт схемаларда муваффақиятликка учрамаслик имконини беради. Халқаро консенсуслар – Маастрихт VI, Киото ва Торонто маълумотларига кўра, ўз вақтида ва тўғри танланган *H. pylori* эрадикация терапияси ошқозон саратони ривожланиш хавфини ва шиллиқ қаватнинг сурункали яллиғланишининг бошқа оғир оқибатларини сезиларли даражада камайтиради [4]. Инфекциянинг йўқолиши атрофик гастритлар, ичак метаплазияси ва саратон олди ҳолатлари эҳтимолини камайтиради [90]. XX асрнинг охирида ҳам стандарт учлик терапия схемаси (протон помпаси ингибитори, кларитромицин ва амоксициллин) беморларнинг 80 фоизида инфекцияни муваффақиятли бартараф этиш имконини берган [29]. Бироқ, сўнгги йилларда ушбу схеманинг самарадорлиги сезиларли даражада пасайиб кетди. Даволашдаги муваффақиятликларнинг сабаблари кўп. Буларга нотўғри танланган терапия, беморнинг дори-дармонларни қабул қилиш режимига риоя қилмаслиги, юқори бактериял юклама, *H. pylori* нинг ошқозон эпителий хужайраларига кириш қобилияти, шунингдек, беморнинг индивидуал генетик хусусиятлари (масалан IL-1B ва CYP2C19 генларининг полиморфизми) киради [34]. Буларнинг барчаси инфекцияга қарши курашни мураккаблаштиради ва нозикроқ ёндашувни талаб қилади. Биринчи қатордаги асосий антибиотиклардан бири бўлган кларитромицинга алоҳида эътибор берилади. Унинг кислотали муҳитга чидамлилиги ва бактерияларнинг рибосомал суббирлиги билан боғланиш қобилияти юқори самарадорликни таъминлайди. Бироқ, 23S-рРНК молекуласидаги нуқтали мутациялар (A2142G, A2143G қисмлари ва бошқалар) бу ўзаро таъсирнинг бузилишига ва микроорганизмнинг чидамлилигини шакллантиришга олиб келади [1, 122]. Турли тадқиқотлар маълумотларига кўра, бундай мутациялар *H. pylori* нинг 80-90% чидамли штаммларида аниқланади [50, 85]. Шу билан бирга, бактерия ўзининг ҳаётини хусусиятларини сақлаб қолади, аммо терапияга жавоб беришни тўхтатади. Муаммо кўлами, айниқса, географик кесимда яққол кўзга ташланади. Европанинг баъзи мамлакатларида *H. pylori* нинг кларитромицинга чидамлилик даражаси 80% га етади, дунё бўйича ўртача эса тахминан 20% ни ташкил этади [52]. Осиё мамлакатларида бу кўрсаткич 25% дан 85% гача ўзгариб туради, бу эса

респиратор инфекцияларни даволашда макролидларнинг кенг қўлланилиши билан боғлиқ. Россияда, масалан, Санкт-Петербургда чидамли штаммлар частотаси 2000-йиллар бошидаги 15% дан 2008-йилга келиб 66% гача ошди [125]. Шунга ўхшаш ҳолатлар Италия, Япония ва Буюк Британияда кузатилмоқда [38, 109]. Ушбу маълумотлар антибиотикларга чидамлиликини маҳаллий мониторинг қилиш зарурлигини таъкидлайди. Чунки бир хил препаратларга чидамлилик даражаси ҳатто қўшни ҳудудларда ҳам сезиларли даражада фарқ қилиши мумкин. Масалан, Эронда у 5% дан 80% гача, Хитойда 8% дан 85% гача, Японияда 86% гача ўзгариб туради, Африка ва Лотин Америкаси мамлакатларида эса нисбатан пастлигича қолмоқда [56, 84].

Шундай қилиб, *H. pylori* резистентлигини ўрганиш нафақат лаборатория вазифаси, балки даволашнинг клиник самарадорлигининг асосидир. Штаммларнинг антибиотикларга сезгирлигини аниқламасдан туриб, ҳатто замонавий эрадикация терапия схемалари ҳам фойдасиз бўлиши мумкин. Резистентлик тўғрисидаги маълумотларни мунтазам равишда янгилаб бориш, молекуляр диагностика усуллари (шу жумладан ПЗР таҳлили ва кетма-кетлигини) жорий этиш, шунингдек, антибактериал воситалардан оқилона фойдаланиш *H. pylori* инфекциясига қарши муваффақиятли курашиш ва ошқозон яраси касаллиги ва саратони каби оғир оқибатларнинг олдини олишнинг калитидир.

§1.6. *H. pylori* резистент штаммларининг эпидемиологиясида минтақий фарқлар

Антибиотикларга чидамли *H. pylori* штаммларининг тарқалиши минтақага қараб ва ҳатто бир мамлакат ичида ҳам жуда фарқ қилади. Бу омил самарали эрадикация терапияни танлашда муҳим аҳамиятга эга. Европа мамлакатларида, масалан, *H. pylori* нинг кларитромицинга чидамлилиги 44-82% оралиғида, метронидазолга нисбатан эса 20-45% атрофида ўзгариб туради [124]. АҚШда кларитромицинга чидамлилик секинроқ ўсиб бормоқда, бу эса антибиотиклардан фойдаланишнинг қатъий тартибга солиниши ва даволашдан олдин сезувчанлик тестларининг кенг қўлланилиши билан боғлиқ [61]. Осиё ва Африканинг

ривожланаётган мамлакатларида чидамли штаммларнинг юқори тарқалиши кузатилмоқда, бу эса тиббиёт амалиётида ва кишлоқ хўжалигида антибиотиклардан кенг, кўпинча назоратсиз фойдаланиш билан боғлиқ. Масалан, Африканинг айрим худудларида *H. pylori* штаммларининг деярли 100% кларитромицин ва метронидазолга чидамли [67].

Минтақавий фарқларнинг сабаблари кўп қиррали:

- клиник амалиёт - антибиотикотерапия протоколлари қатъийроқ бўлган мамлакатларда резистентликнинг ўсиши секинроқ кечади;
- ўз-ўзини даволаш ва антибиотиклардан фойдаланиш имконияти - баъзи худудларда беморлар дориларни рецептсиз бемалол сотиб олишлари мумкин, бу эса чидамлиликни шакллантиришни рағбатлантиради;
- маҳаллий бактерия популяцияларининг генетик хусусиятлари - *H. pylori* нинг турли штаммлари муайян антибиотикларга чидамлиликни таъминлайдиган мутацияларни олиш қобилиятига эга.
- ижтимоий-иқтисодий омиллар - тиббий инфратузилма, профилактика дастурлари ва санитария таълими даражаси резистент инфекцияларнинг тарқалишига бевосита таъсир қилади.

Охирги йилларда кларитромициндан ташқари, биринчи қатор терапияси муваффақиятсизликка учраганда кўпинча захира дори сифатида қўлланиладиган левофлоксацинга нисбатан ўсиб бораётган чидамлилик хавотирлидир. Жанубий ва Шарқий Осиёда левофлоксацинга чидамлилик 30-50% га етади, Европада эса бу кўрсаткич одатда 15% дан паст бўлади [66]. Бир вақтнинг ўзида икки ва ундан ортиқ антибиотикларга чидамли штаммлар, айниқса антибиотик терапияси юқори бўлган ва уни қўллаш назорати паст бўлган худудларда тобора кўпроқ учрамоқда. Кўп сонли резистентлик самарали даволаш схемасини танлашни мураккаблаштиради ва инфекциянинг қайталаниш хавфини оширади. Минтақавий фарқлар стандарт даволаш протоколларини маҳаллий мослаштириш зарурлигини белгилайди. Маастрихт VI ва Киото консенсуси каби халқаро тавсияларда таъкидланишича, агар минтақада кларитромицинга чидамли штаммлар улуши 15-20% дан ошса, биринчи

қатор стандарт схемалари (ППИ + кларитромицин + амоксициллин/метронидазол) самарасиз ҳисобланади ва сезувчанлик синамаси асосида муқобил даволаш усуллари ёки индивидуал ёндашувдан фойдаланиш тавсия этилади [11, 102]. Шундай қилиб, *H. pylori* резистентлигининг географик тақсимланишини тушуниш нафақат терапияни танлашда, балки профилактика дастурларини режалаштириш ва миллий даражада антибиотикотерапия самарадорлигини мониторинг қилишда ҳам стратегик элемент ҳисобланади.

§1.7. H. pylori штаммлари резистентлигининг молекуляр тамойиллари

H. pylori антибиотикларга чидамлилиги бактерия хужайрасидаги мураккаб молекуляр ва генетик ўзгаришлар натижасидир. Асосий механизмлар нишон оқсилларни кодловчи генларнинг мутациялари, шунингдек, антибиотиклар метаболизмида иштирок этувчи ферментлар фаоллигининг ўзгариши билан боғлиқ. Кларитромицин макролидларга мансуб бўлиб, рибосоманинг 23S rRNK си билан боғланиб, оқсил синтезини ингибирлайди. *H. pylori* чидамлилигининг асосий механизми 23S rRNK генидаги нуқтали мутациялар билан боғлиқ [1, 50, 82]:

- энг кўп учрайдиган мутация сохалари A2142G, A2143G ва A2142C;
- бу мутациялар рибосома конформациясини ўзгартириб, кларитромициннинг фаол марказга нисбатан мойиллигини камайтиради;
- натижада, бактерия антибиотик мавжуд бўлганда ҳам оқсилларни синтез қилишда давом этади, бу эса даволашни самарасиз қилади.

Клиник жиҳатдан бу мутациялар кларитромицин билан стандарт учлик терапиянинг тўлиқ ёки қисман муваффақиятсизлиги билан намоён бўлади. Метронидазол бактериянинг ДНКсига зарар етказадиган фаол шаклга хужайра ичида тикланишни талаб қилади. Резистентлик механизми қуйидагича амалга ошади:

- нитредуктазани кодловчи *rdxA* ва флавинредуктазани кодловчи *frxA* генидаги мутациялар;
- ушбу ферментлар ишининг бузилиши метронидазолнинг фаол токсик бирикмага айланишига тўсқинлик қилади, шунинг учун бактерия таъсирланмайди.

H. pylori нинг хусусияти: метронидазолга чидамлик кўпинча тўлиқ эмас ва антибиотик дозасига боғлиқ бўлиши мумкин. Бу нима учун баъзи даволаш схемаларида метронидазол ҳали ҳам қисман самарадорлигини сақлаб қолишини тушунтиради. Левофлоксацин фторхинолон бўлиб, бактериал DNK-гираза (*gyrA*) ва топоизомераза IV (*gyrB*) ферментини ингибирлайди. Резистентликнинг асосий сабаби *gyrA* даги мутациялар, айниқса QRDR (quinolone resistance-determining region) соҳа хисобланади. Мутациялар антибиотикнинг DNK-гираза билан боғланишини камайтириб, фермент тузилишини ўзгартиради [29, 55, 121]. Натижада бактерия DNK репликациясини левофлоксацин иштирокида ҳам давом эттиради. *H. pylori* бир вақтнинг ўзида антибиотикларнинг бир нечта синфларига чидамликни таъминлайдиган мутацияларга эга бўлиши мумкин. Масалан, 23S рРНК ва *rdxA* мутацияларига эга штамм кларитромицин ва метронидазолга чидамлик бўлади. Бундай кўп сонли резистентлик биринчи қатор схемаларининг муваффақиятсизлигининг асосий сабаби бўлиб, сезувчанлик тестлари асосида индивидуал терапияни танлашни талаб қилади.

§1.8. *H. pylori* ва ошқозон саратони

Ошқозон саратони дунёдаги етакчи онкологик муаммолардан бири бўлиб қолмоқда: ривожланган мамлакатларда касалланиш бир қадар камайганига қарамай, у саратондан ўлиш ҳолатларининг муҳим сабабчиси бўлиб қолмоқда. *H. pylori* инфекцияси ошқозон аденокарциномаси, айниқса ошқозоннинг нокардиал қисми саратони ривожланишининг тан олинган энг муҳим хавф омилдир [41]. Тадқиқотлар шарҳи ўрганилганда *H. pylori* бактерияси билан дунё аҳолисининг тахминан 50 фоизини зарарлаши кўрсатилган. Бундан ташқари, халқаро саратон тадқиқотлари агентлиги (IARC) *H. pylori* аллақачон I гуруҳ канцерогенлари қаторига киритган. Шундай қилиб, ушбу боғлиқликнинг механизмлари, фаразлари ва олдини олиш йўллари тушуниш жуда долзарбдир [102]. Энг қадимги ва бугунги кунда ҳам қўлланишда давом этаётган моделлардан бири - Pelayo Correa томонидан таклиф этилган ошқозон шиллик қаватидаги ўзгаришлар кетма-кетлигидир: нормал шиллик → сурункали гастрит → атрофик гастрит → ичак метаплазияси → дисплазия →

аденокарцинома. Ушбу модел доирасида *H. pylori* сурункали гастритнинг асосий "триггер"и сифатида қаралади, бу эса ўзгаришлар каскадини янада кучайтиради. Бироқ, бугунги кунда Correa модели "чизикли муқаррар йўл" эмас, балки кўплаб молекуляр ва микроциркуляр механизмлар ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлган схема эканлиги қабул қилинган [59]. Тадқиқотчилар ўз ишларида STAT3, NF-κB, Hippo ва Wnt/β-catenin сақловчи «муракаб йўл» ҳақида келтириб беришган. Шунчаки *H. pylori* мавжудлиги ҳар доим ҳам саратон касаллигига олиб келмаслиги таъкидланади: омиллар тўплами (хўжайин, штамм, ташқи омиллар) зарур. Бундан ташқари, ошқозон ва ичак микробиотаси, иммун микромуҳит, эпигенетиканинг ролига урғу берилади. Бинобарин, замонавий гипотеза кўп даражали модел бўлиб, унда *H. pylori* кўзгатади ёки ёрдам беради, аммо якуний натижа кўплаб қўшимча "модификаторлар"га боғлиқ. *H. pylori* шиллик қаватнинг шикастланишига ва канцерогенезнинг бошланишига ёрдам берадиган бир қатор омилларга эга: асосий омил — cagPAI патологик оролчаси ва CagA оқсили. CagA эпителиал хужайрага тушганида хўжайин организмнинг сигнал йўллари ўзгартириб юборади. Бошқа омилларя, яъни VacA оқсили ва бошқа мембрананинг ташқи оқсиллари (OMP) ҳам шундай ўзгаришларни чақириши мумкин. Фосфоририлланган CagA E-cadherin ни боғлаб, E-cadherin/β-catenin алоқасини бузади, натижада эса β-catenin ядро ичига кириб, c-Myc, cyclin D1 генларини фаоллаштириши хисобига пролиферация юзага келади [65]. Бундан ташқари VacA PI3K/Akt фаоллаштиради ва GSK3β/β-catenin га таъсир кўсатади. Ушбу бактериянинг мавжудлиги шиллик қаватнинг сурункали яллиғланишига олиб келади ва цитокинларнинг ажралишига, лейкоцитларнинг кўпайишига, кислороднинг актив шакллари генерациясига (ROS/RNS), ДНК шикастланишига, ҳамда хромосома нотурғунлигига сабаб бўлиб, репарацияни бузилишига олиб келади. *H. pylori* билан зарарланган эпителиал хужайралар ДНК метилланишига, гистонларнинг ўзгаришига, эпигенетик ҳолат назоратининг бузилишига учрайди. Шунингдек, мутациялар тўпланади, ДНК репарацияси механизмлари бузилади [18]. Инфекция без эпителийсининг атрофияга учрашига, хлорид кислота секрецияси сусайиб қолишига, меъда шираси таркибининг ўзгариб қолишига олиб келиши мумкинки, бу нарса шиллик парданинг микромуҳитини

ўзгартириб қўяди, ичак метаплазияси бошланишига олиб келади. Замонавий тадқиқотлар шарҳи шуни кўрсатадики, ошқозон саратони ривожланишида *H. pylori* β-catenin ни фаллаштириши ҳисобига онкогенлар транскрипцияси ортади [64].

Ошқозон саратони (ОС) саратон касаллиги бўйича дунёда бешинчи ва ўлим сабаблари бўйича учинчи ўринда туради. Жарроҳлик аралашуви, кимётерапия, нур терапияси ва молекуляр-мақсадли терапиядан иммунотерапиягача бўлган ошқозон саратонининг терапевтик стратегиялари соҳасидаги ютуқларга қарамай, ўлим даражаси жуда юқорилигича қолмоқда. Ошқозон саратонидан ўлимни камайтириш муаммосини ҳал қилиш жамоат соғлиғини сақлашнинг долзарб муаммосига айланди. ОС ривожланиши кўп омилли ва динамик жараённи ўз ичига олади, бу эсаорганизмда турли генетик омиллар ва атроф-муҳит омилларининг ўзаро таъсири натижасидир [47]. ОС юқори даражадаги бир хил бўлмаганлик билан тавсифланган саратон туридир. Саратон геноми атласи (TCGA) ОС тўрт кичик гуруҳга ажратади, шу жумладан, *ebvirus* (EBV) – мусбат ўсмалар, ўсманинг микросателит беқарорлиги (MSI), брқарор геномли ўсмалар ва хромосома беқарорлиги ўсмалари (CIN). Lorena таснифига кўра ОС икки турга бўлинади ичак тури ва диффуз. Ичак тури Korrea каскади билан белгиланади, у ошқозон шиллиқ қаватининг нормал ҳолатидан, эрозив гастритдан, атрофик гастритдан ва ичак эпителиал метаплазиясидан бошлаб бир қатор ўзгаришлардан иборат бўлиб, бу гетероген пролеферацияда ва ОС *in situ* ва инвазив карциномага ўтиши мумкин [12]. Гарчи диффуз ОС ривожланиши кам ўрганилган бўлса-да, *H. pylori* ва яллиғланиш асосий роль ўйнайди деб ҳисоблаш қабул қилинган [20]. Ошқозон-ичак тизими микробиотаси организмнинг овқат ҳазм қилиш тизимида мавжуд бўлган бактериялар, архейлар, замбуруғлар ва вирусларнинг мураккаб жамоасидир. Микробиотнинг коллектив генетик мажмуаси ва муҳит шароити биргаликда микробиом деб аталади. XXI аср бошларида бу нуқтаи назар "ташлаб кетилган аъзо" [87] деб ҳисобланган бўлса-да, 2018-йилда микробиом организм аъзоларининг бошқа тўқималари билан фаол ўзаро таъсирга киришадиган, саломатлик ва касалликларга тобора сезиларли таъсир кўрсатадиган организмлар экотизими эканлигини тан олиш билан тубдан ўзгарди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ошқозон-ичак тизими микроблари, шунингдек метаболитлар

саратоннинг ривожланишига ҳар томонлама ва кўп қиррали тарзда ҳисса қўшади, метастазланишга ёрдам беради, кимётерапияга чидамликка олиб келади ва иммунотерапия самарадорлигига таъсир қилади. *H. pylori* инфекцияси ошқозон учун асосий хавф омили ҳисобланади [25]. Сўнгги йилларда секвенирлаш ва макрогеномика платформаларининг ривожланиши билан *H. pylori* дан бошқа бактерияларнинг ошқозон резекциясидаги потенциал роли тадқиқотчиларнинг эътиборини тортди. Кўп тадқиқотларнинг ўтказилиши ошқозон-ичак микробиотаси, ошқозон саратони инициацияси ва ривожланиши ўртасидаги кучли боғлиқликни таъкидлайди. Кенг қамровли тадқиқотларга қарамай, ОС даги ошқозон-ичак микробиотасининг аниқ таркиби ҳали ҳам яхши ўрганилмаган ва ОС ривожланиш жараёнида ушбу микроб жамоаларининг ривожланиш механизмлари тўлиқ аниқланмаган. Ушбу тадқиқотда ошқозон-ичак микробиотаси дисбактериози ва ОС ўртасидаги боғлиқлик ўрганилиб, ошқозон микробиотасининг клиник даволаш стратегиялари учун биомаркер ва нишон сифатидаги салоҳияти таъкидланади. Илгари меъда кислоталари мавжудлиги туфайли меъда стерил орган деб ҳисобланган, меъда кўпчилик бактерияларнинг колонизациясига тўсқинлик қиладиган нормал кислотали муҳит саналган [21]. Фақат 1983-йилда *H. pylori* кашф этилгандан кейингина бу нуқтаи назар рад этилди [8]. 2006-йилда тадқиқотчилар генлар кетма-кетлиги ёрдамида биринчи марта ошқозон флораси 128 та флотипдан иборат хилма-хил жамоа эканлигини тасдиқлайдилар, шу жумладан 5 та доминант тур, яъни *Anaplasma*, *Firmicutes*, *Clostridium*, *Actinobacteria* ва *Aspergillus* (шу жумладан *H. pylori*). Улардан ошқозон шиллик қаватида *Firmicutes* ва *Aspergillus* турларининг вакиллари устунлик қилади, ошқозон шиллик қаватида эса *Firmicutes* ва *Aspergillus* турларининг вакиллари устунлик қилади ва ошқозон ширасини кўпинча *Firmicutes*, *Clostridium* ва *Actinobacteria* турлари эгаллайди [9]. Микробиологияда макрогеномика ва юқори самарали секвенирлаш технологияларининг кенг қўлланилиши туфайли ОС билан боғлиқ ошқозон-ичак тизими микроб жамоаларининг хилма-хиллиги ва мураккаблиги аста-секин аниқланди. *H. pylori* ОС ривожланиши билан чамбарчас боғлиқ бўлган тан олинган канцероген ҳисобланади. Ошқозон шиллик қаватининг инсон эпителийсида

паразитлик қилувчи микроаэроб грамманфий бактерия [10]. *H. pylori* ошқозоннинг маҳаллий яшовчиси эмас, балки оғиз-оғиз ёки фекал-оғиз орқали юктирилган экзоген микрофлорадир [11]. Ошқозон шиллик қаватининг *H. pylori* инфекциясига узлуксиз таъсири яллиғланиш каскадини келтириб чиқариши мумкин, бу эса артериал гипертензияга олиб келади ва ошқозон ости беши хавфини сезиларли даражада оширади. *H. pylori* дунё аҳолисининг тахминан ярмини зарарлайди, ривожланаётган мамлакатларда унинг тарқалиш даражаси 80% ни ташкил қилади [12]. *H. pylori* нинг канцерогенлиги штаммнинг вирулентлиги, бактериал юклама, ирсий мойиллик, беморнинг хаёт тарзи ва микробиотанинг бошқа омилларига боғлиқ. Эрта анти-*H. pylori* ва *H. pylori* эрадикацияси ОС билан касалланишни камайтириш мумкин, бу ОС олди касалликлари бўлмаган шахсларда яққолроқ намоён бўлади [13,14]. *H. pylori* эрадикацияси босқичини блоклаб, ошқозон резекциясини олдини олиши аниқ эмас. Баъзи мамлакатларда экспертлар концепцияси эса *H. pylori*ни йўқ қилишни тавсия этади. *H. pylori* соғлом ошқозон шиллик қаватини колонизация қилишни афзал кўради ва унинг ўсма тўқималаридаги микдори кўшни ўсма бўлмаган тўқималарга нисбатан сезиларли даражада камаяди [18,19]. Гастрит ёки ошқозон яраси каби ҳолатлардан келиб чиққан ОС ривожланиши билан *H. pylori* колонизацияси камайиш тенденциясига эга [21] ва охир-оқибат ОС ривожланиши билан йўқолади. ОС ҳосил бўлиш жараёнида ошқозон кислотаси секрецияси аста-секин камаяди [23], *H. pylori* эса кўпинча нобуд бўлади, бу эса ошқозон резекцияси билан оғриган беморларнинг ичагида нисбатан юмшоқ кислотали муҳитнинг пайдо бўлишига ва патоген бактерияларнинг колонизацияси учун қулай бўлган ўзига хос ичак микробиотасининг шаклланишига олиб келади [24]. Бошқа томондан, *H. pylori* йўқ қилинишини даволаш бактериал хилма-хилликнинг кўпайишига олиб келиши мумкин [25]. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ОС га алоқадор бўлмаган беморлар билан таққослаганда, таснифланмаган *Oxalobacteraceae*, *Carnocytophaga* ва *Haemophilus* ўртача тарқалиши *H. pylori* эрадикацион терапиясини олган ОС билан оғриган беморларда авлодлар даражасида ошган [26]. *H. pylori* билан касалланган беморлар ва *H. pylori* билан касалланмаган беморлар ўртасида ошқозон

микробиотасида сезиларли фарқлар мавжуд бўлиб, бу *H. pylori* бошқа касалликларда - микробли дисбиозда роль ўйнаши мумкинлигини тахмин қилишга имкон беради [27-30]. Метагеномик маълумотлар шуни кўрсатадики, *H. pylori* сони ортиши билан бошқа микробларнинг учраши камайд [21]. Ошқозон саратони билан оғриган беморларда *H. pylori* ва турли бактериялар, жумладан спирохеталар, *Neisseria*, *Prevotella*, *Veillonella* ва *Rothia* ўртасида экспрессиянинг тескари боғлиқлиги кузатилади [110]. Бироқ, мусбат ва манфий *H. pylori* штаммлари одамлар ичак микробиотасининг таксономик таркибини таққослаш бўйича бир нечта бошқа тадқиқотлар сезиларли фарқларни топмади [79, 104]. Тадқиқотчилар ошқозон саратонининг 727 та намунасида олинган RNA-Seq маълумотларини таҳлил қилиб *H. pylori* ва *Lysobacter* нормал тўқималарда сезиларли даражада кўпроқ учрашини, *Pseudomonas* эса ўсма тўқималарида айниқса кенг тарқалганини аниқладилар [57, 112]. Бугунги кунга қадар *H. pylori* бактериал ўтказувчи сифатида таъсир қилиши ва бошқа ошқозон бактериялари билан ўзаро таъсир қилиши ҳақида ишончли далиллар мавжуд эмас. Келажакдаги тадқиқотлар *H. pylori* ошқозон микробиотасидаги аниқ ролини ва унинг бошқа микроблар билан мураккаб муносабатларини аниқлаши керак. Микробиологияда иккинчи авлод секвенирлаш технологиясининг қўлланилиши туфайли *H. pylori* ташқари кўпгина тадқиқотларда бошқа кислотага чидамли бактериялар ҳам топилган. Адабиётлар шархи шуни кўрсатадики, *H. pylori* -негатив ОС тўқималарини ўрганиш учун 16S рибосомал РНК генини таҳлил қилишдан фойдаланганлар ва *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* ҳамда фирмикут турларининг нисбий сонининг кўпайишини аниқлаганлар [33]. Бошқалар ҳамда Кайса ва бошқалар *H. pylori* - салбий ОС да актинобактериялар даражаси юқори эканлигини қайд этишган [21, 67, 123]. Тадқиқотларда ОС билан оғриган беморларнинг суюқлик намуналарида *Lactobacillus* ва *Veillonella* микдорининг кўпайиши, *Verrucomicrobia* ва *Deferribacteres* микдорининг камайишини кўрсатди [43]. Бошқа тадқиқотлар эса ОС нинг ривожланиши протеобактериялар сонининг кўпайиши ва *Bacteroidetes* сонининг камайиши билан тавсифланишини қайд этишган [25]. Суюқлик хроматографияси-масс-спектрометриянинг ўта юқори самарадорлиги туфайли лактобактериялар, стрептококклар, *Bacteroides* ва *Prevotella*

даражасини аниқлаш имконини бериши кўрсатилган ва ўсма бўлмаган тўқималарга нисбатан ўсма тўқималарида юқори бўлганлиги келтирилган [78]. Яна тадқиқотларда келтирилишича ОС тўқималарининг фурмирмикутлар, *Gemella* ва *Streptococcus* ҳамда протеобактерийлар сонининг ортиши билан ифодаланади [14]. Интраэпителиал неоплазия билан оғриган беморларнинг ўсма тўқималари ва нажасида *Streptococcus anginosus* (Sa) ва *Streptococcus constellatus* (Sc) нинг сезиларли даражада бойитилишини, шунингдек, эрта ва ривожланган ОС ни аниқланади [99]. Бундан ташқари, бир нечта тадқиқотлар кетма-кет ОСда *Lactobacillu*, *Streptococcus* ва *Bacteroidetes* нинг бойитилишини аниқлади. ОСда бактериал хилма-хилликдаги ўзгаришларга келсак, кузатилган натижалар ишончли эмас. Атрофик бўлмаган гастритдан ичак метаплазиясига ва кейинчалик ошқозон саратонининг ичак турига ўтиши жараёнида бактериал хилма-хилликнинг камайиш тенденциясини аниқланган [3]. Аммо бу борада бир-бирига қарама-қарши хабарлар мавжуд [102]. Ошқозон шиллик қаватининг 200 га яқин намуналарини таҳлил қилиб, микроблар хилма-хиллигида сезиларли фарқларни аниқламадилар, аммо микроб таркибида фарқлар мавжудлигини кузатилган [46]. Ушбу қарама-қарши натижалар этник келиб чиқиш, овқатланиш, кетма-кетлик усуллари, *H. pylori* мусбат ва *H. pylori* манфий шахсларни ўз ичига олган ўрганилаётган популяцияларнинг хилма-хил таркиби ва олдинги операциянинг ошқозон резексиясига потенциал таъсири каби омиллар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бироқ, ошқозон резекциясида ўтказилган жаррохлик амалиёти туфайли ичак микробиотасининг хилма-хиллигини камайиши мумкин [25, 84]. ОС турли босқичларида ичак флорасининг таркиби ҳам турлича бўлади. Эрта ва кечки ОС билан оғриган беморларнинг ҳар хил турларида *Collinsella*, *Blautia*, *Anaerostipes*, *Dorea* ва *Lachnospiraceae* турлича экспрессияланишини аниқладилар [39]. Бундан ташқари, ошқозоннинг турли қисмларидаги микроб жамоаларини таҳлил қилиш ҳам бир хил бўлмаган натижаларнинг потенциал сабаби бўлиши мумкин [90]. Турлар хилма-хиллиги ва сонидан сезиларли фарқ бўлмаса ҳам, проксимал ва дистал ОС ўртасида микроб таркиби ва метаболизм маҳсулотларида фарқлар мавжуд [86]. Шунинг учун ошқозоннинг турли микромуҳитлари ўртасидаги ўзига хос ўзгаришлар ошқозон

бактериялари ва ОС ривожланиши ўртасидаги ҳақиқий боғлиқликни аниқлашга ёрдам беради.

II БОБ. ХУСУСИЙ ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ

§2.1. Клиник материалнинг умумий хусусиятлари

Илмий тадқиқот иши Ўзбекистонда *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликларини молекуляр - генетик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ташхисот қўламини қўллаш усули ва даволаш стратегиясини тузишни ўз ичига олган. Тадқиқот объекти 279 нафар меъда касалликлари билан оғриган беморлар бўлиб, улардан 199 нафари Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт Марказида ва 80 нафари Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт Марказида даволанган. Ушбу ишда иштирок этган барча беморлар, патологик жараённинг нозологиясига қараб, бешта тадқиқот гуруҳига бўлинган, уларнинг натижалари қиёсий жиҳатдан ўрганилган: 105 нафар сурункали атрофик бўлмаган гастрит (САБГ), 58 - сурункали атрофик гастрит (САГ), 36 - ошқозон яра касаллиги (ОЯК), 50 ошқозон МАЛТ- лимфомаси ва 30 ошқозон саратони (МС) билан. *H. pylori* - ассоциациялашган ошқозон касалликлари бўлган барча беморларга клиник-эндоскопик, морфологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказилган, сўнгра даволаш тактикаси танланган. Ўрганилаётган беморларда жинсини ўрганиш сезиларли гендер устунлигини кўрсатмади, бу иккала тур вакилларининг *H. pylori* бактерияси билан тенг зарарланишини кўрсатади: 154 эркак (55,3%), 125 аёл (44,7%). Беморларнинг ёши 19 дан 73 ёшгача, ўртача 46,7 ± 0,5 йилни ташкил этди. ЖССТ таснифига кўра беморларнинг ёш тақсимооти билан (2012), хеликобактер билан боғлиқ меъда касалликлари ёш ва ўрта ёшдаги беморларда кўпроқ - 81% (1-жадвал).

1-жадвал

ЖССТ ёшга боғлиқ таснифи бўйича беморларни тақсимланиши (2012 й.), n=279

Ёши		19-45 ёш		46-60 ёш		61 ёш ва катта		Жами	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ж и н с	Эркаклар	53	34,4	69	44,8	32	20,8	154	55,3
	Аёллар	36	28,8	68	54,4	21	16,8	125	44,7
Жами		89	31,9	137	49,1	53	18,9	279	100

Молекуляр генетик таҳлил асосида *H.pylori* - вирулентлиги бўлган барча беморлар кларитромицинга чидамлилигини ҳисобга олган ҳолда икки гуруҳга бўлинган. Кларитромицинга чидамли бўлмаган *H. pylori* штамлари бўлган беморларга эрадикация схемаси бўйича 14 кун давомида квадротерапия ўтказилган: рабепразол 20 мг дан кунига 2 марта овқатдан олдин, амоксициллин 1000 мг дан кунига 2 марта овқатдан кейин, кларитромицин 500 мг дан кунига 2 марта овқатдан кейин, висмут уч калий децитрати 120 мг 2 таблеткадан кунига 2 марта овқатдан 30 дақиқа олдин.

Кларитромицинга нисбатан тасдиқланган *H.pylori* га чидамли штамми бўлган беморлар кларитромицинсиз иккинчи даволаш схемасини олган: рабепразол 20 мг дан кунига 2 марта, амоксициллин 1000 мг дан кунига 2 марта овқатдан кейин, нифурател 400 мг дан кунига 2 марта овқатдан кейин, висмут уч калий децитрати 120 мг дан 2 таблеткадан кунига 2 марта овқатдан 30 дақиқа олдин. Барча дорилар 14 кун ичида қабул қилинган.

Бизнинг тадқиқотларимиздан олинган маълумотларга кўра, *H.pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари ўрта ёшдаги одамларда кузатилиб, 49,1% ни ташкил этди. Хусусан, меҳнатга лаёқатли ёшдаги шахсларда ёшга қараб касалланиш частотасининг ўсиш тенденцияси гендер гуруҳларида бир хил. Катта ёш гуруҳида эркаклар ва аёлларда коморбид ҳолатлар мавжудлиги билан боғлиқ бўлган касалланишнинг пасайган кўрсаткичлари аниқланди.

§2.2. *H.pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликларининг клиник кўринишлари

Саратон касаллигини ўрганиш бўйича халқаро агентлик - ЖССТ (МАИР, Лион, 2019) маълумотларига кўра, сўнгги 20-йил ичида *H. pylori* инфекциясининг тарқалиши бутун дунё бўйлаб аҳолининг 50% дан ортиғида аниқланган ва "пандемик" характерга эга бўлган, бу ошқозон-ичак тизимининг юқори қаватида касалланиш частотасининг кўпайиш тенденциясининг асосий манбаи ҳисобланади. Шу муносабат билан Ўзбекистонда *H. pylori* нинг клиник-функционал ва эпидемиологик жиҳатларини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга бўлди. *H.pylori* ўзига хос инфекцион агент бўлиб, клиник-функционал жиҳатдан ўзини сапрофит ёки патоген сифатида тутиши мумкин, бу нафақат штаммларнинг ўзгарувчанлиги, балки организмдаги яшаш муҳитига ҳам боғлиқ. Унинг ошқозондаги клиник кўринишлари хлорид кислота, пепсин, гастроинтестинал гормонлар секрецияси ва ошқозоннинг мотор фаоллиги даражасида сезиларли фарқларга эга бўлиб, бу шиллик қаватдаги морфологик ўзгаришлар характерида ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Даволашдан олдинги даврда *H.pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликларининг клиник кўринишлари астенизация, абдоминал оғриқ ва диспептик синдромлар кўрсаткичлари бўйича баҳоланди. Бактерияларнинг патоген штаммлари мавжудлигига қараб, *H.pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликларининг клиник кўринишларини ўрганиш қиёсий даволаш жараёнида клиник динамикани баҳолашни ўзаро боғлаш имконини берди (1-жадвал).

1-жадвал

***H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари билан оғриган беморларни клиник кўринишлар бўйича тақсимлаш**

Нозология	Синдромлар					
	астено-невротик		оғриқ		диспептик	
	абс	%	абс	%	абс	%
САБГ, n=84	41	48,8	35	41,6	42	50
САГ, n=49	35	71,4	29	34,5	40	81,6

ОБК, n=31	25	80,6	20	64,5	19	61,2
МАЛТ-лимфома, n=42	29	69,0	20	47,6	30	71,4
ОС, n=26	20	76,9	25	96,2	25	96,2
хаммаси n=232	150	64,7	129	55,6	156	67,2

Изох: n-беморлар сони, САБГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, ХАГ-сурункали атрофик гастрит, ОЯК – ошқозон яра касаллиги, ОС – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома – ошқозоннинг мукозо-ассоциацияланган лимфоид ўсмаси

H.pylori билан боғлиқ ошқозон касалликларининг клиник кўриниши асосан учта клиник синдром билан ифодаланган:

- оғриқли,
- диспептик (овқат ҳазм қилиш бузилиши симптомлари),
- астено-невротик.

Бизнинг тадқиқотларимизда *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликларининг клиник кўринишларини ўрганишда оғриқ синдроми бактериянинг патоген штаммидан қатъий назар намоён бўлди ва 129 (55,6%) беморда кузатилди. Барча нозологик гуруҳлардаги оғриқ белгилари "очлик," "кечки" ва "тунги" оғриқлардан иборат эди. Оғриқ кўпинча спастик характерга эга бўлиб, баъзи ҳолларда эпигастрал соҳада интенсив бўлмаган тўмтоқ босувчи оғриқлар кузатилган, камроқ - овқатдан кейин кўп ўтмай. Турли интенсивликдаги оғриқ синдроми нозологик гуруҳларда кўпроқ ошқозон яра касаллиги билан оғриган беморларда - 64,5% ва ошқозон саратони билан оғриган беморларда - 96,2% ҳолларда, ўртача оғриқ синдроми сурункали атрофик гастрит билан оғриган беморларда - 34,5% ва сурункали атрофик бўлмаган гастрит билан оғриган беморларда кузатилган. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари бўлган умумий гуруҳдаги 156 (67,2%) беморда овқат ҳазм қилиш бузилиши белгилари кузатилган. Жиғилдон қайнаши ва нордон кекиришнинг пайдо бўлиши, ноқулайлик ҳисси, эпигастрал соҳада кенгайиш ҳисси, камдан кам ҳолларда кўнгил айланиши ва қусиш кузатилди. Сурункали атрофик бўлмаган гастрит билан оғриган 42 (50%) беморда иштаҳа ўзгармади, қабзият ва метеоризмга мойиллик бор эди. Сурункали атрофик гастрит билан оғриган 40 (81,6%) беморнинг

клиник кўринишида диспепсия синдроми, иштаҳанинг бузилиши, овқат ва ҳаводан кекириш, оғизда металл таъмини ҳис қилиш, қорин бўшлиғида ноқулайлик, беқарор ич кетиши кузатилди. Диспептик синдром меъда яра касаллиги билан оғриган беморларда ўртача даражада намоён бўлди - 19 (61,2%), диспептик синдромнинг энг юқори даражаси меъда саратони билан оғриган беморларда - 25 (96,2%) ва МАЛТ лимфомаси билан оғриган беморларда - 30 (71,4%) кузатилди. Астено-невротик синдром 150 (64,7%) беморда кузатилди. У юқори асабийлашиш, кайфиятнинг ўзгарувчанлиги, тез чарчаш, депрессияга мойиллик билан намоён бўлди. Клиник манзарада астеноневротик синдромнинг энг юқори интенсивлиги ошқозон яра касаллиги билан оғриган беморларда - 25 (80,6%), сурункали атрофик гастрит билан оғриган беморларда ўртача - 35 (71,4%) ва сурункали атрофик бўлмаган гастрит билан оғриган беморларда паст - 41 (48,8%) ҳолатда кузатилди. Астенизация синдроми бўлган баъзи беморларда текширувда турғун қизил дермографизм, артериал гипотония, пульс лабиллиги, нам кафтлар, гиперсаливация аниқланди, бу вегетатив дисфункция мавжудлигини ва парасимпатик асаб тизимида тонуснинг устунлигини билвосита тасдиқлайди.

Ошқозон касалликларида *H. pylori* ни аниқлашнинг энг маълумотли усули ПЗР диагностикаси усули ҳисобланади. Бироқ, клиник кўринишларнинг бактериал контаминация даражасига боғлиқлигини ўрганишнинг асоси сифатида мавжудлиги ва иқтисодий самарадорлиги туфайли бизнинг тадқиқотларимизда ИФА диагностика усулига устунлик берилди. Тадқиқотларимиз натижасида текширилган 279 нафар беморнинг 265 нафарида (95,1%) серологик ва тезкор уреаза усуллари ёрдамида *H. pylori* мавжудлиги аниқланди. Шу билан бирга, *H. pylori* билан ифлосланишнинг паст даражаси 77 (29,0%) беморда, ўртача - 106 (40,0%) ва юқори - 78 (29,4%) беморда аниқланди. 4 нафар беморда ошқозон шиллик қаватининг аниқ бауктерия билан зараланиш даражасини аниқлашнинг имкони бўлмади.

Олинган тадқиқот натижалари (2-жадвал) кўрсаткичлари гендер боғлиқликда статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмаганлигидан далолат беради (χ^2 : $p < 0,05$). Бироқ, ёшга қараб *H. pylori* билан зарарланишни баҳолашда 45 ёшдан 60 ёшгача бўлган беморларнинг аксарияти учун 54,3% (χ^2 : $p < 0,05$) ҳолларда *H. pylori*

мавжудлиги характерли эканлиги аниқланди. *H. pylori* билан зарарланиш 45 ёшгача бўлганларда 29,7% ни, 60 ёшдан ошганларда эса 20,1% ни ташкил этди. Шунингдек, бизнинг тадқиқотларимизда контаминациянинг паст даражаси 45 ёшдан 60 ёшгача бўлган ёш градациясида энг кўп кузатилиб, 12,5% ни ташкил этганлиги аниқланди. Шунга ўхшаш ифлосланиш 45 ёшгача бўлган беморлар гуруҳида кузатилди ва у 11,2% ни ташкил этди, бу 60 ёшдан ошган ёш гуруҳидан икки баравар кам, бу ерда ифлосланишнинг паст даражаси атиги 6,5% ни ташкил этди.

2-жадвал

***H. pylori* бактериясининг конституцион-гендерли контаминацияси**

Кўрсаткичлар		<i>H. pylori</i> контаминацияси						p
		юқори		ўрта		паст		
		абс	%	абс	%	абс	%	
жинс	эркак	41	14,4	51	19,0	47	17,2	0,001
	аёл	29	8,8	60	23,2	37	12,5	0,05
ТВИ, бир.	<18	1	0,4	8	3,7	4	1,8	0,001
	19-24	25	8,8	29	11,2	14	4,1	0,003
	>25	32	12,5	37	14,9	39	15,8	0,05
	>30	13	6,0	27	12,5	17	7,9	0,05
ёши	<45	8	3,7	32	14,9	24	11,2	0,001
	45-60	48	17,6	62	24,2	37	12,5	0,005
	>61	14	6,5	17	7,9	13	6,0	0,03
нозология	СГ	41	12,5	58	20,0	50	32,8	
	ОЯК	18	50,0	13	36,1	5	13,9	
	МАЛТ-лимфома	24	48,0	19	38,0	7	14,0	
	ОС	17	56,7	9	30,0	4	13,3	

Примечание: СГ - сурункали гастрит, ОЯК – ошқозон яра касалиги, ОС – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома - мукозо-ассоцирланган лимфоид ошқозон ўсмаси, ТВИ – тана вазни индекси.

Ёшга қараб *H. pylori* билан зарарланиш даражасини ўрганиш шуни кўрсатдики, ўртача зарарланиш даражаси барча тақдим этилган ёш гуруҳларида устунлик қилган, бунда 60 ёшдан ошган одамларда 7,9% ва 45 ёшдан 60 ёшгача бўлган беморларда 24,2%, ёшларда эса 14,9% ни ташкил этган. *H. pylori* нинг юқори контаминацияси 45 ёшдан 60 ёшгача ва ундан катта ёш гуруҳида кузатилди ва мос равишда 17,6% ва 6,5% ни ташкил этди, аксинча, 45 ёшгача бўлган ёшлар гуруҳида контаминация 3,7% ($\chi^2:p<0,05$) ҳолатни ташкил этди. *H. pylori* билан зарарланиш даражасининг тана вазни индексига боғлиқлиги таҳлил қилинганда, инсон танаси вазнининг ортиши ошқозон шиллиқ қаватининг колонизация хавфини ошириши аниқланди. Шу билан бирга, ТВИ 25-30 бирликдан юқори бўлган одамларда *H. pylori* контаминациясининг энг юқори частотаси кузатилди, бу 43,2% ни ташкил этди. Тана вазни индекси 30 бирликдан юқори бўлган I-II даражали семизликда эса тана вазни индекси меъёрида бўлганда семизликнинг ўхшаш частотаси - 26,4% ва 24,1% кузатилди. ТВИ паст, яъни 18 бирликдан кам бўлганда, ифлосланиш кўрсаткичи мутаносиб равишда паст бўлиб чиқди ва 15,9% ни ташкил этди. Бироқ, *H. pylori* контаминацияси частотасининг ТВИ билан боғлиқлигини ўрганиш 25 дан 30 бирликгача бўлган градацияларда касалланишга энг юқори мойилликни кўрсатди, бу 12,5% ни ташкил этди. Бошқа градацияларда контаминация частотасининг ТВИ кўрсаткичлари сезиларли даражада фарқ қилди. Шундай қилиб, ТВИ 18 бирликдан кам бўлган гуруҳларда контаминация энг паст бўлиб чиқди, бу бошқа вазн градациялари билан солиштирилганда 0,4% ни ташкил этди. Меъерий ТВИ кўрсаткичларида эса (19-24 бирлик) юқори зарарланиш даражаси 8,8% ни ташкил этди. ТВИнинг 30 бирликдан ортиқ оғиши билан бу кўрсаткич 6,0% ни ташкил этди ($\chi^2: p<0,05$). Умуман олганда, ТМИ 25 бирликдан юқори бўлган беморлар учун жараённинг тарқалиш даражасининг барча турлари хосдир. Касалликнинг турли нозологик шаклларида *H. pylori* билан зарарланиш даражасининг қиёсий таҳлили сурункали гастрит билан оғриган 149 нафар беморда, МАЛТ лимфомаси билан оғриган 50 нафар беморда, ошқозон яра касаллиги билан оғриган 30 нафар беморда ва ошқозон саратони билан оғриган 36 нафар беморда ўтказилди. Шу билан бирга, сурункали гастритдан ташқари барча нозологик гуруҳларда 100% зарарланиш мавжудлиги

аниқланди. Энг юқори контаминация ошқозон саратони бўлган нозологик гуруҳда кузатилди, бу 56,7% ни ташкил этди ва сурункали гастритда бу кўрсаткич 12,5% га тенг бўлди. Мўътадил контаминация кўпинча МАЛТ-лимфомаси бўлган нозологик гуруҳда кузатилди ва у 38,0% ни ташкил этди. Ошқозон шиллиқ қаватининг *H. pylori* билан кам зараланишининг энг юқори кўрсаткичи сурункали гастрит билан касалланган гуруҳларда 32,8% ҳолларда кузатилган, 13,3% ҳолларда эса ошқозон саратони билан касалланган гуруҳда паст зараланиш кузатилган. *H. pylori* ривожланганда паст даражадаги контаминация ўртача ва юқори даражадаги контаминацияга айланади. *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликларининг клиник кўринишларини ифодаланганлигини адекват баҳолаш зарурлигини ҳисобга олган ҳолда, сурункали гастрит ва ошқозон яра касаллиги билан оғриган беморларда баҳолаш усули сифатида патологиянинг интеграл кўрсаткичи қўлланилди (3-жадвал).

3 - жадвал

***H. pylori* билан зарарланиш даражасига қараб ошқозон касалликларида патологик жараённинг интеграл кўрсаткичининг ифодаланиши, n=179 (серологик диагностика натижаларига кўра)**

Кўрсаткичлар	<i>H. pylori</i> паст		<i>H. pylori</i> ўрта		<i>H. pylori</i> юқори	
	САГ+САБГ	ОЯК	САГ+САБГ	ОЯК	САГ+САБГ	ОЯК
ИППП	6,32	6,61	6,79	7,11	7,37	7,25
ИППП астензация	0,84	0,91	0,95	1,10	1,29	1,47
ИППП диспепсия	0,93	1,15	0,97	0,82	1,33	1,21
ИППП оғрик	4,7	4,95	4,94	5,14	4,98	5,15

Изох: САБГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, САГ - сурункали атрофик гастрит, ОЯК – ошқозон яра касаллиги, ИППП – патологик жараённинг интеграл кўрсаткичи

Жадвалдан кўриниб турибдики (3-жадвал), *H. pylori* контаминацияси бўлган беморларда, инфекция даражасидан қатъий назар, патологик жараённинг интеграл кўрсаткичлари (ПЖИК) сезиларли даражада юқори бўлган ($p=0,002$). *H. pylori* билан зарарланиш даражаси ва ПЖИК кўрсаткичлари ўртасида тўғри пропорционал

боғлиқлик аниқланди ($\tau = 0,2$, $p=0,004$). Бу *H. pylori* билан зарарланиш даражаси юқори бўлган беморларда касалликнинг клиник кўринишлари паст даражадаги беморлар кўрсаткичларига нисбатан яққол ифодаланган деб ҳисоблаш учун асос бўлди ($p=0,005$).

Астенизация ПЖИК таҳлили шуни кўрсатдики, сурункали гастрит ва ошқозон яраси касаллигида *H. pylori* билан ифлосланиш даражаси паст бўлганда, кўрсаткичлар даражаси мос равишда 0,84 бирлик ва 0,91 бирликка нисбатан яқин бўлган ва юқори ифлосланиш даражасида бу ўхшашлик сақланиб қолган - мос равишда 1,27 бирлик ва 1,47 бирлик.

ПЖИК диспепсия дастлаб сурункали гастритда паст зараланиш кўрсаткичлари билан 0,93 бирликни, ошқозон яраси касаллигида - 1,15 бирликни ташкил этди, юқори зараланиш билан диспептик синдром сурункали гастрит билан нозологик гуруҳда яққолроқ намоён бўлди - 1,33 бирлик, ошқозон яраси касаллигида бу синдром камроқ ифодаланган - 1,21 бирлик кўрсаткичида бўлди.

Сурункали гастритда паст араланиш даражаси билан оғриқ синдроми ПЖИК 4,7 бирликни, ошқозон яраси касаллигида эса 4,95 бирликни ташкил этди, сурункали гастритда юқори зараланиш даражаси билан кўрсаткич 4,98 бирликкача ошди ва ошқозон яраси касаллигида 5,15 бирликка етди.

§2.3. *H. pylori* ва унинг патогенлигини аниқлашнинг молекуляр-генетик усуллари

Ҳозирги вақтда кўплаб мамлакатларда *H. pylori* билан касалланиш юқори бўлишига қарамай, барча беморларда ҳам гастрит, ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги, ошқозон саратони каби ушбу инфекция билан боғлиқ касалликлар юзага келмаслиги қайд этилган. Эҳтимол, бу касалликларнинг ривожланиши *H. pylori* бактериясида вирулентлик генларининг мавжудлиги билан боғлиқдир. Яъни, ошқозон касалликларининг ривожланишига сабаб бўладиган бактерия генотипларини қатъий ажратиб, хавфсиз ва нисбатан хавфли генотипларини аниқлаш керак. Ушбу бактерия билан зараланиш 80% дан ортиқ бўлган

минтақада *H. pylori* нинг тўлиқ эрадикацияси деярли мумкин эмас, қайталаниш эҳтимоли эса жуда юқоридир. Шунинг учун ҳам биз ошқозон касалликлари, айниқса ошқозон саратони ривожланишининг олдини олиш усулларида бири сифатида беморнинг ошқозонида яшайдиган *H. pylori* вирулентлигини аниқлашни кўриб чиқдик.

Бизнинг кузатувларимизда тадқиқот объекти сифатида меъда шиллик қаватидан биопсия олинган турли хил *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари бўлган 279 нафар беморнинг *H. pylori* клиник изолятларининг ДНК намуналари олинган. Назорат сифатида АТСС (Америка штаммлари ва тўқималари коллекцияси) тўпламидан HP-26695 штаммидан фойдаланилди. *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликларини ўрганишда нуклеин кислоталарни ажратиш, спектрофотометрия, генларни амплификациялаш, гель-электрофорез, секвенирлаш усуллари ҳамда биоинформатик ва статистик дастурлардан фойдаланилган.

Праймерларнинг ўзига хослигини аниқлаш учун инсон веноз қонидан ДНК намуналари олинди. Салбий намуна сифатида сув хизмат қилди. ДНК намуналари турли хил *H. pylori* ассоциацияланган ошқозон касалликлари билан оғриган беморлардан олинган «Diatom DNA Prep» (Лаборатория Изоген, Россия) ва "РИБО-преп" (ИнтерЛабСервис, Россия) реагентлари билан нуклеосорбция усулида олинган.

ДНК намуналарининг сифати ва концентрацияси "BioSpec-nano". спектрофотометрида ўлчанди. Парчаланмаган ДНК борлиги эса 1% ли агароза гели билан электрофорезда аниқланди. Тозаланган ДНК намуналари -20°C ҳароратда сақланди. ДНК намуналарининг концентрацияси, тозаланганлиги ва оптик зичлиги BioSpec-nano (Shimadzu Biotech, Japan) спектрофотометрида 230, 260 ва 280 нм тўлқинларда ўлчанди.

Республикамизнинг кўплаб клиникаларида Real-time PCR амплификаторлари мавжуд бўлиб, кўплаб молекуляр-генетик таҳлиллар айнан шу анжомларда амалга оширилади. Бунинг натижасида *H. pylori* бактериясининг биомаркёри бўлган *ureC* (*glm*) гени учун праймерлар ва

зондларнинг комплементар сайтлари текширилди (1-расм).

H. pylori 23S-pРНК молекуласининг А2142G/С ва А2143G соҳаларида кодланган *CagA* гени мутацияларини аниқлаш мақсадида "скорпион" зондининг праймер дизайнидан фойдаланилди (2-расм).

Биз ўз тадқиқотларимизда *H. pylori* бактериясининг вирулент гени – *CagA* мавжудлигини аниқладик, бу *UreC* махсус гени таркибига киради, шунингдек, бактериянинг кларитромицинга чидамлилигини таъминловчи 23S-pРНК, молекуласи мавжудлигини зондлар ва махсус праймер ёрдамида амплификация реакциясини ўтказиш орқали аниқладик (4-жадвал).

4-жадвал

***H. pylori* мавжудлигини аниқлашда махсус олигонуклеотид праймерларнинг кетма-кетлиги**

Ген	Номланиши	Праймерлар ва зондлар кетма-кетлиги 5'-3'	Нуклеотидлар кетма-кетлиги (н.к)
UreC	Pr_Hp_F	AAGCTTTTAGGGGTGTTAGGG GTTT	294
	Pr_Hp_R	AAGCTTACTTTCTAACACTAAC GC	
	Hp-probe	FAM- CGATTGGGGATAAGTTTGTGA GCG--RTQ1	
CagA	CAGA-F	GATAACAGGCAAGCTTTTGAG G	349
	CAGA-R	CTGCAAAAGATTGTTTGGCAG A	

Изох: F – тўғри праймерлар, R – тескари праймерлар, TaqMan – FAM зондлари, BHQ2 – флуоресценция сўндиргичи.

Амплификация реакциясини DT lite (ДНК технология, Россия), Veriti PCR, 7500 Fast Real Time PCR ва QuantiStudio 5 Real- Time PCR System (Applied Biosystems™, АҚШ) амплификаторларида GenePak™ PCR Core (МЧЖ “Лаборатория Изо Ген” МЧЖ томонидан ишлаб чиқарилган) реактивлари ёрдамида амалга оширилди). Бунда ДНК намуналаридан 50 нг/мкл ҳажмда олинди. *H. pylori* бактериясининг UreC маркер гени, CagA патоген генини аниқлаш ва 23S-rРНК молекуласининг кларитромицинга резистентлигини аниқлаш учун амплификация дастури оптималлаштирилди (5-жадвал).

5-жадвал

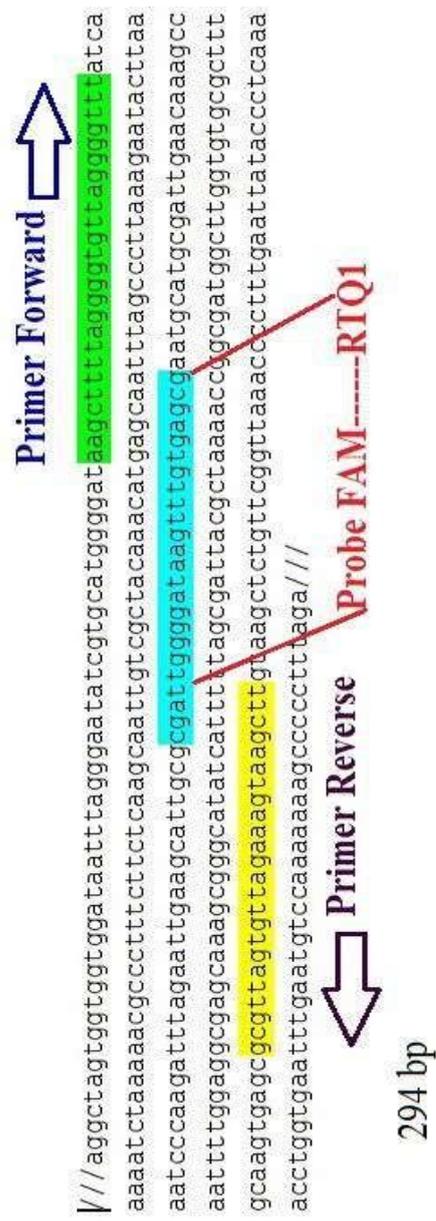
***H. pylori* бактериясини аниқлашда UreaC, CagA генлари ва 23rRNK молекуласини амплификация қилиш дастури**

Босқичлар	даврийл ик	UreC гени		CagA гени		23S-rРНК молекуласи	
		t, °C	t, сек	t, °C	t, сек	t, °C	t, сек
Бошланғич денатурация	1 давр	95	300	95	300	95	300
Денатурация	35 давр	95	15	95	30	94	30
Ренатурация		55	25	58	20	55	30
Элонгация		72	20	72	30	72	20
Якуний элонгация	1 давр	72	180	72	180	-	-

UreC генини идентификация қилиш учун Real-time PCR усули қўлланилди. Патоген маркер CagA генини аниқлаш учун SUBR Green бўёғи ёрдамида реал вақт режимида ПЗР диагностикаси ўтказилди. UreC Real-Time дастурида амплификатор ренатурация пайтида флуоресценция нурларини ўқийди. Real-time PCR натижаларининг ишончлилиги учун реакция маҳсулотлари 2% ли агароза гели электрофорез усулида текширилди.

H. pylori urease (ureC) genes

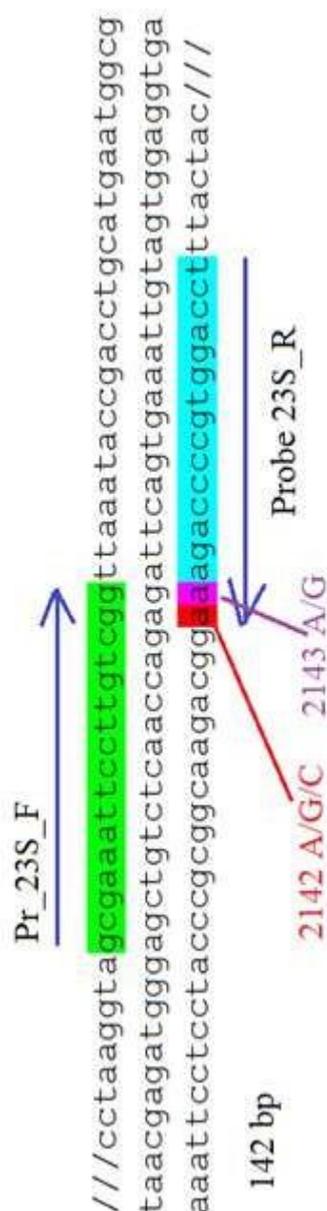
GenBank: M60398.1 genes responsible for urease activity



1-расм. H. pylori UreC - маркер гени учун праймердар ва зондларнинг дизайни.

Helicobacter pylori 23S ribosomal RNA genes, complete sequence

GenBank: U27270.1 PUBMED 9420030



2-расм. *H. pylori* 23S-pPHK молекуласининг A2142G/C ва A2143G сохаларидаги кодланган *SagA* гени мутацияларини аниқлаш учун праймерлар ва зондларнинг дизайни

H. pylori генларининг 23S-pPHK молекуласининг A2142G/C ва A2143G қисмларидаги мутацияларни ўрганишда қуйидаги праймер ва зондлардан фойдаланилди (6-жадвал).

6 - жадвал.

23S-pPHK молекуласининг A2142G/C ва A2143G қисмларида *H. pylori* генларини аниқлаш ва мутациялари учун қўлланиладиган праймер ва зондлар

Молекула	Кодловчи сохаларнинг Г номланиши	Праймер ва зондлар кетма-кетлиги 5'-3'	Жуфт нуклеотидлар (ж.н.)
23S-rРНК	23SScWT	(FAM)aa-ggt-agg-tga-aaa-ttc-ctc-ctacc(BHQ2)-(Spacer18)gg-acc-acg-ggg-tct-tt	114
	23SscA2142G	(Cy3)aa-ggt-agg-tga-aaa-ttc-ctc-ctacc(BHQ2)-(Spacer18)gg-acc-acg-ggg-tct-tc	
	23SscA2143G	(ROX)aa-ggt-agg-tga-aaa-ttc-ctc-ctacc(BHQ2)-(Spacer18)gg-acc-acg-ggg-tct-c	
	23scA2142C	(Cy5)aa-ggt-agg-tga-aaa-ttc-ctc-ctacc(BHQ2)-(Spacer18)gg-acc-acg-ggg-tct-tg	
	23S-F-2	TGCGAAATTCCTTGTCGG	

Биз томонимиздан олинган натижалар график кўринишда хужжатлаштирилди. Шу билан бирга, FAM, Cy3, ROX ва Cy5 детекторлари бўйича амплификация реакциясининг графикларини қайд этиш ўрнатилди. Real-Time PCR-диагностика графикларида *H. pylori* бактериялари мавжудлиги аниқланганидан сўнг, уларнинг кларитромицинга нисбатан чидамлилиги ўрганилди. Бунинг учун *H. pylori* бактерия намуналари специфик праймерлар ва зондлар ёрдамида Real-Time PCR- диагностика усулида 23S-rРНК молекуласининг V функционал доменидаги A2142G/C ва A2143G сохаларида CagA гени мутацияларини аниқлаш орқали текширилди. 23S-rРНК молекуласининг A2142G/C ва A2143G қисмларида стерил пробиркаларга умумий ҳажми 20 мкл бўлган қуйидаги компонентлар қўшилди: улардан DNK - 100 ng/ml,

23SF2 - 1 μ M, A2142G - 0,14 μ M, A2143G - 0,18 μ M, A2142C - 0,1 μ M, 23Scwt - 0,08 mкM. Реакция PCR core (Изоген, Россия) тўплами ёдамида амалга оширилди.

Амплификация жараёнида ДНК нинг хароратли денатурацияси цикларининг такрорланиши, олигонуклеотид зондининг кетма-кет юмшатилиши ва комплементар ДНК кетма-кетликларида аллел-специфик праймерлар ва кейинчалик термостабил ДНК-полимераза праймерлари билан полинуклеотид занжирларини тўлдириш. Махсус хосил бўлган ПЗР махсулотини аниқлаш учун иккала реакция аралашмасида ҳам ДНК нинг ўрганилаётган қисмида махсус боғланган зонд мавжуд бўлиб, унинг 5/-учида ROX ёки Cy3, FAM, Cy5 флюоресцент бўёғи, 3/- учида эса BHQ2 флюоресценция сўндиргичи билан белгиланган. Сўндиргич 5/-экзонуклеаза фаоллиги туфайли ДНК зондининг полимераза томонидан парчаланиши содир бўлмагунча флюоресцент нишон томонидан чиқарилган нурланишни ютади. ДНК зонди парчалангандан сўнг, бўёқ сўндиргич ажралиб чиқди ва ампликация тўпланиб, унинг флюоресценция даражаси ошди. Бу жараён амплификациянинг хар бир шакли якунида реал вақт режимида кузатилади.

Хар бир резерв праймер учун флюоресцент зондлар бириктирилди. Ушбу мультиплекс реакция битта пробиркада бир марталик реакция хисобига бир вақтнинг ўзида иккита A2142G/C ва A2143G сохаларида мутацияларни аниқлаш имконини берди. Реал режимда ПЗР диагностикаси ўтказилганида, 23S-rRNK молекуласининг A2142G/C ва A2143G сохаларида A-adenin мавжуд бўлган холларда, FAM зондининг флюоресценцияси Cy3, Cy5, ROX зондларига қараганда эртароқ бошланди. Гуанин ёки цитозин (G, C) мутацияси мавжуд бўлган холларда эса мос равишда Cy3, Cy5, ROX зондарининг флюоресценцияси FAM га қараганда эртароқ кузатилди.

Бир катор муалифлар [1,74, 89] услуги бўйича ПЗР махсулотини агароза гелида электрофорез усулида ўргандик. Бунда 0,5xTVE (Tris-boric-Acid) (rN = 8,3) буфер тизими қўлланилди. ДНК намуналари ва ПЗР махсулоти 1% ва 2% агароза гели билан электрофорезда текширилди. Ампликация реакцияси учун 4 mkg этидий бромид (1mg/ml) (3,8-Diamino-5-etil-6-fenilfenantridiy bromid)

олинди. Электрофорез 120 V ток кучланиши остида уланган ва *H. pylori* гени ДНК сани транскриптор орқали амплификация реакцияси жараёнини кузатдик.

III БОБ. *H. PYLORI* ПАТОГЕНЛИГИНИ ЎРГАНИШ

§3.1. Ошқозон касалликларида *H. pylori* бактериясининг *UreC* генининг ахамияти

ЖССТ тавсияларига кўра, ошқозон касалликларида *H. pylori* инфекциясини аниқлаш ва кейинчалик даволаш чоралари арсеналида эрадикация терапиясини киритиш мақсадга мувофиқдир. Шубҳасиз, даволашнинг муваффақияти *H. pylori* қўзғатувчисининг вирулентлиги, инфекция даражаси ва энг мухими бактериянинг ўтказилаётган терапияга сезгирлиги каби бир қатор омилларга боғлиқ. Демак, *H. pylori* нинг эрадикациясига резистентлиги мавжудлиги нафақат ўтказилаётган терапиянинг самарадорлигига, балки унинг узок муддатли натижаларининг ривожланишида ҳам мухим ахамиятга эга. Хусусан, айнан *H. pylori* резистентлиги ошқозон саратони ва МАЛТ билан оғриган беморларда тўлиқ даволанишга қониқарсиз эришиш, рецидивларнинг ривожланиши ва хатто ихтисослаштирилган даволаш самарадорлигининг пасайишига сабаб бўлади.

H. pylori эрадикациясининг самарадорлиги протон помпаси ингибиторлари ва камида иккита антибиотик (танлов антибиотиклари - кларитромицин, метронидазол, амоксициллин ва тетрациклин) билан муваффақиятли даволаш тактикасига асосланган. 14 кун давомида ППИ, кларитромицин + амоксициллин ёки метронидазол билан комбинацияланган терапия биринчи қаторнинг эрадикация терапиясининг тарқалган энг кенг схемаси ҳисобланади.

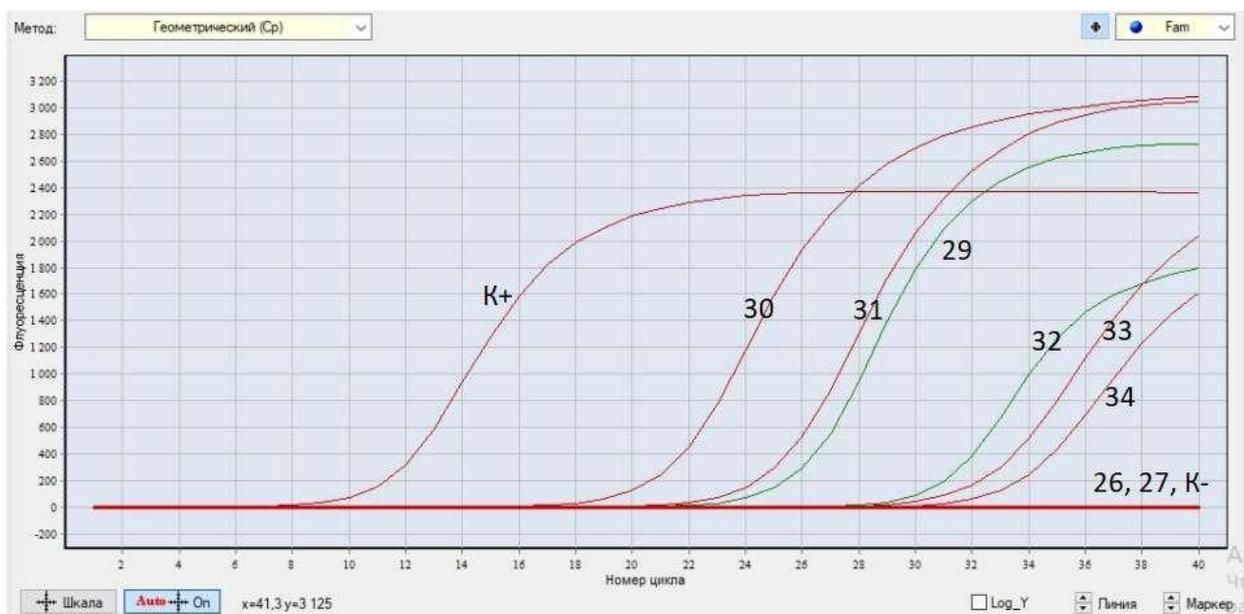
Мавжуд нафас олиш, морфологик ва серологик диагностика усуллари ўзининг аниқлиги бўйича *H. pylori* ни аниқлашнинг ПЗР усулидан паст туради. Ушбу фактни ҳисобга олган ҳолда, *H. pylori* ни аниқлашда ПЗР усулидан

фойдаланиш мақсадга мувофиқ бўлиб, у кейинчалик *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон патологияларига қарши кураш тактикасини белгилайди. Шу билан бирга, бир қатор тадқиқотчиларнинг ягона фикрига кўра, ошқозон касалликларида *H. pylori* ни аниқлаш учун *ureC* гени энг ўзига хос маркер ҳисобланади. *H. pylori* нинг патогенлиги аксарият ҳолларда *CagA* гени мавжудлиги ва 23S-рРНК молекуласининг А2142G/С ва А2143G соҳаларидаги мутациялари билан боғлиқ бўлган кларитромицинга чидамлилиги билан белгиланади. Шунга асосланиб, биз ўз тадқиқотимизда ошқозон биоптатидан ДНКни ажратиб олиш орқали дастлаб *ureC* генининг ўрганилаётган объектда мавжудлигини аниқладик.

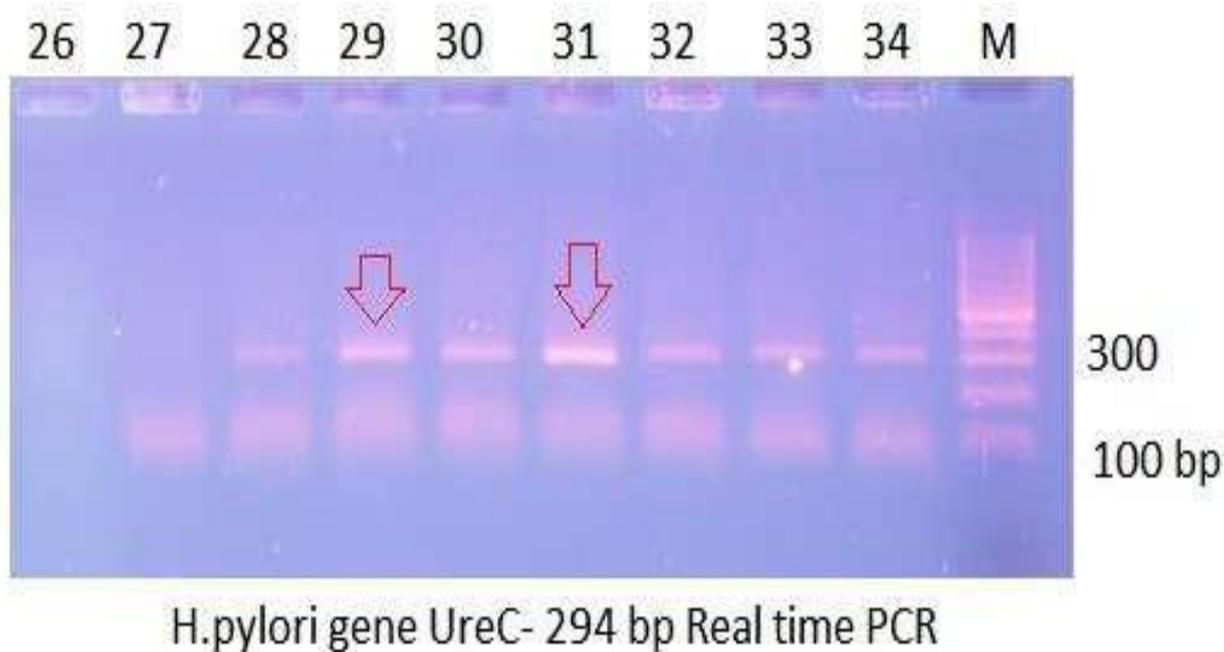
Хусусан, ПЗР ёрдамида нуклеотидлар кетма-кетлигини ҳисоблаш билан *ureC* гени мавжудлиги аниқланди. Кейинчалик, *CagA* генининг патогенлигини аниқлаш учун *ureC* гени билан ажратилган намуналарда биз ПЗР диагностикасини ўтказдик. Кларитромицинга резистентлик мавжудлигини аниқлаш мақсадида 23S-рРНК молекуласининг кодланган генининг А2142G/С ва А2143G соҳаларидаги мутациялари мултиплекс ПЗР усулида ўрганилди.

Тадқиқотда *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари бўлган бешта гуруҳнинг барча беморларида дизайнга мувофиқ бактерия патогенлигининг аниқланиш частотаси, унинг ҳолати ва молекуляр-генетик даражада кларитромицинга резистентлик мавжудлиги ўрганилди.

Нозологик гуруҳларга киритилган барча 279 нафар беморда реал вақт режимида ПЗР ёрдамида ошқозон шиллиқ қаватидан олинган биоптатларда *ureC* маркер генининг мавжудлиги ўрганилди (3-, 4-расмлар).



3 - расм. UreC ген амплификацияси графиги. K+ - ДНК 26695 штамларнинг ижобий назорати, 26-34- намуналар, K- салбий назорат, сув.



4-расм. H. pylori бактерияси ureC (glm) генининг ПЗР-диагностикасида 2 % агароза гел билан электрофорези, bp- base pace – жуфт нуклеотид.

Беморнинг ДНКсига халақит беришни истисно қилиш учун ureC генига хос праймерлар билан ПЗР амплификацияси ўтказилди. Назорат сифатида 26695 та ДНК штаммлари олинган.

Олинган ПЗР натижаларининг таҳлили текширилган 279 бемордан 232 (83,2%) нафарида ureC *H. pylori* генининг амплификацияси мавжудлигини кўрсатди. 47 (16,6 %) беморларда ureC генининг амплификацияси кузатилмади. Бу ПЗР детекциясининг бошқа аниқлаш усулларига нисбатан юқори аниқлигидан далолат беради. Бизнинг фикримизча, бу ҳолат бир нечта гипотезаларга асосланади:

- эҳтимол, бу беморлар илгари антибактериал терапия қабул қилишган, бу эса *H. pylori* бактериясини йўқ қилишга ёрдам берган;

- турли препаратлар таъсирида *H. pylori* ошқозон шиллиқ қавати хужайралари ичига кириши ва у ерда "яшириниб," мутант кокк шаклини ҳосил қилиши мумкин;

- ureC генининг праймер билан бирикиш зонасида ўзгаришлар бўлиши мумкин.

Учала ҳолатда ҳам ПЗР амплификацияси кузатилмаслиги мумкин. Праймерлар ва зондлар илмий ишлардан олинган ва ғарб геном штаммлари асосида яратилган. Праймер дизайни генларнинг ўзгармас ўринлари учун махсус дастурлар ёрдамида аниқланади. Бироқ, *H. pylori* рекомбинант бўлиши, юқори ўзгарувчанликка эга бўлиши ва бошқа бактерияларга нисбатан репарация механизмларига эга бўлмаслиги мумкин. Бинобарин, бу маълумотлар бизни геном изолятларининг ўзгарувчанлиги ҳақидаги фикрга олиб келади. *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари бўлган беморларда ureC генининг аниқланиш частотаси 7-жадвалда акс эттирилган.

7-жадвал

***H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари бўлган беморларда UreC генининг статистик таҳлили**

Нозологик	UreC ген миқдори	Статистик фарқлар
-----------	------------------	-------------------

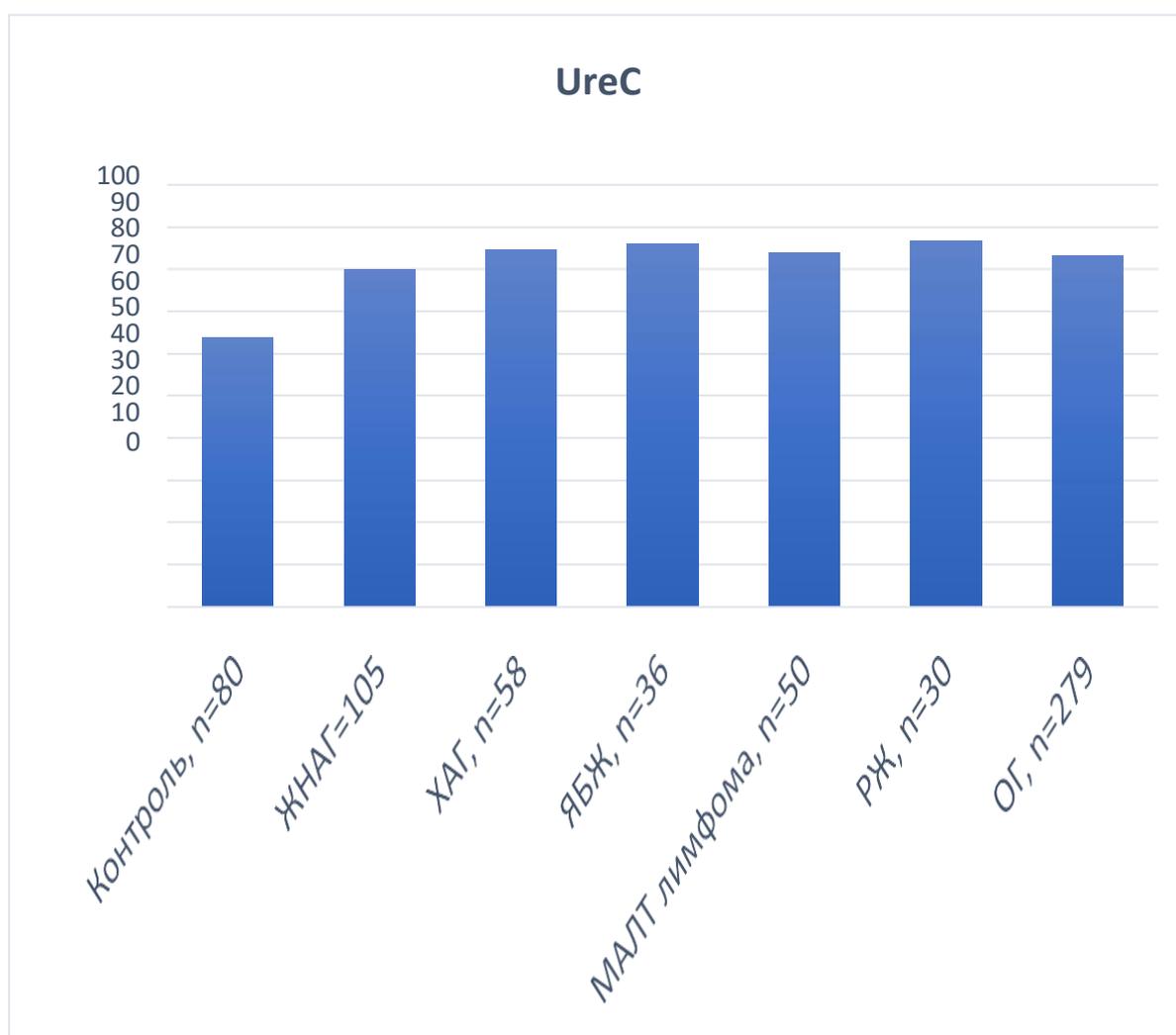
гурухлар	n+	%	n-	%	χ^2	p-value	Нисбий хавф		Эхтимолликлар нисбати	
							Relative risk		Odds ratio	
							RR	95% CI:	OR	95% CI:
САБГ, n=105	84	80	21	20	6,1	0,006	1,5	1,0-2,1	2,2	1,2-4,4
САГ, n=58	49	84,5	9	15,5	7,2	0,003	2,0	1,1-3,8	3,1	1,3-7,5
ОЯК, n=36	31	86,1	5	13,9	5,9	0,007	2,5	1,1-6,0	3,4	1,3-11,1
МАЛТ-лимфома, n=50	42	84	8	16	6,2	0,006	2,1	1,1-4,0	2,9	1,2-7,6
ОС, n=30	26	86,7	4	13,3	5,4	0,009	2,8	1,0-7,3	3,6	1,2-13,3
Умумий гурух n=279	232	83,2	47	16,8	14,0	0,00009	1,3	1,1-1,6	2,8	1,6-4,8
Назорат гурухи группа, n=80	51	63,7	29	36,3	-	-	-	-	-	-

Изох: n-беморлар сони, САБГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, ХАГ - Сурункали атрофик гастрит, ОЯК – ошқозон яра касаллиги, ОС – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома – ошқозоннинг мукозо-ассоциацияланган лимфоид ўсмаси

Жадвал маълумотларидан кўриниб турибдики (5-жадвал), барча нозологик гурухларда *H. pylori* аниқланиши назорат гуруҳига нисбатан 1,3 баравар кўп бўлган (63,7% ҳолатга нисбатан 83,2%). Умумий гуруҳда 279 нафар бемордан фақат 232 нафариди (83,2%) ureC, гени мусбат, 47 нафариди (16,8%) эса манфий гени ureC аниқланган. Назорат гуруҳидаги 80 нафар соғлом одамларнинг 51 (63,7%) нафариди ureC гени аниқланган, 29 (36,3%) нафариди эса ureC гени аниқланмаган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, барча нозологик гуруҳларда ureC генини аниқлашнинг ўртача кўрсаткичи 80% дан ортиқни ташкил этди: сурункали атрофик бўлмаган гастрит - 84 (80%), сурункали атрофик гастрит - 49 (84,5%), ошқозон яра касаллиги - 31 нафар (86,1%), МАЛТ-лимфома - 42 нафар (84%), ошқозон саратони - 26 нафар (86,7%) беморда аниқланди.

Енгил ва оғир нозологик шаклларда *H. pylori* аниқланиш частотасининг статистик таҳлилини ўрганиш касалликнинг ривожланиши билан параллел равишда бактериал ассоциациянинг кўпайиш тенденциясини кўрсатади.

Биобарин, олинган натижалар касалликнинг ривожланиш хавфи назорат гуруҳига нисбатан 2,2 ва 3,6 баравар статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошишини кўрсатади (5-расм). Диагностик самарадорлик классификатори (АУС-классификатор) маълумотларига кўра, барча нозологик гуруҳларда ureC генининг аниқланиш частотаси ўртача 60% ни ташкил етди.



5-расм. *H.pylori* ureC генининг аниқланиши.

Изох: n-беморлар сони, ХНАГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, ХАГ-сурункали атрофик гастрит, ЯБЖ – ошқозон яра касаллиги, РЖ – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома – ошқозоннинг мукозо-ассоциацияланган лимфоид ўсмаси, ОГ-умумий гуруҳ

Бу эса ўз навбатида *H. pylori* мавжудлигини тасдиқлаб, ureC генини маркер сифатида қўллашга асос бўлди. Бироқ, *H. pylori* ни аниқлашнинг турли усуллариининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, ПЗР диагностикасида бошқа

диагностика усулларига нисбатан бактерияларнинг мавжудлиги 12% га кам аниқланган (8-жадвал).

H. pylori диагностикасининг турли усулларини ўрганиш шуни кўрсатдики, нишонланган углерод C¹⁴ билан тез уреаз ва нафас олиш тестлари бўйича бактерияларнинг аниқланиши энг юқори кўрсаткични - 97,5% ни, *H. pylori* ни аниқлашнинг серологик усули бўйича - 95,1% ни, ПЗР тести бўйича - атиги 83,2% ни ташкил етди. Кейинги тадқиқотларимизда биз фақат ПЗР усулига эътибор қаратдик ва барча тадқиқотлар 279 нафар бемордан *H.pylori* аниқланган 232 нафарида ўтказилди.

8-жадвал

***H.pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари ривожланишининг диагностика самарадорлиги таснифлагичлари (Area Under Curve)**

Нозология	SE, %	SP, %	AUC, %
САБГ, n=105	80,0	36,25	58,1
САГ, n=58	84,5	36,25	60,37
ОЯК, n=36	86,1	36,25	61,2
МАЛТ-лимфома, n=50	84,0	36,25	60,1
ОС, n=30	86,6	36,25	61,4
Умумий гуруҳ, n=279	83,2	36,25	59,7

Изох: n-беморлар сони, САБГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, САГ -сурункали атрофик гастрит, ОЯК – ошқозон яра касаллиги, ОС – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома – ошқозоннинг мукозо-ассоциацияланган лимфоид ўсмаси

9-жадвал

***H.pylori* бактериясининг аниқлаш усуллари натижаларини тахлил этиш**

Тахлил усули	Даволашдан аввалги <i>H.pylori</i> +
Тез уреазли синама	97,5 %
C ¹⁴ нафас синамаси	97,5 %
Серологик усул	95,1 %
ПЗР-синама	83,2 %

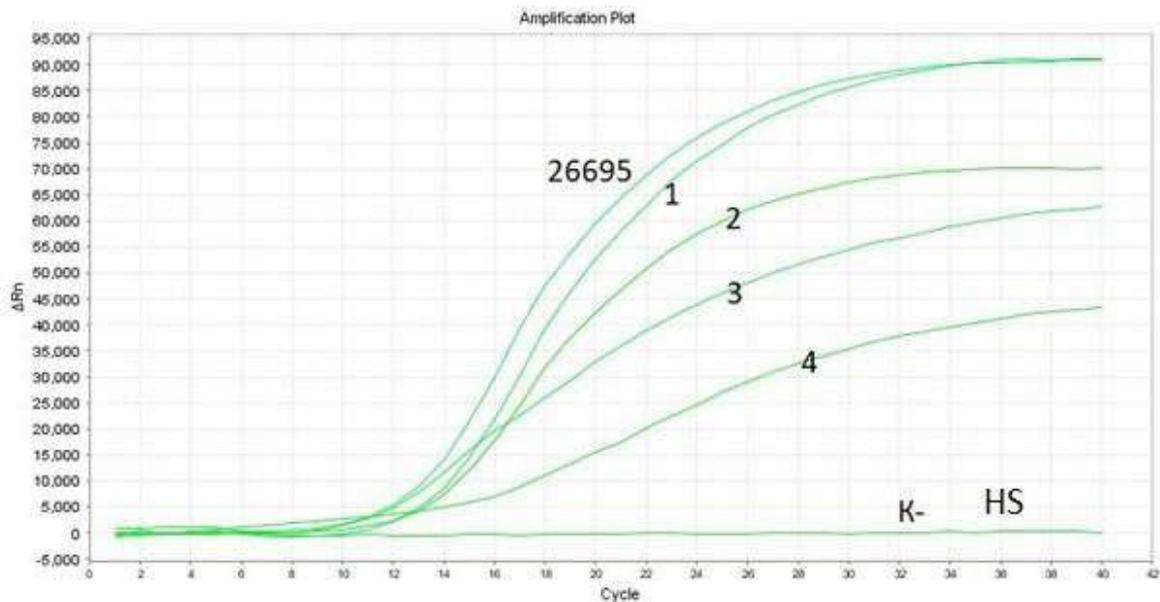
Баъзи муаллифларнинг маълумотларига кўра [74, 121], ureC генининг кўрсаткичи 99% гача етиши мумкин. Эҳтимол, биз ўрганган популяцияда ureC генининг нисбатан паст кўрсаткичи ғарбий штаммлар дизайни бўйича праймерлардан фойдаланиш билан боғлиқ. Шунингдек, Ўзбекистонда тарқалган *H. pylori* штамми ureC генининг праймерга бирикиш соҳасида тўсиққа эга бўлиши мумкин. Биоптатнинг ўзида бактерия йўқлиги ҳақидаги мавжуд бўлиш ҳуқуқига эга бўлган шубҳа истисно қилинмайди. Бундан ташқари, *H. pylori* ҳам, бошқа бактериялар ҳам мочевина ишлаб чиқариши мумкин, бу эса сохта ижобий уреаз тестига сабаб бўлиши мумкин.

Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, юқоридаги синамалар ва усуллар бўйича даволаш стратегиясини танлаш мумкин эмас, чунки улар бактерияларнинг патогенлик ҳолатини ва уларнинг антибиотикларга чидамлилигини аниқлашга имкон бермайди. UreC *H. pylori* организмда бактериялар мавжудлигини тасдиқловчи маркер ген бўлиб хизмат қилади, аммо бактерияларга патогенлик хусусиятини берувчи асосий ген ҳисобланмайди. *H. pylori* ёки бошқа *Helicobacter*, *Campylobacter* оилаларида ureC генининг мавжудлиги ушбу бактерияларга патогенлик мақомини бермайди. Илмий тадқиқотнинг кейинги босқичларида биз нишон сифатида *H. pylori* бактерияларининг патогенлиги учун жавоб берадиган CagA генини танладик.

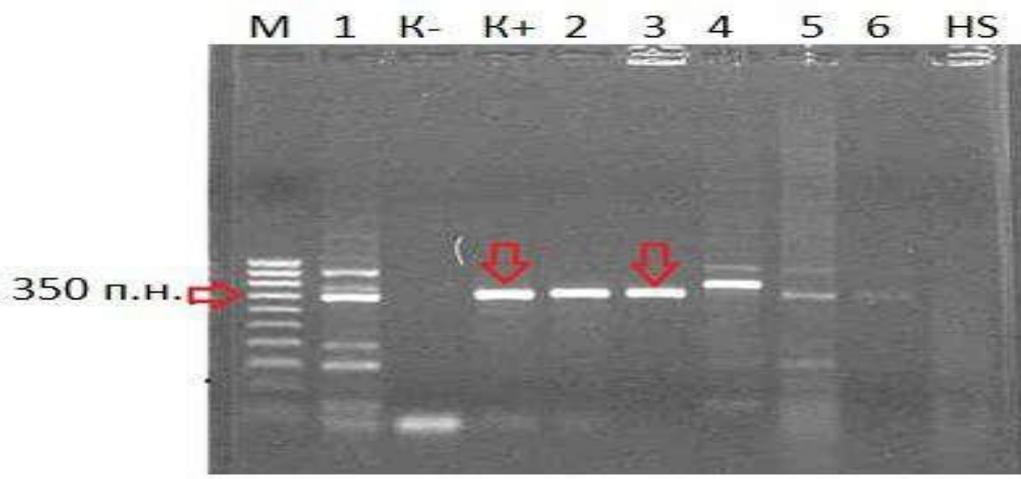
§ 3.1. *H. pylori* нинг ошқозон касалликларидаги патоген штаммларини ўрганиш

Тиббий технологияларнинг ривожланишига қарамай, ҳатто Европа Иттифоқи мамлакатларида ҳам эрадикация терапияси штаммларнинг патогенлик даражасини аниқламасдан фақатгина *H. pylori* мавжудлиги факти бўйича ўтказилади. *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари билан оғриган беморларнинг аксариятида унинг патоген ва нопатоген штаммлари, камроқ ҳолларда бир нечта штаммларнинг комбинацияси учрайди. *H. pylori* нинг патоген бўлмаган штаммининг мавжудлиги организмнинг патоген штамм билан зарарланиш хавфини камайтиради, деган фикр мавжуд. Хусусан, ошқозон касалликларининг патогенезини аниқлашда патоген штаммларни ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотади. Бошқа тадқиқотчиларнинг тажрибаларига асосланиб, *H. pylori* патогенлигини аниқлашда маркер ген сифатида CagA гени олинди (6-расм).

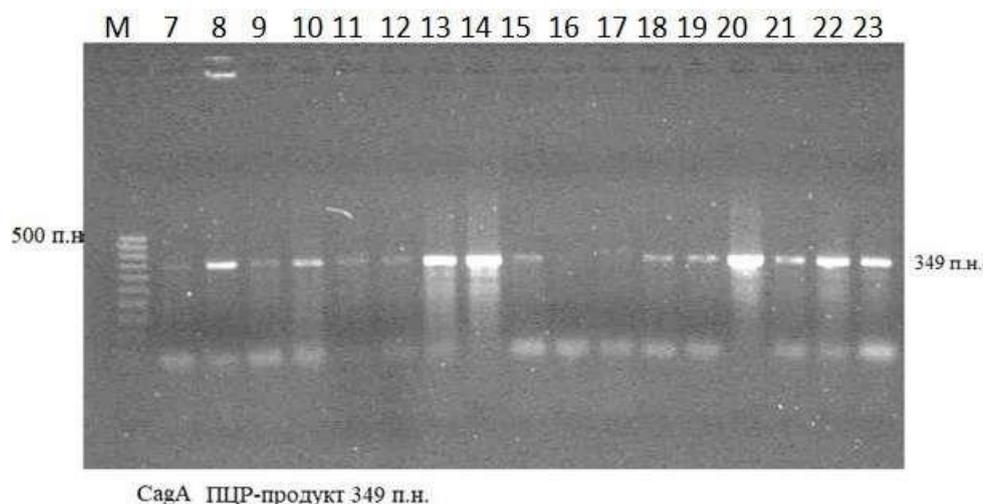
CagA генининг амплификациясини аниқлаш учун тадқиқот агароза гелидан фойдаланган ҳолда электрофорезда ўтказилди ва NCBI (The National Center for Biotechnology Information) фрагментининг тавсия этилган фрагментлар (349 н.ж.) билан мос келиши исботланди. (7-расм). ПЗР маҳсулотини гель агароза билан электрофорез усулида ўрганиш орқали 349 жуфт нуклеотидлар таркиби аниқланди ва уларнинг NCBI маълумотлар базасига мос келиши исботланди (8-расм). Тадқиқотда 8, 13, 14 ва 20, 21, 22, 23 намуналарда юқори титрлар кузатилди.



6-расм. *SagA* гени амплификация графиги. *H. pylori* нинг 26695-ДНК культураси (K^+), 1-4 намуналар, K^- манфий назорат, HS- *Homo sapiens* (инсон веноз қонидан ажратиб олинган ДНК). PCR Real-time SYBR Green бўёғи билан.



7-расм. 2% гел агароза билан электрофорез усулида олинган *SagA* генининг ПЗР махсулоти праймери. 1-6 ошқозон биопатининг намуналари, $K^{(-)}$ – манфий назорат (сув), $K^{(+)}$ – мусбат назорат (ДНК нинг 26695 штамлари), HS- *Homo sapiens* (инсон веноз қонидан ажратиб олинган ДНК). M-маркер 50-500 жуфт нуклеотид (ж.н.).



8-расм. CagA генининг ПЗР махсулоти. CagA генининг 7-15,17-23 намуналарда аниқланиши. 16 намуна – CagA генининг йўқлиги. 349 жуфт нуклеотидларнинг (ж.н.) ПЗР махсулоти.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, умумий гуруҳдаги 232 нафар беморнинг 194 (83,6%) нафарида ижобий CagA генининг мавжудлиги ҳамда назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич кузатувдаги 51 нафар беморнинг 28 (54,9%) нафарида аниқланди (10-жадвал).

10-жадвал

CagA генининг H. pylori билан боғлиқ ошқозон касалликларида бирга келиши

Гуруҳлар	сони				Статистик фарқланишлар					
	n+	%	n-	%	χ^2	p-value	Нисбий хавф Relative risk		Эхтимолликла p нисбати Odds ratio	
							RR	95%CI:	OR	95%CI:
САБГ, n=84	66	78,6	18	21,4	8,4	0,002	1,6	1,1-2,3	2,9	1,4-6,5
САГ, n=49	41	83,7	8	16,3	9,6	0,0009	2,3	1,2-4,3	4,1	1,6-11,1
ОБК, n=31	27	87,1	4,	12,9	9,0	0,001	3,3	1,2-8,5	5,4	1,7-20,5
МАЛТ- лимфома, n=42	37	88,1	5	11,9	12,0	0,0002	3,1	1,4-7,2	5,9	2,1-19,5

ОС, n=26	23	88,5	3	11,5	8,6	0,001	3,9	1,3-11,8	6,2	1,7-28,6
Умумий гуруҳ, n=232	194	83,6	38	16,3	20,2	0,000003	1,4	1,1-1,7	4,1	2,1-7,9
Назорат гуруҳи, n=51	28	54,9	23	45,1						

Изоҳ: n-беморлар сони, САБГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, ХАГ -сурункали атрофик гастрит, ОЯК – ошқозон яра касаллиги, ОС – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома – ошқозоннинг мукозо-ассоциацияланган лимфоид ўсмаси

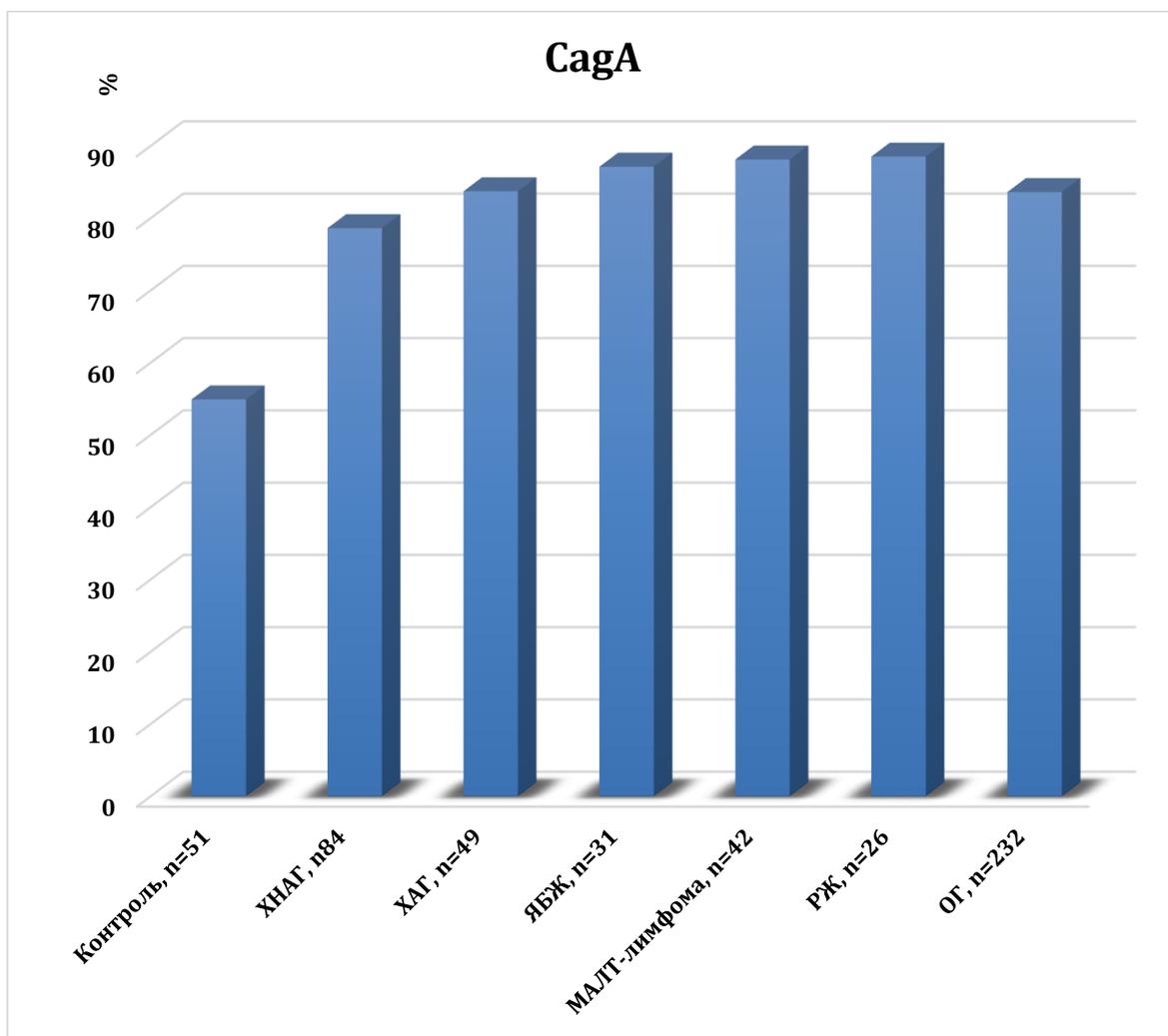
Манфий *CagA* гени умумий гуруҳда 38 (16,3%) ва назорат гуруҳида - 23 (45,1%) беморда аниқланди. *CagA* генини нозологик гуруҳлар бўйича таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, касалликнинг ривожланиши билан *CagA* патоген генининг аниқланиш фоизи ошди. Шундай қилиб, сурункали атрофик бўлмаган гастритда - 66 (78,6%) беморда, сурункали атрофик гастритда - 41 (83,7%), ошқозон яраси касаллигида - 27 (87,1%), МАЛТ-лимфома ва ошқозон саратонида аниқланиш деярли бир хил еди - мос равишда 37 (88,1%) ва 23 (88,5%) бемор аниқланди. Жадвалдан кўриниб турибдики, барча нозологик гуруҳларда *CagA* патоген генининг мавжудлиги касалликнинг сурункали кечиши ва ривожланишига олиб келади.

Тадқиқот натижаларини талқин қилиш шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги соғлом одамлардан фарқли ўлароқ, *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари билан касалланган беморларда *CagA* гени 1,5 баравар кўпроқ аниқланган (мос равишда 83,6% / 54,9%). Назорат гуруҳини нозологик гуруҳ билан таққослаганда, салбий *CagA* генини аниқлаш частотаси 2,8 баравар кўп (45,1% / 16,3%). Олинган натижалар *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари бўлган беморларда *CagA* генининг патоген ҳолатининг агрессивлигини аниқланди, чунки унинг барча ўрганилган патологиялар билан кучли боғлиқлиги исботланган. Шу билан бирга, ижобий *CagA* гени мавжудлигида касалликнинг ривожланиш хавфи 2,9 ва 6,2 баравар статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошганлиги аниқланди.

UreC *H. pylori* гени мавжуд бўлган 232 нафар бемордан 38 (16,3%) нафарида CagA гени аниқланмади, бу ушбу гуруҳда унинг дастлаб ёқлиги ёки Cag генида бошқа штаммлар (B, C, D, E) мавжудлиги натижаси бўлиши мумкин. Бошқа гипотезага кўра, ўрганилаётган изолятларда CagA гени мавжуд бўлиши мумкин, аммо праймерларга бириктирилган нуклеотид мутацияси туфайли CagA генини аниқлаш мумкин эмас.

Маълум илмий ишлардан, аксарият ҳолларда, консерватив сайтлардаги праймерларга дизайн яратилади. Аммо *H. pylori* бактерияларида репарация механизми ёқлиги сабабли, баъзан консерватив зоналарда ҳам мутациялар кузатилади. Бизнинг ишимизда ғарб мамлакатларида учрайдиган бактерия штаммларининг нуклеотидлар кетма-кетлиги асосида праймер дизайни яратилди.

Ўтказилган аксарият ҳолларда, консерватив сайтлардаги маълум илмий тадқиқот ишларидаги праймерларга дизайн яратилади. Аммо *H. pylori* бактерияларида репарация механизми йўқлиги сабабли, баъзан консерватив сохаларда ҳам мутациялар кузатилади. Бизнинг ишимизда ғарб мамлакатларида учрайдиган бактерия штаммларининг нуклеотидлар кетма-кетлиги асосида праймер дизайни яратилди. Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, мшундай хулоса чиқариш мумкинки, Ўзбекистондаги мавжуд бактериал штаммлар ўзига хосликка эга бўлиб, мана шу махсуслик ureC гени бўлган беморларда CagA генини омадсиз амплификация бўлишига сабаб бўлди (9-расм).



9 расм. *H.pylori* CagA генининг аниқланиши.

Изох: n-беморлар сони, ХНАГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, ХАГ-сурункали атрофик гастрит, ЯБЖ – ошқозон яра касаллиги, РЖ – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома – ошқозоннинг мукозо-ассоциацияланган лимфоид ўсмаси, ОГ-умумий гурух

CagA генининг нозологик гуруҳлар билан боғлиқлигини таҳлил қилиш унинг касалликнинг оғир шакллари ривожланишида етакчи рол ўйнашидан далолат беради. Демак, CagA гени касаллик ривожланишининг асосий хавф омили ҳисобланади. Масалан, сурункали атрофик бўлмаган гастритда CagA ижобий генининг ривожланиш хавфи статистик жиҳатдан 2,9 баравар ошди ($\chi^2=8,4$; $p=0,002$; $OR=2,9$; 95% CI – 1,4 дан 6,5 % гача). Шу билан бирга, ошқозон саратони ривожланиш хавфи 6,2 баравар ошди ($\chi^2=8,6$; $p=0,001$) (10-расм).

Шундай қилиб, ўрганилган нозологик гуруҳларда AUC- таснифлагичи бўйича CagA генининг диагностик аҳамиятининг ўртача даражаси 61,8 дан 66,8% гача

ўзгариб турди, бу *H. pylori* патогенлик даражасини баҳолашда CagA генининг маркер ролини исботлади. Бир қатор муаллифларнинг фикрича [83, 100] маълумотларига кўра, *H. pylori* нинг барча штамлари гастрит келтириб чиқаради, аммо ижобий CagA гени касалликнинг оғир шаклларига олиб келиши мумкин. Олинган натижалар ижобий CagA генида юқори даражадаги патоген агрессияни кўрсатди, бу эса CagA генининг салбий штамларида кузатилмади. Ижобий CagA генини бошқа вирулент генлар ва уларнинг *H. pylori* геномидаги коалицион комбинацияси келтириб чиқарган бўлиши мумкин [43, 77]. *H. pylori* нинг энг вирулент генларидан бири бўлган ва кўплаб клиник изолятларда топилган CagA генининг мавжудлиги, шубҳасиз, турли хил оғир асоратларнинг ривожланишига ҳисса қўшади (11-жадвал).

11- жадвал

H. pylori билан боғлиқ ошқозон касалликлари ривожланишида CagA генининг диагностик самарадорлиги

Нозология	SE, %	SP, %	AUC, %
САБГ, n=84	78,6	45,1	61,8
САГ, n=49	83,7	45,1	64,4
ОЯК, n=31	87,1	45,1	66,1
МАЛТ-лимфома, n=42	88,1	45,1	66,6
ОС, n=26	88,5	45,1	66,8
Умумий гуруҳ, n=232	83,6	45,1	64,35

Изох: n-беморлар сони, САБГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, САГ -сурункали атрофик гастрит, ОЯК – ошқозон яра касаллиги, ОС – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома – ошқозоннинг мукозо-ассоциацияланган лимфоид ўсмаси.

Cag A гени Cag патологик оролчасида 27-31 генлар қисмида энг кенг тарқалган бўлиб, унинг тўрт хил ЕРІҲА иотивлари мавжуд (ЕРІҲА -А, -В, -С,

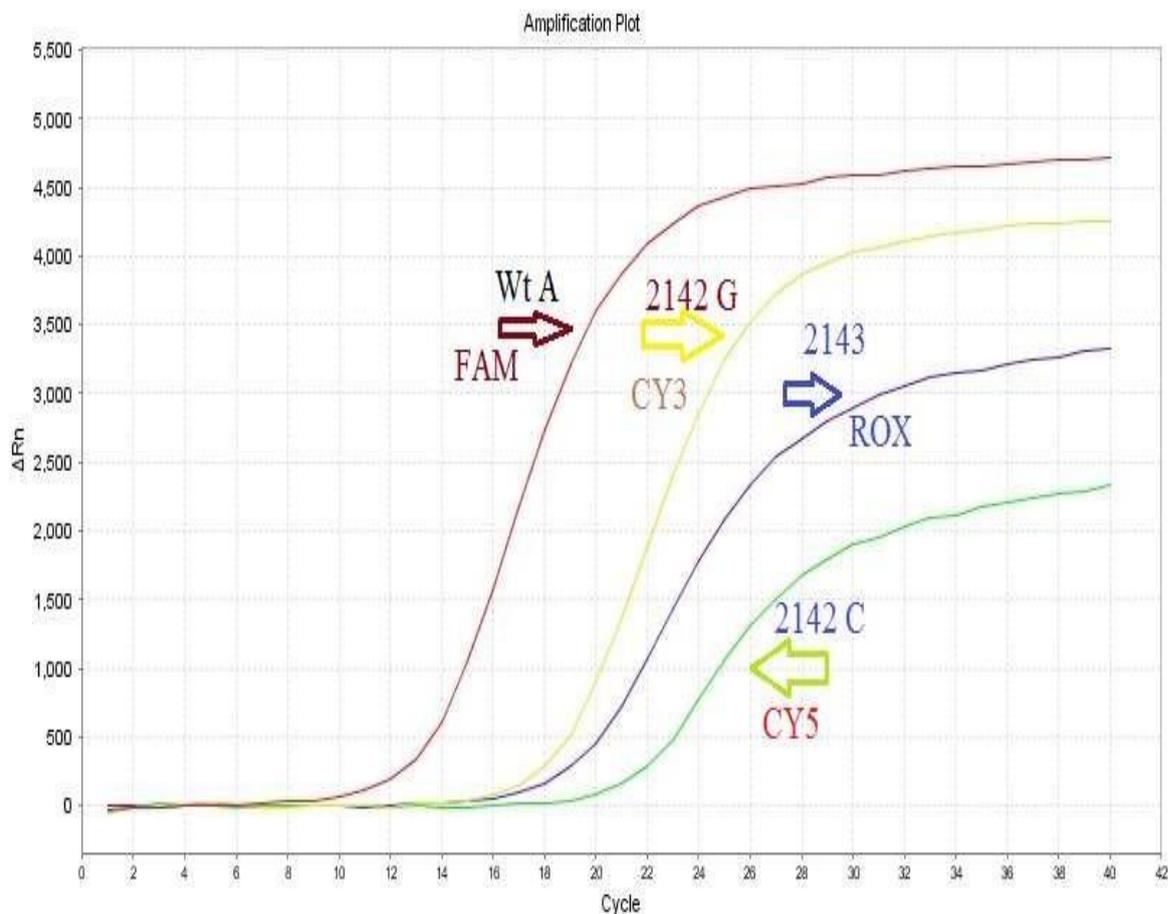
-D) [85; 6002-6006]. EPIYA A ва B-таркибли штаммлар дунё бўйича кенг тарқалган. Бизнинг кузатувларимизда Cag A гени манфий бўлган 29 (12,8%) беморда ureC гени мавжудлиги аниқланди, бу Cag A генининг праймерга бирикиш зонасидаги ўзгаришлар ёки Cag A генининг бошқа мотивларининг мавжудлиги натижасидир. Шунинг учун Cag A генининг патоген оролчаси мотив қисмини секвенирлаш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Бироқ, бунда Ўзбекистонга хос бўлган мотив аниқланиши мумкин. Бу эса эндемик штаммларнинг аниқланишини ошириш имконини беради.

Ўтказилган таҳлиллар *H. pylori* эрадикацияси учун янги терапевтик йўл очиб, бактерияларнинг вирулент генлари ва антибиотикларга чидамлилигини ўрганиш мақсадга мувофиқлигини кўрсатди.

§3. 3. *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликларида беморларда кларитромицинга резистентликни аниқлаш

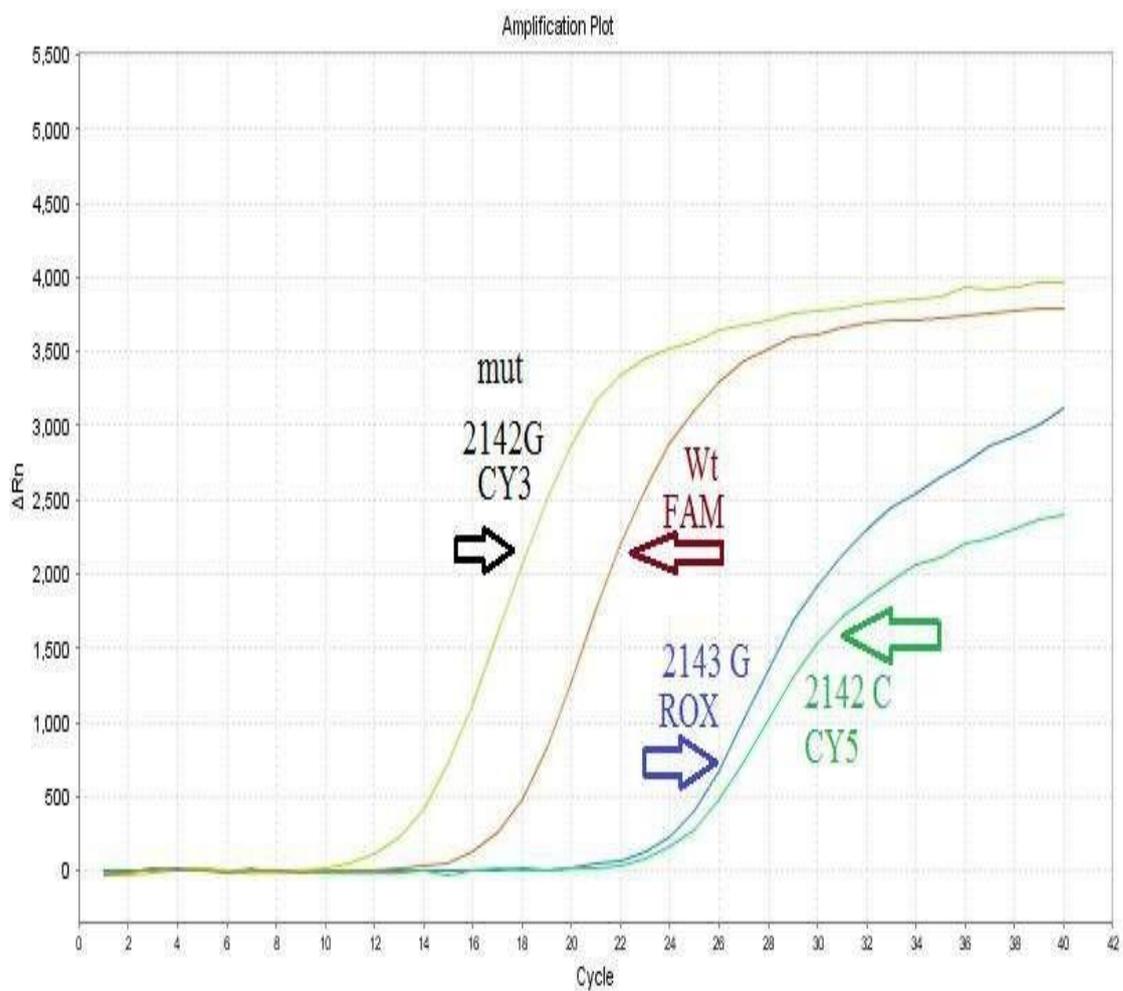
Ўтказилаётган даволаш чора-тадбирларининг оптимал ва барқарор самарадорлигига эришиш учун эрадикацион терапия тактикасини белгилаш, шу жумладан *H. pylori* нинг кларитромицинга резистентлигини ўрганиш зарурати билан даволаш стратегиясини танлаш муҳим аҳамиятга эга бўлди. *H. pylori* нинг кларитромицинга чидамлилиги даволаш самарадорлигини сезиларли даражада пасайтиради ва ҳатто самарасиз бўлиши мумкин.

Тадқиқотнинг мақсади *H. pylori* нинг кларитромицинга чидамлилигини аниқлашдан иборат. Бизнинг тадқиқотларимиз ҳар бир беморнинг ажратилган бактериал изолятларида ўтказилди. Мақсадга эришиш учун биз реал вақт режимида мультиплекс ПЗР усулидан фойдаландик, бу бир вақтнинг ўзида иккита сохада мутацияларни аниқлаш имконини берди. Шу билан бирга замонавий адабиёт маълумотларига таяниб, биз кларитромицинга чидамлиликни таъминловчи сифатида [A/G, C, G] 2142 ва 2143 сохаларда кодланган геннинг 23S-rRNA молекуласи мутациясини танладик (11-расм).

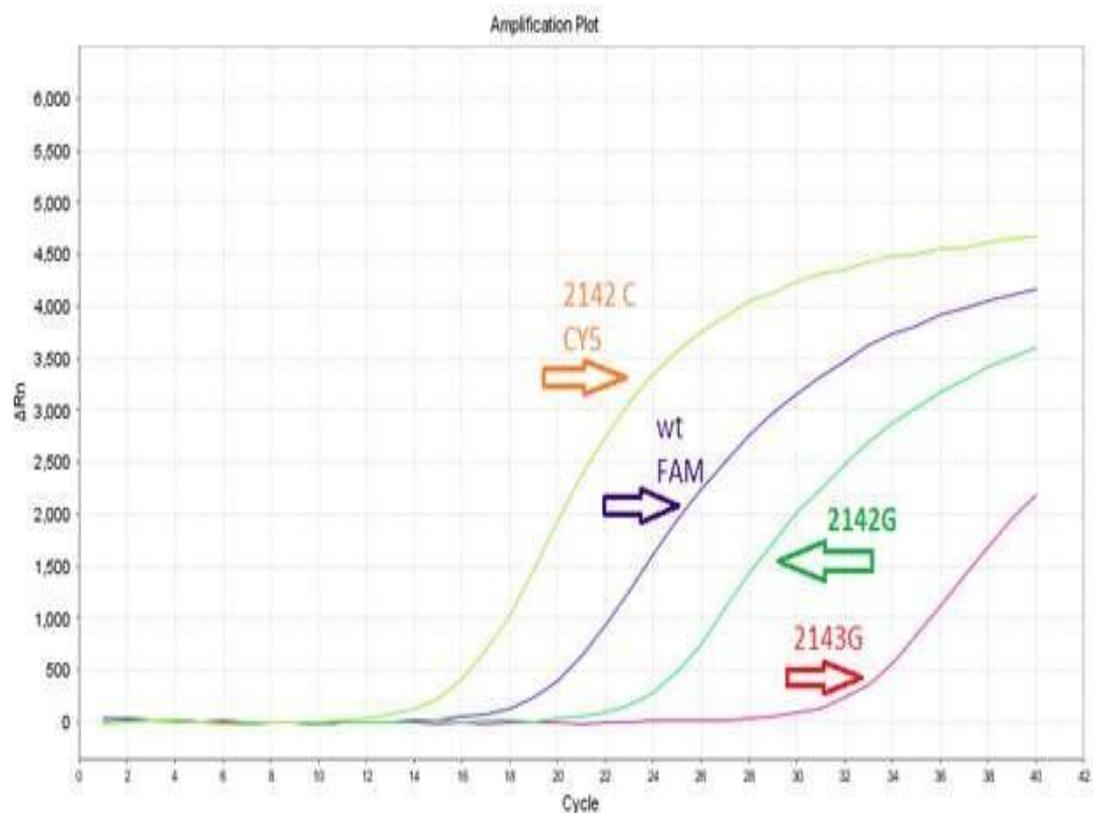


11- расм. ПЗР маҳсулотнинг [A/G, C, G] 2142 соҳаларда тўпланиши ва 2143 соҳада мутациянинг йўқлиги графиги. Wt – 11 циклнинг бошланиши, 2142 соҳа - 18 дан бошланиши то 21 циклгача, 2143 соҳа- 19 циклнинг бошланиши.

Олинган мултиплекс ПЗР натижалари таҳлили шуни кўрсатдики, *SagA* гени мусбат бўлган 194 нафар беморнинг 81 нафариди (41,2%) 23S-pPHK генининг 2142 ва 2143 соҳаларида *H. pylori* мутациялари аниқланди, бу эса ушбу беморларда кларитромицинга резистентликни тасдиқлади. ПЗР маҳсулотининг тўпланиш графиги мониторингига кўра (12, 13-расмлар), баъзи ҳолларда 23S-pPHK молекуласи генининг Wt (Wild-type - ёввойи (мутант бўлмаган)) тури 11 циклидан бошланадиган мутациянинг йўқлиги кузатилди.



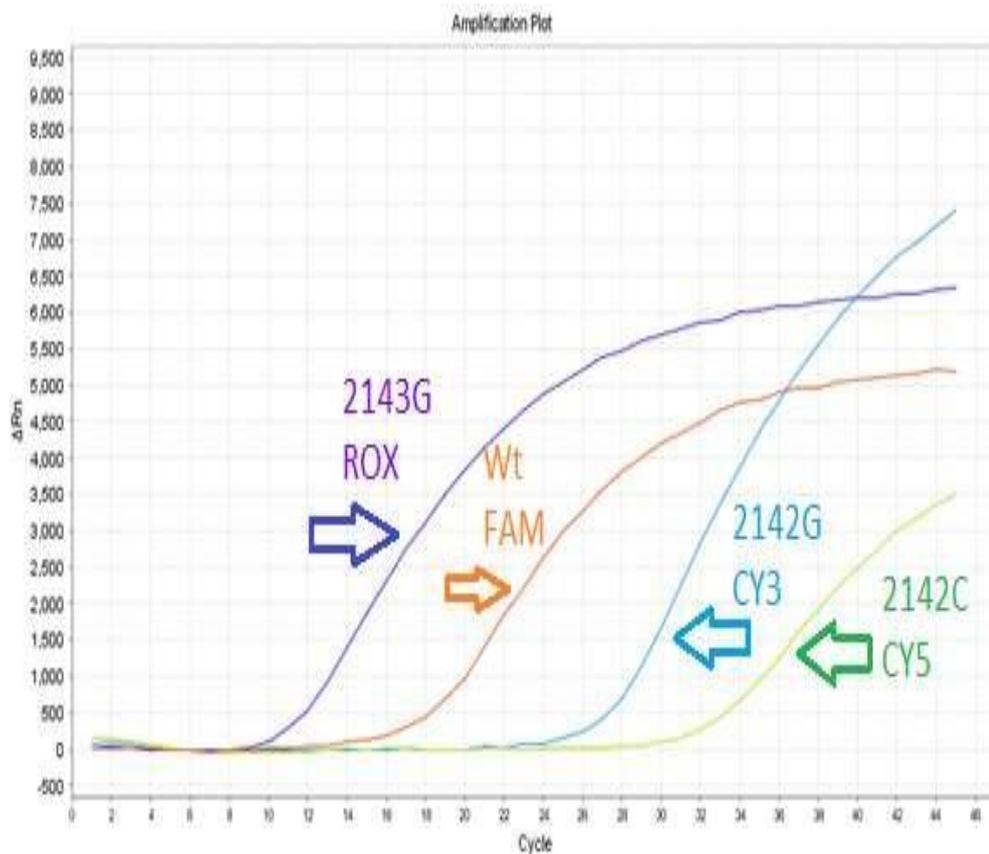
12-расм. 23S-rRNK генининг 2142 қисмида [A/G, C, G] мутациясининг мавжудлиги. 2142 - мутация амплификацияси графиги, 12 циклдан



бошланиши, Wt – тўпланиш графиги, 17 циклдан бошланиши, 2142 участка – амплификация реакцияси 25 циклгача.

13-расм. 23S рRNК гени 2142С кодловчи қисмида мутациянинг мавжудлиги. 2142С участка амплификацияси графиги (14 циклдан олдин кўтарилиш). Мутация амплификация графиги Wt (19 циклдан олдин кўтарилиш) ва 2142 сохада (23 циклдан олдин кўтарилиш), 2143 сохада мутациянинг йўқлиги (24 циклдан).

Ёввой номутант гendan фарқли ўларoқ 23S-рRNК молекуласи генининг 2142G сохасида мутациялар 17 циклдан то 25 циклгача амплификация кузатилди. Шунингдек, ПЗР маҳсулотининг пасайиши пайтида 23S-рRNК генининг 2142С кодловчи қисмида мутация аниқланди. Бунда, эгри чизик 2142С участкадаги амплификация 14 циклдан олдин 2143 участкада мутация йўқлиги фониди кўтарилган (24-циклдан бошланган) (14-расм).

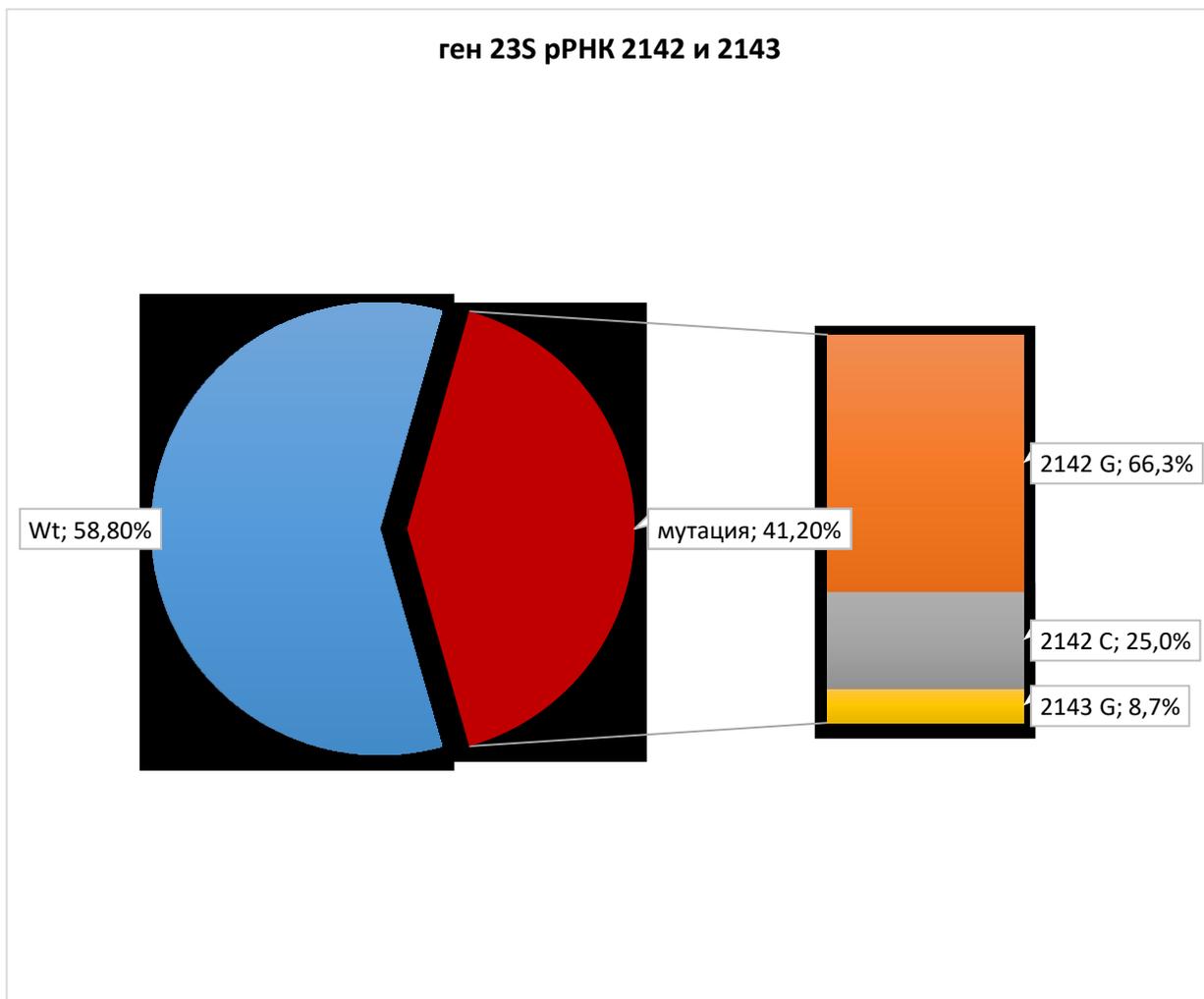


14-расм. 23S-рRNК генининг 2143 кодловчи қисмида G мутациясининг мавжудлиги. 2143 G сохасидаги амплификация графиги (10 циклдан бошланади) Амплификация графиги Wt (18 циклдан кўтарилиш). 2142 сохасидаги амплификация графиги (кечки кўтарилиш).

Тадқиқотларимизда 23S- рRNК генининг 2143G қисмида мутациялар

аниқланди. Шу билан бирга, биз 2143G участкасида Wt нинг кўтарилишини 10 циклдан, мутант 2143G амплификациясининг кўтарилишини эса 18циклдан кузатдик. Графикда 2142 участкада 23S- рРНК генининг кеч кўтарилиши кўрсатилган. Натижалар шуни кўрсатдики, 81 бемордан 23S-рРНК генининг 2143G участкасида мутация 53 (66,3%), 2143С участкасида - 21 (25,0%) ва 2142G участкасида - фақат 7 (8,7%) изолятда аниқланган. Шунини таъкидлаш керакки, биз ўрганган биоптатларга кўра, 23S- рРНК генининг 2142G участкасидаги мутацияси изолятларнинг 2143G ва 2142С участкаларидаги мутацияларига қараганда 2,5 ва 7,5 баравар кўпроқ аниқланган. Бу бошқа бактериялар билан боғлиқликда чидамлилиқ мавжудлигини кўрсатади, бу эса намуналар секвенциясини ўтказишни талаб қилади.

Умуман олганда, шунини таъкидлаш керакки, *H. pylori* нинг кларитромицинга чидамлилиги учун масъул бўлган 23S-рРНК генини ўрганиш 41,2% ҳолларда учраш частотасини кўрсатди (15-расм). Ушбу ҳолат деярли ҳар иккинчи беморда муваффақиятсиз анъанавий эрадикацион терапияга ҳамда ҳар учинчи беморда 2142G мутациялари мавжудлигига сабаб бўлди.



15-расм. 23S-рРНК ген экспрессияси

Умуман олганда, биз ўрганган популяция учун 23S-рРНК генининг уч турдаги мутациялари мавжудлиги характерли эди: 2142G, 2142C ва 2143G *H. pylori* нинг мутант бўлмаган Wt тури 58,8% ҳолларда аниқланди.

Олинган натижалар *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари билан оғриган беморларда кларитромитсинга (CLR) етарлича аниқ резистентликка эга бўлган бактериал изолятларнинг мавжудлигини кўрсатди. Эрадикацион терапиянинг умумий самарадорлигига *H. pylori* резистентлигининг таъсири шубҳасиздир. Шуларни инобатга олган ҳолда, ўрганилаётган беморлар CagA генини аниқлаш асосида бактериал изолятнинг кларитромитсинга чидамлилиги мавжудлигига кўра икки гуруҳга бўлинди (12-жадвал).

12-жадвал

***H. pylori* изолятларининг кларитромицинга чидамлилиги бўйича беморларнинг тақсимланиши (CagA гени асосида)**

Нозология	CagA +	Резистент изолятлар		Норезистент изолятлар	
		абс	%	абс	%
САБГ	66	21	31,8	45	68,2
САГ	41	12	29,3	29	70,7
ОЯК	27	14	51,8	13	48,2
МАЛТ-лимфома	37	18	48,6	19	51,4
ОС	23	15	65,2	8	34,7
Умумий гурух	194	80	41,2	114	58,8
Назорат гурухи	28	6	21,4	22	78,6

Изох: п-беморлар сони, САБГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, САГ -сурункали атрофик гастрит, ОЯК – ошқозон яра касаллиги, ОС – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома – ошқозоннинг мукозо-ассоциацияланган лимфоид ўсмаси, CLR - кларитромицин.

H. pylori изолятларининг кларитромицинга чидамлилиги бўйича беморларнинг тақсимланиши ўрганилганда, сурункали атрофик бўлмаган гастрит билан оғриган беморларда чидамли штаммлар 21 (31,8%) ва чидамсиз 45 (68,2%) ни ташкил этди. Сурункали атрофик гастритда кларитромицинга резистент штаммлар 12 (29,3%) ҳолатда, резистент бўлмаганлари эса 29 (70,7%) ҳолатда кузатилди. Ошқозон яра касаллигида биз 14 (51,8%) ҳолатда кларитромицинга чидамли штаммларни, 13 (48,2%) ҳолатда эса чидамсиз штаммларни кузатдик. МАЛТ-лимфомада резистент штаммлар 18 (48,6%), резистент бўлмаган штаммлар 19 (51,4%) ҳолатда аниқланди. Ошқозон саратонида кларитромицинга энг юқори чидамлилик 15 (65,2%) ҳолатда кузатилди, чидамсиз штаммлар эса энг паст кўрсаткичларга эга бўлди - атиги 8 (34,7%) ҳолатда.

Шуни таъкидлаш керакки, резистентликнинг ривожланиш частотаси кларитромицинга ва касалликнинг клиник кечиши оғирлигига тўғридан тўғри пропорционал боғлиқ. *H. pylori* резистент шаклларининг учраш частотаси касалликнинг энгил шаклида 31,8% дан оғир шаклида 65,2% гача ошганлиги

шундан далолат беради. Шундай қилиб, кларитромицинга чидамли шакллarning икки барабар кўпайиши қайд этилди. Умуман олганда, назорат гуруҳига нисбатан, умумий гуруҳда (УГ) *H. pylori* ning кларитромицинга резистентлик даражаси 1,9 марта ошганлиги аниқланди (21,4% га нисбатан 41,2%). Бундан келиб чиқадики, ўрганилган беморларда резистентликнинг бундай юқори кўрсаткичларига даволаш тактикасини нотўғри ва/ёки нотўлиқ танлаш, даволаш пайтида дори воситаларини тизимсиз қабул қилиш сабаб бўлган. Назорат гуруҳига нисбатан резистент изолятларнинг сезиларли ўсиши сурункали ноатрофик гастрит ва сурункали атрофик гастрит билан оғриган беморлардан ташқари барча беморларда кузатилди (13-жадвал).

13-жадвал

H. pylori изолятлари кларитромицинга чидамлилигининг қиёсий-статистик кўрсаткичлари

CLR резистент изолятлар, n=	Норезис тент изолятлар	χ^2	p- value	Relative risk		Odds ratio		
				RR	95% CI:	OR	95% CI:	
САБГ, n=66	21	45	1,0	0,1	1,1	0,8-1,5	1,7	0,6-5,2
САГ, n=41	12	29	0,5	0,2	1,1	0,7-1,7	1,5	0,5-4,9
ОЯК, n=27	14	13	5,4	0,009	1,8	1,1-3,2	3,8	1,2-13,4
МАЛТ- лимфома, n=37	18	19	5,1	0,01	1,6	1,1-2,4	3,4	1,1-11,1
ОС, n=23	15	8	9,9	0,0007	2,6	1,4-5,1	6,5	1,9-24,7
Умумий гуруҳ, n=194	80	114	4,0	0,02	1,1	1,0-1,2	2,5	1,0-7,2
Назорат гуруҳи, n=28	6	22	-	-	-	-	-	-

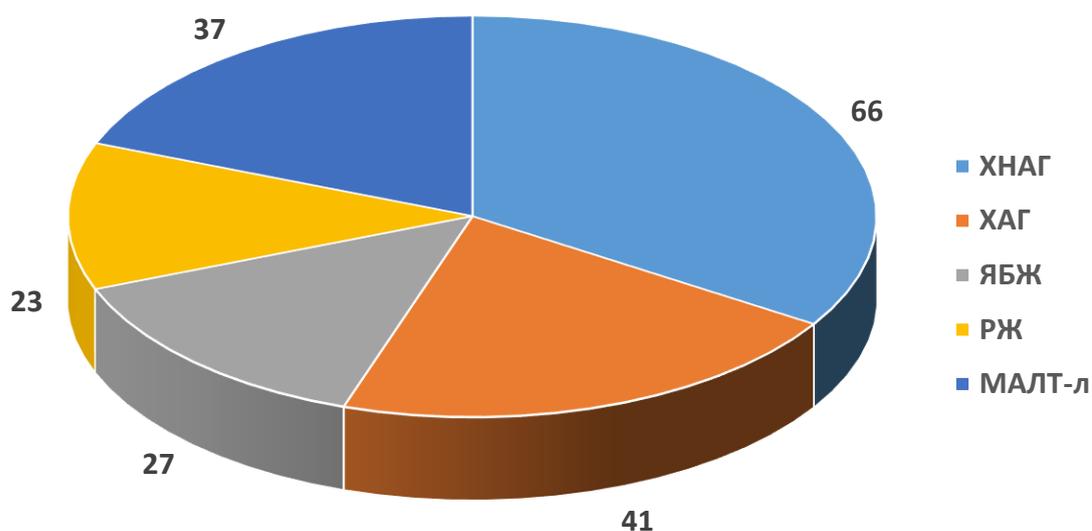
Изох: n-беморлар сони, САБГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, САГ -сурункали атрофик гастрит, ОЯК – ошқозон яра касаллиги, ОС – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома – ошқозоннинг мукозо-ассоциацияланган лимфоид ўсмаси, CLR - кларитромицин.

Жадвал маълумотларидан кўришиб турибдики, касаллик кечишининг оғирлиги ошиши билан резистент изолятлар частотаси статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошади ($p < 0,05$). Хулоса қилиб айтганда, Ўзбекистонда *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари билан оғриган беморларни даволашда муҳим аҳамиятга эга *H. pylori* штаммларининг кларитромицин ва бошқа антибиотикларга чидамлилигини аниқлашдан иборат. Ўз навбатида, бу даволаш тактикасини оптимал танлаш учун янги имкониятларни очиб беради ва эрадикацион терапиянинг тўлиқ муваффақиятига эришиш имконини беради. Кейинчалик *H. pylori* штаммларининг кларитромицинга чидамлилигининг молекуляр-генетик жиҳатларини янада кенгроқ ўрганиш учун V доменидаги 23S-rРНК генини секвенирлаш, шунингдек, Ўзбекистонда *H. pylori* бактерияларининг энг кўп учрайдиган мутацияларида Real Time PCR тест тизимларини жорий этиш зарур.

IV БОБ. *H. PYLORI* БИЛАН БОҒЛИҚ ОШҚОЗОН КАСАЛЛИКЛАРИДА ЭРАДИКАЦИЯ ТЕРАПИЯСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ИСТИҚБОЛЛАРИ

§4.1. H. pylori билан ассоциациялашган ошқозон касалликларида беморларда эрадикация терапи яси самарадорлигининг молекуляр-генетик жиҳатлари

Ўтказилган эрадикация терапиясининг объективлиги *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликларида CagA гени мусбат бўлган 194 нафар беморда ўрганилган маълумотлар натижалари асосида аниқланди (16-расм).



16-расм. Эрадикация терапиясини олган беморларнинг нозологиялар бўйича тақсимланиш диаграммаси, n=194.

H. pylori билан боғлиқ ошқозон касалликларида *CagA* гени мусбат бўлган беморлар асосий гуруҳни (194 бемор) ташкил этди. *H. pylori* вирулентлигининг генетик хусусиятларига қараб эрадикацион терапия самарадорлигини таққослаш учун тадқиқотга назорат гуруҳидан 28 нафар соғлом шахс киритилди.

Бизнинг тадқиқотларимизда барча беморлар икки гуруҳга бўлинди: кларитромицинга чидамли ва чидамсиз. Даволаш тактикаси *CagA H. pylori* ижобий генининг кларитромицинга боғлиқлиги асосида танланган (14-жадвал).

14-жадвал

***H. pylori* изолятларининг кларитромицинга чидамлилиги бўйича (*CagA* гени асосида) беморларнинг тақсимланиши**

Нозология	Мусбат CagA ген		CLR резистент изолятлар		CLR Норезистент изолятлар	
	абс	%	абс	%	абс	%
САБГ	66	34,0	21	31,8	45	68,2
САГ	41	21,1	12	29,3	29	70,7
ОЯК	27	13,9	14	51,8	13	48,2
МАЛТ-лимфома	37	19,1	18	48,6	19	51,4
ОС	23	11,9	15	65,2	8	34,7
Умумий гурух	194	100	80	41,2	114	58,8
Назорат гурухи	28	100	6	21,4	22	78,6

Изох: n-беморлар сони, САБГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, САГ -сурункали атрофик гастрит, ОЯК – ошқозон яра касаллиги, ОС – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома – ошқозоннинг мукозо-ассоциацияланган лимфоид ўсмаси, CLR - кларитромицин.

H. pylori ning кларитромицинга резистентлигини ўрганиш натижалари таҳлили шуни кўрсатдики, CagA гени мусбат бўлган 194 бемордан 80 (41,2%) нафарида резистент изолятлар, 114 (58,8%) нафарида эса резистент бўлмаган изолятлар аниқланди. Нозологиялар бўйича кларитромицинга энг юқори резистентлик ошқозон саратони билан оғриган беморлар гуруҳида 15 (65,2%) ҳолатда ва ошқозон яраси касаллигида 14 (51,8%) ҳолатда кузатилган, МАЛТ-лимфомада бу кўрсаткич 18 (48,6%) ҳолатни ташкил этган. Сурункали атрофик бўлмаган гастрит ва сурункали атрофик гастритда оғирлик ўртача бўлган - мос равишда 21 (31,8%) ва 12 (29,3%) ҳолатда. Кларитромицинга резистент бўлмаган изолятлар бўйича энг юқори кўрсаткич сурункали атрофик гастрит билан - 29 (70,7%), сурункали ноатрофик гастрит билан - 45 (68,2%), МАЛТ-лимфома билан - 19 (51,4%), ошқозон яра касаллиги билан - 13 (48,2%) беморда кузатилди. Норезистентликнинг энг паст кўрсаткичи ошқозон саратони билан оғриган 8 (34,7%) беморда аниқланди. Назорат гуруҳида CagA гени мусбат бўлган 28 нафар бемордан 6 (21,4%) нафарида кларитромицинга резистент изолятлар, 22 (78,6%) нафарида эса резистент бўлмаган изолятлар аниқланди.

Шунингдек, кларитромицинга резистентлик ривожланиш частотасининг касалликнинг клиник кечиши оғирлигига пропорционал боғлиқлигини таъкидлаш лозим. Бу *H. pylori* резистент шакллариининг учраш частотасининг касалликнинг энгил шаклида 31,8% дан оғир шаклида 65,2% гача ошганлигини кўрсатади, бу ерда кларитромициннинг резистент шакллари сонининг икки баравар кўпайиши қайд этилган. Умуман олганда, назорат гуруҳининг умумий гуруҳга нисбатан кларитромицинга чидамлилиқ даражаси 1,9 баравар ошганлиги аниқланди, бу ерда кўрсаткичлар 21,4 дан 41,2% гача ошди. Бундан келиб чиқадики, кўрсатилган барча беморларда резистентликнинг бундай юқори кўрсаткичларининг сабаби даволаш тактикасининг оптимал бўлмаган ва/ёки тўлиқ бўлмаган танлови, шунингдек, даволашда дори воситаларини тизимсиз қабул қилишдир.

Назорат гуруҳига нисбатан резистент изолятларнинг сезиларли ўсиши сурункали атрофик бўлмаган гастрит ва сурункали атрофик гастрит билан оғриган беморлардан ташқари барча беморларда кузатилди (15-жадвал).

15-жадвал

***H. pylori* изолятларининг кларитромицинга чидамлилигининг қиёсий-статистик кўрсаткичлари**

Нозология	CLR резисте нт изолятл ар, n=	CLR норезис тент изолятл ар, n=	χ^2	p- value	Relative risk		Odds ratio	
					RR	95%CI	OR	95%CI
САБГ, n=66	21	45	1,0	0,1	1,1	0,8-1,5	1,7	0,6-5,2
САГ, n=41	12	29	0,5	0,2	1,1	0,7-1,7	1,5	0,5-4,9
ОЯК, n=27	14	13	5,4	0,009	1,8	1,1-3,2	3,8	1,2-13,4
МАЛТ- лимфома, n=37	18	19	5,1	0,01	1,6	1,1-2,4	3,4	1,1-11,1
ОС, n=23	15	8	9,9	0,0007	2,6	1,4-5,1	6,5	1,9-24,7

Умумий гурух, n=194	80	114	4,0	0,02	1,1	1,0-1,2	2,5	1,0-7,2
Назорат гурухи, n=28	6	22	-	-	-	-	-	-

Изох: n-беморлар сони, САБГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, ХАГ -сурункали атрофик гастрит, ОЯК – ошқозон яра касаллиги, ОС – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома – ошқозоннинг мукозо-ассоциацияланган лимфоид ўсмаси, CLR - кларитромицин.

15-жадвалдан *H. pylori* билан оғриган беморларда касалликнинг ривожланиши билан резистент изолятлар частотасининг статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошишини кўриш мумкин ($p < 0,05$).

H. pylori нинг кларитромицинга резистент бўлмаган изолятлари мавжуд бўлганда, беморларга биринчи қаторда ўн тўрт кунлик эрадикацион терапия буюрилди (16-жадвал), бунда ППИ стандарт дозаларда кунига 2 марта, висмут трикалий дицитрат 240 мг дан кунига 2 марта, кларитромицин 500 мг дан кунига 2 марта ва амоксициллин 1000 мг дан кунига 2 марта буюрилди. Норезистентлардан фарқли ўларок, *H. pylori* нинг кларитромицинга резистент изолятлари бўлган беморларда ўн тўрт кунлик квадротерапиянинг таркибий қисмида кларитромицин 500 мг дозада кунига 2 марта нифурател 400 мг дозада кунига 2 марта алмаштирилди. Даволаш самарадорлиги эрадикацион терапиядан олти ҳафта ўтгач, *CagA* генини Real-time PCR ёрдамида ўрганиш орқали баҳоланди.

16-жадвал

Кларитромицинга резистент бўлмаган *H. pylori* изолятлари бўлган беморларда биринчи қатор эрадикация терапияси самарадорлиги кўрсаткичлари

Нозология	CLR норезистент изолятлар, Real-time PCR <i>CagA</i> +			
	Даволашдан олдин		Даволашдан кейин	
	абс	%	абс	%
САБГ	45	68,2	1	2,2
САГ	29	70,7	1	3,4
ОЯК	13	48,1	2	15,4

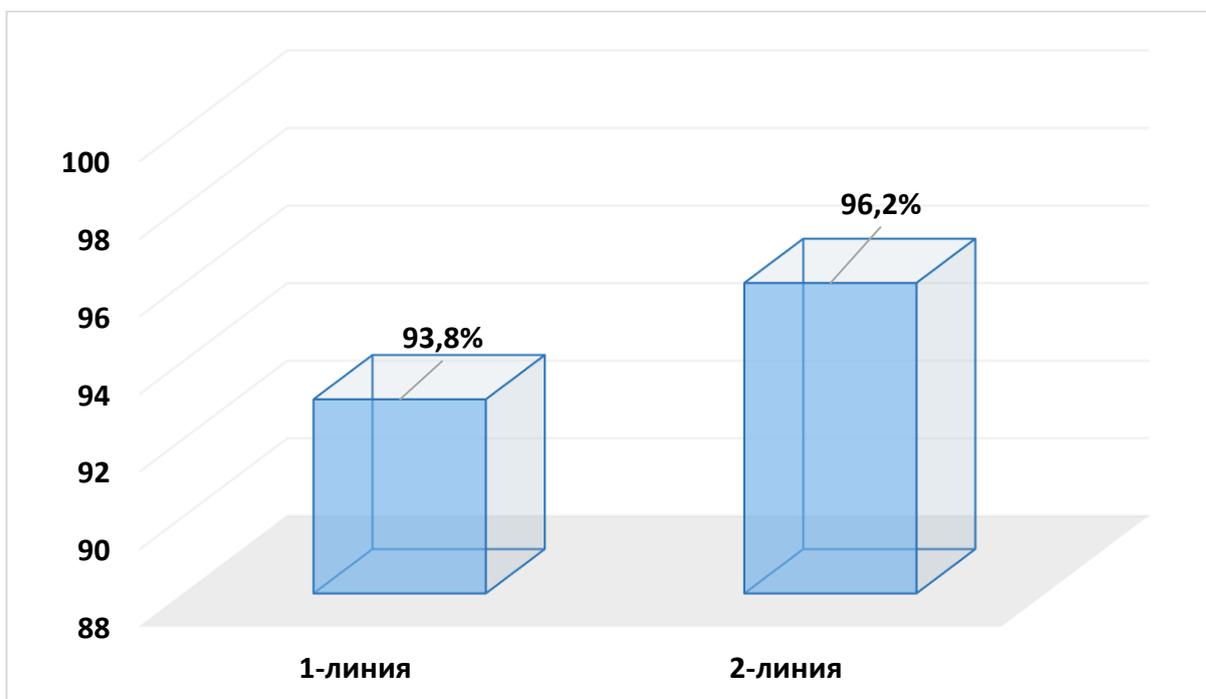
МАЛТ-лимфома	19	51,4	2	10,5
ОС	8	34,8	1	14,3
Умумий гурух	114	58,8	7	6,2
Назорат гурухи	22	78,6	0	0

Изох: n-беморлар сони, САБГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, ХАГ -сурункали атрофик гастрит, ОЯК – ошқозон яра касаллиги, ОС – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома – ошқозоннинг мукозо-ассоциацияланган лимфоид ўсмаси, CLR – кларитромицин

Олинган кўрсаткичлардан кўришиб турибдики (16-жадвал) *H. pylori* резистент бўлмаган изолятлари бўлган беморларда кларитромицинни арсеналига киритиш билан биринчи қатор эрадикацион терапиясининг самарадорлиги 93,8% ни ташкил этди (17-расм).

23S-pРНК ни кодловчи геннинг А2142 ва А2143 қисмларида мутациялар йўқлигига қарамай, ажратилган 114 изолятдан 7 (6,2%) ҳолатда кларитромициннинг самарасизлиги қайд этилди. Шунинг ҳисобга олган ҳолда, ушбу беморларда кларитромицинни ППИ+висмут трикалий дицитрат+амоксициллин+нифурадел билан алмаштириш билан квадротерапия схемаси қўлланилди. Кларитромицинни нифураделга алмаштиргандан сўнг, бизнинг кузатувларимиз беморда касалликнинг клиник кечиши оғирлигининг ошишига қараб эрадикация терапияси самарадорлигининг пасайишини кўрсатди. Бундай кўриниш беморлар дори воситаларини мунтазам равишда қабул қилмаган ҳолларда ҳам кузатилиши мумкин.

Бошқа фаразга кўра, ушбу етита изолятда 23S-pРНК генининг 2142А ва 2143А (wild type) мутант бўлмаган қисмлари билан бир қаторда нуқтали мутациялар (SNPs- single nucleotide polymorphisms) бўлиши мумкин [29, 121].



17-расм. *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касалликлари бўлган беморларда эрадикация терапияси схемаларининг самардорлиги диаграммаси

Бир қатор муаллифларнинг тадқиқотларига кўра, *H. pylori* нинг кларитромицинга чидамлилигининг ривожланиши 80-90% ҳолларда А2142G, А2142С ва А2143G сохаларидаги генетик мутациялар билан боғлиқ [1]. Бироқ, юқоридаги мутациялардан ташқари, *H. pylori* нинг А2115G, G2141А, G2172Т, Т2182С, Т2190С, С2195Т, А2223G, G2224А, G2245Т, G2254Т, Т2289С ва С2611А сохаларида ҳам кларитромицинга чидамлилигининг ривожланиши исботланган [50, 52]. Демак, бошқа мутациялар мавжудлиги ва *H. pylori* нинг кларитромицинга ассоциацияланган резистентлиги эҳтимоли 23S-рРНК кодловчи генини секвенирлашни, кейинчалик мутацияларни аниқлаш ва уларнинг кларитромицин билан ассоциациясини аниқлаш тест-тизимларини ишлаб чиқишни тақозо этади.

Тадқиқот натижаларининг таҳлили шуни кўрсатдики, касалликнинг оғир кечиши билан кларитромицинга сезгир бўлмаган изолятлар миқдорининг 2,3 бараварга (2,2 дан 15,4% гача) ошиши кузатилди. Бу ҳолат касалликнинг оғирлашиши билан изолятларнинг кларитромицинга чидамлилиги ортади деган фаразни келтириб чиқарди. Эҳтимол, касалликнинг дастлабки босқичларида кларитромицин ёки унга структуравий жиҳатдан яқин бўлган препаратларнинг

(эритромицин) етарли бўлмаган дозаси ва/ёки тартибсиз қабул қилиниши туфайли ушбу тадқиқот давомида ўрганилмаган геннинг бошқа қисмларида мутациялар юзага келиши мумкин.

Кларитромицинга резистент изолятлари бўлган 80 нафар беморда икки ҳафталик эрадикацион терапиянинг иккинчи йўналиши, яъни кларитромицинни қўшмасдан ўтказилди. Ўн тўрт кунлик квадротерапиядан сўнг Real time PCR диагностикаси ёрдамида CagA гени ўрганилди. Шу билан бирга, 77 нафар беморда (96,2%) эрадикацион терапия самарадорлиги кузатилди. Бироқ, 3 (3,4%) беморда даволаш курси тугагандан сўнг ҳам *H. pylori* инфекцияси мавжудлиги аниқланди (17-жадвал). Шунини ҳам таъкидлаш керакки, *H. pylori* билан боғлиқ ошқозон касаллигининг оғир шакли бўлган ошқозон саратонида иккинчи қатор самарадорлик кўрсаткичининг 6,7% га пасайиши кузатилди.

17-жадвал

Кларитромицинга резистент *H. pylori* изолятлари бўлган беморларда иккинчи қатор эрадикация терапияси самарадорлиги кўрсаткичлари

Нозология	CLR резистент изолятлар, Real-time PCR CagA+			
	Даволашдан аввал		Даволашдан кейин	
	абс	%	абс	%
САБГ	21	31,8	0	0
САГ	12	29,3	0	0
ОЯК	14	51,8	1	7,1
МАЛТ-лимфома	18	48,6	1	5,6
ОС	15	65,2	1	6,7
Умумий гуруҳ	80	41,2	3	3,7
Назорат гуруҳи	6	21,4	0	0

Изох: n-беморлар сони, САБГ – сурункали атрофик бўлмаган гастрит, САГ – сурункали атрофик гастрит, ОЯК – ошқозон яра касаллиги, ОС – ошқозон саратони, МАЛТ-лимфома – ошқозоннинг мукозо-ассоциацияланган лимфоид ўсмаси, CLR – кларитромицин

Олинган маълумотларга кўра, 18-жадвалдан кўриниб турибдики, 3 (3,7%) нафар беморда нифурателга резистентлик ривожланганлиги сабабли эрадикацион терапиянинг иккинчи йўналиши самарасизлиги қайд етилган. Ўз навбатида, ушбу беморларга ППИ+висмут трикалий дицитрат+метронидазол+тетрациклин схемаси бўйича терапия буюрилди. Шунини таъкидлаш керакки, МАЛТ лимфомаси ва ошқозон саратони билан оғриган беморларда биринчи ва иккинчи қатордаги эрадикацион терапиянинг самарасизлиги кузатилди. Бу ҳолат узок муддатли ноадекват яраларга қарши терапия фонида *H. pylori* штамmlарининг янада агрессив резистентлик ривожланишига трансформациясини кўрсатади. Ушбу изолятлар геномини секвенирлашни амалга ошириш ошқозон-ичак тракти касалликларининг оғир шакллари келтириб чиқариши мумкин бўлган бактерияларнинг агрессив штамmlарини фарқлаш имконини берди. *H. pylori* генотипининг CagA, VacA s1/m1/m2 IceA1 генларининг овқат ҳазм қилиш тизимининг оғир касалликлари билан боғлиқлигини ўрганиш бўйича тадқиқот [80, 83] шундан далолат беради. Бироқ, ушбу тадқиқотларда кларитромицинга резистентлик мавжудлиги мавжудлиги инобатга олинмаган.

Шунини ҳам таъкидлаш керакки, *H. pylori* штамminинг CagA патоген гени мусбат бўлган 28 нафар беморнинг 6 (21,4%) изолятида кларитромицинга резистентлик, қолган 22 (78,6%) изолятида кларитромицинга резистентлик аниқланмади.

Тадқиқот давомида *H. pylori* штамminинг CagA гени бўлган 194 нафар беморда кларитромицинга резистентлик мавжудлиги ёки йўқлигини ҳисобга олган ҳолда ўтказилган эрадикацион терапия натижалари талқин қилинди. Назорат гуруҳида CagA гени мусбат, кларитромицинга резистент бўлмаган 22 (78,6%) нафар беморда ва CagA гени манфий бўлган 23 (45,1%) нафар беморда, шунингдек, умумий нозологик гуруҳдан CagA гени манфий бўлган 38 (16,3%) нафар беморда икки ҳафталик биринчи қатор квадротерапияси ўтказилди. Даволаш тугаганидан бир ой ўтгач, *H. pylori* мавжудлиги учун масъул бўлган ureC гени Real time PCR ёрдамида текширилди. Олинган натижаларга кўра, умумий гуруҳдаги CagA гени манфий бўлган 38 нафар (16,3%) беморда ва назорат гуруҳидаги CagA гени манфий бўлган

23 нафар беморда амплификация графигининг ошишини кузатмадик. Бу ўтказилган терапиянинг 100% самарадорлигини кўрсатади.

Ўтказилган тадқиқотлар таҳлили *H. pylori* билан боғлиқ касалликларнинг дастлабки босқичларида клиник кечишининг янада оғирлашиши ва функционал-органик асоратлар ривожланишининг олдини олиш учун тўғри даволаш стратегияси ва тактикасини танлаш муҳимлигини кўрсатди.

Хулоса

1. Ўтказилган таҳлиллар *H. pylori* эрадикацияси учун янги терапевтик йўл очиб, бактерияларнинг вирулент генлари ва антибиотикларга чидамлилигини ўрганиш мақсадга мувофиқлигини кўрсатди.

2. Илмий иш натижаларига кўра, хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, Ўзбекистонда *H. pylori* нинг нафақат кларитромицинга, балки бошқа антибиотикларга ҳам чидамлилигини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга, чунки бу эрадикацион терапиянинг энг самарали схемаларини тўғри танлаш имконини беради, шунингдек, клиник прогнозни ва лаборатория-инструментал диагностикани яхшилайдди.

3. Кейинчалик *H. pylori* бактериясининг кларитромицинга чидамлилигининг молекуляр-генетик жиҳатларини янада кенгроқ ўрганиш учун 23S-rРНК генини В доменида секвенирлаш, шунингдек, Ўзбекистонда энг кўп учрайдиган *H. pylori* мутацияларида Real Time PCR тест тизимларини жорий етиш зарур.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Aalaa Mahgoub Albasha, Maram M. Elnosh, Esraa Hassan Osman, Duha M. Zeinalabdin, Amira A. M. Fadl, Musa Abdalla Ali & Hisham N. Altayb. Helicobacter pylori 23S rRNA gene A2142G, A2143G, T2182C, and C2195T mutations associated with clarithromycin resistance detected in Sudanese patients // BMC Microbiology - volume 21, Article number: 38. 2021. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02096-3>.
2. Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Prediction of chronic atrophic gastritis and gastric neoplasms by serum pepsinogen assay: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. J Clin Med 2019; 8: 657
3. Banks M, Graham D, Jansen M et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. Gut 2019; 68: 1545–1575
4. Blair VR, McLeod M, Carneiro F et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol 2020; 21: e386–e397
5. Burke E, Harkins P, Moriarty F et al. Does premedication with mucolytic agents improve mucosal visualization during oesophagogastroduodenoscopy: a systematic review and meta-analysis. Surg Res Pract 2021: doi:10.1155/2021/1570121
6. Cai HL, Tong YL. Association of serum pepsinogen with degree of gastric mucosal atrophy in an asymptomatic population. World J Clin Cases 2021; 9: 9431–9439
7. Chan A.O., Lam S.K., Wong B.C., Wong W.M., Yuen M. F., Yeung Y.H., Hui M., Rashid A., Kwong Y.L. Promoter methylation of E-cadherin gene in gastric mucosa associated with Helicobacter pylori infection and in gastric cancer. Gut. – 2003. – V.52. – №. 4. – P. 502–506.
8. Chapelle N, Osmola M, Martin J et al. Serum pepsinogens combined with new biomarkers testing using chemiluminescent enzyme immunoassay for non-

invasive diagnosis of atrophic gastritis: a prospective, multicenter study. *Diagnostics* 2022; 12: 695

9. Chapelle N, Petryszyn P, Blin J et al. A panel of stomach-specific biomarkers (GastroPanel®) for the diagnosis of atrophic gastritis: A prospective, multicenter study in a low gastric cancer incidence area. *Helicobacter* 2020; 25: e12727

10. Chattopadhyay S., Mukhopadhyay A.K., Nair G B. The VacA and The CagA of *Helicobacter Pylori*: Two Mul-titasking Proteins of a Multitasking Bacterium. *J Gastrointest Disord Liver Func.* – 2015. V-1 – №. 1. – P.1–6.

11. Chiang TH, Maeda M, Yamada H et al. Risk stratification for gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication: A population-based study on Matsu Islands. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 671–679

12. Coker OO, Dai Z, Nie Y et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut* 2018; 67: 1024–1032

13. Cubiella J, Pérez Aisa Á, Cuatrecasas M et al. Gastric cancer screening in low incidence populations: Position statement of AEG, SEED and SEAP. *Gastroenterol Hepatol* 2021; 44: 67–86

14. De Francesco V., A. Zullo, E. Ierardi et al., “The A2143G point mutation of clarithromycin resistance affects *helicobacter pylori* eradication,” *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 43, no. 4, p. 386, 2009

15. Della Bella C, Soluri MF, Puccio S et al. The *Helicobacter pylori* CagY protein drives gastric Th1 and Th17 inflammation and B cell proliferation in gastric MALT lymphoma. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 9459

16. Digestive system tumours. WHO Classification of Tumours. Lokuhetty D, White V, Watanabe R et al. Lyon: IARC; 2019

17. Dondov G, Amarbayasgalan D, Batsaikhan B et al. Diagnostic performances of pepsinogens and gastrin-17 for atrophic gastritis and gastric cancer in Mongolian subjects. *PLoS One* 2022; 17: e0274938

18. Engstrand L, Graham DY. Microbiome and gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 865–873

19. Fallone, C. A., Chiba, N., van Zanten, S. V., Fischbach, L., Gisbert, J. P., Hunt, R. H., et al. (2016). The toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 151, 51-69. e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
20. Feng Q., Chen W.D., Wang Y.D. Gut microbiota: an integral moderator in health and disease // *Front. Microbiol.* 2018. Vol. 9. ID 151.
21. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut* 2018; 67: 226–236
22. Ferwana M., Abdulmajeed I., Alhajiahmed A. et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* 2015. №18(2). C.118–22.
23. Gao JJ, Zhang Y, Gerhard M et al. Association between gut microbiota and *Helicobacter pylori*-related gastric lesions in a high-risk population of gastric cancer. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 202
24. Gao Y, Cai MX, Tian B et al. Setting 6-minute minimal examination time improves the detection of focal upper gastrointestinal tract lesions during endoscopy: a multicenter prospective study. *Clin Transl Gastroenterol* 2023; 14: e00612
25. Ghaith D, Elzahry M, Mostafa G, Mostafa S, Elsherif R, Ramzy I. Mutations affecting domain V of the 23S rRNA gene in *Helicobacter pylori* from Cairo, Egypt. *J Chemother.* 2016;28(5):367–70.
26. Gobert A.P., Mersey B.D., Cheng Y., Blumberg D.R., Newton J.C., Wilson K.T. Cutting edge: urease release by *Helicobacter pylori* stimulates macrophage inducible nitric oxide synthase // *The Journal of Immunology.* – 2002. – V.168. – №. 12. – P. 6002–6006.
27. Guo Y, Zhang Y, Gerhard M et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut* 2020; 69: 1598–1607
28. Han, R., Lu, H., Jiang, M. W., Tan, K. W., Peng, Z., Hu, J. L., et al. (2016). Multicenter study of antibiotic resistance profile of *H. pylori* and distribution of CYP2C19

gene polymorphism in rural population of chongqing, China. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016:8547686. doi: 10.1155/2016/8547686.

29. Hao, Q., Li, Y., Zhang, Z. J., Liu, Y., and Gao, H. (2004). New mutation points in 23S rRNA gene associated with *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in northeast China. *World J. Gastroenterol.* 10, 1075–1077. doi: 10.3748/wjg.v10.i7.1075.

30. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein // *Nature Reviews Cancer.* – 2004. – V.4. – №. 9. – P. 688–694.

31. He G, Ji X, Yan Y et al. Which individuals with positive family history of gastric cancer urgently need intensive screening and eradication of *Helicobacter pylori*? systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health* 2021; 50: 2384–2396

32. Higashi H., Yokoyama K., Fujii Y., Ren S., Yuasa H., Saadat I., Kamiya M.N, Azuma T., Hatakeyama, M. EPIYA motif is a membrane-targeting signal of *Helicobacter pylori* virulence factor CagA in mammalian cells. *Journal of Biological Chemistry.* – 2005. – V.280. – №. 24. – P. 23130–23137.

33. Hirukawa S., Sagara H., Kaneto S., Kondo T., Kiga K., Sanada T., Kiyono H., Mimuro H. Characterization of morphological conversions of *Helicobacter pylori* under anaerobic conditions. *Microbiology and immunology.* – 2018. doi: 10.1111/1348-0421. P.12582.

34. Hong, J., Shu, X., Liu, D., Zhu, Y., Xie, C., Xie, Y., et al. (2016). Antibiotic resistance and CYP2C19 polymorphisms affect the efficacy of concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection: an open-label, randomized, single-centre clinical trial. *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 2280–2285. doi: 10.1093/jac/dkw118.

35. Hu B, Zhao F, Wang S, Olszewski MA, Bian H, Wu Y, Kong M, Xu L, Miao Y, Fang Y. A high-throughput multiplex genetic detection system for *Helicobacter pylori* identification, virulence and resistance analysis. *Future Microbiol.* 2016;11(10):1261–78.

36. Hu L.T., Foxall P.A., Russell R., Mobley H.L. Purification of recombinant *Helicobacter pylori* urease apoenzyme encoded by ureA and ureB. *Infection and immunity.* – 1992. – V.60. – №. 7. – P. 2657–2666.

37. Hu Z.H., Shi A.M., Hu D.M., Bao J.J. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2017;23(1):11–9.
38. Huang HL, Leung CY, Saito E et al. Effect and cost-effectiveness of national gastric cancer screening in Japan: a microsimulation modeling study. *BMC Med* 2020; 18: 257
39. Huang J.Q., Zheng G.F., Sumanac K., Irvine E.J., Hunt R.H. Meta-analysis of the relationship between CagA seropositivity and gastric cancer // *Gastroenterology*. – 2003. – V.125. – №. 6. – P. 1636–1644.
40. Huang RJ, Park S, Shen J et al. Pepsinogens and gastrin demonstrate low discrimination for gastric precancerous lesions in a multi-ethnic united states cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 950–952.
41. International Agency for Research on Cancer Helicobacter pylori Working Group. Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. (IARC Working Group Reports, № 8). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2016. index.php. 2016. Vol. 8. ID 8.
42. Ishibashi F, Kobayashi K, Fukushima K et al. Quality indicators for the detection of helicobacter pylori-negative early gastric cancer: a retrospective observational study. *Clin Endosc* 2020; 53: 698–704
43. Ismailova J.A., Yusupbekov A.A. CagA gene study - a new therapeutic way for eradication in patients with Helicobacter pylori associated gastric diseases // *Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense) Lat. Am. J. Pharm.* 42 (3): (2023). ISSN 0326-2383. P.43-8
44. Iwaya Y., Kobayashi M., Momose M., et al. High levels of FOXP3+ regulatory T cells in gastric MALT lymphoma predict responsiveness to Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2013. 18: P.356-362. *J. Dig. Dis.* 2015. Vol. 7. №2. P. 88–93.
45. Jacob J, Millien V, Berger S et al. Improving adherence to clinical practice guidelines for managing gastric intestinal metaplasia

among gastroenterologists at a US academic institution. *J Clin Gastroenterol* 2024; 58: 432–439

46. Januszewicz W, Turkot MH, Malfertheiner P et al. A global perspective on gastric cancer screening: which concepts are feasible, and when? *Cancers (Basel)* 2023; 15: 664

47. Januszewicz W, Witczak K, Wieszczy P et al. Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal cancers missed during endoscopy: a nationwide registry-based study. *Endoscopy* 2022; 54: 653–660

48. Kamran U, Abbasi A, Umar N et al. Umbrella systematic review of potential quality indicators for the detection of dysplasia and cancer at upper gastrointestinal endoscopy. *Endosc Int Open* 2023; 11: E835–E848

49. Khan R, Gimpaya N, Vargas JI et al. The Toronto Upper Gastrointestinal Cleaning Score: a prospective validation study. *Endoscopy* 2023; 55: 121–128

50. Khan R, Nahar S, Sultana J, Ahmad MM, Rahman M. T2182C mutation in 23S rRNA is associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates obtained in Bangladesh. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(9): 3567–9.

51. Kim HY. Clinical features of gastric adenoma detected within 3 years after negative screening endoscopy in Korea. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2023; 11: goad03976

52. Kim J. M., J. S. Kim, N. Kim et al., “Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients,” *Journal of Microbiology and Biotechnology*, vol. 18, no. 9, pp. 1584–1589, 2008.

53. Kim TJ, Pyo JH, Byun YH et al. Interval advanced gastric cancer after negative endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 1205–1213.e2

54. Lee K.H., Kim J.Y., Kim W.K. et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells // *Dig. Dis. Sci.* 2011. Vol. 56. №. 2. P. 441–448.

55. Leung W.K., Man E.P., Yu J., Go M.Y., To K.F., Yamaoka Y., Cheng V.Y., Ng E.K., Sung J.J. Effects of Helicobacter pylori eradication on methylation status of E-cadherin gene in noncancerous stomach //Clinical cancer research. – 2006. – V.12. – №. 10. – P. 3216–3221.
56. Li Y, Jiang F, Wu CY et al. Prevalence and temporal trend of gastric preneoplastic lesions in Asia: A systematic review with meta-analysis. United European Gastroenterol J 2024; 12: 139–151
57. Libanio D, Antonelli G, Marijnissen F et al. Combined gastric and colorectal cancer endoscopic screening may be cost-effective in Europe with the implementation of artificial intelligence: an economic evaluation. Eur J Gastroenterol Hepatol 2024; 36: 155–161.
58. Libânio D, Pimentel-Nunes P, Bastiaansen B et al. Endoscopic submucosal dissection techniques and technology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. Endoscopy 2023; 55: 361–389
59. Ligato I, Dottori L, Sbarigia C et al. Systematic review and meta-analysis: Risk of gastric cancer in patients with first-degree relatives with gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 2024; 59: 606–615
60. Lin XK, Wang WL. Analysis of high risk factors for chronic atrophic gastritis. Saudi J Gastroenterol 2023; 29: 127–134
61. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022; 33: 1005–1020
62. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut 2022: doi:10.1136/gutjnl-2022-327745
63. Manfredi G, Pedaci M, Iiritano E et al. Impact of improved upper endoscopy quality on detection of gastric precancerous lesions. Eur J Gastroenterol Hepatol 2023; 35: 285–287

64. Mariette C, Carneiro F, Grabsch HI et al. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2019;22:1–9
65. Matos J.I., de Sousa H.A., Marcos-Pinto R., Dinis-Ribeiro M. Helicobacter pylori CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2013. – V.25. – №. 12. – P. 1431–1441.
66. Matysiak-Budnik T, Jamet P, Ruskoné-Fourmestraux A et al. Gastric MALT lymphoma in a population-based study in France: clinical features, treatments and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50:654–663
67. Mégraud F. Antibiotic resistance is the key element in treatment of Helicobacter pylori infection // *Gastroenterology*. 2018. Vol. 155. № 5. P. 1300–1302.
68. Mezmale L, Isajevs S, Bogdanova I et al. Prevalence of atrophic gastritis in Kazakhstan and the accuracy of pepsinogen tests to detect gastric mucosal atrophy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 3825–3829
69. Miftahussurur M, Waskito LA, Aftab H et al. Serum pepsinogens as a gastric cancer and gastritis biomarker in South and Southeast Asian populations. *PLoS One* 2020; 15: e0230064
70. Miftahussurur M, Waskito LA, Syam AF et al. Serum pepsinogen level as a biomarker for atrophy, reflux esophagitis, and gastric cancer screening in Indonesia. *J Res Med Sci* 2022; 27: 90
71. Moss SF, Shah SC, Tan MC et al. Evolving concepts in Helicobacter pylori management. *Gastroenterology* 2024; 166: 267–283
72. Murata-Kamiya N., Kurashima Y., Teishikata Y., Yamahashi Y., Saito Y., Higashi H., Aburatani H., Akiyama T., Peek R.M., Azuma T., Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA interacts with E-cadherin and deregulates the β -catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells // *Oncogene*. – 2007. – V.26. – №. 32. – P. 4617–4626.
73. Na YS, Kim SG, Cho SJ. Risk assessment of metachronous gastric cancer development using OLGA and OLGIM systems after endoscopic submucosal

dissection for early gastric cancer: a long-term follow-up study. *Gastric Cancer* 2023; 26: 298–306

74. Naito M., Yamazaki T., Tsutsumi R., Higashi H., Onoe K., Yamazaki S., Azuma T. Hatakeyama M. Influence of EPIYA-repeat polymorphism on the phosphorylation-dependent biological activity of *Helicobacter pylori* CagA // *Gastroenterology*. – 2006. – V.130. – №. 4. – P. 1181–1190.

75. Nguyen CL, Dao TT, Phi TN et al. Serum pepsinogen: A potential noninvasive screening method for moderate and severe atrophic gastritis among an Asian population. *Ann Med Surg (Lond)* 2022; 78: 103844

76. Nishizawa, T., Maekawa, T., Watanabe, N., Harada, N., Hosoda, Y., Yoshinaga, M., et al. (2015). Clarithromycin versus metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter, prospective, randomized controlled study in Japan. *J. Clin. Gastroenterol.* 49, 468–471. doi: 10.1097/MCG.000000000000165.

77. Odenbreit S., Pyls J., Sedlmaier B., Gerland E., Fischer W., Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion // *Science*. – 2000. – V.287. – №. 5457. – P. 1497–1500.

78. Ogutmen Koc D, Bektas S. Serum pepsinogen levels and OLGA/OLGIM staging in the assessment of atrophic gastritis types. *Postgrad Med J* 2022; 98: 441–445

79. Oliveira M.J., Costa A.M., Costa A.C., Ferreira R.M., Sampaio P., Machado J.C., Seruca R., Mareel M., Figueiredo C. CagA Associates with c-Met, E-Cadherin, and p120-Catenin in a Multiproteic Complex That Suppresses *Helicobacter pylori*-Induced Cell-Invasive Phenotype // *The Journal of infectious diseases*. – 2009. – V.200. – №. 5. – P. 745–755.

80. Palli D., Masala G., Del Giudice G., Plebani M., Basso D., Berti D., Buchner F.L. CagA+ *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study // *International journal of cancer*. – 2007. – V.120. – №. 4. – P. 859–86.

81. Park C.Y., Kwak M., Gutierrez O., Graham D.Y., Yamaoka Y. Comparison of genotyping *Helicobacter pylori* directly from biopsy specimens and genotyping from bacterial cultures // *Journal of clinical microbiology*. – 2003. – V.41. – №. 7. – P. 3336–3338.
82. Park CH, Lee AR, Lee YR et al. Evaluation of gastric microbiome and metagenomic function in patients with intestinal metaplasia using 16S rRNA gene sequencing. *Helicobacter* 2019; 24: e12547
83. Parsonnet J., Friedman G.D., Orentreich N., Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection // *Gut*. – 1997. – V.40. – №. 3. – P. 297–301.
84. Perrais M., Rousseaux C., Ducourouble M.P., Courcol R., Vincent P., Jonckheere N., Van Seuning I. *Helicobacter pylori* urease and flagellin alter mucin gene expression in human gastric cancer cells // *Gastric Cancer*. – 2014. – V.17. – №. 2. – P. 235–246.
85. Perri F., Cotugno R., Piepoli A., Merla A., Quitadamo M., Gentile A., Pilotto A., Annese V., Andriulli A. Aberrant DNA methylation in non-neoplastic gastric mucosa of *H.pylori* infected patients and effect of eradication // *The American journal of gastroenterology*. – 2007. – V.102. – №. 7. – P. 1361–1371.
86. Pimenta-Melo AR, Monteiro-Soares M, Libânio D et al. Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1041–1049
87. Rajilic-Stojanovic M, Figueiredo C, Smet A et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 582–602
88. Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention // *Prz. Gastroenterol.* 2019. Vol. 14. №1. P. 26–38.
89. Reshetnyak V.I., Reshetnyak T.M. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23. № 27. P. 4867–4878.

90. Rimbara, E., Noguchi, N., Kawai, T., and Sasatsu, M. (2008a). Novel mutation in 23S rRNA that confers low-level resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52, 3465–3466. doi: 10.1128/AAC.00445-08.
91. Rodríguez-de-Santiago E, Frazzoni L, Fuccio L et al. Digestive findings that do not require endoscopic surveillance – Reducing the burden of care: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2020; 52: 491–497
92. Romańczyk M, Romańczyk T, Lesińska M et al. The relation of esophagogastroduodenoscopy time and novel upper gastrointestinal quality measures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022; 34: 763–768
93. Săftoiu A, Hassan C, Areia M et al. Role of gastrointestinal endoscopy in the screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2020; 52: 293–304.
94. Sarem M., Corti R. Role of *Helicobacter pylori* coccoid forms in infection and recrudescence // *Gastroenterologia y Hepatologia (English Edition)*. – 2016. – V.39. – №. 1. – P. 28–35.
95. Sarriy D., Moreno-Bueno G., Sónchez-Estívez C., Bacyn-Rodríguez I., Hernández-Cortés G., Hardisson D., Palacios J. Expression of cadherins and catenins correlates with distinct histologic types of ovarian carcinomas // *Human pathology*. – 2006. – V.37. – №. 8. – P. 1042–1049.
96. Scott D.R., Weeks D., Hong C., Postius S., Melchers K., Sachs G. The role of internal urease in acid resistance of *Helicobacter pylori* // *Gastroenterology*. – 1998. – V.114. – №. 1. – P. 58–70.
97. Shah SC, Canakis A, Peek RM et al. Endoscopy for gastric cancer screening is cost effective for asian americans in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 3026–3039
98. Shoosanglertwijit R, Kamrat N, Werawatganon D, Chatsuwat T, Chaithongrat S, Rerknimitr R. Real-world data of *Helicobacter pylori* prevalence, eradication regimens, and antibiotic resistance in Thailand, 2013–2018. *JGH Open*. 2020;4(1):49–53.

99. Sisto F, Brenciaglia M.I., Scaltrito M.M., Dubini F. Helicobacter pylori: ureA, CagA and VacA expression during conversion to the coccoid form //International journal of antimicrobial agents. – 2000. – V.15. – №. 4. – P. 277–282.
100. Stein M., Bagnoli F., Halenbeck R., Rappuoli R., Fantl W.J., Covacci A. c-Src/Lyn kinases activate Helicobacter pylori CagA through tyrosine phosphorylation of the EPIYA motifs //Molecular microbiology. – 2002. – V.43. – №. 4. – P. 971–980.
101. Stone, G. G., Shortridge, D., Flamm, R. K., Versalovic, J., Beyer, J., Idler, K., et al. (1996). Identification of a 23S rRNA gene mutation in clarithromycin-resistant Helicobacter pylori. Helicobacter 1, 227–228. doi: 10.1111/j.1523-5378.1996.tb00043.x.
102. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut. 2015. Vol. 64. № 9. P. 1353–1367.
103. Sugimoto M., Shirai N, Nishino M et al. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2014. – Vol. 70, № 9. – P. 1073-8.
104. Suzuki M., Mimuro H., Suzuki T., Park M., Yamamoto T., Sasakawa C. Interaction of CagA with Crk plays an important role in Helicobacter pylori–induced loss of gastric epithelial cell adhesion. Journal of Experimental Medicine. – 2005. – V.202. – №. 9. – P. 1235–1247.
105. Syrjänen K. Accuracy of serum biomarker panel (GastroPanel (®)) in the diagnosis of atrophic gastritis of the corpus. systematic review and meta-analysis.. Anticancer Res 2022; 42: 1679–1696
106. Thiruvengadam NR, Gupta S, Buller S et al. The clinical impact and cost-effectiveness of surveillance of incidentally detected gastric intestinal metaplasia: a microsimulation analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2024; 22: 51–61
107. Uchida, T., Miftahussurur, M., Pittayanon, R., Vilaichone, R. K., Wisedopas, N., Ratanachu-Ek, T., et al. (2015). Helicobacter pylori infection in Thailand: a nationwide study of the CagA phenotype. PLoS ONE 10:e0136775. doi: 10.1371/journal.pone.0136775.

108. Vitelli-Storelli F, Rubín-García M, Pelucchi C et al. Family history and gastric cancer risk: a pooled investigation in the Stomach Cancer Pooling (STOP) Project Consortium. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 3844
109. Wald N. J. The treatment of *Helicobacter pylori* infection of the stomach in relation to the possible prevention of gastric cancer. In: IARC *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, № 8); 2014, p. 174–180.
110. Wang Y, Liu X, Wang L et al. A comparative study on changes in intestinal flora, pepsinogen and gastrin in patients with gastric cancer and atrophic gastritis. *J BUON* 2020; 25: 995–1000
111. Weydig C., Starzinski-Powitz A., Carra G., Lijwer J., Wessler S. CagA-independent disruption of adherence junction complexes involves E-cadherin shedding and implies multiple steps in *Helicobacter pylori* pathogenicity // *Experimental cell research*. – 2007. – V.313. – №. 16. – P. 3459–3471.
112. Whary MT, Avenia JMR, Bravo LE et al. Contrasting serum biomarker profiles in two Colombian populations with different risks for progression of premalignant gastric lesions during chronic *Helicobacter pylori* infection. *Cancer Epidemiol* 2020; 67: 101726
113. Yamamoto Y, Yoshida N, Yano T et al. Assessment of outcomes from 1-year surveillance after detection of early gastric cancer among patients at high risk in Japan. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2227667
114. Yamaoka Y., Kodama T., Gutierrez O., Kim J.G., Kashima K., Graham D.Y. Relationship between *Helicobacter pylori* IceA, CagA, and VacA status and clinical outcome: studies in four different countries // *Journal of clinical microbiology*. – 1999. – V.37. – №. 7. – P. 2274–2279.
115. Yin Y, Liang H, Wei N et al. Prevalence of chronic atrophic gastritis worldwide from 2010 to 2020: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2022; 11: 3697–3703

116. Yokota S., Konno M., Fujiwara S.I. et al. Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intraspousal, *Helicobacter pylori* infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting // *Helicobacter*. 2015. Vol. 20. №5. P. 334–342.
117. Zagari RM, Frazzoni L, Fuccio L et al. Corrigendum: Adherence to European Society of Gastrointestinal Endoscopy quality performance measures for upper and lower gastrointestinal endoscopy: a nationwide survey from the Italian Society of Digestive Endoscopy. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11: 1406746
118. Zahra Eghbali, Ali Mojtahedi, Malek Moien Ansar, Saba Fakhrieh Asl and Keyvan Aminian. Detection of 23S rRNA Mutations Strongly Related to Clarithromycin Resistance in *Helicobacter pylori* Strains isolated from patients in the North of Iran // *Jundishapur J Microbiol*. 2016 February; 9 (2): e29694.
119. Zeng W, Zhang S, Yang L et al. Serum miR-101-3p combined with pepsinogen contributes to the early diagnosis of gastric cancer. *BMC Med Genet* 2020; 21: 28
120. Zhu F, Zhang X, Li P et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric precancerous lesions: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2023; 28: e13013
121. Zhu, Z. H., Huang, D. Q., Xie, Y., Liu, L. L., and Lu, N. H. (2013). Characterization of 23S rRNA gene mutation in primary and secondary clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains from East China. *Turk. J. Gastroenterol.* 24, 5–9
122. Абдурахимов А.А. Гастриты, ассоциированные с *Helicobacter pylori*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. –Т., 2014. - 24 с.
123. Исмаилова Ж.А., Юсупбеков А.А., Мухиддинова Н.З. Медико-социальные аспекты оценки эффективности эрадикационной терапии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка // *Терапевтический вестник Узбекистана* № 3.-2023г. С. 113-119
124. Маллаев М. М. Современные аспекты в диагностике и выбора тактики лечения при МАЛТ-лимфоме. Дис. ... канд. мед. наук. – Т., 2019. - С. 124.

125. Мозговой С.И., Костенко М.Б., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Аутоиммунный гастрит в фокусе клинициста и морфолога // Фарматека. - 2019. - Т. 26. - № 2. - С. 121-129.

126. тНа TMT, Le PTQ, Nguyen VN, Phan TN, Paglietti B. Helicobacter pylori 23S rRNA gene mutations associated with clarithromycin resistance in chronic gastritis in Vietnam. J Infect Dev Countries. 2018;12(07):526–32.

