

## ПРЕДПОСЫЛКИ К ФУНКЦИОНАЛЬНОМУ ИЛИ ОРГАНИЧЕСКОМУ НАРУШЕНИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ НПВС

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10252279>

Сибиркина М.В

Маруфханов Х.М.

Ташкентская медицинская академия

### Аннотация

*В статье проанализированы структура, частота и характер заболеваний ЖКТ у РБ, получавших НПВП по данным ретроспективного и проспективного исследований. Полученные результаты свидетельствуют о наличии различий в клинической и эндоскопической характеристике поражений органов ЖКТ у РБ в зависимости от приема НПВП. Поражения органов ЖКТ в дебюте РБ характеризуется выраженностью субъективных клинических признаков при скудности эндоскопической картины, на фоне приема НПВП, наоборот, характеризуется скудными субъективными клиническими признаками при выраженности эндоскопической картины поражений гастродуоденальной зоны.*

### Ключевые слова

*ревматические заболевания, желудочно-кишечный тракт, НПВП*

**Введение.** НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты - наиболее широко используемые в клинической практике и повседневной жизни лекарственные средства. Широкое применение этих средств, прежде всего, обусловлено их анальгетическим, противовоспалительным, жаропонижающим и дезагрегантными свойствами [1, 2, 3].

По данным ВОЗ, НПВП занимают 2 место после антибиотиков по массовости их применения. По данным литературы, потребление НПВП в среднем на одного жителя в год составляет: в Швейцарии - 25г, Австралии - 40г, Дании - 24г, США - 10г, Англии - 30г. Одного только аспирина в год употребляется 44 тыс. тонн, а парацетамола 24 тыс. тонн. Более 30 млн. человек в мире ежедневно принимают НПВП [4], причем в 2/3 случаев - без назначения и контроля врача. Вместе с тем, НПВП занимают особое место и в плане развития разнообразных побочных эффектов.

Сообщается о ежегодном росте числа госпитализаций и летальных исходов, связанных с осложнением НПВП - терапии, и им обусловленную рост экономических затрат. Имеются данные, что, риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у больных, принимающих НПВП, возрастает в 3-5 раз, прободений язв - в 6 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) - в 8 раз. До 40-50% всех случаев острых ЖКК бывают обусловлены приемом НПВП [1, 5,13]. Общеизвестно, что среди «потребителей» НПВП ведущее место занимают ревматологические больные [6, 7]. Так как эти препараты относятся к числу лекарственных средств, применяемых для симптоматической терапии ревматологических заболеваний. Поэтому в ревматологии часто называют НПВП - гастропатию «второй ревматической болезнью» [6].

Исходя из вышеизложенного **целью** настоящего исследования явился анализ структуры, частоты и характера заболеваний ЖКТ у РБ, получавших НПВП по данным ретроспективного и проспективного исследований.

**Материалы и методы исследования.** С целью анализа структуры, частоты и характера заболеваний ЖКТ у РБ, получавших НПВП, нами проведен ретроспективный и проспективный анализ. Ретроспективному анализу подверглись 500 историй болезней, больных, пролеченных в отделении ревматологии за 2017 - 2021 года, которые были отобраны из 3399 случаев, методом случайного отбора. Среди них мужчины составили 162 (32,4%) пациента, в возрасте от 19 до 64 лет (средний возраст 44,2 г), женщин - 338 (67,6%), в возрасте от 16 - 72 лет (средний возраст 36,6 лет).

Единственным условием отбора явилось наличие эндоскопического исследования. При этом необходимо указать на то, что из 3399 пролеченных ревматологических больных эндоскопическому обследованию подверглись только 1403 пациента, что составляло 41,3%.

Проспективно обследованы 278 больных с установленным ревматологическим диагнозом. Пациенты были разделены на 2 группы: 1- группа, 194 больных с длительностью ревматологического анамнеза от 1 года до 5 лет и от 5 до 10 лет и более, 2 - группа, 84 пациента с впервые установленным ревматологическим диагнозом.

Эндоскопические методы исследования верхнего этажа ЖКТ (пищевод, желудок и ДПК) проводились приборами фирмы Olympus.

#### **Результаты исследований и их обсуждение.**

Мужчины составили 162 (32,4%) пациента, в возрасте от 19 до 64 лет (средний возраст 44,2 г), и 338 (67,6%) - женщин, в возрасте от 16 - 72 лет

(средний возраст 36,6 лет). Распределение больных по возрастным группам представлены в таблице №1.

Таблица 1

**Распределение больных с гастропатиями по возрастным группам.**

Всего	По возрастным группам					
	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61-70 лет	Свыше 70 лет
500	77	110	125	105	62	21
100%	15,4%	22,1%	25,7%	21,5%	12,4%	4,2%

При изучении историй болезней, обратили внимание на жалобы больных, анамнез, на перенесенные заболевания со стороны ЖКТ. При этом только в 64% случаев были выявлены жалобы, соответствующие эндоскопически установленному диагнозу. У 36% больных жалобы были скудными или отсутствовал болевой синдром со стороны ЖКТ. Отсутствие симптоматики у больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ обусловлено как торможением биосинтеза простагландинов – медиаторов боли и воспаления, так и сугубо субъективными ощущениями, проявляющимися не истинным отсутствием проявлений, а тем, что жалобы, связанные с основным заболеванием, беспокоят пациента существенно больше, нежели симптоматика со стороны ЖКТ [8].

Наряду с жалобами на гастродуоденальную зону, имело место наличие жалоб, характерных для дистальной части ЖКТ, характеризующих синдром раздраженного кишечника: метеоризм, урчание в животе, нарушение стула (запоры и диарея), боли схваткообразного характера, проходящие после опорожнения кишечника.

В целом признаки синдрома раздраженного кишечника выявлены у 190 больных, что составляет 38% от общего числа исследуемых. Однако по данным историй болезней не удалось установить причину и взаимосвязь нарушений со стороны ЖКТ с приемом НПВП.

Нами изучено распределение больных с эндоскопическим установленным диагнозом гастропатия по возрастным группам. Анализ результатов показал, что диагноз гастропатия был установлен среди больных в возрастной категории от 31 до 60 лет, что составило 69,3 %. Возможно, это результат относительно долгосрочного приема НПВП пациентами с длительным «стажем» ревматологической патологии, хотя ретроспективно не

удалось определить «анамнез» длительности приема НПВП. Однако, анализ полученных результатов показывает, что среди больных в возрастной категории от 21 до 40 лет частота встречаемости гастропатии составляет 37,6%, среди больных в возрастной категории от 41 до 60 лет - 47,2 %. Следовательно, по мере увеличения возраста больных и связанной с ним длительности заболевания увеличивается риск развития гастропатии, обусловленной приемом НПВП.

Нами также была изучена частота встречаемости отдельных видов, эндоскопически установленных НПВП гастропатий (таблице 2). Результаты проведенных эндоскопических исследований показывают, что среди больных с РБ гастродуодениты имели место у 108 (21,6%), гастриты - у 28 (5,61%), гастриты в сочетании с язвенной болезнью (либо ЯБ ДПК или желудка) - у 91 (18,2%) пациента, эрозии желудка в сочетании с дуоденитом - у 86 (17,2%), эрозивный эзофагит в сочетании с гастродуоденитом - у 75 (15%), изолированная язва желудка - у 36 (7,2%), изолированная язва ДПК - у 65 (13%), аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в сочетании с рефлюкс эзофагитом - у 11 (2,2%) пациентов. Сочетанная патология гастро-дуоденальной зоны выявлена у 74,19% больных, у 241 (48,2%) больных обнаружено наличие дуодено-гастрального рефлюкса желчи (таблица №2).

Таблица 2

**Частота встречаемости отдельных видов, эндоскопически установленных НПВП гастропатий.**

Виды гастропатии	Число случаев	%
Гастродуоденит	108	21,6
Гастрит +ЯБЖ и ДПК	91	18,2
Гастрит	28	5,61
Эрозия+гастродуоденит, желудка	86	17,2
Эрозивный эзофагит гастродуоденитом	75	15
АГПОД+РЗ	11	2,2
Язва 12 п.к.	65	13
Язва желудка	36	7,2

В том числе сочетанность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	371	74,2
ДГРЖ	241	48,2
Всего	500	100%

Как видно из представленной таблицы среди больных с эндоскопически установленными гастропатиями преобладает удельный вес пациентов с гастродуоденитами. Этот вид гастропатии встречается у каждого третьего больного. Примерно с одинаковой частотой встречается гастриты, гастриты в сочетании с язвенным дефектом в гастродуоденальной зоне, и эрозии, сочетающиеся с гастродуоденитом. Изолированная язва желудка, язва 12 перстной кишки и дуодениты встречаются сравнительно редко.

Следовательно, в структуре НПВП-гастропатии преобладает повреждение гастродуоденальной зоны воспалительного характера. В основе повреждающего действия НПВП, несомненно, лежит способность этих препаратов подавлять ЦОГ-1 - зависимый синтез гастропротективных простагландинов. Видимо, выявленные нами более глубокие и распространенные повреждения слизистой гастродуоденальной зоны являются следствием длительного приема НПВП.

Вполне естественно, что характер гастропатии и глубина повреждения слизистой гастродуоденальной зоны зависят от применяемого НПВП. В связи с этим, мы изучали частоту применения отдельных НПВП у больных с гастропатиями.

Как видно из таблицы 3 практически все больные с НПВП-гастропатиями получали неселективные ингибиторы ЦОГ, преимущественно действующие на ЦОГ-1. Кроме того, в 14% случаев одновременно были использованы два НПВП или сочетание НПВП с ГКС.

Риск НПВП-гастропатии особенно высок при приеме препаратов с большим периодом полувыведения и имеющих энтеропеченочную рециркуляцию, осложнения со стороны ЖКТ существенно выше на фоне приема индометацина и пироксикама, обладающих низкой селективностью в отношении ЦОГ-2. Весьма важным с практической точки зрения является вопрос о влиянии совместного приема НПВП и ГКС на риск развития тяжелого поражения ЖКТ.

Таблица 3

**Частота применения отдельных НПВП у РБ**

НПВП	Число получавших больных	%
Нимесил	125	25
Индометацин	70	14
Ибупрофен	52	10,4
Диклоберл	47	9,4
Диклофенак	42	8,4
Напроксен	32	6,4
Наклофен	20	4,0
Вольтарен	20	4,0
Аспирин	15	3,0
Сочетанное применение, одномоментно НПВП двух	40	8,0
ГКС+НПВП	37	7,4
Всего	500	100,0

По нашим данным, клинически НПВП гастропатии проявляются синдромом диспепсии, который встречается примерно у 15 % больных, и не всегда соответствует эндоскопической картине гастропатии. Действительно, данные литературы также свидетельствуют об отсутствии параллелизма между клиническим проявлением гастропатии и ее эндоскопической характеристикой [9].

Отсутствие или наличие слабо выраженной клинической симптоматики при НПВП гастропатии возможно обусловлено анальгетическим фармакодинамическим эффектом НПВП. Поэтому эндоскопическому выявлению гастропатии необходимо дать предпочтение, как имеющему более важное клиническое значение, чем синдром диспепсии.

Частота встречаемости осложнения НПВП гастропатии представлена в таблице 4.

Таблица 4

Частота встречаемости осложнения НПВП гастропатии

Вид осложнения	Число случаев	%
Рубцово-язвенная деформация луковицы	85	77,3

ДПК		
Кровотечение	18	16,4
Стеноз	5	4,5
Гастростаз	2	1,8
Всего	110	100

Как видно из таблицы осложнения наблюдались у 22,9% больных с НПВП гастропатиями. Среди осложнений наибольший удельный вес занимает рубцово-язвенная деформация, кровотечение составляет 14,5%, т.е. кровотечение имеет место у каждого 7 пациента, принимавшего НПВП. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у подавляющего большинства больных НПВП гастропатия не является «свежим» процессом. Видимо, не все анализируемые нами больные длительное время получают НПВП. Вместе с тем наличие рубцовых изменений не является свидетельством «инертности» слизистой гастродуоденальной зоны к воздействию НПВП и не исключают возможность появления «свежих» зон поражения. Вполне вероятно, это зависит от применяемого НПВП, возраста больных, наличия сопутствующей патологии, состояния системы местной защиты слизистой гастродуоденальной зоны в момент приема НПВП.

В то же время такие острые осложнения на фоне лечения НПВП, как кровотечение из ЖКТ, бесспорно свидетельствуют о глубоких повреждениях гастродуоденальной зоны и требует выявления причин, способствующих возникновению этого грозного осложнения.

Среди больных с желудочно-кишечным кровотечением преобладали больные мужского пола. Это осложнение преимущественно наблюдалось в сравнительно старших возрастных группах. При этом желудочно-кишечное кровотечение приходится на долю больных до 51 года в 33,3% случаев, то в возрастной категории старше 51 года - 66,7% случаев. Следовательно, осложнение в виде кровотечения в 2 раза чаще наблюдалось среди больных старше 51 лет. В качестве НПВП эти больные получали в основном вольтарен, диклофенак, причем в 58,3% случаев сочетание двух НПВП (вольтарен и диклофенак или диклоберл) перорально и парентерально.

По нашим данным среди больных с эндоскопически установленным диагнозом гастропатия, гастрит в сочетании с язвой желудка и 12 перстной кишки, эрозия в сочетании гастродуоденитом и эрозия в сочетании язвой желудка и 12 перстной кишки составили 36,2%. Кроме того, преобладали больные старших возрастных групп, и имело место одновременное

применение двух НПВС. Видимо, все это способствовало не только возникновению повреждения гастроинтестинальной зоны, но и спровоцировало развитие желудочно-кишечных осложнений в виде кровотечения. Таким образом, результаты проведенного ретроспективного анализа свидетельствуют о том, что среди больных с эндоскопически установленным диагнозом гастропатия, существенный удельный вес занимают пациенты, получавшие НПВП, диагноз, которых можно оценить как НПВП-гастропатия.

В отличие от ретроспективного исследования, в условиях проспективного исследования мы преследовали цель изучить состояние ЖКТ до приема НПВП.

Проведенные в этом направлении исследования показали, в первой группе преобладали женщины 125 (64,4%) в возрасте от 20 до 46 лет, мужчин 69 (35,6%) в возрасте от 28 до 53 лет.

В анамнезе у 9 - обследуемых была ЯБ ДПК, у 58 пациентов определяли гастрит, 106 (55%) пациентов имели нарушения стула различной степени и метеоризм в течение длительного времени. При этом только 38 (19,6%) больных связывают наличие патологии ЖКТ с приемом НПВП. У 49 (25%) больных из этой группы отмечались изменения со стороны ЖКТ до установления ревматологического диагноза. О негативных влияниях НПВП на ЖКТ знают только 42 (21,6%) человека. На момент обследования, жалобы со стороны ЖКТ отмечали 62% опрошенных. Наиболее частыми жалобами были симптомы гастроэзофагального рефлюкса - изжога (31%), ощущение тяжести в эпигастральной области (34%), урчание и вздутие живота (41%). Наличие запоров было выявлено у 33% больных, диареи - у 14%. Следовательно, у 47% обследуемых 1 группы имело место нарушение стула.

Проведенные эндоскопические исследования у больных 1 группы - с длительным ревматическим анамнезом наличие гастритов у 39 (20,1%) больных, гастродуоденита - у 19 (9,8%), эрозивного гастродуоденита с сочетанным рефлюкс эзофагитом - у 29 (14,9%), наличие эрозивного эзофагита с гастродуоденитом, сочетающегося с ДГРЖ, отмечалось у 20 (10,3%) обследуемых с длительным ревматическим анамнезом (таблица 5). Аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс эзофагит обнаружен у 9 (4,6%), острые язвы желудка и ЯБ ДПК в сочетании с эрозивным эзофагитом - у 21 (10,8%) больных. При этом, половина больных с эндоскопически установленной ЯБ ДПК с эрозивным эзофагитом, предъявляла жалобы только на тяжесть в эпигастральной области после еды,

несмотря на наличие болезненности в проекции ДПК при пальпации. Следовательно, несмотря на наличие «явного» поражения гастродуоденальной зоны, у больных практически отсутствует субъективные ощущения, что, возможно, связано с анальгетическим и противовоспалительным действием НПВП.

Таблица 5

**Частота встречаемости отдельных видов, эндоскопически (ЭГДФС) установленных НПВП гастропатий у РБ, в ретроспективных и проспективных исследованиях**

Виды гастропатии	Ретроспектива		Проспектива			
			Дебют		С длительным анамнезом	
	Число случаев	в %	Число случаев	в %	Число случаев	в %
Гастродуоденит	108	1,6	-	-	19	9,8
Гастрит +ЯБЖ и ДПК	91	8,2	-	-	21	10,8
Гастрит	28	5,61	13	15,4	39	20,1
Эрозия +желудка гастродуоденит	86	17,2	9	10,7	29	14,9
Эрозивный эзофагит гастродуоденитом + ДГРЖ	75	15	9	10,7	20	10,3
АГПОД+РЭ	11	2,2	-	-	9	4,6
Язва 12 п.к.	65	13	5	6	10	5,2
Язва желудка	36	7,2	-	-		-
В том числе сочетанность патологии ГДЗ	371	74,2	18	21,4	78	40
ДГРЖ	241	48,2	35	42	86	44,3
Без патологии	-	-	48	57,2	47	24,3
Всего	500	100%	84	100%	194	100%

Действительно, у 78 (40%) больных, получавших комбинацию индометацина и гормонов, по данным эндоскопии было отмечено наличие сочетанной патологии ГДЗ: патологии пищевода, желудка и ДПК. Установлено наличие рефлюкс эзофагита, хронического гастрита с острыми, полными и неполными хроническими эрозиями, преимущественно в

антральном отделе желудка, со стороны ДПК наличие эрозивного бульбита, дуоденита и дуодено-гастрального рефлюкса желчи (ДГРЖ). у 86 (44,3%) пациентов данной группы было обнаружено наличие ДГРЖ. У 10 (5,2%) больных обнаружены после язвенные рубцы в луковице ДПК. Лишь у 47 (24,3%) больных из 194 обследуемых первой группы, эндоскопическая картина была спокойная, без особых изменений на момент обследования. Однако, несмотря на отсутствие эндоскопических признаков поражения ГДЗ, у 20 больных отмечались жалобы со стороны ЖКТ.

Вторая группа больных с дебютом РЗ – 84 пациента, состояла из 67 (79,8%) женщин в возрасте от 18 до 36 лет и 17 (20,2%) мужчин в возрасте от 20 до 32 лет. В данной группе у 49 (58,3%) больных в анамнезе имелись перенесенные заболевания ЖКТ. Из них у 24 (28,5%) - гастриты, у 13 (15,5%) - вирусный гепатит в детстве, у 12 (14,3%) - колит, у 33 (39%) пациентов периодически отмечались расстройства стула (таблица 5). На момент обследования жалобы со стороны ЖКТ отмечались у 70% опрошенных. При этом на первый план выступали жалобы со стороны кишечника: нарушение стула - у 37 (44%), метеоризм, переливание и урчание в животе выявлено у 21 (25%) пациентов, из числа пациентов с жалобами со стороны ЖКТ, у 26 (30,9%) имели место спастические или периодические схваткообразные боли, купирующиеся после акта дефекации. На изжогу, которая сопровождалась ощущением тяжести в эпигастральной области и периодическими запорами, жаловался 21 (25%) пациент.

Проведенные эндоскопические исследования выявили наличие эндоскопически позитивной патологии у 36 (42,8%) пациентов. При этом у 13 (15,4%) установлен гастрит, у 9 (10,7%) пациентов отмечалась картина рефлюкс эзофагита в сочетании с гастродуоденитом, а также ДГРЖ, у 9 (10,7%) - эрозивный гастрит в сочетании с ДГРЖ. Наличие послеязвенного рубца в луковице ДПК определили у 5 (6%) больных на момент обследования. Спокойная без особых изменений эндоскопическая картина пищевода, желудка и ДПК на момент обследования была у 48 (57,2%) пациентов. Однако, у 26 (55%) из 48 обследуемых пациентов, без эндоскопически выявленных изменений гастродуоденальной зоны, имелись жалобы со стороны ЖКТ. Следовательно, у РБ в дебюте заболевания, до приема НПВП, субъективные проявления поражения ЖКТ преобладают над объективными признаками.

**Заключение.** Результаты ретроспективного анализа историй болезней и проспективных исследований у больных первой группы практически сопоставимы. Данные, полученные в рамках проспективного исследования,

отличаются у пациентов 1 и 2 группы. Так у больных, с впервые установленным ревматологическим диагнозом (2 группа), превосходит больных 1 группы по жалобам со стороны ЖКТ, зато заметно уступают по эндоскопической картине. Данные, полученные в ходе проспективного исследования, выявили различия в патологии ЖКТ у РБ в дебюте заболевания и на фоне длительного приема НПВП. Необходимо обратить внимание на наличие патологии ЖКТ в анамнезе и на момент обследования больных. Из вышеизложенного следует, что патология ЖКТ имела место до начала ревматического заболевания, т. е. до приема НПВП. Значит РБ и прием НПВП только усугубляют и доводит до «кондиции» патологию ЖКТ.

Практически равное процентное соотношение, имеющей патологии в двух группах наводит на мысль, что прием НПВП должен давать больший процент гастропатий у пациентов первой группы с длительным ревматическим анамнезом, однако, этого не случилось. Возможно, это происходит за счет вторичной адаптации ГДЗ к НПВП – феномен простогландиновой гастропротекции [10,11].

Необходимо отметить, что НПВП могут оказывать повреждающие действия и на другие отделы ЖКТ, в частности на тонкий кишечник [1, 12]. Однако, несмотря на важное функциональное значение, данный отдел ЖКТ, часто остается необследованным. Учитывая изложенное, частота поражения ЖКТ при РБ может быть значительно выше.

Следует отметить, что среди больных с НПВП гастропатиями преобладают женщины и пациенты сравнительно старших возрастных групп. В структуре НПВП гастропатии часто встречаются повреждения гастроинтестинальной зоны воспалительного характера. Возникновения НПВП гастропатии в основном связаны с приемом неселективных НПВП и сочетанным применением НПВП с ГКС, и одновременным приемом двух НПВП. Отсутствует параллелизм между клиническими признаками гастропатии и ее эндоскопической характеристикой. У каждого 7 больного с НПВП-гастропатией возникали кровотечения из ЖКТ, которые встречались в основном у мужчин старших возрастных групп и среди пациентов, принимавших одновременно два НПВП.

#### **Выводы:**

1. Поражения органов ЖКТ у РБ обусловлены не только приемом НПВП, но и за счет первичного вовлечения в патологический процесс.

2. Существуют различия в клинической и эндоскопической характеристике поражений органов ЖКТ у РБ в зависимости от приема НПВП.

3. Поражения органов ЖКТ в дебюте РБ характеризуется выраженностью субъективных клинических признаков при скудности эндоскопической картины, на фоне приема НПВП, наоборот, характеризуется скудными субъективными клиническими признаками при выраженности эндоскопической картины поражений гастродуоденальной зоны.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (S1): 1-29

2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Жилиев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 110 -115

3. Балабанцева А.П., Кляритская И.Л., Остапенко А.И. Сочетанные НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: частота, клиничко-эндоскопические особенности, тактика лечения. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(1):64-69

4. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С. Основные аспекты профилактики и лечения НПВП-гастропатии в свете новой идеологии современной медицины. Терапия, 2019. - № 1. - С.182-192.

5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // РЖГТК. - 2014. - №6. - С. 89-94.

6. Морозова Т. Е., Рыкова С. М., Чукина М. А. НПВП-гастропатии у больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и заболеваниями суставов и позвоночника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015, № 6, 64-70.

7. Худайберганава Н. Х., Ахмедова И. М. (2023). Течение хронической гастродуоденальной патологии у детей и инфекция helicobacter pylor. Academic research in educational sciences, (1), 196-205.

8. Насонова В. А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практических врачей / Под общ. ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. - М.: Литтерра, 2003. - 507 с.

9. Балуква Е.В. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения. РМЖ 2017, 10, 697-702.

10. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л... Нестероидные противовоспалительные препараты и верхние отделы желудочно - кишечного тракта: патология, не связанная с развитием язв и эрозий. Рус. мед. журн. 2002; 28:1318-1321.

11. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. Arthritis Res Ther 2013; 15 (Suppl. 3): S3.

12. Melcarne L, García-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 10 (6): 723-33

13. Голованова Е.В. Защита слизистой оболочки ЖКТ от повреждающего действия нестероидных противовоспалительных препаратов. Клиническая геронтология, 1-2, 2017, С. 47-51.

14. Тухтаева, Н. Х., Каримов, М. Ш., & Сибиркина, М. В. (2020). Изучение обсемененности *H. pylori* у больных ревматоидным артритом.

15. Худайберганава Н. Х., Йулдошева Д. Ш., Абзалова Д. А., Рашидова М. А. (2019). Изучение пищевого статуса детей школьного возраста с избыточной массой тела. Том-II, 361

16. Xudayberganova N.X. Rahmatullayeva G. K. (2023). Оценить частоту железодефицитной анемии и инфекции Helicobacter Pylori среди детей школьного возраста с хронической гастродуоденальной патологией. Европейский научно-методический журнал 1(8), 10-18.

17. Худайберганава Н. Х., Ахмедова И. М. (2023). Клинико-биохимические особенности внежелудочных проявлений helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.

18. Худайберганава Н. Х., Ахмедова И. М. (2023). Течение хронической гастродуоденальной патологии у детей и инфекция helicobacter pylor. Academic research in educational sciences, (1), 196-205.

19. Ахмедова И. М., Худайберганава Н. Х. (2022). Внежелудочные проявления хронического гастродуоденита у детей.

20. Салаева М. С., Худайберганаева Н. Х. (2015). Взаимосвязь социальных факторов с параметрами качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких. Вестник КГМА им. ИК Ахунбаева, (3), 74-79.

21. Талипов Р. М., Тулабаева Г. М., Сагатова Х. М., Нурметов Х. Т., Худайберганаева Н. Х. (2021). Особенности коморбидности у пациентов пожилого возраста с инфарктом миокарда. Узбекский медицинский журнал, 2(3).

22. Худайберганаева Н. Х., (май 2022). [Клиническая характеристика Helicobacter pylori ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.](#) Journal of new century innovations. Volume -4

23. Tukhtaeva N.Kh., Karimov M.Sh., Kurbanov A.K. (2021). Assessment of the gastrointestinal tract in patients with rheumatoid arthritis. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 2(5), 34-37.

24. Мавлянов, И. Р., Мустафин, Р. И., Тухтаева, Н. Х. (2012). Характеристика просветной и пристеночной микрофлоры желудка больных с ревматоидными и реактивными артритами. Вестник новых медицинских технологий, 19(2), 319-322.

25. Тухтаева Н.Х., Мавлянов, И. Р., Мавлянов, С. И. (2019). Типы нервной системы и его взаимосвязь с комплаентностью больных к проводимой терапии. In Безопасный спорт-2019 (pp. 74-76).

26. Tukhtaeva, N. K. (2023). The degree of damage to the gastroduodenal zone in patients with rheumatoid arthritis against the background of basic and anti-inflammatory therapy. Texas Journal of Medical Science, 25, 58-62.