

**BRONXIAL ASTMA VA O'SOKDA YALLIG'LANISH JAVOBINING O'ZGARTIRUVCHISI SIFATIDA GASTROEZOFAGAL REFLYUKS: SO'LAK PEPSININING ROLI VA SHAXSIYLASHTIRILGAN DAVOLASH IMKONIYATLARI**

SUBXONOVA Z.S., RAIMQULOVA N.R.

*Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston*

**РЕЗЮМЕ**

**ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС КАК МОДИФИКАТОР ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ВО ВСЕМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ: РОЛЬ СЛЮННОГО ПЕПСИНА И ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Субхонова З.С., Раймкулова Н.Р.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Наличие ГЭРБ у пациентов с БА и ХОБЛ сопровождается достоверным увеличением частоты выявления и концентрации пепсина в слюне.

ГЭРБ по-разному модифицирует воспалительный профиль при БА и ХОБЛ, что подтверждает необходимость нозоспецифического подхода.

Терапия с включением прокинетики (итоприда) приводит к значимому снижению уровня пепсина, уменьшению системного воспаления и улучшению функции внешнего дыхания.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальный рефлюкс, бронхиальная астма, ХОБЛ, слюнный пепсин, системное воспаление, персонализированное лечение.

**SUMMARY**

**GASTROESOPHAGEAL REFLUX AS A MODIFIER OF THE INFLAMMATORY RESPONSE IN BRONCHIAL ASTHMA AND THE ENTIRE GASTROINTESTINAL TRACT: THE ROLE OF SALIVARY PEPSIN AND PERSONALIZED TREATMENT OPPORTUNITIES**

Subkhonova Z.S., Raimkulova N.R.

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

The presence of GERD in patients with bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with a significant increase in both the detection rate and concentration of salivary pepsin. GERD differentially modulates the inflammatory profile in BA and COPD, confirming the need for a disease-specific (nosospecific) approach. The addition of prokinetic therapy (itopride) leads to a significant reduction in pepsin levels, a decrease in systemic inflammation, and an improvement in pulmonary function.

**Keywords:** gastroesophageal reflux, bronchial asthma, COPD, salivary pepsin, systemic inflammation, personalized treatment.

**XULOSA**

**BRONXIAL ASTMA VA O'SOKDA YALLIG'LANISH JAVOBINING O'ZGARTIRUVCHISI SIFATIDA GASTROEZOFAGAL REFLYUKS: SO'LAK PEPSININING ROLI VA SHAXSIYLASHTIRILGAN DAVOLASH IMKONIYATLARI**

Subxonova Z.S., Raimkulova N.R.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston

BA va O'SOK bilan og'rigan bemorlarda GERK mavjudligi so'lakda pepsinning aniqlanish chastotasi va konsentratsiyasining sezilarli darajada oshishi bilan kechadi. GERK BA va O'SOKda yallig'lanish profilini turlicha o'zgartiradi, bu esa nozospetsifik yondashuv zarurligini tasdiqlaydi. Prokinetik (itoprid) qo'shilgan terapiya pepsin darajasining sezilarli darajada pasayishiga, tizimli yallig'lanishning kamayishiga va tashqi nafas olish faoliyatining yaxshilanishiga olib keladi.

**Kalit so'zlar:** gastroezofageal reflyuks, bronxial astma, O'SOK, so'lak pepsini, tizimli yallig'lanish, shaxsiylashtirilgan davolash.

**Annotatsiya.** Gastroezofageal reflyuks kasalligi (GERK) bronxial astma (BA) va o'pkaning surunkali obstruktiv kasalligi (O'SOK) bilan og'rigan bemorlar orasida keng tarqalgan bo'lib, respirator patologiyaning klinik kechishini og'irlashtiruvchi omil sifatida qaraladi. Biroq turli xil reflyuks turlarining,

jumladan kuchsiz kislotali va aralash reflyuksning yallig'lanish javobining shakllanishiga qo'shgan hissasi hali yetarlicha o'rganilmagan.

**Tadqiqotning maqsadi** BA va O'SOK bilan og'rigan bemorlarda GERKning tizimli yallig'lanish profiliga va tashqi nafas olish funksiyasi ko'rsatkichlariga ta'sirini baholash, shuningdek, so'lakdagi pepsinning proksimal reflyuks markeri sifatidagi diagnostik ahamiyatini aniqlashdan iborat edi. Tadqiqotga GERK belgilari mavjudligi bo'yicha taqsimlangan 120 nafar bemor ( $n=60$  ta simptomli,  $n=60$  ta simptomsiz) nozologiya bo'yicha qo'shimcha tabaqalashtirilgan holda kiritildi. Barcha bemorlarda klinik baholash, spirometriya, endoskopiya, kunlik pH-metriya, C-reaktiv oqsilni aniqlash va so'lakdagi pepsinning miqdorini o'lchash (bo'sag'a  $\geq 16$  ng/ml) amalga oshirildi.

GERK belgilarining mavjudligi BA va O'SOKda pepsin va uning konsentratsiyasini aniqlash chastotasining sezilarli darajada oshishi bilan bog'liq ( $p<0,001$ ). BA bilan og'rigan bemorlarda GERK ko'proq ifodalangan tizimli yallig'lanish reaksiyasi bilan kechdi. O'SOKda yallig'lanish profili asosan neytrofil-eozinofil xarakterga ega bo'lib, GERKning klinik ko'rinishlariga kamroq to'g'ridan-to'g'ri bog'liqligini ko'rsatdi. Itoprid qo'shilgan terapiya fonida pepsin konsentratsiyasi, S-reaktiv oqsil darajasining statistik jihatdan sezilarli pasayishi va OFV1 ko'rsatkichlarining yaxshilanishi qayd etildi ( $p<0,05$ ).

**Kirish.** Gastroezofageal reflyuks kasalligining bronxial astma va O'SOK bilan komorbidligi klinik jihatdan muhim hodisa bo'lib, simptomlarning og'irligi, xurujlar chastotasi va asosiy davolash samaradorligiga ta'sir ko'rsatadi. O'zaro ta'sir mexanizmlariga vagus vositasidagi reflekslar, mikroaspiratsiya paytida nafas yo'llari epiteliysining bevosita shikastlanishi va surunkali yallig'lanishni saqlab turish kiradi.

Zamonaviy ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, patologik reflyuks kislotali komponent bilan cheklanmaydi. Sutkalik pH-metriya kislotali, kuchsiz kislotali va neytral epizodlarni qayd etadi, biroq o'z-o'zidan proksimal qismlarda gastral fermentlar mavjudligini aks ettirmaydi.

Pepsin – qat'iy me'da proteolitik fermenti bo'lib, so'lakda aniqlanganda, kislotaliligidan qat'i nazar, gastral tarkibning retrograd tushishini ko'rsatadi. Uni aniqlash GERKning faqat kislotali konsepsiyasidan tashqariga chiqishga va mikroaspiratsion komponentni baholashga imkon beradi.

**Materiallar va usullar.** Tadqiqot istiqbolli qiyosiy dizaynda amalga oshirildi. BA yoki O'SOKning zo'rayishsiz barqaror kechishi bilan og'rigan 120 nafar bemor kiritilgan.

GERK belgilarining mavjudligiga qarab bemorlar nozologiya bo'yicha qo'shimcha stratifikatsiya bilan ikkita guruhga (60 kishidan) bo'lindi: BA+GERK ( $n=33$ ), GERKsiz BA ( $n=32$ ), O'SOK+GERK ( $n=27$ ), GERKsiz O'SOK ( $n=28$ ).

Barcha bemorlarda quyidagilar o'tkazildi: klinik belgilarni baholash; bronxodilatatsion test bilan spirometriya (OFV1 ni baholash); ezofagogastroduodenoskopiya; bir martalik pH-metriya; C-reaktiv oqsilni aniqlash; so'lakdagi pepsinni miqdoriy aniqlash (bo'sag'a  $\geq 16$  ng/ml).

Statistik tahlil Mann-Uitni U-mezoni,  $\chi^2$ -mezoni va ko'p omilli regression tahlildan foydalanishni o'z ichiga oldi. Farqlar  $p<0,05$  da statistik ahamiyatli deb hisoblandi.

**Natijalar.** GERK mavjudligi BA va SOO'Kda ham pepsinni aniqlash chastotasi va uning konsentratsiyasining sezilarli darajada oshishi bilan kuzatildi.

1-jadval

**GERK belgilari bo'lgan va bo'lmagan BA va O'SOK bilan og'rigan bemorlarda so'lak pepsini ko'rsatkichlari**

| Ko'rsatkich                     | BA+GERK     | GERKsiz BA     | O'SOK+GERK   | GERKsiz SOO'K   |
|---------------------------------|-------------|----------------|--------------|-----------------|
| Pepsin $\geq 16$ ng/ml, $n$ (%) | 75,8 %      | 31,3 %***      | 85,2 %       | 25,0 %***^      |
| Pepsin, ng/ml, Me (Q1–Q3)       | 62 (28–115) | 18 (9–34) ***  | 88 (41–162)  | 14 (8–29) ***^  |
| Max-pepsin, ng/ml               | 96 (44–176) | 26 (12–51) *** | 138 (65–241) | 22 (11–46) ***^ |
| Postprandial test ijobiy chiqdi | 66,7 %      | 25,0 %***      | 74,1 %       | 21,4 %***^      |

Bunda pH-metriya nafaqat kislotali, balki kuchsiz kislotali va neytral epizodlarni ham qayd etdi. Yaqqol kislotalilik bo'lmagan holda pepsinning aniqlanishi pH dan qat'i nazar reflyuksning gastral komponenti mavjudligini tasdiqlaydi.

Demak, gap faqat kislotali reflyuks haqida emas, balki aralash reflyuks haqida ham bormoqda. Bu juda muhim, chunki proton pompasi ingibitorlari kislotalilikni pasaytiradi, lekin reflyuksning o'zini bartaraf etmaydi va pepsinning tushishini oldini olmaydi.

Bronxial astma bilan og'rigan bemorlarda GERK belgilarining mavjudligi yanada yaqqolroq tizimli yallig'lanish reaksiyasi – C-reaktiv oqsilning ko'payishi va qonning hujayraviy tarkibining o'zgarishi bilan bog'liq edi.

Shu bilan birga, O'SOKda leykotsitar va eozinofil bo'g'inining yuqori ko'rsatkichlari GERK belgilari bo'lmagan bemorlarda qayd etilgan bo'lib, bu yallig'lanishning boshqa – asosan neytrofil-eozinofil – xususiyatini aks ettiradi.

Shunday qilib, gastroezofageal reflyuks yallig'lanish javobini universal tarzda emas, balki nozospetsifik tarzda o'zgartiradi.

2-jadval

**BA va GERKni o'z ichiga olgan itoprid terapiyasi fonida dinamika**

| Ko'rsatkich            | Terapiyadan oldin | Terapiyadan keyin | p     |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Pepsin, ng/ml          | 62 (28–115)       | 47 (21–86)        | <0,05 |
| Pepsin $\geq 16$ ng/ml | 75,8 %            | 56,9 %            | <0,05 |
| OFV1, %                | 72                | 90                | <0,05 |
| SRO, mg/l              | 4,2               | 3,2               | <0,05 |

Taqdim etilgan ma'lumotlar bronxial astma va GERK belgilari bo'lgan bemorlarda itopridni kiritish bilan davolash fonida proksimal reflyuks chastotasi va og'irligining statistik jihatdan sezilarli darajada pasayishini ko'rsatadi. So'lakdagi pepsinning o'rtacha konsentratsiyasi 62 (28–115) dan 47 (21–86) ng/ml gacha kamaydi ( $p < 0,05$ ), bu  $\geq 16$  ng/ml darajasi bo'lgan bemorlar ulushining 75,8 % dan 56,9 % gacha pasayishi bilan birga kechdi ( $p < 0,05$ ). Olingan o'zgarishlar gastral tarkibning retrograd transportining kamayishini va ehtimol mikroaspiratsion komponentning pasayishini ko'rsatadi.

Shu bilan birga, nafas olish tizimi funksional ko'rsatkichlarining sezilarli yaxshilanishi qayd etildi: OFV1 darajasi 72 % dan 90 % gacha oshdi ( $p < 0,05$ ), bu bronxial o'tkazuvchanlikning yaxshilanishi va kasallik nazoratining oshishini aks ettiradi. Shu bilan birga, S-reaktiv oqsil konsentratsiyasining 4,2 dan 3,2 mg/l gacha ( $p < 0,05$ ) pasayishi qayd etildi, bu tizimli yallig'lanish faolligining pasayishini ko'rsatadi.

2-jadval

**O'SOK va GERKni o'z ichiga olgan itoprid terapiyasi fonida dinamika**

| Ko'rsatkich            | Terapiyadan oldin | Terapiyadan keyin | p     |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Pepsin, ng/ml          | 88 (41–162)       | 66 (31–122)       | <0,05 |
| Pepsin $\geq 16$ ng/ml | 85,2 %            | 63,9 %            | <0,01 |
| OFV1, %                | 54                | 68                | <0,05 |
| SRO, mg/l              | 6,8               | 5,1               | <0,01 |

O'SOK va GERK belgilari bo'lgan bemorlarda standart davolash sxemasiga itopridning kiritilishi proksimal reflyuksning ifodalanishini statistik jihatdan sezilarli darajada pasayishi bilan birga kechdi. So'lakdagi pepsinning o'rtacha konsentratsiyasi 88 (41–162) dan 66 (31–122) ng/ml gacha ( $p < 0,05$ ) kamaydi, shu bilan birga, diagnostik ahamiyatga ega darajani ( $\geq 16$  ng/ml) aniqlash chastotasi 85,2 % dan 63,9 % gacha ( $p < 0,01$ ) kamaydi. Bu ma'lumotlar yuqori nafas yo'llarining gastral ekspozitsiyasi kamayganligini va mikroaspiratsiya ehtimoli kamayganligini ko'rsatadi.

Shu bilan birga, funksional parametrlarning sezilarli yaxshilanishi qayd etildi: OFV1 ko'rsatkichi 54 % dan 68 % gacha oshdi ( $p < 0,05$ ), bu bronxial o'tkazuvchanlikning klinik jihatdan sezilarli darajada yaxshilanganidan dalolat beradi. S-reaktiv oqsil darajasining 6,8 dan 5,1 mg/l gacha pasayishi ( $p < 0,01$ ) tizimli yallig'lanish faolligining pasayishini aks ettiradi.

Shuni ta'kidlash kerakki, O'SOK bilan og'rigan bemorlarda pepsin va SROning dastlabki darajasi BA ga qaraganda yuqori bo'lgan, bu surunkali neytrofil yallig'lanish fonida ko'proq ifodalangan mikroaspiratsion komponentni aks ettirishi mumkin. Olingan natijalar shuni tasdiqlaydiki, motor buzilishlarni tuzatish va proksimal reflyuksni kamaytirish, hatto strukturaviy fiksatsiyalangan bronxial obstruksiya ham nafas yo'llarining yallig'lanish profilini va funksional holatini o'zgartirishga qodir.

**Muhokama.** Olingan natijalar gastroezofageal reflyuks kasalligini hamroh holat sifatida emas, balki surunkali nafas yo'llari kasalliklarida yallig'lanish javobining xususiyati va intensivligini o'zgartira oladigan patogenetik ahamiyatga ega omil sifatida ko'rib chiqish imkonini beradi. Kichik guruhlar o'rtasidagi

---

aniqlangan farqlar reflyuksning tizimli va ehtimol mahalliy yallig'lanishga nozotspetsifik ta'siridan dalolat beradi.

Bronxial astma bilan og'riqan bemorlarda GERK belgilarining mavjudligi ko'proq tizimli yallig'lanish faollashuvi bilan birga kelgan. Ushbu hodisa bir-birini to'ldiruvchi bir nechta mexanizmlar bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Birinchidan, qizilo'ngachning afferent vagus retseptorlarini rag'batlantirish bronxokonstriktor reflekslarni keltirib chiqarishga va nafas yo'llarining giperreaktivligini kuchaytirishga qodir. Ikkinchidan, proksimal reflyuks va gastral tarkibning mikroaspiratsiyasi epizodlari epitelial to'siqning shikastlanishiga va tug'ma immunitet javobining faollashishiga olib kelishi mumkin. Birgalikda, bu astma uchun xos bo'lgan allaqachon mavjud Th2-vositachiligidagi immunitet disregulyatsiyasi fonida qo'shimcha yallig'lanishni rag'batlantiradi.

BAdan farqli o'laroq, O'SOKda yallig'lanish profili dastlab neytrofil bo'g'inining ustunligi va nafas yo'llarining qayta shakllanishi bilan tavsiflanadi. Ushbu guruhda GERK ta'siri asosan mikroaspiratsion mexanizm orqali amalga oshadi. O'SOK bilan og'riqan bemorlarda so'lakdagi pepsinning yuqori boshlang'ich konsentratsiyasi gastral tarkibning retrograd transportining yuqori chastotasini yoki nafas yo'llari klirensining yaqqolroq buzilishini aks ettirishi mumkin. Shu bilan birga, GERKning klinik belgilari va yallig'lanish ko'rsatkichlari o'rtasidagi bog'liqlik kamroq to'g'ri chiziqli xarakterga ega bo'lib, bu astma va O'SOKda patogenetik chegaralarning farqlarini ta'kidlaydi.

Kuchsiz kislotali va neytral reflyuks epizodlarida pepsinni aniqlash prinsipial ahamiyatga ega. Bu GERKning faqat kislotali konsepsiyasi cheklanganligini tasdiqlaydi va gastral fermentativ komponent bilan aralash refluykt mavjudligini ko'rsatadi. Proton pompasi ingibitorlarini qo'llashda kislotalilikning pasayishi oshqozon tarkibining retrograd transportini bartaraf etmaydi va shunga mos ravishda pepsinning potensial zararli ta'sirining oldini olmaydi. Shu munosabat bilan, reflyuksni oldindan fenotiplashsiz IPPni universal tayinlash patogenetik asoslangan strategiya sifatida qaralishi mumkin emas.

Prokinetik terapiyani kiritish fonida so'lakdagi pepsin konsentratsiyasining pasayishi S-reaktiv oqsil darajasining pasayishi va tashqi nafas olish funksiyasi ko'rsatkichlarining yaxshilanishi bilan birga kechdi. Tadqiqot dizayni sabab-oqibat bog'liqligi haqida yakuniy xulosalar chiqarishga imkon bermasa-da, olingan ma'lumotlar bilvosita yallig'lanish faolligini kamaytirish va bronxial o'tkazuvchanlikni yaxshilashda proksimal reflyuksni kamaytirishning ehtimoliy rolini ko'rsatadi.

Shunday qilib, so'lakdagi pepsinni aniqlash komorbid respirator va gastroezofageal patologiyasi bo'lgan bemorlarni tabaqalashtirishning klinik jihatdan muhim vositasi sifatida qaralishi mumkin. Undan foydalanish faqat kislotalilik darajasi bo'yicha aniqlanmaydigan proksimal va aralash reflyuksni aniqlash imkonini beradi va shu bilan antireflyuks terapiyani yanada shaxsiylashtirilgan tarzda tanlash uchun zamin yaratadi.

## ADABIYOTLAR

1. Burke H., Wilkinson TMA. Bemorga yo'naltirilgan yaxlit parvarishni rivojlantirish uchun SOO'Kda multimorbidlikni keltirib chiqaradigan mexanizmlarni aniqlash. Eur Respir Rev. 2021. 30 (160):210041. (COPDda GERKni o'z ichiga olgan komorbidliklar).
2. Eapen A.A., et al. Oshqozon-qizilo'ngach reflyuks kasalligi, hiqildoq-halqum reflyuksi va astmani davolash. J Allergy Clin Immunol. 2024. (GERK va astma haqidagi zamonaviy ma'lumotlar).
3. Astma bo'yicha global tashabbus (GINA) 2023 Strategiya yangilanishi. GINA hisoboti – astma bo'yicha xalqaro tavsiyalar bo'lib, komorbidliklarni o'z ichiga oladi.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023 hisoboti – komorbid holatlar kontekstida O'SOK bo'yicha zamonaviy xalqaro hujjatdir.
5. Gu W. va boshqalar. Gastroezofageal reflyuks bilan bog'liq surunkali yo'talda so'lak va qo'zg'atilgan balg'amdagi pepsin konsentratsiyasining diagnostik ahamiyati: istiqbolli klinik tadqiqot. (so'lakda reflyuks belgisi sifatida pepsin borligi haqida ma'lumotlar mavjud).
6. Gu W va boshqalar. So'lakdagi pepsin konsentratsiyasi >76 ng/ml kislotasiz reflyuksli surunkali yo'talda yaxshi diagnostik ahamiyatga ega. Eur Respir J 2024. 10 (4):00046-2024 (nokislotali reflyuksda so'lak pepsini diagnostik qiymati).
7. Holloway R.H., et al. Pepsins as biomarkers of gastroesophageal reflux and microaspiration in respiratory disease. (pepsin biomarkerlarini muhokama qilgan holda umumiy tadqiqotlar).

- 
- 
8. Huang C., Liu Y., Shi G. A systematic review with meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and exacerbations of chronic obstructive lung disease. BMC Pulm Med. 2020; (GERD O'SOKning qo'zish xavfini oshiradi).
  9. Iov D.E., Bărboi O.B., Floria M., va boshqalar. Pepsin va o'pka – mikroaspiratsiya va gastroezofageal reflyuks kasalligining nafas olish belgilari o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish. J Pers Med. 2022. Vol. 12(8). 1296. (pepsinning mikroaspiratsiya markeri sifatidagi rolini ko'rib chiqish).
  10. J Yoon va boshqalar. Gastroezofageal reflyuks kasalligi va astma/O'SOK natijalari o'rtasidagi bog'liqlik. BMC Pulm Med. 2025. (GERD BA va O'SOKda nafas yo'llarining yallig'lanishini kuchaytirishi mumkin).
  11. Katz P.O., et al. Eroziv bo'lmagan gastroezofageal reflyuks kasalligini tashxislash va davolash bo'yicha ko'rsatmalar. (nokislotali va aralash reflyuksni baholash bo'yicha zamonaviy tavsiyalar).
  12. Liu B. va boshqalar. Oshqozon-qizilo'ngach reflyuks kasalligi va O'SOK o'rtasidagi sababiy bog'liqlik: Mendelian randomizatsiya tadqiqoti. COPD. 2024. (GERD va COPD o'rtasidagi bog'liqlikning genetik asoslanishi).
  13. Tanimura K. va boshqalar. Surunkali obstruktiv o'pka kasalligida gastroezofageal reflyuks kasalligi: klinik oqibatlar. Respiration 2024; (GERK va O'SOK sharhi, nafas olish belgilari va hayot sifati bilan bog'liqligi).
  14. Wang X. va boshqalar. Gastroezofageal reflyuks kasalligining surunkali respirator kasalliklar bilan bog'liqligi: umumlashtirilgan tahlil. Front Cell Dev Biol. 2025. (GERD nafas yo'llarining surunkali kasalliklari xavfining oshishi bilan bog'liq).
  15. Wang Y.J. va boshqalar. So'lak pepsini gastroezofageal reflyuks kasalligi va GERK bilan bog'liq kasalliklarning kichik turlarini tashxislashda muhim marker sifatida. Neurogastroenterol Motil. 2020. (salivary pepsin GERK va qizilo'ngachdan tashqari alomatlarni tashxislashda muhim ahamiyatga ega).