

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ФТИЗИАТРИЯ ВА
ПУЛМОНОЛОГИЯ ИЛМИЙ АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ХАЙРУЛЛАЕВА САНАМ САГДУЛЛАЕВНА

**ГОРМОНГА БОГЛИҚ БРОНХИАЛ АСТМАДА
ГАСТРОДУОДЕНАЛ ЗОНА ЗАРАРЛАНИШИНИ
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ХАРАКТЕРИСТИКАСИ
ВА УНИ КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БҮЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Хайруллаева Санам Сагдуллаевна

Гормонга боғлиқ бронхиал астмада гастродуоденал
зона заарланишини клиник-патогенетик
характеристикаси ва уни коррекция қилиш йўллари..... 3

Хайруллаева Санам Сагдуллаевна

Клинико-патогенетическая характеристика поражений
гастродуodenальной зоны при гормонозависимой
бронхиальной астме и пути их коррекции..... 23

Khayrullayeva Sanam Sagdullayevna

Clinico-pathogenetic characteristics of gastroduodenal
lesions in hormone-dependent bronchial asthma and
ways of their correction 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of pulished works 47

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ФТИЗИАТРИЯ ВА
ПУЛМОНОЛОГИЯ ИЛМИЙ АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ХАЙРУЛЛАЕВА САНАМ САГДУЛЛАЕВНА

**ГОРМОНГА БОГЛИҚ БРОНХИАЛ АСТМАДА
ГАСТРОДУОДЕНАЛ ЗОНА ЗАРАРЛАНИШИНИ
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ХАРАКТЕРИСТИКАСИ
ВА УНИ КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БҮЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.PhD/Tib600 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пулмонология илмий амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Ливерко Ирина Владимировна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Рахимова Дилорам Алимовна
тиббиёт фанлари доктори

Аралов Нематилла
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги DSc. 27.06.2017.Tib.30.02 рақами Илмий кенгашнинг «_____» 2018 йил соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2. Тел/Факс: (+99871) 150-78-25. E-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ ракам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2. Тел/Факс: (+99871) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2018 йил «_____» _____ да тарқатилди.
(2018 йил «_____» _____ даги _____ рақами реестер 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 (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва заруриати. Дунёда бронхиал астманинг оғир шаклларини ортиш тенденцияси, касаллик оқибатида юзага келадиган асоратлар ижтимоий муаммо сифатида сақланиб қолмоқда. Ҳозирги кунда бронхиал астма (БА) билан дунё аҳолисининг тахминан «...315 млн.ни барча ёш гурухлари орасида, азият чекмоқда....»¹. «....1988-2000 йилларда касалликни зўрайиш даврида стероид даво тизимини қабул қилувчи ва астма устидан мунтазам назорат олиб боришни талаб қилувчи bemорлар сони 38,2% дан 74,0% гача ортиши кузатилмоқда. Глюокортикостероид (ГКС) гормонлар қабул қилувчи БА bemорларининг қиёсий нисбати 7,0% дан 16,8% гача ошмоқда....»². Бронхиал астма гипоксия, стресс, интоксикация таъсири билан боғлиқ патогенетик алоқа эҳтимоли бўлган овқат хазм қилиш орган касалликларига гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги (ГЭРК), меъда ва ўн икки бармоқли ичка яраси ва эрозияси киради. Бронхиал астма билан хасталангандан bemорларда гастродуоденал зона заарланишини учраш сони, эрта ташхислашни аниқлаш, олдини олиш ва даволаш самарадорлигини ошириш бугунги кунда тиббиёт ходимлари олдида турган ҳал қилиниши зарур долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда гормонга боғлиқ бронхиал астмада гастродуоденал зона заарланишининг клиник-патогенетик характеристикаси ва уни коррекция қилиш йўлларининг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада бронхиал астма билан оғриган bemорларда касалликнинг қатор омилларга боғлиқлигини асослаш, касалликни ташхислашнинг оптималь тактикасини танлаш, бронхиал астмада гастродуоденал зона заарланишини ривожланишида ҳавф омиллар сабаби ва шаклланишини мезонларини, бронхиал астма касаллиги клиник кечиши хусусиятларини ва хасталангандан bemорлар эзофагогастродуоденал зонаси заарланишини клиник-функционал параметрларини назорат қилишдан иборат. Бронхиал астмани клиник кечишини ўзига хослиги ва эзофагогастродуоденал зона заарланиши мавжуд bemорларда уни клиник-функционал кўрсаткичларини аниқлаш, касалликни ривожланишини камайтиришга қаратилган комплекс даволаш тактикасини ишлаб чиқиш ва касалликнинг олдини олиш ва асоратларини камайтиришга қаратилган алгоритмни ишлаб чиқиш ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистонда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизматлар сифати бўйича маълум даражада ижобий натижаларга эришилмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимидағи, шулар қаторида пулмонология соҳасида ҳам мақсадга йўналтирилган чора тадбирлар қўлланишига қарамасдан ўз ечимини топиши лозим бўлган бир қатор вазифалар мавжуд. 2017-2021 йиллардаги Ўзбекистон Республикаси ривожланишининг бешта устивор йўналишларида белгилан-

¹Global Initiative for Asthma, all rights reserved. Use is by express license from the owner, 2014.

² Убайдуллаев А.М., Ливерко И.В., Абдуллаев В.А. и др. Кортиказависимость и кортикорезистентность у больных бронхиальной астмой//Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии.-2010.-Вып.14(№3-4). – С.162-163.

ганидек, «....аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга йўналтирилган соғлиқни сақлаш зонасини кенг ислоҳ қилиш, аҳоли касалланиш кўрсаткичларини камайтиришни таъминлаш ва умр давомийлигини ошириш....»³ зарурдир. Ҳозирги кунда инсонлар орасида умр давомийлигини ошириш мақсадида глюкокортикоидларнинг турли тартибини қабул қилувчи бронхиал астмали беморларда гастродуоденал зона заарланишини ўз вақтида ташхислаш ҳамда даволашнинг янги самарали усусларини ишлаб чиқишини тақоза этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон Қарорида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-хуқуқий хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қиласди.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёда олиб борилаётган илмий изланишлардан шу нарса маълум бўлдики, бронхиал астма касаллигига бир қанча орган ва тизимлар заарланишини бирга келиши кенг тарқалгандир. Бронхиал астмада меъда ичак тизимининг заарланиш частотаси тўғрисидаги маълумотлар 40-90% орасида ўзгариб туради, бу касаллик ташхиси ва клиникасига турлича ёндошув билан боғлиқ бўлиши мумкин. БА кўпинча бошқа орган ва тизим касалликлари билан бирга келади, бу астма ва уни даволаш билан боғлиқ холда ёки унга йўлдош холда юзага келиши мумкин. Сўнгти йилларда БАни гастродуоденал зона (ГДЗ)нинг яллигланишли ва эрозив заарланишлари, шунингдек, гастроэзофагеал рефлюкс (ГЭР) билан бирга келиши ўта сезиларли қизиқиш уйғотмоқда. БАли беморларда эзофагогастродуоденал зона (ЭГДЗ) заарланиши учрашининг 70%ида патологик ГЭР, юзаки ва эрозив гастритлар, рефлюкс гастрит, меъда ва ўн икки бармоқ ичакнинг яраси ва эрозияси учрайди (Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2010; Палеев Н.Р., Исаков В.А., Черейская Н.К. ва ҳаммуал., 2011; Bor S, Kitapcioglu G, Solak Z.A. et al. 2010; Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L., Ivashkin V.T., 2012).

Ўпка бронх патологияси беморлари меъдаси шиллик қаватидаги Helicobacter pyloriни ўрганиш тўғрисидаги маълумотлар жуда оз сонни ташкил этади. Бироқ улар ушбу беморларда Helicobacter pyloriни катта аҳамиятга эга эканлигини кўрсатишга имкон беради. Меъда шиллик қаватида Helicobacter pylorини аниқлаш сони БА ва сурункали обструктив бронхит билан оғриган беморларда 88% ва ундан кўпроқ фоизни ташкил этади. БАни даволашда

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

қўлланиувчи дори воситалари ҳам маълум ўрин эгаллади. Маълумки, теофиллин хосилалари, β_2 -адренорецептор агонистлари, тизимли глюокортикоидлар қуий қизилўнгач сфинктери тонусини пасайтириб, ГЭРК белгиларини индуцирлайди (Бурков С.Г., Алексеева Е.Л., Юрьев Г.П., Арутюнов А.Т., 2007; Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М., Кучер О.И., Хамитова И.А., 2010; Коршунова Л.В., Уръясов О.М., Фоменко Н.Н. ва бошқ., 2015; Barnes P.J., Adcock I.M., 2003; Hansen R.A., Tu W., Wang J. et al., 2008).

Ўзбекистонда илгари олиб борилган тадқиқотлар асосан бронхиал астмани тарқалиши, клиник шаклларини учраши, даволаш усуллари ва уларга ёндошувга бағишлиланган бўлиб, бундан ташқари касаллик кечишини оғирлашиш тенденцияси, тизимли глюокортикоидларни (тГКС) мунтазам қабул қилувчи bemорлар сонини ва касаллик зўрайишини пасайтириш мақсадида тГКС қабул қилиш микдорини ортиши аниқланди (Убайдуллаев А.М. ва ҳаммуал., 2010).

Шуни таъкидлаш зарурки, эзофагогастродуоденал зона заарланишлари касалликларнинг ўзаро муносабатларини оғирлашишини шаклланишида муносиб ўрин тутади. Ушбу муаммонинг яна бир аспекти шундаки, ташхис ва даволашнинг замонавий усулларини қўллашга кўрсатмаларни ишлаб чиқиш ҳисобланади. Бирга келувчи патологиялар ўртасидаги муносабатлар характерини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга бўлиб, улар бронхиал астмали bemорларда гастродуоденал зона патологияларини ривожланиши ва клиник кечишида алоҳида механизмларни шаклланишини очиб бериш ҳамда ушбу контингент bemорларини даволаш ва профилактика чора-тадбирларини амалга ошириш учун аниқ вазифаларни ишлаб чиқишида асос бўлиб хизмат қиласи.

Тадқиқотининг диссертация бажарилаётган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режаларига мослиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пулмонология илмий амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС-№19.2,15.18.2 «Экстрапулмонал бузилишларни инобатга олган ҳолда ўпканинг оғир сурункали обструктив касалликларининг олдини олиш ва кечишини назоратини янги тизимини ишлаб чиқиши» (2012-2017 йй) грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотининг мақсади бронхиал астмали bemорларда гастродуоденал соҳа патологиялари ривожланишини профилактикасига йўналтирилган бошқариш тактикасини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотининг вазифалари:

бронхиал астмали bemорларда гастродуоденал зона заарланишини учраш сони, хусусиятлари ва ўзига хос клиник-эндоскопик кўрсаткичларини баҳолаш;

бронхиал астмали bemорларда гастродуоденал зона заарланишини ривожланишида ҳавф омилларини баҳолаш ва уларни башоратлаш мезонларини ишлаб чиқиш;

эзофагогастродуоденал зона заарланиши ривожланганда бронхиал астмани клиник кечиши хусусиятларини, уни назорат қилиш клиник-функционал параметрларини баҳолаш;

бронхиал астмали bemорларда касалликни ривожланишини пасайтиришга қаратилган комплекс даволаш ва бошқариш тактикасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг обьекти сифатида Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пулмонология ҳамда аллергология илмий амалий тиббиёт марказлари клиникаларида госпитализация қилинган 150 нафар бронхиал астма касаллигининг II-IV оғирлик даражаси билан оғриган беморлардан ташкил топган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бронхиал астмали беморларнинг вена қони, қон зардоби, нажаси, эзофагогастродуоденал зона заарланишини характери ва даражаси, ташқи нафас фаолиятининг ҳолати олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун ишда валидизацияланган сўровнома, клиник, биокимёвий, функционал, эндоскопик ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

глюкокортикоидларни қабул қилувчи беморларда гастродуоденал соҳа заарланишини ўзига хослиги, улар билан ингаляцион даволашда гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг ривожланиши, тизимли, тизимли ҳамда ингаляцион турини биргаликда қабул қилган беморларда гастродуоденал соҳани эрозив ярали заарланиши яққол намоён бўлганлиги исботланган;

турли тартибда глюкокортикоидлар билан даволанган беморларда гастродуоденал зона заарланиш механизmlари ва омилларининг ўзаро муносабатининг ўзига хослиги ва касалликни бошқариб бўлмайдиган кечишида ва оғир шаклларидаги аҳамияти исботланган;

бронхиал астмали беморларда *Helicobacter pylori* миқдорининг юқори даражаси касаллик кечишининг оғирлаштирувчи омил эканлиги, заарланишнинг кечиши ва давомийлиги, даволаш сифати билан бевосита боғлиқликлиги асосланган;

бронхиал астмали беморларда гастродуоденал соҳа патологияларининг юзага келиши, зўриқиши ва ривожланишини олдини олишга қаратилган «кузатув терапияси»нинг зарурияти ва самарасиз даволаш хавф даражасига боғлиқ ҳолда дифференциал ёндашув мезонлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қўйидагилардан иборат:

гастродуоденал зона заарланишини ташхислаш учун зарур бўлган скринингни ўтказишни кўзда тутиш, бронхиал астмали беморларда гастродуоденал патология (ГДП)ни ривожланиши юқори хавф предикторларини «муҳим аҳамияти» ишлаб чиқилган;

бронхиал астмали беморларни даволашнинг натижавийлигини пасайтирувчи ва оғир кечишига сабаб бўлувчи хавф омилларининг аҳамияти ва мезонлари ишлаб чиқилган;

зўриқиши самарасиз даволаш хавф даражасига боғлиқ ҳолда бронхиал астма учун «кузатув терапияси»нинг дифференциал ёндошуви таклиф этилган ва уни тартибига протон помпа ингибитори (ППИ) ва прокинетикни қўллаш, «касалликни юритиш омиллари»ни ўзгартириш ва антихеликобактерия терапияси киритилган;

тунги бўғилиш ва йўтал хуружларини камайиши қисқа таъсирли бета агонистлар (КТБА) қўллаш миқдорини қисқаришига, функционал кўрсаткичларни тикланишига, гастроэнтерологик белгиларни тўлиқ

нивелирланиши билан характерланиши исботланган ҳамда «кузатув давоси» қўллашга ёндошувни патогенетик асослаш астмани клиник кечишини стабиллашувига ва унинг устидан назоратга эришиши кўрсатилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндошув ва замонавий бир-бирини тўлдирувчи усуллар, олиб борилган клиник тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, bemорлар сонининг етарлилиги, сўровнома, клиник, биокимёвий, функционал, эндоскопик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, гормонга боғлиқ бронхиал астмада гастродуоденал зона заарланишини клиник-патогенетик характеристикаси ва уни коррекция қилиш халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Бронхиал астмали bemорларда гастродуоденал зона заарланиш характери ва сонини ўрганиш, БАни кечишига кўрсатадиган салбий таъсирини баҳолаш ва аниқланган патологияларни патогенетик даволаш самарадорлигини баҳолаш, уларни олдини олишга қаратилган чора-тадбирларни ишлаб чиқиш заруриатини кўрсатади. Салбий ўзгаришларни аниқланиши, ГКС терапияни қўллашда ножӯя таъсир ривожланишини потенциал хавфи ГКСни миқдор тартибини коррекциялаш ва патогенетик терапияни ўз вақтида ўтказишни талаб этади. Юқорида келтирилган ҳолатлар ўрганилаётган патологияларни хавфсиз даволаш ва даво самарадорлигини оширишга қаратилган ўзига хос тавсиялар бўлиб ҳисобланади.

Илмий ишнинг амалий аҳамияти тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқи учун гастродуоденал зона заарланиши ривожланган бронхиал астмали bemорларга уларни юритиш ва даволаш тактикасини такомиллаштирилган ёндошуви таклиф этилган, бу эса тунги бўғилиш ва йўтал хуружларини камайиши, ҚТБА қўллаш миқдорини қисқариши, функционал кўрсаткичларни тикланиши, шунингдек, гастроэнтерологик белгиларни тўлиқ нивелирланишининг намоён бўлиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гормонга боғлиқ бронхиал астмада гастродуоденал соҳа заарланишини клиник-патогенетик характеристикаси ва уни коррекция қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Бронхиал астмада гастродуоденал соҳанинг заарланишини ташхислаш ва даволашнинг оптималлаштириш йўллари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 16 майдаги 8н-р/131-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма бронхиал астма билан хасталанган bemорларда гастродуоденал зона заарланиши ҳамда асосий клиник белгиларини аниқлаш, даволаш тактикасининг оптимал вариантини танлаш имконини берган;

гормонга боғлиқ бронхиал астмада гастродуоденал соҳа заарланишини клиник-патогенетик характеристикаси ва уни коррекция қилиш йўлларини такомиллаштиришга оид тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пулмонология илмий амалий тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси биринчи клиникаси пулмонология бўлимларининг клиник амалиётига жорий қилинган

(Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 17 майдаги 8н-д/109-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши бронхиал астма билан хастланган bemорларда гастродуоденал соҳанинг заарланишини олдини олиш, касалликни қулай даволаш тизими шаклланганлиги ва ушбу тизимнинг самарадорлик кўрсаткичи 18%га яхшиланганлиги ва аҳолининг меҳнат қилиш қобилиятини тикланиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 4 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган (PhD) илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмida диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, мақсад ва вазифалар, тадқиқот предмети ва обьектлари шакллантирилган, тадқиқотни республиканинг фан ва технологияни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатилган, тадқиқотнинг амалий натижалари ва илмий янгилиги баён этилган, ишнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган маълумотлар ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этиш бўйича маълумотлар берилган, диссертация структурасидаги илмий ишлар нашр этилган.

Диссертациянинг «Эзофагогастродуоденал зона заарланиши ва бронхиал астма муаммолари замонавий талқини» деб номланган биринчи бобида БАда ГДЗ заарланиш патогенезининг асосий бўғинлари тизимли ва назарий нуқтаи назардан тадқиқ қилиш таҳлил қилинган. БАли bemорларда ЭГДЗ заарланишининг учраш сони, хусусиятлари ва хавф факторлари, ГКСларнинг турли режимини қабул қилиниши ва *Helicobacter pylori* ни касалликни ривожланиши ва кучайишидаги ўрни ўрганилган. БАли bemорларда эзофагогастродуоденал зона заарланиш сабаблари, клиник кечишининг ўзига хослиги, олиб боришга, даволаш ва олдини олишга замонавий ёндашувлар таҳлил қилинган, мавжуд ташхис, даволаш ва профилактика усусларини авзалликлари ва камчиликлари ўрганилган. Шунингдек, ушбу муаммога тегишли бўлган ва хал этилиши зарур ҳисобланган муаммолар чукур таҳлил қилинган. Бу бобда адабиётлар маълумотлари умумлаштирилиб, муаммонинг долзарблиги асосланган.

Диссертациянинг «Эзофагогастродуоденал зона заарланиши ва бронхиал астмани баҳолаш материал ва усуслари» деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсиғи берилган, тадқиқот усуслари баён қилинган. Бронхиал астмали беморларни гастродуоденал зона заарланиши сонини, таркибини ва ривожланиш хавф омилларини аниқлаш мақсадида ГДЗ заарланишининг ривожланиш анамнезини, диспептик шикоятлар юзага келишини аниқлаш учун мақсадли сўровномадан фойдаланилган. Бунинг учун Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги аллергология илмий-ихтисослаштирилган маркази ва Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пулмонология илмий амалий тиббиёт марказига мурожаат қилган 18-65 ёшдаги 150 нафар бронхиал астма билан хастланган bemorlarни текшируви олиб борилган.

Касалликнинг давомийлиги бир йилдан 20 йилгача бўлган bemorlar кузатув остига олинган. Бронхиал астманинг ташхиси GINA ишчи гурухининг маъruzасида тавсия этилган кенг қамровли верификацияланган тавсияга мос ҳолда белгиланди (GINA, 2011). ГЭРКнинг клиник белгиларни баҳолашда Монреал таснифидан фойдаланилиб, у ГЭРКда юзага келадиган барча клиник белгиларни, исботланган ва исботлаш зарур бўлганларини, клиник белгиларнинг ривожланган ва кечиш даражасини баҳоламасдан фойдаланишини тавсия қиласди.

Қўйилган вазифаларни бажариш мақсадида bemorlarни клиник, функционал, биокимёвий, цитоморфологик ва статистик комплекс кенг қамровли текширувлар олиб борилган. Барча тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигининг меъёрий хужжатларида қайд этилган 2000 йилда қабул қилинган Хельсинки декларацияси талабларини инобатга олган ҳолда олиб борилди. Барча bemorlarга клиникага келиб тушганидан сўнг ва даволаш бошлангандан 4 ҳафта ўтиб, клиник ва лаборатор-инструментал текширувлар ўтказилди: қоннинг клиник таҳлили, нажас таҳлили ва нажасда яширин ҳолдаги қон таҳлили, қоннинг биокимёвий таҳлили, ЭКГ.

Шулар билан бир қаторда махсус текшириш усуслари ҳам қўлланилди:

ташқи нафас тизимини баҳолашда «MICROLAB» (Германия) аппаратида компьютер пневмотахометрия усулида, бронхларнинг кунлик лабиллигини баҳолаш пикфлоуметрик мониторлаш тизимида баҳоланди;

овқат ҳазм қилиш тизмининг юқори қисмини ҳолати эзофагогастродуоденофиброскопия (ЭГДФС) ёрдамида баҳоланди (Olympus GIFE, Japan). ЭГДФС вақтида Helicobacter pylorini ва гастродуоденал зона шиллиқ қаватининг морфологик тавсифномасини баҳолаш ва эндоскопик кўрсаткичларни текшириш мақсадида биоптатлар FB-25K биопсион қисқичлари ёрдамида олинди. Helicobacter pylori (Нр)ни аниқлашда морфологик ва молекуляргенетик усусларидан фойдаланилди.

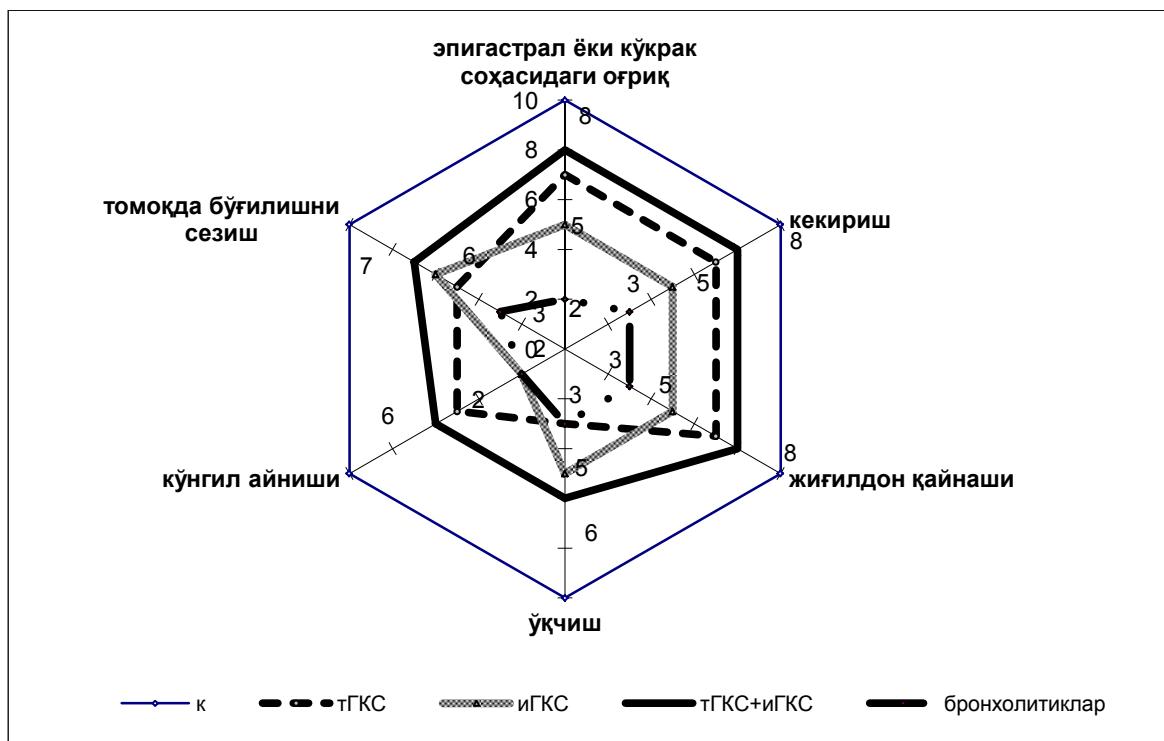
ГЭРКнинг медикаментоз терапияси ўз таркибига протон помпа ингибиторининг монотерапиясини (пантопразол-пантап, кунига 40 мг) ёки дори воситаларининг комбинациясини: протон помпа ингибитори (пантап кунига 40 мг) ва прокинетик (домперидон кунига 10 мг дан 3 марта). Даволаш 4 ҳафта давомида олиб борилиб, кейинчалик «талабга кўра» тартиби бўйича антирефлюкс препаратлар қабул қилиш билан давом эттирилди. Нр аниқ-

ланганда 14 кун давомида стандарт миқдорда пантопразол-пантап, амоксициллин ва кларитромицин ёрдамида эрадикацион даволаш тизимидан фойдаланилди ва пантап билан даволаш тартиби 4 ҳафта давом эттирилди.

Тадқиқот натижалари «Excel» стандарт дастурлари ёрдамида IBM компьютер замонавий ҳисоблаш техникасидан фойдаланиб статистик ишлов берилди. Олинган натижаларнинг барча кўрсаткичлари вариацион қатордаги ўртacha арифметик қиймат \pm ўртacha хатолик ($M \pm m$) кўринишида берилди. Статистик гипотеза сифатида $<0,05$ ва $p < 0,01$ миқдорлар олинди (ишончли фарқ 95,5% ва 99%). Ўртacha миқдорларни гурухлар орасида таққослаш учун Стыюдент t жуфт мезони қўлланилди. Таҳлил қилинаётган кўрсаткичлар орасидаги боғлиқликни аниқлаш учун г корреляция коэффициенти ҳамда уни Стыюдент t ва χ^2 Пирсон мезонлари ёрдамида баҳоланади. У ёки бу ҳолатларнинг хавф даражасини баҳолаш учун юқори эҳтимоллик усулидан фойдаланилди.

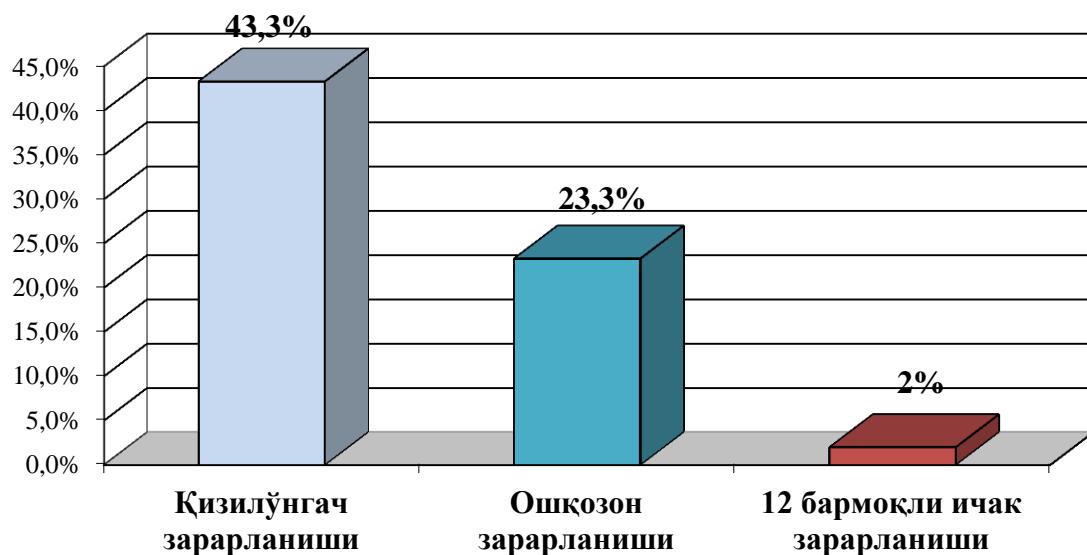
Диссертациянинг «Бронхиал астмали беморларнинг эзофагогастродуоденал зона заарланишларининг хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида бронхиал астмали беморларда эзофагогастродуоденал зона заарланишини учраш сони, хусусиятлари, ривожланиш факторлари, натижалари келтирилган. Шунингдек, бронхиал астмали беморлар эзовагогастродуоденал зона заарланиши ривожланиши таҳликасини башоратини ҳисоблаш, гормонга боғлиқ бронхиал астмали беморларнинг эзофагогастродуоденал зонаси заарланишини эндоскопик ва морфологик тавсифи, заарланишнинг шаклланишида *Helicobacter pylori* инфекциясини ўрни келтирилган. Гастроуденал зона патологияси казуистик ҳисобланмасдан, бронхиал астмали беморларнинг 67,3%да аниқланган. ГДЗ заарланишининг клиник симптомлари бронхиал астмани глюкокортикоид терапияси тартиби ва глюкокортикоид воситаларини кунлик миқдори билан аниқ корреляция қилинган. Гастроэнтерологик белгиларнинг аниқлашни баҳолашда (эпигастрал ва/ёки кўкрак зонасидаги оғриқлар, кекириш, жигилдон қайнаши, ўқчиш ва кўнгил айниши, томоқда бўғилишни сезиш) бронхиал астмали беморларда дори воситалари ёрдамида даволашга ёндашишга боғлиқ бўлиб, БА билан хасталанган тГКС қабул қилган 10 нафар bemorлардан 7 нафарида эпигастрал ва/ёки кўкрак соҳасидаги оғриқлар аниқланди, иГКС қабул қилган 10 нафар bemorлардан 5 нафарида, тГКС ҳамда иГКС билан комбинациялашган даволашда 10 нафардан 8 нафарида ва бронхолитик дори воситаларини қабул қилган 10 нафардан фақат 2 нафарида (аминофиллин ва ҚТБА) аниқланди (1-расм).

Терапияга ёндашишга биноан кекириш ва жигилдон қайнаши аналогик учраш сони қайт қилинган. Томоғида бўғилишни сезиш тГКС билан даволанган 10 нафар bemorнинг 5 нафарида, иГКС билан даволангандарнинг 10 нафаридан 6 нафарида, тГКС ва иГКС билан комбинацияланган даволанишда bemorларнинг 10 нафаридан 7 нафарида аниқланган.



1-расм. Бронхиал астмали bemorларда ГДЗ заарланишининг даволаш йўналишига қараб клиник симптомларини учраш сони

Бали беморларда ГДЗ заарланишининг юқори қўрсаткичи қизилўнгачдаги нуқсонлар бўлиб, 65 нафар (43,3%) bemorларда аниқланган, ошқозондаги нуқсонлар - 38 нафар (25,3%) bemorларда ва 12 бармоқ ичак нуқсони 3 нафар (2,0%) bemorларда аниқланди, бу асосан даво тизимиға ёндошишга боғлик, глюокортикостероидларнинг микдори ва қабул қилиш давомийлиги, гастродуоденал зона патологиясининг ривожланиш механизмида етакчи ўринга эгалигини қўрсатади (2-расм).



2-расм. Бронхиал астмани дори воситалари билан даволашга ҳар хил ёндашиша ГДЗни заарланиш даражаси

тГКСни кунлик қабул қилиш миқдорини ошиши (10 мг гача ва 10 мг дан ортиқ) гастродуоденал зона заарланишининг солиштирма оғирлигини 2,5 марта оширганлиги (18,7% дан 45,3% гача, $p<0,05$), тГКСни узоқ муддатда қабул қилиш (5 йилдан 10 йилгача ва ундан кўп) 3,6 марта ошириш (750 мкг ва 1000 мкг дан ортиқ) ГДЗ патологияси солиштирма оғирлигини 4,9 марта (8,8% дан 43,3% гача, $p<0,05$), иГКСни узоқ муддатда қабул қилиш (5 йилдан 10 йилгача ва ундан ортиқ) 20 марта (2,2% дан 44,4% гача, $p<0,05$) оширган.

Бронхиал астма билан хасталанган беморларда гастродуоденал зона патологиясининг ривожланишида хулқ-атвор омиллари - чекиш, спиртли ичимликларни истеъмол қилиш, совук салқин ичимликлар ва ингалятордан нотўғри фойдаланиш, қулай шароит яратади. ГДЗ заарланишининг шаклланишида омилларни «вазнли аҳамияти»ни ва энг аҳамиятли бўлган мезонларни аниқлаш ташхислаш алгоритмини яратиш ва БАли беморлар орасида юқори ва максимал хавф бор шахсларни ажратиб олишга, ГДЗ заарланиш даражаси ва ҳарактерини верификациациялаш учун доимий кузатиш зарурлигини тақозо қиласди.

ГДЗ патологияси шаклланиши хавф омилларини баҳолашни ишончли усулини қўллаб анамнестик/хулқ-атвор, клиник омиллар ва базис даволаш маълумотларини ГДЗ патологиясини ривожланишини башоратлашдаги аҳамияти ишлаб чиқилди.

Бронхиал астмали беморларда ГДЗ заарланиши шаклланишини юқори таъликасини таъминловчи юқори прогностик аҳамиятли предикторлар: аёллар (хавф ошиши 1,8 марта), чекиш (4,5 марта), спиртли ичимликлар (3,0 марта) ва жуда совук ичимликларни ичиш (8,7 марта), ингалятордан нотўғри фойдаланиш(3,6 марта), ТВИ 30 дан ошса (3,5 марта), тГКСни 10 мг/кун дан ортиқ қабул қилиш (7,4 марта) ва 5 йилдан ортиқ муддатда тГКС қабул қилиш (2,5 марта), иГКСни 1000 мкг/кун дан ортиқ қабул қилиш (3,5 марта) ва 10 йилдан ортиқ истеъмол қилиш (4,8 марта), ГДПнинг ривожланишига юқори хавф 32,3% беморларда (индивидуал диапазон $-0,89$ дан $+3,72$ гача), максимал хавф 8,8% беморларда (индивидуал диапазон $+3,78$ дан $+8,33$ гача) замин яратади. Олинган натижалар БА ли беморларда ГДП ривожланиш хавфини башорат-лашни ҳисобга олган холда ГДЗ заарланиши ташхислаш алгоритми ва уларни олиб бориш менежментини ишлаб чиқишига имкон берди.

Гастродуоденал зона патологияси шаклланишининг хавфини комплекс баҳолашда ҳар бир бронхиал астма билан хасталанган беморларни алоҳида хавф индексини ҳисоблашга дифференциал ёндашиш, кейинчалик кўшимча текширувлар, профилактик чора-тадбирлар, ёрдамчи даволаш тизимини амалга оширишга ёрдам беради.

Бронхиал астмали беморларнинг эзофагогастродуоденофиброскопик текшириш натижаларида биринчи бор гастродуоденал зона патологияси 67,3% беморларда аниқланиб, улардан ГДЗнинг эрозив яра заарланиши 21,3%да, катарал шакл заарланиши 46% ҳолатда аниқланди. Эндоскопик кўрик давомида БАли беморларнинг 43,3% га рефлюкс-эзофагит ташхиси қўйилиб, улардан 86,1% беморларда рефлюкс-эзофагитнинг катарал шакли ва 13,8%

беморларда эрозив шакли аниқланди. Респиратор даволашнинг хусусиятларида рефлюкс-эзофагитнинг учраш сони аниқланиб, иГКС даво тартибида bemорларда рефлюкс-эзофагитнинг катарал ва эрозив шаклларини кўп учраши қайд қилинди (46,7% ва 6,7%), шунингдек, уларни тГКС билан комбинациясида (44,4% ва 13,3%) аниқланди. Эндоскопик визуализация натижалари даво тартиби ГДС шиллик қаватининг заарланиш ҳарактерига тўғридан тўғри боғлиқлигини кўрсатди.

Турли шаклда тақдим этилган стероид терапияни қабул қилмаган bemорлар гурухида 12 бармоқли ичак ва ошқозоннинг заарланиши аниқланмади.

Бронхиал астмали bemорларда ЭГДЗ заарланишини шаклланишида *H.pylori*ни ўрни ўрганилиб, текширув натижалари *H.pylori* билан инфицирланганлик 74% лиги аниқланди ва бронхиал астмали bemорларнинг ГДЗ заарланишида *H.pylori*нинг ассоциация даражаси юқорлиги кузатилди. Ошқозон шиллик қаватининг *H.pylori* билан узок муддат инфицирланиши эпителийнинг заарланишига, уни пролиферацияси ва миграцияси, пролиферация жараёнларининг эпителий дифференцировкаси жараёнидан устун келишига олиб келади.

Бронхиал астма билан хасталанган bemорларни тГКС ва иГКС билан биргаликда даволаш тартибида шиллик қават нейтрофил гранулоцитларининг дегрануляцияси ва эпителийнинг пролиферация жараёнларини дифференциациясини юзага келиши, шунингдек, шиллик қаватнинг морфогенезининг чуқур ўзгаришига олиб келади.

Диссертациянинг «Бронхиал астма билан хасталанган bemорларда эзофагогастродуоденал зона заарланишининг клиник кечиши ва клиник–функционал белгиларининг хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида бронхиал астмали bemорларда эзофагогастродуоденал зона заарланиши ривожланганда клиник функционал кўрсаткичларни назорат қилишни ва касаллик кечишини ўзига хослигини баҳолаш келтирилган ва бронхиал астмали bemорларни самарасиз даволашни башоратлашнинг клиник анамнестик параллеллари маълумотлари баён қилинган. БАнинг клиник кечиши хусусиятларини ГДЗ заарланишининг клиник эндоскопик намоёни бор bemорларда ўрганиш касаллик кечиши хусусиятларини ўзгарганлигини кўрсатди яъни «йўтал хуружи» эпизодларини ошишини (2 марта ўрнига кунига 6 марта), кундузги бўғилиш хуружларини (3 марта ўрнига 5 марта) ва тунги хуружлар сонини ошишини (3 марта ўрнига 6 марта), уларнинг интенсивлик даражасининг ошишини (2 балл ўрнига 3 балл), функционал ўзгаришлар даражасининг кучайиши (ОФВ1 67,3% ўрнига 49,8%), паст бронходилляцион жавоб (14,9% ўрнига 10,1%) ва бронхларнинг кунлик вариабеллик даражаси пастлиги (34,9% ўрнига 21,5%) аниқланган.

Ушбу гурухдаги bemорларнинг клиник кечишини назорат қилолмаслик қисқа таъсирдаги v_2 -агонистларни кўп микдорда қабул қилишга (741,4 мкг/кун ўрнига 1227,2 мкг/кун) ва уларни кўп вақт қабул қилишга (8 ўрнига 13 марта), хуружлар сонини камайтириш учун тГКС юқори микдорда қабул қилишга (40 мг ўрнига 60 мг) шароит яратган. Касалликнинг кечиши зўриқишлир сонининг юқорилиги билан фарқланиб, тГКСни ортиқча қабул қилишни, «шошилинч»

ёрдам кўрсатиш зарурлигини ва касалхонада ёрдам кўрсатишни тақозо қиласди (1-жадвал).

1-жадвал

Бронхиал астмада эзофагогастродуоденал зона заарланишида касалликнинг кечиш хусусиятлари ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	БАда ЭГДЗнинг заарланмаслиги, n=49	БАда ЭГДЗнинг заарланиши, n=101	p
тГКС билан даволанганд охирги 12 ой давомидаги хуружлар сони, марта	1,6±0,1	4,3±0,2	< 0,01
«шошилинч» ёрдамга эҳтиёж, марта	1,4±0,02	3,6±0,07	< 0,01
Охирги 12 ой давомида хуружлар сонига қараб шифохонага ётқизиш эҳтиёжи, марта	1,2±0,04	3,32±0,09	< 0,01

Изоҳ: p—бронхиал астманинг ЭГДЗ заарланмаслиги ва бронхиал астманинг ЭГДЗ заарланиши билан кечган босқичидаги кўрсаткичларининг ишончли фарқи

АТН нинг валидизирланган саволномаси натижалари бронхиал астмали беморларда ГДЗни эндоскопик верификацияланган заарланиши бўлганда касалликнинг назоратсиз кечиш сонининг юқорилигини тасдиқлади, улардан 77,2% ҳолатларда тест синамалари 20 баллдан паст кўрсаткични ва фақат 22,8% bemорларда касалликни яхши назорат остига олинганинг кўрсатди.

Бани самарасиз даволашни амалга оширилиши хавф даражасини аниқлашнинг ишончли усулидан фойдаланилиб, бунда анамнестик ва хулқ атвор белгилари, клиник ва функционал белгилар, ГДЗ патологиясининг хавф омиллари, ГДЗ эндоскопик статуси ва даволаш катамнези ишланилган ва предикторларнинг башоратлаш жадвали ва БАнинг минимал ва максимал хавфини башоратлаш диапазонлари аниқланган, натижалар $-8,75$ дан+ $10,9$ гача.

Предикторлар частотасини ва уларни «ахамиятлик» даражаси таҳлили бронхиал астма билан хасталанган bemорларни даволаш самарасизлигини юқори даражада башоратлаш мумкинлигини кўрсатди, айниқса 30 ёшдан юқориларда (2,5 марта), баҳор-кузда қайтланишида (2,4 марта), хулқ атвор омиллари бўлганда – кечқурун ортиқча овқатланишда (6,4 марта), ўта совук салқин ичимликларнинг ичганда (5,8 марта), меъёrlаштирилган ингалятордан фойдаланиш техникаси бузилганда (3,9 марта), астманинг кечки белгиларининг кундузгига нисбатан ўсиши кузатилганда (4,0 марта), ГДЗ заарланишининг 6 та асосий белгиларидан 2 ва ундан ортигининг учраши аниқланса (4,5 марта), охирги 12 ойда астма хуружининг 2 мартадан ортиқ учраши кузатилганда (4,5 марта), астмани назорат қилиш учун тГКС даво курси 120 мгдан оширилса (2,2 марта), функционал параметрларнинг назоратини йўқлиги: КТБАда ОФВ₁ кўрсаткичининг дилатацион ўсиши 12%дан камлиги (4,8 марта), бронхларнинг кунлик вариабеллик кўрсаткичини 20%дан баландлиги (3,0 марта) аниқланди.

Бани даволаш самарадорлигини башоратлашни муҳим кўрсаткичи бўлиб, ГДЗ заарланишини даражаси хисобланади: рефлюкс-эзофагитлар

аниқланганда БАни даволаш самарасизлиги 5,3 мартаға ошған, эрозиялы-яралы зараланишида – 13,7 мартаға ошған ва уларнинг даволаш тизимиға «кузатув» даволаш тартибини киритиш тақозо қилинади.

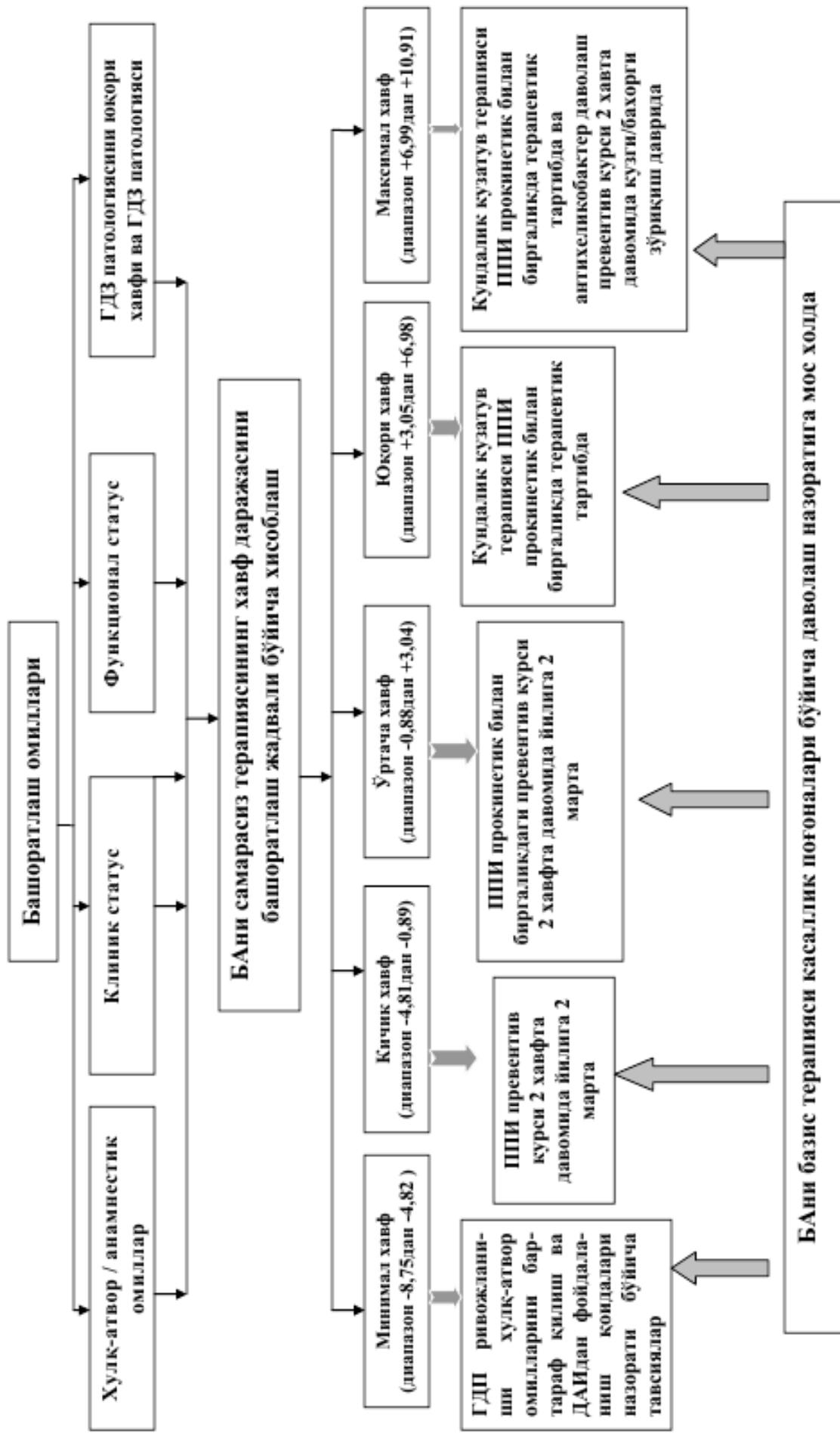
Диссертациянинг «**Астмани клиник назорат қилиш мақсадида гастродуоденал зона заарланишини даволашга ёндошишнинг оптимизацияси**» деб номланган бешинчи бобида гастродуоденал зона заарланишини даволаш самарадорлигининг клиник фармакологик паралеллари, бронхиал астмани клиник назорат қилишга эришиш маълумотлари келтирилган.

Бронхиал астмали беморларда касалликни ривожланишини пасайтиришга, комплекс даволаш ва бошқаришга қаратилган БАни «кузатув» даволашни башоратлаш стратегияси келтирилган (1-схема).

Астмани клиник назорат қилишга эришиш учун, гастродуоденал зона патологиясини юқори ва максимал хавфи борларда касалликни базис давосини самарасизлигини хисобга олиб, протекторлар билан даволаш тизимиға турли ёндашилганлик қўлланилгандаги клиник паралеллар баҳоланган. Даволаш самарасизлигини кичик хавфи бор бронхиал астмали беморларда «кузатув» даво тизимиға стандартларга мувофиқ протон помпа ингибиторини қўллаш йўтал хуружи эпизодларини 73,8% га, кундузги бўғилиш хуружларининг сонини 60,6% га, тунги хуружларни эса 75,5% га пасайтирган, кундузги бўғилиш хуружларининг интенсивлиги 59,1% га ва тунгиси эса 75,5% га пасайган. Даволаш натижасида функционал кўрсаткичларнинг ижобий динамикаси ОФВ₁ кўрсаткичининг ўсиши дастлабки ҳолатдан 47,3% га ва бронхларнинг кунлик вариабеллик кўрсаткичининг 55,2%га пасайишида аниқланди. Хуружларнинг турғунлиги ижобий клиник-функционал холати ҚТБАнинг қабул қилиш миқдорининг 62,5%га ва хуруж пайтида тГКСни қабул қилиш курс миқдорини назорат гурухи билан таққослагандა - 69,1%га камайиши билан намоён бўлди. Шунингдек, ППИ билан «кузатув» даволашда эзофагогастродуоденал белгиларни нивериллашиши аниқланди.

Ўртача ва юқори хавфли самарасизлик бор бронхиал астмали беморларда «кузатув» даволашда, терапевтик тартибга мувофиқ, ППИни прокинетик билан бирга қўлланиши ижобий натижалар берди ва йўтал хуружи эпизодларини 87,7% га, кундузги бўғилиш хуружларини 78,0% га, тунги йўтал хуружларини эса 83,6% га пасайтирган, кундузги бўғилиш хуружларининг интенсивлигини 87,8% га ва тунгисини эса 77,8% га пасайганлиги билан тавсифланди. Даволаш натижасида функционал кўрсаткичларнинг ижобий динамикаси кузатилди ва ОФВ₁ кўрсаткичининг ўсиши дастлабки ҳолатдан 54,3% га, бронхларнинг кунлик вариабеллик кўрсаткичининг 59,6%га пасайиши аниқланди. Хуружларнинг ижобий клиник-функционал турғунлиги ҚТБАнинг қабул қилиш миқдорини 67,8%га, хуруж пайтида тГКСни қабул қилиш курс миқдори назорат гурухи билан таққосланганда - 72,4%га камайиши билан корреляцияда намоён бўлди.

«кузатув» даволашда 40 мг/кунига пантопрозол ва 30 мг/кунига домперидонни қўллаш эзофагогастродуоденал белгиларнинг интенсивлигини тартибга солганлиги аниқланди.

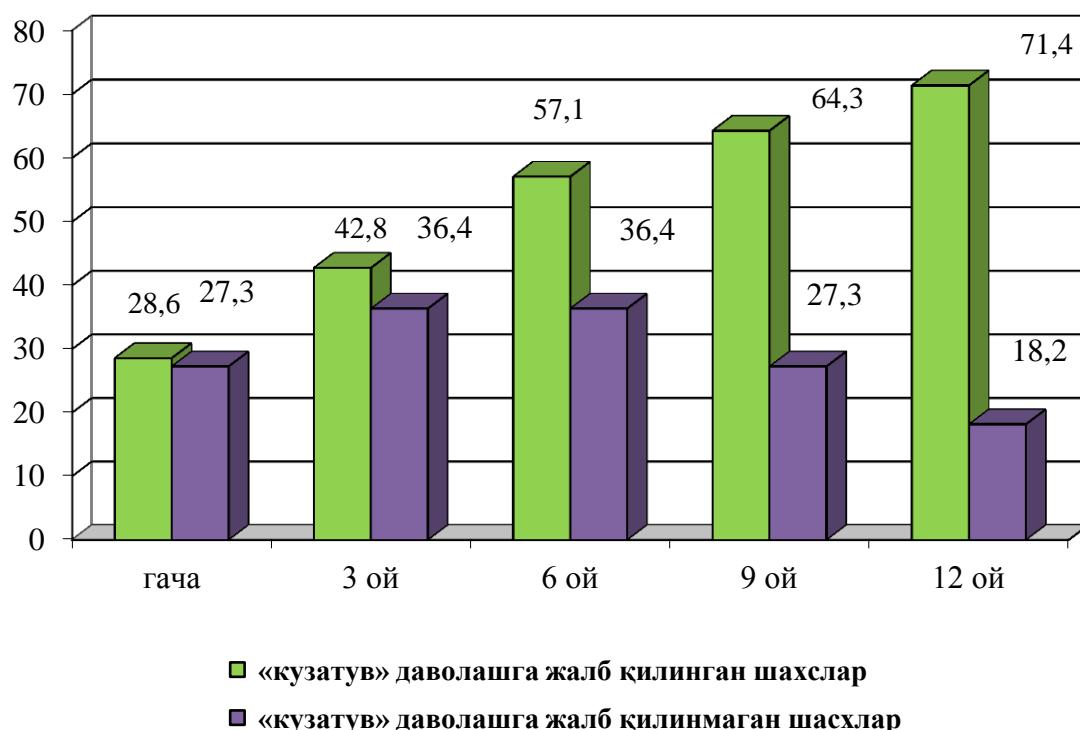


1-Схема. Бронхиал астма зүріккішини самаrasиз даволаш хөвөниң даражасына болған хөвөниң терапиясияни на унта дифференциал әндашувнинг башортлаш стратегиясы.

Бронхиал астмали беморларда ППИ ва прокинетиклар билан кунлик «кузатув» даволаш тартибини олиб бориш БАли беморларда бронхиал дараҳт функционал турғунлигини таъминлаб, ПСВни 15,5% га ўсиши билан бронхларнинг кунлик вариабеллигини 21,3% га ва иГКС қўллаш 2,4 мартага камайганлиги билан намоён бўлди. Касалликнинг кўзғалиш даврида зўриқишлир сонининг камайиши, узоқ ремиссия даврига эришилганлик аниқланди. Бронхиал астмали беморларда ППИ ва прокинетик билан «ёрдамчи» даволаш қилинмаган холда шифохонага ётқизиш 3 ойда 2 мартага ва 12 ойда 11,2 мартага даволангандарга нисбатан ошганлиги аниқланган.

АТН синамаси натижаси шуни тасдиқладики, астма назорати натижалари 20 балл ва ундан ортган беморлар сони «кузатув» даволаш ўтказилганлар орасида 28,6% дан 71,4% гача ошганлиги ва бу давога риоя қилмагандарда синик кўринишидалиги аниқланган (3-расм).

Бронхиал астмали беморларнинг даволаш самарасизли ўрта ва юқори хавф гурухи борлари орасида, қўшимча «кузатув» даво олмагандаридан астманинг клиник-функционал назорати кўрсаткичлари ижобий эмаслиги аниқланди. Хуружни бартараф қилиш учун базис даво юқори миқдордаги тГКС ҳисобига ушлаб турилган 60 мг кунлик тартиб ўрнига 450 мг қабул қилиш талаб қилган.



3-расм. Астмани самарали назорат қилинган беморларнинг солиштрма оғирлиги

Даволаш самарасизлигининг максимал хавфи ва ГДЗ шиллик қаватининг эрозив-ярали заарланиши бор бронхиал астмали беморларда антихеликобактериал стандарт давонинг (пантопразол-пантап кунига 40 мг, амоксициллин кунига 2,0 г ва кларитромицин кунига 1,0 г комбинацияси) БА хуружини базис давосига мувофиқ равишда самарадорлиги баҳоланган. Ушбу даво гастродуоденал белгиларнинг сезиларли нивелирланишини ва шиллик

қаватдаги эрозив-яраларнинг тикланишини, шунингдек, юқори эрадикацион самарадорликни таъминлаб ўз ўрнида респиратор белгилар интенсивлигини сезиларли пасайиши имконини берган.

ГДЗ шиллиқ қавати холатини динамик текшириш натижалари шуни кўрсатди, эрозив ўзгаришлар сони 4,7 марта, ярали заарланишлар 8,1 марта пасайди. Нр эрадикацияси 95,4%га эришилди. Даволаш самарасизлигининг максимал хавфи бор бронхиал астмали беморларда, «кузатув» даво олмагандан омадсиз клиник даво фойизини юқорилиги, интенсив респиратор белгиларнинг сонини сақланиб қолиниши ва даво давомида ишончли ўзгаришлар олинмаганлиги кузатилди. Шунингдек, гастродуоденал симптомларнинг турғунлиги ва юқори даражада сақланиши, ГДЗ шиллиқ қаватининг салбий ўзгариши ярали заарланишларни 2 марта ошиши билан аниқланди.

ГДЗ патологияси билан боғлиқ бронхиал астмани назоратсиз кечиши ва даволашда ППИ ва/ёки прокинетикларни биргаликда қўллашни юқори самарадорлиги, bemорларни комплекс даволашда антихеликобактериал давони қўллаш БАни даволашда қўшимча даво тизимидан фойдаланишни башоратлаш стратегияси ва самарасиз даво хавфини хисобга олган холда даволашга дифференциал ёндашув ишлаб чиқилди, бу ўз ўрнида касалликни зўриқишини тўхтатиш, кечишини назорат қилиш ва bemорлар хаёт сифатини ошириш имконини беради.

ХУЛОСА

«Гормонга боғлиқ бронхиал астмада гастродуоденал зона заарланишини клиник-патогенетик характеристикиси ва уни коррекция қилиш йўллари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижасида қўйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Бронхиал астма билан хасталанган bemорларнинг 67,3% да эндоскопик текширишда гастродуоденал зона патологияси верификацияданди. Унинг тузилишида 42,3% да қизилўнгачнинг заарланиши, 25,3% да ошқозоннинг заарланиши ва 2% пациентларда 12 бармоқли ичак заарланиши, бунда 46% ҳолатларда ГДЗнинг катарал заарланиш шакли, эрозив-ярали шакли – 21,3% ҳолатларда аниқланди.

2. Бронхил астмали bemорларда ГДЗ заарланишнинг юқори даражаси глюкокортикоидли давони микдори ва узоқ муддат қабул қилиш билан корреляция қиласи, бу эса ГДЗ патологияси ривожланиш механизмида етакчи ўрин эгаллаганлигини кўрсатди. БА ли bemорларда гастродуоденал зона патологиясининг ривожланишига хулқ-атвор омиллари - чекиш, спиртли ва совук салқин ичимликларни истеъмол қилиш ва ингалятордан нотўғри фойдаланиш шароит яратади. Нр юқори даражаси (74%) касалликни назоратсиз кечишига ва генезини кучайтиришга замин яратади.

3. Бронхиал астма билан хасталанган bemорларда юқори тахликали хавф омилларининг юқори прогностик аҳамиятили предикторлари аниқланди: буларга, аёллар (хавф ошиши 1,8 марта), чекиш (4,5 марта), спиртли ичимликлар (3,0 марта), жуда совук ичимликларни ичиш (8,7 марта),

ингалятордан нотўғри фойдаланиш (3,6 марта), ТВИ 30 дан ошса (3,5 марта), тГКСни қабул қилиш кунига 10 мг/кундан кўпайса (7,4 марта) ва 5 йилдан ортиқ муддатда тГКСни қабул қилиш (2,5 марта), иГКСни 1000 мкг/кун миқдордан ортиқча (3,5 марта) ва 10 йилдан ортиқ қўлланилса (4,8 марта), гастродуоденал патологияни ривожланишининг юқори хавфи 32,3% беморларда ва максимал хавфи эса 8,8% беморларда аниқланди.

4. Бронхиал астмали беморларда эзофагогастродуоденал зона патологияси астмани назоратсиз кечишига қисман шароит яратиб, «йўтал хуружи» эпизодларни ошишига, кундузги ва тунги бўғилиш хуружларини ошишига, функционал бузилишларни кенг қамровли юзага келишига, ҚТБАга бронходилятацион жавобнинг пасайиши ва бронхларнинг кунлик вариабеллик кўрсаткичларининг ошишигаолиб келади, хуружларнинг зўрайишини олдини олиш мақсадида тГКСни қўллаш, зўрайишнинг кучли босқичида «шошилинч» ёрдам кўрсатиш ва касалхонага ётқизишни тақоза этади.

5. Бронхиал астмали беморларнинг 47,5% да касалликни самарасиз даволашни юқори ва максимал хавфи башорат қилиниб, предикторларнинг юқори эҳтимоллик даражаси йифиндиси: 30 ёшдан юқорилар (2,5 марта), баҳор-кузда қайтланиши (2,4 марта), ҳулқ атвор омиллари— кечқурун ортиқча овқатланиш (6,4 марта), ўта совуқ салқин ичимликларни ичиш (5,8 марта), ингалятордан нотўғри фойдаланиш (3,9 марта), астманинг тунги белгиларни кундузгилардан юқорилиги (4,0 марта), ГДЗ заарланишининг 6 та асосий белгиларидан 2 ва ундан ортиғини учраши (4,5 марта), охириги 12 ойда астма хуружининг 2 марта ва ундан ортиқ учраши (4,5 марта), назорат йўқлигининг функционал параметрлари: ОФВ₁ дилияцион кўрсаткичининг ҚТБАда 12% дан кам ўсиши (4,8 марта) бронхларнинг кунлик вариабеллик кўрсаткичи 20% дан ортиқ (3,0 марта), рефлюкс-эзофагит бўлса (5,3 марта) ва эрозив-ярали заарланиш бўлса (13,7 марта).аниқланди. Юқори ва максимал хавф башорат қилинган БА ли беморларга «кузатув» даво дастурини қўллаш зарур.

6. Бронхиал астма назоратсиз кечиши терапиясини кенгайтириш даволашга «кузатув» терапияси препаратларини қўшишни тақоза қиласи (протон помпа ингибитори ва/ёки прокинетик): даво самарасизлигини кичик хавфи борларда даво тизимида протон помпа ингибиторини қўллаш астмани назорат қилишда ижобий натижалар олишга имкон берди,бу эса йўтал хуружи эпизодларини қисқариши (73,8% га), тунги ва кундузги бўғилиш хуружларининг давомийлиги ва сонини пасайиши (60,6% ва 75,5% га), ОФВ₁ кўрсаткичининг ўсиши (дастлабки ҳолатдан 47,3% га) ва бронхларни кунлик вариабеллик кўрсаткичини пасайиши (55,2% га) билан намоён бўлди; бронхиал астманинг назоратсиз кечишини ўрта ва юқори хавфи бор беморларда «кузатув» терапиясига ППИ прокинетик билан бирга қўлланганда астмани назорат қилиш натижалари йўтал хуружи эпизодларини қисқариши (87,7% га), кундузги ва тунги бўғилиш хуружларининг давомийлиги ва сонини сезиларли камайгани (78,0% ва 83,6% га), ОФВ₁ кўрсаткичини ўсиши (дастлабки ҳолатдан 54,3% га) ва бронхларни кунлик вариабеллик кўрсаткичини пасайиши (59,6% га) ифодаланиб, бронхларни клиник-функционал турғунлигини таъминлайди ва астмани назорат қилишни ижобий кўрсаткичига эришишга

(57,1% дан 71,4% га) , астмани зўриқишилари сонини ва шифохонада даволанишни 6 мартаға камайтиришга имкон берди.

7. Эрадикацион «кузатув» даволашни касаллик зўриқишини самарасиз даволаш юқори хавфи ва ГДЗ ни эрозив-ярали заарланиши бор БА ли беморларда қўлланганда гастродуоденал белгиларнинг ахамиятли нивелирланиши (67,9%), ГДЗ шиллиқ қаватини эрозив заарланишини 4,7 марта ва ярали заарланишини 8,1 мартаға камайиши ва юқори эрадикацион самараదорлик (95,4%) билан намоён бўлди. Бу эса ўз ўрнида тунги респиратор белгиларнинг учраш сони ва интенсивлигини камайтирди (84,7% ва 70% га).

8. Бронхиал астмали bemорларни олиб бориш концепцияси ишлаб чиқилди ва уни таркибига ГДП ривожланишининг юқори хавфи бор гурухларни тузиш, БА ли ГДПси бор bemорларни индивидуал даволашга тактик ёндашув киритилди, бу эса патогенетик давони хисобга олган холда касалликларни олдини олиш ва касалхонага ётиб даволаниш зарур бўлган зўриқишилар сонини 25%га камайтирди.

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

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ И
ПУЛЬМОНОЛОГИИ**

ХАЙРУЛЛАЕВА САНАМ САГДУЛЛАЕВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЙ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ ГОРМОНОЗАВИСИМОЙ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ**

14.00.05 - Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.2.PhD/Tib600

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз.

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

Научный руководитель:

Ливерко Ирина Владимировна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Рахимова Дилорам Алимовна
доктор медицинских наук

Аралов Нематилла
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Ташкентский институт усовершенствования врачей

Защита состоится «____» 2018 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) 1507825, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «____» 2018 года.

(протокол рассылки №____ от «____» 2018 года.)

А.Г. Гадаев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Б.Х. Шагазатова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.Л. Аляви

Председатель Научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире тенденция к увеличению количества тяжелых форм, относительно стабильные показатели смертности, инвалидности утверждают, что бронхиальная астма (БА) остается серьезной медицинской и социальной проблемой. В настоящее время бронхиальной астмой страдает приблизительно «...315 млн. человек, среди всех возрастных групп...»¹. «...период 1988-2000 г.г. отмечен рост числа больных, получающих стероидную гормонотерапию в период обострения и для постоянного контроля над астмой возрос с 38,2% до 74,0 %. Соотношение больных БА, принимающих глюкокортикоидные (ГКС) гормоны возрос с 7,0% до 16,8%...»². К заболеваниям органов пищеварения с вероятной патогенетической связью БА в результате гипоксических, стрессорных, интоксикационных и других патогенных влияний отнесены гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвы и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки. В настоящее время определение частоты встречаемости, ранняя диагностика поражений гастродуodenальной зоны у больных бронхиальной астмой является актуальное проблемой медицины.

В мире проводятся ряд научных исследований для достижения эффективности изучения клинико-патогенетической характеристики поражений гастродуodenальной зоны при гормонозависимой бронхиальной астме и путей ее коррекции. В том числе, обоснование взаимосвязи ряда факторов у больных бронхиальной астмой, выбор оптимальной тактики диагностики, причинных факторов риска развития поражения гастродуodenальной зоны, разработка критериев прогноза их формирования, оценка особенностей клинического течения бронхиальной астмы и параметры клинико-функционального ее контроля у больных при поражении эзофагогастродуodenальной зоны. Определение особенностей клинического течения бронхиальной астмы и её клинико-функциональных параметров при поражении эзофагогастродуodenальной зоны у данных больных, разработка комплекса тактики лечения направленного на снижение развития заболевания и алгоритма по усовершенствованию современных методов снижения и предотвращения осложнений заболевания имеет особое значение.

В Республике Узбекистан достигнуты определенные положительные результаты по качественному медицинскому обслуживанию населения. В системе здравоохранения, в том числе в пульмонологии, несмотря, на проведенные целевые мероприятия, существуют ряд задач, требующих своего решения. В стратегии действий Республики Узбекистан на 2017-2021 по пяти приоритетным направлениям, указано, что необходимо «... дальнейшее реформирование сферы здравоохранения, направленное на формирование здорового образа жизни населения, обеспечение снижения показателей

¹Global Initiative for Asthma, all rights reserved. Use is by express license from the owner, 2014.

²Убайдуллаев А.М., Ливерко И.В., Абдуллаев В.А. и др. Кортиказависимость и кортикорезистентность у больных бронхиальной астмой // Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии.-2010.-Вып.14(№3-4). – С.162-163.

заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни населения...»³. На сегодняшний день, в целях повышения продолжительности жизни населения, требуется своевременная диагностика поражений гастродуodenальной зоны у больных БА, принимающих различные режимы глюкокортикоидов и разработка эффективных подходов терапии.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит решению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 7 февраля 2017 г., и в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской населению Республики Узбекистан», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В мире отмечена высокая распространенность сочетанного поражения нескольких органов и систем при бронхиальной астме. Данные о частоте поражения желудочно-кишечного тракта при бронхиальной астме колебались в пределах 40-90%, что возможно связано с различными подходами к клинике и диагностике патологий. БА часто сочетается с заболеваниями других органов и систем, которые либо связаны с астмой и ее лечением, либо сопутствуют ей. В последние годы повышенный интерес вызывает частое сочетание БА с воспалительными и эрозивными поражениями гастродуodenальной зоны (ГДЗ), а также гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР). Из поражений эзофагогастродуodenальной зоны (ЭГДЗ) у больных БА 70% случаев наблюдаются патологический ГЭР, поверхностный и эрозивный гастриты, рефлюкс-гастрит, эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2010; Палеев Н.Р., Исаков В.А., Черейская Н.К. и соавт., 2011; Bor S, Kitapcioglu G, Solak Z.A. et al. 2010; Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L., Ivashkin V.T., 2012). Данные по изучению *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка у больных с бронхолегочной патологией немногочисленны. Однако они позволяют считать, что *Helicobacter pylori* имеет большое значение у этих пациентов. Частота обнаружения *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка у больных БА и хроническим обструктивным бронхитом достигает 88% и более. Немалую роль играют лекарственные препараты, используемые при лечении БА. Известно, что производные теофиллина, агонисты b₂-адренорецепторов, системные глюкокортикоиды снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера, индуцируя симптомы ГЭРБ (Бурков С.Г., Алексеева Е.Л., Юрненев Г.П., Арутюнов А.Т., 2007; Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М.,

³Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах».

Кучер О.И., Хамитова И.А., 2010; Коршунова Л.В., Урьясов О.М., Фоменко Н.Н. и др., 2015; Barnes P.J, Adcock I.M., 2003; Hansen R.A., Tu W., Wang J. et al., 2008).

Раннее проведенные в Узбекистане исследования ограничены изучением бронхиальной астмы, его распространенности, встречаемости клинических форм, методов и подходов терапии, установлена тенденция утяжеления течения заболевания, увеличение числа больных, постоянно принимающих системные глюкокортикоиды (сГКС) с увеличением их доз для купирования обострения (А.М.Убайдуллаев и соавт., 2010).

Необходимо отметить, что поражения эзофагогастродуodenальной зоны вносит существенный вклад в формирование взаимоотягощения патологий. Еще одним аспектом этой проблемы является разработка показаний к использованию современных методов диагностики и лечения. Важно изучение характера взаимоотношений между сочетанными патологиями, которые способствуют раскрытию отдельных механизмов формирования, на клиническое течение и развитие патологии гастродуodenальной зоны больных БА и послужит основой для разработки конкретных и действенных мер по профилактике и лечению данного контингента больных.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре фтизиатрии и пульмонологии по прикладной программе АДСС №19.2,15.18.2 «Разработка новой системы контроля и профилактики тяжелого течения хронической обструктивной болезни легких с учетом экстрапульмональных нарушений» (2012-2017 г.г.).

Целью исследования является совершенствование тактики ведения больных бронхиальной астмой, направленную на профилактику развития патологий гастродуodenальной зоны и прогрессирования астмы.

Задачи исследования:

оценить частоту встречаемости, характер и клинико-эндоскопические особенности поражений гастродуodenальной зоны у больных бронхиальной астмой;

оценить причинные факторы риска развития поражения гастродуodenальной зоны и разработать критерии прогноза их формирования у больных бронхиальной астмой;

оценить особенности клинического течения бронхиальной астмы и параметры клинико-функционального ее контроля у больных при поражении эзофагогастродуodenальной зоны;

разработать тактику ведения и комплексного лечения больных бронхиальной астмой, направленную на снижение прогрессирования заболевания.

Объектом исследования являлись 150 пациентов бронхиальной астмой, бронхиальной астмой II- IV ступени тяжести, госпитализированные в клиники Республиканского специализированного научно-практического медицинского

центра фтизиатрии и пульмонологии, а также Республиканского научно – специализированного аллергологического центра.

Предмет исследования: венозная кровь, сыворотка, кал больных БА, характер и уровень поражения эзофагогастродуodenальной зоны, состояние функций внешнего дыхания.

Методы исследований. Для достижения цели и решения задач исследования использованы общеклинические, биохимические, функциональные, эндоскопические методы, валидизированные вопросы и статистический анализ.

Научная новизна исследования заключается в следующем

доказаны особенности характера поражений ГДЗ у больных БА, принимавших различные режимы ГКС и развитие гастроэзофагельной рефлюксной болезни на фоне лечения ингаляционными ГКС, и более выраженные изменения в виде эрозивно-язвенных поражений у больных принимавших системные глюкокортикоиды (сГКС), сГКС в комбинации ингаляционными глюкокортикоидами (иГКС);

доказаны особенности взаимоотношения факторов и механизмов в формировании поражений гастродуodenальной зоны у больных бронхиальной астмой, леченных различными режимами глюкокортикоидов, и их роль в формировании тяжелой астмы и неконтролируемого течения;

обоснован, что выявленный высокий процент обнаружения *Helicobacter pylori* у больных БА является отягощающим фактором течения БА и степень её обсемененности находится в прямой зависимости от характера поражений, длительности и тяжести течения, а также характера базисного лечения астмы;

разработаны критерии прогноза развития гастродуodenальной патологии у больных БА, сформирована необходимость «сопроводительной терапии» БА и ее дифференцированных подходов в зависимости от степени риска неэффективности лечения.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана «весовая значимость» предикторов высокого риска развития гастродуodenальной патологии (ГДП) у больных БА, предполагающих проведение обязательного скрининга на диагностику поражений ГДЗ;

разработаны критерии и определена их значимость риска неэффективности терапии обострений БА;

предложены дифференцированные подходы «сопроводительной терапии» БА в зависимости от степени риска неэффективности лечения обострений и включающие в основу рекомендации по изменению «поведенческих факторов», применению ингибитора протонной помпы (ИПП) и прокинетика, а также режима антихеликобактерной терапии;

доказано, что патогенетически обоснованное применение подходов «сопроводительной» терапии способствует стабилизации клинического течения астмы и достижения контроля над ней и проявляется урежением ночных приступов кашля и удушья, сокращением доз использования коротко действующих бета агонистов (КДБА), восстановлением функциональных

параметров, а также характеризуется полным нивелированием гастроэнтерологических симптомов.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, лабораторно-инструментальных, функциональных и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, сопоставимостью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам при сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение и полученные результаты подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Изучение частоты и характера поражений ГДЗ у больных БА, оценка их отрицательного влияния на течение астмы и на результативность патогенетического лечения выявленных патологий указывает на необходимость разработки эффективной тактики ведения больных, направленную на профилактику патологии. Выявление поражений, потенциальный риск развития побочного влияния ГКС терапии требуют своевременной коррекции доз ГКС и проведения патогенетической терапии. Вышеуказанные являются рекомендациями, направленными на проведение безопасного лечения и повышения эффективности терапия изучаемых патологий.

Практическая значимость работы заключается в том, что для внедрения результатов научного исследования в практику предложен усовершенствованный подход к выбору тактики ведения и лечения больных бронхиальной астмой с поражениями гастродуodenальной зоны, это позволило обеспечить стабилизацию клинического течения астмы и достижение контроля над ней, которое определялось урежением ночных приступов кашля и удышья, сокращением доз использования КДБА, восстановлением функциональных параметров и полным нивелированием гастроэнтерологических симптомов.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов научного исследования клинико-патогенетической характеристики поражений гастродуodenальной зоны при гормонозависимой бронхиальной астме и путей их коррекции:

утверждены методические рекомендации «Пути оптимизации диагностики и терапии поражений гастродуodenальной зоны при бронхиальной астме» (Заключение Министерства здравоохранения - №8н-р/131 от 16.05.2018г). Данные методические рекомендации позволили определить поражения гастродуodenальной зоны у больных бронхиальной астмой и их основные клинические симптомы и выбрать оптимальный вариант лечебной тактики.

Полученные результаты по совершенствованию диагностики и лечения поражений ГДЗ у больных бронхиальной астмой внедрены в клиническую практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии, отделения пульмонологии первой клиники Ташкентской медицинской академии (Заключение Министерства здравоохранения 8н-д/109 от 17.05.2018 г). Внедрение научных результатов в практику позволили профилактику патологии гастродуodenальной зоны у больных БА, принимавших различные режимы

ГКС, оптимизировать лечебную тактику, повысила эффективности лечения на 18 % и увеличить продолжительность активной трудоспособности больных.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе, 2 международных и 4 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 23 научных работ, из них 6 журнальных статей, в том числе 3 - в республиканских и 3 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается 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, достоверность полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные тенденции проблемы бронхиальной астмы и поражения эзофагогастродуodenальной зоны**» проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные основным звеням патогенеза поражений ГДЗ при БА. Изучены частота встречаемости, характер и факторы риска поражений эзофагогастродуodenальной зоны у больных бронхиальной астмой, выяснена роль приема различных режимов ГКС и хеликобактер пилори в развитии и прогрессировании заболеваний. Проанализированы клинические особенности течения, причины поражения, современные подходы ведения, лечения и профилактики поражений ЭГДЗ у больных БА. Проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики, лечения и профилактики, а также определены нерешенные или требующие уточнения вопросы этой проблемы. В данной главе обобщены литературные данные и обоснована актуальность проблемы.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы оценки бронхиальной астмы и поражения эзофагогастродуodenальной зоны**» дана общая характеристика клинического материала, описаны методы исследования. С целью определения частоты, структуры и факторов риска поражения гастродуodenальной зоны у больных БА использовали опросник для целенаправленного выявления диспепсических жалоб, анамнеза развития поражений ГДЗ. Проведено проспективное обследование 150 пациентов

бронхиальной астмой в возрасте 18–65 лет, обратившихся в Республиканский научно-специализированный аллергологический центр и РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии.

Под наблюдением находились пациенты с длительностью заболевания от 1 до 20 лет. Диагноз бронхиальной астмой верифицирован в соответствии с рекомендациями Доклада рабочей группы GINA (2011). При оценке клинической картины ГЭРБ использовали Монреальскую классификацию, которая характеризует весь спектр клинических проявлений ГЭРБ, как доказанных, так и предполагаемых, не описывая степень выраженности клинических проявлений и течение заболевания.

Решение задач, поставленных в исследовании, обеспечивалось комплексным многоплановым обследованием больных с использованием клинических, функциональных, биохимических, цитоморфологических и статистических методов. Все исследования проведены с учетом требований Хельсинской декларации (2000), нормативных документов Министерства здравоохранения РУз. Всем больным при поступлении в клинику и через четыре недели после начала лечения проводили клинические и лабораторно-инструментальные исследования: клинический анализ крови, анализ кала и кал на скрытую кровь, биохимический анализ крови, ЭКГ.

Наряду с этим были проведены специальные методы исследования: оценку системы внешнего дыхания проводили методом компьютерной пневмотахометрии на аппарате «MICROLAB» (Германия) и пикфлюметрическим мониторированием с расчетом оценки суточной лабильности бронхов;

оценка состояния верхнего отдела пищеварительного тракта проводилась с помощью эзофагогастродуоденофиброскопии (ЭГДФС) (OlympusGIFE, Japan). Во время ЭГДФС брали биоптат биопсионными щипцами FB-25K, для исследования эндоскопической картины, морфологических характеристик слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и наличия *Helicobacter pylori* (Нр). Для определения *Helicobacter pylori* использовали морфологический и молекулярногенетический методы исследования.

Медикаментозная терапия ГЭРБ включала монотерапию ингибитором протонной помпы (пантопразол-пантап 40 мг в сутки) или комбинацию препаратов: ингибитора протонной помпы (пантап 40 мг в сутки) и прокинетика (домперидон 10 мг три раза в сутки). Лечение проводили в течение четырех недель с последующим продолжением приема антирефлюксных препаратов в режиме «по требованию». При выявлении Нр проводилась эрадикационная терапия применением пантопразола, амоксициллина и кларитромицина в стандартных дозах в течение 14 дней, с продолжением лечения пантап до четырех недель.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением современных вычислительных систем типа IBM при помощи пакета стандартных программ – «Excel». Все значения в таблицах представлены в виде средней арифметической величины вариационного ряда \pm ошибка средней величины ($M \pm m$). В качестве статистической гипотезы использовались

значения с уровнем $p<0,05$ и $p<0,01$ (с доверительной вероятностью 95,5% и 99%). Для сравнения средних значений между группами применяли парный критерий t Стьюдента. Для выявления взаимосвязей между анализируемыми показателями проводился корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции r и проверкой его значимости с помощью критерия t Стьюдента и критерия χ^2 Пирсона. Для оценки степени риска развития тех или иных состояний использовался метод наибольшего правдоподобия.

В третьей главе диссертации «**Особенности поражений эзофагогастродуodenальной зоны у больных бронхиальной астмой**» представлены результаты частоты встречаемости, характер и факторы формирования поражений эзофагогастродуodenальной зоны у больных БА, расчет прогноза рисков формирования поражений эзофагогастродуodenальной зоны у больных бронхиальной астмой, эндоскопическая и морфологическая характеристика поражения ГДЗ и значение инфекции хеликобактер пилори в формировании поражений эзофагогастродуodenальной зоны у больных гормонозависимой бронхиальной астмой. Патология гастродуodenальной зоны (ГДЗ) не является казуистикой и выявляется в 67,3% случаях у больных БА.

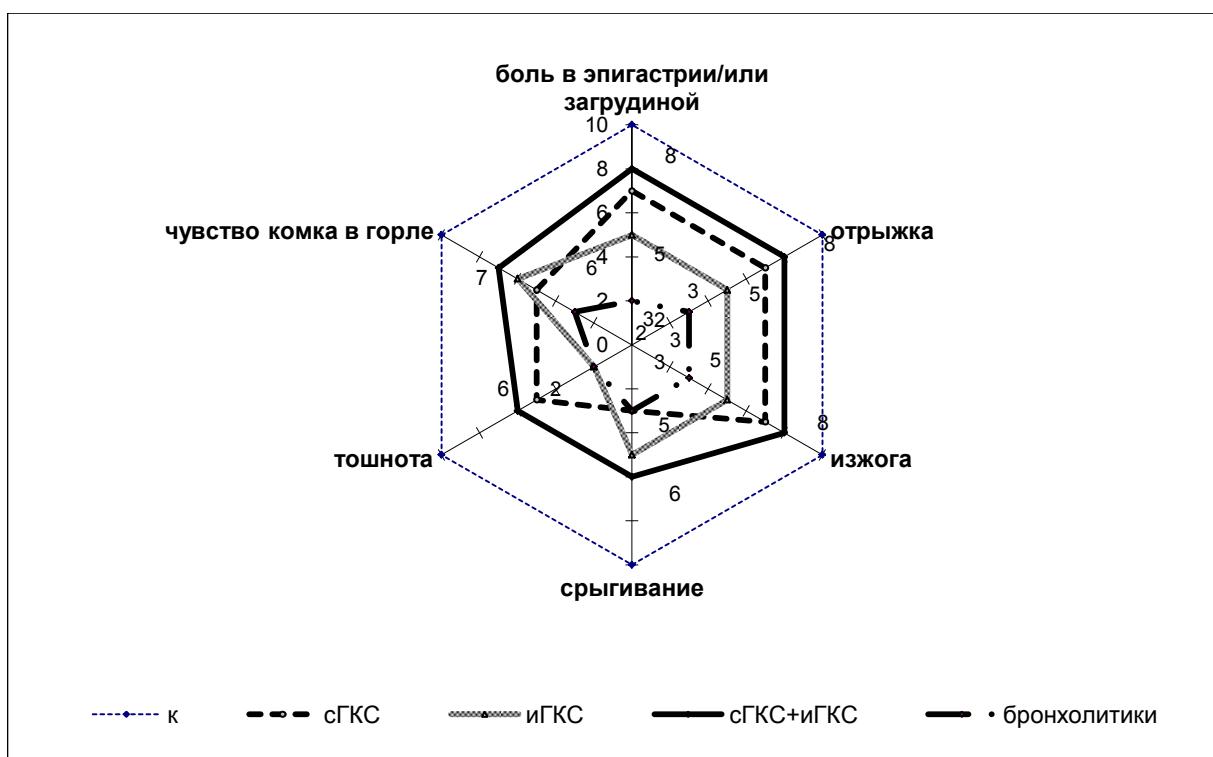


Рис. 1. Частота встречаемости клинических симптомов поражений ГДЗ у больных бронхиальной астмы в зависимости от подходов терапии

Клиническая симптоматика поражений ГДЗ отчетливо коррелировала с режимами глюкокортикоидной терапии бронхиальной астмы и суточными дозами ГКС. Оценка выявления гастроэнтерологических симптомов (боль в эпигастрии и/или за грудиной, отрыжка, изжога, срыгивание, тошнота, чувство комка в горле) у больных БА в зависимости от подходов медикаментозной терапии показала, что боль в эпигастрии и/или за грудиной отмечают 7 из

10 пациентов БА, которые принимают сГКС, 5 из 10 пациентов – на иГКС, 8 из 10 пациентов – на режиме комбинированной терапии сГКС и иГКС, и лишь 2 из 10 пациентов, которые принимают только бронхолитические средства (аминофиллины и КДБА) (рис.1). Аналогична частота встречаемости отрыжки и изжоги по подходам терапии. Чувство комка в горле отмечают 5 из 10 пациентов, которые принимают сГКС, 6 из 10 пациентов – при лечении иГКС, 7 из 10 пациентов – при комбинированной терапии сГКС и иГКС.

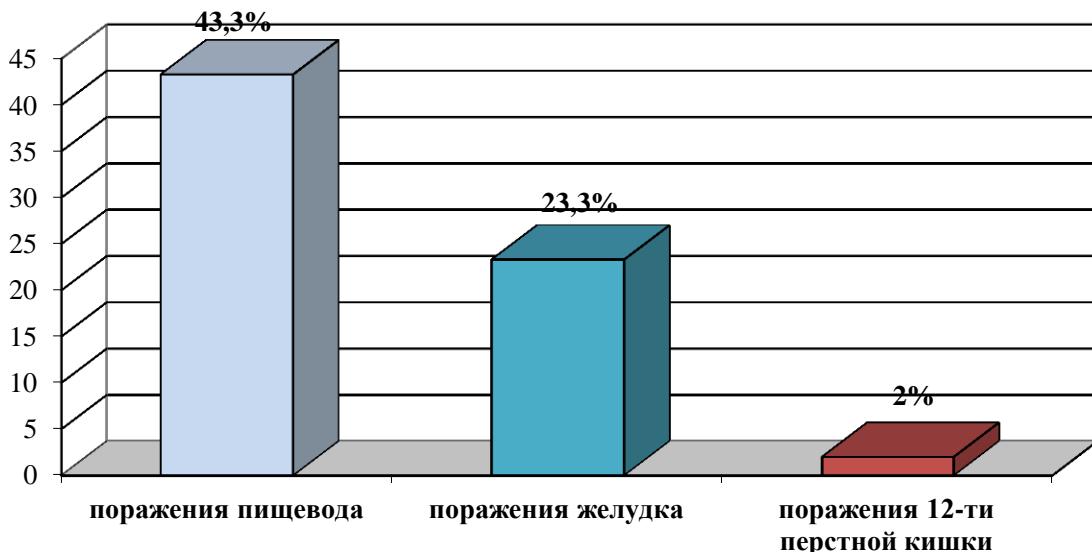


Рис. 2. Поражения ГДЗ при различных подходах медикаментозной терапии БА

Высокая частота поражений ГДЗ у больных БА определяется дефектами на уровне пищевода у 65 пациентов (43,3%), желудка - у 38 больных (25,3%) и 12-ти перстной кишки – у 3 пациентов (2,0%), имеет свои особенности в зависимости от подходов терапии, обусловлена длительностью приема и дозами глюкокортикоидной терапии, что подчеркивает ее роль пускового механизма развития патологии гастродуodenальной зоны (рис.2).

С увеличением суточной дозы приема сГКС (до 10 мг и выше 10 мг) отмечено увеличение удельного веса поражения ГДЗ в 2,5 раза (с 18,7% до 45,3%, $p<0,05$), в зависимости от длительности приема сГКС (5 лет и более 10 лет) - в 3,6 раза (с 10,7% до 38,7% , $p<0,05$). С увеличением суточной дозы приема иГКС (750 мкг и выше 1000 мкг) отмечено увеличение удельного веса патологии ГДЗ в 4,9 раза (с 8,8% до 43,3%, $p<0,05$), в зависимости от длительности приема иГКС (5 лет и более 10 лет) - в 20 раз (с 2,2% до 44,4%, $p<0,05$).

Разрешающими факторами развития патологии гастродуodenальной зоны у больных БА являются и поведенческие факторы – курения, употребления алкоголя, сильно охлажденных напитков и нарушение техники безопасного применения ингалятора, создающие серьезные предпосылки к развитию данной патологии. Определение «весовой значимости» факторов и выделение высоко значимых критериев формирования поражений ГДЗ позволили создать диагностический алгоритм, который позволяет выделять среди больных БА

лиц, высокого и максимального риска, подлежащих обязательному обследованию для верификации характера и уровня поражений ГДЗ. Используя метод наибольшего правдоподобия, позволяющий оценивать степень риска формирования патологии ГДЗ, были разработаны анамнестические/ поведенческие, клинические факторы и данные базисного лечения в прогнозе формирования патологии ГДЗ. Выявленные предикторы высокой прогностической значимости, обуславливающие повышенный риск формирования гастродуodenальной патологии у больных БА: женский пол (повышение риска в 1,8 раза), курение (в 4,5 раза), алкоголь (в 3,0 раза), прием сильно охлажденных напитков (в 8,7 раза), нарушение техники использования ингалятора (в 3,6 раза), ИМТ более 30 (в 3,5 раза), прием сГКС более 10 мг/сутки (в 7,4 раза) и длительностью приема сГКС выше 5 лет (в 2,5 раза), использование иГКС в дозах более 1000мкг/сутки (в 3,5 раза) и длительностью более 10 лет (в 4,8 раза), создают серьезные предпосылки к развитию гастродуodenальной патологии с прогнозом высокого риска (индивидуальный диапазон от -0,88 до +3,72) у 32,3% больных БА и максимального (от +3,78 до +8,33) – у 8,8% больных БА. Совокупность полученных результатов дало возможность разработать алгоритм диагностики поражений гастродуodenальной зоны у больных бронхиальной астмой и менеджмента их ведения с учетом прогноза риска формирования ГДП. Комплексной оценки риска формирования патологии ГДЗ позволяет дифференцированно подходить к расчету индивидуального индекса риска этой патологии у каждого больного бронхиальной астмой для дальнейшего дополнительного обследования и профилактических мероприятий и сопроводительной терапии. Результаты проведенного эзофагогастродуодено-фиброскопического обследования больных БА впервые отразили наличие патологии ГДЗ у 67,3% больных, из которых эрозивно-язвенные поражения ГДЗ выявлены у 21,3%, катаральная форма поражения - в 46% случаях. Отмечено, что эндоскопические проявления рефлюкс-эзофагита диагностированы у 43,3% БА, из которых у 86,1% больных отмечены катаральная форма рефлюкс-эзофагита и у 13,8% больных – эрозивная. Частота встречаемости рефлюкс-эзофагита определена особенностями респираторной терапии с наибольшей встречаемостью катаральной и эрозивной форм рефлюкс-эзофагита среди больных с режимами иГКС (46,7% и 6,7%), а также в комбинации их с сГКС (44,4% и 13,3%). Результаты эндоскопической визуализации демонстрируют прямую зависимость характера поражений слизистой ГДЗ от режимов лечения.

В группе пациентов, которые не получали стероидной терапии в любой форме доставки, поражений желудка и 12-ти перстной кишки не выявлено.

Изучение роли хеликобактер пилори в формировании поражений ЭГДЗ у больных БА показал, что инфицированность *H.pylori* по результатам исследований составила 74,0%, что свидетельствует о высокой степени ассоциации поражений гастродуodenальной зоны у больных БА с *H.pylori*.

Длительное инфицирование *H.pylori* слизистой желудка ведет к постоянному повреждению эпителия, его пролиферации и миграции. Преобладание процессов пролиферации над процессом дифференцировки

эпителия. Глубокие изменения морфогенеза слизистой, проявляющиеся в преобладании процессов пролиферации эпителия над процессами дифференциации и отмечаемой дегрануляцией нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки, отмечены у больных БА, получающих в режимах лечения сГКС в сочетании с иГКС.

В четвертой главе диссертации «**Особенности клинико-функциональных проявлений и клинического течения бронхиальной астмы у лиц с поражениями эзофагогастродуodenальной зоны**» проведена оценка клинико-функциональных параметров контроля и особенности клинического течения бронхиальной астмы у больных при поражении эзофагогастродуodenальной зоны и представлены клинико-анамнестические параллели прогноза неэффективности терапии больных бронхиальной астмой

Изучение особенностей клинического течения БА у больных, имеющих клинико-эндоскопические проявления поражения ГДЗ, выявило изменения характера ее течения, характеризующееся высокой частотой эпизодов «кашлевых атак» (до 6 раз в сутки против 2 раз), учащением частоты приступов удушья в дневное (до 5 раз против 3 раз) и ночное время (до 6 раз против 3 раз), нарастанием степени их интенсивности (до 3 баллов против 2 баллов), более выраженной степенью функциональных нарушений (ОФВ1 49,8% против 67,3%), низким бронходилатационным ответом (10,1% против 14,9%) и высокими показателями суточной вариабельности бронхов (34,9% против 21,5%). Неконтролируемость клинического течения заболевания определяется у данной группы больных большими дозами использования β_2 -агонистов короткого действия (1227,2 мкг/сутки против 741,4 мкг/сутки) и их кратностью использования (13 раз против 8 раз), высокую суточную потребность в сГКС для купирования обострений (60 мг против 40 мг) и большие поддерживающие дозы сГКС. Течение заболевания также отличалось высокой частотой обострений, требующих подключения сГКС, большей потребностью в «неотложной» помощи и госпитализациях (табл.1).

Таблица 1

**Особенности течения бронхиальной астмы при поражении
эзофагогастродуodenальной зоны ($M \pm m$)**

Показатели	БА без поражения ЭГДЗ, n=49	БА с поражением ЭГДЗ, n=101	p
Число обострений в течение последних 12 месяцев, требующих подключение сГКС, раз	1,6±0,1	4,3±0,2	< 0,01
Потребность в «неотложной» помощи, раз в год	1,4±0,02	3,6±0,07	< 0,01
Число обострений в течение последних 12 месяцев, требующих госпитализации, раз в год	1,2±0,04	3,32±0,09	< 0,01

Примечание: p – достоверность различий показателей между бронхиальной астмой без поражения и бронхиальной астмой с сопряженными поражениями ЭГДЗ.

Результаты валидированного вопросника АСТ подтвердили высокую частоту встречаемости неконтролированного течения заболевания у больных

БА при наличии эндоскопически верифицированного поражения ГДЗ, которые в 77,2% случаев имели оценку теста менее 20 баллов и лишь 22,8% больных были стратифицированы в группы лиц с хорошим контролем над заболеванием.

Используя метод наибольшего правдоподобия, позволяющий рассчитать степень риска неэффективности терапии БА, были обработаны поведенческие/анамнестические факторы, клинический и функциональный статус, риски патологии ГДЗ, эндоскопический статус ГДЗ и катамнез лечения и составлена прогностическая таблица предикторов неэффективности терапии и определены диапазоны минимального и максимального риска прогноза неэффективности терапии БА, составившие значения от -8,75 до +10,9.

Данные проведенного анализа частот предикторов и «весовой» их значимости показали высокую вероятность прогноза неэффективности терапии обострения БА среди лиц в возрасте старше 30 лет (в 2,5 раза), с преимуществом обострений в сезоны весна-осень (в 2,34 раза), с наличием поведенческих факторов – вечернее переедание (в 6,4 раза), употребление сильно охлажденных напитков (в 5,8 раза), нарушения техники использования дозированного ингалятора (в 3,9 раза), с превалированиемочных симптомов астмы над дневными (в 4,0 раза), наличием у больного более 2-х из 6 основных симптомов поражения ГДЗ - боль в эпигастрии/или загрудиной, отрыжка, изжога, тошнота, срыгивание и чувство комка (в 4,5 раза), более 2-х предшествующих обострений астмы в течение последних 12 месяцев (в 4,5 раза) и требующейся курсовой дозой сГКС для контроля астмы более 120 мг (в 2,2 раза), функциональными параметрами отсутствия контроля: дилатационный прирост показателя ОФВ₁ на КДБА менее 12% (в 4,8 раза), показатели суточной вариабельности бронхов более 20% (в 3,0 раза).

Важными параметрами прогноза эффективности терапии БА являются наличие поражений ГДЗ: при наличии рефлюкс-эзофагита в 5,3 раза возрастает риск неэффективности терапии БА, а при эрозивно-язвенном поражении – в 13,7 раза, среди которых требуются лечебные программы «сопроводительной» терапии астмы.

В пятой главе диссертации **«Оптимизация подходов лечения поражений гастродуodenальной зоны в целях клинического контроля астмы»** приведены клинико-фармакологические параллели эффективности лечения гастродуоденального поражения, достижения клинического контроля над астмой.

Представлена стратегия прогноза «сопроводительной» терапии для разработки тактики ведения и комплексного лечения больных бронхиальной астмой, направленную на снижение прогрессирования заболевания (Схема 1).

Для достижения клинического контроля астмы среди лиц с высоким и максимальным риском патологии ГДЗ в зависимости от прогноза неэффективности базисного лечения астмы оценены клинические параллели использования различных подходов протекторной терапии. Использование у больных БА с малым риском неэффективности терапии обострения

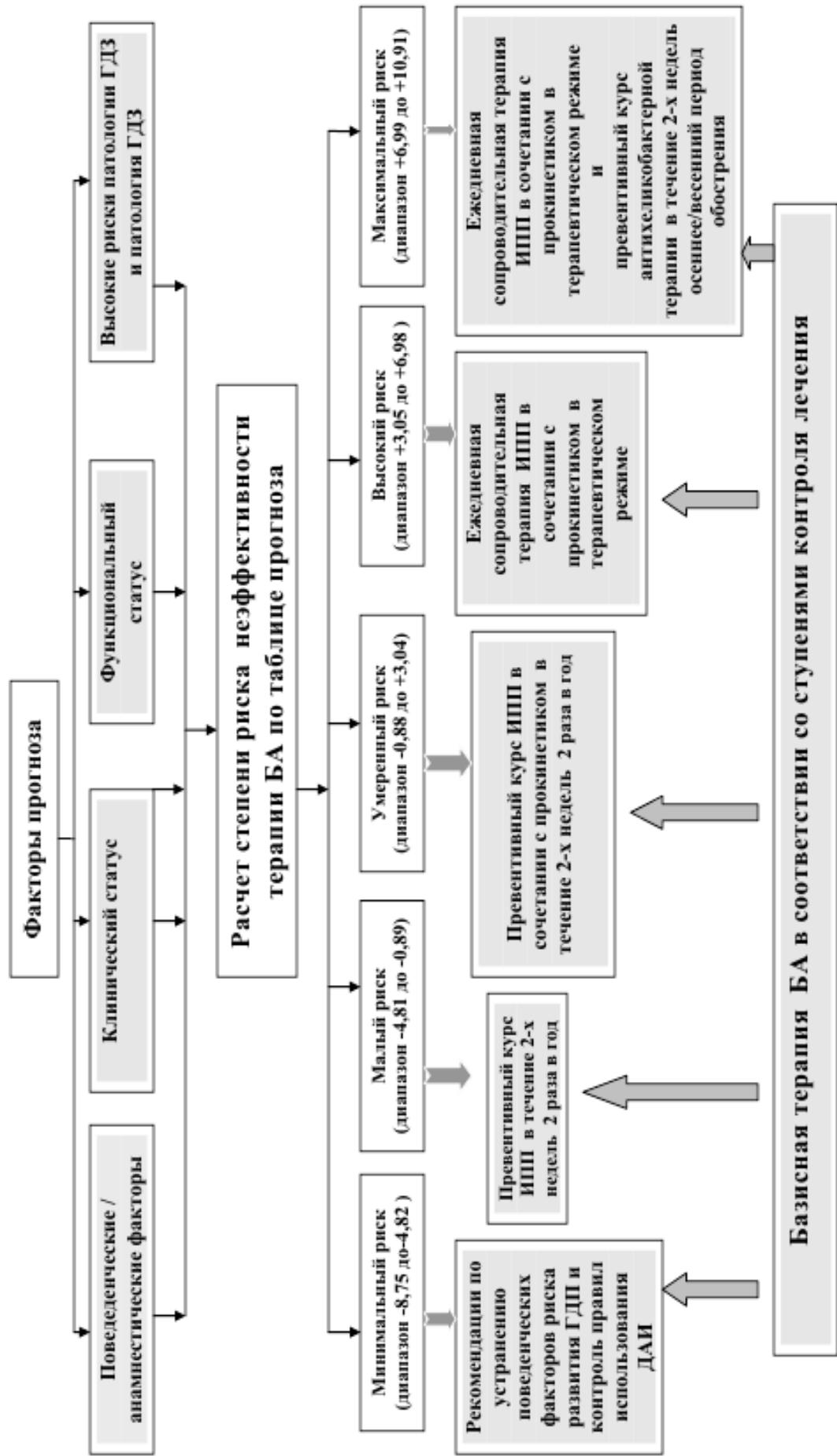


Схема 1. Стратегия прогноза «сопроводительной» терапии бронхиальной астмы и дифференцированных ее подходов в зависимости от степени риска неэффективности лечения

«сопроводительной» терапии ИПП в соответствии с терапевтическими режимами при базисной терапии обострения БА позволило обеспечить достижение лучших показателей контроля за астмой, что сопровождалось сокращением эпизодов приступов кашля на 73,8%, дневных приступов удушья на 60,6%, ночных – на 75,5%, снижением интенсивности дневных приступов удушья на 59,1% и ночных – на 75,5%. На фоне терапии отмечена также положительная динамика функциональных показателей, что характеризовалось приростом показателей ОФВ₁ на 47,3% от исходного и нивелированием явлений суточной вариабельности бронхов и снижением показателя на 55,2%. Положительная клинико-функциональная картина стабилизации обострения коррелировала со снижением потребного количества КДБА на 62,5% и курсовой потребной дозы сГКС для купирования обострения на 69,1% по сравнению с группой контроля. Также на фоне «сопроводительной» терапии ИПП отмечалось нивелирование эзофагогастродуodenальной симптоматики.

У больных БА с умеренным и высоким риском неэффективности на фоне «сопроводительной» терапии ИПП в сочетании с прокинетиком соответствия с терапевтическими режимами при базисной терапии обострения БА достигнуты результаты, характеризующиеся сокращением эпизодов приступов кашля на 87,7%, дневных приступов удушья на 78,0%, ночных – на 83,6%, снижением интенсивности дневных приступов удушья на 87,8% и ночных – на 77,8%. На фоне терапии отмечена также положительная динамика функциональных показателей, что характеризовалось приростом показателей ОФВ₁ на 54,3% от исходного и нивелированием явлений суточной вариабельности бронхов и снижением показателя на 59,6%. Положительная клинико-функциональная картина стабилизации обострения коррелировала со снижением потребного количества КДБА на 67,8% и курсовой потребной дозы сГКС для купирования обострения на 72,4% по сравнению с группой контроля.

На фоне «сопроводительной» терапии, включающей пантопразол 40 мг/сутки и домперидон 30 мг/сутки, отмечалось более значимое нивелирование интенсивности эзофагогастродуodenальной симптоматики.

Режим ежедневной «сопроводительной» терапии ИПП в сочетании с прокинетиком у больных БА обеспечивал функциональную стабильность бронхиального дерева, что характеризовалось приростом показателя ПСВ на 15,5% и снижением показателя суточной вариабельности бронхов на 21,3%, иГКС – в 2,4 раза. Отмечено сокращение числа обострений и поддержание длительного периода ремиссии. В группе пациентов, неприверженных к рекомендациям ежедневного приема «сопроводительной» терапии ИПП в сочетании с прокинетиком, число обострений, требующих госпитализации, в моменты наблюдения через 3 месяца была чаще в 2 раза, через 12 месяцев – в 11,2 раза чаще по сравнению с лицами, приверженными терапии.

Результаты АСТ теста подтверждают, что удельных вес пациентов с контролем над астмой, имеющих результаты 20 и более баллов, увеличивается с периодом наблюдения в группе лиц, приверженных рекомендациям

«сопроводительной» терапии с 28,6 до 71,4% и имеет ломанный характер изменений – в группе лиц, не приверженных терапии (рис.3).

Среди пациентов БА с умеренным и высоким риском неэффективности терапии обострения, включенных в группу контроля и не получавших «сопроводительной» терапии, не отмечено параметров достижения клинико-функционального контроля астмы. Базисная терапия поддерживалась высокой курсовой потребностью доз сГКС для купирования обострения, в среднем до 450 мг, при суточной потребности более 60 мг.

У больных БА с максимальным риском неэффективности терапии обострения БА и эрозивно-язвенными поражениями слизистой ГДЗ оценена эффективность стандартной антхиеликобактерной терапии (пантопразол – пантап 40 мг/сутки в комбинации амоксициллином 2,0 г/сутки и кларитромицином 1,0 г/сутки) в соответствии с терапевтическими режимами при базисной терапии обострения БА, которая продемонстрировала значительное нивелирование гастродуodenальной симптоматики и восстановлением эрозивно-язвенных изменений слизистых, а также и высокой эрадикационной эффективностью, что в свою очередь, значительно снижала интенсивность респираторных симптомов.

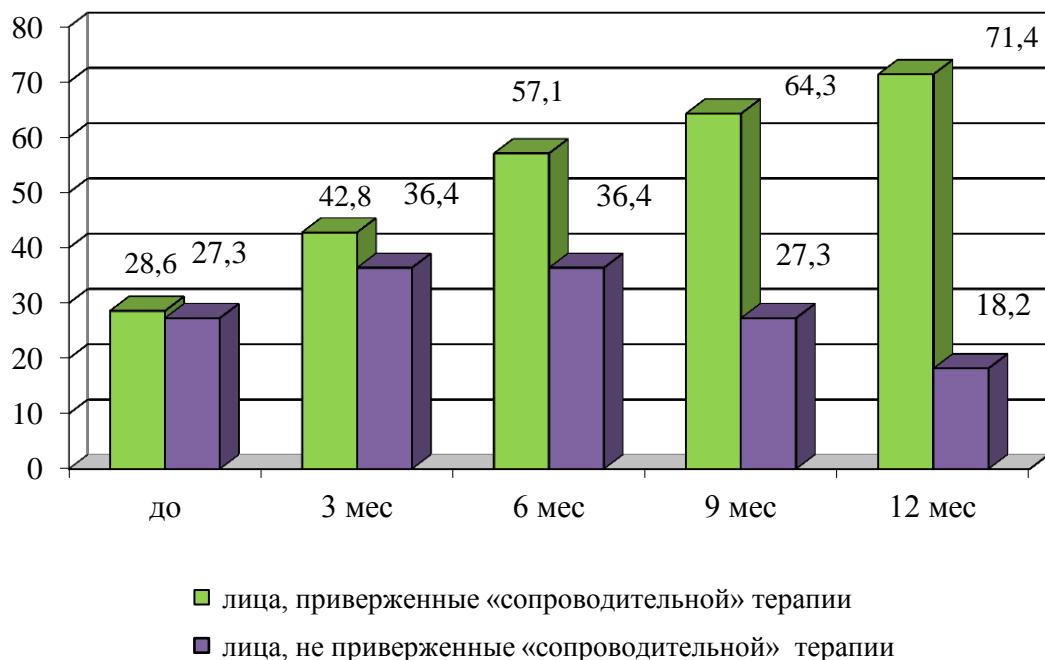


Рис. 3. Удельный вес больных с хорошим контролем астмы

По результатам динамического исследования состояния слизистой ГДЗ отмечено, что частота эрозивных изменений уменьшена в 4,7 раза, язвенных поражений – в 8,1 раз. Отмечена 95,4% эрадикация Нр. У больных БА с максимальным риском неэффективности терапии без «сопроводительной» терапии отмечен больший процент клинической неудачи лечения, что определялось сохранением частоты и интенсивности клинической респираторной симптоматики, которая не имела достоверно значимых

изменений в динамике. Также отмечена стойкость и высокая интенсивность гастродуodenальной симптоматики, ухудшение состояния слизистой ГДЗ, что определялось ростом язвенных поражений в 2 раза.

Неконтролируемое течение БА, сопряженное с патологией ГДЗ и доказанная высокая эффективность применения ИПП и/или прокинетиков, а также антихеликобактерная терапия в комплексном ведении больных БА, дали возможность создать стратегию прогноза «сопроводительной» терапии бронхиальной астмы и дифференцированных ее подходов в зависимости от степени риска неэффективности лечения БА, определяющие «разрывы» патогенетической цепочки прогрессирования заболевания, обеспечивающий контроль течения БА и качество жизни больного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему «Клинико-патогенетическая характеристика поражений гастродуodenальной зоны при гормонозависимой бронхиальной астме и пути их коррекции» сделаны следующие выводы:

1. Патология гастродуodenальной зоны эндоскопически верифицируется у 67,3% больных БА. В ее структуре отмечены поражения пищевода у 42,3% больных БА, желудка – 25,3% и 12-перстной кишки – у 2% пациентов, при этом катаральные формы поражения ГДЗ определяются в 46% случаях, эрозивно-язвенные – в 21,3% случаев.

2. Высокая частота поражений ГДЗ у больных БА коррелирует с длительностью приема и дозами глюокортикоидной терапии, что подчеркивает ее роль пускового механизма развития патологии гастродуodenальной зоны. Разрешающими факторами развития патологии гастродуodenальной зоны у больных БА являются поведенческие факторы – курение, употребления алкоголя и сильно охлажденных напитков, нарушение техники безопасного применения ингалятора, создающие серьезные предпосылки к развитию данной патологии. Высокий уровень обсемененности Нр (74%) определяет генез прогрессирования и не контролируемого течения заболеваний.

3. Выявленные предикторы высокой прогностической значимости, обуславливающие повышенный риск формирования гастродуodenальной патологии у больных БА: женский пол (повышение риска в 1,8 раза), курение (в 4,5 раза), алкоголь (в 3,0 раза), прием сильно охлажденных напитков (в 8,7 раза), нарушение техники использования ингалятора (в 3,6 раза), ИМТ более 30 (в 3,5 раза), прием сГКС более 10 мг/сутки (в 7,4 раза) и длительностью приема сГКС выше 5 лет (в 2,5 раза), использование иГКС в дозах более 1000мкг/сутки (в 3,5 раза) и длительностью более 10 лет (в 4,8 раза), создают серьезные предпосылки к развитию гастродуodenальной патологии с прогнозом высокого риска у 32,3% больных БА и максимального риска у 8,8% больных БА.

4. Патология эзофагогастродуodenальной зоны у больных бронхиальной астмой зачастую обуславливает неконтролируемое течение астмы, что проявляется высокой частотой эпизодов «кашлевых атак» и приступов удушья в дневное и ночное время, более выраженной степенью функциональных нарушений, низким бронходилатационным ответом на КДБА, высокими показателями суточной вариабельности бронхов, высокой частотой обострений, требующих подключения сГКС и большей потребностью в «неотложной» помощи и госпитализациях.

5. 47,5% больных БА имеют высокий и максимальный риск прогноза неэффективности терапии БА, который с высокой степенью вероятности определяется совокупностью предикторов: возраст старше 30 лет (в 2,5 раза), преимущество обострений весна-осень (в 2,4 раза), наличием поведенческих факторов – вечернее переедание (в 6,4 раза), употребление сильно охлажденных напитков (в 5,8 раза), нарушения техники использования дозированного ингалятора (в 3,9 раза), превалирование ночных симптомов астмы над дневными (в 4,0 раза), наличием у больного более 2-х из 6 основных симптомов поражения ГДЗ (в 4,5 раза), более 2-х предшествующих обострений астмы в течение последних 12 месяцев (в 4,5 раза), функциональными параметрами отсутствия контроля: дилатационный прирост показателя ОФВ₁ на КДБА менее 12% (в 4,8 раза), показатели суточной вариабельности бронхов более 20%, наличие рефлюкс-эзофагита (в 5,3 раз) и эрозивно-язвенном поражении (в 13,7 раза). Больные БА с высоким и максимальным риском прогноза требует лечебных программ «сопроводительной» терапии астмы.

6. Расширение подходов терапии неконтролируемого течения БА определяет необходимость обязательного включения препаратов «сопроводительной» терапии (ингибитор протонной помпы и/или прокинетик): у лиц с малым риском неэффективности терапии включение ингибитора протонной помпы позволило достичь лучших показателей контроля за астмой, что сопровождалось сокращением эпизодов приступов кашля (на 73,8%), снижением частоты и интенсивности дневных и ночных приступов удушья (на 60,6% и 75,5%), приростом показателей ОФВ₁ (на 47,3% от исходного) и снижением показателя суточной вариабельности бронхов (на 55,2%); у больных БА с умеренным и высоким риском неэффективности на фоне «сопроводительной» терапии ИПП в сочетании с прокинетиком достигнуты результаты, характеризующиеся сокращением эпизодов приступов кашля (на 87,7%), снижением частоты и интенсивности дневных и ночных приступов удушья (на 78,0% и на 83,6%), приростом показателей ОФВ₁ (на 54,3% от исходного) и снижением показателя суточной вариабельности бронхов (на 59,6%), которые позволяют обеспечивать не только клинико-функциональную стабильность бронхиального дерева, но и достижения показателя хорошего контроля астмы (от 57,1% до 71,4% больных), снижение числа обострений и госпитализации, в среднем, в 6 раз.

7. Применение эрадикационной «сопроводительной» терапии у больных БА с максимальным риском неэффективности терапии обострения и эрозивно-

язвенными поражениями ГДЗ проявлялось значительным нивелировании гастродуodenальной симптоматики (на 67,9%), уменьшением в 4,7 раза эрозивных и - в 8,1 раза язвенных поражений слизистой ГДЗ и высокой эрадикационной эффективностью (95,4%). Это в свою очередь, значительно снижала частоту и интенсивностьочных респираторных симптомов (на 84,7% и 70%).

8. Разработана концепция ведения пациентов БА, в которой объединены подходы к формированию группы повышенного риска развития ГДП, тактические подходы к персонализированной терапии ГДП больных бронхиальной астмой с учетом риска, места патогенетической коррекции обеспечивает профилактику и предупреждение прогрессирования заболеваний и снижает частоту обострений требующих госпитализации на 25%.

**SCENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCEINTIFIC
DEGREES 27.06.2017.Tib.30.02 AT TASHKENT
MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF PHYTSIATRY AND PULMONOLOGY**

KHAYRULLAYEVA SANAM SAGDULLAYEVA

**CLINICAL AND PATHOGENETIC CHARACTERISTICS OF THE
GASTRODUODENAL ZONE LESIONS AT THE HORMONOSITIVE
BRONCHIAL ASTHMA AND THEIR CORRECTION**

14.00.05 – Internal disease

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF
PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2018

The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2018.2.PhD/Tib600.

The doctoral dissertation has been carried out at Republican specialized scientific and practical medical center of phytsiatry and pulmonology.

The abstract of the dissertation is posted in three (uzbek, russian and english (resume)) languages on the website of the Scientific Council www.tma.uz and on the website of «Ziyonet» information and education portal at www.ziyonet.uz.

Scientific leader: **Liverko Irina Vladimirovna**
Doctor of Medical Science

Official opponents: **Rakhimova Diloram Alimovna**
Doctor of Medical Science

Aralov Nematilla
Doctor of Medical Science

The leading organization: **Tashkent Institute of Postgraduated medical education**

Defence of the dissertation will be held on «_____» _____ 2018, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02. at Tashkent Medical Academy (Address: Farobi str. 2, Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

The doctoral dissertation has been registered at Information Resource Center of Tashkent Medical Academy under № _____ (Adress: 100109, Farobi str. 2, Almazar district,, Tashkent, tel./fax: (99871) 150-78-14).

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

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

\

A.G. Gadaev

Chairman of scientific council on award
of scientific degrees, MD, professor

B.Kh. Shagazatova

Scientific secretary of scientific council
on award of scientific degrees, MD
professor

A.L. Alyavi

Chairman of scientific seminar under
scientific council on award of scientific
degrees, MD professor, academic

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is the improvement of tactics of management of patients with bronchial asthma, aimed at preventing the development of pathologies of the gastroduodenal zone.

The object of the research work there were 150 patients with bronchial asthma, bronchial asthma of grade II-IV, hospitalized at the clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthisiology and Pulmonology, as well as the Republican Scientific - Specialized Allergy Center.

The scientific novelty of the research work is as follows:

the features of the nature of GDZ lesions in patients with asthma who took various GCS regimens and the development of gastroesophageal reflux disease during treatment with inhaled GCS and more pronounced changes in the form of erosive-ulcerative lesions in patients taking systemic glucocorticosteroids (SGX), SGX in combination with inhaled glucocorticosteroids, have been proved;

the peculiarities of the relationship of factors and mechanisms in the formation of gastroduodenal lesions in patients with bronchial asthma, treated with various glucocorticosteroids, and their role in the formation of severe asthma and uncontrolled flow have been proved;

it is substantiated that the revealed high percentage of detection of Helicobacter pylori in patients with BA is a complicating factor in the course of asthma and the degree of its contamination is directly dependent on the nature of the lesions, the duration and severity of the course, as well as the nature of the basic treatment of asthma;

criteria have been developed for predicting the development of gastroduodenal pathology in patients with asthma, the need for «accompanying therapy» for asthma and its differentiated approaches is formed depending on the degree of risk of treatment failure.

Implementation of the research results. Based on the results of a scientific study of the clinical and pathogenetic characteristics of lesions of the gastroduodenal zone in hormone-dependent bronchial asthma and ways to correct them:

approved methodological recommendations «Ways to optimize the diagnosis and treatment of lesions of the gastroduodenal zone in bronchial asthma» (Conclusion of the Ministry of Health - №8n-p / 131 dated 16.05.2018). These guidelines allowed to determine the lesions of the gastroduodenal zone in patients with bronchial asthma and their main clinical symptoms and to choose the best option of treatment tactics.

The results of improving the diagnosis and treatment of GDZ lesions in patients with bronchial asthma were introduced into clinical practice of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Phthisiology and Pulmonology, Department of Pulmonology of the First Clinic of the Tashkent Medical Academy (Conclusion of the Ministry of Health 8n-d / 109 dated 05.17.2018). The introduction of scientific results into practice allowed the prevention of the pathology of the gastroduodenal zone in patients with asthma who

took various GCS regimens, optimized treatment tactics, increased the effectiveness of treatment by 18% and increased the duration of active disability of patients.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, list of references. The volume of the thesis is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Хайруллаева С.С. Клинико-эндоскопическая характеристика изменений эзофагогастродуodenальной зоны у больных бронхиальной астмой // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2013. – №12. – С.21-23 (14.00.00; 165)
2. Хайруллаева С.С., Рустамова М.Т., Хамраев А.А. Состояние слизистого барьера желудка при эрадикации хеликобактер пилори и рубцевании язвы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2013. – №12.– С.24-26 (14.00.00; 165)
3. Хайруллаева С.С. Эффективность применения ингибитора протонной помпы при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных бронхиальной астмой // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2014. – №4. – С. 14-17 (14.00.00; 17).
4. Хайруллаева С.С., Хамраев А.А. Особенности взаимоотношения агрессивных и защитных факторов в слизистой гастродуodenальной зоны у больных бронхиальной астмой // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2014. – №6.– С. 30-32 (14.00.00; 165)
5. Хайруллаева С.С. Коррекция патологии эзофагогастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой, леченных глюокортикоидами // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана.–Ташкент, 2015. – №3. – С. 107-109 (14.00.00; 17).
6. Хайруллаева С.С. Бронхиальная астма и патология эзофагогастро-дуodenальной зоны - новые подходы к причинно-следственным взаимоотношениям // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2017. – №1. – С. 122-125 (14.00.00; 17).

II бўлим (II часть; II part)

7. Хайруллаева С.С. Оптимизация лечения гормонозависимой бронхиальной астмы с учетом клинико-функциональных изменений органов пищеварения // Роль Ассоциации врачей Узбекистана в реформирование системы здравоохранения Узбекистана: Республикаанская научно-практическая конференция, посвященная 20-летию Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2012. – С. 121-122.
8. Ливерко И.В., Хайруллаева С.С. Состояние органов пищеварения у больных бронхиальной астмой // Role of the heritage of Avicenna in the development of sciences VII Inter- national scientific-practical conference «AVICENNA'READINGS».– Bukhara, 2013. – Р.97-98.
9. Хайруллаева С.С., Рустамова М.Т. Проблема сочетанной патологии в гастроэнтерологии: клинико-функциональные изменения органов пищеварения

у больных гормонозависимой бронхиальной астмой // Ахолининг касалланиш кўрсаткичларига таъсир қилувчи хатарли омиллар ва уларни олдини олишда долзарб масалалар. Худудий илмий-амалий семинар. – Қарши, 2013.– С. 48-49.

10. Хайруллаева С.С. Состояние эзофагогастродуodenальной зоны у больных бронхиальной астмой при различных режимах глюкокортикоидной терапии // Ахолининг касалланиш кўрсаткичларига таъсир қилувчи хатарли омиллар ва уларни олдини олишда долзарб масалалар. Худудий илмий-амалий конференция. – Ургенч, 2014. – С. 167-168.

11. Хайруллаева С.С., Ливерко И.В. Повышение эффективности лечения больных бронхиальной астмой с поражениями эзофагогастродуodenальной зоны // Ахолининг касалланиш кўрсаткичларига таъсир қилувчи хатарли омиллар ва уларни олдини олишда долзарб масалалар. Худудий илмий-амалий конференция. – Ургенч, 2014. – С. 167.

12. Убайдуллаева К.М., Каюмова Ю.Д., Хайруллаева С.С. Бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. // Клиническая пульмонология. Практическое руководство. Под редакцией академика А.М. Убайдуллаева. – Ташкент, 2015. – С. 250-256.

13. Хайруллаева С.С. Хабирова Н.Г., Тураев С. Особенности психо-эмоционального статуса у больных бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Ахолининг касалланиш кўрсаткичларига таъсир қилувчи хатарли омиллар ва уларни олдини олишда долзарб масалалар. Худудий илмий-амалий конференция. – Гулистон, 2015. – С. 135-136.

14. Хайруллаева С.С. Взаимосвязь гормонозависимой бронхиальной астмы и поражений верхнего отдела пищеварительного тракта // Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. Ташкент, 2015. – С.306-307.

15. Хайруллаева С.С. Особенности качества жизни у больных бронхиальной астмой с поражениями верхнего отдела пищеварительного тракта // Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 307-308.

16. Хайруллаева С.С., Ливерко И.В. Сочетанные патологии в пульмонологии: бронхиальная астма и поражений верхнего отдела пищеварительного тракта // Материалы IX Конгресса Евро-Азиатского Респираторного общества. VII Конгресса пульмонологов Центральной Азии. – Ташкент, 2016. – С. 22-23.

17. Хайруллаева С.С., Ливерко И.В., Рустамова М.Т. Современные подходы к лечению больных бронхиальной астмой при сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Ахолининг касалланиш кўрсаткичларига таъсир қилувчи хатарли омиллар ва уларни олдини олишда долзарб масалалар. Худудий илмий-амалий конференция. – Фарғона, 2016. – С. 159-160.

18. Хайруллаева С.С., Ливерко И.В. Качество жизни больных бронхиальной астмой с патологией верхнего отдела пищеварительного тракта // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2017. – №3. – С. 115.

19. Хайруллаева С.С. Тактика ведения поражений верхнего отдела пищеварительного тракта у больных бронхиальной астмой // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2017. – №3. – С. 116-117.

20. Хайруллаева С.С. Бронхиал астмани гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги билан қўшилиб келиши // Ўзбекистон умумий амалиёт врачлари ахборотномаси.– Тошкент, 2017. – №1. – С. 15-16.
21. Хайруллаева С.С. Пути оптимизации диагностики и терапии патологии гастродуodenальной зоны у больных бронхиальной астмой. Методические рекомендации. – Ташкент, 2018. – 20 с.
22. Хайруллаева С.С. К вопросу о механизмах формирования эзофагогастродуodenальной патологии у больных бронхиальной астмой // Материалы IV-Съезда Евразийской ассоциации терапевтов совместно с Республиканской научно-практической конференцией терапевтов Узбекистана. –Ташкент, 2018. – С.38-39.
23. Хайруллаева С.С. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у лиц с поражениями эзофагогастродуodenальной зоны // XLV international correspondence scientific and practical conference. European research: Innovation in science, education and technology. – London, Great Britain. 2018 – P. 58-60.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журнали таҳририятида таҳирдан ўтказилди (05.09.2018).

Босишга рухсат этилди: 02.11. 2018 йил.
Бичими 60x84 $\frac{1}{16}$, «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,2. Адади: 100. Буюртма: № 327.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.