

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

HELİCOBACTER PYLORİ İLƏ ASSOSİASIYA OLUNAN QASTRODUODENAL XƏSTƏLİKLƏRİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ ERADİKASİON MÜALİCƏNİN OPTİMALLAŞDIRILMASI

İxtisas: 3205.01- Daxili xəstəliklər

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **İlhamə Telman qızı Əmiraslanova**

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2022

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin III Daxili xəstəliklər kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: tibb elmləri doktoru, professor
Əlihüseyn Alışan oğlu Hidayətov

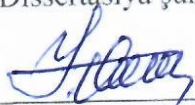
Rəsmi opponəntlər: tibb elmləri doktoru
Valeh Ağasəfa oğlu Mirzəzadə

tibb elmləri doktoru
Eldar Mürsəl oğlu Hətəmzadə

tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Xumar İslam qızı Qurbanova

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.27 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri:



tibb elmləri doktoru, professor
Yaqub Ziyəddin oğlu Qurbanov

Dissertasiya şurasının elmi katibi:



tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Törə Akif qızı Sadıqova

Elmi seminarın sədri:



tibb elmləri doktoru, professor
Tamfira Tamerlan qızı Əliyeva



İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

İşin aktuallığı. Bu gün *Helicobacter pylori*, insanlar arasında geniş yayılmış bakterial infeksiyalarından biridir, epidemioloji məlumatlarına görə, təxminən üç milyard insan bu mikroorqanizmə yoluxmuşdur¹.

H.pylori mədənin selikli qişasını kolonlaşdıraraq onun zədələnməsinə, mədə və onikibarmaq bağırsağ xorası, mədə adeno karsinoması və MALT limfoması (marjinal zonanın ekstranodal B-hüceyrəli selikli qişalarla assosiasiya olunmuş limfoması) kimi ciddi xəstəliklərin inkişafına səbəb olduğu sübuta yetirilmişdir².

H.pylori ilə assosiasiya olunmuş xəstəliklərin öyrənilməsinə yönəlmiş tədqiqatlara dəstək məqsədi ilə 1987-ci ildə *H.pylori*ni öyrənmək üçün Avropa Qrupu - European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHSg) yaradılmışdır. *Helicobacter pylori*yə qarşı terapiyanın son yenilikləri eradikasion terapiyaya dair yeni klinik tədqiqatların aparılması və Kyoto konsensusu, Maastricht V (2015) kimi əsas beynəlxalq sənədlərin ortaya çıxması ilə əlaqədardır^{3,4}.

*H.pylori*nin xroniki gastrit, xora xəstəliyi, MALT limfoma və mədənin adenokarsinomasının inkişafında etiopatogenetik rolu sübuta yetirilməsi səbəbindən bu xəstəliklər *H.pylori*yə qarşı eradikasion terapiyanın (ET) aparılmasına birbaşa göstərişdilər. Eradikasiyanın effektivliyi ən azı 80% olmalıdır, lakin müalicə sxemlərində təklif olunan antibiotiklərin məhdud seçimi, onlara *H.pylori*nin rezistentlik səviyyəsinin davamlı artması, *H.pylori*yə qarşı terapiyasının yan təsirləri, xəstənin müalicəyə tam riayət etməməsi effektivliyi

¹ Mitchell, H, Katelaris, P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection // *Med J Aust.*, -2016. v.204. No 10, - p.376–380.

² Ford, A. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia / A.Ford, Y.Yuan, D.Forman [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* -July 6, 2020. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005583.pub3>.

³ Kuipers E.J, Sugano K., et al., Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / *Gut*, -2015. v. 64. No 9, -p.1353-1367.

⁴ Malfertheiner P., et al., Management of *Helicobacter pylori* infection- the Maastricht V/Florence Consensus Report/ *Gut*, -2017. v. 66, - p.6-30.

azaldır⁵. Müasir klinik praktikada ET-nin effektivliyini artırmaq üçün aşağıdakılar tətbiq olunur: proton pompası inhibitorunun (PPI) yüksək dozalara qaldırılması, daha müasir antibiotiklərdən istifadə etməklə *H.pylori*ya qarşı terapiya sxemlərinin modernləşdirilməsi və onlara probiotiklərin əlavə olunması⁶.

Təəssüf ki, ilk növbədə tətbiq olunan müalicə sxemlərində istifadə olunan bir çox antibiotiklərə qarşı *H.pylori*nin artan rezistentliyinin səbəbindən eradikasion terapiyanın effektivliyinin 80-90-dan 30- 60% və hətta 12.5-18.3%-ə qədər azalması müşahidə olunur⁷.

Kyoto Konsensusunun 19-u bəndinə görə, “*antibiotiklərə qarşı fərdi və ya müəyyən bir populyasiyada həssaslığı nəzərə almaq şərti ilə, eradikasion terapiya ən effektiv yerli sxemə əsaslanmalıdır (Tövsiyə səviyyəsi: Güclü. Sübut səviyyəsi: Yüksək. Uyğunluq səviyyəsi: 100%)*”³.

Son illərdə ədəbiyyatda olan məlumatlar, üçlü terapiyanın effektivliyinin azalmasının əsasən makrolidlərə qarşı *H.pylori*nin rezistentliyin artması ilə əlaqəli olduğunu göstərir⁸. *H.pylori* infeksiyası mövcud makrolidlərə qarşı rezistentliyi ilə xarakterizə olunur, lakin bu qrupun daha müasir nümayəndələri isə eradikasiya sxemlərində əvəz edilən daha üstün müalicə və metodlara malikdir. Bu cür dərmanlara josamisin daxildir, bunlar klaritromisindən fərqli olaraq daha mürəkkəb məkan və kimyəvi quruluşa malikdir, buna görə dərmanın bakteriya hüceyrəsindən sürətli xaric olunması gecikir və bunun nəticəsində bakteriya hüceyrəsinin ribasomu ilə əlaqə qurmaq

⁵ Yamaoka, Y., Tshibangu-Kabamba, E. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, - 2021, v.18, - p. 613–629.

⁶ Маев И.В. и др., Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H.pylori* в современной клинической практики / Тер.архив, -Москва: -2017. №2, -с. 84-90.

⁷ Thung I., et al., Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance // Aliment Pharmacol. Ther., -2016. v.43, - p. 514-533.

⁸ Megraud, F. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community / F. Megraud, R. Bruyndonckx, S. Coenen [et al.] // Gut. BMJ - April 9, 2021, v.70, s.10. URL: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324032>.

mümkündür⁹. Beləliklə, makrolid qrupunun digər nümayəndələrinə xarakterik olan efflux nasoslarının ekspressiyası ilə əlaqəli olan rezistentlik josamisini tətbiq zamanı əmələ gəlmir⁹.

Antibiotik terapiyası aparıldıqda xəstələrdə əmələ gələn yan təsirlər pasiyentin müalicədən imtina etməsinə səbəb olur və nəticədə eradikasion terapiyanın effektivliyi yenidən azalır. Bağırsağ mühitində antibiotiklərin qəbulu ilə əlaqəli dəyişikliklərin qarşısını almağın və xəstələrin *Helicobacter pylori*-yə qarşı terapiyasına tam riayət etməsinə perspektivli yollarından biri, probiotiklərin eradikasiya sxemlərinə əlavə olunmasıdır, bu da Maastrixt Konsensus V (2015) EHMSG tövsiyələri ilə təsdiqlənir⁴. Bu gün bir neçə metaanaliz *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* tərkibli probiyotiklərin standart ET sxemlərinə əlavə edilməsi 8.1-14.1% artmasını və həmçinin ET ilə əlaqəli yan təsirlərin, xüsusilə diareyanın və dad dəyərsizləşməsi sayının azaldığını göstərir¹⁰.

H.pylori-yə qarşı müalicə sxemlərində əsas dərman kimi son nəsil PPI-lərin seçilməsi eradikasion terapiyasının effektivliyini artırmaq üçün seçimlərdən biridir. PPI-lərin effektivliyi onların metabolizm sürətindən asılıdır, hansı ki sitoxrom P450-CYP2C19 sisteminin izoformunu kodlaşdıran genin polimorfizminə bağlıdır və CYP2C19 mutasiya növündən asılı olaraq populyasiya aşağıdakı fenotipik qruplara bölünür: "sürətli", "daha sürətli", "aralıq", "yavaş" metabolizatorlar⁶. Qeyri-enzimatik yolla metabolizə olunan rabeprazol, daha sabit farmakokinetika profilinə malikdir və bu, onun CYP2C19 polimorfizmindən minimal asılılığına səbəb olur⁶. Maastrixt V (2015) müddəalarından birinə görə, Avropa və Şimali Amerikada rabeprazolun istifadəsinə üstünlük verilməsi "sürətli" metabolizatorlar fenotipinin yüksək yayılması ilə əlaqədardır⁴. Bundan əlavə, rabeprazol qısa bir zamanda çox saylı parietal hüceyrələrdə toplanaraq proton pompa-

⁹ Моисеев С. В., Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения // Клин. фармакол. и тер., - Москва: - 2005, № 4, - с.66-70.

¹⁰ Zhou X. Lv.Z., Wang B., Et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis // Exp Ther Med, 2015. v. 9, - p.707-716.

sını bağlayır və bununla hidroxlor turşusunun istehsalını sürətlə azaldaraq ilk gündən tətbiq olunan antibiotiklərin aktivliyinin artmasına səbəb olur⁶. Həmçinin qeyd etmək lazımdır ki, eradikasiya sxemlərində rabeprazolun istifadəsinin əhəmiyyəti, selikli qişasının antibakterial müdafiə mexanizmlərini stimullaşdırmaqla əldə edilən özünəməxsus H.pyloriya qarşı aktivliyinə sahib olması ilə izah olunur⁶.

H.pylori infeksiyasının müalicəsində istifadə olunan yeni dərmanlar olmadıqda, təklif olunan standart eradikasion terapiyanın optimallaşdırılması bu gün vacib klinik vəzifə hesab olunur⁶. Bu gün iddia edilə bilər ki, tərkibində vismut trikalium disitrat (VTD) olan dərmanların H.pyloriyə qarşı terapiyanın tərkibinə daxil edilməsi də H.pylori infeksiyasının müalicəsini optimallaşdırmağın ən uğurlu yollarından biridir¹¹. VTD-nin istifadəsi yalnız klassik dördlü sxemlərində təsirli deyil, həm də standart üçlü sxeminə dördüncü komponent kimi daxil olması bu sxemin effektivliyini artırır¹². Beləliklə, VTD-nin istifadəsi H.pylorinin klaritromisinə qarşı müqavimətini aradan qaldırmağa kömək etdiyini və bununla da Helicobacter pylori müalicəsinin effektivliyini artırdığını söyləmək olar. Həm də nəzərə almaq lazımdır ki, müalicə optimallaşdırmasının mahiyyəti yalnız tətbiq olunan sxemlərin effektivliyini artırmaq deyil, həm də onların istifadəsi təhlükəsiz olmalıdır⁴. 4763 xəstənin iştirak etdiyi 35 təsadüfi idarə olunan tədqiqatların bir metaanalizi, vismut tripotassium ditsitratın təhlükəsizliyini və xəstələrə bu cür müalicənin rahat keçməsinə göstərdi¹¹.

Yuxarıda sadalanan bütün faktlar Azərbaycanda tədqiqatların aparılmasının təcili ehtiyacından xəbər verir. Bu cür tədqiqatlar Maastrixt tövsiyələrində təklif olunan standart sxemlərində istifadə olunan əsas antibakterial dərmanlara qarşı yerli rezistentlik səviyyəsini aydınlaşdıracaq və onların nəticələrindən asılı olaraq optimallaşmış effektiv eradikasion sxemlər təklif olunacaq. H.pyloriya qarşı terapiya

¹¹ Dore M.P., Graham D.Y. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy // Gut, 2016. v. 65. No5, -p. 870-878.

¹² McNicholl A. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates Helicobacter pylori infection in more than 90% of patients / D.Bordin, A.Lucendo, M.Fernandez [et al.] // ClinGastroenterolHepatol., -2020, v.18. No 1, -p. 89-98.

effektivliyi düzgün proqnozun verilməsi və müasir tibbin aktual problemlərindən biri olan xəstələrin həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırmasına və ömrün uzanmasına kömək edəcəkdir.

Tədqiqatın obyektı və predmeti: ATU-nun Tədris Terapevtik Klinikası, H.pylori infeksiyası ilə assosiasiya olunmuş mədə və onikibarmaq bağırsağ xorası olan xəstələr.

Məqsəd: standart üç komponentli sxemi modifikasiya edərək H.pyloriya qarşı terapiyanın effektivliyini optimallaşdırmaq və artırmaq.

Tədqiqat vəzifələri:

1. H.pylorinin şamlarının bakterioloji müayinəsi və Beynəlxalq tövsiyələrdə təklif olunan antibakterial dərmanlara həssaslığın müəyyənəşdirilməsi.

2. Klassik üçlü terapiya və modifikasiya olunmuş müalicə sxemlərinin effektivliyinin müqayisəli qiymətləndirilməsi.

3. H.pylori infeksiyası ilə assosiasiya olunmuş gastroduodenal xəstəliklərin klinik, endoskopik və morfoloji komponentlərinin təhlili və sınınmış H.pylori qarşı müalicə sxemlərinin dinamikasına təsiri.

4. Tədqiq olunan müalicə sxemlərindən istifadə edən xəstələrdə həyat göstəricilərinin keyfiyyətinin dinamikasının qiymətləndirilməsi.

İş metodları: Klinik diaqnostik, terapevtik, sosioloji (anket), statistik.

Müdafiəyə təqdim olunmuş dissertasiyanın əsas müddəaları:

- Xəstəliyin klinik və endoskopik mənzərəsinin yaxşılaşdırılması, modifikasiya olunmuş eradikasion sxemlərlə müqayisədə klassik üçlü terapiyanın tətbiqi ilə əhəmiyyətli dərəcədə azdır.

- Tədqiq edilmiş sxemlərə probiyotikin əlavə olunması onların istifadə zamanı yan təsirlərin azalmasına və eradikasiyanın göstəricilərinin yaxşılaşmasına səbəb olur.

- Standart üçlü terapiyasına bir sxemdə vismut tripotasium ditsitratının daxil edilməsi və digərində klaritromisinin josamisinlə dəyişdirilməsi müəyyən üstünlüklərə malikdir, hansılar ki klinik, laborator, endoskopik və morfoloji nəticələrin öyrənilməsində müsbət dinamikası ilə təsdiqlənir.

- H.pylori ilə assosiyasiya olunmuş mədə və onikibarmaq bağırsağ xorasının əsas simptomlarının tezliklə aradan götürülməsi xəstələrin həyat keyfiyyətinin artmasına səbəb olur.

İşin elmi yeniliyi:

-Tətbiq edilmiş modifikasiya olunmuş sxemlərin effektivliyinin öyrənilməsinə əsaslanaraq, H.pylori suşlarının antibakterial dərmanlara regional müqaviməti nəzərə alınmaqla eradikasion terapiyasının ən optimal sxemi seçilmişdir.

-H.pylori infeksiyası ilə assosiyasiya olunmuş mədə və onikibarmaq bağırsağ xorasının modifikasiya olunmuş sxemləri ilə müalicədən əvvəl və sonra morfoloji mənzərənin müqayisəli təhlili.

-Modifikasiya olunmuş H.pyloriya qarşı müalicə sxemlərinin istifadəsinin üstünlükləri hərtərəfli öyrənilmişdir: standart üç komponentli sxemə probiotikin (lactobacillus rhamnosus GG-6 milyard, saccharomyces boulardii-2,5 milyard, bifidobakterium lactis Bb-12) və vismut tripotassium disitratın əlavə və klaritromisinin josamisin ilə əvəz edilməsi ilə.

- SF-36 anketinə əsasən sorğu metodu ilə, eradikasiya terapiyasının tətbiqi nəticəsində H.pylori infeksiyası ilə assosiyasiya olunmuş mədə və onikibarmaq bağırsağın xorası olan müayinə olunan xəstələrdə həyat səviyyəsi qiymətləndirildi.

İşin nəzəri və praktiki əhəmiyyəti:

Bu tədqiqatın nəzəri əhəmiyyəti ondan ibarətdir ki, təklif olunan antibakterial preparatlara qarşı H.pylorinin müqavimətinin artması şəraitində tədqiqat zamanı əldə edilmiş məlumatlar əsasında müqayisəli təhlil yolu ilə eradikasiya müalicəsinin modifikasiya olunmuş sxemləri işlənilib təklif olunmuşdur. Klaritromisinin birində josamisin ilə əvəz edilməsi və vismut trikalium disitratın digərinə isə praktik baxımdan daxil edilməsi ilə təklif olunan modifikasiya olunmuş H.pyloriya qarşı müalicə sxemlərinin tətbiqi daha yüksək səviyyədə eradikasiyaya, klinik, endoskopik və morfoloji mənzərənin əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşmasına səbəb olur. Probiotikin bu sxemlərdə istifadəsi antibiotiklərin yan təsirini praktik olaraq minimuma endirir, aparılan müalicə xəstənin dözümlülüyünü yaxşılaşdırır, xəstələrin müalicəyə qarşı həssaslığını artır və bununla aprobeasiya olunan sxemlərin effektivliyini qaldırır.

Müəllifin şəxsi töhfəsi. Müəlliftərifindən ədəbiyyatın analitik xülasəsi (100%); ilkin materialın toplanması və işlənməsi (payı 90% qədər), tədqiqatın məqsəd və vəzifələri, tədqiqatın mərhələləri və proqramı müəyyən edilmişdir (98%). Tədqiqatın nəticələrinin statistik işlənməsi (95%) aparılmış, tədqiqatın nəticələrinin təhlili (100%), nəticələrin və praktiki tövsiyələrin hazırlanması (85%) göstərmişdir. Nəşrlərin hazırlanmasında müəllifin iştirakı 80% qədər.

İşin aprobeiasiyası və tədqiqat nəticələrinin tətbiq edilməsi:

Dissertasiyanın ilkin müzakirəsi Azərbaycan Tibb Universitetinin I, II, III Daxili xəstəliklər kafedralarının birgə iclasında 29.11.2018 il tarixdə keçirildi. İş Azərbaycan Tibb Universitetində ED.2.27 Dissertasiya Şurasının Aprobeiasiya Komissiyasının elmi seminarında 14.06.2021 il tarixdə aprobeiasiyadan keçirildi. Tədqiqatların nəticələri Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik Klinikasının gastroenterologiya şöbəsinin klinik təcrübəsinə tətbiq edilmişdir. Tədqiqat nəticəsində əldə olunan məlumatlar ATU-nun III Daxili Xəstəliklər kafedrasının mühazirələr və praktik məşğələlərin materiallarına daxil edilmişdir.

Tədqiqatın aparıldığı yer: Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik Klinikası, Milli Onkoloji Mərkəzinin histomorfoloji laboratoriyası.

Dissertasiyanın strukturu və həcmi. Dissertasiya kompüter mətninin 168 səhifəsində təqdim olunur: giriş – 9 səh. (16579), I fəsil (ədəbiyyat icmalı - 26 səh. (51384), II fəsil (materiallar və tədqiqat metodları) - 30 səh. (50175), III fəsil (tədqiqat nəticələri) - 20 səh. (28416), IV fəsil (tədqiqata daxil olan xəstələrdə *Helicobacter pylori*-ya qarşı aparılan terapiyanın sxemlərinin effektivliyinin müqayisəli qiymətləndirilməsi) - 33 səh. (46638), yekun fəsili - 21 səh. (40884), nəticələr - 1 səh. (1415), praktik tövsiyələr - 1 səhifə (840), istifadə olunanların siyahısını əks etdirən 158 əsər ədəbiyyat - 17 səh., 6 cədvəl və 22 şəkil. Şəkillər, cədvəllər və ədəbiyyat siyahısı istisna edilməklə dissertasiyanın həcmi - 235491 işarədir.

Nəşrlər: Dissertasiyanın mövzusunə dair 12 əsər (7 məqalə və 5 tezis), onlardan 2 məqalə və 2 tezis xaricdə çap olunub.

TƏDQIQATIN MATERIALLARI VƏ METODLARI

İş Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik Klinikası əsasında 2014-cü ilin yanvarından 2017-ci ilə qədər aparılıb. Məqsədlərə çatmaq üçün, tədqiqata işləmə meyarlarına uyğun olaraq seçilmiş *H.pylori* infeksiyası ilə assosiyasiya olunmuş fəsadlaşmamış mədə və onikibarmaq bağırsağ xorası olan 18 yaşdan 65 yaşa qədər kişi və qadın 300 xəstə daxil edilmişdir. Tədqiqata daxil etmə kriteriyaları: əvvəllər heç bir ET almayan xəstələr; proton pompası inhibitorları və vismut preparatlarının tədqiqindən əvvəl xəstələr tərəfindən qəbul edilməməsi; mədə bioptatların götürülməsindən əvvəl son dörd həftə ərzində heç bir antibakterial dərman qəbul etməyən xəstələr. Tətbiq olunan *H.pylori* qarşı müalicə sxemlərinin effektivliyini müqayisə etmək üçün eyni şikayətlərlə təsadüfi seçim vasitəsilə xəstələr beş qrupa bölünüblər. Hər biri 60 xəstədən ibarət olmaq şərti ilə. Hər qrup üçün müvafiq müalicə sxemləri istifadə edildi. Birinci qrup standart klassik üç komponentli terapiya alan xəstələrdən ibarətdir - rabeprazol 20 mq gündə 2 dəfə+klaritromisin 500 mq gündə 2 dəfə+amoksisillin 1000 mq gündə 2 dəfə. İkinci qrup xəstələrdə standart üç komponentli terapiyada klaritromisin josamisinilə əvəz edilmişdir - rabeprazol 20 mq gündə 2 dəfə+josamisin 500 mq gündə 2 dəfə+amoksisillin 1000 mq gündə 2 dəfə. Digər üç qrupa probiotik (*Lactobacillus rhamnosus* GG-6milyard, *Saccharomyces boulardii*-2,5 milyard, *Bifidobacterium lactis* Bb-12) gündə bir dəfə 1 kapsuldan əlavə edildi. Beləliklə, üçüncü qrupun xəstələri rabeprazol 20 mq gündə 2 dəfə + klaritromisin 500 mq gündə 2 dəfə + amoksisilin 1000 mq gündə 2 dəfə+ probiotik 1 kapsul gündə bir dəfə qəbul etdi və dördüncü qrupun sxemində probiotik əlavə ilə birlikdə, klaritromisin ikinci qrupdakı kimi eyni dozada josamisin ilə əvəz edilmişdir. Beşinci qrupun xəstələrində, gündə dörd dəfə VTD 120 mq 1 tabletdən, probiyotiklə yanaşı olaraq standart üç komponentli terapiyaya əlavə edildi. Antibiotik terapiyasının on dörd günlük kursunu bitirdikdən sonra xəstələr qalan iki həftə ərzində rabeprazol qəbul etməyə davam etdilər və beşinci qrup xəstələri rabeprazol ilə birlikdə VTD də qəbul etdilər.

Tədqiqata daxil olan bütün xəstələr klinik, instrumental və laborator müayinə metodlarından ibarət geniş müayinədən keçdilər.

H.pylorinin ilkin aşkarlanması aşağıdakı diaqnostik metodlarla aparılmışdır: qastrokopiya zamanı əldə edilən gastrobiopstatın sürətli ureas CLO testi, “Rio Check, Inc 837 Cowan Rd Burlingame, CA 94010” test sistemindən istifadə edərək “StatFax 303 Plus” yarıavtomatik analizatorun vasitəsilə H.pylorinin seroloji təyini, həmçinin on üçüncü karbon izotopu (^{13}C) ilə işarələnmiş ureaz tənəffüs testi (Headway HUBT-20 aparatı). Müalicə bitdikdən dörd həftə sonra ET effektivliyinin kontrolu ureaz tənəffüs testi və nəcisdə H.pylorinin antigenin təyini ilə həyata keçirilib

Tədqiqatda, istifadə edilən antibiotiklərə H.pylori infeksiyasının həssaslığını təyin etmək üçün bakterioloji üsuldən istifadə etdik, çünki antibakterial dərmanlar Maastrixt Tövsiyələrində təklif olunan eradikasion sxemlərinin effektivliyini müəyyən edən amildir. Fibrogastroduodenoskopiya zamanı bakterioloji tədqiqat üçün mədənin bucağı, antrum və fundusdan böyük və kiçik əyrilikdən biopsiya nümunələri götürülmüşdür. H.pylorini təcrid etmək üçün iki üsuldən istifadə edilmişdir: klassik becərmə və mikrokapillar üsulu. H. Pylorinin həssaslığı araşdırması, ABŞ-ın Klinik və Laboratoriya Standartları İnstitutunun (CLSI) tövsiyələrinə uyğun olaraq 5% at qanı ilə zənginləşdirilmiş kation balanslı Müller-Hinton agarda (BBL, ABŞ) disk diffuziya metodu (Kirby Bauer) vasitəsilə aparılmışdır.

Instrumental müayinə metodlarından qarın boşluğunun ultrasəs müayinəsi və fibrogastroduodenoskopiya (FGDS) istifadə edilmişdir. Müalicədən əvvəl, FGDS zamanı iltihablı prosesin olması (hiperemiya, ödem), mədə və onikibarmaq bağırsağın selikli qişasının eroziv-xorali qüsurları, habelə bu qüsurların lokalizasiyası, ölçüsü, forması və xarakteri müəyyən edilmişdir. Eradikasiyadan səkkiz həftə sonra endoskopik şəklin dinamikasını qiymətləndirmək üçün nəzarət FGDS edildi.

4.Nəli (rabep + jos + amo + probiotik) və 5 Nəli (rabep + kla + amo + VTD + probiotik) sxemlər tətbiq edilərkən gastroduodenal zonasının selikli qişasının vəziyyətini 3Nəli sxemə (rabep + kla + amo + probiotik) nisbətən müqayisəli qiymətləndirmə aparmaq məqsədi ilə üçüncü, dördüncü və beşinci qruplarda (hər qrupdan 40 xəstə) müalicədən əvvəl və sonra morfoloji mənzərə öyrənilmişdir. Bunun üçün

selikli qişanın 5 nöqtəsindən (antrum, fundusun böyük və kiçik əyri-
liyində, mədənin bucaqından) yönəldilmiş biopsiya ilə FGDS aparıl-
mışdır. Xəstələrdən götürülmüş bütün qastrobiopstatların morfoloji
qiymətləndirilməsi (aktivlik, iltihab, atrofiya, bağırsaq metaplaziyası)
modifikasiya olunmuş Sidney sisteminə (1996) görə vizual-analoq
miqyasına uyğun olaraq Milli Onkoloji Mərkəzinin histomorfoloji
laboratoriyasında aparılmışdır.

Müxtəlif xəstəlikləri olan insanlarda həyat keyfiyyətinin qiymət-
ləndirilməsi bu gün çox aktualdır. Tədqiqata daxil olan xəstələrin
həyat keyfiyyəti SF-36 (MOS-SF – Item Short Health Survey)
beynəlxalq anketinin vasitəsilə müalicədən əvvəl və sonra qiymətlən-
dirildi. Həyat keyfiyyətinin təhlili müalicə sxemlərinin seçilməsi və
onların effektivliyinin müqayisə edilməsi üçün əlavə bir meyar kimi
istifadə edilə bilər. Bu anketləşmə əsasında pasiyentin xəstəliyə dö-
zümlülüyünü müəyyənləşdirmək, müalicə zamanı ortaya çıxan bəzi
problemləri həll etmək mümkündür. Anketdə səkkiz ölçüdə qruplaş-
dırılmış otuz altı sual vasitəsilə fiziki fəaliyyət, rol oyunları, bədən
ağrısı, ümumi sağlamlıq, canlılıq, sosial fəaliyyət, emosional və zehni
sağlamlıq kimi insan həyatının müxtəlif sahələrinin keyfiyyəti
qiymətləndirildi. Məlumatlar Windows üçün xüsusi kompüter proqram-
ından istifadə edərək işləndi.

Tədqiqatın nəticələri variasiya statistikasına metodları ilə təhlil
edilmişdir. Beləliklə, keyfiyyət xüsusiyyətləri, mütləq sayları ilə fərqlənən qruplar üçün onların faiz nisbətləri və orta səhvləri müəyyən edilmişdir. Tədqiqat olunan qrupları müəyyən risk faktorunun aşkar edilmə tezliyinə görə müqayisə etmək üçün şans nisbəti (OR) göstəricisi və onun 95% etimad intervalı (95% CI) hesablandı və qruplar arasındakı fərqi statistik qiymətləndirilməsi Fişerin dəqiq testi ilə aparıldı. Qruplar üzrə alınmış kəmiyyətləri xarakterizə etmək üçün onların arifmetik orta dəyərləri (M) və onun standart xətası (m) müəyyən edilmişdir. Müşahidə qruplarında kəmiyyət məlumatlarını müqayisə etmək üçün göstəricilərdəki fərqləri qiymətləndirmək üçün parametrik metod - Stüdent t-testi istifadə edilmişdir. Qruplar arasındakı statistik fərq $p < 0.05$ dərjəsində əhəmiyyətli hesab edildi. Statistik işləmələr Microsoft Office Excel və fərdi kompüterdəki MedCalc tətbiq proqram paketindən istifadə etməklə həyata keçirilmişdir.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ MÜBAHİSƏLƏR

Əsasən şikayətlər ağrı, dispeptik simptomlar və ümumi zəiflikdən ibarət idi. Beləliklə, subyektiv simptomları təhlil edərkən, beş qrupun hamısında ağrının əsas şikayət olduğu ortaya çıxdı. Qastroduodenal xəstəlikləri olan beş qrupun hər birinin xəstələrində ağrı sindromunun təbiətini müqayisə edərək deyə bilərik ki, müayinə olunan xəstələrin qrupları arasında ciddi fərq yox idi ($p > 0,05$).

Dispeptik simptomlardan xəstələr - qıvcırma, gəyirmələr, ürək bulanması, qusma, epixastral nahiyədə dolğunluq hissi, meteorizm qeyd edirdilər.

Obyektiv müayinədə qarının palpasiya və perkussiyası zamanı epixastral nahiyədə ağrı, zədələnmiş orqanların proyeksiyasında məhdudlaşmış əzələ gərginliyi nəzərə çarpırdı. Tədqiqatımızda, *H.pylori* ilə assosiyasiya olunmuş gastroduodenal patologiyası olan xəstələrin obyektiv müayinənin nəticələrini təhlil edərək deyə bilərik ki, müəyyən edilmiş əlamətlər bu xəstəliklərin klassik klinikasına xas idi və müqayisə qrupları arasında ciddi bir fərq olmadı.

Qastroduodenal xəstəliyinin kəskinləşməsi zamanı endoskopik müayinədə selikli qişada ödem və hiperemiya, atrofiya, iltihablı infiltrasiyanı müşayiət edən eroziv və hematinli-fibrinli xora qüsurları müşahidə olunmuşdur. 155 (xəstələrin ümumi sayının 51,7%-i) xəstədə əsasən antrumda lokalizasiya olunan mədə xorası aşkar edilmişdir. Duodenal xora 145 (xəstələrin ümumi sayının 48,3% -i) xəstədə qeydə alınıb, xora qüsuru isə çox vaxt onikibarmaq bağırsağın ön divarında yerləşirdi. Müalicədən əvvəl endoskopik müayinənin nəticələri cədvəl 1-də təqdim olunur.

Cədvəl 1

H.pylori ilə assosiyasiya olunmuş mədə və onikibarmaq bağırsağın xorası olan xəstələrdə endoskopik şəkil.

Göstərici	Sxem №1, n=60		Sxem №2, n=60		Sxem №3, n=60		Sxem №4, n=60		Sxem №5, n=60	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Hiperemiya və ödem	32	53,3	35	58,3	34	56,7	38	63,3	36	60,0
Eroziv- xoralı qüsurlar	53	88,3	49	81,7	45	75,0	48	80,0	44	73,3

Ümumiyyətlə, eroziv-xoralı qüsurların lokalizasiyasını, forma və ölçüsünü təhlil edərkən qruplar arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərqlər alınmadı ($p > 0.05$).

Müalicədən əvvəl morfoloji cəhətdən qastroduodenal zonada iltihabın və aktivliyin olması ilə müqayisə qrupları arasında ciddi fərqlər müşahidə edilmədi. Hər biri 40 nəfərdən ibarət olan üçüncü, dördüncü və beşinci qrup xəstələrin hamısında iltihab mədənin həm fundusunda, həm də antrumunda qeydə alınıb. Üçüncü 30 (75.0%), dördüncü 26 (65.0%) və beşinci qrupun 28 (70.0%) xəstələrində qastritin aktivliyi fundus ilə müqayisədə daha çox antrumda aşkar edilmişdir. Belə ki, mədənin əsas hissəsində üçüncü qrupda 10-da (25.0%), dördüncü qrup xəstələrin 14-də (35.0%) və beşinci qrup xəstələrin 12-də (30.0%), qastritin aktivliyi qeyd edildi. Hər üç müqayisə qrupunda iltihabın aktivliyi əsasən güclü və mülayim idi. Atrofik proses əsasən mədənin antrum hissəsində - üçüncü qrupda 32 (26,7%), dördüncü qrupda 30 (25,0%), beşinci qrupda isə 33 (27,5%) xəstədə qeydə alınıb. Fundusda atrofiya üçüncü qrupun 8 (6,7%), dördüncü 5 (4,2%) və beşinci qrupun 7 (5,8%) xəstələrində müşahidə edilmişdir. Atrofik prosesi olan xəstələrin müəyyən bir hissəsində bağırsağın metaplaziya da qeyd edildi. Yoğun və nazik bağırsağı tipli metaplaziyasında əhəmiyyətli statistik fərqlər müşahidə olunmadı ($p > 0.05$). Beləliklə, antrumda bağırsağın metaplaziyası üçüncü qrupda 32 nəfərdən 10-unda (31.3%), dördüncüdə 30 nəfərdən 7-sində (23,3%), beşincisində 33 xəstədən 9-unda (27,3%) müşahidə edilmişdir. Fundusda bağırsağın metaplaziyası üçüncü qrupun 8 xəstəsindən 3-də (37,5%), dördüncü qrupun 5 xəstəsindən 2-də (40,0%) və beşinci qrupun 7 nəfərindən 5-də (3,42,9%) müşahidə edilmişdir.

Ultrasəs zamanı bütün qruplarda pankreas parenximasında difuz dəyişiklik əlamətləri tez-tez müşahidə olunurdu. Pankreasın ölçüsü normal hədlərdə idi. Qaraciyərin bu instrumental tədqiqi ilə xəstələrin 35%-i qeyrialkoqol steatohepatozun əlamətlərini göstərdi.

Bakterioloji üsulla təcrid olunmuş *H. pylori* ştamlarının ilkin antibiotik rezistentliyini öyrənmək üçün 18 yaşdan 65 yaşa qədər 103 xəstənin qastrobiopsiyalarından istifadə edilmişdir. Bakterioloji üsulla 52 (50,5%) xəstədə mikroorqanizm müəyyən edilmişdir. Klassik becərmə metodunun uğursuz olması səbəbindən mikroskopik üsulu ilə 41

təcrid olunmuş ştamlarda H.pylorinin antibakterial preparatlara qarşı həssaslığı müəyyən edilmişdir.

Təhlil olunan H.pylori izolyatları arasında ştamların 23-çü (56.1%) metronidazola, 6-sı (14.6%) klaritromisinə, 1-i (2.4%) tetrasiklinə, 10-u (24.4%) isə levofloksasinə qarşı rezistentdilər. Bundan əlavə, amoksisillinə davamlı 1 (2.4%) suşi təyin olundu. Antibakterial preparatlara iki və ya daha çoxuna qarşı rezistentlik aşkar edildikdə, H.pylori ştamı multirezistent kimi təsnif edildi. Tədqiqat zamanı 5 (12,2%) mikroorqanizm ştamipolirezistent idi. Klaritromisinə və metronidazola ikiqat rezistentlik 1-də (2.4%), metronidazola və levofloksasinə isə 4 (9.8%) mikroorqanizmdə aşkar edilmişdir.

Qastroduodenal patologiyalar xəstələrin həyatının bütün sahələrinə mənfi təsir göstərir: emosional, fiziki və psixoloji. SF-36 anketini istifadə edərək sorğu hər qrupdan 20 nəfərdə müalicədən əvvəl və sonra aparıldı. Sorğu zamanı xəstələrin həyat keyfiyyətinin bütün göstəricilərinin enməsi müşahidə edildi. Ancaq müalicədən əvvəl aparılan sorğu abdominal ağrını nəzərə alaraq xəstənin sağlamlığının daha çox psixoloji cəhətdən təsirləndiyi aşkar etmişdir. Müalicədən əvvəl aparılan araşdırmanın nəticələri cədvəl 2-də göstərilmişdir.

Cədvəl 2

Müalicədən əvvəl SF-36 sorğu anketə əsasən həyat keyfiyyətinin göstəriciləri

Qrup-lar	Sağlamlığın fiziki komponenti, PH				Sağlamlığın psixoloji komponenti, MH			
	Fiziki funksiyası PF	Rol funksiyası RP	Ağrı intensivliyi BP	Üm. sağlamlıq GH	Həyat fəaliyyəti VT	Sosial funksiyası SF	Rol funksiyası RE	Psixiki sağlamlıq MH
Qrup 1	59,5± 5,04	43,8± 10,08	39,6± 5,16	44,3± 3,31	39,0± 3,47	41,3± 5,67	46,7± 8,85	45,2± 3,15
Qrup 2	56,7± 5,21	47,0± 5,46	43,2± 5,32	42,2± 1,23	37,1± 3,23	36,3± 5,34	49,9± 7,35	39,4± 7,34
Qrup 3	52,3± 5,25	52,5± 11,17	35,3± 4,95	46,8± 2,52	38,0± 3,90	38,1± 6,12	53,3± 10,65	43,2± 3,57
Qrup 4	52,8± 5,87	42,8± 10,37	39,2± 4,26	37,2± 2,38	31,3± 2,69	42,7± 4,59	63,5± 14,85	33,8± 3,12
Qrup 5	54,3± 5,85	28,8± 8,94	38,5± 4,84	34,5± 3,34	34,0± 2,89	43,1± 4,30	26,7± 8,24	35,6± 2,49

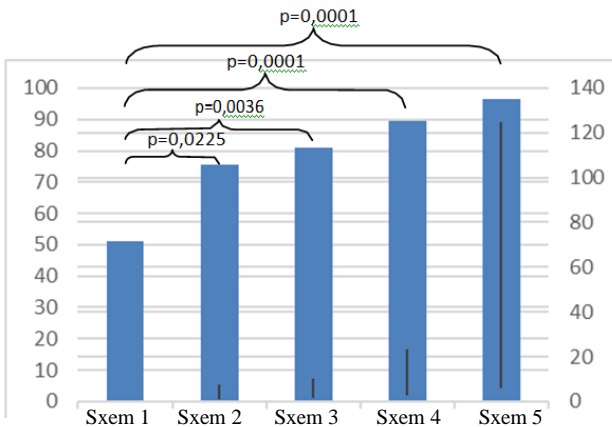
Sonra müvafiq qruplarda sınaqdan keçmiş sxemlərin tətbiqi nəticəsində klinik şəkilin və laborator-instrumental tədqiqatların dinamikasının müqayisəli təhlili aparıldı. Müalicənin effektivliyini qiymətləndirərkən aşağıdakı göstəricilər nəzərə alındı: ağrı və dispeptik sindromların dinamikası; ureaz tənəffüs testinə və nəcisdə *H.pylori* antigeninin təyin edilməsinə görə eradikasiyanın effektivliyi; endoskopik və morfoloji nümunələrin dinamikası; SF-36 anketinə əsasən həyat keyfiyyətinin qiymətləndirilməsi.

Müalicə sxemlərinə görə istifadə olunan dərmanların kombinasiyasından asılı olaraq PP-xəstələrin (per-protocol, tədqiqat protokoluna uyğun olaraq tam müalicə keçmiş) sayı dəyişdi, yəni eradikasiya zamanı 1Nəli sxemlə (rabeprazol + klaritromisin + amoksisillin) $n = 39$ (65.0%), 2Nəli sxemlə (rabeprazol + josamycin + amoksisillin) $n = 45$ (75.0%), 3Nəli sxemlə (rabeprazol + klaritromisin + amoksisillin + probiotik) $n = 52$ (86,7%), 4Nəli (rabeprazol + josamycin + amoksisillin + probiotik) və 5Nəli (rabeprazol + klaritromisin + amoksisillin + VTD + probiotik) sxemlərlən= 57 (95.0%) və $n=58$ (96.7%).

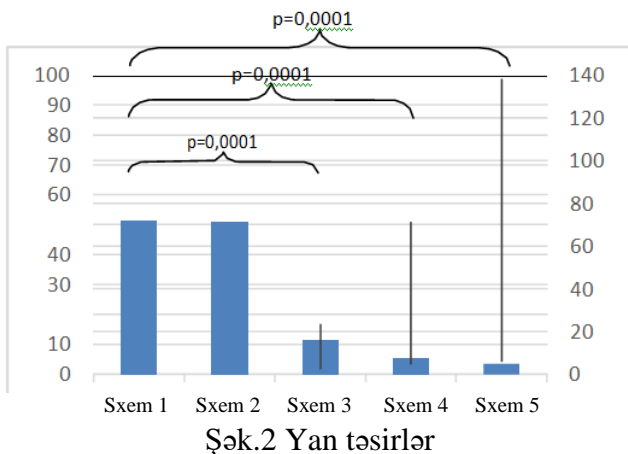
Laborator göstəricilərinə görə ET effektivliyinin kontrolu ureaz tənəffüs testi və ya nəcisdə *H.pylori* antigeninin təyini ilə eradikasiya kursunun bitməsindən 4 həftə sonra həyata keçirildi. ET-nin effektivliyi ən azı 80% olması lazım olduğunu nəzərə alsaq, klassik üç komponentli eradikasiya terapiyasında klaritromisinin josamisin ilə əvəzlənməsi həyata keçirildi. Bu, 1Nəli sxemə (51,3%, birinci qrup 39 PP xəstəsindən 20) nisbətən 2Nəli sxemin 75,6% -ə (45 PP xəstəsindən 34) qədər artmışdır ki, bu da OR 2,94 ilə (95% CI 1.164-7.409; $p1 = 0.0225$) klassik üçlü terapiyadan daha effektiv idi. Ancaq buna baxmayaraq, 80% effektivlik sərhədini aşmaq mümkün olmadı. Bununla əlaqədar qalan üç sxemə probiotik (*Lactobacillus rhamnosus* GG-6 milyard, *Saccharomyces boulardii*-2,5 milyard, *Bifidobacterium lactis* Bb-12) əlavə edildi və nəticədə istifadə olunan antibiotiklərdən yaranan yan təsirlərin şiddətinin azalmasına səbəb oldu. PP-xəstələrin sayının artması eradikasiya göstəricilərini əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırdı. Beləliklə, 3Nəli sxemə görə dərmanların kombinasiyasını alan üçüncü qrup xəstələrdə, 1 nömrəli sxemə nisbətən müalicənin effektivliyi, müvafiq olaraq, 52 PP-pasiyentdən 42-də 80.8% (OR 3,99; 95% CI 1.570 - 10.140; $p1 = 0.0036$) olmuşdur. Klaritromisin

əvəzinə josamisin ilə 4Nöli sxemi alan dördüncü qrupdakı eradikasion terapiyanın effektivliyi üçüncü və birinci sxemlərə nisbətən daha yüksək idi və 89,5% (OR 8.07; 95% CI 2.816-23.156; p1 = 0.0001 və OR 2.02; 95% CI 0.679-6.028; p3 = 0.2055) 57 PP xəstədən 51-də təşkil etdi. Klassik üçlü terapiyanı VTD ilə istifadə edərkən beşinci qrupdakı eradikasiyanın effektivliyinin səviyyəsi 96,6%-ə yüksəldi (OR 26.60; 95% CI 5.680-124.565; p1 = 0.0001 və OR 6,67; 95% CI 1.387-32.046; p3 = 0.0179) 58 PP xəstəsindən 56-da.

İstifadə olunan eradikasion terapiya sxemlərindən yan təsirləri təhlil edərkən, probiotik olmadığı 1 və 2-ci sxemləri tətbiq edərkən, yan təsirlərin (ürəkbulanma, köpmə, qarındakı diskomfort, düzensiz defekasiya aktı) rast gəlinməsinin kifayət qədər yüksək olduğu qeyd edildi və müvafiq olaraq 51,3% (20-də 39dan) və 51,1% (23-də 45dən) təşkil etmişdir (OR = 1,00; p>0,05). İlk iki sxemlə müqayisədə probiotik əlavə edilməklə 3Nöli, 4Nöli, 5Nöli müalicə sxemlərini qəbul edən xəstələrdə ən azı bir yan təsirin meydana gəlməsinin müvafiq olaraq təşkil etmişdir - 11.5% (6da 52dən; OR 8.07; 95% CI 2.803-23.232; p = 0.0001), 5,3% (3də 57dən, OR 18,95, 95% CI 5.055-71.023; p = 0.0001) və 3,4% (2də 58dən; OR 29,47; 95% CI 6.294-138.022; p = 0.0001). Statistik təhlil qruplar arasında təhlükəsizlik baxımından ciddi fərqlər aşkar etməyib (p>0,05).



Şək.1 Müalicə effektivliyi



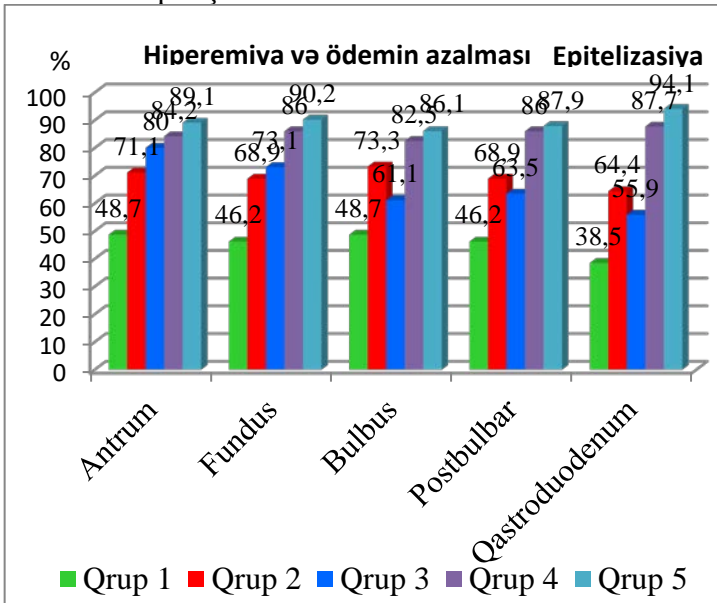
Ağrı sindromunun intensivliyinin dinamikasını araşdırarkən məlum oldu ki, dördüncü və beşinci qruplardakı terapiya fonunda ağrı tamamilə müalicənin 6-cı və 5-ci günündə keçmişdir. Qalan üç qrupda ağrı sindromu yalnız müalicənin 10-cu günündə əhəmiyyətli dərəcədə azaldı. Ağrı sindromu ilə paralel olaraq, palpasiya zamanı epiqastrik və piloroduodenal bölgələrdə ağrıların dəyişməsi, əzələ gərginliyinin olmaması barədə qiymətləndirmə verildi. Məlum olub ki, bu simptomlar 4 və 5 qruplardakı ağrılarla eyni vaxtda dayandı və 1, 2 və 3 qruplarda ağrı dayandırıldıqdan üç-beş gün sonra azaldı.

Mədə dispepsik sindromunun dinamikasına nəzər yetirəndə, aydın olur ki müalicənin başlanmasından dördüncü həftəyə 1,2 və 3 qrup xəstələrinin 100%-də və onuncu gündə 4 və 5-ci qrup xəstələrin 100%-də dispepsiya ilə bağlı heç bir şikayət qeyd olunmurdu. Bağırsağ dispepsiyasının əlamətlərindəki dəyişikliklərin təhlili göstərdi ki, terapiyanın 4 və 5 qruplarda səkkizinci günündə və 1,2,3 qruplarında onuncu günü xəstələrin 100%-də defekasiya aktı normaya qayıtdı.

Tədbiq olunmuş sxemlərin effektivliyini öyrənmək üçün müalicənin 8-ci həftəsindən sonar kontrol fibroqastroduodenoskopiya zamanı klassik üçlü terapiya ilə müalicə olunan birinci qrupla müqayisədə modifikasiya olunmuş sxemlərlə müalicə alan bütün qruplarda daha çox müsbət dinamika müşahidə olundu. Beləliklə, əgər antrumda birinci qrup xəstələrdə hiperemiya və ödem azalması və ya itməsi

48,7% (1Nəli sxem), onda digər qruplarda onunla müqayisədə aşağıdakılar qeyd olundu: ikinci (2Nəli sxem) – 71,1% (OR 2,59; CI 1,054-6,372; p1=0,0381) və üçüncüdə (3Nəli sxem) – 80,0% (OR 4,21; CI 1,607-11,032; p1=0,0034). 4Nəli və 5Nəli sxemlərdə 1Nəli sxemdən daha effektiv olduğu sübut edildi, yəni 84,2% (OR 5,61; CI 2,173-14,506; p1=0,0004) və 89.1% (OR 8,63; CI 2,814-26,477; p1 = 0.0002) müvafiq olaraq. Lakin statistik hesablamalara uyğun effektivlik baxımından 4 və 5Nəli sxemlər 3Nəli sxemi üstələmədilər, yəni 4Nəli sxem 84,2% (OR 1,33; CI 0,481-3,698; p3 = 0,5804) və 5Nəli sxem - 89.1% (OR 2,05; CI 0.629-6.680; p3 = 0, 2337) təşkil etdilər. Diaqramdan görüldüyü kimi, endoskopik mənzərənin müsbət dinamikası bütün qruplarda fundusda da müşahidə olunur, yəni hiperemiya və ödem azalması və yaxud itməsi- 1ci qrupda xəstələrin 46,2%-də, 2ci qrupda 68,9%-də (OR 2.58; CI 1,059-6,300; p1=0.0369), 3cü qrupda 73,1%-də (OR 3.17; CI 1.315-7.623; p1 = 0.0101), 4cü qrupda 86,0%-də (OR 7,15; DI 2,689-18,987; p1 = 0,0001; OR 2,26; DI 0.858-5.932; p3 = 0.0988) və 5ci qrupda 90.2-də % (OR 10,73, CI 3,512-32,805, p1 = 0,0001; OR 3,39, CI 1,119-10,263, p3 = 0,0308) müşahidə edilmişdir. Onikibarmaq bağırsağın soğanağına gəldikdə hiperemiya və ödem azalması və yaxud itməsi xəstələrin 48,7% 1ci qrupda, 2ci qrupda 73,3% (OR 2,89; CI 1,163-7,202; p1=0,0223), 3cü qrupda 61,1% (OR 1,65; CI 0,660-4,144; p1=0,2827), 4cü qrupda 82,5% (OR 4,95; CI 1,957-12,507; p1 = 0,0007; OR 2,99; CI 1,149-7,784; p3=0,0248) və 5ci qrupda 86.1% (OR 6.52; CI 2.099- 20.289; p1 = 0.0012; OR 3,95; CI 1,239-12,562; p3=0,0202) qeyd edilir. Postbulbar şöbədə endoskopik mənzərəyə görə müalicənin effektivliyi birinci qrupun xəstələrində (1Nəli sxem) 46,2%, ikinci qrupda (2Nəli sxem) 68,9% (OR 2.58; CI 1,059- 6,300; p1 = 0,0369), üçüncü qrupda (3Nəli sxem) 63,5% (OR 2.03; CI 0.870-4.720; p1=0.1016) təşkil etdi, lakin birinci və üçüncü qruplarla müqayisədə müsbət dinamika dördüncü və beşinci qruplar arasında daha çox nəzərə çarpdı, yəni 4cü qrupda (sxem № 4) - 86.0%-a (OR 7,15; CI 2,689-18,987; p1=0,0001; OR 3,52; CI 1,388-8,997; p3=0,0084) və 5ci qrupda (5Nəli sxem) - 87.9%-a (OR 8.50; CI 3.095-23,342; p1=0,0001; OR 4,19; CI 1,589-11,076; p3=0,0038) qədər qalxdı. Endoskopik mənzərənin dinamika-

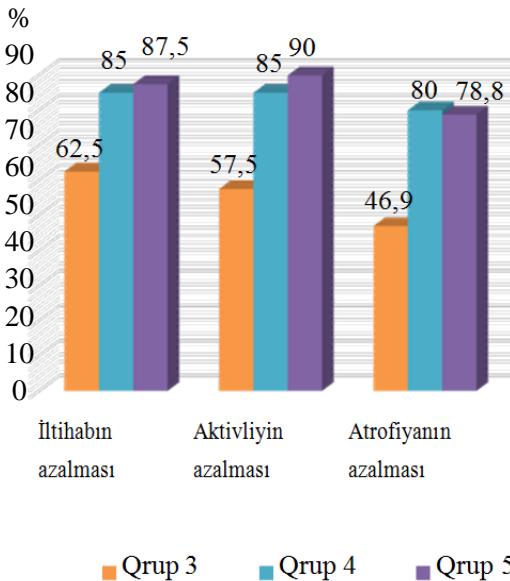
sına görə, gastroduodenal zonada eroziv və xorali qüsurların epitelizasiyası birinci qrupda 39 xəstədən 15də (38,5%), ikinci qrupda 45-dən 29-da (64,4%, OR 2,90; CI 1,193-7,050; p1=0,0188), 3-cü qrupda 34-dən 19-da (55.9%, OR 2,03; CI 0,796-5,163; p1=0,1387), 4-cü qrupda 57-dən 50-də (87,7%, OR 11,43, CI 4,118-31,715, p1= 0.0001; OR 5,64, CI 1,991-15,972,p3=0,0011) və 5-ci qrupda 34-dən 32-də (94.1% OR 25,60, CI 5,339-122,742, p1=0,0001; OR 12.63; CI 2,599-61,379; p3=0,0017) müəyyən edildi. Yuxarıda göstərilənlərin 3Nəli şəkildə öz əksini tapmışdır.



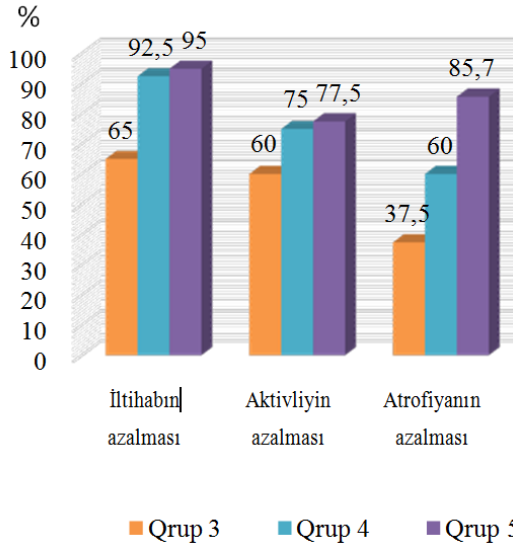
Şək.3. Müalicədən sonra endoskopik mənzərə.

Biopstatların histoloji müayinəsi göstərdi ki, 3Nəli sxemdən istifadə zamanı iltihabın azalması - antrumda 25 (62.5%) xəstədə, fundusda 26 (65.0%) xəstədə, aktivliyin azalması- antrumda 23 (57.5%) xəstədə, fundusda 24 (60.0%) xəstədə müşahidə olunub. Morfoloji tədqiqat göstərmişdir ki, 4Nəli və 5Nəli sxemlərdən istifadə edərkən, dinamika 3Nəli sxemə nisbətən daha əhəmiyyətli dərəcədə müsbət olmuşdur. Beləliklə, 4Nəli sxemdə -iltihabın azalması antrumda 34 (85.0%, OR 3,40; CI 1,156-9,996; p = 0,0261), fundusda 37 (92,5%, OR 6,64; CI 1,732-25.466p = 0,0058), qastritin aktivliyinin azalması

– antrumda 34 (85.0%, OR 7,38; CI 2,201-31,883; p = 0.0018), fundusda 30 (75,0%, OR 2,00; CI 0,769-5,198; p=0,1549) müşahidə edildi. 5Nəli sxem tətbiq edilərkən müşahidə olundu iltihabın azalması antrumda 35 (87.5%, OR 4.20; CI 1.350-13.065; p = 0.0132), fundusda 38(95.0%, OR 10,23; CI 2.143-48.849; p = 0.0036), qastritin aktivliyinin azalması antrumda 36 (90,0%, OR 6,65; CI 1,987-22,271; p=0.0021), fundusda 31 (77.5%, OR 2.29; CI 0.866-6.089; p=0.0948). 3Nəli sxemdən istifadə edən xəstələrdə atrofiya dərəcəsinin azalması belə oldu – antrumunda 32 xəstədən, yalnız 15də (46.9%), fundusda 8-dən 3-də (37,5%). 4 və 5Nəli sxemlərlə müalicə alan xəstələrdə 3Nəli sxemlə müqayisədə atrofiyanın daha çox azalma tendensiyası müşahidə edilmişdir. Beləliklə, VTD ilə tərkibində 5Nəli sxemdən istifadə edərək antrumda 33 xəstədən 26-da (78,8%, OR 4.21; CI 1.421-12.466; p=0.0095), fundusda 7 xəstədən 6-da (85.7%, OR 10,00; CI 0.776-128.781; p=0.0774) atrofiyanın azalması müşahidə edildi. 4Nəli sxem tətbiq edilərkən antrumda 30 xəstədən 24-də (80.0%, OR 4,53; CI 1,481-14,068; p=0,0089) və fundusda 5 xəstədən 3-də (60.0%, OR 2,50; CI 0,253-24.720; p=0.4332) həmçinin atrofiyanın azalması müşahidə edildi.



Şək.4. Antrumda müalicədən sonra histoloji mənərə



Şək.5 Fundusda müalicədən sonra histoloji mənzərə

Tədqiqatın sonunda bütün qruplarda müalicədən əvvəl və sonra sağlamlığın fiziki və psixiki komponentləri müqayisə edildi. Terapiyanın başlanğıcından altıncı həftəyə qədər dördüncü və beşinci qrup xəstələrdə fiziki sağlamlığın yaxşılaşması müşahidə edildi və müvafiq olaraq, terapiyanın əvvəlində ki $36,3 \pm 2,06$ и $38,1 \pm 1,83$ göstəricilərə nisbətən $54,2 \pm 1,55$ ($p < 0,001$) və $53,0 \pm 1,50$ ($p < 0,001$) təşkil etdi. İkinci və üçüncü qruplarda da həyat keyfiyyətinin fiziki komponentinin səviyyəsinin artımı qeyd edildi ki, bu da müalicədən əvvəl $37,2 \pm 1,75$ və $36,0 \pm 1,09$ ilə müqayisədə müvafiq olaraq $49,2 \pm 1,50$ ($p < 0,001$) və $48,3 \pm 1,51$ ($p < 0,001$) təşkil etmişdir. Terapiyanın altıncı həftəsində birinci qrupun isə fiziki sağlamlığının göstəriciləri müalicənin əvvəlindəki $37,9 \pm 1,35$ -ə nisbətən $44,6 \pm 1,20$ ($p < 0,01$) idi.

Psixiki sağlamlığın dinamikasını təhlil edərkən dördüncü və beşinci qruplarda terapiya başlamazdan əvvəl, göstəricisi ilə müqayisədə əhəmiyyətli bir irəliliş müşahidə olunub, yəni müvafiq olaraq $34,7 \pm 2,54$ və $30,7 \pm 1,46$ nisbətən $53,8 \pm 1,72$ ($p < 0,001$) və $53,5 \pm 2,16$ ($p < 0,001$) idi. İkinci qrupdada bu komponentin yaxşılaşması qeyd edildi, yəni müalicədən əvvəl $38,1 \pm 1,32$ nəticələrinə nisbətən göstərici $50,1 \pm 1,65$ ($p < 0,001$) idi. Birinci və üçüncü qruplarda isə göstəricilər

35.6 ± 2.16 və 36.5 ± 2,64 nisbətində daha aşağı, 45.5±1.71 (p <0.01) və 48.7±1.48 (p <0.01) oldu.

Yuxarıda göstərilənlərdən görüldüyü kimi, dinamikada birinci qrup xəstələrdə həyat keyfiyyətinin yaxşılaşması dördüncü və beşinci qruplarla müqayisədə xeyli aşağı olmuşdur (p <0.01).

Beləliklə, aparılan bakterioloji tədqiqatlar nəticəsində hazırda ənənəvi rejimlərdə istifadə olunan üç antibakterial dərmana qarşı *H.pylorinin* rezistentliyi müəyyən olunub: məsələn, metronidazola 56,1%, levofloksasinə 24,4% və klaritromisinə 14,6%. Eyni zamanda, *H.pylorinin* rezistentliyi amoksisilinə və tetrasiklinə qarşı aşağı səviyyədə (2,4%) qeydə alınmışdır. Maastrixt V Konsensusun (2015) müddəalarına görə, *H.pylorinin* klaritromisinə qarşı rezistentliyi 15%-dən çox olduğu reqlionlarda bu dərmanın eradikasion sxemlərdə istifadəsi tövsiyə edilmir. Bizim tədqiqatda klaritromisinə qarşı rezistentlik sərhəd zonasındadır və bu səbəbdən Azərbaycanda standart üç komponentli və ardıcıl eradikasion sxemlərdə istifadəsi tövsiyə oluna bilməz. *H.pylorinin* metronidazola qarşı aşkar edilmiş yüksək rezistentliyini nəzərə alaraq ardıcıl və hibrid sxemlərdə və eyni zamanda vismut tərkibli preparatları olmadan kvadroterapiyada istifadəsini məhdudlaşdırır. İki komponentə (metronidazol və klaritromisin) qarşı rezistentliyin olması bu dərmanlar tərkibli bütün eradikasion sxemlərinin effektivliyini əhəmiyyətli dərəcədə azalda bilər. Aparılan tədqiqat *H.pylorinin* levofloksasinə qarşı yüksək rezistentliyini göstərdi. Bu da yerli şəraitdə ftorxinolonların eradikasiya üçün əsassız istifadəsini izah edir. Standart üç komponentli sxemin effektivliyinin təhlili aşağı, yəni, 51,3% -ə bərabər olduğunu aşkar etdi. Klaritromisinin josamisinlə əvəzlənməsi eradikasiya effektivliyini 75,6% -ə qədər artırdı, lakin bu göstərici beynəlxalq tələblərə cavab vermir (Maastrixt III tövsiyələrinə əsasən, eradikasion terapiyanın effektivliyi ≥80% olmalıdır). Eradikasiyanın effektivliyini artırılması məqsədi ilə standart üç komponentli sxemə bir halda probiotik, digərində həm probiotik, həm də VTD tərkibli preparat əlavə edilməklə dəyişdirilmişdir. Klaritromisinin josamisinlə əvəz olunduğu sxem yalnız probiotiklə gücləndirildi. Qeyd etmək lazımdır ki, eradikasion terapiyada probiotiklərin mühüm rolu Maastrixt IV və V konsensusların tövsiyələrində öz əksini

tapmışdır. Maastrixt V eradikasiyanın effektivliyini artırmaq və istifadə olunan antibiotiklərin yan təsirlərini azaltmaq üçün *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* tərkibli probiotiklərdən istifadəsini tövsiyə edir. Hal-hazırda eradikasion terapiyanın effektivliyini artırmağın başqa bir yolda dördüncü komponent olaraq vismut trikalium disitrat tərkibli preparatın standart üçlü sxeməlavə etməkdir. Effektivliyin analizi edilən əlavələrdən sonra göstərdi ki, hər üç modifikasiya olunmuş sxemlərdə müvafiq olaraq 80,3%, 89,5%, 96,6% artmışdır. Həm də vurğulanmalıdır ki, *H. pylori*-ya qarşımüalicə sxemlərində əsas dərmanlarından biri olan son nəsil PPI-lərin seçilməsi eradikasion terapiyasının effektivliyini artırmaq üçün vacibdir. Müasir konsepsiyalara görə, PPI-lərin effektivliyi onların metabolizm sürətindən asılıdır, hansı ki sitoxrom P450-CYP2C19 sisteminin izoformunu kodlaşdıran genin polimorfizmi ilə əlaqədardır. Deməli, tədqiqatda istifadə olunan daha stabil bir farmakokinetik profilə sahib olan rabeprazol gen polimorfizmindən minimal dərəcədə asılıdır. Bundan əlavə, rabeprazol hidroxlor turşusunun istehsalını sürətlə azaldaraq ilk gündən tətbiq olunan antibiotiklərin aktivliyinin artmağına səbəb olur.

Beləliklə, *H. pylori*-nin klaritromisinə qarşı yüksək rezistentliyinə baxmayaraq, 14 günlük klassik eradikasion sxeminə probiotikin əlavə edilməsi artıq effektivliyini artırmışdır. Standart üç komponentli sxemdə klaritromisinin josamisinlə əvəzlənməsi və eyni zamanda probiotikin əlavə edilməsi effektivliyin 89,5%-ə qədər artmasına səbəb oldu. Tədqiqatın modifikasiya olunmuş sxemlərin birində isə probiotikin, VTD istifadəsi yüksək səviyyədə (96,6%) eradikasiya ilə yanaşı, ağrı və dispeptik sindromların daha sürətlə aradan götürülməsi, eroziv-xoralı qusurların deformasiya və çapıq olmadan yaxşılaşması, həyat keyfiyyətini əhəmiyyətli dərəcədə düzəlməsinə imkan verdi. Təklif etdiyimiz modifikasiya olunmuş eradikasion sxemlər xəstələr tərəfindən yaxşı qəbul edildiyi, yan təsirlərin isə standart üçlü terapiya ilə müqaisədə daha az müşahidə edildiyi də nəzərə alınmalıdır. Bu səbəbdən *H. pylori*-nin antibakterial dərmanlara qarşı artan rezistentliyi şəraitində bu sxemlər geniş yayılmış *H. pylori*-ya qarşı müalicə sxemlərinə alternativ ola bilər.

NƏTİCƏLƏR:

1. Tədqiqat, H.pylorinin metronidazola 56,1% və levofloksasinə 24,4% yüksək rezistentlik səviyyəsini göstərdi. Klaritromisinə H.pylorinin ilkin rezistentliyi 14,6% təşkil etmişdir. Amoksisillin və tetrasiklinə qarşı rezistentliyinin aşağı səviyyədə 2,4% olduğuna görə, onlardan eradikasion terapiya sxemlərində istifadə edilə bilər [10].
2. Klassik üçlü terapiya 1Nəli sxemin effektivliyi aşağı, 51,3% idi, lakin tərkibindəki klaritromisini josamisinlə əvəzlənməsi 2Nəli sxemin eradikasiya səviyyəsini 75,6% -ə qədər artırdı ($p_1 < 0.05$). Modifikasiya olunmuş 3Nəli sxemin effektivliyini 80,8%-ə ($p_1 < 0.01$) və 4Nəli sxemin effektivliyini 89,5% ($p_1 < 0.001$) qədər probiotikin əlavə olunması artırır. Ən təsirli olan, probiotik və vismut trikali ditsitratın klassik üçlü terapiyaya əlavəsi ilə 5Nəli sxem idi - 96,6% ($p_1 < 0.001$) [7,9,5,4].
3. Təklif olunan modifikasiya olunmuş H.pyloriya qarşı terapiya sxemlərinin üçünədə probiotikin əlavəsi, klaritromisinin birində josamisinlə əvəz edilməsi və digərində vismut trikali ditsitratın daxil edilməsi ilə, klinik endoskopik və morfoloji mənzərənin əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşmasına səbəb olmuşdur [9,5,4].
4. Modifikasiya olunmuş müalicə sxemlərini qəbul edən xəstələrdə həyat keyfiyyəti dinamikasının qiymətləndirilməsi (4Nəli və 5Nəli sxemlər), klassik üçlü terapiya - 1Nəli sxemə ($p < 0.01$) nisbətən fiziki və psixi komponentlərin göstəricilərində əhəmiyyətli dərəcədə inkişaf özünü göstərmişdir [12].

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏRİ:

1. Antibiotiklərin istifadəsindən gələn yan təsirləri səviyyəyə gətirmək və tətbiq olunan müalicə rejimlərində AXT effektivliyini artırmaq üçün (laktobacillus rhamnosus GG-6milyard, saccharomyces boulardii-2,5 milyard, bifidobacterium lactis Bb-12) daxil olmaqla probiotik istifadə etmək mümkündür;
2. Standart üçlü terapiyanın effektivliyini artırmaq üçün josamisini klaritromisinə alternativ olaraq əvəz və probiotik əlavə etməklə eradikasion sxemi (rabeprazol + amoksisillin + josamisin + probiotik) təklif oluna bilər;
3. Klaritromisinə qarşı olan rezistentliyi aradan qaldırmaq, zədələnmiş mədənin selikli qişasının regenerasiya proseslərini yaxşılaşdırmaq və deformasiya edən çapıq toxumasının meydana gəlməsinin qarşısını almaq üçün VDT dərmanının əlavə edilməsi (rabeprazol + amoksisillin + klaritromisin + VTD + probiotik) standart üçlü terapiyada tövsiyə edilə bilər.

DİSSERTASIYA MÖVZUSU İLƏ ƏLAQƏDƏR ÇAP OLUNMUŞ ELMİ İŞLƏRİN SİYAHISI

1. Əmiraslanova İ.T. Turşu asılı mədə-bağırsaq traktı xəstəliklərinin müalicə və diaqnostikasının müasir vəziyyəti // Sağlamlıq, - Bakı: - 2013. №1, - s.157-160.
2. Амирасланова И.Т. Антихеликобактерная терапия путь к канцеропревенции // АТУ-нун 90 illik Yubileyinə həsr olunmuş “Təbabətin Aktual Problemləri-2020” mövzusunda Beynəlxalq Elmi-Praktik Konqresin Materialları, - Bakı: -19-20 dekabr, - 2020, - s.166-167.
3. Амирасланова И.Т. Апробация оптимизированных схем эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Вестник проблем биологии и медицины, украинский научно-практический журнал, - Украина: -2019. Выпуск 4. Том 1 (153), - с. 65-69
4. Амирасланова И.Т. Повышение эффективности стандартной антихеликобактерной тройной терапии путем добавления пробиотика // General question of World Science. Collection of scientific papers on materials IX International Scientific Conference, -Luxembourg: - 30 november, - 2019, - p. 19-22.
5. Амирасланова И.Т. Результаты использования в классической тройной терапии джозамицина в качестве альтернативы кларитромицину // Şüa Diaqnostikasının Aktual Problemlərinə Həsr Olunmuş Beynəlxalq Elmi Praktik Konfransın Materialları, - Bakı: -30-31 mart, - 2019, - s.195.
6. Амирасланова И.Т. Хронический гастрит и хеликобактериоз // Sağlamlıq, - Bakı: - 2013. №2, - s.175-179.
7. Амирасланова И.Т., Гидаятв А.А. Сравнительная характеристика эффективности стандартной тройной терапии и модифицированных антихеликобактерных схем //Медицинские новости, - Республика Беларусь: - 2016. №7, - с. 56-58.
8. Амирасланова И.Т., Гидаятв А.А. Эффективность антихеликобактерной терапии в условиях повышения резистентности к

антибиотикам // Материалы XXI ежегодного конгресса «Гепатология сегодня», Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии (приложение №47), - Москва: -18-20 марта, -2016, - с. 113.

9. Амирасланова И.Т., Гидаятов А.А., Аббасов Б.Э. Использование препаратов висмута трикалия дицитрата в составе тройной антихеликобактерной терапии // *Azərbaycan Əczaçılıq və Farmakoterapiya Jurnalı*, -Bakı: - 2016. №2, - s.31-36.
10. Амирасланова И.Т., Гидаятова Л.А., Джавадов Состояние первичной антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в Азербайджане // *Биомедицина*, - Баку: - 2015. №2, - с. 28-32.
11. Гидаятов А.А., Амирасланова И.Т. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, - Bakı: - 2014. №4, - s. 101-105.
12. Amiraslanova I.T., Akhundbeyli G.A. Analysis of the quality of life of patients with ulcer diseases and duodenal ulcer associated with *H.pylori* using antihelicobacter treatment // *Materials of the XVIII International Euroasian Congress of Surgery and Hepatogastroenterology*, - Baku: - 11-14 september, -2019, - p. 15.

ŞƏRTİ İXTİSARLARIN SİYAHISI

H.pylori	- Helicobacter pylori
ET	- eradikasion terapiya
PPI	- proton pompasının inhibitoru
VTD	- vismut trikalium disitrat
FQDS	- fibroqastroduodenoskopiya
OR	- müqayisə etmək üçün şans nisbəti
CI	- etimad intervalı

Dissertasiyanın müdafiəsi «21» yanvar 2022 - ci il saat «14:00»-da Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.27 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1022, Bakı şəh., Ə. Qasımsadə küç., 14 (konfrans zalı).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir. (amu.edu.az)

Avtoreferat «16» dekabr 2021-ci il il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 07.12.2021
Kağızın formatı: 60 x 84^{1/16}
Həcm: 51 614
Tiraj: 30