

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

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

ИСМАИЛОВА ЖАДИДА АХМЕДЖАНОВНА

**ХЕЛИКОБАКТЕР АССОЦИЯЛАШГАН МЕЪДА
КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ ЭРАДИКАЦИЯ ТЕРАПИЯСИНИ ВИРУЛЕНТ
ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРИГА АСОСЛАНГАН ОПТИМИЗАЦИЯСИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Тошкент – 2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Исмаилова Жадида Ахмеджановна

Хеликобактер ассоциялашган меъда касалликларининг
эрадикация терапиясини вирулент генетик омилларига
асосланган оптимизацияси..... 3

Исмаилова Жадида Ахмеджановна

Оптимизация эрадикационной терапии хеликобактер-
ассоциированных заболеваний желудка с учетом
генетических факторов вирулентности..... 27

Ismailova Jadida Akhmedjanovna

Optimization of eradication therapy of Helicobacter associated
stomach diseases taking into account genetic factors of virulence..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 55

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

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

ИСМАИЛОВА ЖАДИДА АХМЕДЖАНОВНА

**ХЕЛИКОБАКТЕР АССОЦИЯЛАШГАН МЕЪДА
КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ ЭРАДИКАЦИЯ ТЕРАПИЯСИНИ ВИРУЛЕНТ
ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРИГА АСОСЛАНГАН ОПТИМИЗАЦИЯСИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Тошкент – 2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2018.1.DSc/Tib291 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Каримов Мирвасит Мирвасикович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Хамраев Абдор Асрарович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Бобоёв Қодиржон Тўхтабоевич
биология фанлари доктори, профессор

Захидова Машкура Зияматовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарканд Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc 04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «6» сентябр соат 12⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (841 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2022 йил «25» март да тарқатилди.

(2022 йил «25» март даги 17 рақамли реестр баённомаси).



А.Г. Гадаев

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

Д. А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. XX асрнинг охирги йилларида *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) нинг кашф этилиши ва унинг меъда-ичак тизими касалликларининг келиб чиқишидаги ўрнини аниқланиши тиббиётнинг энг муҳим ютуқларидан бири ҳисобланади. *H. pylori* секин «терапевтик» зарарловчи «янги» инфекциялар туркумига киради, асосан меъда ва ўн икки бармоқ ичакни касалланиши билан кечади¹. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра 2020 йилда дунёда 1,09 миллион инсонларда меъда саратони аниқланган бўлиб, ундан ўлим кўрсаткичи 769000 ташкил қилган. ЖССТ ва Маастрихт келишувига кўра *H. pylori* – меъда ичак тизими касалликлари ва меъда саратонининг (МС) келиб чиқишидаги асосий омиллардан ҳисобланади. Эпидемиологик маълумотларга кўра, дунёдаги 60% аҳоли ушбу микроорганизм билан зарарланган. *H. pylori* мавжудлиги сурункали гастрит (СГ), меъда яра касаллиги (МЯК), мукоза ассоцияланган меъда лимфомаси (МАЛТ-лимфома) ва МС келиб чиқишидаги ўта муҳим этиопатогенетик омилдир. Шу сабабли хеликобактер билан ассоциялашган меъда касалликларида генетик омилларни инобатга олган ҳолда эрадикацион терапияни оптималлаштириш замонавий клиник гастроэнтерологиянинг мураккаб ва долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда хеликобактер билан ассоциялашган меъда касалликларида генетик омилларни инобатга олган ҳолда эрадикацион терапияни оптималлаштириш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада меъданиннг *H. pylori*-ассоциялашган касалликларининг ўзига хос клиник жихатларини турли омилларга мутаносиблиги, беморларда *ureC* генининг ҳамда *CagA* генининг патологик аҳамиятини, бактерия билан зарарланиш даражасини инобатга олган ҳолда ушбу касалликларда меъда шиллиқ қаватидаги яллиғланишнинг сифат ва миқдорий реакцияларининг маҳаллий кўрсаткичларини ҳамда *H. pylori*-ассоциялашган патологияларда меъда шиллиқ қаватидаги морфологик ўзгаришларни баҳолаш самардорлигини оширишга қаратилган илмий изланишларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиётга сурункали касалликларни эрта ташхислаш, самарали даволаш, олдини олиш ва асоратларини камайтиришга қаратилган вазифалар юклатилган. Бу борада «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб–қувватлаш ва касалликларни

¹ Курилович Р.А., Решетников О.В. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения *Helicobacter pylori* и ассоциированных заболеваний // Экспериментал ва клиник гастроэнтерология. 2015. № 3 (115). 4–10 б.

профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган. Шундан келиб чиққан ҳолда хеликобактер билан ассоциялашган меъда касалликларида генетик омилларни инобатга олган ҳолда эрадикацион терапия йўналишидаги илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида» Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меърий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Хеликобактер билан ассоциялашган меъда касалликларида генетик омилларни инобатга олган ҳолда эрадикацион терапияни оптималлаштиришга қаратилган илмий тадқиқот ишлари йўналтирилган бўлиб, илмий изланишлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: University of Washington, University of Kansas, Atlanta Oral Pathology, Roseman University of Health Sciences (АҚШ), University Vita-Salute, University of Pavia (Италия), University Hospital Schleswig-Holstein (Германия), Keio University (Япония), Catalan Institute of Oncology (Испания), National and Kapodistrian University of Athens (Греция), Federal University of Santa Catarina (Бразилия), International agency for cancer research (WHO, Lion, France), University of California (АҚШ), Tokyo University (Japan), Qingdao University (China) Yonsei University, Bundang Hospital (Жанубий Корея), University of Sydney (Австралия), Jazan University (Саудия Арабистони), Regional Institute of Medical Sciences (Ҳиндистон), Ўзбекистон Республикаси инновацион ривожланиш вазирлиги қошидаги илғор технологиялар маркази ва Республика

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

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.goethe-university-frankfurt.de, www.utexas.edu, ubc.ca, www.berkeley.edu, www.uark.edu, www.virginia.edu, www.pitt.edu, www.ncl.ac.uk, www.uio.no/english, www.useoul.edu, www.pkuf.org, www.gematologiya.uz, www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.univr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.cancercenter.uz, www.toshvilonko.uz сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Хеликобактер билан ассоциялашган меъда касалликларида генетик омилларни инобатга олган ҳолда эрадикацион терапияни оптималлаштириш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: *H. pylori* ассоциялашган меъда касалликларининг ривожланиши ва авж олишининг генетик маркерлари исботланган University of Washington, University of Kansas, Atlanta Oral Pathology, Roseman University of Health Sciences (АҚШ); сурункали гастрит ҳар иккинчи одамда, ўн икки бармоқ ичак яра касаллаги - меҳнатга лаёқатли ёшдаги ҳар ўнинчи одамда аниқланади. Бундан ташқари, маълум шароитларда *H. pylori* мавжудлиги меъда ичак тизимининг онкологик касалликлари (саратони, МАЛТ-лимфомаси ва бошқалар) ривожланишига сабаб бўлиши мумкинлиги ҳақида тахминлар мавжуд. Бугунги кунга келиб хеликобактериоз сурункали гастрит ва дуоденитнинг барча ҳолатларининг этиологик асоси ҳисобланади. Бактерияларни антимикроб препаратларига чидамли бўлиши - бу замонавий тиббиётда жиддий муаммо бўлиб, препаратларнинг самарасизлигидан ҳар йили 700 000 одам ҳалок бўлади ва 100 триллион доллар миқдорида маблағ сарфланади.

Дунёда хеликобактер билан ассоциялашган меъда касалликларида генетик омилларни инобатга олган ҳолда эрадикацион терапияни оптималлаштиришни илмий асослаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, *H. pylori*-ассоциялашган патологияларда меъда шиллик қаватидаги морфологик ўзгаришларни тадқиқ қилиш; *H. pylori*-ассоциялашган меъда касалликлари билан хасталанган беморларда кларитромицинга чидамлилик сабабларини баҳолаш; Ўзбекистонда *H. pylori*-ассоциялашган меъда касалликлари билан оғриган беморларда классик «квадротерапия»нинг эрадикацион самарадорлигини киёсий жиҳатдан баҳолаш; *H. pylori*-ассоциялашган меъда касалликларини даволашни оптималлаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. *H. pylori* дунёда энг кенг тарқалган бактерия бўлиб, дунё аҳолисини 4,4 миллиондан ортиғи, яъни 28-84%и инфекцияланганлиги келтириб ўтилган (Hooi J.K et al., 2017), Кўпгина ривожланаётган мамлакатларда инфекция билан зарарланиш даражаси 70-80% эканлиги аниқланган (Hu B. et al., 2016). Дунё бўйича *H. pylori* бактериясининг мультилокус секвенс таҳлилига кўра бактериянинг 6 хил популяцияси ва бир қанча субпопуляцияси, ҳамда 100 дан ортиқ штаммлари идентификацияланган: *H. pylori* European 1, hpEuropean 2, hpEast Asia, hpAfrica1, hpAfrica2 (Falush D. et al., 2008). Лекин, айрим бактерия штаммлари ва изолятлари меъда-ичак касалликларининг оғир шаклларини келтириб чиқариши исботланган (Devi S.M. et al., 2007, Абдурахимов А.А. 2019). Дунё аҳолисининг ярмидан кўпи инфекцияланган бўлсада, уни айрим одамларда меъда-ичак касалликларини келтириб чиқариши таъкидланган. Бунга бактерия геномида вирулент генларнинг бўлишлиги, инсоннинг генотиби,

бактерия яшаш муҳитидаги омилларнинг ўзгариши, бактерияни комменсализм ёки патоген яшовчи ҳолатга айлантириши мумкинлиги келтирилган (Salama N.R. et al., 2013, Amieva M. et al., 2016., Chattopadhyay S. et al., 2015). Эпидемиологик тадқиқотлар кўрсатишича, *H. pylori* яра касаллиги билан 40-75 %, меъда саратони билан 63-80% ҳолларда ассоциацияда бўлган (Watari J., et al., 2014), Ўрта Осиё ҳудудида *H. pylori* бактериясининг тарқалиши ҳақида маълумотлар етарлича ўрганилмаган. Буларнинг барчаси *H. pylori*-ассоциялашган меъда-ичак тизими касалликларининг клиникаси ва патологик морфологиясини ўрганишнинг долзарблигини белгилайди. Адабиётларда мавжуд бўлган кўплаб маълумотлар кўшма гастродуоденал касалликларнинг учраши ва тузилиши, уларнинг клиник кўринишининг хусусиятларини ва ушбу соҳанинг шиллиқ қаватидаги морфологик ўзгаришларни тўлиқ акс эттирмайди. Қатор тадқиқотларда келтирилишича V домендаги A2142G, A2143G ва A2142C соҳасидаги мутациялар ҳамда VI домендаги T/C мутациялар *H. pylori* бактерияси кларитромицинга чидамлилигини юзага келтиради (S. Hellmig, et al, 2003., Abdollahi H., et al 2011; Binh TT, et al. 2014). A2142G, A2143G ва A2142C соҳасидаги ген мутацияларини 90% ҳолатларда *H. pylori* ни кларитромицинга чидамлилигини таъминлагани ҳақида маълумотлар мавжуд (F. Giorgio, 2013). Кларитромицинга чидамликни таъминловчи мутациялар ҳозир аниқланганларига нисбатан ҳам анча кўп бўлиши мумкин, чунки секвенирлаш натижасида бир нечта намунада T2182C мутацияси ҳам аниқланган. Кўп тадқиқотчилар маълумотларига кўра мазкур мутация носпецифик дейилган бўлса (Jung SW et al, 2012; Fasciana T, et al. 2015), аксинча (Khan A, 2016) қайд этилишича мазкур мутация кларитромицинга чидамлик билан боғлиқлиги келтирган.

Мамлакатимизда меъда-ичак тизими касалликларини ташхислаш, самарали даволаш ва беморларни умр кўриш давомийлигини узайтириш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган (Аляви А.Л, 2017; Каримов М.М.,2020,2021; Хамраев А.А, 2018, 2022) бироқ, хеликобактер билан ассоциялашган меъда касалликларида генетик омилларни инобатга олган ҳолда эрадикацион терапияни оптималлаштирилмаган.

Гастроэнтерологик беморларда бактерия мавжудлиги ва унинг патоген ёки патогенсиз штамм эканлигини аниқлагандан сўнг кларитромицинга чидамлилигини ўрганиш эрадикацион терапияни тўғри танлашда хизмат қилади. Юқоридаги тадқиқотларда *H. pylori* нинг кларитромицинга чидамлилиги генетик усуллар ёрдамида ўрганилмаган. Гастродуоденал соҳа касалликлари ва *H. pylori* билан инфекция даражаси ўртасидаги таркибий ҳамда функционал боғлиқликларни комбинацияланган шароитларда ташхислаш усуллари стандартини кенгайтиради, беморларни кузатиш ва даволаш тамойилларини мувофиқлаштириш долзарб муаммолардан биридир.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий

тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 15.15.4 «Меъда-ичак тизими хеликобактер-ассоциялашган касалликларини регионар хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда диагностикаси, даволаш ва асоратларини олдини олиш стратегиясини оптималлаштириш» (2015-2017) ҳамда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг ФЗ-201907316 «Қизилўнғач ва кардиоэзофагеал соҳа саратони беморларида «FAST-TRACK» янги тезлаштирилган тикланиш усулини ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий лойиҳалар доирасида бажарилган (2020-2022 йй).

Тадқиқотнинг мақсади Н. pylori-ассоциялашган меъда касалликларининг клиник, морфологик ва генетик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш ва даволаш натижаларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

меъданнинг Н. pylori-ассоциялашган касалликларининг ўзига хос клиник жиҳатларини турли омилларга мутаносиб равишда баҳолаш;

Н. pylori-ассоциялашган меъда касалликлари билан оғриган беморларда ureC генини баҳолаш;

меъданнинг Н. pylori-ассоциялашган касалликлари бўлган беморларда CagA генининг патологик аҳамиятини баҳолаш;

бактерия билан зарарланиш даражасини инобатга олган ҳолда, Н. pylori-ассоциялашган касалликларида меъда шиллик қаватидаги яллиғланишнинг сифат ва миқдорий реакцияларини маҳаллий кўрсаткичларини баҳолаш;

Н. pylori-ассоциялашган патологияларда меъда шиллик қаватидаги морфологик ўзгаришларни тадқиқ қилиш;

Н. pylori-ассоциялашган меъда касалликлари билан хасталанган беморларда кларитромицинга чидамлилиқ сабабларини баҳолаш;

Ўзбекистонда Н. pylori-ассоциялашган меъда касалликлари билан хасталанган беморларда классик «квартотерапия»нинг эрадикацион самарадорлигини қиёсий жиҳатдан баҳолаш;

Н. pylori-ассоциялашган меъда касалликларини даволашнинг илмий асосланган, такомиллаштирилган усулларини ишлаб чиқиш ва клиник амалиётга жорий этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, ҳамда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, 2015-2021 йиллар давомида даволанган 279 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида хеликобактер билан ассоциялашган меъда касалликларида генетик омилларни инобатга олган ҳолда эрадикацион терапияни оптималлаштиришда эндоскопик мақсадли биопсия, бевосита ноинвазив уреазга нафас олиш синамаси ёрдамида Н. pylori инфекциясини аниқлаш, меъданнинг топографик трансэндоскопик рН-метрияси, генетик текширувлар (Cag A генининг мусбат ва манфий Н. pylori мутацияларни, ПЗР амплификация усулида кларитромицинга чидамлилигини аниқлаш), меъда

шиллик қаватида патологик ўзгаришларни аниқлаш учун биопсия наъмуналарини морфологик текширув материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Хеликобактер билан ассоциялашган меъда касалликларида генетик омилларни инобатга олган ҳолда эрадикацион терапияни оптималлаштиришда клиник, эндоскопик, морфологик, генетик ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

Ўзбекистон ҳудудида *H. pylori*-ассоциялашган меъда хасталиklarининг касалланиш даражаси, клиник кўринишлари ва морфологик ўзгаришларининг хусусиятлари аниқланган;

H. pylori-ассоциялашган меъда касалликларида клиник, эндоскопик ва морфологик текшириш кўрсаткичларининг ureC ва Cag A генлари билан узвий боғлиқлиги аниқланган;

H. pylori Cag A гени барча меъда касалликлари билан ассоциацияда эканлиги аниқланган;

H. pylori бактериясининг тажовузкор ва тажовузкор бўлмаган штамmlарини тащхислашда Cag A гени тащхисий белгиси (маркер) эканлиги асосланган;

H. pylori меъда касалликларининг ривожлантирувчи хавф омили эканлиги ҳамда касалликнинг ривожланиш хавфини 2,2-3,6 мартагача ошириши исботланган;

H. pylori бактериясини антибиотикка чидамлилигини таъминловчи 23S-rРНК генининг A2142G/C ва 2143G мутацияларини тащхислаш натижасида даволаш самарадорлигини ошириши исботланган;

илк марта *H. pylori*-ассоциациялашган барча меъда касалликларида клиник, эндоскопик ва морфологик ва вирулент генетик омилларини ҳисобга олган ҳолда даволаш муқобил усул эканлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

H. pylori-ассоциациялашган меъда касалликларини дифференциал диагностика қилиш учун морфологик ва генетик тадқиқотларнинг аҳамияти ва самарадорлиги белгиланган;

худудий хусусиятларни инобатга олган ҳолда морфологик ва генетик кўрсаткичларга боғлиқ равишда *H. pylori*-ассоциациялашган меъда касалликларининг клиник кечиш хусусиятлари очиб берилган;

клиник амалиётга *H. pylori*-ассоциациялашган меъда касалликларини тащхислаш алгоритми таклиф қилиниб, бу меъда шиллик қаватидаги патологик жараёнларни монанд баҳолаш имконини яратади ва эрадикацион терапияга чидамлиликини енгишга ёрдам бериши кўрсатилган;

хеликобактерга қарши эрадикация терапияси самарадорлигини оширишда генетик тадқиқот натижаларига асосланган кватротерапияни қўллаш мақсадга мувофиқлиги баҳоланган;

тадқиқот натижалари асосида хеликобактер ассоциациялашган меъда касалликларини даволаш самарадорлигини мониторинг кузатувида клиник-морфологик ва генетик омилларнинг аҳамияти кўрсатиб берилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир–бирини тўлдирувчи клиник, эндоскопик, морфологик, генетик ва статистик тадқиқот усулларида хеликобактер билан ассоциялашган меъда касалликларида генетик омилларни инобатга олган ҳолда эрадикацион терапияни оптималлаштириш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти Н. pylori-ассоциялашган меъда касалликларида умумий клиник ва морфогенетик тадқиқотлар учун кўрсатмалар ва ташхислаш алгоритмини такомиллаштириш билан эрадикация терапиясига резистентликни бартараф этиш истиқболлари аниқланганлиги ҳамда минтақавий хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда, Ўзбекистонда Н. pylori тарқалиш даражаси ва уларнинг патологик жараённинг клиник-морфологик кўринишларига таъсири аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти клиник инструментал, морфологик ва генетик тадқиқот натижаларини ҳар томонлама таҳлил қилиш асосида хеликобактер-ассоциялашган меъда касалликлари билан хасталанган беморларда хеликобактерга қарши эрадикация терапия натижаларини башоратлашнинг янги ёндашуви ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Хеликобактер билан ассоциялашган меъда касалликларида генетик омилларни инобатга олган ҳолда эрадикацион терапияни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

хеликобактер билан ассоциялашган меъда касалликларида генетик омилларни инобатга олган ҳолда эрадикацион терапияни оптималлаштиришга қаратилган илмий натижалар асосида «Киото протоколлари асосида сурункали гастрит диагностикаси ва даволаш тамойилларини такомиллаштириш» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 13 ноябрдаги №8н-з/431-сон маълумотномаси). Натижада мамлакатимизда патоген Н. pylori штамmlарининг тарқалишини олдини олиш орқали беморларни даволашнинг самарадорлигини ошириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

хеликобактер билан ассоциялашган меъда касалликларида генетик омилларни инобатга олган ҳолда эрадикацион терапияни оптималлаштиришни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази, Фарғона кўп тармоқли тиббиёт бирлашмаси ҳамда Тошкент тиббиёт академиясининг Термез филиалнинг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 28 декабрдаги 08-09/21483 - сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши ташхислаш

сифатини яхшилаш, меъданинг турли касалликларининг келиб чиқиши *H. pylori* нинг *ureaC* ва *CagA* генининг мавжудлиги билан узвий боғлиқлиги, ушбу касалликларнинг оғир турларида *CagA* генининг учраши 2,9 дан 6,2 мартагача ортиши сабабли, *CagA* гени бактериянинг тажовузкор штамлари учун биологик маркер ген деб қабул қилиниши, *H. pylori* ассоциялашган меъда касалликларида *CagA* генига эга бўлган беморларнинг 41,2% резистентлик кузатилган бўлиб, бу анъанавий эрадикацион терапиянинг фақатгина 58,8% ҳолатда самарадорлиги ва даво тактикасини қайта кўриб чиқилишини тақозо этиши имконини берганлиги, кларитромицинга чидамлиликини камайтириш ва шу билан бундай касалликларга чалинган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 илмий–амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика илмий–амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 31 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 16 та мақола, жумладан, 11 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 203 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Хеликобактер-ассоциялашган меъда касалликларининг этиопатогенези, ташхислаш ва даволашдаги муаммоларнинг замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи бобида *H. pylori* билан зарарланиш ҳолатларининг ер юзида тарқалиши, унинг меъда касалликларининг келиб чиқишидаги ўрни, инфекция билан зарарланишни аниқлашга қаратилган ташхисот усуллари ҳамда хеликобактерга қарши эрадикацион терапиянинг самарадорлигига оид қарашлар, ютуқ ва муаммолар танқидий нуқтаи назардан таҳлил қилинган. Натижада, айни вақтда ягона энг мақбул ташхислаш усули ҳақидаги фикрлар тарқоқлиги ва аксарият ҳолларда анъанавий эрадикация терапиясининг самарадорлиги кутилганидан анча

пастлиги, бу йўналишдаги келгуси тадқиқотлар олиб борилиши зарурлигини тақазо этилиши кўрсатиб берилган.

Диссертациянинг **«Хеликобактер-ассоциялашган меъда касалликлари билан хасталанган беморларнинг клиник, лаборатория, инструментал, морфологик ва молекуляр-генетик тадқиқот материал ва усуллари»** деб номланган натижаларини шарҳлаш материалларига асосланган. 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 илмий 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 - меъда яра касаллиги (МЯК), 50 меъда МАЛТ- лимфомаси ва 30 меъда саратони (МС) билан.

Хеликобактер-ассоциялашган меъда касалликлари бўлган барча беморларга клиник-эндоскопик, морфологик ва 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 тақсимотига биноан (2012й), хеликобактер билан боғлиқ меъда касалликлари ёш ва ўрта ёшдаги беморларда кўпроқ - 81% кузатилган.

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 овқатланишдан олдин, амоксициллин 1000 мг дан кунига 2 марта овқатлангандан кейин, кларитромицин 500 мг дан кунига 2 марта овқатлангандан кейин, висмут уч калий дицитрати 120 мг 2 таблеткадан кунига 2 марта овқатлангандан 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 овқатлангандан кейин, нифурател 400 мг дан кунига 2 марта овқатлангандан кейин, висмут уч калий дицитрати 120 мг дан 2 таблеткадан кунига 2 марта овқатланишдан 30 дақиқа олдин. Барча дорилар 14 кун ичида қабул қилинган.

Диссертациянинг **«Меъданнинг хеликобактер-ассоциялашган касалликларининг клиник-функционал ва морфологик аспектлари»**га бағишланган учинчи бобида *H. pylori*-ассоциялашган меъда касалликларининг клиник кўринишлари ўрганилган ва таҳлил қилинган. Даволашдан олдинги даврда клиник кўринишлар астения, қорин оғриғи ва диспептик синдромлар нуқтаи назаридан баҳоланган. *H. pylori*-ассоциялашган меъда

касалликларининг клиник кўринишини бактериянинг патоген штамлари мавжудлигига боғлиқлигини ўрганиш қиёсий даволаш жараёнида клиниканинг динамикасини баҳолашни ўзаро боғлаш имконини берган. Хусусан, *H. pylori*-ассоциялашган клиник кўринишлар учта клиник синдром бўйича тақдим этилган: оғриқ, диспептик (ҳазм қилиш бузилишининг белгилари) ва астено-невротик. *H. pylori*-ассоциялашган меъда касалликларининг клиник кўринишида оғриқ синдроми патоген бактериал штамдан қатъий назар ўзини намоён қилиб, 129 (55,6%) беморда кузатилган. Меъда яраси билан оғриган беморларда нозологик гуруҳларда турли интенсивликдаги оғриқ синдроми кўпроқ аниқланган - 64,5% ва меъда саратони билан - 96,2% ҳолларда, ўртача кучли оғриқ синдроми САГ билан оғриган беморларда - 34,5% ва сурункали гастрит билан - 41,6% ҳолларда, МАЛТ- лимфома билан оғриган беморларда - 46,7% ҳолларда. МАЛТ-лимфомаси бўлган нозологик гуруҳларда оғриқ синдроми интенсивлиги САГ гуруҳига қараганда анча юқори. Ўсма бўлмаган касалликларга чалинган нозологик гуруҳларда оғриқнинг куч интенсивлиги меъда безларининг секретор фаоллиги ошиши билан изоҳланади. САГ ва САБГ дан фарқли ўларок, МАЛТ-лимфомаси ва меъда саратонида кучли оғриқ синдроми парагастрик тузилмаларнинг патологик жараёнга жалб қилинишидан келиб чиқади.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, *H. pylori*-ассоциялашган меъда касалликлари билан умумий гуруҳдаги 156 (67,2%) беморларда овқат ҳазм қилишнинг бузилиши белгилари кузатилган. САБГ билан оғриган 42 (50%) беморларда иштаҳа ўзгармади, ич қотиши, метеоризм тенденцияси кузатилди. САГ билан оғриган 40 (81,6%) беморларда клиник кўринишда биринчи ўринда диспептик синдром, иштаҳанинг пасайиши, оғизда металл таъм ҳисси, турғун бўлмаган ахлат кузатилган. Меъда яраси билан оғриган беморларда диспептик синдром ўртача даражада эди - 19 (61,2%) ва диспептик синдромнинг энг юқори оғирлиги меъда саратони билан оғриган беморларда - 25 (96,2%) ва МАЛТ лимфомасида - 30 (71,4%) бўлса, 150 (64,7%) беморда эса астено-невротик синдром кузатилган.

Тадқиқотларимиз натижасида текширилган 279 нафар беморнинг 265 тасида (95,1%) *H. pylori* мавжудлиги аниқланди. Шу билан бирга, 77 (29%) беморда *H. pylori* билан зарарланишнинг паст даражаси, 106 (40%) ўртача ва 78 (29,4%) беморда юқори даражада аниқланган. 4 беморда аниқ зарарланиш даражасини аниқлаш мумкин бўлмади.

Олинган тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, жинсга боғлиқлик бўйича статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар топилмаган (χ^2 : $p < 0,05$). Шу билан бирга, *H. pylori* билан зарарланиш ёшга қараб баҳолаганда, 45 ёшдан 60 ёшгача бўлган беморларнинг аксарияти 54,3% (χ^2 : $p < 0,05$) ҳолларда *H. pylori* мавжудлиги аниқланган.

H. pylori билан зарарланиш даражасини ёшга қараб ўрганиш шуни кўрсатдики, барча ёш гуруҳларида ўртача контаминация даражаси ҳукмрон бўлиб, 60 ёшдан ошган одамларда 7,9% ни, 45 ёшдан 60 ёшгача бўлган беморларда 24,2% ни ташкил этади, ёшларда эса - 14,9%. *H. pylori* билан

юқори зарарланиш 45 ёшдан 60 ёшгача ва ундан катта ёшдаги гуруҳларда кузатилган, мос равишда 17,6% ва 6,5% ни ташкил этган, аксинча, 45 ёшгача бўлган ёш гуруҳда 3,7% ни ташкил этган (χ^2 : $p < 0,05$).

Тадқиқотлар натижасида барча нозологик гуруҳларда меъданинг кислота ҳосил қилувчи ва кислотани нейтраллаш функцияларида ўзгаришлар мавжудлиги аниқланган. Текширув пайтида, САБГ билан оғриган беморларда, бошқа нозологик гуруҳлардаги кислоталикнинг ўхшаш кўрсаткичлари билан солиштирганда, юқори кислоталикка нисбатан рН қийматларининг ошиши кузатилган. Бу фаол кислота ишлаб чиқариш жойида (меъда танасининг олд ва орқа девори) рН нинг пасайишида намоён бўлди. Меъда антрал соҳасидаги кислотани нейтраллаш жойида рН қийматлари ҳам сезиларли даражада камайди, ўртача 3,2-3,5 бирликни ташкил этди. САБГ билан оғриган беморларда фаол кислота ҳосил бўлиш ва кислота нейтраллаш жойидаги рН қийматларининг фарқи меъданинг кислотани нейтраллаш функциясининг компенсацияланган бузилишини кўрсатган. САГ билан оғриган беморларда меъда кислоталиги кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили баъзи фарқларни кўрсатди. Бу шиллик қават атрофияси бўлган беморларда САБГ билан оғриган беморларга қараганда меъда ширасининг юқори кислоталигининг пасайиши билан намоён бўлди. САГ билан оғриган беморларда гипоацид ҳолати кузатилган, унинг ўртача қиймати 2,5-2,9 бирликни ташкил этган, кислотани нейтраллаш функцияси сақланиб қолган.

Н. pylori-ассоциялашган меъда касалликлари билан оғриган беморларда меъда шиллик қаватини эндоскопик кўриш натижалари таҳлил қилинганда, турли даражадаги яллиғланиш ўзгаришлари аниқланган, улар характерли васкуляризация ва гиперемия, шиш ва меъда шиллик қаватининг лимфоидли инфилтрацияси ва ичак метаплазиясининг мавжудлиги билан ифодаланган (1-жадвалга қаранг).

Олинган натижалар Н. pylori-ассоциялашган яллиғланиш ўзгаришлари САБГ билан оғриган беморларда меъданинг антрал соҳасида - 95,2% ва меъда танасида - 16,7% да кўпроқ кузатилганлигини кўрсатди. САГда эндоскопик яллиғланиш ўзгаришлари кўпроқ меъданинг тана соҳасида 40,8% да, антрумда - 30,6% ва проксимал соҳасида - 28,6% да кузатилган. Меъда ярасида 58,1% беморларда меъда антрал соҳасида яллиғланиш ўзгаришлари кузатилган. Қиёсий жиҳатдан биз МАЛТ-лимфомаси билан оғриган беморларнинг 42,3 % ида, меъда саратони билан оғриган беморларнинг 30,8 % ида меъданинг антрумида ва 34,6 % ида проксимал соҳасида умумий ўзгаришлар аниқланган. 67,6% ҳолларда Н. pylori-ассоциялашган САБГ ни эндоскопик кўриш пайтида меъда шиллик қаватини ҳолати унинг шиши билан, 80 % беморларда - фокал ёки диффуз гиперемия билан, 61,9% да - эрозия билан, 2,4% ҳолларда ичак метаплазияси билан ифодаланган. САБГ дан фарқли ўлароқ, САГда аниқ қон-томир инъекцияси туфайли гиперемия камроқ - 32,7%, эрозив жараён - 17,2% ва шиш - 20,7%, ичак метаплазияси эса тўрт марта кўп - 16,3% кузатилган. Ярага хос бўлган энг аниқ яллиғланиш реакцияси шиш билан - 75% ва меъда шиллик қаватининг гиперемияси - 80,6% ҳолларда намоён бўлди. МАЛТ

лимфомаси учун энг характерли - лимфоид инфильтрацияси 86% ҳолларда мавжуд бўлди.

Меъда шиллик қаватидаги макроскопик ўзгаришларга асосланиб, хромогастроскопияни қўллашда биз ичак метаплазиясининг учта асосий турини аниқладик: фокал, фокал - қўшилган ва диффуз ёки мултифокал.

1-жадвал

Меъданинг *H. pylori*-ассоциялашган касалликларининг эндоскопик кўринишлари

Н. pylori персистенцияси	Беморлар									
	САБГ, n=84		САГ, n=49		ОЯК, n=31		МАЛТ-лимфома, n=42		ОС, n=26	
Локализация	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Антрал	80	95,2	15	30,6	18	58,1	9	21,4	8	30,8
Тана	14	16,7	20	40,8	7	22,6	14	33,3	6	23,1
Проксимал			14	28,6	6	19,4	8	19,0	9	34,6
Тотал							11	42,3	3	11,5
МШҚ холати:	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Гиперемия	84	80,0	19	32,7	29	80,6	19	38,0	22	73,3
Шиш	71	67,6	12	20,7	27	75,0	27	46,5	19	63,3
Эрозиялар	65	61,9	10	17,2	19	32,7	13	26,0	20	66,7
Лимфоид гиперплазияси	2	0,02			13	36,1	43	86,0	12	40,0
Ичак метаплазияси	2	2,4	8	16,3	9	29,0	15	35,7	13	50

Эндоскопик маълумотларга асосланиб, меъда шиллик қавати шикастланиши майдонига кўра, ичак метаплазиясининг қуйидаги даражалари аниқланди: енгил - шикастланиш меъда шиллик қавати умумий майдонининг <20%, ўртача - 20-50% ва оғир -> 50%.

Меъданинг ичак метаплазиясининг эндоскопик локализациясини аниқлаш натижалари шуни кўрсатдики, ичак метаплазиясининг антрал жойлашуви МАЛТ- лимфомаси бўлган нозологик гуруҳда энг кўп кузатилган - 14,3%, МЯКда - 9,7%, САГ - 4,1% ва ОС - 7,7% ҳолларда. Шу билан бирга, энг кам касалланиш САБГ билан оғриган беморларда кузатилган - 2,4% ҳолларда. САГ билан оғриган беморларда меъда метаплазиясининг субтотал локализацияси 12,4%, МЯК - 16,1%, МАЛТ лимфома - 9,5%, ОС - 23,1% ҳолларда. САБГ ва САГ билан оғриган беморларда метаплазиянинг умумий локализацияси кузатилмади, МЯК билан бу кўрсаткич 3,2%, МАЛТ лимфома билан - 11,9% ни ташкил этди. Ўрганилган материалга асосланиб, *H. pylori*-ассоциялашган меъда касалликлари бўлган беморларда пренеопластик ўзгаришларни (атрофия, ичак метаплазияси, дисплазияси) аниқлаш учун биопсияларнинг морфологик тадқиқоти ўтказилди (2-жадвалга қаранг).

H. pylori-ассоциялашган меъда касалликларининг морфологик суръати (меъда шиллик қаватидан олинган биоптатларни ўрганиш асосида), n=232

Нозология	Гистологик белгилари							
	Фовеаляр гиперплазия		фиброз		Атрофия		Ичак метаплазияси	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
САБГ, n=84	25	29,7	32	38,1	1	1,2	8	9,5%
САГ, n=49	19	38,8	28	57,1	44	89,8	16	32,6
МЯК, n=31	17	54,8	23	74,2	21	67,7	24	77,4
МАЛТ-лимфома, n=42	29	69,0	15	35,7	13	30,9	36	85,7
МС, n= 26	11	42,3	13	50,0	16	61,5	21	80,7
Жами, n=232	101	43,5	110	47,4	95	40,9	105	45,2

Тақдим этилган жадвалдан кўриниб турибдики, H. pylori-ассоциялашган меъда касалликларининг нозологик шаклига қараб, морфологик кўриниш градиацияларнинг ўзгарувчанлиги билан фарқланади. Олинган натижалар морфологик белгиларнинг интенсивлиги H. pylori-ассоциялашган меъда касалликларининг нозологик шаклларига боғлиқлигини кўрсатади. Умуман олганда, H. pylori-ассоциялашган меъда касалликлари морфологик жиҳатдан меъда шиллик қавати ўртача атрофияси - 40,9%, фиброз - 47,3% ва турли даражадаги ичак метаплазияси - 45,2% ҳолларда намоён бўлди.

Юқоридаги маълумотларни таҳлил қилиб, шуни таъкидлаш керакки, сурункали гастритда меъда шиллик қавати H. pylori билан зарарланишнинг заиф даражаси яллиғланиш ўзгаришларининг паст интенсивлиги билан боғлиқ (p < 0,001). OLGA ва OLGIM тизимлари бўйича САБГ ҳолатида мос равишда 1,2% ва 9,5% ҳолларда I даражали морфологик ўзгаришлар мавжуд. САБГ дан фарқли ўлароқ, САГ билан, OLGA бўйича морфологик ўзгаришларнинг ноль даражаси 28,6% ҳолларда, I даража - 40,8%, II даража - 14,3% ва III даража - 6,1% да кузатилган. OLGIM тизими бўйича САГ билан оғриган беморларда морфологик ўрганишда асосан ўзгаришлар I, II ва III босқичларда, мос равишда 6,1%, 10,2% ва 16,3%, саратон олди деб ҳисобланиладиган IV босқич кузатилмайди. САГ ва меъда хавfli ўсмалари ўртасидаги мумкин бўлган оралиқ шакл бўлиб, МЯК барқарор ўртача морфологик ўзгаришлар билан тавсифланади, бу атрофия ва ичак метаплазиясининг кучайишига олиб келади. Меъда яра касаллигида ичак метаплазиясига асосланган морфологик ўзгаришларнинг барча босқичлари OLGIM тизими ёрдамида аниқланди. Шундай қилиб, I босқич - 22,6%, II босқич - 29,0%, III босқич - 16,1% ва IV босқич - 9,7% беморларда, IV босқичда эса морфологик ўзгаришлар жараёни атипик намоён бўлган хужайралардаги қайтарилмас бузилиш ҳисобланади.

Сифат ва миқдорий кўрсаткичларни ўз ичига олган морфологик тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатадики, H. pylori-ассоциялашган касалликлар

меъда шиллик қаватидагидаги ўзгарувчан ўзгаришлар билан тавсифланади. Барча ўрганилган нозологик гуруҳларда OLGA тизими бўйича морфологик ўзгаришлар ноль ёки I даражани ташкил этди: мос равишда 27,2% ва 15,1%. OLGA тизими бўйича барча гуруҳларда ичак метаплазияси фақат 7,3% ҳолларда бўлган. OLGIM тизими ёрдамида таҳлил қилинганда бир хил морфологик ўзгаришлар бошқа суръатни кўрсатди. I ва II босқичларда ичак метаплазиясига мос равишда 17,6% ва 10,8% ҳолларда аниқланган. Тадқиқот шуни кўрсатдики, беморларнинг 11,2% ва 5,6% да III ва IV ичак метаплазиясининг қайтарилмас босқичлари аниқланган. СГ ва МЯК маҳаллий яллиғланиш жараёнининг турли даражадаги фаоллиги билан бирга келди. Олинган натижаларнинг умумий талқини юқорида қайд этилган тизимлардан фойдаланишнинг мақсадга мувофиқлигини кўрсатди, чунки бу атрофия ва ичак метаплазиясини аниқлаш нуқтаи назаридан морфологик таҳлил бўлиб, терапевтик чора-тадбирларнинг кейинги стратегиясини яратиш учун энг асосли платформа бўлиши мумкин. Шунинг учун OLGA тизимига кўра II ва III даражали беморларнинг 17,6 % ида ва OLGIM тизимига кўра III ва IV босқичли беморларнинг 17,7% ида аниқланиши неопластик ўзгаришларнинг ривожланиши учун башоратли хавф омилидир. Агар бу кўрсаткич САБГ да бизнинг тадқиқотларимизда кузатилмаган бўлса, у ҳолда САГда жуда кам ва МЯКда у энг аниқ кўрсаткичга эга.

Диссертациянинг «**H. pylori** нинг меъда касалликларида патогенлиги. **H. pylori** нинг кларитромицинга резистентлигини бартараф этиш йўллари» тўртинчи бобида тадқиқ қилинган. *H. pylori* патогенлиги аксарият ҳолларда CagA генининг мавжудлиги ва 23S-pPNC генининг A2142G/C ва A2143G соҳасидаги мутациялари натижасида келиб чиққан кларитромицинга чидамлилиқ билан белгиланади. Шунга асосланиб, ушбу тадқиқотда меъда биопсиясидан ДНК ажратилиб, биринчи навбатда текширилаётган объектда *H. pylori* борлиги аниқланган. Сўнгра, CagA генининг патогенлигини аниқлаш учун ureC гени билан ажратилган намуналарда ПЗР диагностикаси ўтказилган. Кларитромицинга чидамлилиқ мавжудлигини аниқлаш учун мультиплекс ПЗР ёрдамида 23S-pPNC кодловчи генининг A2142G/C ва A2143G ген мутациялари ўрганилган. Олинган ПЗР натижаларини таҳлил қилиш текширилган 279 беморнинг 232 тасида (83,2%) *H. pylori* ureC генининг мавжудлигини кўрсатган. 47 (16,6%) беморда ureC гени кузатилмаган ва бу ўз навбатида *H. pylori* ни аниқлашнинг бошқа усулларига нисбатан ПЗРда аниқлашнинг юқорилигини кўрсатади.

H. pylori - ассоциялашган меъда касалликлари бўлган беморларда ureC генини аниқлаш 3-жадвалда келтирилган. Жадвалдаги маълумотлардан кўриниб турибдики, барча нозологик гуруҳларда *H. pylori* ни аниқлаш даражаси назорат гуруҳига қараганда 1,3 баробар юқори (83,2% ва 63,7% ҳолларда). 279 беморнинг умумий гуруҳида фақат 232 (83,2%) ureC гени ижобий, 47 (16,8%) эса салбий ureC генига эга эди. 80 нафар соғлом одамдан иборат назорат гуруҳида 51 (63,7%) ureC гени ижобий, 29 (36,3%) эса ureC гени йўқ эди. Бинобарин, олинган натижалар назорат гуруҳига нисбатан касалликнинг ривожланиш хавфи статистик жиҳатдан сезиларли даражада 2,2

ва 3,6 мартага ошган. Ўз навбатида, бу *H. pylori* мавжудлигини тасдиқловчи маркер сифатида *ureC* генидан фойдаланишга асос бўлади. Шу билан бирга, *H. pylori* ни аниқлашнинг турли усуллари қиёсий таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ПЗРда бошқа диагностика усулларига нисбатан бактериялар мавжудлигини 12% га камроқ аниқланган. *UreaC* *H. pylori* организмда бактериялар мавжудлигини тасдиқловчи маркер ген бўлиб хизмат қилади, лекин у бактерияларга патогенлик хусусиятларини берувчи асосий ген ҳисобланмайди.

3-жадвал

***H. pylori*-ассоциялашган меъда касалликларида *ureC* генини статистик таҳлил қилиш**

Нозологик гуруҳлар	UreC генининг сони				Статистик фарқи					
	n+	%	n-	%	χ^2	p-value	Нисбий хавф Relative risk		Odds ratio эҳтимол.нисбати	
							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
МЯК, 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
МС, 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 гуруҳ 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 гуруҳи, n=80	51	63,7	29,	36,3	-	-	-	-	-	-

Тиббий технологияларнинг ривожланишига қарамай, ҳатто Европа Иттифоқи мамлакатларида ҳам эрадикация терапияси штаммларнинг патогенлик даражасини аниқламасдан *H. pylori* мавжудлигига асосланган ҳолда амалга оширилади. Бошқа тадқиқотчилар тажрибасига асосланиб, илмий ишимизда *H. pylori* патогенлигини аниқлашда маркер ген сифатида *CagA* гени олинди ва *H. pylori* – ассоциялашган меъда касалликларида *CagA* генининг ўрни ўрганилди.

Натижалар шуни кўрсатдики, 232 нафар беморнинг умумий гуруҳида ижобий *CagA* гени мавжудлиги 194(83,6%), назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич кузатилган 51 тадан 28 (54,9%) ни ташкил этган (4-жадвалга қаранг). Манфий *CagA* гени умумий гуруҳда 38 (16,3%) ва назорат (соғлом) гуруҳида 23 (45,1%) ҳолатда аниқланган. *CagA* генини нозологик гуруҳлар бўйича таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, касалликнинг ривожланиши билан патоген *CagA* генини аниқлаш фоизи ошган. Тадқиқот натижаларини шарҳлаш шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги соғлом назоратдан фарқли ўлароқ, *H. pylori*-

ассоциялашган меъда касалликлари бўлган беморларда CagA гени 1,5 баробар кўпроқ аниқланган (мос равишда 83,6% / 54,9%).

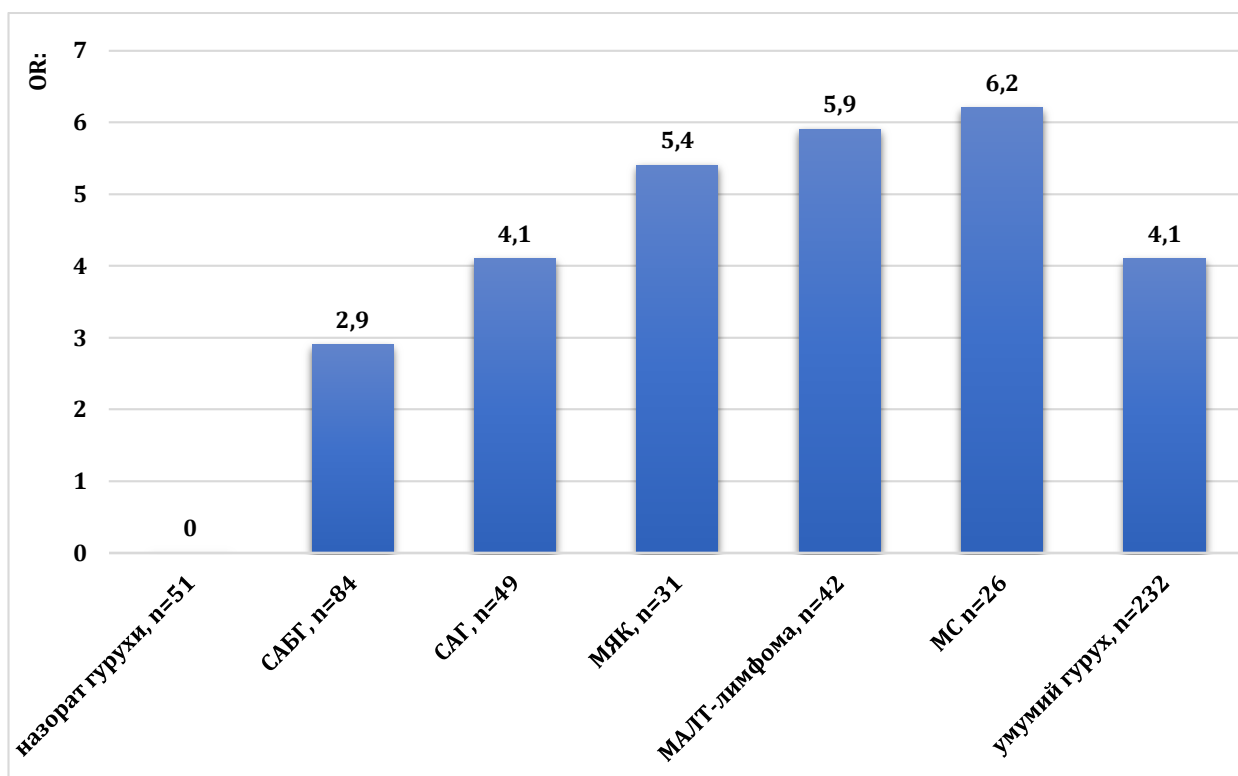
4-жадвал

CagA генининг *H. pylori*–ассоциялашган меъда касалликлари билан бирга келиши

Гурухлар	Сони				Статистик фарқи					
	n+	%	n-	%	χ^2	p-value	Relative risk нисбий хавф		Odds ratio эхтимоллик нисбати	
							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
МЯК, 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
МС, 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 гурух, 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 гурухи, n=51	28	54,9	23	45,1						

H. pylori ureC гени бўлган 232 нафар беморнинг 38 нафарида (16,3%) CagA гени йўқ эди, бу унинг ушбу гуруҳда йўқлиги ёки CagA генидаги бошқа штаммларнинг (B, C, D, E) мавжудлигидир. Бошқа фарзга кўра, ўрганилаётган изолятлар CagA генини ўз ичига олиши мумкин, аммо бириктирилган праймерларда нуклеотид мутацияси туфайли CagA генини аниқлаш мумкин эмас. CagA генининг нозологик гуруҳлар билан боғланишини таҳлил қилиш касалликнинг оғир шакллари ривожланишида унинг етакчи ролини кўрсатади. Бинобарин, CagA гени касаллик ривожланиши учун асосий хавф омилidir (1-расмга қаранг).

Шундай қилиб, ўрганилаётган нозологик гуруҳларда АУС классификатори бўйича CagA генининг диагностик аҳамиятининг ўртача даражаси 61,8 дан 66,8% гача ўзгарди, бу *H. pylori* патогенлик даражасини баҳолашда CagA генининг маркер ролини исботлади. Натижаларимиз CagA генининг манфий штамларида бўлмаган мусбат CagA гени билан патоген агрессиянинг юқори даражасини кўрсатади.



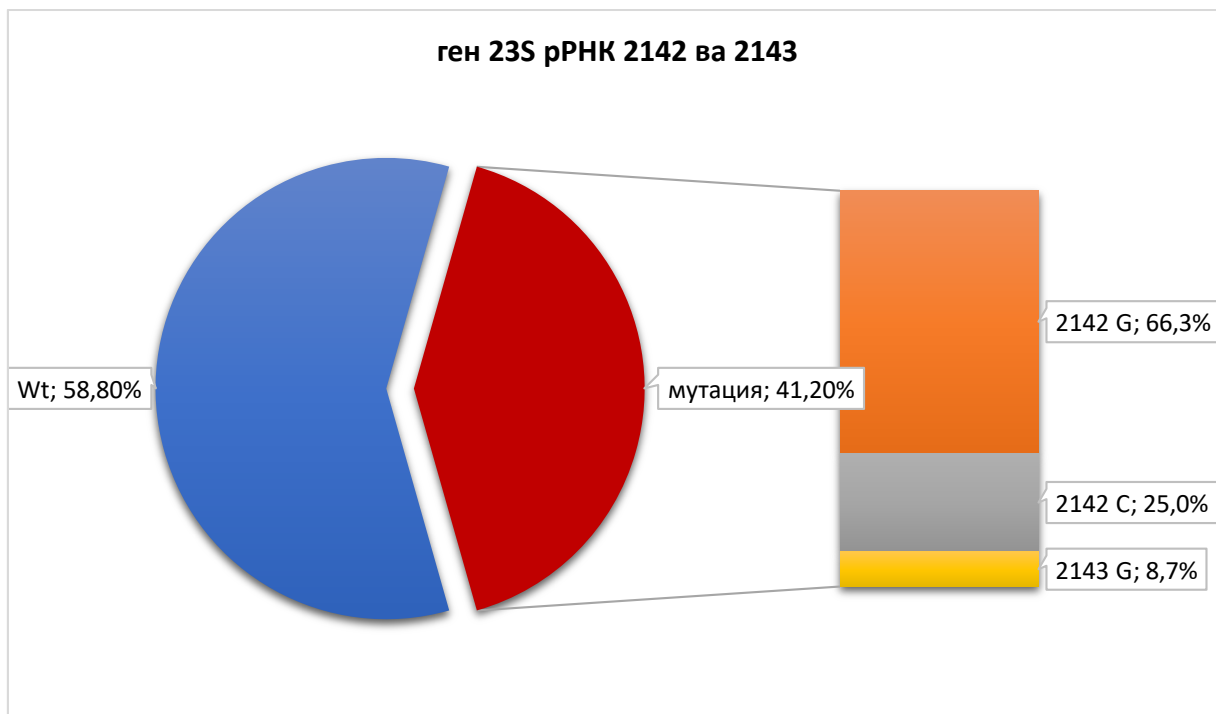
1-расм. Меъда касалликларида CagA генининг статистик ассоцияси прогрессияланиш хавфи даражаси билан.

Мультиплекс ПЗР натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ижобий CagA гени бўлган 194 беморнинг 23S-rРНК генининг 2142 ва 2143 сохаларида *H. pylori* мутацияси 80 тасида (41,2%) аниқланган, бу эса кларитромицинга чидамлилигини тасдиқлади. ПЗР маҳсулотининг тўпланиш графиги мониторингига кўра, айрим ҳолларда 23S-rРНК генининг 11 - Wt (Wild-type - ёввойи (мутант бўлмаган) тип) циклидан бошланадиган мутация кузатилмаган. Ёввойи - мутант бўлмаган гендан фарқли ўлароқ, 23S-rРНК генининг 2142G худудида мутация мавжудлиги 17 дан 25 гача амплификация циклигача қайд этилган.

Шуни таъкидлаш керакки, биз ўрганган биопсияларга кўра, 2142G минтақасида 23S-rРНК ген мутациясини аниқлаш частотаси изолятларнинг 2143G ва 2142C сохаларидаги мутацияларига қараганда 2,5 ва 7,5 баробар юқори бўлган.

H. pylori нинг кларитромицинга чидамлилиги учун масъул бўлган 23S-rРНК генини ўрганиш 41,2% ҳолларда пайдо бўлиш частотасини кўрсатди (2-расмга қаранг). Бу ҳолат деярли ҳар иккинчи беморда анъанавий эрадикация терапиясининг муваффақиятсиз бўлишига олиб келди. Бундан ташқари, ҳар учинчи беморда 2142 G мутацияси мавжуд эди.

Натижалар *H. pylori*-ассоциялашган меъда касалликларида етарлича кларитромицинга кучли резистентлик мавжудлиги (CLR) бўлган беморларда бактериял изолятлар мавжудлигини кўрсатган. Буни ҳисобга олган ҳолда, ўрганилаётган беморлар CagA генини аниқлаш асосида бактериял изолятнинг кларитромицинга чидамлилиги бўйича икки гуруҳга бўлинган (5-жадвалга қаранг).



2-расм. 23S-рРНК ген экспрессияси

5-жадвал

Н. pylori изолятларининг кларитромицинга резистентлиги бўйича беморларни тақсимланиши (CagA гени асосида)

Нозология	CagA +	CLRга резистент изолятлар		CLRга резистент бўлмаган изолятлар	
		Абс	%	абс	%
САБГ	66	21	31,8	45	68,2
САГ	41	12	29,3	29	70,7
МЯК	27	14	51,8	13	48,2
МАЛТ-лимфома	37	18	48,6	19	51,4
МС	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

Меъда касалликлари билан оғриган 279 нафар беморни мукамал текшириш жараёнида уларнинг 105 нафарида САБГ, 58 нафарида САГ, 36 нафарида меъда яраси, 50 нафарида МАЛТ-лимфомаси, 30 нафарида меъда саратони аниқланган. Барча беморлар Н. pylori нинг патоген штамми мавжудлиги учун тадқиқотдан ўтказилди, сўнгра унинг кларитромицинга чидамлилиги ўрганилди. ПЗР натижаларига кўра, 279 нафар беморнинг 232 нафарида (83,2%) Н. pylori ureaC генининг бўлиши аниқланган, бу уреаза тести натижаларидан сезиларли даражада фарқ қилган (95% дан ортиқ). Қолган 47 (16,8%) беморда ureaC генининг бўлиши кузатилмаган. Қиёсий жиҳатдан,

меъда касалликларининг турли нозологик гуруҳлари бўлган беморларда *H. pylori* аниқланиши назорат гуруҳига қараганда 1,3 баробар кўп эканлиги аниқланди (мос равишда 80 ва 63,7%). Касалликнинг кечишининг оғирлигига қараб *H. pylori* пайдо бўлиш частотасини ўрганиш шуни кўрсатдики, касаллик турининг оғирлигининг кучайиши билан *H. pylori* ассоциацияси 2,2 мартадан 3,6 мартагача кўпаяди. *H. pylori* билан боғлиқ меъда касалликларининг барча нозологик шакллари учун хос бўлган бу анъана статистик аҳамиятга эга.

Диагностик самарадорлик классификаторига (AUC -классификатор) кўра, *ureaC* гени *H. pylori* билан боғлиқ барча меъда патологиялари учун ўртача 60% гача кўрсаткичга эга. Шунинг учун бу *ureaC* генини *H. pylori* мавжудлигининг биологик белгиси сифатида аниқлаш учун асос бўлиб хизмат қилди.

Таdqикотлар натижасига кўра, патоген *CapA* генининг пайдо бўлиши шартли соғлом беморларга нисбатан барча нозологик гуруҳлардаги беморларда 1,5 баробар кўпроқ аниқланган (83,6% га нисбатан 54,9%). Анъанавий соғлом одамларда мусбат *ureaC* га эга *CapA* генининг йўқлиги нозологик гуруҳлардаги беморларга қараганда 2,8 баробар кам (45,1 га нисбатан 16,3%). Олинган маълумотларга кўра, *H. pylori* патогенлигини аниқлайдиган *CapA* генининг унинг барча шакллари билан боғлиқ меъда касалликларининг кечишига оғирлаштирувчи таъсири аниқланган. Хусусан, ижобий *CapA* гени *H. pylori* ривожланиш хавфини статистик жиҳатдан сезиларли даражада 2,9-6,2 марта оширади. Олинган маълумотларнинг таҳлили *CapA* генининг меъда касалликларининг оғир шакллари ривожланишидаги омил сифатида ролини кўрсатади, бу *CapA* гени ижобий бўлган беморларда САБГ ривожланиш хавфининг 2,9 баробар ошиши билан тасдиқланади ($\chi^2=8,4$; $p=0,002$; OR=2,9; 95%CI 1,4-6,5) ва назорат гуруҳига нисбатан меъда саратони хавфи 6,2 баробар ошди ($\chi^2=8,6$; $p=0,001$).

Диссертациянинг бешинчи боби «**Хеликобактер-ассоциялашган меъда касалликларида эрадикация терапиясининг замонавий аспекти**» га бағишланган бўлиб, эрадикацион терапия самарадорлигининг генетик жиҳатлари ўрганилган. Кларитромицинга чидамлиликни ўрганиш натижалари таҳлили кўрсатдики, мусбат *CapA* генига эга бўлган 194 нафар бемордан 80 тасида (41,2%) чидамли, 114 тасида (58,8%) эса чидамли бўлмаган изолят аниқланган. Нозологияларга кўра, кларитромицинга энг юқори чидамлилик меъда саратони билан оғриган беморлар гуруҳида кузатилган - 15 (65,2)% ҳолларда ва МЯКда бу кўрсаткич 14 (51,8%), МАЛТ-лимфомасида - 18 (48,6%). САБГ ва САГда кўрсаткич ўртача бўлиб, мос равишда 21 (31,8%) ва 12 (29,3%) ташкил қилган. Таъкидлаш жоизки, кларитромицинга резистентлик частотаси ва касалликнинг клиник кечишининг оғирлиги ўртасида узвий боғлиқлик мавжуд. Кларитромицинга чидамли бўлмаган *H. pylori* изолятлари мавжуд бўлганда, беморларга 14 кунлик биринчи босқич эрадикация терапияси буюрилди: стандарт дозаларда ИПП кунига 2 марта + висмут уч калий дицитрати + кларитромицин 500 мг дан кунига 2 марта + амоксициллин 1000 мг 2 марта/кун. Кларитромицинга чидамли *H. pylori* изолятлари бўлган беморларда 14 кунлик квадротерапиянинг таркибий таркиби ўзгартирилган

(иккинчи босқич): стандарт дозаларда ИПП кунига 2 марта + висмут уч калий дицитрати + нифурател 400 мг 2 марта / кун + амоксициллин 1000 мг 2 марта/кун. Даволашнинг самарадорлиги эрадикация терапиясидан 6 ҳафта ўтгач, СаgА генини Real-time ПЗР орқали ўрганишда баҳоланган.

Кларитромицинга чидамликни ўрганиш натижалари таҳлили бўйича антибиотикка чидамсиз изолятлари бўлган 114 беморга мос эрадикация давосидан сўнг олинган самарадорлик натижаси 93,8 % ташкил этди. Аксинча, кларитромицинга чидамли изолятлари бўлган 80 нафар бемор икки ҳафталик иккинчи босқич эрадикация терапиясини олган ва самарадорлик 76 беморда (96,2%) кузатилган.

Ўрганилаётган материалнинг таҳлили клиник кечишнинг янада оғирлашиши ва функционал-органик асоратлар ривожланишининг олдини олиш учун Н. рylogi-ассоциялашган касалликларнинг дастлабки босқичларида даволашнинг тўғри стратегияси ва тактикасини танлаш муҳимлигини кўрсатди.

Олинган натижаларнинг қиёсий таҳлили барча тадқиқот гуруҳларида ўтказилган эрадикация терапиясининг бевосита клиник самарадорлигини кўрсатди. Терапиянинг самарадорлиги оғриқ синдромини тўлиқ бартараф этиш шаклида намоён бўлди, бу эса ўз навбатида унинг давомийлигига боғлиқ эди. Шунингдек, меъда диспепсиясининг оғирлигини қиёсий ўрганишда баъзи фарқлар аниқланди. Шундай қилиб, даволаниш натижасида САБГ билан оғриган 13 (20%) беморда даволанишнинг бешинчи кунда енгил диарея кўринишидаги ичак диспепсияси белгилари пайдо бўлган, МЯК билан оғриган беморларда эса бу аломат фақат 1 (3,7%) да кузатилган. Эндоскопик визуал баҳолаш 53 (80,3%) беморларда САГ ва 30 (73,2%) беморларда иккинчи ҳафтанинг охирига келиб, эрозив-яллиғланиш жараёни ва меъда ярасининг чандиқларини даволашни кўрсатди. Тўртинчи ҳафтанинг охирига келиб, САБГ ва САГ билан касалланган қолган беморларда тўлиқ шифо қайд этилди.

Илмий иш натижаларига кўра, хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, Ўзбекистонда Н. рylogi нинг нафақат кларитромицинга, балки бошқа антибиотикларга ҳам чидамлигини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга, чунки бу тўғри танлаш, энг самарали эрадикация терапияси схемалари, шунингдек, клиник ва инструментал башоратлашни яхшилаш имконини беради.

Диссертациянинг олтинчи бобида **«Эрадикация терапияси самарадорлигининг тиббий-ижтимоий аспекти»** байён қилинган ва Н. рylogi-ассоциялашган меъда касалликлари билан оғриган беморларнинг реабилитация даражаси баҳоланган.

Беморларнинг реабилитация даражаси Ware J.E. ва Sherbourne C.D. (1992) томонидан тақлиф қилинган саломатлик сўрови Medical Outcomes Study 36-Item Short – Form Health Survey (MOS SF-36) ёрдамида ўрганилди. MOS SF-36 8 шкалада гуруҳланган 36 та градацияни ўз ичига олган. Натижаларга кўра, меъда шиллиқ қаватида Н. рylogi билан зарарланиш даражаси паст бўлган беморларда эрадикация терапиясидан сўнг реабилитациянинг юқори даражаси қайд этилиб, 97,3 баллни ташкил қилган. Н. рylogi натижаларини мониторинг қилиш юқори даражадаги зарарланишга эга бўлган беморларда ҳаёт

сифатининг пасайишини аниқлади. Энг яхши натижалар САБГ ва САГ билан оғриган беморларда кузатилган, бу MOS SF-36 шкаласи бўйича мос равишда 98,3 ва 95,2 баллни ташкил этган. МЯК да беморларнинг ҳаёт сифати 73,8 баллгача пасайган. Демак, энг яхши натижалар САГ ёки МЯК билан солиштирганда САБГ билан оғриган беморларга хос бўлган. Шу билан бирга, барча нозологик шаклларда реабилитация кўрсаткичининг юқори даражаси эрадикацион терапиянинг иккинчи босқичига нисбатан биринчи босқичини олган беморларда яққол кузатилган. Бироқ, нифурател препаратининг арсеналга киритилиши беморларнинг реабилитация даражаси кўрсаткичларини САБГ билан гуруҳда 91,2 дан 99,8 баллгача, САГ билан гуруҳда 87,7 дан 98,6 баллгача ошириш имконини берган.

ХУЛОСАЛАР

«Хеликобактер-ассоциялашган меъда касалликларининг эрадикация терапиясини вирулент генетик омилларига асосланган оптимизацияси» мавзусидаги диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўзбекистон аҳолиси орасида *H. pylori* билан зарарланишнинг энг юқори аниқликда ташхислаш генетик тадқиқот усули бўлиб, у қарийиб 84% беморларда патоген бактериал штамм борлигини кўрсатди.

2. Меъда касалликларининг келиб чиқишида *H. pylori* асосий хавф омилларидан бири бўлиб, касаллик келиб чиқиш хавфини статистик равишда 2,2-3,6 юқорилиги билан изоҳланади. Бу эса ўз навбатида, *H. pylori* бактериясининг мавжудлиги меъда-ичак тизими касалликларининг ташхисий белгиси (маркери) ҳисобланиши мумкинлигини исботлайди.

3. *H. pylori* ассоциялашган меъда касалликларининг клиник кечиши ўзига хос эндоскопик, морфологик ва генетик ўзгаришлар билан ифодаланади ва 70% дан ортиқ ҳолатда симптоматиканинг оғир кечиши бактериал контаминациянинг даражаси билан узвий боғлиқ бўлади.

4. Меъданинг турли касалликларининг келиб чиқиши *H. pylori* нинг *ureaC* ва *CagA* генининг мавжудлиги билан узвий боғлиқ. Жумладан, меъда касалликларининг оғир турларида *CagA* генининг учраш сони 2,9 дан 6,2 мартагача ($p=0,002$) ортиши бунинг далилидир. Айнан шу сабабли, *CagA* гени бактериянинг тажовузкор штамлари учун биологик маркер ген деб қабул қилиниши мумкин.

5. Тахлилларга кўра *H. pylori* ассоциялашган меъда касалликларида *CagA* генига эга бўлган беморларнинг 41,2% резистентлик кузатилган бўлиб, бу анъанвий эрадикацион терапиянинг фақатгина 58,8% ҳолатда самарадорлигини кўрсатади ва даво тактикасини қайта кўриб чиқилишини тақазо этади.

6. Иккинчи босқичда кларитромицинни бошқа антибиотикга алмаштирилган ҳолда эрадикацион терапиянинг резистентлик мавжуд бўлган беморларда қўлланилиши 96% ортиқ ҳолатда юқори самарадорликни таъминлайди.

7. Генетик тадқиқот натижаларига асосланган диагностика алгоритмини қўлланилиши натижасида даволаш стратегиясини ва эрадикацион терапия ўтказиш тактикасини монанд белгиланиши тадқиқотга жалб этилган беморларда қарийб 1,6 млрд сўмдан зиёд иқтисодий самарадорликка эришиш мумкинлигини кўрсатди.

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

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

ИСМАИЛОВА ЖАДИДА АХМЕДЖАНОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ХЕЛИКОБАКТЕР-
АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА С УЧЕТОМ
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

Ташкент -2022

Тема диссертации докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2018.1.DSc/Tib291

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

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

Научный консультант:

Каримов Мирвасит Мирвасикович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Хамраев Абдор Асрарович
доктор медицинских наук, профессор

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич
доктор биологических наук, профессор

Захидова Машкура Зияматовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Самаркандский Государственный
медицинский институт**

Защита состоится «6» апреля 2022г. в 12⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован № 841 Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «25» марта 2022 года.
(протокол рассылки № 17 от «25» марта 2022 года)



А. Г. Гадаев
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева
Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

А. Л. Аляви
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Значимым достижением современной медицины, в конце прошедшего XX века, в вопросе патологических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта и их роли в процессе жизнедеятельности организмов, явилось открытие *H. pylori*. *H. pylori* - новая медленная терапевтическая инфекция, в основном поражающая желудок и двенадцатиперстную кишку¹. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2020 году зарегистрировала в мире у 1,09 миллиона людей рак желудка (РЖ) и 769.000 - смерть по причине рака желудка. По данным ВОЗ и Маастрихтским соглашениям *H. pylori* - один из главных факторов в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и рака желудка. По эпидемиологическим данным, 60 % населения Земного шара инфицированы данным микроорганизмом. В развитии таких заболеваний, как хронический гастрит (ХГ), язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК), мукозо-ассоциированная лимфоидная опухоль (МАЛТ-лимфома) желудка, а также аденокарцинома желудка, участвует бактерия *H. pylori*. В связи с этим, оптимизация эрадикационной терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка, с учетом генетических факторов, считается актуальной и сложной проблемой современной клинической гастроэнтерологии.

Во всем мире проводятся ряд научных исследований по оптимизации эрадикационной терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка, с учетом генетических факторов вирулентности. Так, изучение клинических особенностей *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка, а также изучение гена *ureC*, выявление патогенного статуса гена *CagA*, определение показателей качественной и количественной локальных воспалительных реакций слизистой оболочки желудка с учетом степени ее инфицированности, повышение эффективности оценки морфологических изменений в слизистой оболочке желудка у больных с *H. pylori*-ассоциированными патологиями желудка приобретают особую актуальность, направленную на научные клинические исследования.

Нашей страной поставлены ряд задач по ранней диагностике, эффективному лечению, предупреждению и снижению осложнений хронических заболеваний. Для этой цели, внесены такие виды задач как: «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, формирование системы медицинской стандартизации, создание эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, а также поддержка здорового образа

¹ Курилович Р.А., Решетников О.В. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения *Helicobacter pylori* и ассоциированных заболеваний // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 3 (115). С. 4–10.

жизни...»². Реализация этих задач позволяет снизить частоту встречаемости гастроэнтерологических заболеваний среди населения за счет совершенствования современных технологий при оказании медицинских услуг по диагностике и лечению, при снижении показателей смертности, возникающих в результате осложнений заболевания. В связи с этим, научные исследования, направленные на оптимизацию эрадикационной терапии *Н. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка с учетом генетических факторов вирулентности, считаются целесообразными².

Данное диссертационное исследование, в значимой степени, способствует реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. УП за №4947 «О Стратегии действий развития Республики Узбекистан», от 7 декабря 2018 г. УП за №5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 г. за №3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 г.г.», от 4 апреля 2017 г. ПП за №2866 «О мерах по улучшению онкологической помощи и дальнейшему развитию онкологических услуг населению Республики Узбекистан в 2017–2021 г.г.» и задач, отмеченных в других нормативно-правовых документах республики, касающихся деятельности в выбранном направлении.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научно-исследовательские работы, направленные на совершенствование современных методов диагностики и лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудка с учетом генетических факторов вирулентности, проводятся на базе ведущих мировых медицинских центров и университетов, в том числе: University of Washington, University of Kansas, Atlanta Oral Pathology, Roseman University of Health Sciences (США), University Vita-Salute, University of Pavia (Италия), University Hospital Schleswig-Holstein (Германия), Keio University (Япония), Catalan Institute of Oncology (Испания), National and Kapodistrian University of Athens (Греция), Federal University of Santa Catarina (Бразилия), International agency for cancer research (WHO, Lion, France), University of California (США), Tokyo University (Japan), Qingdao University

² Указ Президента Республики Узбекистан УП-5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 февраля 2018 года.

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации на основе следующих сайтов: www.goethe-university-frankfurt.de, www.utexas.edu, ubc.ca, www.berkeley.edu, www.uark.edu, www.virginia.edu, www.pitt.edu, www.ncl.ac.uk, www.uio.no/english, www.useoul.edu, www.pkuf.org, www.gematologiya.uz, www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.univr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.cancercenter.uz, www.toshvilonko.uz

(China) Yonsei University, Bundang Hospital (Южная Корея), (Бразилия), International agency for cancer research (WHO, Lion, France), University of Sydney (Австралия), Jazan University (Саудовская Аравия), Regional Institute of Medical Sciences (Индия), а также Государственных учреждениях «Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации» (Узбекистан) и «Республиканском специализированном научно-практическом центре передовых технологий» при Министерстве инновационного развития Республики Узбекистан.

Многолетний опыт проведенных научных исследований в University of Washington, University of Kansas, Atlanta Oral Pathology, Roseman University of Health Sciences (США) по изучению хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудка, с учетом генетических факторов вирулентности, позволил получить ряд результатов, доказывающих роль генетического маркера в развитии и прогрессировании этих заболеваний, среди которых хронический гастрит верифицируется у каждого второго, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки - у каждого десятого человека трудоспособного возраста. Кроме того, существуют предположения, что именно наличие *H. pylori* при определенных условиях может быть причиной развития злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (рак желудка, МАЛТ-лимфома, гастроинтестинальная стромальная опухоль и т.д.). На сегодняшний день хеликобактериоз является этиологической основой всех случаев хронического гастрита и дуоденита. Актуальной проблемой современной медицины является резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам. От неэффективности антибиотиков ежегодно умирают 700 тысяч человек, 100 триллионов долларов тратятся на лечение.

По всему миру проводятся научное обоснование оптимизации эрадикационной терапии хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудка с учетом генетических факторов, выявленных характерных морфологических изменений в слизистой оболочке желудка, определение причин резистентности к кларитромицину, определение эрадикационной эффективности классической «квадротерапии» у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка, в сравнительном аспекте, в том числе, и в Узбекистане; оптимизация лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка.

Степень изученности проблемы. *H. pylori* является самой распространенной бактерией в мире. Более чем у 4,4 миллиона людей земного шара определили эту бактерию, что составляет 28-84 %% (Hooi J.K et al., 2017). В некоторых развивающихся странах этот показатель составляет 70-80%% (Hu B. et al., 2016). По всему миру бактерия *H. pylori* по анализу мультилокусного секвенса имеет шесть различных популяций и несколько субпопуляций, а также более 100 идентифицированных штаммов: *H. pylori* European 1, hpEuropean 2, hpEast Asia, hpAfrica1, hpAfrica2 и hpSahul (Falush D. et al., 2008). Но некоторые бактериальные штаммы и изоляты могут вызвать тяжелую форму заболеваний желудочно-кишечного тракта (Devi S.M. et al., 2007, Абдурахимов А.А., 2019). Несмотря на то, что половина жителей

земного шара инфицирована *H. pylori*, только у некоторых из них бактерия может вызвать патологию желудочно-кишечного тракта. Это часто зависит от наличия вирулентного гена в бактериальном геноме, генотипа человека, изменения факторов бактериальной жизнедеятельности *H. pylori*, которые приводят к бактериальному комменсализму или патогенности организма (Salama N.R. et al., 2013, Amieva M. et al., 2016., Chattopadhyay S. et al., 2015). Эпидемиологические исследования показали, что *H. pylori* была в ассоциации в 40-75 % случаев у больных с язвенной болезнью желудка, в 63-80 % случаев - в ассоциации с раком желудка. (Watarai J. et al., 2014). Распространенность *H. pylori* на территории Средней Азии не до конца изучена. Все это определяет актуальность изучения клиники и патоморфологии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка. По данным ряда исследований, в V домене на участках 2142 и 2143 A/C/G мутаций, также T/C мутации приводят к резистентности бактерии кларитромицину (Hellmig S. et al, 2003; Abdollahi H. et al 2011; Vinh T.T. et al., 2014). Во многих исследованиях, изоляты *H. pylori* мутировали на участках A2143G, A2142G, A2142C и остались резистентными к кларитромицину в 90 % случаев (F. Giorgio, 2013). Мутаций, вызывающих резистентность к кларитромицину, может быть больше, чем при практических наблюдениях. В результате секвенирования определено несколько T2182C мутаций. По данным зарубежных авторов, эти мутации считаются не специфичными (Jung S.W. et al, 2012; Fasciana T. et al., 2015). И наоборот, в своих исследованиях Khan A. (2016) предложил данные, связывающие эти мутации с резистентностью к кларитромицину.

В нашей стране проводили ряд исследований по изучению диагностики и эффективной терапии, а также по повышению качества жизни у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (Аляви А.Л, 2017; Каримов М.М., 2020, 2021; Хамраев А.А, 2018, 2022). Но в этих исследованиях эрадикационная терапия не оптимизирована с учетом генетических факторов вирулентности.

В выше перечисленных исследованиях не был изучен вопрос резистентности *H. pylori* к кларитромицину генетическими методами. Выявление структурно-функциональных взаимосвязей между патологией гастродуоденальной зоны и степенью инфицированности *H. pylori* позволит в будущем расширить стандарт диагностических мероприятий, при данных сочетанных состояниях, и оптимизировать тактику ведения и лечения больных.

Связь диссертационного материала с планами научно-исследовательских работ на базе научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Научно-исследовательская работа входила в календарные планы и выполнена на основании ведения прикладного научного проекта по Государственному гранту АДСС 15.15.4 в Государственном учреждении «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации на тему: «Оптимизация стратегии диагностики, лечения и профилактики осложнений

хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудочно-кишечного тракта с учетом региональных особенностей» (2015-2017 г.г.) и Государственному гранту № ФЗ-201907316 в Государственном учреждении «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии» на тему: «Разработка нового метода ускоренного выздоровления «FAST-TRACK» у пациентов с раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны после расширенных оперативных вмешательств» (2020 - 2022 г.г.).

Цель исследования: улучшение результатов диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка с учетом региональных морфогенетических и клинических особенностей.

Задачи исследования:

оценка клинических особенностей *H. pylori*- ассоциированных заболеваний желудка в зависимости от ряда факторов;

изучение гена *ureC* у больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка;

определение патогенного статуса гена *CagA* у больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка;

изучение показателей качественной и количественной локальных воспалительных реакций слизистой оболочки желудка при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях, с учетом степени ее инфицированности;

выявление характерных морфологических изменений в слизистой оболочке желудка при *H. pylori*-ассоциированных патологиях;

изучение резистентности к кларитромицину у больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка;

определение эрадикационной эффективности классической «квадротерапии» у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка в Узбекистане в сравнительном аспекте;

разработка и внедрение в клиническую практику научно-обоснованной усовершенствованной методики лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка.

Объект исследования: 279 больных, находившихся на стационарном лечении и наблюдении в Государственном учреждении «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации» и в Государственном учреждении «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии» в период с 2015 по 2021 г.г.

Предмет исследования: эндоскопическое обследование больных с прицельной биопсией, диагностика инфекции *H. pylori* инвазивными и неинвазивными методами, изучение кислотности желудка топографически рН-метрическими исследованиями желудка, молекулярно-генетические исследования на определение гена *ureC* и положительного патогенного статуса *CagA*, изучение резистентности к кларитромицину методом ПЦР амплификации, морфологические исследования биоптатов на выявление патологических изменений в слизистой оболочке желудка.

Методы исследования. При оптимизации эрадикационной терапии хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудка с учетом генетических факторов вирулентности применены клинические, эндоскопические, морфологические, генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

определены частота заболеваемости *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка в Узбекистане, особенности ее клинических проявлений и патоморфологических изменений;

изучены результаты проведенных клинических, эндоскопических и морфологических исследований, и установлена связь генов *ureA*, *CagA* с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка;

установлена ассоциированность гена *CagA* во все исследуемых нозологических группах желудка;

доказана роль маркерного гена *CagA* в определении статуса патогенности бактерии *H. pylori*;

выявлена роль *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка и доказано влияние бактерии на фактор агрессии при прогрессировании в 2,2 и 3,6 раз;

изучена мутация гена 23S-рРНК на участках A2142G/C и 2143G и доказана эффективность терапии, обеспеченная резистентностью бактерии *H. pylori* к антибиотику.

впервые обоснована тактика лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка на основе клинико-эндоскопических, морфологических и вирулентно-генетических факторов.

Практические результаты исследования:

установлена важная роль морфологических и молекулярно-генетических исследований в дифференциальной диагностике *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях желудка;

выявлены характерные клинические проявления *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка в зависимости от гистологических и генетических показателей с учетом региональных особенностей;

предложен в клиническую практику алгоритм диагностики *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка, позволяющий адекватно оценить патологический процесс в слизистой оболочке желудка и поспособствовать преодолению резистентности к эрадикационной терапии;

определена роль исследований клинико-морфологических и генетических факторов вирулентности на основе результатов мониторинга эффективности лечения *H. pylori*-ассоциированного заболевания желудка.

Достоверность результатов исследования обоснована правильностью использованного в работе теоретического подхода, с применением адекватных и высоко специфических современных взаимодополняющих клинических, эндоскопических, генетических, морфологических особенностей *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка, достаточным числом пациентов и точностью результатов проведенных анализов, подвергнутых статистической

обработке, рациональной оценкой и сопоставлением полученных результатов с международными и отечественными исследованиями.

Научная и практическая значимость результатов исследования заключается в том, что конкретизированы показания к проведению общеклинических и морфогенетических исследований при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях желудка, усовершенствован алгоритм диагностики, и определены перспективы преодоления резистентности к эрадикационной терапии, с учетом степени *H. pylori*-обсемененности у больных с различными нозологическими патологиями в Узбекистане, изучено влияние *H. pylori* на клинико-эндоскопические, морфологические и генетические проявления.

Практическая значимость исследования заключается также в том, что при изучении резистентности инфекции к кларитромицину и прогнозировании исхода эрадикационной терапии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка, предложенная в клиническую практику схема эрадикационной терапии доказано является наиболее эффективной.

Внедрение результатов научного исследования. На основе полученных научных результатов по оптимизации эрадикационной терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка с учетом генетических факторов вирулентности:

Утверждена методическая рекомендация - «Совершенствование принципов диагностики и лечения хронического гастрита на основе Киотских протоколов» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8н-з/431 от 13 ноября 2021 г.). Данная рекомендация на основе морфологических и молекулярно-генетических методов позволила определить распространенность патогенных штаммов *H. pylori* в Узбекистане.

Полученные результаты на основе оптимизации эрадикационной терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка с учетом генетических факторов вирулентности, внедрены в медицинскую практику, в т.ч. в клиническую Государственного учреждения «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии», Ферганского областного многопрофильного медицинского центра, Термезского филиала Ташкентской медицинской академии (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 08-09/21483 от 28 декабря 2021 г). Внедрение полученных результатов в практику позволило улучшить качество предиктивной диагностики, доказать ассоциацию генов *ureaC* и *CagA* *H. pylori* в развитии ряда заболеваний желудка, установить взаимосвязь возрастания частоты встречаемости гена *CagA* с переходом тяжести течения заболевания от более легкой до более тяжелой формы в 2,9-6,2 раз, тем самым, подтвердив, что ген *CagA* является фактором риска развития *H. pylori* ассоциированных заболеваний желудка, выявить наличие гена *CagA* у 41,2 % больных с резистентностью к антибиотикам, что составило эффективность только в 58,8 % случаев, пересмотреть тактику терапии, прогнозирования риска развития осложнений,

снизить резистентность к кларитромицину и, тем самым, улучшить качество жизни больных с этим заболеванием.

Апробация результатов исследования. Результаты данного научного исследования были представлены и доложены на пяти научно-практических конференциях, в том числе на двух международных и трех республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 31 научная работа, из них 16 статей, в том числе: 11 в республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 203 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная значимость полученных данных, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации: **«Современное состояние проблемы этиопатогенеза, диагностики и лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудка»**, проведены обстоятельный анализ, обобщение и систематизация научной информации о диагностике *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка. Изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме, рассмотрено современное состояние диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка, сформулированы актуальные вопросы, требующие дальнейшего решения. В результате проведенного анализа литературы определены цель и задачи научного исследования.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы клинических, лабораторно-инструментальных, морфологических, молекулярно-генетических исследований у больных с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями желудка»** дана общая характеристика клинического материала и использованных методов исследования. Объектом исследования явились 279 больных, находившихся на стационарном лечении и наблюдении (199 из них лечились в Государственнорм учреждении «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации» и 80 - в

Государственном учреждении «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии».

Всех пациентов, участвующих в данной работе, в зависимости от нозологии патологического процесса, распределили в пять исследуемых групп, результаты которых изучались в сравнительном аспекте: 105 пациентов с хроническим неатрофическим гастритом (ХНАГ), 58 – с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ), 36 – с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), 50 – с МАЛТ-лимфомой желудка и 30 – с раком желудка (РЖ)

Всем пациентам с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями желудка провели клиничко-эндоскопические, морфологические и генетические исследования с последующим выбором тактики лечения. Изучение гендерной принадлежности у исследуемых пациентов не показало существенного преимущества пола, что свидетельствует о равнозначной приверженности к инфицированию представителей обоих типов. В исследование включены: мужчин - 154 (55,3%), женщин – 125 (44,7%). Возраст пациентов варьировал от 19 до 73 лет, составил в среднем $46,7 \pm 0,5$ лет. При возрастном распределении пациентов использовали классификацию ВОЗ (2012 г.), согласно которой хеликобактер-ассоциированные заболевания желудка чаще преобладали у пациентов молодого и среднего возрастов – 81 %.

На основе генетического анализа, всех пациентов с *H. pylori*-вирулентностью распределили в две группы с учетом их резистентности к кларитромицину. Пациентам с нерезистентными к кларитромицину *H. pylori* штаммами проводили квадротерапию по схеме эрадикации: рабепразол по 20 мг 2 раза в день до приема пищи, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день после еды, кларитромицин по 500 мг 2 раза в день после еды, висмута трикалия дицитрат 120 мг по 2 таблетке 2 раза в день за 30 мин до еды. Терапию проводили в течении 14 дней.

Пациенты с верифицированным резистентным к кларитромицину *H. pylori* штаммом получили вторую схему лечения, без кларитромицина: рабепразол по 20 мг 2 раза в день до приема пищи, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день после еды, нифуратель по 400 мг 2 раза в день после еды, висмута трикалия дицитрат 120 мг по 2 таблетки 2 раза в день за 30 мин до еды. Все препараты пациенты принимали в течении 14 дней.

В третьей главе диссертации: **«Клиничко-функциональные и морфологические аспекты хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудка»**; представлены результаты клинических проявлений *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка в период, предшествующий лечению, которые оценивали по показателям астенизации, абдоминально-болевого и диспепсических синдромов. Изучение клинических проявлений *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка, в зависимости от наличия патогенных штаммов бактерий, позволило коррелировать оценку динамики клиники в процессе сравнительного лечения. Клиническая картина *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка была представлена нами в основном тремя клиническими синдромами: болевым, диспепсическим (симптомы нарушения пищеварения), астено-невротическим.

В наших исследованиях при изучении клинических проявлений *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка болевой синдром проявлялся вне зависимости от патогенного штамма бактерии и наблюдался у 129 (55,6 %) пациентов. Болевой синдром разной интенсивности больше выявляли в нозологических группах у больных с язвенной болезнью желудка - в 64,5 % и раком желудка – в 96,2 % случаев, умеренно выраженный болевой синдром наблюдали у больных с хроническим атрофическим гастритом - в 34,5 % и хроническим неатрофическим гастритом – в 41,6 % случаев, у больных с МАЛТ-лимфомой – в 46,7 % случаев. Интенсивность выраженности болевого синдрома в нозологических группах с МАЛТ-лимфомой гораздо выше по сравнению в группах с хроническим атрофическим гастритом. Выраженность болевого синдрома в нозологических группах при неопухолевых заболеваниях объяснялась повышенной секреторной активностью желудочных желез. В отличие от хронического атрофического гастрита и хронического неатрофического гастрита, при МАЛТ-лимфоме и раке желудка, выраженный болевой синдром обусловлен вовлечением парагастральных структур в патологический процесс.

Как показали исследования, симптомы нарушения пищеварения наблюдали у 156 (67,2 %) больных общей группы с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка. Характерным было появление изжоги и отрыжки кислым, чувства дискомфорта, ощущение распирания, кажущегося вздутия в эпигастрии, в редких случаях наблюдали тошноту и рвоту. У 42 (50 %) больных при хроническом неатрофическом гастрите аппетит не изменился, имелась склонность к запорам, метеоризму. А у 40 (81,6 %) больных с хроническим атрофическим гастритом, на первом плане, в клинической картине наблюдали проявления диспепсического синдрома, снижение аппетита, отрыжку пищей и воздухом, ощущение металлического привкуса во рту, урчание и вздутие живота, неустойчивый стул. Диспепсический синдром имел значение средней выраженности у больных с язвенной болезнью желудка – 19 (61,2 %), а самую высокую выраженность диспепсического синдрома наблюдали у больных с раком желудка – 25 (96,2 %) и при МАЛТ-лимфоме – 30 (71,4 %).

В результате наших исследований серологическим и быстрым уреазным методами наличие *H. pylori* выявлено у 265 (95,1 %) из 279 обследованных пациентов. При этом, низкую степень обсемененности *H. pylori* обнаруживали у 77 (29,0 %) пациентов, среднюю - у 106 (40,0 %) и высокую – у 78 (29,4%) обследованных. У 4 пациентов не удалось установить точную степень обсемененности слизистой оболочки желудка.

Полученные результаты исследований свидетельствуют о том, что статистически значимых различий в гендерной зависимости не обнаружено (χ^2 : $p < 0,05$). Однако, при оценке обсемененности *H. pylori*, в зависимости от возраста, было установлено, что для большинства пациентов в возрасте от 45 до 60 лет характерным было наличие *H. pylori* в 54,3 % (χ^2 : $p < 0,05$) случаев.

Изучение степени *H. pylori* контаминации в зависимости от возраста показало, что умеренная степень обсемененности превалировала во всех

возрастных группах, составив 7,9 % у лиц возрасте старше 60 лет и 24,2 % - у пациентов от 45 до 60 лет, а у лиц молодого возраста - 14,9 %. Высокая контаминация *H. pylori* наблюдалась в возрастной группе от 45 до 60 лет и старше, составив 17,6 % и 6,5 % соответственно, напротив, у группы молодого возраста до 45 лет обсемененность составила 3,7 % (χ^2 : $p < 0,05$) случаев.

В результате проведенных исследований было установлено, что у во всех нозологических группах произошли изменения кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций желудка. При обследовании, у больных с хроническим неатрофическим гастритом наблюдали повышение значений рН по сравнению с аналогичными показателями кислотности в других нозологических группах в сторону гиперацидности. Это выразилось в снижении показателя рН в зоне активного кислотообразования (передняя и задняя стенка тела желудка и «озерцо» ниже 0,6 ед.). В зоне кислото-нейтрализации в антральном отделе желудка значения рН также были достоверно снижены, в среднем составили 3,2-3,5 ед. По разнице показателей рН в зоне активного кислотообразования и кислото-нейтрализации у больных с хроническим неатрофическим гастритом наблюдали компенсированное нарушение кислото-нейтрализующей функции желудка. Сравнительный анализ показателей кислотности желудочного сока больных с хроническим атрофическим гастритом показал некоторые различия. Это выразилось в более сниженной гиперацидности желудочного сока у больных с атрофией слизистой оболочки желудка, чем у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом. При хроническом атрофическом гастрите наблюдалась гипоацидное состояние, ее средний показатель составил 2,5-2,9 ед и кислото-нейтрализующая функция была сохранена.

При эндоскопическом исследовании желудка выявлены различные степени воспалительных изменений, выражающиеся характерной васкуляризацией и гиперемией, отеком и лимфоидной инфильтрацией слизистой оболочки желудка, наличием кишечной метаплазии. Данные проявления, оцененные в зависимости от нозологии и локализации патологического процесса, отражены в таблице 1.

Полученные результаты показали, что *H. pylori*-ассоциированные воспалительные изменения больше наблюдали в антральном отделе желудка – у 95,2%, и теле желудка - у 16,7 % больных с хроническим неатрофическим гастритом. Эндоскопические изменения воспалительного характера при хроническом атрофическом гастрите наблюдали больше в теле - у 40,8 %, антральном отделе – у 30,6 % и проксимальном отделе желудка – у 28,6 % больных. При язвенной болезни желудка изменения воспалительного характера наблюдали в антральном отделе желудка у 58,1 % пациентов. Кроме того, эндоскопические изменения наблюдали и в теле, и проксимальном отделе желудка у 22,6 % и 19,4 % больных соответственно. В сравнительном аспекте нами выявлены тотальные изменения-у 42,3 % пациентов при МАЛТ-лимфоме, при раке - больше в антральном отделе желудка - у 30,8 % и в проксимальном отделе желудка - у 34,6 %. Состояние слизистой оболочки желудка при эндоскопической визуализации *H. pylori*-ассоциированного

хронического неатрофического гастрита в 67,6 % случаев выразилось ее отечностью, в 80 % - гиперемией очагового или диффузного характера, в 61,9 % - эрозией, в 2,4 % - кишечной метаплазией. В отличие от хронического неатрофического гастрита, при хроническом атрофическом гастрите гиперемии, вследствие выраженного сосудистого инъецирования, наблюдали меньше - у 32,7 %, эрозивный процесс - у 17,2 % и отек – у 20,7 %, а кишечную метаплазию наблюдали в четыре раза чаще - у 16,3 % пациентов. Наиболее выраженная воспалительная реакция, свойственная язвенной болезни желудка, проявилась отечностью – в 75 % и гиперемией слизистой оболочки желудка – в 80,6% случаев. Для МАЛТ-лимфомы наиболее характерным стало наличие лимфоидной инфильтрации в 86 % случаев.

Таблица 1

Эндоскопические проявления *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка

Персистенция <i>H. pylori</i>	Пациенты									
	ХНАГ, n=84		ХАГ, n=49		ЯБЖ, n=31		МАЛТ-лимфома, n=42		РЖ, n=26	
Локализация	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
антральный	80	95,2	15	30,6	18	58,1	9	21,4	8	30,8
тело	14	16,7	20	40,8	7	22,6	14	33,3	6	23,1
проксимальный			14	28,6	6	19,4	8	19,0	9	34,6
тотальное							11	42,3	3	11,5
состояние СОЖ:	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
гиперемия	84	80,0	19	32,7	29	80,6	19	38,0	22	73,3
отек	71	67,6	12	20,7	27	75,0	27	46,5	19	63,3
эрозии	65	61,9	10	17,2	19	32,7	13	26,0	20	66,7
лимфоидная гиперплазия	2	0,02			13	36,1	43	86,0	12	40,0
кишечная метаплазия	2	2,4	8	16,3	9	29,0	15	35,7	13	50

На основании макроскопических изменений в слизистой оболочке желудка при хромоэндоскопии определяли три основных типа кишечных метаплазий, имеющих фокальный, фокально-сливной и диффузный характер.

Согласно эндоскопическим данным, по распространенности изменений в слизистой оболочке желудка, выделили следующие степени кишечной метаплазии: легкую – поражение <20 % от общей площади слизистой оболочки желудка, умеренную – 20-50 % и тяжелую -> 50 %.

Результаты определения эндоскопической локализации кишечной метаплазии желудка показали, что ее антральное расположение больше всего наблюдалось в нозологической группе с МАЛТ-лимфомой – в 14,3 %, язвенной болезнью желудка – в 9,7 %, хроническим атрофическим гастритом – в 4,1 % и раком желудка – в 7,7 % случаях. При этом самая низкая встречаемость наблюдалась у больных с хроническим неатрофическим

гастритом – в 2,4 % случаях. Субтотальная локализация метаплазии в желудке у больных с хроническим атрофическим гастритом составила 12,4 %, язвенной болезнью желудка – 16,1 %, МАЛТ-лимфомой - 9,5 %, раком желудка – 23,1 % случаев. Хронический неатрофический гастрит характеризовался отсутствием субтотального и тотального расположения кишечной метаплазии. Тотальная локализация метаплазии не наблюдалась у больных с хроническим неатрофическим гастритом и хроническим атрофическим гастритом, при язвенной болезни желудка этот показатель составил 3,2 %, МАЛТ-лимфоме – 11,9 %. Большие показатели имели больные в группе с раком желудка – 19,2%.

На основе изученного материала, проводили морфологическое исследование биоптатов для выявления пренеопластических изменений (атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия) у больных с Н. pylori-ассоциированными заболеваниями желудка (табл. 2).

Таблица 2

Морфологическая картина Н. pylori-ассоциированных заболеваний желудка (на основе изучения биоптатов из СОЖ), n=232

Нозология	Гистологические признаки							
	фовеолярная гиперплазия		фиброз		атрофия		кишечная метаплазия	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ХНАГ, n=84	25	29,7	32	38,1	1	1,2	8	9,5%
ХАГ, n=49	19	38,8	28	57,1	44	89,8	16	32,6
ЯБЖ, n=31	17	54,8	23	74,2	21	67,7	24	77,4
МАЛТ-лимфома, n=42	29	69,0	15	35,7	13	30,9	36	85,7
РЖ, n= 26	11	42,3	13	50,0	16	61,5	21	80,7
Всего, n=232	101	43,5	110	47,4	95	40,9	105	45,2

Как видно из представленной таблицы, в зависимости от нозологической формы Н. pylori-ассоциированных заболеваний желудка, морфологическая картина отличается вариабельностью наблюдаемых градаций. Полученные результаты указывают на зависимость интенсивности морфологических признаков от нозологических форм Н. pylori-ассоциированных заболеваний желудка. В целом, Н. pylori-ассоциированные заболевания желудка морфологически проявлялись умеренно выраженной атрофией слизистой оболочки желудка – в 40,9 %, фиброзом – в 47,3 % и кишечной метаплазией различной степени – в 45,2 % случаях.

Анализируя выше представленные данные, необходимо отметить, что слабая степень Н. pylori-контаминации в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите коррелирует воспалительные изменения с низкой интенсивностью ($p < 0,001$). Анализ полученных данных показал, что при хроническом неатрофическом гастрите по системе OLGA и OLGIM соответственно в 1,2 % и 9,5 % случаев имела место I-степень морфологических изменений). В отличие от хронического неатрофического гастрита, при хроническом атрофическом гастрите нулевая степень

морфологических изменений по OLGA наблюдали в 28,6 % случаев, I степень – в 40,8 %, II степень - в 14,3 % и III степень - в 6,1 %. В изучении морфологических изменений у больных с хроническим атрофическим гастритом по системе OLGIM выявили изменения в основном на I, II и III стадиях, 6,1 %, 10,2 % и 16,3 % соответственно, что считается предраковым состоянием, а на IV стадии морфологических изменений не наблюдалось. При язвенной болезни желудка определяли все стадии морфологических изменений, основанные на кишечной метаплазии, по системе OLGIM. Так I стадия - у 22,6 %, II стадия - у 29 %, III стадия – у 16,1 % и IV стадия – у 9,7 % больных, при этом на IV стадии процесс морфологических изменений считается необратимым нарушением в клетках с проявлением атипичности.

Таким образом, анализ морфологических исследований, включающий качественный и количественный показатели *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, характеризуется переменными изменениями в слизистой оболочке желудка. Во всех исследуемых нозологических группах морфологические изменения по системе OLGA были в нулевой или I степени: 27,2 % и 15,1 % соответственно. Кишечная метаплазия по системе OLGA во всех группах имела место только в 7,3 % случаев. Эти же морфологические изменения при анализе по системе OLGIM показали иную картину. Кишечную метаплазию на I и II стадиях выявили в 17,6 % и 10,8 % случаев соответственно. Как показало исследование, необратимые III и IV стадии кишечной метаплазии выявили у 11,2 % и 5,6 % больных соответственно. А хронический гастрит и язвенная болезнь желудка сопровождалась различной степенью активности локально-регионарного воспалительного процесса. Сводная интерпретация полученных результатов показала целесообразность применения вышеупомянутых систем, т.к. именно морфологический анализ с точки зрения выявления атрофии и кишечной метаплазии может быть наиболее обоснованной площадкой для строения дальнейшей стратегии лечебных мероприятий. Следовательно, выявление у 17,6 % пациентов с II и III степенями по системе OLGA и у 17,7 % - с III и IV стадиями по системе OLGIM, является прогностическим фактором риска развития неопластических изменений. Если этот показатель в наших исследованиях не наблюдали при хроническом неатрофическом гастрите, то при хроническом атрофическом гастрите – он минимизирован, а при язвенной болезни желудка имеет наиболее выраженный показатель.

В четвертой главе диссертации: **«Патогенность *H. pylori* при заболеваниях желудка. Пути преодоления резистентности *H. pylori* к кларитромицину»**; освещена патогенность *H. pylori*, которая, в большинстве случаев, определяется наличием гена *CagA* и мутациями кодирующего гена 23S-рРНК на участках A2142G/C и A2143G. Основываясь на данных исследованиях, в первую очередь, из гастробиоптатов выделены ДНК для выявления наличия *H. pylori*, а для изучения патогенности гена *CagA* проведена реакция ПЦР-диагностики на образцах с наличием гена *ureC* и для изучения резистентности бактерии к кларитромицину, с помощью мультиплексной ПЦР-диагностики, изучены мутации кодирующего гена 23S-рРНК на участках A2142G/C и A2143G.

Анализ полученных результатов ПЦР показал наличие амплификации гена ureC *H. pylori* у 232 (83,2 %) пациентов из 279 обследованных. У 47 (16,6 %) пациентов амплификацию гена ureC не наблюдали. Это свидетельствует о высокой точности ПЦР-детекции по отношению к другим методам выявления *H. pylori*. Частота выявляемости гена ureC у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка отражена в таблице 3.

Таблица 3

Статистический анализ гена ureC у больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка

Нозологические группы	Количество гена UreC				Статистические различия					
	n+	%	n-	%	χ^2	p-value	Относительный риск Relative risk		Соотношение вероятностей Odds ratio	
							RR	95%CI:	OR	95%CI:
ХНАГ, n=105	84	80	21	20	6,1	0,006	1,5	1,0-2,1	2,2	1,2-4,4
ХАГ, n=58	49	84,5	9	15,5	7,2	0,003	2,0	1,1-3,8	3,1	1,3-7,5
ЯБЖ, 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
РЖ, n=30	26	86,7	4	13,3	5,4	0,009	2,8	1,0-7,3	3,6	1,2-13,3
Общая группа, n=279	232	83,2	47	16,8	14,0	0,00009	1,3	1,1-1,6	2,8	1,6-4,8
Контрольная группа, n=80	51	63,7	29	36,3	-	-	-	-	-	-

Как видно из данных таблицы, выявляемость *H. pylori* во всех нозологических группах оказалась в 1,3 раза больше по сравнению с группой контроля (83,2 % против 63,7 % случаев). В общей группе из 279 пациентов, только у 232 (83,2 %) был обнаружен положительный ген ureC, а у 47 (16,8 %) - отрицательный ген ureC. В контрольной группе из 80 здоровых людей, у 51 (63,7 %) был установлен положительный ген ureC, а у 29 (36,3 %) ген ureC обнаружен не был. Следовательно, полученные результаты указывают на статистически достоверное повышение риска прогрессирования заболевания в 2,2 и 3,6 раз по отношению к контрольной группе.

В свою очередь, это послужило основанием к использованию гена ureC в качестве маркерного, подтвердив наличие *H. pylori*. Однако, проведенный сравнительный анализ различных методов детекции *H. pylori* показал, что на ПЦР-диагностике выявлено наличие бактерий на 12 % меньше по сравнению с другими методами диагностики. UreaC *H. pylori* служит маркерным геном, подтверждающим наличие бактерий в организме, но считается не основным геном, дающим бактериям свойства патогенности.

Несмотря на развитие медицинских технологий, даже в странах Евросоюза, эрадикационная терапия проводится по факту наличия *H. pylori* без выявления уровня патогенности штаммов. Опираясь на опыт других исследователей, при определении патогенности *H. pylori*, в качестве маркерного гена брали ген CagA.

Полученные результаты показали, что в общей группе из 232 пациентов, наличие положительного гена *CagA* наблюдали у 194 (83,6 %), а в контрольной - этот показатель составил 28 (54,9 %) из 51 наблюдаемых (табл. 4).

Таблица 4

Сочетание гена *CagA* с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка

Группы	Количество				Статистические различия					
	n+	%	n-	%	χ^2	p-value	относительный риск Relative risk		соотношение вероятности Odds ratio	
							RR	95%CI:	OR	95%CI:
ХНАГ, n=84	66	78,6	18	21,4	8,4	0,002	1,6	1,1-2,3	2,9	1,4-6,5
ХАГ, n=49	41	83,7	8	16,3	9,6	0,0009	2,3	1,2-4,3	4,1	1,6-11,1
ЯБЖ, 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
РЖ, n=26	23	88,5	3	11,5	8,6	0,001	3,9	1,3-11,8	6,2	1,7-28,6
Общая группа, n=232	194	83,6	38	16,3	20,2	0,000003	1,4	1,1-1,7	4,1	2,1-7,9
Контрольная группа, n=51	28	54,9	23	45,1						

Отрицательный ген *CagA* выявлен в общей группе у 38 (16,3 %) и в контрольной группе - у 23 (45,1 %) наблюдаемых. Анализ гена *CagA* по нозологическим группам показал, что с прогрессированием заболевания процент выявляемости патогенного гена *CagA* увеличивался. Интерпретация результатов исследования показала, что в отличие от здоровых из контрольной группы, у пациентов, инфицированных *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка, ген *CagA* выявлялся в 1,5 раза чаще (83,6 % / 54,9 % соответственно).

Следует отметить, что из 232 пациентов с положительным геном *ureaC H. pylori* у 38 (16,3 %) ген *CagA* не выявлен. Возможно, данное обстоятельство обосновано наличием других штаммов гена *Cag* (B, C, D, E) на фоне отсутствия положительного штамма гена *CagA H. pylori*. По другой гипотезе, изучаемые изоляты могли бы содержать в себе ген *CagA*, но, из-за нуклеотидной мутации в зоне прикрепления праймеров, выявить данный ген представляется невозможным.

Анализ ассоциации гена *CagA* с нозологическими группами свидетельствует о его ведущей роли в развитии тяжелых форм заболеваний. Следовательно, ген *CagA* является главным фактором риска прогрессирования (рис. 1).

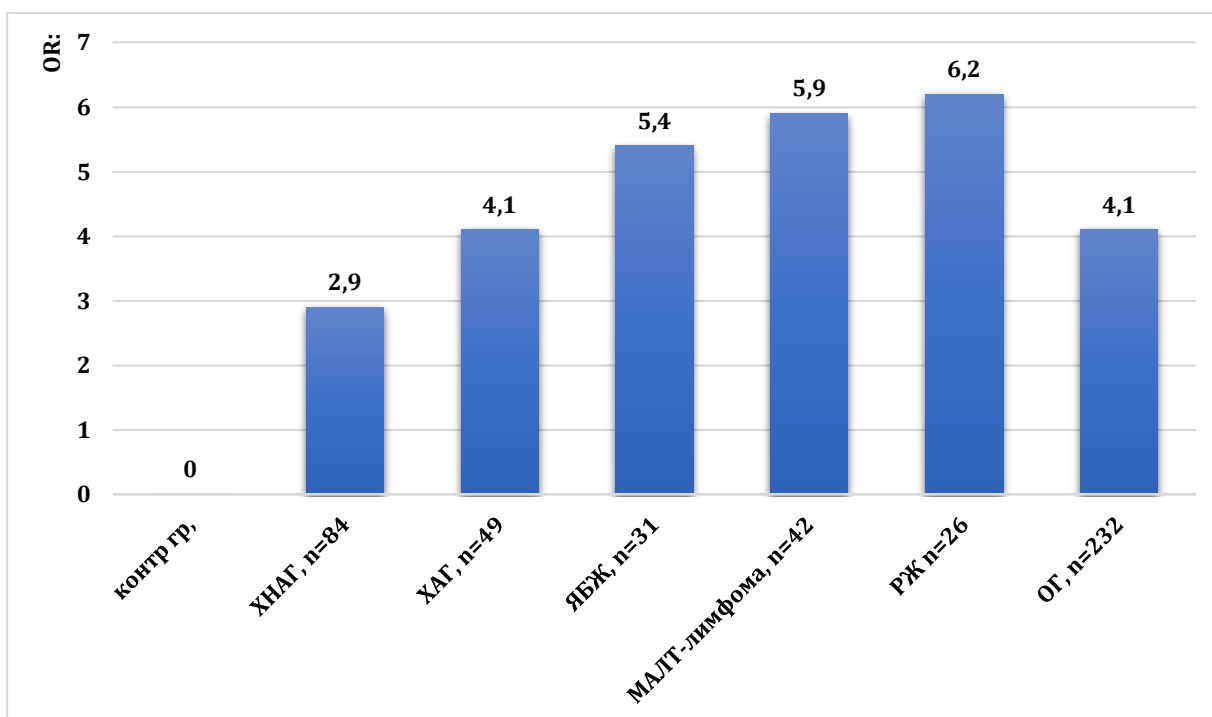


Рис. 1. Статистическая ассоциация гена CagA со степенью риска прогрессирования.

Таким образом, в исследуемых нозологических группах средний уровень диагностической значимости гена CagA по AUC-классификатору варьировал от 61,8 до 66,8 %, что доказало маркерную роль гена CagA в оценке степени патогенности *H. pylori*. Полученные нами результаты говорят о высокой степени патогенной агрессии при положительном гене CagA, которая отсутствовала при отрицательных штаммах гена CagA. Положительный ген CagA мог быть индуцирован другими вирулентными генами и их коалиционной комбинацией в геноме *H. pylori*.

Анализ полученных результатов мультиплексной ПЦР показал, что из 194 пациентов с положительным геном CagA, мутации *H. pylori* выявлены у 80 (41,2 %) на участках 2142 и 2143 23S-rРНК гене, что подтвердило у этих пациентов резистентность к кларитромицину. Согласно мониторингу графика накопления ПЦР-продукта, в некоторых случаях имело место отсутствие мутации, которая начинается с 11 цикла - Wt (Wild-type - дикий (немутантный)) тип молекулы 23S-rРНК. В отличие от дикого, немутантного гена, наличие мутации на участке 2142G молекулы 23S-rРНК отмечалось с 17 по 25 циклы амплификации.

Следует отметить, по исследованным нами биоптатам мутация молекулы 23S-rРНК на участке 2142G имела частоту выявляемости в 2,5 и 7,5 раз больше, чем мутации изолятов на участках 2143G и 2142C. Это указывает на наличие резистентности в ассоциированности с другими бактериями, что требует проведения секвенса образцов.

В совокупности следует отметить, что изучение молекулы 23S-rРНК, ответственной за резистентность *H. pylori* к кларитромицину, показало частоту его встречаемости в 41,2 % случаях (рис.2). Данное обстоятельство обусловило неудачную традиционную эрадикационную терапию почти у

каждого второго пациента. При этом, у каждого третьего пациента имело место наличие 2142G мутаций.

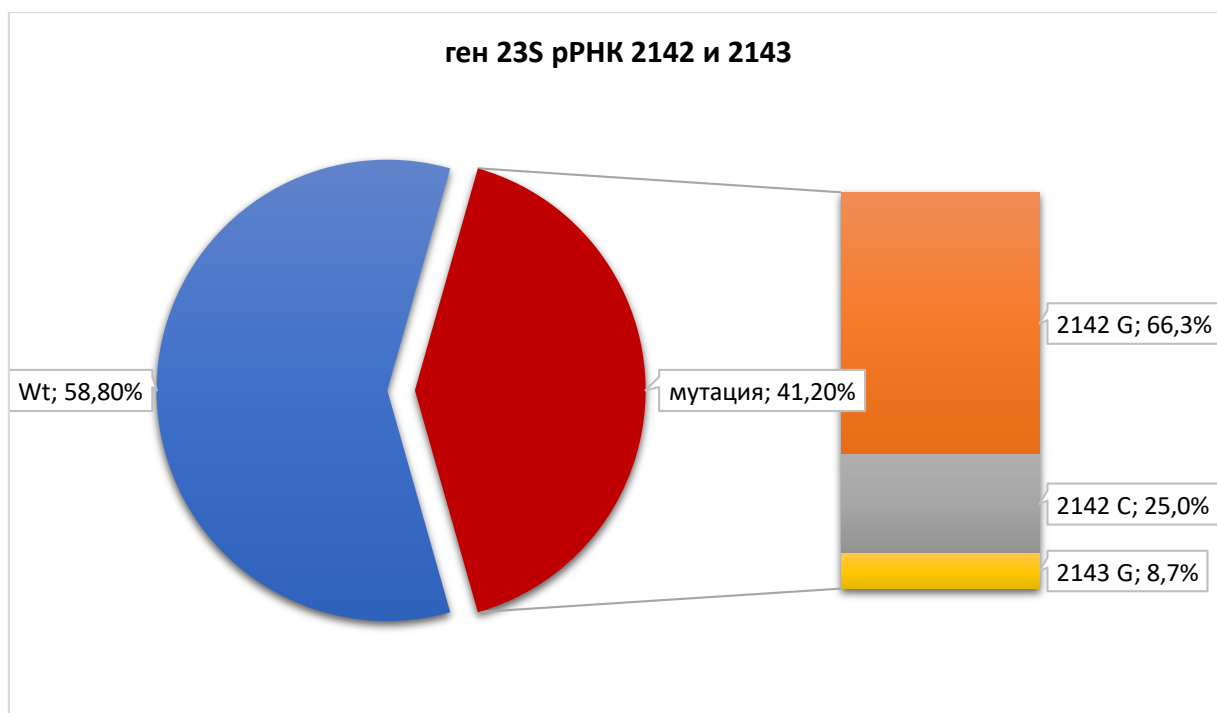


Рис. 2. Экспрессия гена 23S- рРНК.

Полученные нами результаты свидетельствовали о наличии бактериальных изолятов у больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка, имеющими достаточно выраженную резистентность к кларитромицину (CLR). Влияние резистентности *H. pylori* на общую эффективность эрадикационной терапии бесспорно. С эти учетом, исследуемых пациентов разделили на две группы по отношению наличия резистентности бактериального изолята к кларитромицину на основе выявления гена *CagA* (табл. 5).

Таблица 5
Распределение пациентов по резистентности изолятов *H. pylori* к кларитромицину (на основе гена *CagA*)

Нозология	CagA +	Резистентные к CLR изоляты		Не резистентные к CLR изоляты	
		абс	%	абс	%
ХНАГ	66	21	31,8	45	68,2
ХАГ	41	12	29,3	29	70,7
ЯБЖ	27	14	51,8	13	48,2
МАЛТ-лимфома	37	18	48,6	19	51,4
РЖ	23	15	65,2	8	34,7
Общая группа	194	80	41,2	114	58,8
Контрольная группа	28	6	21,4	22	78,6

Таким образом, в ходе комплексного обследования 279 пациентов с заболеваниями желудка, у 105 из них верифицирован хронический неатрофический гастрит, у 58 - хронический атрофический гастрит, у 36 – язвенная болезнь желудка, у 50 - MALT-лимфома и у 30 – рак желудка. У всех пациентов проведено исследование на наличие патогенного штамма *H. pylori* с последующим изучением его резистентности к кларитромицину. Согласно результатам ПЦР-диагностики *H. pylori*, у 232 (83,2 %) из 279 пациентов наблюдалась амплификация *ureaC* гена. Эти результаты существенно отличались от результатов уреазного теста (более 95 %). У остальных 47 (16,8 %) пациентов амплификация гена *ureaC* не отмечена. В сравнительном аспекте установлено, что выявление *H. pylori* у пациентов с различными нозологическими группами заболеваний желудка в 1,3 раза встречалось чаще против контрольной группы (80 и 63,7 % соответственно). Изучение частоты встречаемости *H. pylori*, в зависимости от тяжести и формы течения заболевания показало, что при прогрессировании заболевания имеет место увеличение ассоциированности *H. pylori* с 2,2 до 3,6 раз. Данная тенденция характерна для всех нозологических форм *H. pylori*-ассоциированных заболеваний желудка и имеет статистическую достоверность.

По классификатору эффективности диагностики (AUC-классификатор) гена *ureaC*, установлен средний показатель в пределах 60 % при всех *H. pylori*-ассоциированных патологиях желудка. Следовательно, это послужило основанием для определения гена *ureaC* в качестве биологического маркера наличия *H. pylori*.

В научной работе установлена встречаемость патогенного гена *CagA* в 1,5 раза чаще у пациентов всех нозологических групп по сравнению с условно-здоровыми (83,6 против 54,9 %). Отмечено отсутствие гена *CagA* при положительном *ureaC* у условно-здоровых в 2,8 раза меньше по сравнению с пациентами нозологических групп (45,1 против 16,3%). Согласно полученным данным, установлено усугубляющее влияние гена *CagA*, определяющего патогенность *H. pylori*, на течение всех его форм ассоциированных заболеваний желудка. В частности, положительный ген *CagA* статистически достоверно увеличивает риск развития заболевания *H. pylori* в 2,9 и 6,2 раз. Анализ полученных данных указывает на роль гена *CagA*, как на фактор развития тяжелых форм заболеваний желудка, о чем свидетельствует увеличение риска развития хронического неатрофического гастрита в 2,9 раз у пациентов с положительным геном *CagA* ($\chi^2=8,4$; $p=0,002$; $OR=2,9$; 95%CI 1,4-6,5) и риск развития рака желудка в отношении контрольной группы, увеличившийся в 6,2 раза ($\chi^2=8,6$; $p=0,001$).

В пятой главе диссертации: «**Современные аспекты эрадикационной терапии хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудка**»; представлен анализ результатов исследования резистентности *H. pylori* к кларитромицину, показавший, что из 194 пациентов с положительным геном *CagA*, у 80 (41,2 %) выявили резистентные изоляты, а у 114 (58,8 %) - нерезистентные. По нозологиям самая высокая резистентность к кларитромицину наблюдалась у группы пациентов с раком желудка - в 15

(65,2%) случаях, а при язвенной болезни желудка этот показатель составил 14 (51,8 %), при МАЛТ-лимфоме – 18 (48,6 %) случаев. При хроническом неатрофическом гастрите и хроническом атрофическом гастрите выраженность была умеренной – 21 (31,8 %) и 12 (29,3 %) случаев соответственно. Следует отметить пропорциональную зависимость частоты развития резистентности к кларитромицину от тяжести клинического течения болезни. При наличии нерезистентных к кларитромицину изолятов *H. pylori*, пациентам назначали четырнадцатидневную эрадикационную терапию первой линии: ИПП в стандартных дозах 2 раза/сут+висмута трикалия дицитрат+кларитромицин по 500 мг 2 раза/сут+амоксициллин по 1000 мг 2 раза/сут. В отличие от нерезистентных, у пациентов с резистентными к кларитромицину изолятами *H. pylori*, структурный состав четырнадцатидневной квадротерапии меняли: ИПП в стандартных дозах 2 раза/сут+висмута трикалия дицитрат+нифурател по 400 мг 2 раза/сут+амоксициллин по 1000 мг 2 раза/сут. Эффективность лечения оценивали спустя шесть недель после эрадикационной терапии при исследовании гена *CagA*, путем Real-time PCR.

У 80 пациентов с резистентными изолятами к кларитромицину проводили двухнедельную вторую линию эрадикационной терапии, т.е. без включения кларитромицина. После четырнадцатидневной квадротерапии изучен ген *CagA* при помощи Real time PCR-диагностики. При этом наблюдалась эффективность эрадикационной терапии у 76 пациентов (96,2 %).

Анализ изученного материала показал важность выбора правильной стратегии и тактики лечения на начальных стадиях *H. pylori*-ассоциированных заболеваний с целью предотвращения дальнейшего усугубления клинического течения и развития функционально-органических осложнений.

Сравнительный анализ полученных результатов показал непосредственную клиническую эффективность проводимой эрадикационной терапии во всех группах исследования. Эффективность терапии проявилась в виде полного купирования болевого синдрома, который, в свою очередь, зависел от ее продолжительности. Также в сравнительном изучении выраженности желудочной диспепсии также выявлены некоторые различия. Так, в результате лечения у 13 (20 %) пациентов с хроническим неатрофическим гастритом на пятый день лечения проявились симптомы кишечной диспепсии в виде легкой диареи, тогда как у пациентов с язвенной болезнью желудка данный симптом отмечался только у 1 (3,7 %). Эндоскопическая визуализация эрадикационной терапии показала заживление эрозивно-воспалительного процесса и рубцевание язвы в желудке к концу второй недели у 53 (80,3 %) пациентов с хроническим неатрофическим гастритом и у 30 (73,2 %) - с хроническим атрофическим гастритом. К концу четвертой недели полное заживление отмечали и у остальных пациентов с хроническим неатрофическим гастритом и хроническим атрофическим гастритом.

По итогам научной работы, в заключение можно сказать о важности изучения резистентности *H. pylori* не только к кларитромицину, но и к другим

антибиотикам в Узбекистане, так как это откроет возможность для правильного выбора самых эффективных схем эрадикационной терапии, а также улучшит клинический прогноз.

В шестой главе диссертации: **«Медико-социальные аспекты оценки эффективности эрадикационной терапии»**; представлены результаты оценки уровня реабилитации пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка. Уровень реабилитации пациентов, получавших эрадикационную терапию по поводу *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, изучали путем интегральной оценки физического, социального и медико-психологического состояния на основании субъективного восприятия каждого из исследуемых. Для этого пользовались анкетным опросником Medical Outcomes Study 36-Item Short – Form Health Survey (MOS SF-36), предложенным Ware J.E. и Sherbourne C.D. (1992). MOS SF-36 включал 36 градаций с группировкой в 8 шкал. В соответствии с полученными данными, высокий уровень реабилитации после эрадикационной терапии отмечен у пациентов с низкой степенью контаминации *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, что составило 97,3 балла. Мониторинг результатов *H. pylori* выявил снижение уровня качества жизни у пациентов с высокой степенью обсеменения. Наилучшие результаты были установлены у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом и хроническим атрофическим гастритом, что составило 98,3 и 95,2 баллов по шкале MOS SF-36 соответственно. При язвенной болезни желудка отмечалось снижение качества жизни пациентов до 73,8 баллов.

Согласно полученным данным, наилучшие результаты были свойственны пациентам с хроническим неатрофическим гастритом по сравнению с хроническим атрофическим гастритом или язвенной болезнью желудка. При этом, во всех нозологических формах четко отмечался высокий уровень реабилитационного показателя у пациентов с эрадикационной терапией первой линии по сравнению со второй. Однако, включение в арсенал препарата нифуратель позволило повысить показатели уровня реабилитации пациентов с 91,2 до 99,8 баллов в группе с хроническим неатрофическим гастритом, с 87,7 до 98,6 баллов в группе с хроническим атрофическим гастритом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации (DSc) на тему: **«Оптимизация эрадикационной терапии хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудка с учетом генетических факторов вирулентности»**; сформулированы выводы.

1. При выявлении инфицированности среди населения Узбекистана наиболее информативным оказался генетический метод, который показал наличие патогенного бактериального штамма *H. pylori* у 84 % больных.

2. Статистически подтверждено, что бактерия *H. pylori* является фактором риска развития желудочно-кишечных заболеваний, при этом риск ее развития

возрастает в 2,2-3,6 раз по сравнению с контрольной группой. Доказано, что бактерия *H. pylori* может служить диагностическим маркером развития желудочно-кишечных заболеваний.

3. Клиническая картина при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях желудка протекает со своеобразными эндоскопическими, морфологическими и генетическими изменениями, и в более 70 % случаев тяжесть симптоматики тесно связана со степенью бактериальной контаминации.

4. Доказана ассоциация гена *CagA* *H. pylori* с развитием ряда заболеваний ЖКТ. Установлена взаимосвязь возрастания частоты встречаемости гена *CagA* с переходом тяжести течения заболевания от более легкой до более тяжелой форм в 2,9-6,2 раз ($p=0,002$), тем самым подтверждая то, что ген *CagA* является фактором риска развития заболевания. Подтверждено, что *CagA* является маркерным геном в выявлении агрессивных штаммов.

5. Результаты анализа с наличием гена *CagA* у 41,2 % больных показали резистентность к антибиотику, что доказывает эффективность классической эрадикационной терапии только в 58,8 % случаев и позволяет пересмотреть тактику лечения у больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка.

6. Установлена эффективность второй линии эрадикационной терапии без использования кларитромицина у устойчивых изолятов, которая составила 96%.

7. Применение диагностического алгоритма, основанного на результатах генетических исследований выбранной тактики и эрадикационной терапии у привлеченных к исследованию больных, позволяет повысить экономическую эффективность более, чем в 1,6 млрд сумов.

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

**RESUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL
CENTER FOR THERAPY AND MEDICAL REHABILITATION**

ISMAILOVA JADIDA AKHMEDJANOVNA

**OPTIMIZATION OF ERADICATION THERAPY OF HELICOBACTER
ASSOCIATED STOMACH DISEASES TAKING INTO ACCOUNT
GENETIC FACTORS OF VIRULENCE**

14.00.05 - Internal diseases

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

Tashkent – 2022

The theme of the dissertation of the doctor of sciences (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2018.1.DSc/Tib291.

The dissertation was completed at the Republican specialized scientific and practical medical Center for therapy and medical rehabilitation.

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

Scientific consultant:

Karimov Mirvasit Mirvasikovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Hamraev Abror Asrarovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Boboev Kodirjon Tukhtabaevich
Doctor of Biological Sciences, Professor

Zakhidova Mashkura Ziyamatovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Samarkand State Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on « 6 » april 2022, at 12⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. 847) (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on « 25 » march 2022 year.
(mailing report №. 17 on « 25 » march 2022 year).



A.G. Gadaev

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

D.A. Nabieva

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

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academician

INTRODUCTION (abstract of the doctor of sciences (DSc) dissertation)

The aim of the research: improving the results of diagnosis and treatment of H. pylori-associated diseases of the stomach, taking into account regional morphogenetic and clinical features.

Object of study: 279 patients who were on inpatient treatment and observation at the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation" and at the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology" in the period from 2015 to 2021 y.y.

The scientific novelty of the study is as follows:

the incidence of H. pylori-associated diseases of the stomach in Uzbekistan, the features of its clinical manifestations and pathomorphological changes were determined;

the results of clinical, endoscopic and morphological studies were studied, and the connection of the ureA, CagA genes with H. pylori-associated diseases of the stomach was established;

the association of the CagA gene in all studied nosological groups of the stomach was established;

the role of the CagA marker gene in determining the pathogenicity status of the H. pylori bacterium has been proven;

the role of H. pylori-associated diseases of the stomach was revealed and the influence of the bacterium on the factor of aggression was proved during progression by 2.2 and 3.6 times;

the mutation of the gene of the 23S-rRNA in the regions A2142G/C and 2143G was studied, and the effectiveness of therapy, provided by the resistance of the bacterium H. pylori to the antibiotic, was proved.

for the first time, the tactics of treating H. pylori-associated diseases of the stomach was substantiated on the basis of clinical, endoscopic, morphological, and virulent-genetic factors.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the optimization of eradication therapy for H. pylori-associated gastric diseases, taking into account genetic virulence factors:

A methodological recommendation has been approved - "Improving the principles of diagnosis and treatment of chronic gastritis based on the Kyoto Protocols" (approved by the Ministry of Health No. 8n-z / 431 of November 13, 2021). This recommendation, based on morphological and molecular genetic methods, made it possible to determine the prevalence of pathogenic strains of H. pylori in Uzbekistan.

The results obtained on the basis of optimization of eradication therapy for H. pylori-associated diseases of the stomach, taking into account genetic virulence factors, have been introduced into medical practice, incl. in the clinic of the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology", Ferghana Regional Multidisciplinary Medical Center, Termez branch of the Tashkent Medical Academy (conclusion of the Ministry of

Health of the Republic of Uzbekistan No. 08-09/21483 dated December 28, 2021). Implementation of the obtained results into practice allowed to improve the quality of predictive diagnostics, to prove the association of H. pylori ureaC and CagA genes in the development of a number of stomach diseases, to establish the relationship between the increase in the frequency of occurrence of the CagA gene with the transition of the severity of the disease from milder to more severe form in 2.9- 6.2 times, thereby confirming that the CagA gene is a risk factor for the development of H. pylori associated stomach diseases, to identify the presence of the CagA gene in 41.2% of patients with antibiotic resistance, which was effective only in 58.8% of cases, reconsider the tactics of therapy, predict the risk of complications, reduce resistance to clarithromycin and, thereby, improve the quality of life of patients with this disease.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, a conclusion, conclusions and practical recommendations, a list of references. The volume of the dissertation is 203 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Исмаилова Ж.А., Каримов М.М., Собирова Г.Н., Далимова Д.А. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - № 4. - 2015. - С. 60-63. (14.00.00; №17)

2. Маллаев М.М., Исмаилова Ж.А. Результаты лечения *Helicobacter pylori* ассоциированных мальт-лимфомы желудка // Вестник ТМА, 2016. - № 1. - С. 66-69. (14.00.00; №13)

3. Маллаев М.М., Исмаилова Ж.А. Этиологические особенности развития MALT- лимфом желудка // Вестник ТМА, 2016. - № 2. - С. 76-78. (14.00.00; №13)

4. Джураев М.Д., Юсупбеков А. А., Абдужаппаров С.Б., Турдикулова Ш.Д., Далимова Д.А., Исмаилова Ж.А., Кодиров Х.Х. Молекулярно-генетическая диагностика раннего рака желудка // Медицинский журнал Узбекистана, 2016. - № 4. - С. 40-43. (14.00.00; №8)

5. Маллаев М.М., Исмаилова Ж.А. Особенности развития Malt-лимфом желудка // Журнал теоретической и клинической медицины, 2016. - № 4. - С. 131-134. (14.00.00; №3)

6. Аляви А.Л., Каримов М.М., Исмаилова Ж.А., Кодиров Х.Х. Состояние слизистой оболочки желудка при предраковых заболеваниях // Журнал теоретической и клинической медицины, 2016. - № 5. - С. 54-56. (14.00.00; №3)

7. Джураев М.Д., Турдикулова Ш.Д., Юсупбеков А.А., Абдужаппаров С.Б., Далимова Д.А., Исмаилова Ж.А., Кодиров Х.Х. Метилирование промоторных регионов генов APC, E-кадгерин, HMLH1, TIM P3 при атрофическом гастрите в качестве прогностических маркеров развития рака желудка // Клиническая и экспериментальная онкология, 2017. - №1. - С. 18-22. (14.00.00; №21)

8. Yusupbekov A.A. Mallaev M.M., Ismailova J.A., Abdusattorov R.A. Role of standart antibiotic therapy in *Helicobacter pylori* associated diseases of stomach in development of stomach MALT lymphoma // European Science Review. Austria, Vienna. - March-April 2016. - P. 127-129. (14.00.00; №19)

9. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Исмаилова Ж.А., Рустамова С.Т. Распределение генотипов *Helicobacter pylori* в Узбекистане // Вестник клуба панкреатологов, 2017. - № 3. - С. 68-70. (14.00.00; №15)

10. Каримов М.М., Исмаилова Ж.А., Дусанова Н.М., Саатов З.З., Дустмухамедова Э.Х. Эпидемиология хеликобактер ассоциированных заболеваний желудочно-кишечного тракта в Узбекистане. Локальные протоколы лечения // Терапевтический вестник Узбекистана, 2018. - №1. - С. 74-77. (14.00.00; №7)

11. Исмаилова Ж.А., Юсупбеков А.А., Нишанов Д.А. Цитоморфологическая картина слизистой оболочки желудка при предраковых заболеваниях // Клиническая и экспериментальная онкология. - №1(3), 2018. - P. 23-26. (14.00.00; №21)
12. Исмаилова Ж.А. Эпидемиология хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в Узбекистане. Локальные протоколы лечения // Клиническая и экспериментальная онкология. - №2(4), 2018, – P.74-77. (14.00.00; №21)
13. J. Ismailova, A. Yusupbekov, M. Karimov Distribution of genotypes helicobacter pylori in Uzbekistan // Colloquim-journal. Poland. – №4(15). –2018. – P. 22-24. (14.00.00; (12) Index Copernicus)
14. Каримов М.М., Исмаилова Ж.А., Собирова Г.Н., Саатов З.З. Распространенность хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудка в Узбекистане // Гепатология и гастроэнтерология. - т. 2, №1. – Беларуссия, 2018 г. - С. 30-34. (14.00.00; (35) CrossRef)
15. Исмаилова Ж.А. Эпидемиологические и генетические аспекты распространенности Helicobacter pylori в Узбекистане // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - № 3. - 2020. - С. 77-81. (14.00.00; №21)
16. Ismailova J.A., Yusupbekov A.A. Modern aspects to the problem of the prevalence of helicobacter pylori associated stomach diseases in Uzbekistan // Journal of Healthcare in Developing Countries (JHCDC). Selangor. –2021. – #1(2). – С. 28–30. (14.00.00; (12) Index Copernicus)

II бўлим (II часть; part II)

17. Собирова Г. Н., Каримов М.М., Исмаилова Ж.А., Исламова Ш.З. Изучение эффективности и безопасности включения лактулозы в комплекс эрадикационной терапии при язвенной болезни // Терапевтический вестник Узбекистана, 2015. - № 3. – С. 89.
18. Саатов З.З., Каримов М.М., Дусанова Н.М, Исмаилова Ж. Качество жизни больных на фоне трехкомпонентной терапии с добавлением висмута трикалия дицитрата // Терапевтический вестник Узбекистана, 2015. - №3. - С. 87.
19. Саатов З.З., Каримов М.М., Дусанова Н.М., Исмаилова Ж.А. Сравнительная оценка «тройной» и последовательной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Терапевтический вестник Узбекистана, 2015. - №3. - С. 81.
20. Каримов М.М., Исмаилова Ж.А., Саатов З.З., Рустамова С.Т., Дусанова Н.М. Клинико-морфологические особенности Helicobacter pylori ассоциированного гастрита // Российский журнал гастроэнтерологии, гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2016 г. - № 5. - С. 20. Россия.
21. Каримов М.М., Саатов З.З., Собирова Г. Н., Исмаилова Ж.А., Исламова Ш.З. Эффект включения лактулозы в комплекс эрадикационной

терапии при язвенной болезни // Материалы научно-практической международной конференции. - Харьков, Украина, 2015 г. С. 56-57.

22. Ismailova J.A., Mallaev M.M., Karimov M.M., Saatov Z.Z., Sobirova G.N. Role of virus aggression in development of stomach malt lymphoma // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. - 2016. - P. 81.

23. Каримов М.М., Аляви А.Л., Исмаилова Ж.А., Собирова Г.Н. Программа для диагностики и выбора тактики лечения Хеликобактер-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний // Удостоверение для ЭВМ: № DGU 03947. - 2016 г.

24. Каримов М.М., Рустамова С.Т., Исмаилова Ж.А., Собирова Г.Н., Дусанова Н.М. Результаты применения неинвазивного дыхательного теста при хеликобактериозе // Терапевтический вестник Узбекистана, №2. - 2019 г. - С. 78.

25. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Исмаилова Ж.А., Далимова Д.А., Рустамова С.Т., Каюмова Н.К. Распространенность патогенных штаммов *Helicobacter pylori* в Узбекистане // Доказательная гастроэнтерология. – Россия, 2019 г. - Т. 8. – Вып. 2. - С. 9.

26. Каримов М.М., Рустамова С.Т., Исмаилова Ж.А., Абдуллаева У.К., Саатов З.З. Диагностическая эффективность C14 дыхательного теста при хеликобактериозе. Международный форум кардиологов и терапевтов // Сборник материалов форума. - Россия, 2019 г. - С. 86.

27. Каримов М.М., Исмаилова Ж.А., Нишанов Д.А. Совершенствование принципов диагностики и лечения хронического гастрита на основе Киотских протоколов // Методические рекомендации. - Ташкент. - 2019 г. - С. 19.

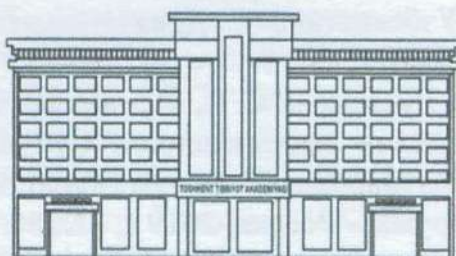
28. Исмаилова Ж.А. Программа для диагностики и тактики лечения больных с *Helicobacter pylori*- ассоциированными заболеваниями желудка // Удостоверение для ЭВМ: № DGU 07964. - 2020 г.

29. Исмаилова Ж.А. Программа для оценки качества реабилитации пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка // Удостоверение для ЭВМ: № DGU 07965. - 2020 г.

30. Исмаилова Ж.А. Программа для оценки клинико-эндоскопических и иммуноморфологических показателей у больных с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка // Удостоверение для ЭВМ: № DGU 008082. – 2020 г.

31. Исмаилова Ж.А., Каримов М.М. Патент на изобретение Способ лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированного заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (FAP № № 01751 от 23.12.2021 г.).

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 19 марта 2022 года
Объем – 3,6 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1451 - 2022. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru