

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

АХМАТХОДЖАЕВ АБДУЖАБАР МУХИДИНОВИЧ

**БРОНХООБСТРУКТИВ АСОРАТЛАРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛ
РЕФЛЮКС КАСАЛЛИГИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ВА
ТЕРАПЕВТИК АСПЕКТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Ахматходжаев Абдужабар Мухидинович Бронхообструктив асоратлари гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг клиник-патогенетик ва терапевтик аспектлари	3
Ахматходжаев Абдужабар Мухидинович Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с бронхообструктивными осложнениями	25
Akhmatkhodjaev Abdujabar Mukhidinovich Clinical-pathogenetic and therapeutic aspects of gastroesophageal reflux disease with broncho-obstructive complications	47
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	51

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

АХМАТХОДЖАЕВ АБДУЖАБАР МУХИДИНОВИЧ

**БРОНХООБСТРУКТИВ АСОРАТЛАРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛ
РЕФЛЮКС КАСАЛЛИГИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ВА
ТЕРАПЕВТИК АСПЕКТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib41 рақами 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.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Каримов Мирвасит Мирвасикович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Хамраев Абдор Асрорович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Захидова Машкура Зияматовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Аралов Нематилла
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Новосибирск Давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 71) 1507825, e-mail: tta2005@mail.ru).

Докторлик (DSc) диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент, Фаробий кўчаси 2-уй. ТТА 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871)- 150-78-14).

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2018 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Б. Х. Шагазатова

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

А. Л. Аляви

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Гастроэнтерологиянинг энг кўп тарқалган касалликларидан бири – гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги (ГЭРК) меҳнатга яроқли аҳолининг кўп қисмини зарарлайди ва соғлиқни сақлаш тизими учун жиддий муаммоларни келтириб чиқаради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотиغا кўра «...турли минтақаларда ГЭРК белгилари аҳолининг 5% идан 25% игача қайд қилиниб, касаллик беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада пасайиши ва фармакоиктисодий сарф-харажатларни ошириши аниқланган. Бу ҳолат антисекретор ва антацид дори воситаларини узоқ вақт қабул қилиш ҳамда беморларда қизилўнғачдан ташқи асоратларини тез-тез учраши, кейинчалик Баррет қизилўнғачининг шаклланишигача ва қизилўнғач аденокарциномасигача ривожланишига олиб келиши исботланган...»¹.

Дунёнинг турли давлатларида ГЭРК муаммоси бўйича кўп сонли тадқиқотлар, замонавий ташхислаш усуллари даволаш ва профилактикаси ишлаб чиқишига қарамасдан, «...ГЭРКда қизилўнғач ва айниқса бронх-ўпка асоратларини ташхислаш, даволаш ва профилактикаси мураккаб бўлиб, жуда кўп вазиятларда даволаш натижалари амалиёт шифокорлари талабларини қондирмайди ҳамда жуда кўп мамлакатларда ушбу касалликнинг учраш ҳолати сақланиб турибди...»². ГЭРКда олиб борилган анъанавий даволаш усуллари ГЭРКни бронхообструктив кўринишлар билан бирга келганда доим ҳам бир хил натижаларни бермайди, бу эса кейинчалик янада самарали, дифференциялашган даволаш усуллари ишлаб чиқиш бугунги кундаги долзарб муаммолардан бири эканлигини намоён қилади.

Жаҳонда гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларининг клиник-патогенетик ва терапевтик даволаш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги ва уни овқат ўтказиш йўлидан ташқи, бронхообструктив кўринишларини ташкиллаштирилган гуруҳлар орасида тарқалишини, гастроэзофагеал рефлюктантни беморларда касалликни кечиш характериға клиник ва биокимёвий ўзига хосликлари таъсирини, гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг «нордон» ва «ишқорий» вариантларини клиник ўзига хосликларини, қон плазмаси азот оксидининг охириги метаболитлари даражасига боғлиқлиги ўзгармаган қон плазмасидаги яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорини асослашдан иборат. Гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларининг клинко-патогенетик ва терапевтик асоратлари ривожланиш хавф омилларини, шунингдек, касалликнинг клиник кечиш вариантларига боғлиқ ҳолда бронхообструктив синдромни, беморларда текшириш ўтказишга комплекс ёндошувни ишлаб чиқиш, клиник-инструментал, иммунологик ва

¹ Spechler S.J, Souza R.F: Barrett's esophagus //N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 836-845

² Оценка эффективности альгинат-рафтового барьера в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Д. С. Бордин, А. А. Машарова, Л. Д. Фирсова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. № 6. - С. 77-81

биокимиёвий текшириш усуллари характерини аниқлаш имконини берувчи бронхиал астма кўринишидаги асоратлар характерига боғлиқ бўлган касалликни комплекс ва дифференцияланган даволаш усуллари ишлаб чиқиш ҳамда профилактик тадбирлар механизмини яратиш, касалликнинг асоратларини камайтириш ва бартараф этишнинг замонавий усуллари такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизнинг тиббиёт соҳасини ривожлантириш, замонавий асбоб-ускуналар билан таъминлаш, турли касалликларни олдини олиш асоратларни камайтириш тиббиёт ходимлари олдида турган вазифалардан биридир. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида мамлакатимизда «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилишчи тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш...»³ вазифалари юклатилган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда аҳоли орасида гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларининг клиник-патогенетик ва терапевтик даволаш ҳамда сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали овқат ҳазм қилиш тизими касалликларини камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи⁴. Гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларининг клиник-патогенетик ва терапевтик даволаш тизимини самарадорлигига эришиш бўйича илмий изланишлар дунёнинг қатор етакчи тиббий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: North China University (Хитой), Karpaga Vinayaga Institute of Dental Sciences (Ҳиндистон), Ege University (Туркия), University of Utah (АҚШ), Academic Medical Centre

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони

⁴ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.ncst.admissions.cn, www.kveg.in, www.ege.edu.tr, www.utah.edu, www.amc.nl, www.incan.salud.gob.mx, www.unifesp.br, www.ku.edu, www.usc.edu, www.umassmed.edu, www.missouri.edu, ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган

Amsterdam (Нидерландия), Instituto Nacional de Cancerología (Мексика), Universidade Federal de São Paulo (Бразилия), University of Kansas (АҚШ), University of Southern California (АҚШ), University of Massachusetts (АҚШ), University of Missouri (Колумбия), National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Stanford University Medical Center (АҚШ); University of Wisconsin Madison (АҚШ); Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда⁵.

Гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларининг клиник-патогенетик ва терапевтик даволаш самарадорлигига эришиш бўйича ишлаб чиқишни ҳал қилиш учун қаратилган қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги нам йўтал билан кечишни пантапрозол ёрдамида даволаш тизимини жорий қилишнинг клиник даволаш тизими исботланган North China University (Хитой); гастроэзофагеал рефлюкс касалликлари, гастрит ва ярали колит билан биргаликда кечишни перорал ўзгаришини, клиник патологик текширишлар орқали исботланган Karpaga Vinayaga Institute of Dental Sciences (Ҳиндистон); гастроэзофагеал рефлюкс симптомларининг айрим гуруҳчаларда руҳий коморбидлигини тарқалиши асосланган Ege University (Туркия); гастроэзофагеал рефлюкс касалликлари билан хасталанган беморларни сифатли парваришлашни беморлар ҳаёт сифатига таъсири University of Utah (АҚШ); гастроэзофагеал рефлюксни баҳолаш саволномалари ишлаб чиқилган Academic Medical Centre Amsterdam (Нидерландия); гастроэзофагеал рефлюкснинг хасталигини хирургик усулда даволашда консесуснинг самарадорлиги 90%ни ташкил қилиши асосланган Instituto Nacional de Cancerología (Мексика), гастроэзофагеал рефлюкс хасталигини даволашда далилларга асосланган тиббиётнинг маълумотлари асосида исботланган Universidade Federal de São Paulo (Бразилия); National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (АҚШ); гастроэзофагеал рефлюкснинг хасталигининг қизилўнгач ва ошқозон тизимида юзага келадиган асоратлари исботланган (University of Kansas (АҚШ); гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларининг клиник-патогенетик ва терапевтик даволаш самарадорлиги баҳоланган (Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Дунёда гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларининг клиник-патогенетик ва терапевтик даволаш ва олдини олишни такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда: гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратлари турли минтақалардаги аҳоли гуруҳлари орасида тарқалишига боғлиқ бўлган эндоген ва экзоген омилларни асослаш, гастроэзофагеал рефлюктантни

⁵Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.ncst.admissions.cn, www.kveg.in, www.ege.edu.tr, www.utah.edu, www.amc.nl, www.incan.salud.gob.mx, www.unifesp.br, www.ku.edu, www.usc.edu, www.umassmed.edu, www.missouri.edu, ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

беморларда касалликни кечиш характерини инструментал ва биокимёвий кўрсаткичларини ўзига хосликлари асослаш, касалликнинг «нордон» ва «ишқорий» вариантларини клиник ўзига хосликларини қон плазмасидаги яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорини, меъданинг шиллиқ қаватида хеликобактер инфекциясининг мавжудлигига боғлиқлигини асослаш, гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларининг клиник-патогенетик асоратлари ривожланиш хавф омилларини комплекс ва дифференциялашган даволаш усулларини ишлаб чиқишнитаконилаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон статистик маълумотларига кўра гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги ҳозирги кунда замонавий гастроэнтрологиянинг етакчи касалликларидан бири ҳисобланади, бу эса бежиз эмаски, гастроэнтерологларнинг олтинчи Европа ҳафталигида (Бирмингем, 1997) «XX аср-меъда яра касаллигисиз, XXI аср-гастроэзофагеал рефлюкс касаллигисиз асри» шиори билан номланишига сабаб бўлмади. ГЭРК асорати бўлган Баррет қизилўнгачи натижасида қизилўнгач аденокарциномасини ривожланиши сабабли сўнгги йилларда клиницистлар диққат марказида ГЭРК янада ўзининг долзарблигини юзага келтирди. Турли муаллифларнинг маълумотларига кўра аҳолининг 40%-50% қисми доимо ГЭРКнинг асосий белгиси бўлган – жиғилдон қайнашини хис этади, аҳолининг 3-4% эса рефлюкс-эзофагитнинг турли даражада намоён бўлиши, 6-12% меъда-ичак тизимининг юқори бўлимларида эндоскопик текширишларда ўзгаришлар аниқланади (Чугунникова Л.И., Минушкин О.Н., Масловский Л.В., 2006; Цуканов В.В., Онучина Е.В., 2010; Шептулин А.А. 2000). Рефлюкс эзофагит касаллигининг ўсиш даражаси беморнинг ёши катталашган сари ортиб бориши, унинг асоратлари эса 50 ёшдан ошган беморларда аниқланиши кузатилди (Annese V., 2000; Armstrong D. 2004; Asanuma K., Huo X., Agoston A. 2015). ГЭРК муаммосининг долзарблиги, унинг кенг тарқалганлиги билан ифодаланиб, беморлар ҳаёт сифатини оғирлаштирувчи одатий белгилар ва ГЭРК диагностикасини қийинлаштирувчи ноодатий белгилар мавжудлиги ва унинг бир қатор нозологияларни гипердиагностикасига олиб келишига хосдир (жумладан, юракнинг ишемик касалликлари). ГЭРК кўпинча оғир асоратлар билан кузатилади (қизилўнгач яраси ва эрозиясидан қон кетиши), бронхиал астмани кечишини оғирлаштиради ва сурункали обструктив бронхит, зотилжам, ўпка фибрози, синуситлар, дисфония, орқа ларингит, контакт гранулема, фарингит, халқум, хиқилдоқ ва овоз пайлари хавфли ўсмаларини ривожланиш сабаби бўлиши мумкин.

Ўзбекистонда ошқозон ичак тизими касалликларини ташхислаш, даволаш ва олдини олиш борасида бир қатор илмий ишлар мутаххасислар томонидан бажарилган (Рустамова М.Т., 2001; Хамраев А.А., 2009, 2018; Хамрабоева Ф.И., 2017; М.З.Захидова, 2018). Бироқ, гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги нафақат сурункали, юқори нафас йўллари касалликлари билан бирга келиши, балки уларни кечишини оғирлаштириши ҳам мумкин. Шу билан бир вақтда ГЭРК ушбу касалликларнинг индуктори ва триггери бўлиши мумкин. Сўнгги йилларда ГЭРКни даволашда қўлга киритилган

ютукларга қарамасдан, ГЭРКни даволашдаги мавжуд муаммолар хали ҳам охиригача хал этилмаган. Ҳозирги кунга келиб, ГЭРКни даволаш асосини антисекретор дори воситалари ва прокинетиқлар ташкил этиб, уларни монотерапия кўриниши ва турли муддатларда қабул қилувчи комплекслар таркибига киритилиши мумкин. Бироқ, ГЭРКни фармакотерапиядаги муаммонинг дифференциал усулларига бир хил нуқтаи назарнинг мавжуд эмаслиги, касалликни клиник-патогенетик вариантларига боғлиқ равишда, овқат ўтиш йўлларида ташқи, бронхиал астма (БА) ва ўпканинг сурункали обструктив касалликлари (ЎСОК) ГЭРК касаллигини даволашга турли-туман қарашларни юзага келишига сабаб бўлди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг АДСС 15.3 «Гастроэзофагеал рефлюкс касаллигини эрта ташхислаш ва даволашда янги технологияларни ишлаб чиқиш, буни касалликни клиник кечиш характериға боғлиқлиги, дуоденогастрал ва гастроэзофагеал рефлюктантнинг биокимёвий ўзига хослиги (нордон, аралаш ва ишқорий) ва овқат ўтказиш йўлидан ташқи, бронхообструктив асоратларнинг мавжудлиги» мавзуси доирасида бажарилган (2013-2018 йй).

Тадқиқотнинг мақсади гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги беморларда бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касалликлари кўринишидаги овқат ўтиш йўлидан ташқи бронхообструктив асоратларини ривожланиш хавф омилларини, касалликнинг клиник кечишига комплекс ёндошувни, морфологик ва функционал тавсифномаси, бронхообструктив асоратларни дифференциал даволаш стратегияларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги ва уни овқат ўтказиш йўлидан ташқи, бронхообструктив кўринишларини Тошкент шаҳрининг чегараланган, ташкиллаштирилган аҳоли гуруҳлари орасида тарқалишини баҳолаш;

гастроэзофагеал рефлюктантни ГЭРК беморларида касалликни кечиш характериға клиник ва биокимёвий ўзига хосликларини таъсирини аниқлаш;

гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг «нордон» ва «ишқорий» вариантларини клиник ўзига хосликларини қиёсий ўрганиш, бунда қон плазмаси азот оксидининг охириги метаболитлари даражасига боғлиқлиги ва қон плазмасидаги яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорини баҳолаш;

меъданинг шиллиқ қаватида хеликобактер инфекциясининг мавжудлигига боғлиқ бўлган ГЭРКни «нордон» ва «ишқорий» вариантлари кечишини клиник инструментал ва биокимёвий ўзига хослигини бегилаш натижада эрадикацион терапияни қўллаш;

гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги асоратлари ривожланиш хавф омилларини баҳолаш, шунингдек, ГЭРКнинг клиник кечиши вариантларига боғлиқ холда бронхообструктив синдромни баҳолаш;

гастроэзофагеалрефлюкс касаллиги борбеморларда текшириш ўтказишга комплекс ёндошувни ишлаб чиқиш, бунга клиник-инструментал,

иммунологик ва биокимийвий текшириш усуллари характери аниқлаш имконини берувчи овқат ўтиш йўлидан ташқи ва бронхообструктив асоратларини баҳолаш;

БА ва ЎСОК кўринишидаги бронхообструктив асоратлар характерига боғлиқ бўлган ГЭРКни комплекс ва дифференциялашган даволаш усуллари ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида гастроэзофагеал рефлюкс касаллигини аниқлашда махсус сўровнома билан анкета текширувида иштирок этган Тошкент шаҳрининг 400 нафар аҳолиси ва ГЭРКни верифицирланган ташхиси кўйилган 163 нафар бемор танлаб олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида асосий биокимийвий кўрсаткичларни миқдорий аниқлаш учун веноз қони ва қон зардоби, меъда шираси, ўт суюқлиги материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация тадқиқотларини олиб боришда клиник, биокимийвий, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

дуоденогастрал рефлюктант ва гастроэзофагеал характерга боғлиқ гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларининг клиник-патогенетик ва терапевтик даволашда беморларни клиник ва функционал маълумотларини батафсил таҳлили асосланган;

гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг клинко-патогенетик ва терапевтик даволаш самарадорлиги амбулатор ва стационар босқичда ташхислаш ва даволашни турли вариантларини эпидемиологик ва антропометрик хусусиятлари исботланган;

гастроэзофагеал рефлюкс касалликларида беморларнинг қон плазмасида яллиғланишга қарши цитокинлар ва азот оксидининг якуний метаболитларининг даражасини аниқлаш ўтказилди ва соғлом кишилардаги цитокинлар миқдори ҳамда нитрат-нитритлар миқдорини қиёсий кўрсаткичлари исботланган;

яллиғланишга қарши цитокинлар ва азот оксидининг якуний метаболитларининг даражасига боғлиқ ҳолдаги ГЭРКнинг клиник ўзига хослигини, касалликнинг «нордон» ва «ишқорий» вариантларини кечишига эрадикацион терапиянинг таъсирини исботланган;

гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг кечишига дуоденал гипертензия синдроми ва дуоденогастрал рефлюктант характери таъсири, касалликнинг клиник кечиш характери овуқат ўтказиш йўлидан ташқи бронхообструктив асоратлар ривожланишига таъсири исботланган;

овқат ўтказиш йўлидан ташқи асоратлари билан бирга кечувчи гастроэзофагеал рефлюкс касаллигини клиник кечиш характери беморлар ҳаёт сифат кўрсаткичларига таъсир механизми исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг «ишқорий» ва «нордон» вариантларининг клиник ташхислаш тизими ишлаб чиқилган;

гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг овқат ўтказиш йўлидан ташқи, бронхообструктив кўринишлари ва кечиш вариантлари ажратиб олинган ва амалиёт врачлари учун зарур бўлган мезонлари ишлаб чиқилган;

гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг клиник кўринишидаги ташхислаш, морфологик ўзгаришлари ва даволаш натижалари бўйича кўшимча текшириш усуллари кўрсаткичларининг белгиларини аниқ мезони келтирилган;

гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги бор беморларни овқат ҳазм қилиш йўллари кислотага боғлиқ касалликлари билан оғриган умумий беморларнинг клиник кўриниши бўйича учдан бирини ташкил этганлиги асосланган;

Бунда беморларнинг аксарияти ёш ва ўрта ёшли кишиларни ташкил этиши, касалликнинг оғирлик даражаси яллиғланиш цитокинлари ва азот оксиди метаболитлари даражасини ортиши билан корреляция қилиш тизими очиқ берилган;

ГЭРКнинг «ишқорий» вариантларни ривожланиш триггерлари бўлиб, ортиқча бактериял ўсиш синдроми ва дуоденал гипертензия синдромининг мавжудлиги, бу эса беморларни ҳаёт сифат кўрсаткичларини янада яққол бузилиши ва тез-тез бронхообструктив асоратларини ривожланиши билан характерланган;

деконъюгирланган ўт кислоталарининг юқори таркиби билан келувчи дуоденогастрал рефлюктант характери билан яхши корреляция бўлувчи касалликнинг асосий клиник симптомларини яққол намоён бўлиши ва лизофасфатидилхолин миқдори ҳамда хлорид кислотани ўт кислоталари билан биргаликда ва лизолецитин иштирокида узок вақт давомида қизилўнгачнинг шиллиқ қаватига таъсир механизми асосланган;

ГЭРКнинг овқат ўтиш йўлидан ташқи, бронхообструктив асоратларининг келиб чиқиши, касалликнинг клиник вариантларига боғлиқ ҳолда ГЭРК беморларини терапевтик даволашни оптимал ёндошувлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Ишда қўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган клиник тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги объективклиник, клиник, биокимёвий, инструментал, статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларининг клиник-патогенетик ва терапевтик даволаш самарадорлигини ташхислаш ва самарали даволаш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамиятигастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг гастроэзофагеал рефлюктант характерига боғлиқ равишда бронх-ўпка асоратлари, овқат ўтказиш йўлидан ташқи асоратлар асосида ётувчи асосий патогенетик механизмларини аниқлаш ва БА ва ЎСОК билан ассоциацияланувчи ГЭРКнинг дифференциалланувчи даволаш усулларини ишлаб чиқиш базасини яратилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти гастрозофагеал рефлюкс касаллигининг «нордон» вариантыда гастрозофагеал рефлюктант тўртдан паст бўлган рН-метр мезонлари, азот оксиди метаболитларининг гипермаҳсулоти бўлиб ҳисобланган асосий патогенетик механизмлар, ФКЕ бузилишларини коррекция қилиш мақсадида антисекретор дори воситалари комплексига нитрит ва нитратлар метаболизмининг корректори бўлган метионинни қўллаш мақсадга мувофиқдир. Дуоденал гипертензия синдроми билан келувчи рефлюктантни 4 дан юқори бўлиши билан характерланувчи рН-метрия, ГЭРКнинг «ишқорий» вариантлари агрессияси ГЭРКнинг ассоциацияланган шаклидаги ЎСОК касаллиги патогенезини асосини ташкил этиши ва натижада қизилўнгачга хлорид кислотадан ташқари ўт компонентларини ташланиши антисекретор терапия комплексига урсодезоксихолин кислотасини қўшиш мақсадга мувофиқлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гастрозофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларининг клиник-патогенетик ва терапевтик даволаш самарадорлигини баҳолаш бўйича олиб борилган илмий тадқиқот натижалари асосида:

«Гастрозофагеал касалликлар» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 1 апрелдаги 8н-д/25-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма гастрозофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларини клиник-патогенетик ва терапевтик даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

«Амбулатор-поликлиника шароитида ноинвазив гатрозофагеал рефлюкс касаллигини ташхислашда трансабдоминал ультрасонография усулини қўллаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 14 ноябрдаги 8н-р/170-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма амбулатор-поликлиника шароитида ноинвазив гатрозофагеал рефлюкс касаллигини ташхислашда трансабдоминал ультрасонография усулини қўллаш орқали гастрозофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларини ташхислаш ва терапевтик даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

гастрозофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларининг клиник-патогенетик ва терапевтик даволаш самарадорлигини ташхислашни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, махсуслаштирилган даволаш муассасаларининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 21 ноябрдаги 8н-з/203-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши гастрозофагеал рефлюкс касаллигининг бронхообструктив асоратларининг клиник-патогенетик ва терапевтик даволаш самарадорлигини баҳолаш транскутант трансабдоминал ультратовуш тадқиқоти натижаларида

касалликни ташхислаш 93%ни, сезувчанлиги 90%ни, спецификлиги 94%ни ташкил қилиш баҳолаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 11 та халқаро ва 10 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 16 та журнал мақоласи, шундан 10 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 204 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаби асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги муаммоларининг замонавий аспекти**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Тадқиқот мақсадидан келиб чиққан ҳолда касаллик патогенезида ГЭРКнинг энг аҳамиятли патогенетик омилларини ўрганилиш даражаси таҳлил қилинди. Унинг овқат ўтказиш йўлидан ташқи, ўпка-бронх кўринишларига алоҳида урғу берилди. Далилларга асосланган тиббиёт нуқтаи назаридан фармакотерапия масалалари тўлиқ ёритилди. ГЭРКнинг фармакотерапиясига замонавий ёндошув акс этирилган, муаммонинг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган аспекти белгиланган.

Диссертациянинг «**Гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг овқат ўтказиш йўлидан ташқи кўринишларини тадқиқ қилиш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи, лаборатор-функционал, инструментал ва статистик тадқиқот усуллари ёритилган. ГЭРКнинг учраш сони, унинг кечиш характери ва уни овқат ўтказиш йўлидан ташқи, бронх-ўпка асоратларини аниқлаш мақсадида тошкент шаҳрида истиқомат қилувчи 400 нафар аҳоли орасида GSRS стандарт саволномаси асосида тузилган саволномадан фойдаланиб, анкета

сўрови ўтказилди. ГЭРК касаллик белгилари аниқланганларда эса эндоскопик, рН-метрик ва спирографик тадқиқотлар ўтказилди.

Эзофагогастроуденоскопия Olympus фиброэндоскопи ёрдамида стандарт усул орқали ўтказилди. Қизилўнгач шиллиқ қаватининг зарарланиш даражаси М. Savari ва G. Miller таснифига мос ҳолда баҳоланди. ГЭРК беморларида қисқа муддатли рН-метрия «АГМ-03» рақамли ацидогастрометр (ГНПП «Исток-система», Россия) асбоби ёрдамида ўтказилди.

Биз беморлардаги НР эрадикациясининг мавжудлиги ва даражасини ноинвазив, нафас «Хелик» тести билан аниқладик (АМА, С.Петербург). Ташқи нафас функцияси «Fucuda» (Япония) компаниясининг ST-95 кўп функцияли автоматлаштирилган спироанализатори ёрдамида ўрганилди.

БА ташхиси GINA мезонлари асосида ўрнатилди. ЎСОК ташхиси эса ўзига хос бўлган шикоятлар, анамнез ва GOLD мезонлари асосида қайд қилинди. Дуоденал гипертензия ташхисини қўйиш меъдани зондлаш жараёнида, меъда ёриғида дуоденогастрал рефлюкс ўтини бор ёки йўқлигига қараб қўйилди. Шунингдек биз меъда ширасида конъюгирланган ва деконъюгирланган бирламчи ва иккиламчи ўт кислоталари, лизофасфатидилхолин миқдори ва A_2 фосфолипаза фаол ферментлари миқдорини ўргандик. Меъда ширасида фосфолипаза фаоллигини аниқлаш ўтказилди, бунда Ca^{++} фаоллигига боғлиқ металлофермент A_2O фосфолипазининг маҳаллий иммунитетни кўрсаткичлар ҳолати, меъда-ичак тизимининг юқори бўлимлари ҳолатини баҳолашда меъда шираси суспензиясини аниқлаш йўли билан амалга оширилди. Бунда меъда ширасидаги секретор иммуноглобулин А фракцион зондлаш усули билан олинди. sIG Ани Манчини бўйича радиал иммунодиффуз усули билан аниқланди. Қон зардоби таркибидаги яллиғланиш цитокинлари бўлган ИЛ-6 ва α -хавфли ўсмалар некрози омили (α -ЎНФ)ни аниқлаш «цитокин» (Санкт Петербург) ООО фирмаси томонидан ишлаб чиқарилган реактивларни қўллаш ёрдамида иммуноферментатив таҳлил ўтказиш усули билан ўтказилди.

Маълумотларни статистик қайта ишлаш учун STASTISTICA-6,0 дастуридан фойдаланилди.

Диссертациянинг «Гастроэзофагеал рефлюксни тарқалиши, унинг клиник шакллари ва қизилўнгач йўлидан ташқи кўринишлари» деб номланган учинчи бобида Тошкент шаҳар аҳолиси орасида касалликнинг кечиш характери ва тарқалиш сонини ўрганиш натижалари келтирилган. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, тадқиқотда иштирок этган популяция орасида ГЭРКни аниқлаш частотаси 26%ни ташкил этди. ГЭРК кўпроқ аёлларда (62,5%), шунингдек ортиқча тана оғирлигига эга бўлган шахсларда (44,2%) ва семиз кишиларда (38,5%) аниқланди. ГЭРКни ёш тоифасида учраши асосан ўрта (33,6%) ва катта ёшли кишиларда (20,2%) ёш гуруҳларда қайд қилинди. ГЭРК беморларидан тадқиқотда иштирок этганларнинг 10 нафаридан кейинчалик ўтказилган клиник-инструментал текширишлар, уларда асосий шикоят - жиғилдон қайнаши (84%) бўлганлигини кўрсатди. Беморлар томонидан бўлган шикоятлар ичида кейинги ўринда кекириш ва регургитация қайд этилди. Эзофагогастророскопия ўтказилган 96 нафар

тадқиқот иштирокчисидан 82 нафариди (75%) катарал эзофагит аниқланди. 17 нафар тадқиқот иштирокчисиди (25%) эзофагитнинг биринчи даражали эрозив шакли аниқланган ва 7 нафар беморди иккинчи даражали M. Savari ва G. Millor тавсифи бўйича аниқланди.

Тошкент шаҳридаги ташкиллаштирилган жамоа орасиди ўтказилган анкета сўровномасиди БА ва ЎСОКни тарқалиш сони 9% ва 10%га мосликни ташкил этди. Тадқиқотди иштирок этган шахсларди ГЭРК белгилари мавжуд бўлганди БА (21%) ва ЎСОК (19%)ни учраш сони икки мартага ортиши аниқланди, БА билан ассоциацияланган ГЭРКди касалликни ўртача оғирликди кечишини юқори бўлиши қайд қилинди (умумий популяциянинг 19% ва БА билан ассоциацияланган ГЭРКди 29%). БА билан ассоциацияланган ГЭРК юқори даражади тунги хуружлар кўринишиди кузатилади (умумий популяциянинг 44% ва БА билан ассоциацияланган ГЭРКди 67%). ЎСОК билан ассоциацияланган ГЭРКди ҳам касалликни оғир кечиш холатини ўсиши кузатилади (умумий популяцияди ЎСОКни иккинчи даражаси 30% ва ЎСОК билан ассоциацияланган ГЭРКди 63%).

Диссертациянинг «Гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги мавжуд бўлган беморларни клиник-эндоскопик ва биокимёвий текшириш натижалари» деб номланган тўртинчи бобида Гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг эндоскопик кўриниш кўрсаткичлари ўрганилди (1-жадвал).

1- жадвал

ГЭРК билан текширилган беморларларнинг эндоскопик тавсифномаси

Касаллик	Катарал эзофагит	Тарқоқ эрозиялар	Тарқалган эрозиялар	Функционал кардия етишмовчилиги	Диафрагма ости чурраси
ГЭРК	76 (46,6%)	62 (38,0%)	25 (15,3%)	103 (63,2%)	60 (36,8%)

1-жадвалдан кўришиб турибдики, 46,6%ди касаллик кўз билан кўринмайдиган эрозив зарарланишларсиз кечган бўлса, 53,3%ди эса қизилўнгач шиллик қаватининг эрозив зарарланиши билан кечиши қайд этилган. Гастроэзофагеал рефлюктант характери алоҳида қизиқиш уйғотди. Классик тушунча бўйича ГЭРК кислотага боғлиқ касалликлар қаторига киритилса, у ерди етакчи тушунча бўлиб меъда ширасининг гиперацидозлиги ҳисобланади, ҳозирги кунга келиб физиологик кардианинг турғунсизлик тушунчаси билан аралашиб кетишига асосий эътибор берилмоқди. Ҳақиқатан ҳам бизнинг тадқиқотларимиздан шу маълум бўлдики, фақат 46%ди рефлюктант нордон характерли ($pH \leq 4,0$) (2-жадвал), қолган холатларди (41,7%) рефлюктант аралаш характерга (4,0-6,0) ва ҳатто баъзиди ишқорий характерди (12,3%), бу ерди pH кўрсаткич 7,0 дан юқори бўлади.

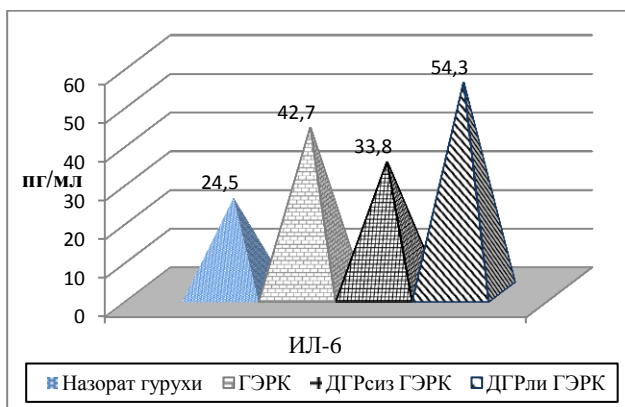
2-жадвал

Гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги мавжуд беморларди қисқа мuddатли қизилўнгач ичи pH-метрияси

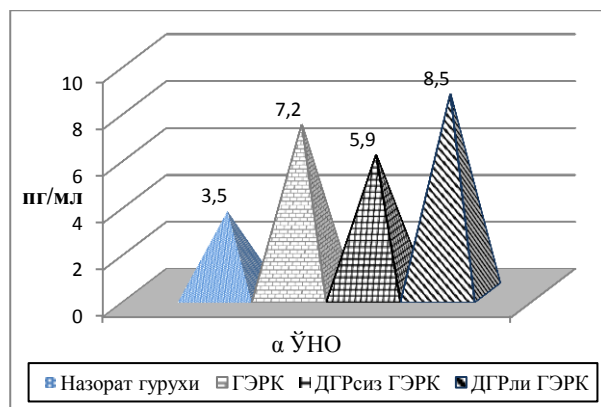
Беморлар гуруҳи	Нордон рефлюктант $pH < 4,0$	Аралаш рефлюктант $pH = 4,0-6,0$	Ишқорий рефлюктант $pH > 7,0$
ГЭРК	75 (46,0%)	68 (41,7%)	20 (12,3%)

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, гастроэзофагеал рефлюктантни аралаш ва ишқорий характерда бўлиши асосан дуоденогастрал рефлюктант (ДГР) таркибида ўт кислоталарининг тузлари ва юқори фосфолипаза фаоллигига эга бўлган лизолецитин борлиги билан таъминланади, бу ДГР таркибининг панкреатит компоненти учун хосдир. ГЭРК беморлари меъда ширасида иккиламчи гидрофоб диоксихолин ўт кислоталари (ЖК) микдорини ортиши кузатилади. Меъдада ДГРларнинг мавжуд бўлиши натижасида меъда ширасида деконъюгирланган (эркин) ўт кислота тузлари улушининг ортиши, айниқса уларнинг иккиламчи, захарли шакллари ҳисобига юз беради. ГЭРК белгиларининг меъда шираси таркибида шунингдек фосфолипаза фаоллигининг ортиши қайд қилинди, бу ҳолат дуоденогастрал рефлюктант таркибидаги ўтдан ташқари таркибида амилаза бўлган панкреатик шира ҳисобига юзага келади. ГЭРК беморларининг меъда ширасидаги фосфолипид фракцияларида силжишлар қайд қилинди, бу лизофосфотидилхолин фракцияларини ортиши ва фосфотидилхолин фракциялари улушини пасайиши (лецитин) билан намоён бўлади. Бу меъда шираси таркибида дуоденогастрал рефлюктантни юқори фосфолипаза фаоллиги бўлган турининг мавжудлиги билан кўп микдорда таъминланади. ГЭРК беморлари меъда ширасида маҳаллий ҳимоя омилларидан иммуноглобулин А секретор микдорини камайиши кузатилди, бу дуоденогастрал рефлюкс кузатилган ГЭРК беморларида янада яққол намоён бўлади. Шуларга мос ҳолда таҳмин қилиш мумкинки, қизилўнғач шиллиқ қаватининг зарарланиши хлорид кислотанинг альтернатив таъсири деконъюгирланган ўт кислота ва панкреатин шираси таркибининг йиғиндиси билан юзага келади. Бироқ сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, юқорида кўрсатилган омиллар қизилўнғачга билвосита таъсир кўрсатади, зарарлантиришда энг асосий омил бўлиб, яллиғланиш цитокинлари альтерация каскади таъсирида лимфоцитларнинг ажратмалари ҳисобланади. Ҳақиқатан ҳам, олинган натижалардан шу нарса маълум бўлдики, ГЭРКда ИЛ-6 яллиғланиш цитокин маҳсулотларининг 69,4%га ортиши назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан таққослаганда маълум бўлди. ($P \leq 0,001$) кейинчалик биз ўрганилаётган кўрсаткични ДГР бор ёки йўқлигига боғлиқ ҳолда вазиятни таҳлил қилиб, тадқиқ қилинаётган гуруҳлардаги иштирокчиларда ИЛ-6 кўрсаткичини боғлиқлигини ҳам ўргандик. Натижада шу нарса маълум бўлдики, ДГР мавжуд бўлмаганда ИЛ-6 кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан 37,1%га ошади. ГЭРК беморларида ДГР мавжуд бўлганда ИЛ-6 кўрсаткичи 123,3%га ошади. ГЭРК беморлари гуруҳлари ўртасидаги ИЛ-6 кўрсаткичларининг фарқи 62,8%ни ташкил этади, бу ишончли фарқ ҳисобланади ($P \leq 0,001$) (1-2 расм).

Гастроэзофагеалрефлюкс касаллиги мавжуд беморлар қон зардобиди бошқа аўсма некрози фактори цитокинини текшириш ҳам худди шунга ўхшаш натижаларни берди. ГЭРК беморларида мазкур цитокиннинг лимфоцит маҳсулотлари 195,7%га ошди, бу назорат гуруҳининг шунга мос кўрсаткичларига таққослаб аниқланди. ($P \leq 0,001$).



1 расм. ГЭРК беморлар қон зардобида ИЛ-6 миқдори



2 расм. ГЭРК беморлар қон зардобида α-ЎНО миқдори

Дуоденогастрал рефлюксга мазкур цитокин концентрациясини боғлиқлик даражасини ўрганиш шуни кўрсатдики, Гастроэзофагеалрефлюкс касал беморлари меъдасида ушбу вазиятни бўлмаслиги, α-ЎНО кўрсаткичини назорат гуруҳида 68,6%га ошганлигини кўрсатади. ГЭРК беморлари гуруҳида α-ЎНО кўрсаткичларини ортиши 142,8%ни ташкил этди. ГЭРК беморлар қон зардобида кўрсаткич α-ЎНО кўрсаткичларини фарқи ДГР мавжудлигига боғлиқ ҳолда сезиларли даражада аниқ, яъни 44,1%ни ташкил этди ($P \leq 0,01$). Шунингдек, биз кардиал жом лизоцитларини функциясини аниқловчи омил бўлган азот оксиди якуний метаболитларини аниқлаш бўйича изланишлар ҳам олиб бордик. ГЭРКда қон зардобида нитрат ва нитритлар миқдорини ортиши кузатилди. Азот оксиди қолдиқ метаболитлари концентрациясини ортиши қизилўнгач шиллиқ қаватида эрозив зарарланиш ўчоқларини ортиши, бу эса қизилўнгачда локал яллиғланиш жараёнларини мавжудлиги сабабли юзага келади.

Диссертациянинг «**Овқат ўтказиш йўлидан ташқи, бронхообструктив асоратли гастроэзофагеал рефлюкс касаллигини кечишининг клиник ўзига хослиги**» деб номланган бешинчи боби бронхообструктив ҳолатдаги ГЭРКларни клиник, инструментал ва биокимёвий тадқиқ қилишнинг коморбидлигини очиб беришга бағишланган. Ўтказилган инструментал тадқиқотлар шуни кўрсатдики (3-жадвал) ГЭРКда овқат ўтиш йўлидан ташқи, бронхообструктив асоратларнинг мавжудлиги қизилўнгач ичи рефлюктантининг характерини ҳам сезиларли ўзгартиради.

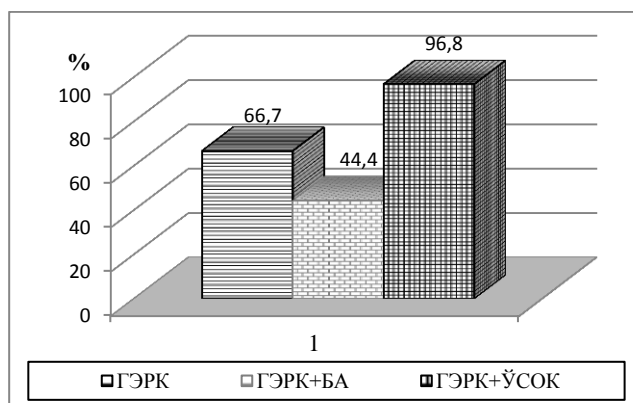
3-жадвал

ГЭРК беморларда гастроэзофагеал рефлюктантларнинг хусусиятлари

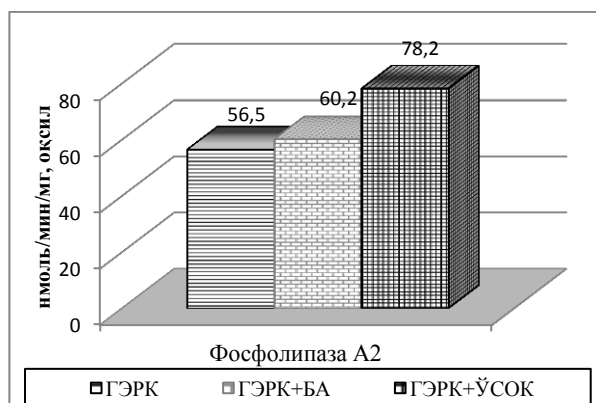
Беморлар гуруҳи	Нордон рефлюктант рН<4,0	Аралаш рефлюктант рН=4,0-6,0	Ишкорий рефлюктант рН>7,0
ГЭРК	65,4%	32,0%	2,6%
ГЭРК+БА	80,3%	9,7%	-
ГЭРК+ЎСОК	18,5%	44,4%	37,1%

ГЭРКнинг асоратсиз шакллари билан оғриган беморларида қизилўнгач рефлюксининг характерини учдан икки қисмида нордон кўринишда ва учдан

бирида эса аралаш характерда бўлиши кузатилди. Фақат икки ҳолатдагина биз чин ишқорий рефлюкс мавжудлигини қайд қилдик. ГЭРКнинг БА кўринишидаги овқат ўтиш йўлидан ташқи, бронхообструктив асоратлари мавжуд бўлганда рефлюктант кўпинча нордон характерда бўлади. ЎСОК кўришидаги ГЭРКларнинг овқат ўтиш йўлидан ташқи асоратлари бор бўлган беморларда тескари ҳолатни кузатдик. Фақатгина 18,5%да рефлюктантнинг нордон характерини, беморларнинг қолган асосий қисмида рефлюктант чин ишқорий (37,1%) ёки аралаш характерда (44,4%) бўлиши кузатилди. ГЭРК ва БАнинг коморбидлик ҳолатида рефлюктантнинг нордон кўриниши характерли бўлса, ($P \leq 4,0$), ГЭРК ва ЎСОК коморбидлигида эса рефлюктантнинг аралаш кўриниши ($pH=4,0-6,0$) ва ишқорий кўриниши ($pH > 7,0$) хосдир, буларнинг барчаси уларнинг таркибида хлорид кислотадан ташқари ўт кислота тузлари ва панкреатик шира мавжудлигидан далолат беради. Шунингдек, бу ҳолат тадқиқотда иштирок этган барча беморларда ГЭРК+ЎСОК кузатилган ҳолатларда дуоденогастрал рефлюкс (ДГР) борлиги маълум бўлиб, уларда эркин, деконъюгирланган бирламчи ва иккиламчи (овқат ҳазм қилиш йўлининг барча шиллик қаватлари учун заҳарли бўлган) ўт кислоталари (3-расм) ва рефлюктант таркибидаги юқори фаолликка эга бўлган металлофермент фосфолипаза А2-панкреатин таркибидаги ширасига хосдир. (4-расм).



3-расм. ГЭРК беморларда ДГР синдроми сони



4-расм. ГЭРК беморлари ошқозон ширасида фосфолипаза А₂ фаоллиги

Шу билан бир вақтда ГЭРК ва БАнинг коморбидлик ҳолатига рефлюктантнинг нордон характерда бўлишидан ташқари α -ЎНО ва ИЛ-6 яллиғланиш цитокинларининг ва оксид азоти метаболитларининг ишончли даражада юқори миқдорда бўлиши аниқланган (4-5-жадвал)

4-жадвал

ГЭРКнинг БА ва ЎСОК ассоциацияланган беморларнинг қон зардобида ИЛ-6 ва α -ЎНО миқдори

Беморлар гуруҳи	ГЭРК (п-78)	ГЭРК+БА (п-44)	ГЭРК+ЎСОК (п-41)
ИЛ-6 пг/мл	40, 5 \pm 3,5	56, 8 \pm 3,8*	45,7 \pm 3,0
α -ЎНО пг/мл	6, 5 \pm 0,4	9, 3 \pm 0,6*	7, 2 \pm 0, 4

Изоҳ: * - ГЭРК беморларнинг кўрсаткичларнинг ишончли фарқи ($p < 0,05$)

ГЭРКнинг БА ва ЎСОК ассоциацияланган беморларнинг қон зардобида азот оксидининг қолдиқ метаболитларнинг миқдори

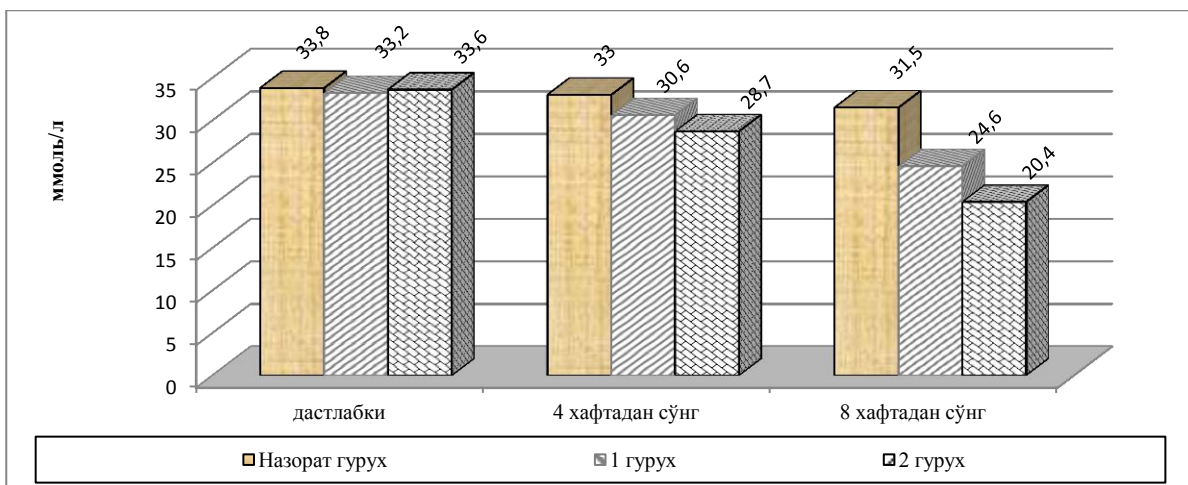
Беморлар гуруҳи	ГЭРК (п-78)	ГЭРК+БА (п-44)	ГЭРК+ЎСОК (п-41)
Нитрит ва нитратлар(мкмоль/л)	23, 6± 2, 5	33, 8± 3, 0*	25, 7± 2, 8

Изоҳ: * - ГЭРК беморларда кўрсаткичларининг ишончли фарқи ($p < 0,05$)

Диссертациянинг «Гастроэзофагеал рефлюкс билан оғриган беморлар даволаш динамикасида овқат йўлидан ташқи ва овқат йўлидаги асосий параметрларини ўзгариш динамикаси» деб номланган олтинчи бобида Гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги мавжуд беморларини БА ва ЎСОК билан коморбидлик ҳолатида даволаш натижалари келтирилган. ГЭРК билан оғриган барча беморлар 8 ҳафта давомида бир марта рабепрозолни 20 мг миқдорда қабул қилдилар. БА билан ассоциацияланган ГЭРК беморлари иккита репрезентатив гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳ беморлари рабепрозолдан ташқари GINA тавсиясига кўра қисқа вақт таъсир этувчи бронхни кенгайтирувчи воситалар (венталин, сератид)ни, иккинчи гуруҳ беморлари эса аналогик даволаш комплексига азот оксиди метаболизмини коректрловчи метионин дори воситасини 0,5 граммдан кунига 3 марта қабул қилдилар. ГЭРК симптомларини, ГЭРК беморлари, ГЭРК+БА ва ГЭРК+ЎСОК беморлари касаллик белгилари йиғиндисини динамикада кузатиш шуни кўрсатдики, ГЭРКни даволашда ППИ терапияни антисекретор сифатида қўллаш юқори самара берди. ППИ воситаларини қўллаш касалликни оғриқ ва диспептик белгиларини бартараф этишга ёрдам беради. Даволашнинг 8 ҳафтасига келиб, кўп сонли беморларда қизилўнғач эрозив ва яллиғланишли зарарланишлари пасайиши ва 50% беморларда эндоскопик ремиссия кузатилди. Бу кислота ҳосил бўлиши ва кислотани нейтраллаш фаол соҳаларида кислота даражасини пасайишини таъминлайди. Шунингдек, беморларнинг ҳаёт сифат кўрсаткичларини сезиларли даражада меъёрлаштириш ҳам қайд этилди. ГЭРКнинг БА билан шакли билан оғриган ассоциацияланган беморлар қон плазмаси концентрациясини аниқлаш учун олиб борилган тадқиқотларда (5-расм) антисекретор терапия қабул қилмаган назорат гуруҳида, тадқиқотнинг 4 ва 8 ҳафтадан сўнг азот оксидини қолдиқ метаболитлари таркиби бўйича сезиларли ўзгаришлар кузатилмади.

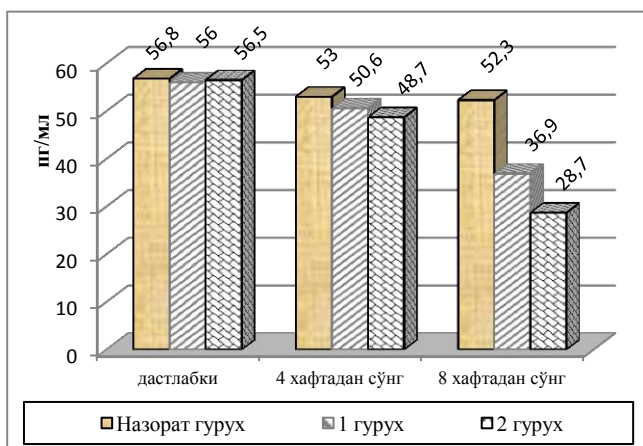
ППИ воситасини қабул қилган биринчи гуруҳ беморларида тўртинчи ҳафтага бориб, нитрит ва нитратларни камайиш тенденцияси, қон плазмасида ушбу метаболитларнинг ишончли камайиши 25,5% ($P \leq 0,05$), даволашнинг 8 ҳафтасига келиб эришилди.

Тадқиқотда иштирок этган иккинчи гуруҳ беморларида ушбу метаболитларни камайиши даволашнинг тўртинчи ҳафтасининг охирига келиб, статистик сезиларсиз натижаларни, бироқ даволашнинг 8 ҳафтаси охирида, натижалар биринчи гуруҳга нисбатан сезиларли натижаларни кўрсатди—39,3% ($P \leq 0,05$).

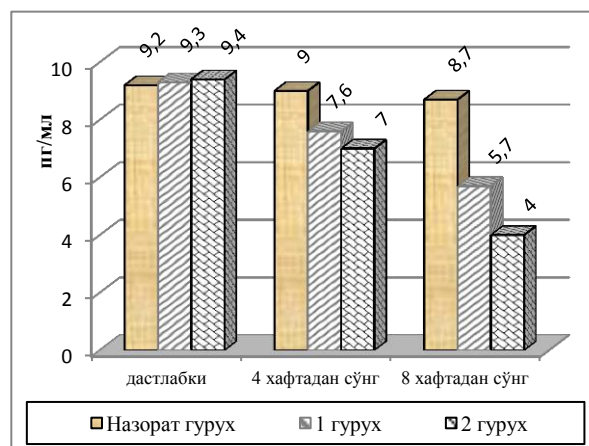


5-расм. БАнинг ГЭРК га беморлар қон зардобида ассоциацияланган нитритлар ва нитратларнинг миқдори

Кузатувдаги биринчи ва иккинчи гуруҳ беморлар қон плазмасида нитритлар ва нитратлар миқдори орасидаги статистик ишончли фарқ 13,8% ($P \leq 0,05$) кўрсатди. Беморлар қон плазмасида ИЛ-6 кўрсаткичини тадқиқ қилиш динамикаси шунини кўрсатдики, антисекретор терапияни ўтказилмаганмаганлиги (назорат гуруҳ) ушбу цитокин таркибида сезиларли ўзгаришлар кузатилмаганлигини кўрсатди (6-расм). Биринчи гуруҳда ИЛ-6ни камайиши даволашнинг 4 ҳафтасида ишончли бўлмаган пасайиш тенденцияси кузатилган бўлса, даволашнинг 8 ҳафтасига келиб камайишини ишончли ҳолати қайд этилди ва натижа 34,1%ни ташкил этди ($P \leq 0,05$). Тадқиқотдаги иккинчи гуруҳда қон таркибида ИЛ-6 миқдорининг камайиши 73,4%га тенг бўлди ($P \leq 0,001$). Биринчи ва иккинчи кузатув гуруҳи қон таркибида ИЛ-6 миқдорини камайиши орасидаги фарқ ишончли-39,3%ни ташкил этди ($P \leq 0,05$). Тадқиқотда иштирок этаётган беморлар қон плазмасида бошқа цитокин α -ЎНО миқдорини ўрганиш юқоридагига ўхшаш кўриниш эгаллади (7-расм).



6-расм. БАнинг ГЭРК билан ассоциацияланиши хасталигини даволашда қон зардобида ИЛ-6нинг миқдори



7-расм. БАнинг ГЭРК билан ассоциацияланиши хасталигини даволашда қон зардобида α -ЎНОнинг миқдори

Назорат гуруҳи беморларида мазкур цитокинга оид ишончли динамика қайд қилинмади. Кузатувнинг биринчи гуруҳида даволашнинг 4 ҳафтасига келиб, цитокинлар миқдорини камайиши 183%ни ташкил этди ($P \leq 0,05$) ва даволашнинг 8 ҳафтасида 38,7%ни ($P \leq 0,01$)ни ташкил этди. Кузатувнинг иккинчи гуруҳида эса цитокинлар миқдорини пасайиши даволашнинг 4 ҳафтасига келиб, 25,5%ни ($P \leq 0,05$) ва даволашнинг 8 ҳафтасига келиб, эса 57,5%ни ($P \leq 0,01$)ни ташкил этди. Биринчи ва иккинчи кузатув гуруҳлари кўрсаткичлари ўртасидаги α -ЎНО миқдорини камайиши бўйича фарқи ишончли бўлиб, 18,8%ни ташкил этди ($P \leq 0,05$).

Биокмиёвий кўрсаткичларни юқорида қайд этилган ўзгаришлари БАни клиник кечишига бевосита корреляция қилинди. Таққослаш гуруҳ беморларида БАни кечиш динамикаси (6-жадвал).

6- жадвал

Бронхиал астма ва гастроэзофагеал рефлюкс касаллигини даволаш таъсирининг натижалари

	Кундузги хуружлар сони		Тундаги хуружлар сони		Бронхолитлар истеъмоли	
	Дастлабки	8 ҳафтадан сўнг	дастлабки	8 ҳафтадан сўнг	дастлабки	8 ҳафтадан сўнг
Назорат гуруҳи	2,6± 0,3	2,2± 0,2	1,7± 0,2	1,6±0,2	6,5±0,4	5,7±0,2
1 гуруҳ	2,6± 0,4	1,4±0,1*	1,6±0,1	0,8±0,1*	6,4±0,4	4,8±0,1*
2 гуруҳ	2,7±0,3	1,4±0,2*	1,7±0,2	^a 0,4±0,1*	6,6±0,5	^a 4,0±0,2*

Изоҳ: *- даволашга бўлган кўрсаткичларнинг ишончли фарқи ($p < 0,05$);
^a –1 ва 2 гуруҳлар маълумотларининг ишончли фарқи

ППИ қабул қилмаган ГЭРКни БА билан ассоциацияланган шакл беморларида касалликни клиник кечиши ҳеч қандай ўзгаришларга учрамади. БАни тунги ва кундузги хуружлари сони амалий жиҳатдан ўзгаришсиз қолди. ППИ қабул қилган биринчи гуруҳ беморларида бўғилиш хуружларини сонини ишончли камайиши биз томонимиздан қайд қилинди. Бу айниқса БАни тунги хуружларига нисбатан янада яққол намоён бўлади, ППИ таъсирида хуружлар миқдори даволашнинг 8 ҳафтасига бориб, 50%га камайди. Шунингдек қисқа таъсирга эга бўлган бронхолитикларни қабул қилиш миқдорини камайиши ҳам қайд этилди.

Иккинчи гуруҳ беморларида ППИ воситаси билан бир қаторда метионинни қабул қилиш натижасида БАни асосий кўринишларини бартараф этилиши янада яққол намоён бўлади. Агарда БАни кундузги хуружлари миқдорини пасайиши биринчи гуруҳдаги аналогик кўрсаткичлардан фарқ қилмаган бўлса, тунги хуружга нисбатан эса бу кўрсаткичлар янада кўпроқ яққол намоён бўлади. Агарда биринчи гуруҳ беморларида тунги хуружларни бартараф этилиши 50%ни ташкил этган бўлса, иккинчи гуруҳ беморларида эса бу рақам даволашнинг 8 ҳафтасидан сўнг 75%ни ташкил этди, яъни даволаш комплексига метионинни қўшиш даволаш самарадорлиги ишончли ортишига олиб келди. Бу ҳолат ГЭРК симптомларини бартараф этиш билан

боғлиқлиги тунги хуружлар частотасини камайишидан гувоҳлик беради, бу БА билан ассоциацияланган ГЭРК шакли учун янада характерли бўлган белги ҳисобланади. Шуларга мос ҳолатда бизлар қисқа таъсирга эга бўлган бронхолитикларни кунлик қабул қилишни яққол намоён бўлган камайишини кузатдик.

ГЭРК ва ЎСОКнинг коморбидлик ҳолатида ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ППИни қўллаш билан ўтказилган даволаш курсидан сўнг рефлюктантнинг ишқорий, аралаш ва нордон вариантлари билан оғриган беморлар сони амалий жиҳатдан ўзгармади (7-жадвал).

7-жадвал

Гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг ЎСОК ассоциацияланган беморларни даволашда гастроэзофагеал рефлюктантлар хусусиятлари

	нордон рефлюктант рН < 4, 0	аралаш рефлюктант рН = 4, 0-6, 0	ишқорий рефлюктант рН > 7, 0
1 гуруҳ (ППИ) (п- 20)	<u>22, 2%</u> 27, 8%	<u>38, 9%</u> 38, 9%	<u>38, 9%</u> 33, 3%
2 гуруҳ (ППИ+УДХК) (п – 21)	<u>15, 8%</u> 84, 2%*	<u>47, 4%</u> 15, 8%*	<u>36, 8%</u> 0%*

Изоҳ: суратида даволашга беморлар сони, махражда 8 ҳафтадан кейин даволаш
* – 1-2 гуруҳнинг ишончли маълумотларининг фарқи.

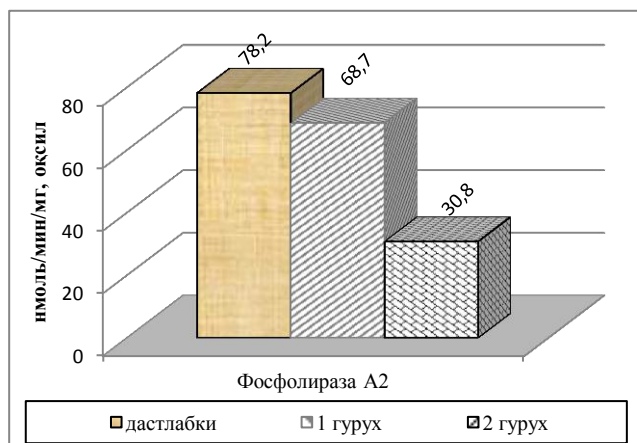
Рефлюкснинг ишқорий вариантыда хлорид кислотадан ташқари ўт кислотаси ва лизолецитиннинг бўлишини ҳисобга олсак, ушбу даволашни даволаш амалиётидаги омадсизлик қаторига қўшиш мумкин. Бироқ, ГЭРКни даволашда ППИни қўллашдан мақсад рН аҳамиятини ошириш ҳисобланади, касалликнинг аралаш ёки ишқорий шакллариининг мавжудлигини ижобий деб баҳолаб бўлмайди. ГЭРКнинг аралаш вариантыда рН белгиси 5-6 даражани, ишқорий вариантда эса 7 ни ташкил этади. ППИ билан бир қаторда УДХК қабул қилган беморлар гуруҳида гастроэзофагеал рефлюктант характерининг сезиларли динамик ўзгариши, даволашнинг 8 ҳафтасидан сўнг биронта ҳам ишқорий рефлюкс ҳолати қайд этилмади. Аралаш вариантли ГЭРК беморларининг сони уч мартагача камайди ва деярли 85% беморларда рН 3,5-4,0 даражада бўлди. ГЭРК+ЎСОК беморларида ДГР сони ўрганилганда энг кўп сониди (90%га яқин) меъдада дуоденал таркибли рефлюкси учрайди. Даволашнинг 8 ҳафтасидан сўнг ўтказилган динамик кузатув натижалари шуни кўрсатдики, терапияда ППИ мавжуд бўлмаганда бу ҳолат 85,7% беморларда сақланиб қолади.

ППИ қабул қилган беморлар гуруҳида ДГР сони 28%га пасайди. Даволаш комплексига УДХКни киритилганда биз яққол намоён бўлган ижобий динамикани кузатдик, бу эса ДГР сонини 90%га камайтириш кўринишида намоён бўлди. ДГР ҳолатини биз 10,5% беморларда кузатдик ҳолос.

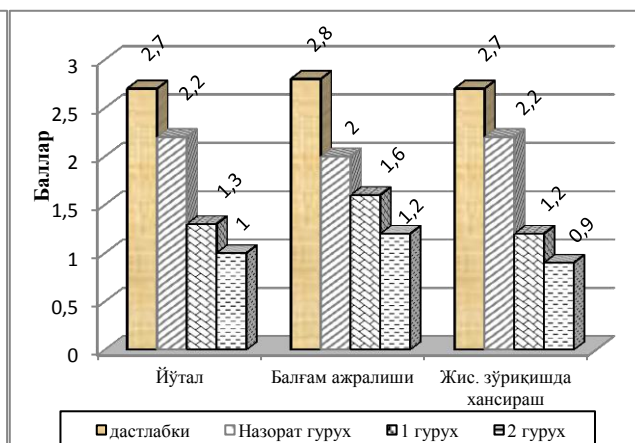
Маълумки қизилўнгач ва меъда шиллик каватига дуоденогастрал рефлюктантининг зарарли таъсири нафақат ўт кислота тузларининг мавжудлиги, балки яна панкреатик шира мавжудлиги билан ҳам изоҳланади.

Уни А2 фосфолипаза фермент фаоллиги билан аниқлаш мумкин (8-расм). Даволашнинг 8 ҳафтасидан сўнг ушбу липолитик фермент фаоллиги биринчи гуруҳ беморларида ишончли равишда камаймади. УДХК ва ППИ қабул қилган иккинчи гуруҳ беморларида олиб борилган кузатишларда меъда шираси таркибида фосфолипаза фаоллигини 54,5%га ишончли камайиши аиқланди ($P \leq 0,01$).

Бу шуни кўрсатдики, УДХК нафақат меъда ширасидаги ўт таркибини сифат ва миқдор жиҳатдан меъёрлаштирди, балки панкреатик ферментлар миқдори ва фаоллигини пасайтиришга ҳам ёрдам берди.



8-расм. ГЭРК ассоциацияланган ЎСОКда даволашгача ва даволашдан кейин беморлар ошқозон ширасида А₂ фосфолипазасининг фаоллиги



9-расм. ГЭРК ассоциацияланган УСОКда хасталикнинг клиник белгиларининг динамикаси фаоллиги

Назорат гуруҳ беморларида касалликнинг клиник кечиш динамикасини ўрганиш тадқиқотнинг кузатиш муддатларида фақат бронходиллятаторларни қўллаш йўтални 18,5% ($P > 0,05$)га, балғам ажралишини 28,6% ($P \leq 0,05$)га, нафас сиқишини 26%га ($P \leq 0,05$)га бартараф этишга ёрдам беришини кўрсатди (9-расм). Даволаш комплексида бронхолитиклар билан ППИни бирга қўллаган беморлар гуруҳида йўтал интенсивлиги 52,8%га ($P \leq 0,001$), балғам ажралиши 42,9% ($P \leq 0,001$) ва нафас сиқишини 55,5% ($P \leq 0,001$) га пасайиши қайд қилинди. Даволаш комплексига УДХКни қўшиш ЎСОКни клиник кўринишларининг яққол регрессиясига ёрдам беради: йўтал 64,4% га ($P \leq 0,001$), балғам ажралиши 53,6%га ($P \leq 0,001$) ва жисмоний юкламадан сўнг нафас қисиши 70,4%га камайиши ($P \leq 0,001$) кузатилди. Шунга мос ҳолда аниқландики, ГЭРК билан ассоциацияланган ЎСОКда даволаш учун ППИни қўллаш беморларни даволаш самарадорлигини ишончли оширишга ёрдам беради

ХУЛОСА

«Бронхообструктив асоратлари гастроэзофагеал касаллигининг клиник-патогенетик ва терапевтик аспектлари» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Гастроэзофагеал рефлюкс касаллигини Тошкент шаҳрининг ташкиллаштирилган гуруҳ аҳолиси ўртасида тарқалиши 26%ни ташкил этади, бу Европа, Америка ва Россия давлатлари кўрсаткичлари билан деярли бир хилдир. ГЭРК белгилари ишончли равишда ИМТ 25 ёшдан юқори бўлган шахсларда, катта ёшли гуруҳда қайд қилинади ҳамда бу касаллик беморларнинг ҳаёт сифат кўрсаткичларини ишончли пасайиши билан кузатилади.

2. БА ва ЎСОК кўринишидаги бронхообструктив касаллик сони ГЭРК билан оғриган беморларда аҳолини умумий популяциясига солиштирганда икки марта кўп учрайди. ГЭРК беморларида БА частотаси 21%га тенг бўлади, умумий популяция орасида эса бу кўрсаткич 9%га тенг бўлади ва у кўпинча тунги апноэ кўринишида кузатилади. ГЭРК беморларида ЎСОК сони 19%га тенг бўлади, умумий популяцияда эса ЎСОК сони 10%ни ташкил этади.

3. Гастроэзофагеалрефлюкс касали беморларда БАни кечишини аниқланган асосий патогенетик механизми бўлиб қизилўнгачда моторика ҳаракатини ва йирик бронхлар ҳаракатини бузилиши ҳисобланади. Улар меъда ширасининг гиперацидлик фонида азот оксидини якуний метаболитларини ва яллиғланиш цитокинларини концентрациясини ортиши билан ассоциацияланади.

4. Гастроэзофагеалрефлюкс касаллигининг ассоциацияланган шаклидаги ЎСОКда етакчи патогенетик омил бўлиб қизилўнгач ва бронхлар шиллик қаватларини зарарланиши аралаш ва ишқорий рефлюктантни биргаликдаги таъсири натижасида юзага келади, бунда альтернатив омил бўлиб хлорид кислота, деконъюгирланган захарли ўт кислота тузлари ва А2 фосфолипаза юқори фаоллиги ва лизолецитинни юқори миқдорда сақловчи панкреатин шираси ҳисобланади.

5. ППИ комбинациясини қўллаш ва NO-метионин тизим корректори ГЭРКни самарали бартараф этишда, БАни кечишини яхшилашда, тунги ҳужайра сонини яққол намоён бўлган қисқаришида самарали таъсир кўрсатади. Уларда бронходилататорларни қабул қилиш, ўпканинг ҳаёт сифими ва нафас чиқаришнинг жадаллаштирилган ҳажми₁ кўрсаткичларини тикланишига ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга олиб келади.

6. Гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг ассоциацияланган шаклидаги ЎСОК беморларида ППИни УДХК фармокотерапия комплексини қўллаш натижасида хлорид кислотанинг гиперацидлик хусусиятини пасайиши кузатилади, уларда захарли ўт кислота тузлари ишончли пасаяди, лизолецитин миқдори камаяди, А2 секретор иммуноглобулин маҳсулоти ортади, буларнинг барчаси ГЭРК ва ЎСОКнинг кечишини яхшилаш билан кузатилиб, беморларда ўпка вентилациясини ва уларни ҳаёт сифат кўрсаткичларини яхшилашга сабаб бўлади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

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

АХМАТХОДЖАЕВ АБДУЖАБАР МУХИДИНОВИЧ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ
С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ– 2018

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.1.DSc/Tib41.

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

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

Научный консультант: **Каримов Мирвасит Мирвасикович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Хамраев Абдор Асрорович**
доктор медицинских наук

Захидова Машкура Зияматовна
доктор медицинских наук, профессор

Аралов Нематилла
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Новосибирский государственный медицинский университет**

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+998 71) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2-й учебный корпус, «б» крыло, этаж 1, кабинет 7. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2018 года.

(Реестр протокола рассылки № _____ от «____» _____ 2018 года.)

А.Г. Гадаев
председатель Научного совета по
присуждению ученых степеней, д. мед. н.,
профессор

Б.Х. Шагазатова
ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, д. мед. н.,
профессор

А.Л. Аляви
председатель научного семинара при
Научном совете по присуждению ученых
степеней, д. мед. н., профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертационной работы. Являясь одним из распространенных заболеваний в гастроэнтерологии, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) поражает большую часть трудоспособного населения и представляет серьезную проблему для системы здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «в различных регионах симптомы ГЭРБ регистрируются от 5 до 25% населения, и помимо значительного ухудшения показателя качества жизни фармакоэкономических затрат, связанных с длительной необходимостью приема антисекреторных и антацидных препаратов, частых внепищеводных осложнений болезнь может прогрессировать до формирования пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода»¹.

По проблеме ГЭРБ в различных странах мира проведены многочисленные исследования, разработаны современные методы диагностики, лечения и профилактики заболевания. Однако «диагностика, лечение и профилактика внепищеводных, особенно бронхолегочных осложнений ГЭРБ, являются сложными, и результаты лечения больных не всегда удовлетворяют практических врачей, и во многих странах наблюдается сохранение большого количества таких заболеваний ...»². Традиционные методы лечения ГЭРБ, особенно при ее ассоциации с бронхообструктивными проявлениями, имеют неоднозначные результаты, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований для разработки более дифференцированных методов лечения.

В мире проводится ряд научных исследований по совершенствованию клиничко-патогенетического и терапевтического лечения бронхообструктивных осложнений ГЭРБ. В них обосновано распространение ГЭРБ и его внепищеводных бронхообструктивных форм в организованных группах, влияние клиничко-биохимических особенностей на характер течения ГЭРБ, зависимость клинических особенностей «кислого» и «щелочного» вариантов ГЭРБ в плазме крови от уровня конечных метаболитов оксида азота, а также количество провоспалительных цитокинов в плазме крови. При этом важную роль играет разработка комплексного подхода к обследованию факторов риска развития бронхообструктивных, клиничко-патогенетических и терапевтических осложнений ГЭРБ, а также бронхообструктивного синдрома у пациентов в зависимости от вариантов клинического течения заболевания, разработка комплексных и дифференцированных методов лечения заболевания в зависимости от характера осложнений в виде бронхиальной астмы, позволяющих определять характер клиничко-инструментальных, иммунологических и биохимических методов исследования, создание

¹ Spechler S.J, Souza R.F: Barrett's esophagus //N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 836-845.

² Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д. и др. Оценка эффективности альгинат-рафтового барьера в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016, № 6. – С. 77-81.

механизма профилактических мероприятий и совершенствование современных методов уменьшения и устранения осложнений заболевания.

Одной из задач, стоящих перед работниками здравоохранения, является развитие медицинской промышленности нашей страны, оснащение современным оборудованием, предотвращение и минимизация осложнений различных заболеваний. В пяти приоритетных направлениях Стратегии действий по развитию Республики Узбекистан в 2017-2021 годах определены важные задачи по «... повышению удобства и качества оказания специализированной медицинской помощи, дальнейшее реформирование ее первичного звена – системы скорой и неотложной медицинской помощи, а также защите материнства и детства...»³. При выполнении этих задач важно лечить бронхообструктивные осложнения ГЭРБ клиничко-патогенетическими и терапевтическими способами, а также снизить заболеваемость желудочно-кишечного тракта за счет улучшения использования современных технологий при оказании качественной медицинской помощи.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы» от 7 февраля 2017 года и Постановлении №ПП-3071 «О мероприятиях по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистана – VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴. Научные исследования по достижению эффективности системы клиничко-патогенетического и терапевтического лечения бронхообструктивных осложнений ГЭРБ проводятся в ведущих мировых медицинских центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в North China University (Китай), Karpaga Vinayaga Institute of Dental Sciences (Индия), Ege University (Турция), University of Utah (США), Academic Medical Centre Amsterdam (Нидерландия), Instituto Nacional de Cancerología (Мексика), Universidade Federal de São Paulo (Бразилия), University of Kansas (США), University of Southern California (США), University of Massachusetts (США), University of Missouri (Колумбия), National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Stanford University Medical Center (США);

³ Указ Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 гг.»

⁴ Обзор международных научных исследований по теме диссертации: www.ncst.admissions.cn, www.kveg.in, www.ege.edu.tr, www.utah.edu, www.amc.nl, www.incan.salud.gob.mx, www.unifesp.br, www.ku.edu, www.usc.edu, www.umassmed.edu, www.missouri.edu.

University of Wisconsin Madison (США); Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации (Республика Узбекистан).

По достижении эффективности клиничко-патогенетического и терапевтического лечения бронхообструктивных осложнений ГЭРБ получен ряд научных результатов, в частности была внедрена клиническая система лечения пантапрозолом ГЭРБ свлажным кашлем (North China University, Китай); пероральная вариация течения ГЭРБ в сочетании с гастритом и раневым колитом была подтверждена клиническими патологическими обследованиями (Karpaga Vinayaga Institute of Dental Sciences, Индия); обосновано распространение психической коморбидности в некоторых группах симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Ege University, Турция); изучено влияние качественного ухода пациентов с ГЭРБ на качество их жизни (University of Utah, США); разработаны вопросники для оценки гастроэзофагеального рефлюкса (Academic Medical Centre Amsterdam, Нидерландия); обосновано, что при хирургической лечении ГЭРБ эффективность консенсуса составляет 90% (Instituto Nacional de Cancerología, Мексика); лечение ГЭРБ было доказано на основе доказательных медицинских данных (Universidade Federal de São Paulo, Бразилия; National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, США); доказаны осложнения ГЭРБ, связанные с желудочно-пищеводной системой (University of Kansas, США); оценена эффективность клиничко-патогенетического и терапевтического лечения бронхообструктивных осложнений ГЭРБ (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Узбекистан).

В настоящее время в мире проводится целый ряд научно-исследовательских работ по совершенствованию клиничко-патогенетического и терапевтического лечения и профилактики бронхообструктивных осложнений ГЭРБ, в частности в следующих приоритетных направлениях: обоснование эндогенных и экзогенных факторов, связанных с распространением бронхообструктивных осложнений ГЭРБ среди групп населения в разных регионах, обоснование особенности инструментальных и биохимических показателей течения заболевания у больных с гастроэзофагеальным рефлюксом, обоснование связи клинических особенностей «кислого» и «щелочного» вариантов заболевания и количества провоспалительных цитокинов в плазме крови с наличием хеликобактерной инфекции в слизистой оболочке желудка, разработка комплексных и дифференцированных методов лечения факторов риска развития бронхообструктивных, клиничко-патогенетических осложнений ГЭРБ.

Степень изученности проблемы. По данным мировой статистики, ГЭРБ в настоящее время является лидирующим заболеванием современной гастроэнтерологии, что дало основание провозгласить на 6-й объединенной европейской неделе гастроэнтерологии (Бирмингем, 1997) лозунг «XX век –

век язвенной болезни, XXI век – век гастроэзофагеальной рефлюксной болезни». Особую значимость ГЭРБ приобрела в последние годы, когда внимание клиницистов обращено на пищевод Баррета – осложнение ГЭРБ, которое увеличивает риск развития аденокарциномы пищевода. По данным различных авторов, 40–50% населения постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу – основной симптом ГЭРБ, а рефлюкс-эзофагит различной степени выраженности обнаруживается у 3-4% всего населения и у 6–12% лиц, подвергшихся эндоскопическому исследованию верхних отделов желудочно-кишечного тракта (Чугунникова Л. И., Минушкин О.Н., Масловский Л.В., 2006; Цуканов В.В., Онучина Е.В., 2010; Шептулин А.А. 2000). Отмечено нарастание заболеваемости рефлюкс-эзофагитом с возрастом, причем его осложнения выявляются, как правило, у больных старше 50 лет (Annese V., 2000; Armstrong D., 2004; Asanuma K., Huo X., Agoston A., 2015). Актуальность проблемы ГЭРБ обусловлена ее высокой распространенностью, наличием как типичных симптомов, значительно ухудшающих качество жизни больных, так и нетипичных клинических проявлений, затрудняющих диагностику ГЭРБ и приводящих к гипердиагностике некоторых нозологий (в частности, ишемической болезни сердца). ГЭРБ часто сопровождается тяжелыми осложнениями (стриктуры пищевода, кровотечения из эрозий и язв пищевода), ухудшает течение бронхиальной астмы и может явиться причиной развития хронического обструктивного бронхита, пневмонии, легочного фиброза, синуситов, дисфонии, заднего ларингита, контактной гранулемы, фарингита, злокачественного перерождения глотки, гортани, голосовых связок.

Ряд ученых занимались диагностикой, лечением и профилактикой желудочно-кишечных расстройств в Узбекистане (Рустамова М.Т., 2001; Хамраев А.А., 2009, 20018; Хамрабоева Ф.И., 2017; Захидова М.З., 2018). Однако ГЭРБ может не только сочетаться с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей, но и усугублять их течение. В то же время ГЭРБ может служить как индуктором, так и триггером этих заболеваний. Несмотря на достижение в последние годы определенных результатов в лечении ГЭРБ, проблема его лечения далека от разрешения. К сегодняшнему дню основу лечения ГЭРБ составляют только антисекреторные препараты и прокинетики, схемы их применения в виде монотерапии и в комплексе с различными сроками применения. Однако отсутствие единого мнения во взглядах на проблему дифференцированных методов фармакотерапии ГЭРБ в зависимости от вариантов клиничко-патогенетического течения болезни при наличии внепищеводных, бронхообструктивных осложнений в виде бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) порождает разноречивость подходов к ее лечению.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с основным направлением научных исследований Республиканского специализированного

научно-практического медицинского реабилитационного центра и в рамках прикладного проекта АДСС 15.3 «Разработка новых технологий ранней диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от характера клинического течения заболевания, биохимических особенностей дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюктанта (кислого, смешанного и щелочного) и наличия внепищеводных, бронхообструктивных осложнений» (2013–2018 гг.).

Цель исследования: определение факторов риска развития внепищеводных, бронхообструктивных осложнений в виде БА и ХОБЛ у больных с ГЭРБ на основании комплексного подхода к анализу клинического варианта заболевания, ее морфологических и функциональных характеристик, разработки дифференцированной стратегии лечения и профилактики этих бронхообструктивных осложнений.

Задачи исследования:

определение распространенности ГЭРБ и его внепищеводных, бронхообструктивных проявлений среди ограниченного, организованного населения города Ташкента;

определение влияния клинических и биохимических особенностей гастроэзофагеального рефлюктанта на характер течения болезни у больных с ГЭРБ;

сравнительное изучение клинических особенностей «кислого» и «щелочного» вариантов ГЭРБ в зависимости от уровня конечных метаболитов оксида азота в плазме крови и провоспалительных цитокинов в плазме крови;

изучение клинико-инструментальных и биохимических особенностей течения «кислого» и «щелочного» вариантов ГЭРБ в зависимости от наличия в слизистой оболочке желудка хеликобактерной инфекции и в результате проведения эрадикационной терапии;

оценка факторов риска развития осложнений ГЭРБ, в том числе бронхообструктивного синдрома, в зависимости от клинических вариантов течения ГЭРБ;

разработка комплексного подхода к проведению обследования больных с ГЭРБ, включая клинико-инструментальные, иммунологические и биохимические методы исследования, позволяющие определить характер течения ее внепищеводных, бронхообструктивных осложнений;

разработка методов комплексного и дифференцированного лечения ГЭРБ в зависимости от характера бронхообструктивных осложнений в виде БА и ХОБЛ;

Объектом исследования явились 400 жителей г. Ташкента, анкетированных специальным опросником на предмет выявления ГЭРБ, и 163 больных с верифицированным диагнозом ГЭРБ.

Предмет исследования: венозная кровь и сыворотка для количественного определения основных биохимических показателей, желудочный сок, желчь.

Методы исследования. В проведении диссертационных исследований использованы клинические, биохимические, инструментальные и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

проведен детальный анализ клинических и функциональных данных пациентов при клинико-патогенетического и терапевтического лечения бронхообструктивных осложнений ГЭРБ в зависимости от характера гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюктанта;

изучены эпидемиологические и антропометрические характеристики различных вариантов течения ГЭРБ на амбулаторном и стационарном этапе диагностики и лечения;

определен уровень конечных метаболитов оксида азота и провоспалительных цитокинов в плазме крови больных с ГЭРБ, проведено сравнение его с содержанием нитратов/нитритов и цитокинов у здоровых;

изучены клинические особенности ГЭРБ в зависимости от уровня конечных метаболитов оксида азота и провоспалительных цитокинов и влияние эрадикационной терапии на течение «кислых» и «щелочных» вариантов ГЭРБ;

изучено влияние характера дуоденогастрального рефлюктанта и синдрома дуоденальной гипертензии на течение ГЭРБ, а также характера клинического течения ГЭРБ на развитие внепищеводных, бронхообструктивных осложнений;

доказано влияние характера клинического течения ГЭРБ с внепищеводными осложнениями на показатели качества жизни больных.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана система клинической диагностики «кислых» и «щелочных» вариантов ГЭРБ;

выделены варианты течения ГЭРБ и ее внепищеводных, бронхообструктивных проявлений, разработаны критерии их установления, необходимые для практикующего врача;

дано конкретное определение значения показателей дополнительных методов обследования в диагностике клинической картины, изучены морфологические изменения и результаты лечения ГЭРБ;

показано, что пациенты с ГЭРБ составляют более трети среди общего числа пациентов с клинической картиной кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта с преимущественным поражением лиц молодого и среднего возраста;

выявлено, что тяжесть заболевания коррелирует с повышением уровня метаболитов оксида азота и провоспалительных цитокинов;

показано, что наличие синдрома дуоденальной гипертензии и синдрома избыточного бактериального роста являются триггерами развития «щелочного» варианта ГЭРБ, который характеризуется более частым развитием бронхообструктивных осложнений и более выраженным нарушением показателей качества жизни пациентов с ГЭРБ;

показано, что выраженность основных клинических симптомов ГЭРБ хорошо коррелирует с характером дуоденогастрального рефлюктанта с высоким содержанием деконъюгированных желчных кислот и лизофосфатидилхолина, что дает основание считать длительное воздействие соляной кислоты в сумме с желчными кислотами и лизолецитином на слизистую оболочку пищевода главным условием возникновения внепищеводных, бронхообструктивных осложнений ГЭРБ;

разработан оптимальный подход к терапевтическому лечению больных с ГЭРБ в зависимости от возникновения внепищеводных, бронхообструктивных осложнений ГЭРБ и клинического варианта заболевания.

Достоверность результатов исследования обосновывается теоретическими подходами и методами, использованными в исследовании, методической правильностью клинических исследований, достаточным количеством пациентов, обработкой объективных клинических, биохимических, инструментальных, статистических методов, сравнением порядка диагностики и эффективного клинико-патогенетического и терапевтического лечения бронхообструктивных осложнений ГЭРБ с международным и местным опытом, а также утверждением полученных результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научное значение результатов исследований состоит в том, что выявление основных патогенетических механизмов, лежащих в основе развития внепищеводных, бронхолегочных осложнений в зависимости от характера гастроэзофагеального рефлюктанта ГЭРБ, создает базу для разработки дифференцированных методов лечения ГЭРБ, ассоциированной БА и ХОБЛ.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что при «кислом» варианте ГЭРБ, где гастроэзофагеальный рефлюктант имеет рН-метрические параметры ниже 4, наиболее вероятна ее ассоциация с БА и она более обусловлена недостаточностью физиологической кардии (НФК). С целью коррекции нарушений НФК, где основным патогенетическим механизмом является гиперпродукция метаболитов оксида азота, целесообразно в комплексе с антисекреторными препаратами использование корректора метаболизма нитратов и нитритов метионина. При ХОБЛ ассоциированной форме ГЭРБ, где основой патогенеза заболевания является агрессия «щелочного» варианта ГЭРБ с рН-метрическими характеристиками рефлюктанта выше 4, обусловленной синдромом дуоденальной гипертензии и, следовательно, забросом в пищевод помимо соляной кислоты желчных компонентов, в комплекс антисекреторной терапии целесообразно включение препаратов урсодезоксихолиевой кислоты.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов научных исследований по оценке эффективности клинико-патогенетического и терапевтического лечения бронхообструктивных осложнений ГЭРБ:

утверждено методическое пособие «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (Справка №8н-д/25 Министерства здравоохранения от 1 апреля 2015 г.). Данное методическое пособие помогло повысить эффективность клинико-патогенетического и терапевтического лечения бронхообструктивных осложнений ГЭРБ;

утверждено методическое пособие «Применение трансабдоминальной ультрасонографии в диагностике неинвазивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в условиях амбулаторной поликлиники» (Справка №8н-р/170 Министерства здравоохранения от 14 ноября 2017 г.). Это методическое пособие позволило повысить эффективность диагностики и терапевтического лечения бронхообструктивных осложнений ГЭРБ с применением трансабдоминальной ультрасонографии при неинвазивной диагностике ГЭРБ в условиях амбулаторной поликлиники;

результаты научно-исследовательских исследований, направленные на повышении эффективности диагностики и клинико-патогенетического и терапевтического лечения бронхообструктивных осложнений ГЭРБ, внедрены в клиническую практику здравоохранения, в том числе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, Многопрофильного медицинского центра Ташкентской области, а также специализированных медицинских учреждений (Справка №8н-з/203 Министерства здравоохранения от 21 ноября 2018 г). Внедрение в клиническую практику результатов исследования позволило оценить эффективность клинико-патогенетического и терапевтического лечения бронхообструктивных осложнений ГЭРБ. В результате транскутантных трансабдоминальных ультразвуковых исследования диагностика составила 93%, чувствительность – 90% и специфичность – 94%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 11 международных и 10 республиканской научно-практической конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 23 научные работы, из них 16 журнальных статей, в том числе 10 – в республиканских и 6 – в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторской диссертаций.

Структура и объем диссертации: Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 204 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные аспекты проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни»** приводится обзор литературы. Проанализирована степень изученности наиболее значимых патогенетических факторов ГЭРБ в патогенезе заболевания. Особо подчеркнуты ее внепищеводные, бронхолегочные проявления. Подробно освещены вопросы фармакотерапии с позиций доказательной медицины. Отражены современные подходы к фармакотерапии ГЭРБ.

Во второй главе диссертации **«Критерии включения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в исследование и методы исследования»** дается общая характеристика клинического материала, лабораторно-функциональных, инструментальных и статистических методов исследования.

С целью определения частоты ГЭРБ, характера ее течения и внепищеводных, бронхолегочных осложнений проводили анкетирование среди 400 жителей города Ташкента специальными опросниками по стандартизированному опроснику GSRS. При выявлении симптомов ГЭРБ у них проводили эндоскопические, рН-метрические и спирографические исследования.

Эзофагогастродуоденоскопия проводилась по стандартной методике фиброэндоскопом Olympus. Степень повреждения слизистой оболочки пищевода оценивалась согласно классификации M.Savari и G.Miller. Пациентам с ГЭРБ проведена краткосрочная рН-метрия с помощью цифрового ацидогастрометра «АГМ-03» (ГНПП «Исток-система», Россия).

Наличие и степень эрадикации НР мы определяли неинвазивным, дыхательным «Хелик» тестом (АМА, Санкт-Петербург). Функция внешнего дыхания изучалась с помощью многофункционального автоматизированного спироанализатора ST-95 компании «Fucuda» (Япония).

Диагноз БА устанавливали по критериям GINA. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании характерных жалоб, анамнеза и по критериям GOLD. Диагностику дуоденальной гипертензии проводили в процессе зондирования желудка по наличию или отсутствию дуоденогастрального рефлюкса желчи в просвете желудка. Также в желудочном соке мы изучали содержание конъюгированных и деконъюгированных первичных и

вторичных желчных кислот, содержание лизофосфатидилхолина и активность фермента фосфолипазы A_2 . В желудочном соке определяли фосфолипазную активность по активности Ca^{++} зависимого металлофермента – фосфолипазе A_2 . О состоянии показателей местного иммунитета в верхних отделах ЖКТ мы судили путем определения в суспензии желудочного сока, полученной методом фракционного зондирования, секреторного иммуноглобулина А. sIg А определяли методом радиальной иммунодиффузии по методу Манчини. Определение провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и фактора некроза опухолей альфа (ФНО α) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Статистический метод обработки данных: для статистической обработки данных была использована статистическая программа STATISTICA-6,0. Рассчитывали следующие величины и критерии: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Для обработки средних выборок использовали критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$. Для анализа взаимосвязей использовали метод корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции по формуле Пирсона (r).

В третьей главе **«Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, его клинических форм и внепищеводных проявлений»** представлены результаты изучения частоты распространения и характер течения ГЭРБ среди жителей города Ташкента. Исследования показали, что среди обследованной популяции лиц частота обнаружения ГЭРБ составляет 26%. ГЭРБ больше отмечалась среди женщин (62,5%), а также среди лиц с повышенной массой тела (44,2%) и ожирением (38,5%). По возрастной категории ГЭРБ больше регистрировалась в лиц средней (33,6%) и старшей (20,2%) возрастной группы. Проведенные дальнейшие клинико-инструментальные исследования среди 104 лиц с выявленным диагнозом ГЭРБ показали, что основной жалобой была изжога (84%). Также среди жалоб фигурировали симптомы отрыжки и регургитации. При эзофагогастроскопии из 96 обследованных у 72 (75%) лиц был выявлен катаральный эзофагит. У 17 (25%) лиц была обнаружена эрозивная форма эзофагита 1-й степени и у 7 пациентов 2-й степени по классификации M.Savari и G.Millor.

При анкетированном опросе среди организованной популяции по городу Ташкенту частота распространенности БА и ХОБЛ составляла соответственно 9% и 10%. При наличии симптомов ГЭРБ у обследованных лиц двукратно увеличивается и частота БА (21%) и ХОБЛ (19%). При ГЭРБ ассоциированной БА, отмечается более высокий процент больных со средней тяжестью течения (19% при общей популяции и 29% при ГЭРБ, ассоциированной БА). ГЭРБ, ассоциированная БА, в большей степени протекает в виде ночных приступов (44% при общей популяции и 67% при ГЭРБ, ассоциированной БА). При ГЭРБ, ассоциированной ХОБЛ, также

возрастает число больных с более тяжелым течением болезни (30% 2-я степень ХОБЛ при общей популяции и 63% при ГЭРБ, ассоциированной ХОБЛ). ГЭРБ ассоциируется и/или обуславливает более тяжелый вариант течения хронических бронхообструктивных заболеваний.

В четвертой главе «Клинико-эндоскопические и биохимические характеристики больных с ГЭРБ» изучены показатели эндоскопической картины ГЭРБ (табл. 1), где было отмечено, что болезнь протекала без видимых эрозивных повреждений в 46,6% случаев и с наличием эрозий слизистой оболочки пищевода в 53,3% случаев. Особый интерес вызывал характер гастроэзофагеального рефлюктанта. Если в классическом понимании ГЭРБ относилась к кислотозависимым заболеваниям, где доминирующей считалась гиперацидность желудочного сока, то в настоящее время акцент смещается к несостоятельности физиологической кардии. Действительно, в наших исследованиях выявилось, что только в 46% случаев рефлюктант имел кислый характер ($pH < 4,0$) (табл. 2). В остальных случаях (41,7%) характер рефлюктанта соответствовал смешанному (4,0–6,0) и даже щелочному (12,3%) характеру, где pH был выше 7,0.

Таблица 1

Эндоскопическая характеристика ГЭРБ у обследованных больных

Группа больных	Катаральный эзофагит	Единичные эрозии	Множественные эрозии	НФК	ГПОД
ГЭРБ	76 (46,6%)	62 (38,0%)	25 (15,3%)	103 (63,2%)	60 (36,8%)

Таблица 2

Показатели кратковременной внутрипищеводной pH-метрии больных ГЭРБ

Группа больных	Кислый рефлюктант $pH < 4,0$	Смешанный рефлюктант $pH = 4,0-6,0$	Щелочной рефлюктант $pH > 7,0$
ГЭРБ	75 (46,0%)	68 (41,7%)	20 (12,3%)

Исследования показали, что смешанный или щелочной характер гастроэзофагеального рефлюктанта в основном обеспечивался наличием в составе дуоденогастрального рефлюктанта (ДГР) солей желчных кислот и лизолецитина с высокой фосфолипазной активностью, что характерно для панкреатического компонента в составе ДГР. У пациентов с ГЭРБ в желудочном соке увеличивалось содержание вторичных, гидрофобных деоксихолиевых желчных кислот (ЖК). При наличии в желудке ДГР в желудочном соке увеличивается доля деконъюгированных (свободных) солей ЖК, особенно за счет их вторичных токсичных форм. У пациентов с ГЭРБ в желудочном соке также отмечается повышение фосфолипазной активности преимущественно за счет наличия в составе дуоденогастрального рефлюктанта помимо желчи и панкреатического сока с амилазой. У пациентов с ГЭРБ в желудочном соке отмечаются сдвиги в составе

фосфолипидных фракций, что выражалось в увеличении доли лизофосфатидилхолиновой фракции и снижении доли фосфатидилхолиновой (лецитиновой) фракции. Это в большей степени также обеспечивалось за счет наличия в составе желудочного сока дуоденогастрального рефлюктанта с повышенной фосфолипазной активностью. Из факторов местной защиты в желудочном соке больных с ГЭРБ отмечается снижение секреторного иммуноглобулина А, причем наиболее выражено у больных ГЭРБ с имеющимися явлениями дуоденогастрального рефлюкса. Соответственно можно было предположить, что повреждение слизистой оболочки пищевода происходит в сумме альтернирующего воздействия соляной кислоты, деконьюгированных ЖК и панкреатического содержимого. Однако исследования последних лет показали, что все вышеуказанные факторы оказывают на пищевод опосредованное воздействие, а главным фактором повреждения является выработка лимфоцитами вследствие каскада альтерации провоспалительных цитокинов. Действительно, как было видно из полученных результатов, при ГЭРБ отмечается достоверное увеличение продукции провоспалительного цитокина ИЛ-6 на 69,4% по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,001$). Далее мы проводили анализ зависимости изучаемого показателя в зависимости от наличия или отсутствия ДГР, в данном случае анализировали зависимость показателя ИЛ-6 в исследуемых группах. Было отмечено, что при отсутствии ДГР величина ИЛ-6 была увеличена по сравнению с показателями контрольной группы на 37,1%. При наличии ДГР у больных ГЭРБ показатель ИЛ-6 повышался уже на 123,3%. Разница показателя ИЛ-6 между этими группами больных ГЭРБ составляла 62,8%, что явилось достоверной ($p < 0,001$) (Рис.1).

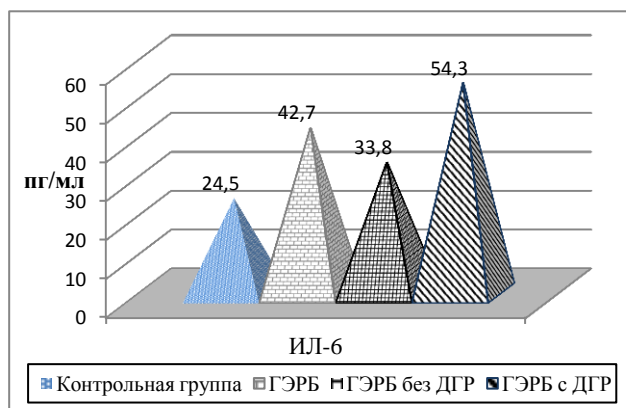


Рис. 1. Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови больных ГЭРБ

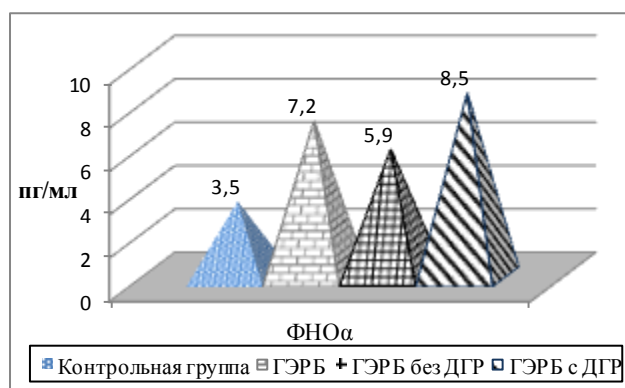


Рис. 2. Содержание ИЛ-1α в сыворотке крови больных ГЭРБ

Исследование в сыворотке крови больных ГЭРБ другого цитокина – ИЛ-1α показало весьма схожую картину. У больных ГЭРБ продукция лимфоцитами данного цитокина увеличивалась на 195,7% по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы ($p < 0,001$) (Рис. 2). Изучение зависимости концентрации данного цитокина в зависимости от дуоденогастрального рефлюкса показало, что при отсутствии данного явления в желудке у больных ГЭРБ показатель ИЛ-1α был увеличен на 68,6%

по сравнению с показателями контрольной группы. В группе больных ГЭРБ с явлениями ДГР повышение показателя ФНО α было повышено уже на 142,8%. Разница в показателе ФНО α в сыворотке крови больных ГЭРБ в зависимости от наличия ДГР была весьма существенной – 44,1% ($p < 0,01$).

Нами также были проведены исследования по определению конечных метаболитов оксида азота как фактора, определяющего функционирование миоцитов кардиального жома. При ГЭРБ отмечалось повышение количества нитратов/нитритов в сыворотке крови. Повышение концентрации конечных метаболитов оксида азота сопровождается увеличением числа эрозивных повреждений слизистой оболочки пищевода из-за наличия в нем локального воспалительного процесса.

Пятая глава **«Особенности клинического течения ГЭРБ с внепищеводными, бронхообструктивными осложнениями»** посвящена клиническим, инструментальным и биохимическим исследованиям, раскрывающим коморбидность ГЭРБ при бронхообструктивных состояниях.

Как показали проведенные инструментальные исследования (табл. 3), при наличии внепищеводных, бронхообструктивных осложнений существенно меняется и характер внутрипищеводного рефлюктанта. У больных с неосложненной формой ГЭРБ характер пищеводного рефлюкса в две трети случаев носил преимущественно кислый и в одной трети случаев смешанный характер. Только у 2 пациентов мы отмечали наличие истинно щелочного рефлюкса. При наличии внепищеводных, бронхообструктивных осложнений у больных с ГЭРБ в виде БА рефлюктант носил преимущественно кислый характер. У больных с ГЭРБ с внепищеводными осложнениями в виде ХОБЛ мы наблюдали обратную картину. Только у 18,5% больных мы наблюдали кислый характер рефлюктанта. У основного количества больных рефлюктант имел истинно щелочной (37,1%) или смешанный характер (44,4%). Таким образом, если при коморбидности ГЭРБ и БА был характерен кислый характер рефлюктанта ($pH < 4,0$), то при коморбидности ГЭРБ и ХОБЛ был свойствен смешанный ($pH = 4,0 - 6,0$) и щелочной характер рефлюктанта ($pH > 7,0$), что указывало на наличие в нем помимо кислоты солей желчных кислот и панкреатического содержимого. На это также указывало наличие дуоденогастрального рефлюкса (ДГР), отмечаемое практически у всех обследованных больных ГЭРБ+ХОБЛ с достоверно высоким содержанием свободных, деконъюгированных первичных и вторичных токсических веществ для любой слизистой оболочки пищеварительного тракта (рис. 3) и высокая активность в составе рефлюктанта металлофермента фосфолипазы A_2 , что характерно для панкреатического содержимого (рис. 4).

Таблица 3

Характер гастроэзофагеального рефлюктанта у больных ГЭРБ

Группа больных	Кислый рефлюктант рН < 4,0	Смешанный рефлюктант рН=4,0-6,0	Щелочной рефлюктант рН > 7,0
ГЭРБ	65,4%	32,0%	2,6%
ГЭРБ + БА	80,3%	9,7%	–
ГЭРБ +ХОБЛ	18,5%	44,4%	37,1%

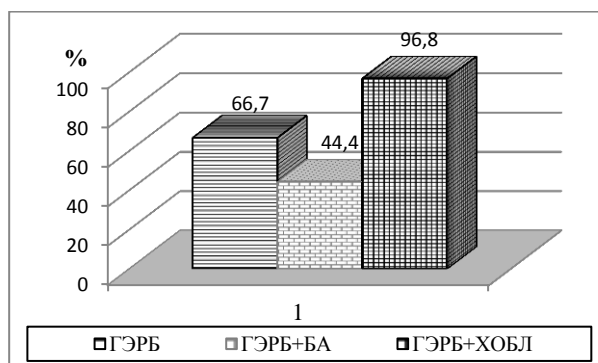


Рис. 3. Частота синдрома ДГР у обследованных больных с ГЭРБ

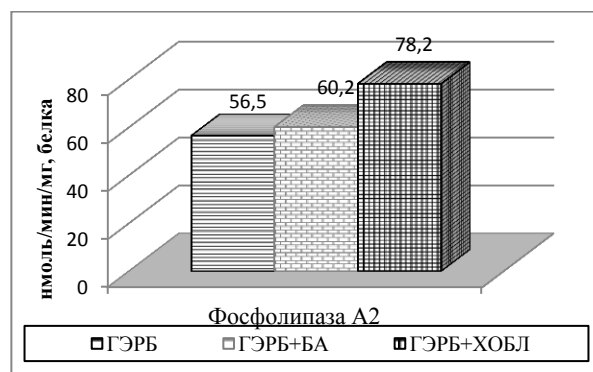


Рис. 4. Фосфолипазная активность в желудочном соке больных ГЭРБ

В то же время при коморбидности ГЭРБ и БА был характерен помимо кислого характера рефлюктанта и достоверно высокий уровень таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6 и ФНО α и конечных метаболитов оксида азота (табл. 4- 5).

Таблица 4

Содержание в плазме крови ИЛ-6 и ФНО α у больных БА и ХОБЛ ассоциированными формами ГЭРБ

Цитокин, пг/мл	ГЭРБ (n=78)	ГЭРБ+БА (n=44)	ГЭРБ+ХОБЛ (n=41)
ИЛ-6	40,5 \pm 3,5	56,8 \pm 3,8*	45,7 \pm 3,0
ФНО α	6,5 \pm 0,4	9,3 \pm 0,6*	7,2 \pm 0,4

Примечание. * – Разница достоверна по отношению к показателю больных ГЭРБ (p<0,05).

Таблица 5

Содержание в плазме крови конечных метаболитов оксида азота у больных с БА и ХОБЛ ассоциированными формами ГЭРБ

Метаболиты оксида азота, мкмоль/л	ГЭРБ (n=78)	ГЭРБ+БА (n=44)	ГЭРБ+ХОБЛ (n=41)
Нитриты и нитраты	23,6 \pm 2,5	33, 8 \pm 3,0*	25,7 \pm 2,8

Примечание. * – Разница достоверна по отношению к показателям больных ГЭРБ (p<0,05).

В шестой главе «Динамика изменений основных пищеводных и внепищеводных параметров у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в динамике лечения» представлены результаты лечения больных ГЭРБ, коморбидных с БА и ХОБЛ. Все пациенты с ГЭРБ принимали рабепразол в дозе 20 мг однократно в течение 8 недель. Больные с ГЭРБ, ассоциированной с БА, были разделены на две репрезентативные группы. Первая группа больных помимо рабепразола также употребляли бронхорасширяющие средства короткого действия согласно рекомендациям GINA (вентолин, серетид). Второй группе больных в комплекс аналогичного лечения включали корректор метаболизма оксида азота метионин по 0,5 г 3 раза в сутки.

Наблюдения за динамикой купирования симптомов ГЭРБ у больных с ГЭРБ, ГЭРБ+БА и ГЭРБ+ХОБЛ показали, что использование в качестве антисекреторной терапии ИПП при лечении ГЭБ было эффективным. Использование ИПП способствовало купированию болевой и диспепсической симптоматики болезни. На 8-й неделе лечения у большинства больных отмечалось стихание воспалительных и эрозивных поражений пищевода и у 50% больных достигалась эндоскопическая ремиссия. Это обеспечивается снижением уровня кислотности в зонах активного кислотообразования и кислотонейтрализации. Также отмечалась значительная нормализация показателей качества жизни пациентов.

Исследования по определению концентрации в плазме крови больных с БА, ассоциированной формами ГЭРБ (рис. 5), в контрольной группе больных, не получавших антисекреторную терапию в исследуемые сроки наблюдения (через 4 и 8 недель), никаких заметных изменений в содержании конечных метаболитов оксида азота не наблюдается. В первой группе обследованных больных, принимавших ИПП, к 4-й неделе только начинает обозначаться тенденция к снижению нитритов и нитратов. Достоверное снижение этих метаболитов в плазме крови на 25,5% ($p < 0,05$) было достигнуто к исходу 8-й недели лечения. Во второй группе обследованных больных снижение данных метаболитов к исходу 4-й недели лечения было статистически незначимым, однако к исходу 8-й недели лечения было более значимым чем в первой группе больных - 39,3% ($p < 0,05$). Разница в количестве нитритов и нитратов в плазме крови больных первой и второй групп наблюдения была статистически достоверной – 13,8% ($p < 0,05$).

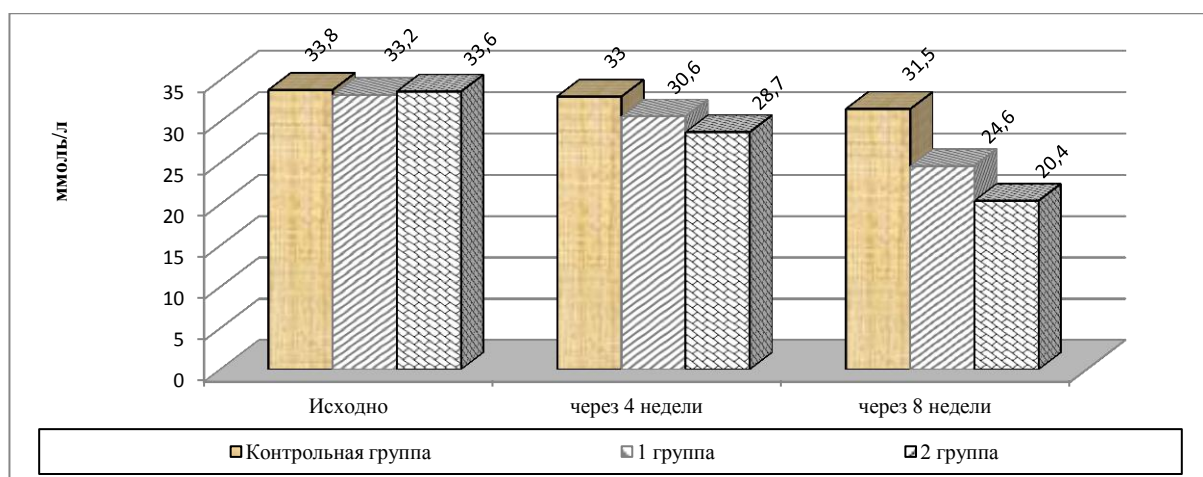


Рис. 5. Содержание нитратов и нитритов в плазме крови больных с БА, ассоциированной ГЭРБ, в динамике лечения

Исследование в плазме крови больных ИЛ-6 в динамике показало, что при отсутствии антисекреторной терапии (контрольная группа) существенных изменений в содержании данного цитокина не наблюдается (рис. 6). В первой группе отмечали недостоверную тенденцию к снижению ИЛ-6 на 4 и достоверное снижение на 8-й неделе лечения на 34,1% ($p < 0,05$). Во второй группе снижение содержания в крови ИЛ-6 было равно 73,4% ($p < 0,001$). Разница в снижении содержания в крови ИЛ-6 между первой и второй группами наблюдения составила достоверную цифру 39,3% ($p < 0,05$). Изучение содержания в плазме крови обследованных больных другого цитокина – ФНО α показало схожую картину (рис. 7). В контрольной группе больных достоверной динамики снижения данного цитокина не отмечалось. В первой группе наблюдения снижение цитокина на 4-й неделе лечения составило 18,3% ($p < 0,05$) и на 8-й неделе 38,7% ($p < 0,01$). Во второй группе наблюдения снижение содержания цитокина на 4-й неделе составило 25,5% ($p < 0,05$), на 8-й неделе 57,5% ($p < 0,01$). Разница в снижении содержания ФНО α между показателями первой и второй групп наблюдения была достоверной и составила 18,8% ($p < 0,05$).

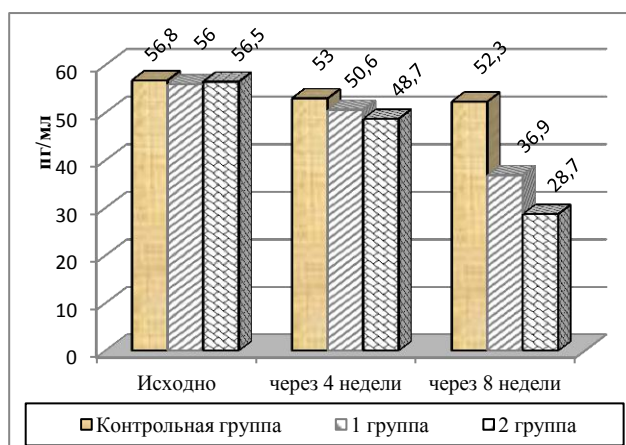


Рис. 6. Содержание ИЛ-6 в плазме больных с БА, ассоциированной ГЭРБ, в динамике лечения

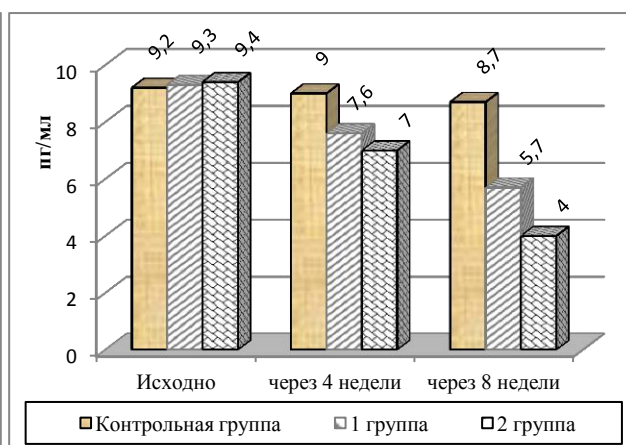


Рис. 7. Содержание ФНО α в плазме больных с БА, ассоциированной ГЭРБ, в динамике лечения

Вышеуказанные изменения в биохимических показателях непосредственно коррелировали с клиническим течением БА. В динамике течения БА в сравниваемых группах пациентов (табл. 6) у пациентов с БА, ассоциированной формой ГЭРБ, не принимавших ИПП, клиническое течение заболевания не претерпевало существенных изменений. Количество дневных и ночных приступов БА практически не менялось. В первой группе больных, принимавших ИПП, мы отмечали достоверное снижение количества приступов удушья, наиболее выраженное в отношении ночных приступов БА, количество которых под воздействием ИПП через 8 недель лечения снижалось на 50%. Также было отмечено снижение количества потребляемых бронхолитиков короткого действия. Во второй группе больных, принимавших наряду с ИПП метионин, купирование основных проявлений БА было выражено лучше. Если снижение количества дневных приступов БА не отличалось от аналогичных показателей первой группы, то в отношении ночных приступов оно было выражено больше. Если в первой группе больных купирование ночных приступов составило 50%, то во второй группе больных эта цифра через 8 недель лечения составила 75%, т.е. при включении в комплекс лечения метионина эффективность лечения достоверно увеличивалась. О том, что это было связано именно с купированием симптомов ГЭРБ, свидетельствовало именно снижение частоты ночных приступов, более характерное для ГЭРБ, ассоциированных формами БА. Соответственным образом мы также наблюдали более выраженное снижение суточного потребления бронхолитиков короткого действия.

Таблица 6

Результаты влияния терапии ГЭРБ на течение БА

Группа	Кол-во приступов днем		Кол-во приступов ночью		Потребление бронхолитиков	
	исходно	через 8 недель	исходно	через 8 недель	Исходно	через 8 недель
Контрольная	2,6± 0,3	2,2± 0,2	1,7± 0,2	1,6±0,2	6,5±0,4	5,7±0,2
1	2,6± 0,4	1,4±0,1*	1,6±0,1	0,8±0,1*	6,4±0,4	4,8±0,1*
2	2,7±0,3	1,4±0,2*	1,7±0,2	^a 0,4±0,1*	6,6±0,5	^a 4,0±0,2*

Примечание: * – разница достоверна от показателей до лечения ($p < 0,05$); ^a – разница достоверна по сравнению между 1- и 2-й группами.

Исследования, проведенные при коморбидности ГЭРБ и ХОБЛ, показали, что после проведенного курса лечения с применением ИПП количество больных с кислым, смешанным и щелочным вариантами рефлюктанта практически не изменилось (табл. 7). Учитывая то, что щелочной вариант рефлюкса, где помимо соляной кислоты имеются соли желчных кислот и лизолецитин, это можно отнести к неудачам лечения. Хотя задачей лечения ГЭРБ с применением ИПП является повышение значения рН, наличие смешанной или щелочной формы болезни нельзя оценивать положительно. При смешанном варианте ГЭРБ значение рН находится в

пределах 5–6, а при щелочном варианте выше 7. В группе пациентов, принимавших наряду с ИПП и УДХК, мы отмечали значительную динамику изменения характера гастроэзофагеального рефлюктанта. Среди них через 8 недель лечения не отмечали ни одного случая щелочного рефлюкса. Количество пациентов со смешанным вариантом ГЭРБ уменьшилось в три раза и у почти 85% пациентов уровень рН находился в пределах 3,5–4,0.

Изучение частоты ДГР у больных показало, что при ХОБЛ + ГЭРБ с наибольшей частотой (около 90%) встречается рефлюкс дуоденального содержимого в желудке. Результаты динамического наблюдения через 8 недель показали, что при отсутствии терапии с ИПП это явление продолжает сохраняться у 85,7% больных. В группе больных, принимавших ИПП, частота ДГР снизилась на 28%. При включении в комплекс лечения УДХК мы наблюдали выраженную положительную динамику в виде снижения частоты ДГР почти на 90%. Явления ДГР мы отмечали только у 10,5% больных.

Таблица 7

Характер гастроэзофагеального рефлюктанта у больных с ХОБЛ ассоциированной ГЭРБ в динамике лечения

Группа	Кислый рефлюктант, рН < 4, 0	Смешанный рефлюктант, рН = 4, 0-6, 0	Щелочной рефлюктант, рН > 7, 0
1 (ИПП) (n=20)	<u>22,2%</u> 27,8%	<u>38,9%</u> 38,9%	<u>38,9%</u> 33,3%
2 (ИПП+УДХК) (n=21)	<u>15,8%</u> 84,2%*	<u>47,4%</u> 15,8%*	<u>36,8%</u> 0%*

Примечание: в числителе количество больных до лечения, в знаменателе – после 8 недель лечения; * – разница достоверна по сравнению между 1- и 2-й группами.

Как известно, повреждающее действие дуоденогастрального рефлюктанта на СО желудка и пищевода обеспечивается не только наличием в ней солей ЖК, но и панкреатическим содержимым, которое можно определять по активности фермента фосфолипаза А₂ (рис.8). Активность этого липолитического фермента через 8 недель достоверно не снижалась у больных первой группы. У больных второй группы наблюдения, принимавших УДХК с ИПП, мы отмечали достоверное снижение фосфолипазной активности в желудочном соке на 54,50% (p<0,01). Это указывало на то, что УДХК не только нормализовала количественно-качественный состав желчи в желудочном соке, но и способствовала снижению активности и количества панкреатических ферментов.

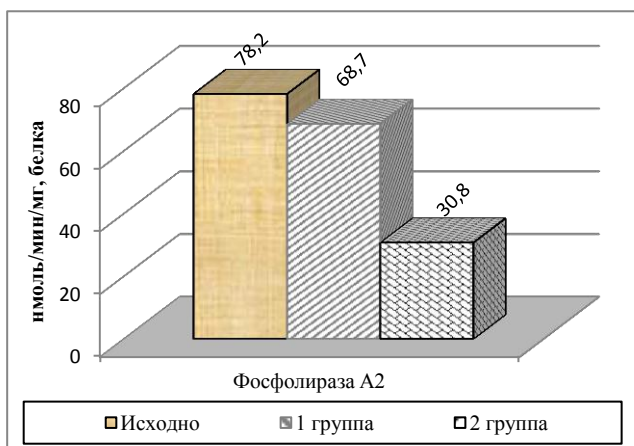


Рис. 8. Активность фосфолипазы А₂ в желудочном соке у больных с ХОБЛ, ассоциированной ГЭРБ, до и после лечения

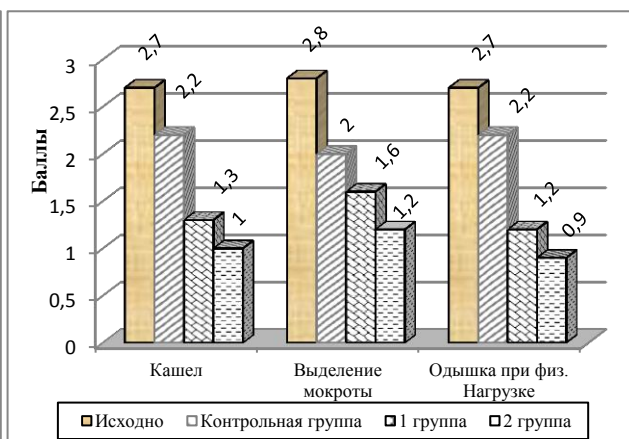


Рис. 9. Динамика клинической симптоматики у больных с ХОБЛ, ассоциированной ГЭРБ

Динамика клинического течения в контрольной группе пациентов в исследуемые сроки наблюдения показала, что использование только бронходилататоров способствовало купированию кашля на 18,5% ($p > 0,05$), выделению мокроты на 28,6% ($p < 0,05$) и одышки на 26% ($p < 0,05$) (Рис 9). В группе пациентов, принимавших в комплексе с бронхолитиками ИПП, было отмечено снижение интенсивности кашля на 52,8% ($p < 0,001$), выделения мокроты на 42,9% ($p < 0,001$) и уменьшения одышки на 55,5% ($p < 0,001$). Включение в комплекс лечения УДХК способствовало более выраженной регрессии клинических проявлений ХОБЛ: снижению кашля на 64,5% ($p < 0,001$), выделению мокроты на 53,6% ($p < 0,001$) и одышки при физической нагрузке на 70,4% ($p < 0,001$). Соответственным образом было показано, что использование ИПП при лечении ХОБЛ, ассоциированной ГЭРБ, способствует достоверному повышению эффективности лечения больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе исследований по докторской диссертации на тему «Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с бронхообструктивными осложнениями» представлены следующие выводы.

1. Распространенность ГЭРБ среди организованного населения города Ташкента составляет 26%, что является примерно равным аналогичным показателем стран Европы, Америки и России. Симптомы ГЭРБ достоверно чаще отмечаются у лиц с ИМТ выше 25 лет и в старших возрастных группах и сопровождаются достоверным снижением показателей качества жизни.

2. Частота бронхообструктивных заболеваний в виде БА и ХОБЛ у лиц с ГЭРБ встречается в два раза выше по сравнению с общей популяцией населения. Частота БА у больных с ГЭРБ равняется 21%, тогда как среди общей популяции 9%, и она протекает чаще в виде ночного апноэ. Частота ХОБЛ у больных с ГЭРБ равняется 19%, тогда как частота ХОБЛ в общей популяции составляет 10%.

3. Основными из выявленных патогенетических механизмов течения БА у больных с ГЭРБ являются двигательные нарушения моторики пищевода и крупных бронхов ассоциированные увеличением концентрации провоспалительных цитокинов и конечных метаболитов оксида азота на фоне гиперацидности желудочного сока.

4. При ХОБЛ, ассоциированных формах ГЭРБ, ведущим патогенетическим фактором является повреждение слизистой оболочки пищевода и бронхов вследствие комбинированного воздействия смешанного и щелочного рефлюктанта, альтернирующими факторами которого являются как соляная кислота, так и деконъюгированные соли токсичных желчных кислот и панкреатического сока с высоким содержанием лизолецитина и высокой активности фосфолипазы A_2 .

5. Использование комбинации ИПП и корректора системы NO-метионина способствует как эффективному купированию ГЭРБ, так и существенному улучшению течения БА, что выражается в сокращении частоты ночных приступов, потребления бронходилататоров, восстановлении показателей ЖЕЛ и ОФВ₁ и улучшении показателей качества жизни пациентов.

6. При использовании комплекса ИПП с УДХК при фармакотерапии больных с ХОБЛ, ассоциированными формами ГЭРБ, наблюдается как снижение гиперацидности соляной кислоты, так и достоверное снижение присутствия в ней солей токсичных желчных кислот, лизолецитина, увеличение продукции секреторного иммуноглобулина A_2 , что сопровождается улучшением течения ГЭРБ и ХОБЛ в виде улучшения вентиляционных показателей легких и показателей качества жизни больных.

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF THERAPY AND MEDICAL REHABILITATION**

AKHMATKHODJAEV ABDUJABAR MUKHIDINOVICH

**CLINICAL, PATHOGENETIC AND THERAPEUTIC ASPECTS
OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH BRONCHO-
OBSTRUCTIVE COMPLICATIONS**

14.00.05 – Internal diseases

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

TASHKENT-2018

The theme of doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2017.1.DSc/Tib41.

The doctoral (DSc) dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of 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 and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific consultant:

Karimov Mirvasit Mirvasikovich
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents:

Khamraev Abror Asrorovich
Doctor of Medicine

Zakhidova Mashkura Ziyamatovna
Doctor of Medicine, Professor

Aralov Nematilla
Doctor of Medicine

Leading organization:

Novosibirsk State Medical University

The defense of the doctoral dissertation will be held on «___» _____ 2019, at _____ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2Farobi str., Olmazor district, 100109 Tashkent. Tel./fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral (DSc) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No.____). Address: 2Farobi str., Olmazor district, 100109 Tashkent. Tel./fax: (+99871) 150-78-14.

The abstract of the dissertation was distributed on «_____» _____ 2018.

(Registry record No. _____ dated «_____» _____ 2018.)

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

B.Kh. Shagzatova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor, academician

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to identify the risk factors for the development of extraesophageal and broncho-obstructive complications in the form of bronchial asthma and COPD in patients with GERD based on a comprehensive approach to the analysis of the clinical variant of the disease, its morphological and functional characteristics, the development of a differentiated strategy for the treatment and prevention of these broncho-obstructive complications.

The tasks of the research are:

determining the prevalence of GERD and its extraesophageal and broncho-obstructive manifestations among a limited and organized population of the city of Tashkent;

determining the influence of clinical and biochemical features of gastroesophageal refluxant on the course of the disease in patients with GERD;

studying comparatively the clinical features of the «acidic» and «alkaline» variants of GERD, depending on the level of the final metabolites of nitric oxide in the blood plasma and in the whole urine and pro-inflammatory cytokines in the blood plasma;

studying clinical, instrumental and biochemical features of the course of «acidic» and «alkaline» variants of GERD, depending on the presence of helicobacter infection in the gastric mucosa and as a result of eradication therapy;

evaluating the risk factors for the development of complications of GERD including broncho-obstructive syndrome, depending on the clinical course of GERD;

developing a complex approach to the examination of patients with GERD including clinical, instrumental, immunological and biochemical research methods, allowing to determine the nature of the course of its extraesophageal, broncho-obstructive complications;

developing the methods for complex and differentiated treatment of GERD, depending on the nature of broncho-obstructive complications in the form of bronchial asthma and COPD.

The object of the research were 400 residents of the city of Tashkent questioned by a special questionnaire to identify GERD, and 163 patients with a verified diagnosis of GERD.

Scientific novelty of the research is as follows:

A detailed analysis of the clinical and functional data of patients has been conducted during clinical, pathogenetic and therapeutic treatment of broncho-obstructive complications of GERD, depending on the nature of gastroesophageal and duodenogastric refluxant;

The epidemiological and anthropometric characteristics of various variants of the course of GERD have been studied at the outpatient and inpatient stage of diagnosis and treatment;

The level of the final metabolites of nitric oxide and anti-inflammatory cytokines in the blood plasma of patients with GERD has been determined and compared with the content of nitrates/nitrites and cytokines in healthy ones;

The clinical features of GERD depending on the level of the final metabolites of nitric oxide and anti-inflammatory cytokines, and the effect of eradication therapy on the course of «acidic» and «alkaline» variants of GERD have been studied;

The influence of the nature of duodenogastric refluxant and duodenal hypertension syndrome on the course of GERD, as well as the influence of the nature of the clinical course of GERD on the development of extraesophageal, broncho-obstructive complications have been studied;

The influence of the nature of the clinical course of GERD with extraesophageal complications on the quality of life of patients has been proven.

Implementation of the research results. Based on the results of scientific studies on the evaluation of the effectiveness of clinical, pathogenetic and therapeutic treatment of broncho-obstructive complications of GERD:

the methodological guide «Gastroesophageal diseases» was approved (Certificate No.8n-d/25 of the Ministry of Health of 1 April 2015). This methodological guide has helped to increase the effectiveness of the clinical, pathogenetic and therapeutic treatment of broncho-obstructive complications of GERD;

the methodological guide «Use of transabdominal ultrasonography in the diagnosis of non-invasive gastroesophageal reflux disease in an outpatient clinic» was approved (Certificate №8n-p/170 of the Ministry of Health of 14 November 2017). This methodological guide has allowed to improve the effectiveness of diagnosis and therapeutic treatment of broncho-obstructive complications of GERD using transabdominal ultrasonography in the diagnosis of non-invasive GERD in outpatient clinics;

the results of scientific-research studies aimed at increasing the effectiveness of diagnosis and clinical, pathogenetic and therapeutic treatment of broncho-obstructive complications of GERD have been introduced into practice of clinical healthcare, including the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent Regional Multidisciplinary Medical Center, and also specialized medical institutions (Certificate No.8n-z/203 of the Ministry of Health of 21 November 2018). The introduction of the results of the study into clinical practice has made it possible to evaluate the effectiveness of the clinical, pathogenetic and therapeutic treatment of broncho-obstructive complications of GERD. As a result of transcutaneous transabdominal ultrasound studies, the diagnosis totalled 93%, sensitivity - 90%, and specificity - 94%.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 23 scientific works including 16 articles were published. Of these, 10 articles were published in republican and 6 in foreign scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 204 pages consisting of an introduction, seven chapters, conclusions and a list of used literature.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОКОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Аляви А.Л., Арипов Б.С., Каримов М.М., Ахмадходжаев А.М. Факторы риска развития бронхолегочных осложнений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Вестник клуба панкреатологов. – Украина, 2009. – № 3. – С. 97-99 (14.00.00;15).

2. Каримов М.М., Ахматходжаев А.М. Роль дуоденогастрального рефлюкса желчи в течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Вестник клуба панкреатологов. – Украина, 2009. – № 4. – С. 97-99 (14.00.00;15).

3. Каримов М.М., Ахматходжаев А.А. Значение *Helicobacter pylori* и антихеликобактерной терапии в течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Вестник клуба панкреатологов. – Украина, 2010. – № 1. – С. 74-76 (14.00.00;15).

4. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Ахматходжаев А.М., Саатов З.З. Применение урсодезоксихолиевой кислоты при щелочном варианте гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Вестник клуба панкреатологов. – Украина, 2013. – №2. – С.39-40(14.00.00;15).

5. Саатов З.З., Каримов М.М., Собирова Г.Н., Ахматходжаев А.М., Якубов М.М. Неинвазивная ультразвуковая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Вестник клуба панкреатологов. – Украина, 2017. – №2. – С. 64-67 (14.00.00;15).

6. Каримов М.М., Ахмадходжаев А.М. Дуоденогастральный рефлюкс отягощает течение ГЭРБ // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2011. – №8. – С. 19-22 (14.00.00; 165).

7. Ахмадходжаев А.М. Роль эрадикационной терапии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни// Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2009. – №4. – С.16-19 (14.00.00; 3).

8. Каримов М.М., Ахматходжаев А.М. Сравнительная клиническая эффективность брандовой формы рабепрозола – париета и его генериков // Инфекция, иммунитет, фармакология.– Ташкент, 2009. – № 1.– С.21-25 (14.00.00; 15).

9. Каримов М.М., Ахматходжаев А.М. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее бронхолегочных проявлений в Ташкенте // Терапевтический вестник Узбекистана. –Ташкент, 2011.– №1.– С.34-37 (14.00.00; 7).

10. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З., Ахматходжаев А.М. Применение прокинетики нового поколения – итоприда гидрохлорида в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2012.– № 4. – С. 69-72 (14.00.00; 7).

11. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Ахматходжаев А.М., Саатов З.З., Дустмухамедова Э.Х. Значение оксида азота в патогенезе сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью бронхиальной астмы// Терапевтический вестник Узбекистана.–Ташкент, 2014.– № 1. – С. 75-79 (14.00.00; 7).

12. Зуфаров П.С., Каримов М.М., Ахматходжаев А.М., Саатов З.З. Влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на качество жизни больных и пути ее коррекции// Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2016. – № 1. –С. 51-53 (14.00.00; 13).

13. Саатов З.З., Каримов М.М., Ахматходжаев А.М., Саатов З.З., Дустмухамедова Э.Х. Влияние эрадикационной терапии на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2016. – № 1. – С. 57-60 (14.00.00; 7).

14. Саатов З.З., Якубов М.М., Ахматходжаев А.М. Клиническая апробация неинвазивной ультразвуковой диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в поликлинических условиях // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2016. – Специальный выпуск. – С. 92-93 (14.00.00; 13).

15. Саатов З.З., Каримов М.М., Ахматходжаев А.М., Якубов М.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в XXI веке: достижения и проблемы в диагностике, лечении и профилактике заболевания// Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2017.– №1.– С. 56-61 (14.00.00; 7).

16. Саатов З.З., Якубов М.М., Ахматходжаев А.М. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни методом транскутанной сонографии // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2017.– №2.– С. 96-101 (14.00.00; 7).

II бўлим (Шчасть; part II)

17. Ахмадходжаев А.М. Оценка влияния дуоденального рефлюкса на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Медицинские науки. – Москва, 2010. - №2. – С. 17-20.

18. Каримов М.М., Ахмадходжаев А.М. Сравнительная оценка эффективности ингибиторов протонной помпы первого и второго поколений при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Медицинские науки. – Москва, 2010. – №2. – С. 21-24.

19. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Ахматходжаев А.М., Саатов З.З. Значение оксида азота в патогенезе сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью бронхиальной астмой // Человек и лекарство: Узбекистан. – Ташкент, 2013. – №3. – С. 55-59.

20. Karimov M., Akhmatkhodjaev A. Comparative evaluation of efficiency of proton pump inhibitors of the first and second generations in treating // European Medical. Health and Pharmaceutical Journal.- 2011. V. 2. P. 36-37.

21. Saatov Z.Z., Karimov M.M., Sobirova G.N., Ahmathodjaev A.M., Yakubov M.M. Non-Invasive Ultrasound Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. // Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences. - 2017. Vol.-3. Iss-8. – P. 838-841.

22. Akhmatkhodjaev A.M. Assessment of influence of duodenogastic reflux on course of gastroesophageal reflux disease. // Medical and Health Science Journal, MHSJ, 2012. V 8.–P. 102-106.

23. Аляви А.Л., Каримов М.М., Ахматходжаев А.М., Саатов З. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Методическое пособие, 2009. 25 с.

24. Программа для ЭВМ: Аляви А.Л., Каримов М.М., Собирова Г.Н. Программа для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. № DGU 02755 От 05.04.2013.

25. Каримов М.М., Саатов З.З., Якубов М.М., Ахматходжаев А.М., Рустамова С. Применение в амбулаторно-поликлинических условиях неинвазивного метода трансабдоминальной ультрасонографии для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Методическое пособие, 2016. 20 с.

26. Каримов М.М., Саатов З.З., Якубов М.М., Ахматходжаев А.М. Использование трансабдоминальной ультрасонографии для неинвазивной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в амбулаторной гастроэнтерологической практике / Методическое пособие, 2017. 29 с.

27. Каримов М.М., Ахмадходжаев А.М. Использование комбинации пантопразола и домперидона (Пансид-Д) при лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Материалы Тринадцатой российской гастроэнтерологической недели, 22-24 октября 2007 г. – Москва, с. 26.

28. Каримов М.М., Ахмадходжаев А.М. Эффективность омепразола и рабепразола при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Материалы 10-го Юбилейного славяно-балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2008», М 48.

29. Каримов М.М., Ахматходжаев А.А. Взаимосвязь между внутрипищеводным уровнем рН и хеликобактерной инфекцией при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // РЖГГК, 2008, №5, приложение №32. – С. 8.

30. Каримов М.М., Ахматходжаев А.А. Внепищеводные, бронхолегочные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Научно-практическая конференция «Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях внутренних органов». Ташкент, 4 декабря 2009 г. – С. 79.

31. Каримов М.М., Ахматходжаев А.М., Вахабова Л.М. Распространенность бронхолегочных осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни среди жителей города Ташкента / Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы терапевтических заболеваний» 18-19 ноября 2011г. Ташкент // Терапевтический вестник Узбекистана, 2011, №2-3. – С. 140.

32. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Ахмадходжаев А.М., Рустамова С.Т. Наличие внепищеводных бронхообструктивных осложнений у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью //Терапевтический вестник, 2012, № 2-3. Ташкент. – С.122.

33. Каримов М.М., Саатов З.З., Якубов А.А., Ахматходжаев А.М. Трансабдоминальная ультразвуковая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический вестник Узбекистана, 2012, № 2-3. Ташкент. – С.136.

34. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Саатов З.З., Ахматходжаев А.М., Рустамова С.Т. Терапия «по требованию» при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы гастроэнтерологии». Андижан, 2013. – С.289.

35. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Саатов З.З., Ахматходжаев А.М. Эффективность терапии по требованию при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический вестник, 2013, №4, С.143.

36. Ахматходжаев А.М., Каримов М.М., Саатов З.З., Собирова Г.Н. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни по г.Ташкенту // Терапевтический вестник Узбекистана, 2013, №4. С.118.

37. Каримов М.М., Ахматходжаев А.М., Собирова Г.Н., Рустамова С.Т. Применение различных прокинетиков при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Санкт-Петербург-Гастросессия-2014, 17-18 ноября.

38. Собирова Г.Н., Исмаилова Ж.А., Ахматходжаев А.М. Оценка эффективности терапии «по требованию» у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью препаратом «Пепсан-Р» //Терапевтический вестник Узбекистана, 2014, №4. – С.118.

39. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З., Ахматходжаев А.М. Возможности терапии щелочного варианта гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология, 2015, № 2 (103), часть II. С.11.

40. Саатов З.З., Каримов М.М., Якубов М.М., Ахматходжаев А.М. Определение недостаточности физиологической кардии неинвазивным методом / VI Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016, № 15. – С.143.

41. Саатов З.З., Якубов М.М., Каримов М.М., Ахматходжаев А.М. Диагностическая информативность неинвазивной трансабдоминальной ультразвуковой диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / VI Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа. Грозный, 2016. С. 144.

42. Саатов З.З., Ахматходжаев А.М. Каримов М.М., Якубов М.М. Оценка качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / VI Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа. Грозный, 2016. С. 145.

43. Каримов М.М., Саатов З.З., Якубов А.А., Ахматходжаев А.М. Применение методики неинвазивной трансабдоминальной ультразвуковой

диагностики при определении недостаточности физиологической кардии //Терапевтический вестник Узбекистана, 2016, №4. С. 60.

44. Каримов М.М., Саатов З.З., Якубов А.М., Ахматходжаев А.М. Применение GSRS опросника в оценке качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Терапевтический вестник Узбекистана, 2016, №4. С. 60.

45. Саатов З.З., Якубов М.М., Ахматходжаев А.М. Новый инновационный метод диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения. Ташкент, 2016. С.230.

46. Саатов З.З., Каримов М.М., Якубов М.М., Ахматходжаев А.М. Исследование недостаточности физиологической кардии неинвазивным методом / VI Международный форум кардиологов и терапевтов. Москва, 28–30 марта 2017 г. С.256.

47. Саатов З.З., Якубов М.М., Каримов М.М., Ахматходжаев А.М. Оценка диагностической информативности трансабдоминальной ультразвуковой диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / VI Международный форум кардиологов и терапевтов. Москва, 28-30 марта 2017 г. С.257.

48. Саатов З.З., Ахматходжаев А.М., Каримов М.М., Якубов М.М. Исследование качества жизни по опроснику GSRS у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / VI Международный форум кардиологов и терапевтов. Москва, 28-30 марта 2017 г. С.258.

49. Саатов З.З., Якубов М.М., Ахматходжаев А.М. Методика неинвазивной трансабдоминальной ультразвуковой диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический вестник Узбекистана, 2017 (сборник тезисов). С.93-94.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журнали таҳририятида таҳрирдан
ўтказилди (21.12.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 22.12.2018 йил.
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,5. Адади: 100. Буюртма: № 376.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.