

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

**14.00.05 – Ички касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА 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 зарарланишини клиник-патогенетик

характеристикаси ва уни коррекция қилиш йўллари..... 3

**Хайруллаева Санам Сагдуллаевна**

Клинико-патогенетическая характеристика поражений

гастродуоденальной 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 ХУЗУРИДАГИ  
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 БОҒЛИҚ БРОНХИАЛ АСТМАДА  
ГАСТРОДУОДЕНАЛ ЗОНА ЗАРАРЛАНИШИНИ  
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ХАРАКТЕРИСТИКАСИ  
ВА УНИ КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ ЙЎЛЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги 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](http://www.tma.uz)) ва «Ziynet» ахборот таълим порталида [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.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 ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc. 27.06.2017.Tib.30.02 рақамли 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](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақам 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 \_\_\_\_\_ рақамли 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 зарурияти.** Дунёда бронхиал астманинг оғир шакллари 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 гуруҳлари орасида, азият чекмоқда....»<sup>1</sup>. «...1988-2000 йилларда касалликни зўрайиш даврида стероид даво тизимини қабул қилувчи ва астма устидан мунтазам назорат олиб боришни талаб қилувчи беморлар сони 38,2% дан 74,0% гача ортиши кузатилмоқда. Глюкокортикостероид (ГКС) гормонлар қабул қилувчи БА беморларининг қиёсий нисбати 7,0% дан 16,8% гача ошмоқда....»<sup>2</sup>. Бронхиал астма гипоксия, стресс, интоксикация таъсири билан боғлиқ патогенетик алоқа эҳтимоли бўлган овқат ҳазм қилиш орган касалликларига гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги (ГЭРК), меъда ва ўн икки бармоқли ичка яраси ва эрозияси киради. Бронхиал астма билан хасталанган беморларда гастродуоденал зона зарарланишини 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 зарарланишининг клиник-патогенетик характеристикаси ва уни коррекция қилиш йўллариининг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада бронхиал астма билан оғриган беморларда касалликнинг қатор омилларга боғлиқлигини асослаш, касалликни ташхислашнинг оптимал тактикасини танлаш, бронхиал астмада гастродуоденал зона зарарланишини ривожланишида ҳавф омиллар сабаби ва шаклланишини мезонларини, бронхиал астма касаллиги клиник кечиши хусусиятларини ва хасталанган беморлар эзофагогастродуоденал зонаси зарарланишини клиник-функционал параметрларини назорат қилишдан иборат. Бронхиал астмани клиник кечишини ўзига хослиги ва эзофагогастродуоденал зона зарарланиши мавжуд беморларда 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 тизимидаги, 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-

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

<sup>2</sup> Убайдуллаев А.М., Ливерко И.В., Абдуллаев В.А. и др. Кортикозависимость и кортикостероидная резистентность 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 камайитишни таъминлаш ва умр давомийлигини ошириш....»<sup>3</sup> зарурдир. Ҳозирги кунда инсонлар орасида умр давомийлигини ошириш мақсадида глюкокортикостероидларнинг турли тартибини қабул қилувчи бронхиал астмали беморларда гастродуоденал зона зарарланишини ўз вақтида ташхислаш ҳамда даволашнинг янги самарали усуллари ишлаб чиқишни 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-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**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 касаллигида бир қанча орган ва тизимлар зарарланишини бирга келиши кенг тарқалгандир. Бронхиал астмада меъда ичак тизимининг зарарланиш 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 ҳолда ёки унга йўлдош ҳолда юзага келиши мумкин. Сўнгги йилларда БАни гастродуоденал зона (ГДЗ)нинг яллиғланишли ва эрозив зарарланишлари, шунингдек, гастрозофагеал рефлюкс (ГЭР) билан бирга келиши ўта сезиларли қизиқиш уйғотмоқда. БАли беморларда эзофагогастродуоденал зона (ЭГДЗ) зарарланиши 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 шиллиқ қаватидаги *Helicobacter pylori*ни ўрганиш тўғрисидаги маълумотлар жуда оз сонни ташкил этади. Бироқ улар ушбу беморларда *Helicobacter pylori*ни катта аҳамиятга эга эканлигини кўрсатишга имкон беради. Меъда шиллиқ қаватида *Helicobacter pylori*ни аниқлаш сони БА ва сурункали обструктив бронхит билан оғриган беморларда 88% ва ундан кўпроқ фоизни ташкил этади. БАни даволашда

---

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

қўлланилувчи дори воситалари ҳам маълум ўрин эгаллайди. Маълумки, теофиллин хосилалари,  $\beta_2$ -адренорецептор агонистлари, тизимли глюкокортикостероидлар қуйи қизилўнгач сфинктери тонусини пасайтириб, ГЭРК белгиларини индуцирлайди (Бурков С.Г., Алексеева Е.Л., Юренев Г.П., Арутюнов А.Т., 2007; Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М., Кучер О.И., Хамитова И.А., 2010; Коршунова Л.В., Урьясов 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 шакллари учраши, даволаш усуллари ва уларга ёндошувга бағишланган бўлиб, бундан ташқари касаллик кечишини оғирлашиш тенденцияси, тизимли глюкокортикостероидларни (тГКС) мунтазам қабул қилувчи беморлар сонини ва касаллик зўрайишини пасайтириш мақсадида тГКС қабул қилиш миқдорини ортиши аниқланди (Убайдуллаев А.М. ва ҳаммуал., 2010).

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

**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 чиқиш» (2012-2017 йй) грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** бронхиал астмали беморларда гастродуоденал соҳа патологиялари ривожланишини профилактикасига йўналтирилган бошқариш тактикасини такомиллаштиришдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

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

бронхиал астмали беморларда гастродуоденал зона зарарланишини ривожланишида ҳавф омилларини баҳолаш ва уларни башоратлаш мезонларини ишлаб чиқиш;

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

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

**Тадқиқотнинг объекти** 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, эзофагогастроудоденал зона зарарланишини 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** қуйидагилардан иборат:

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

турли тартибда глюкокортикостероидлар билан даволанган беморларда гастродуоденал зона зарарланиш механизмлари 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, зарарланишнинг 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** қуйидагилардан иборат:

гастродуоденал зона зарарланишини 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;

зўриқишни 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 (ҚТБА) 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 жихатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, сўровнома, клиник, биокимёвий, функционал, эндоскопик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, гормонга боғлиқ бронхиал астмада гастродуоденал зона зарарланишини 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 беморларда гастродуоденал зона зарарланиш 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 заруриятини кўрсатади. Салбий ўзгаришларни аниқланиши, ГКС терапияни қўллашда ножўя 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 зарарланиши ривожланган бронхиал астмали беморларга уларни юритиш ва даволаш тактикасини такомиллаштирилган ёндошуви таклиф этилган, бу эса тунги бўғилиш ва йўтал хуружларини камайтириши, 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 зарарланишини клиник-патогенетик характеристикаси ва уни коррекция қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Бронхиал астмада гастродуоденал соҳанинг зарарланишини 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 беморларда гастродуоденал зона зарарланиши ҳамда асосий клиник белгиларини аниқлаш, даволаш тактикасининг оптимал вариантини танлаш имконини берган;

гормонга боғлиқ бронхиал астмада гастродуоденал соҳа зарарланишини клиник-патогенетик характеристикаси ва уни коррекция қилиш йўллариини 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 беморларда гастродуоденал соҳанинг зарарланишини олдини олиш, касалликни қулай даволаш тизими шакллانганлиги ва ушбу тизимнинг самарадорлик кўрсаткичи 18%га яхшиланганлиги ва аҳолининг меҳнат қилиш қобилиятини тиклаш 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** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, мақсад ва вазифалар, тадқиқот предмети ва объектлари 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 зарарланиши ва бронхиал астма муаммолари замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобида БАда ГДЗ зарарланиш патогенезининг асосий бўғинлари тизимли ва назарий нуқтаи назардан тадқиқ қилиш таҳлил қилинган. БАли беморларда ЭГДЗ зарарланишининг учраш сони, хусусиятлари ва хавф факторлари, ГКСларнинг турли режимини қабул қилиниши ва *Helicobacter pylori* ни касалликни ривожланиши ва кучайишидаги ўрни ўрганилган. БАли беморларда эзофагогастродуоденал зона зарарланиш сабаблари, клиник кечишининг ўзига хослиги, олиб боришга, даволаш ва олдини олишга замонавий ёндашувлар таҳлил қилинган, мавжуд ташхис, даволаш ва профилактика усуллари авзалликлари ва камчиликлари ўрганилган. Шунингдек, ушбу муаммога тегишли бўлган ва ҳал этилиши зарур ҳисобланган муаммолар чуқур таҳлил қилинган. Бу бобда адабиётлар маълумотлари умумлаштирилиб, муаммонинг долзарблиги асосланган.

Диссертациянинг «Эзофагогастродуоденал зона зарарланиши ва бронхиал астмани баҳолаш материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи берилган, тадқиқот усуллари баён қилинган. Бронхиал астмали беморларни гастродуоденал зона зарарланиши сонини, таркибини ва ривожланиш хавф омилларини аниқлаш мақсадида ГДЗ зарарланишининг 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 беморларни текшируви олиб борилган.

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

Қўйилган вазифаларни бажариш мақсадида беморларни клиник, функционал, биокимёвий, цитоморфологик ва статистик комплекс кенг қамровли текширувлар олиб борилган. Барча тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигининг меъёрий ҳужжатларида қайд этилган 2000 йилда қабул қилинган Хельсинки декларацияси талабларини инобатга олган ҳолда олиб борилди. Барча беморларга 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 усуллари ҳам қўлланилди:

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

овқат ҳазм қилиш тизимининг юқори қисмини ҳолати эзофагогастродуоденофиброскопия (ЭГДФС) ёрдамида баҳоланди (Olympus GIFE, Japan). ЭГДФС вақтида *Helicobacter pylori* ва гастродуоденал зона шиллик қаватининг морфологик тавсифномасини баҳолаш ва эндоскопик кўрсаткичларни текшириш мақсадида биоптатлар FB-25К биопсион қисқичлари ёрдамида олинди. *Helicobacter pylori* (Hr)ни аниқлашда морфологик ва молекуляргенетик усулларида фойдаланилди.

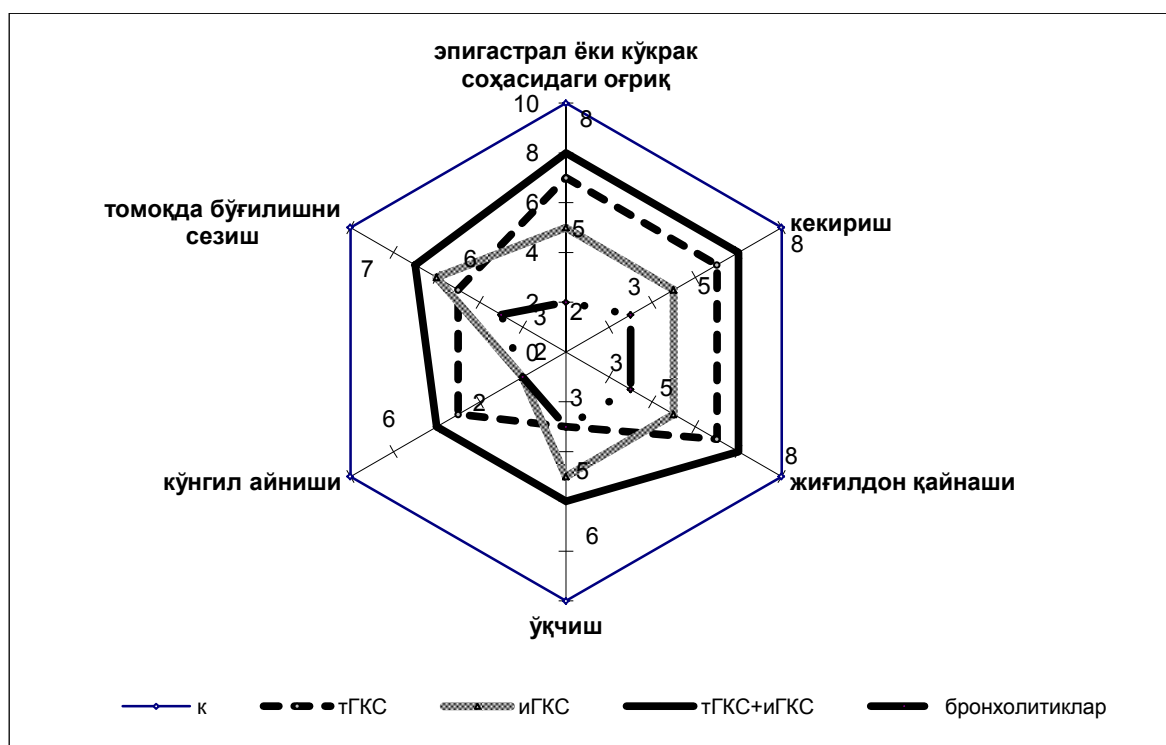
ГЭРКнинг медикаментоз терапияси ўз таркибига протон помпа ингибиторининг монотерапиясини (пантопразол-пантап, кунига 40 мг) ёки дори воситаларининг комбинациясини: протон помпа ингибитори (пантап кунига 40 мг) ва прокинетик (домперидон кунига 10 мг дан 3 марта). Даволаш 4 ҳафта давомида олиб борилиб, кейинчалик «талабга кўра» тартиби бўйича антирефлюкс препаратлар қабул қилиш билан давом эттирилди. Hr 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 ўртача арифметик қиймат  $\pm$  ўртача хатолик ( $M \pm m$ ) кўринишида берилди. Статистик гипотеза сифатида  $<0,05$  ва  $p < 0,01$  миқдорлар олинди (ишончли фарқ 95,5% ва 99%). Ўртача миқдорларни гуруҳлар орасида таққослаш учун Стьюдент  $t$  жуфт мезони қўлланилди. Таҳлил қилинаётган кўрсаткичлар орасидаги боғлиқликни аниқлаш учун  $r$  корреляция коэффиценти ҳамда уни Стьюдент  $t$  ва  $\chi^2$  Пирсон мезонлари ёрдамида баҳоланади. У ёки бу ҳолатларнинг хавф даражасини баҳолаш учун юқори эҳтимоллик усулидан фойдаланилди.

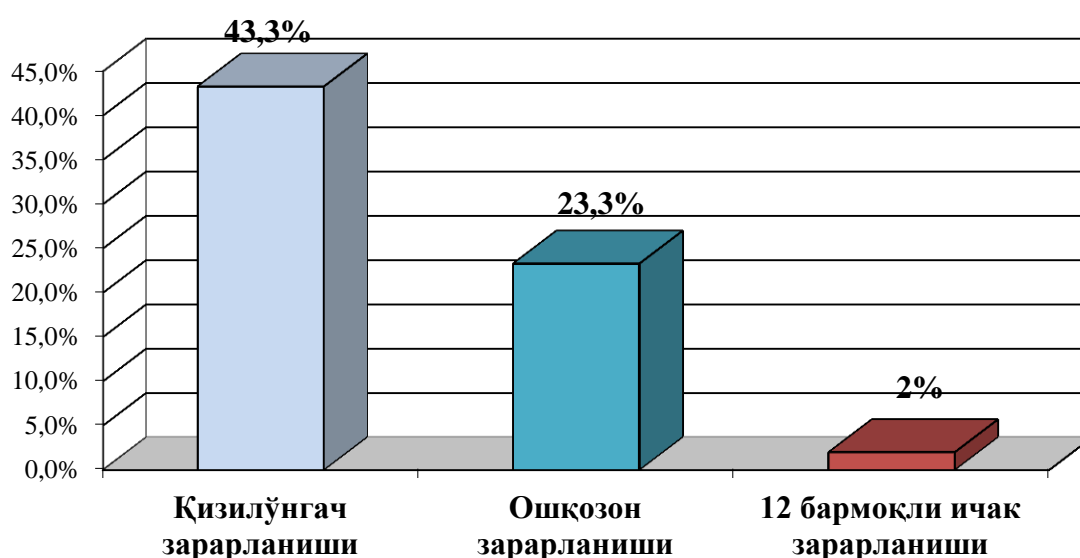
Диссертациянинг «**Бронхиал астмали беморларнинг эзофагогастроуденал зона зарарланишларининг хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобда бронхиал астмали беморларда эзофагогастроуденал зона зарарланишини учраш сони, хусусиятлари, ривожланиш факторлари, натижалари келтирилган. Шунингдек, бронхиал астмали беморлар эзофагогастроуденал зона зарарланиши ривожланиши таҳликасини башоратини ҳисоблаш, гормонга боғлиқ бронхиал астмали беморларнинг эзофагогастроуденал зонаси зарарланишини эндоскопик ва морфологик таъсифи, зарарланишнинг шаклланишида *Helicobacter pylori* инфекциясини ўрни келтирилган. Гастроуденал зона патологияси казуистик ҳисобланмасдан, бронхиал астмали беморларнинг 67,3%да аниқланган. ГДЗ зарарланишининг клиник симптомлари бронхиал астмани глюкокортикоид терапияси тартиби ва глюкокортикостероид воситаларини кунлик миқдори билан аниқ корреляция қилинган. Гастроэнтерологик белгиларнинг аниқлашни баҳолашда (эпигастрал ва/ёки кўкрак зонасидаги оғриқлар, кекириш, жиғилдон қайнаши, ўқчиш ва кўнгил айланиши, томоқда бўғилишни сезиш) бронхиал астмали беморларда дори воситалари ёрдамида даволашга ёндашишга боғлиқ бўлиб, БА билан ҳасталанган тГКС қабул қилган 10 нафар беморлардан 7 нафарида эпигастрал ва/ёки кўкрак соҳасидаги оғриқлар аниқланди, иГКС қабул қилган 10 нафар беморлардан 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 жиғилдон қайнаши аналогик учраш сони қайт қилинган. Томоғида бўғилишни сезиш тГКС билан даволанган 10 нафар беморнинг 5 нафарида, иГКС билан даволанганларнинг 10 нафаридан 6 нафарида, тГКС ва иГКС билан комбинацияланган даволанишда беморларнинг 10 нафаридан 7 нафарида аниқланган.



1-расм. Бронхиал астмали беморларда ГДЗ зарарланишининг даволаш йўналишига қараб клиник симптомларини учраш сони

БАли беморларда ГДЗ зарарланишининг юқори кўрсаткичи қизилўнгачдаги нуқсонлар бўлиб, 65 нафар (43,3%) беморларда аниқланган, ошқозондаги нуқсонлар - 38 нафар (25,3%) беморларда ва 12 бармоқ ичак нуқсони 3 нафар (2,0%) беморларда аниқланди, бу асосан даво тизимида ёндошишга боғлиқ, глюкокортикостероидларнинг миқдори ва қабул қилиш давомийлиги, гастродуоденал зона патологиясининг ривожланиш механизмида етакчи ўринга эгалигини кўрсатади (2-расм).



2-расм. Бронхиал астмани дори воситалари билан даволашга ҳар хил ёндашишда ГДЗни зарарланиш даражаси

тГКСни кунлик қабул қилиш миқдорини ошиши (10 мг гача ва 10 мг дан ортиқ) гастродуоденал зона зарарланишининг солиштирма оғирлигини 2,5 мартага оширганлиги (18,7% дан 45,3% гача,  $p<0,05$ ), тГКСни узоқ муддатда қабул қилиш (5 йилдан 10 йилгача ва ундан кўп) 3,6 мартага (10,7% дан 38,7% гача,  $p<0,05$ ) оширганлиги аниқланди. иГКСни кунлик миқдорини ошириш (750 мкг ва 1000 мкг дан ортиқ) ГДЗ патологияси солиштирма оғирлигини 4,9 мартага (8,8% дан 43,3% гача,  $p<0,05$ ), иГКСни узоқ муддатда қабул қилиш (5 йилдан 10 йилгача ва ундан ортиқ) 20 мартага (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, совуқ салқин ичимликлар ва ингалятордан нотўғри фойдаланиш, қулай шароит яратади. ГДЗ зарарланишининг шаклланишида омилларни «ваззли аҳамияти»ни ва энг аҳамиятли бўлган мезонларни аниқлаш ташхислаш алгоритмини яратиш ва БАли беморлар орасида юқори ва максимал хавф бор шахсларни ажратиб олишга, ГДЗ зарарланиш даражаси ва ҳарактерини верификациялаш учун доимий кузатиш зарурлигини тақозо қилади.

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 зарарланиши шаклланишини юқори таҳликасини таъминловчи юқори прогностик аҳамиятли предикторлар: аёллар (хавф ошиши 1,8 марта), чекиш (4,5 марта), спиртли ичимликлар (3,0 марта) ва жуда совуқ 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 ҳолда ГДЗ зарарланиши ташхислаш алгоритми ва уларни олиб бориш менежментини ишлаб чиқишга 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 зарарланиши 21,3%да, катарал шакл зарарланиши 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 беморларда рефлюкс-эзофагитнинг катарал ва эрозив шакллари 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 шиллиқ қаватининг зарарланиш характерига тўғридан тўғри боғлиқлигини кўрсатди.

Турли шаклда такдим этилган стероид терапияни қабул қилмаган беморлар гуруҳида 12 бармоқли ичак ва ошқозоннинг зарарланиши аниқланмади.

Бронхиал астмали беморларда ЭГДЗ зарарланишини шаклланишида *H.pylori*ни ўрни ўрганилиб, текширув натижалари *H.pylori* билан инфицирланганлик 74% лиги аниқланди ва бронхиал астмали беморларнинг ГДЗ зарарланишида *H.pylori*нинг ассоциация даражаси юқорлиги кузатилди. Ошқозон шиллиқ қаватининг *H.pylori* билан узоқ муддат инфицирланиши эпителийнинг зарарланишига, уни пролиферацияси ва миграциясига, пролиферация жараёнларининг эпителий дифференцировкаси жараёндан устун келишига олиб келади.

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

Диссертациянинг **«Бронхиал астма билан хасталанган беморларда эзофагогастроуденал зона зарарланишининг клиник кечиши ва клиник-функционал белгиларининг хусусиятлари»** деб номланган тўртинчи бобида бронхиал астмали беморларда эзофагогастроуденал зона зарарланиши ривожланганда клиник функционал кўрсаткичларни назорат қилишни ва касаллик кечишини ўзига хослигини баҳолаш келтирилган ва бронхиал астмали беморларни самарасиз даволашни башоратлашнинг клиник анамнестик параллеллари маълумотлари баён қилинган. БАнинг клиник кечиши хусусиятларини ГДЗ зарарланишининг клиник эндоскопик намоёни бор беморларда 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 бронходилатацион жавоб (14,9% ўрнига 10,1%) ва бронхларнинг кунлик вариабеллик даражаси пастлиги (34,9% ўрнига 21,5%) аниқланган.

Ушбу гуруҳдаги беморларнинг клиник кечишини назорат қилолмаслик қисқа таъсирдаги в<sub>2</sub>-агонистларни кўп миқдорда 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 миқдорда қабул қилишга (40 мг ўрнига 60 мг) шароит яратган. Касалликнинг кечиши зўриқишлар сонининг юқорилиги билан фарқланиб, тГКСни ортиқча қабул қилишни, «шошилиш»

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

1—жадвал

Бронхиал астмада эзофагогастроудоденал зона зарарланишида касалликнинг кечиш хусусиятлари ( $M \pm m$ )

Кўрсаткичлар	БАда ЭГДЗнинг зарарланмаслиги, n=49	БАда ЭГДЗнинг зарарланиши, n=101	p
тГКС билан даволанганда охирги 12 ой давомидаги хуружлар сони, марта	1,6±0,1	4,3±0,2	< 0,01
«шошилиш» 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

Изох: р–бронхиал астманинг ЭГДЗ зарарланмаслиги ва бронхиал астманинг ЭГДЗ зарарланиши билан кечган босқичидаги кўрсаткичларининг ишончли фарқи

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

БАни самарасиз даволашни амалга оширилиши хавф даражасини аниқлашнинг ишончли усулидан фойдаланилиб, бунда анамнестик ва ҳулқ атвор белгилари, клиник ва функционал белгилар, ГДЗ патологиясининг хавф омиллари, ГДЗ эндоскопик статуси ва даволаш катамнези ишланган 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 тахлили бронхиал астма билан хасталанган беморларни даволаш самарасизлигини юқори даражада башоратлаш мумкинлигини кўрсатди, айниқса 30 ёшдан юқориларда (2,5 марта), баҳор-кузда қайтланишида (2,4 марта), ҳулқ атвор омиллари бўлганда – кечқурун ортиқча овқатланишда (6,4 марта), ўта совуқ салқин ичимликларнинг ичганда (5,8 марта), меъёрлаштирилган ингалятордан фойдаланиш техникаси бузилганда (3,9 марта), астманинг кечки белгиларининг кундузгига нисбатан ўсиши кузатилганда (4,0 марта), ГДЗ зарарланишининг 6 та асосий белгиларидан 2 ва ундан ортиғининг 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: ҚТБАда ОФВ<sub>1</sub> 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 зарарланишини даражаси ҳисобланади: рефлюкс-эзофагитлар



аниқланганда БАни даволаш самарасизлиги 5,3 мартага ошган, эрозияли-ярали зараланишида – 13,7 мартага ошган ва уларнинг даволаш тизимига «кузатув» даволаш тартибини киритиш тақозо қилинади.

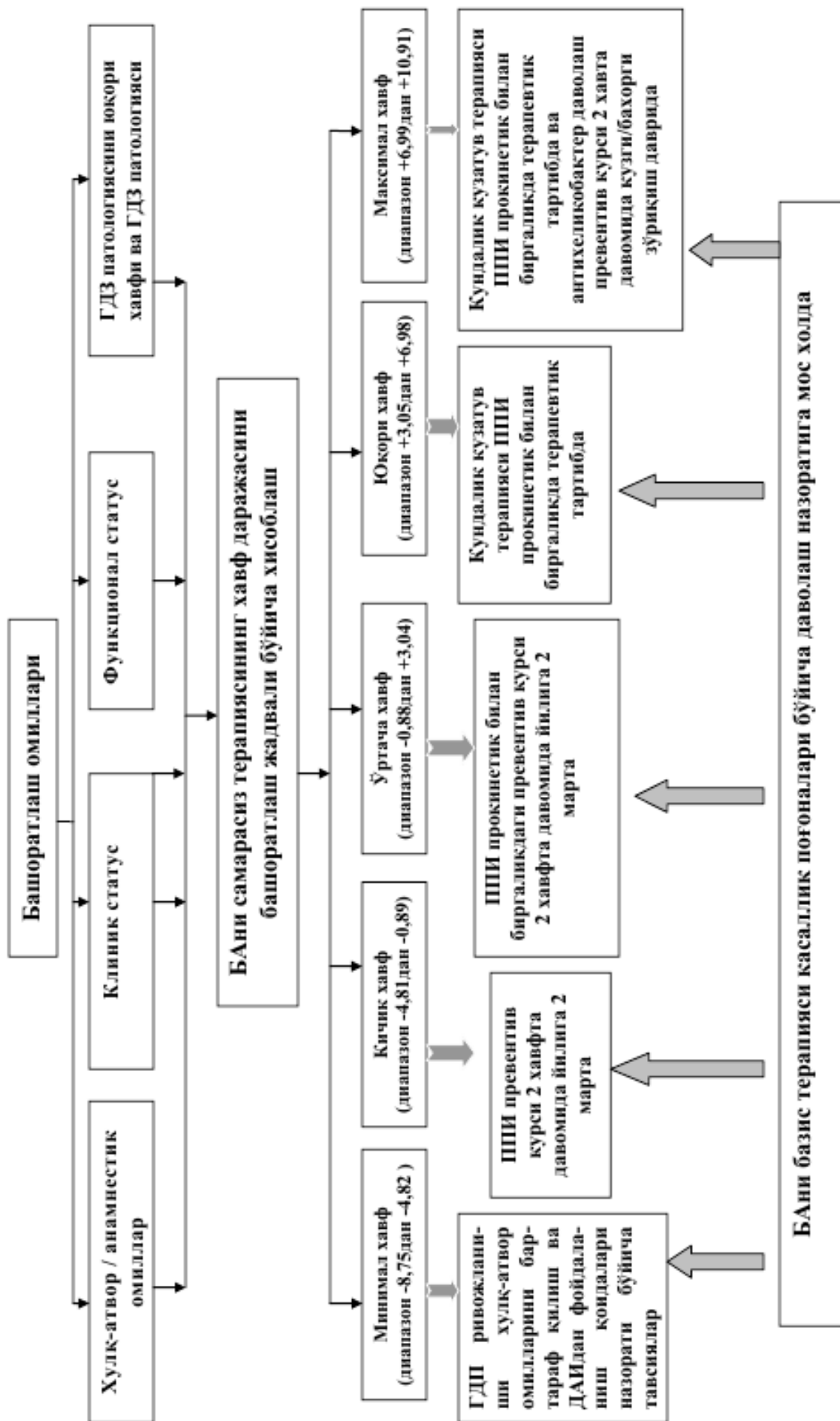
Диссертациянинг «**Астмани клиник назорат қилиш мақсадида гастродуоденал зона зарарланишини даволашга ёндошишнинг оптимизацияси**» деб номланган бешинчи бобида гастродуоденал зона зарарланишини даволаш самарадорлигининг клиник фармакологик паралеллари, бронхиал астмани клиник назорат қилишга эришиш маълумотлари 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 ҳисобга олиб, протекторлар билан даволаш тизимига турли ёндашилганлик қўлланилгандаги клиник паралеллар баҳоланган. Даволаш самарасизлигини кичик хавфи бор бронхиал астмали беморларда «кузатув» даво тизимига 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 ОФВ<sub>1</sub> кўрсаткичининг ўсиши дастлабки ҳолатдан 47,3% га ва бронхларнинг кунлик вариабеллик кўрсаткичининг 55,2%га пасайишида аниқланди. Хуружларнинг турғунлиги ижобий клиник-функционал ҳолати ҚТБАнинг қабул қилиш миқдорининг 62,5%га ва хуруж пайтида тГКСни қабул қилиш курс миқдорини назорат гуруҳи билан таққослаганда - 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 ОФВ<sub>1</sub> 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 гуруҳи 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.

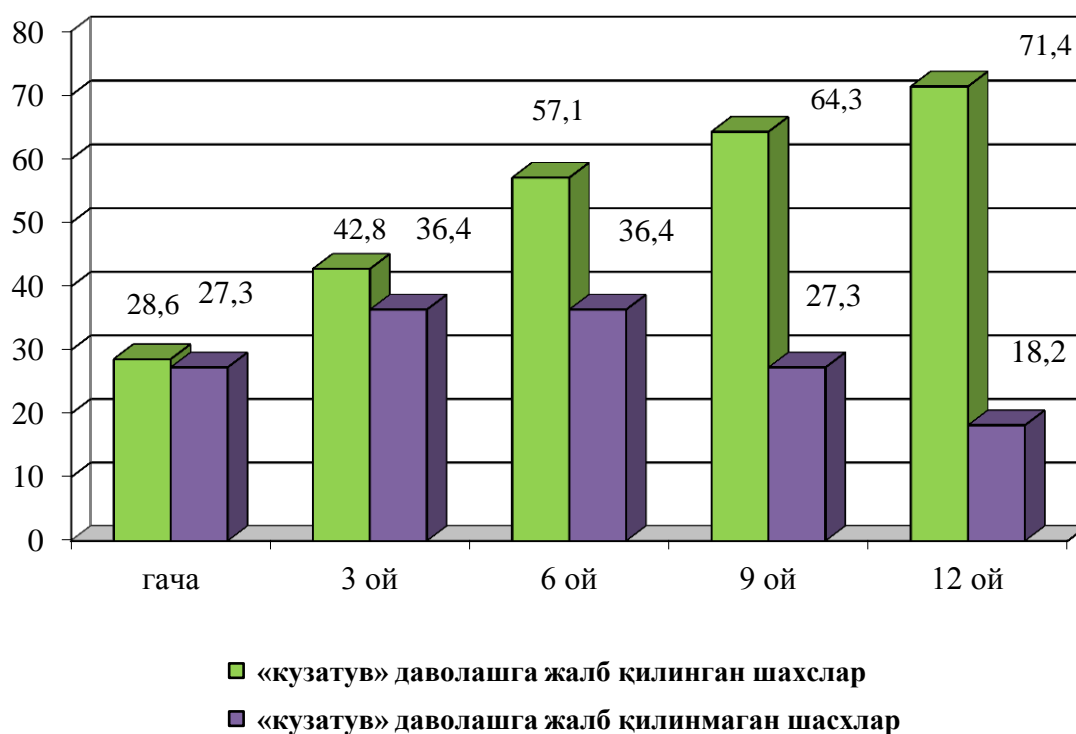


1-Схема. Бронхиал астма зўриқишини самарасиз даволаш хавф даражасига боғлиқ ҳолда «кузатув терапияси»ни ва унга дифференциал ёндашувнинг башоратлаш стратегияси.

Бронхиал астмали беморларда ППИ ва прокинетиклар билан кунлик «кузатув» даволаш тартибини олиб бориш БАли беморларда бронхиал дарахт 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 зўриқишлар 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 даволанганларга 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 қилмаганларда синиқ кўринишдалиги аниқланган (3-расм).

Бронхиал астмали беморларнинг даволаш самарасизли ўрта ва юқори хавф гуруҳи борлари орасида, қўшимча «кузатув» даво олмаганларида 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 шиллиқ қаватининг эрозив-ярали зарарланиши 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 шиллиқ

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

ГДЗ шиллиқ қавати ҳолатини динамик текшириш натижалари шуни кўрсатдики, эрозив ўзгаришлар сони 4,7 мартага, ярали зарарланишлар 8,1 мартага пасайди. Ўр эрадикацияси 95,4%га эришилди. Даволаш самарасизлигининг максимал хавфи бор бронхиал астмали беморларда, «кузатув» даво олмаганда 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 зарарланишларни 2 мартага ошиши билан аниқланди.

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

## ХУЛОСА

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

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

2. Бронхил астмали беморларда ГДЗ зарарланишнинг юқори даражаси глюкокортикостероидли давони миқдори ва узоқ муддат қабул қилиш билан корреляция қилади, бу эса ГДЗ патологияси ривожланиш механизмида етакчи ўрин эгаллаганлигини кўрсатди. БА ли беморларда гастродуоденал зона патологиясининг ривожланишига ҳулқ-атвор омиллари - чекиш, спиртли ва совуқ салқин ичимликларни истеъмол қилиш ва ингалятордан нотўғри фойдаланиш шароит яратади. Ўр юқори даражаси (74%) касалликни назоратсиз кечишига ва генезини кучайтиришга замин яратади.

3. Бронхиал астма билан хасталанган беморларда 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 совуқ 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 ошишига олиб келади, хуружларнинг зўрайишини олдини олиш мақсадида тГКСни қўллаш, зўрайишнинг кучли босқичида «шошилиш» 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 йиғиндиси: 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 зарарланишининг 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: ОФВ<sub>1</sub> дилатацион кўрсаткичнинг 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 зарарланиш 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 қилади (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), ОФВ<sub>1</sub> кўрсаткичнинг 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), ОФВ<sub>1</sub> 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 зўриқишлари сонини ва шифохонада даволанишни 6 мартага камайтиришга имкон берди.

7. Эрадикацион «кузатув» даволашни касаллик зўриқишини самарасиз даволаш юқори хавфи ва ГДЗ ни эрозив-ярали зарарланиши бор БА ли беморларда қўлланганда гастродуоденал белгиларнинг ахамиятли нивелирланиши (67,9%), ГДЗ шиллик қаватини эрозив зарарланишини 4,7 марта ва ярали зарарланишини 8,1 мартага камайтириши ва юқори эрадикацион самарадорлик (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 беморларни олиб бориш концепцияси ишлаб чиқилди ва уни таркибига ГДП ривожланишининг юқори хавфи бор гуруҳларни тузиш, БА ли ГДПси бор беморларни индивидуал даволашга тактик ёндашув киритилди, бу эса патогенетик давони ҳисобга олган ҳолда касалликларни олдини олиш ва касалхонага ётиб даволаниш зарур бўлган зўриқишлар 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 № B2018.2.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](http://www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net).

**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...»<sup>1</sup>. «...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 глюкокортикостероидные (ГКС) гормоны возрос с 7,0% до 16,8%...»<sup>2</sup>. 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 гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой является актуальной проблемой медицины.

В мире проводятся ряд научных исследований для достижения эффективности изучения клинико-патогенетической характеристики поражений гастродуоденальной 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 гастродуоденальной зоны, разработка критериев прогноза их формирования, оценка особенностей клинического течения бронхиальной астмы и параметры клинико-функционального ее контроля у больных при поражении эзофагогастродуоденальной зоны. Определение особенностей клинического течения бронхиальной астмы и её клинико-функциональных параметров при поражении эзофагогастродуоденальной 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

---

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

<sup>2</sup>Убайдуллаев А.М., Ливерко И.В., Абдуллаев В.А. и др. Кортикозависимость 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...»<sup>3</sup>. На сегодняшний день, в целях повышения продолжительности жизни населения, требуется своевременная диагностика поражений гастродуоденальной зоны у больных БА, принимающих различные режимы глюкокортикостероидов 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 помощи 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 гастродуоденальной зоны (ГДЗ), а также гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР). Из поражений эзофагогастродуоденальной 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  $\beta_2$ -адренорецепторов, системные глюкокортикостероиды снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера, индуцируя симптомы ГЭРБ (Бурков С.Г., Алексеева Е.Л., Юренев Г.П., Арутюнов А.Т., 2007; Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М.,

---

<sup>3</sup>Указ 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 эзофагогастродуоденальной зоны вносит существенный вклад в формирование взаимоотношения 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 гастродуоденальной 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 гастродуоденальной зоны и прогрессирования астмы.

**Задачи исследования:**

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

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

оценить особенности клинического течения бронхиальной астмы и параметры клинко-функционального ее контроля у больных при поражении эзофагогастродуоденальной 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 степени 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 эзофагогастродуоденальной зоны, состояние функции внешнего дыхания.

**Методы исследований.** Для достижения цели и решения задач исследования использованы общеклинические, биохимические, функциональные, эндоскопические методы, валидизированные вопросники 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 глюкокортикостероиды (сГКС), сГКС в комбинации ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС);

доказаны особенности взаимоотношения факторов и механизмов в формировании поражений гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой, леченных различными режимами глюкокортикостероидов, 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 гастродуоденальной 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 гастродуоденальной 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 прокинетики, 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 гастродуоденальной зоны, это позволило обеспечить стабилизацию клинического течения астмы и достижение контроля над ней, которое определялось урежением ночных приступов кашля и удушья, 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 гастродуоденальной зоны при гормонозависимой бронхиальной астме и путей их коррекции:

утверждены методические рекомендации «Пути оптимизации диагностики и терапии поражений гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме» (Заключение Министерства здравоохранения - №8н-р/131 от 16.05.2018г). Данные методические рекомендации позволили определить поражения гастродуоденальной 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 гастродуоденальной 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 диссертаций 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 эзофагогастродуоденальной зоны»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные основным звеньям патогенеза поражений ГДЗ при БА. Изучены частота встречаемости, характер и факторы риска поражений эзофагогастродуоденальной 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 эзофагогастродуоденальной зоны»** дана общая характеристика клинического материала, описаны методы исследования. С целью определения частоты, структуры и факторов риска поражения гастродуоденальной 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 пикфлоуметрическим мониторингом 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* (Hр). 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 прокинетики (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 Hр 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  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки степени риска развития тех или иных состояний использовался метод наибольшего правдоподобия.

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

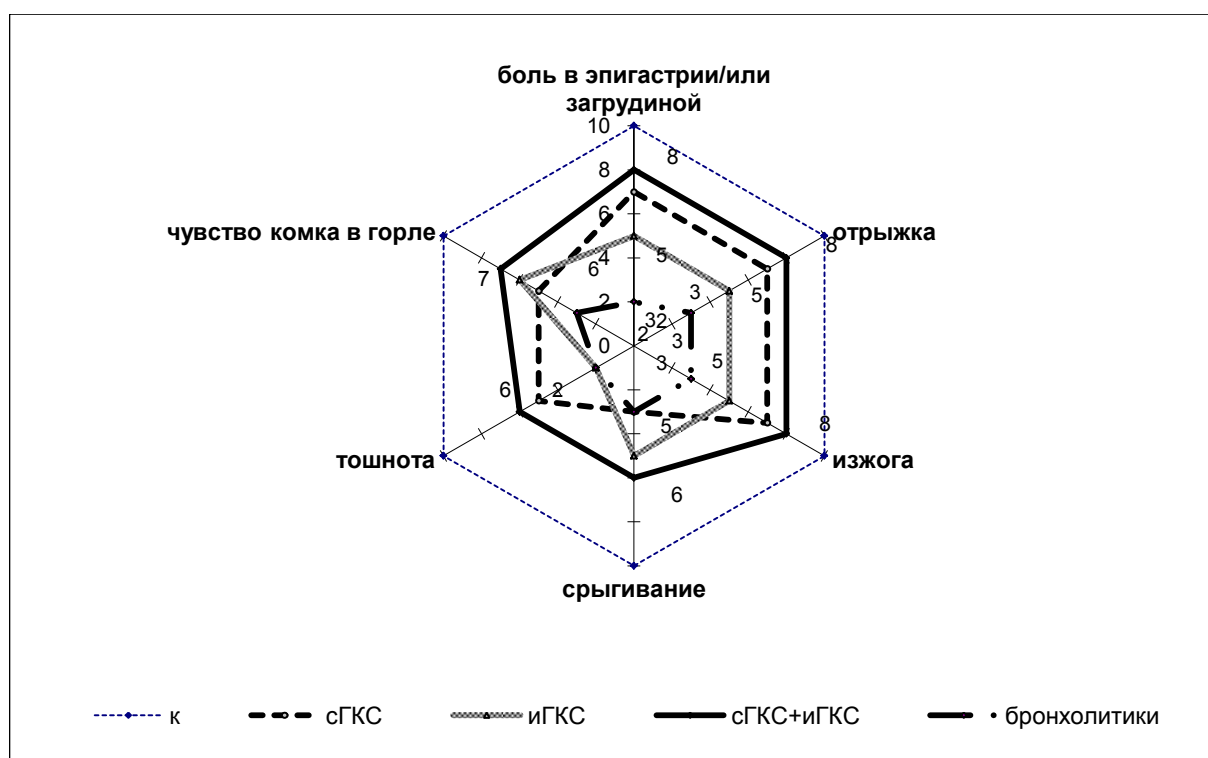


Рис. 1. Частота встречаемости клинических симптомов поражений ГДЗ у больных бронхиальной астмы в зависимости от подходов терапии

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.

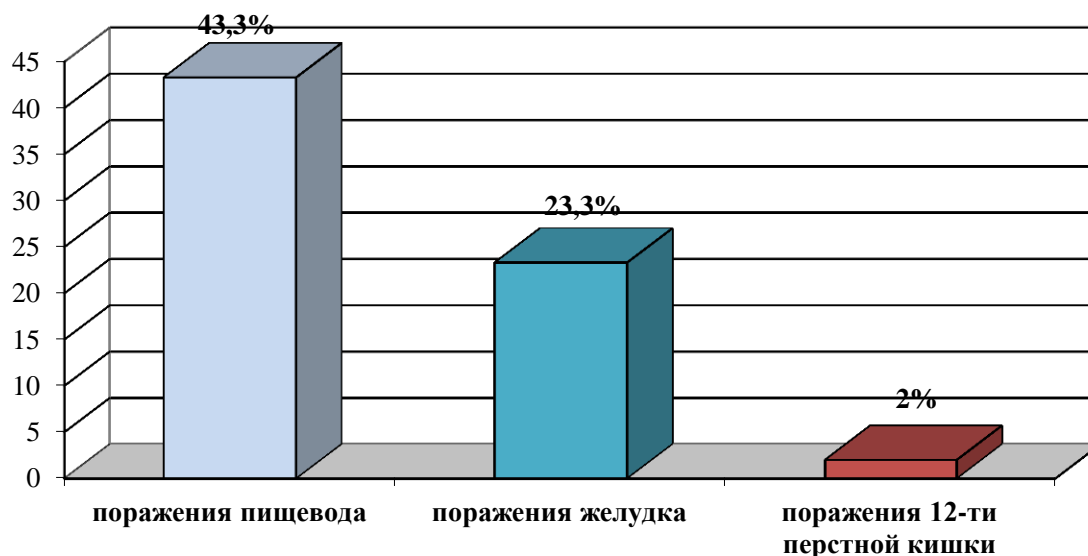


Рис. 2. Поражения ГДЗ при различных подходах медикаментозной терапии БА

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 глюкокортикостероидной терапии, что подчеркивает ее роль пускового механизма развития патологии гастродуоденальной зоны (рис.2).

С увеличением суточной дозы приема сГКС (до 10 мг и свыше 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 свыше 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 гастродуоденальной 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 гастродуоденальной 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 свыше 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 гастродуоденальной 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 гастродуоденальной 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 гастродуоденальной 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 эзофагогастродуоденальной зоны»** проведена оценка клинико-функциональных параметров контроля и особенности клинического течения бронхиальной астмы у больных при поражении эзофагогастродуоденальной 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  $\beta_2$ -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  
эзофагогастродуоденальной 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 подключения сГКС, раз	1,6 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,2	< 0,01
Потребность в «неотложной» помощи, раз в год	1,4 $\pm$ 0,02	3,6 $\pm$ 0,07	< 0,01
Число обострений в течение последних 12 месяцев, требующих госпитализации, раз в год	1,2 $\pm$ 0,04	3,32 $\pm$ 0,09	< 0,01

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

Результаты валидизированного вопросника АСТ подтвердили высокую частоту встречаемости неконтролируемого 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 превалированием ночных 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  $ОФВ_1$  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 гастродуоденальной 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

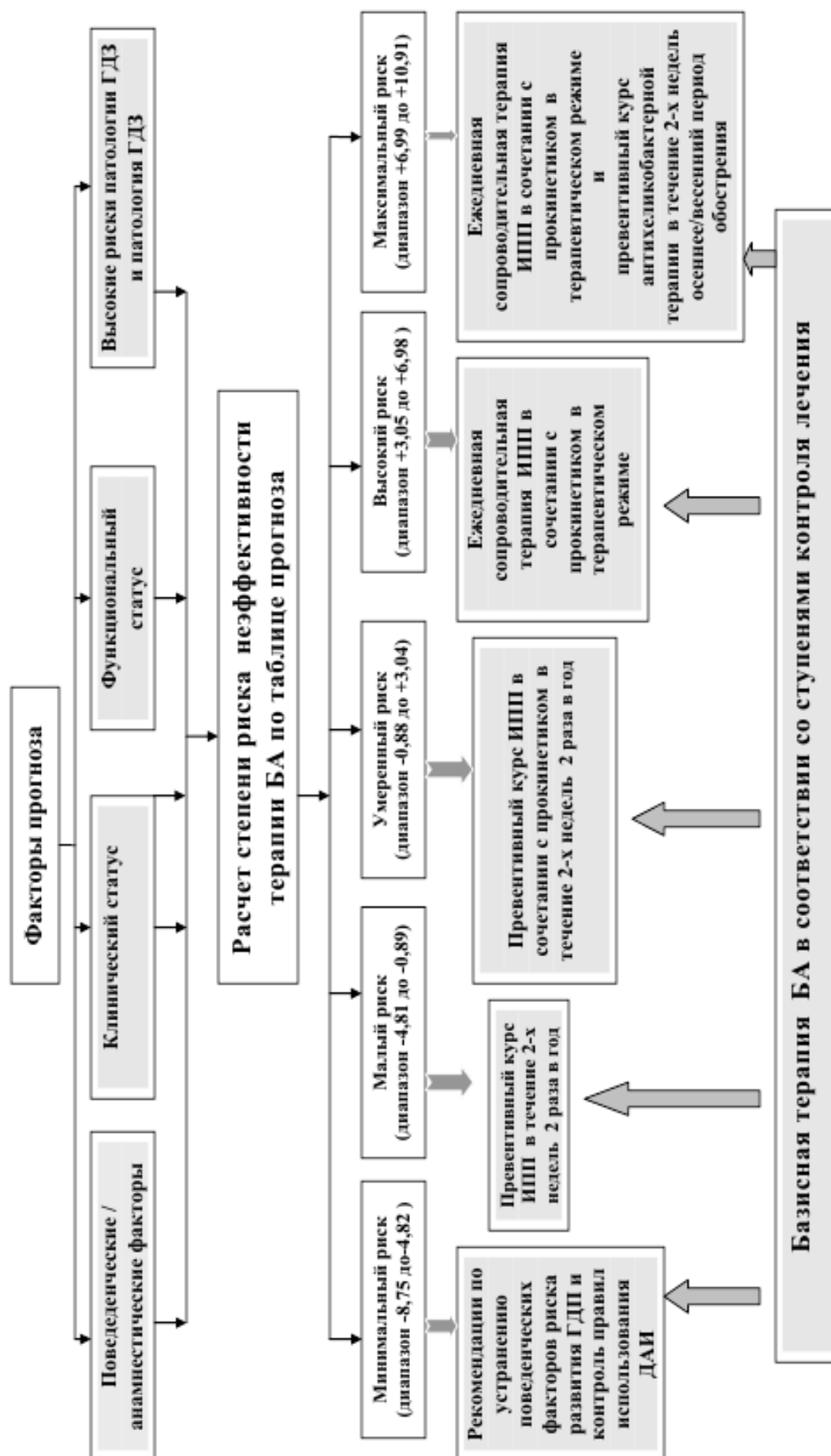


Схема 1. Стратегия прогноза «сопроводительной» терапии бронхиальной астмы и дифференцированных ее подходов в зависимости от степени риска неэффективности лечения

«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 ОФВ<sub>1</sub> 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 эзофагогастродуоденальной симптоматики.

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%, 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 ОФВ<sub>1</sub> 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 эзофагогастродуоденальной 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 клинко-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 антихеликобактерной 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 гастродуоденальной симптоматики и восстановлением эрозивно-язвенных изменений слизистых, а также и высокой эрадикационной эффективностью, что в свою очередь, значительно снижала интенсивность респираторных симптомов.

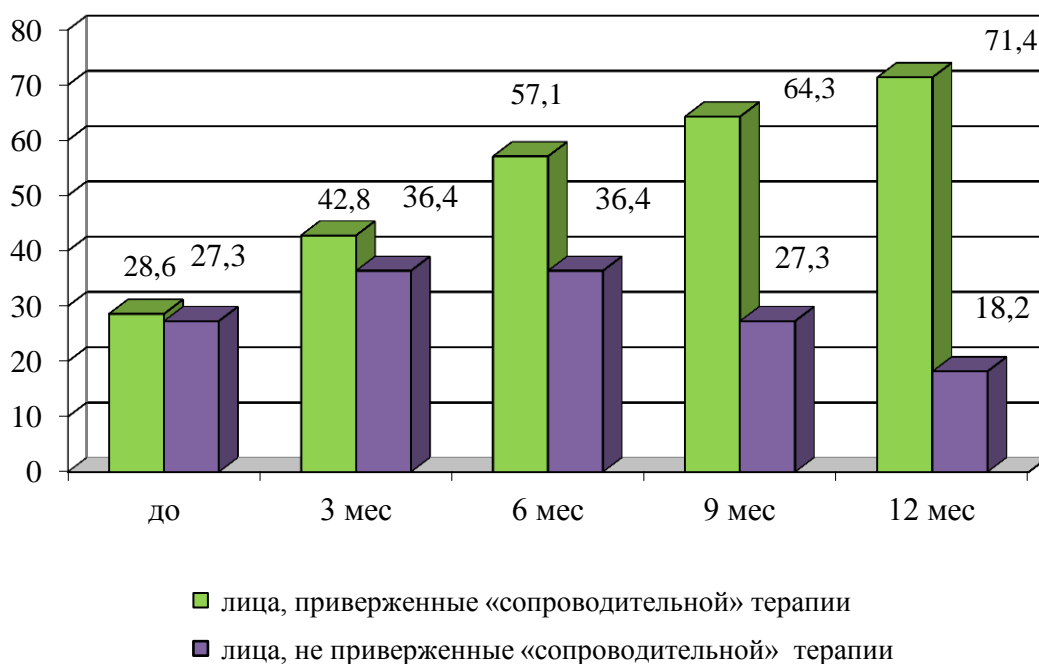


Рис. 3. Удельный вес больных с хорошим контролем астмы

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 гастродуоденальной 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 «разрыв» 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 гастродуоденальной зоны при гормонозависимой бронхиальной астме и пути их коррекции» сделаны следующие выводы:

1. Патология гастродуоденальной 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 глюкокортикостероидной терапии, что подчеркивает ее роль пускового механизма развития патологии гастродуоденальной зоны. Разрешающими факторами развития патологии гастродуоденальной 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 гастродуоденальной 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 свыше 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 гастродуоденальной патологии с прогнозом высокого риска у 32,3% больных БА и максимального риска у 8,8% больных БА.



4. Патология эзофагогастродуоденальной 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 переиздание (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  $ОФВ_1$  на КДБА менее 12% (в 4,8 раза), показатели суточной вариабельности бронхов более 20%, наличии 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 прокинетики): 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  $ОФВ_1$  (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  $ОФВ_1$  (на 54,3% от исходного) и снижением показателя суточной вариабельности бронхов (на 59,6%), которые позволяют обеспечивать не только клинко-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 нивелированием гастродуоденальной 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 снижало частоту и интенсивность ночных 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%.

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

---

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

**KHAYRULLAYEVA SANAM SAGDULLAYEVA**

**CLINICAL AND PATHOGENETIC CHARACTERISTICS OF THE  
GASTRODUODENAL ZONE LESIONS AT THE HORMONPOSITIVE  
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 phytisiatry 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](http://www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and education portal at [www.ziyonet.uz](http://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](mailto:tta2005@mail.ru))

The doctoral dissertation has been registredet 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 Phthiology 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 Phthiology 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 эзофагогастроуденальной 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 гастродуоденальной 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 эзофагогастроуденальной зоны у больных бронхиальной астмой, леченных глюкокортикоидами // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана.–Ташкент, 2015. – №3. – С. 107-109 (14.00.00; 17).

6. Хайруллаева С.С. Бронхиальная астма и патология эзофагогастроуденальной 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: Республиканская 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 International scientific-practical conference «AVICENNA'READINGS».– Bukhara, 2013. – P.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 эзофагогастроуденальной 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 эзофагогастроуденальной 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. Хабилова 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 гастрозофагеал 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 гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой. Методические рекомендации. – Ташкент, 2018. – 20 с.

22. Хайруллаева С.С. К вопросу о механизмах формирования эзофагогастродуоденальной 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 эзофагогастродуоденальной 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 тахририятида тахрирдан ўтказилди (05.09.2018).

Босишга рухсат этилди: 02.11. 2018 йил.  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитуроюда 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.