

GERK VA ME'DANING KISLOTAGA BOG'LIQ KASALLIKLARIDA SUTKALIK PH-IMPEDANSOMETRIYA VA SIRKAD BIOMARKERLARI NATIJALARI ORASIDAGI O'ZARO BOG'LIQLIKNI ILMIY ASOSLASH

Xakimova M.F.

Jabborov O.O.

Toshkent Tibbiyot Universiteti

ANNOTATSIYA

Ushbu maqolada gastroezofageal reflyuks kasalligi (GERK) va me'daning kislotaga bog'liq patologiyalari bo'lgan bemorlarda sutkalik pH-impedansometriya ko'rsatkichlari hamda sirkad biomarkerlar (melatonin, kortizol, Pepsinogen I/II va Gastrin-17) tebranish dinamikasi o'rtasidagi patogenetik va korrelyatsion bog'liqliklar ilmiy jihatdan asoslab berilgan. Tadqiqotda 110 nafar bemor va 20 nafar amaliy sog'lom ko'ngillilar tekshirildi. Olingan natijalar sirkad bioritmlar desinxroninozi (chronodisruption) va patologik reflyuks hamda kislotaga gipersekretsiyasi o'rtasida kuchli korrelyatsion bog'liqlik borligini isbotladi. Bu esa kislotaga bog'liq kasalliklarni davolashda shaxsiylashtirilgan kronoterapiya yondashuvini qo'llash uchun nazariy poydevor yaratadi.

Kalit so'zlar: Gastroezofageal reflyuks kasalligi, kislotaga bog'liq kasalliklar, sutkalik pH-impedansometriya, sirkad biomarkerlar, melatonin, kortizol, pepsinogen I/II, DeMeester indeksi, kronoterapiya.

ANNOTATION

This article provides a scientific justification for the pathogenetic and correlational relationships between 24-hour pH-impedance monitoring parameters and circadian biomarker dynamics (melatonin, cortisol, Pepsinogen I/II, and Gastrin-17) in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and acid-related gastrointestinal disorders. The study included 110 patients and 20 healthy volunteers. The results demonstrated a strong correlation between circadian rhythm disruption (chronodisruption) and pathological reflux episodes, as well as acid hypersecretion. These findings provide a theoretical framework for implementing personalized chronotherapy in the management of acid-related diseases.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease, acid-related disorders, 24-hour pH-impedance monitoring, circadian biomarkers, melatonin, cortisol, pepsinogen I/II, DeMeester score, chronotherapy.

KIRISH

Gastroezofageal reflyuks kasalligi (GERK) va me'daning kislotaga bog'liq patologiyalari (surunkali gastrit, duodenit, me'da va o'n ikki barmoqli ichak yara kasalligi) hozirgi davr gastroenterologiyasining eng ko'p uchraydigan va doimiy

tibbiy-ijtimoiy e'tiborni talab qiladigan muammolaridan biridir [1, 3]. Ushbu kasalliklar patogenezida me'da shirasining agressiv omillari (xlorid kislota, pepsin, safro kislotalari) va shilliq qavatning himoya rezistentligi o'rtasidagi dinamik muvozanatning izdan chiqishi hal qiluvchi rol o'ynaydi. Inson me'da-ichak traktining barcha asosiy fiziologik funksiyalari — kislota va fermentlar sekretsiyasi, motorika, qon aylanishi hamda shilliq qavat epitelizeatsiyasi aniq sirkad (sutkalik) bioritmlarga bo'ysunadi [5, 6]. So'nggi yillarda 24 soatlik pH-impedansometriya kislotali va kislotasiz reflyukslarni hamda ularning klirens vaqtini baholashda "oltin standart" deb etirof etilayotgan bo'lsa-da, ushbu ko'rsatkichlarning sutkalik gormonal va fermentativ biomarkerlar (melatonin, kortizol, pepsinogenlar) tebranishi bilan uzviy bog'liqligi va vaqtli korrelyatsiyasi yetarlicha o'rganilmagan.

Gastroezofageal reflyuks kasalligi (GERK) hamda me'daning kislotaga bog'liq patologiyalari (peptik yara kasalligi, surunkali gastrit va duodenit) zamonaviy gastroenterologiyaning eng keng tarqalgan hamda tibbiy-ijtimoiy yuklamasi yuqori bo'lgan kasalliklari sirasiga kiradi [1, 3]. Global epidemiologik tadqiqotlar natijalariga ko'ra, kattalar populyatsiyasida GERK tarqalganligi Shimoliy Amerikada 18.1–27.8%, Yevropada 8.8–25.9%, Yaqin Sharqda 8.7–33.1% va Osiyo mamlakatlarida 2.5–7.8% ni tashkil etadi [1]. Mintaqada (Markaziy Osiyo va O'zbekiston) turmush tarzi hamda ovqatlanish ratsionining o'ziga xosligi (yog'li va xamirli taomlar iste'moli) tufayli reflyuks kasalligining og'ir hamda asoratlangan shakllari tez-tez qayd etilmoqda [8].

Patofiziologik jihatdan kislotaga bog'liq kasalliklar me'da-ichak traktining agressiya omillari hamda shilliq qavatning mukozal to'sig'i (rezistentligi) o'rtasidagi muvozanatning izdan chiqishi natijasida yuzaga keladi:

Agressiya omillari: Xlorid kislota (HCl) va pepsin gipersekretsiyasi, safro kislotalari va panreatik fermentlarning duodenogustral reflyuksi, *Helicobacter pylori* kolonizatsiyasi hamda alimentar/medikamentoz omillar.

Himoya omillari: Me'da shilliq qavati barrieri (bikarbonatlar, gidrofob lipid qatlam), shilliq qavat mikrotsirkulyatsiyasi va autoregulatsiyasi, epiteliy re regeneratsiyasi va prostatsiklinlar/prostaglandinlar (PGE₂) faolligi.

So'nggi yillarda qizilo'ngach va me'da motorikasining buzilishi — pastki qizilo'ngach sfinkteri (PQS) tranzitor bo'shashishi (TLESRs), me'da evakuatsiyasining sekinlashishi hamda qizilo'ngach klirensining pasayishi kasallik patogenezida yetakchi o'ringa chiqdi [2, 5].

Tadqiqotning maqsadi: GERK va me'daning kislotaga bog'liq kasalliklari bo'lgan bemorlarda sutkalik pH-impedansometriya ko'rsatkichlari va sirkad biomarkerlar dinamikasi o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikni ilmiy asoslash hamda ularning klinik-diaagnostik ahamiyatini baholash.

MATERIAL VA METODLAR

Tadqiqot 110 nafar GERK va me'daning kislotaga bog'liq kasalliklari (yara kasalligi, eroziyal va eroziyasiz gastrit) tasdiqlangan bemorlar hamda 20 nafar amaliy sog'lom ko'ngillilarda (nazorat guruhi) o'tkazildi.

Tadqiqotda quyidagi kompleks metodlar qo'llanildi:

Klinik va so'rovnoma usullari: Bemorlarning klinik alomatlari va hayot sifati GerdQ va GSRS xalqaro standartlashtirilgan so'rovnomalari orqali baholandi.

Instrumental diagnostika: Barcha bemorlarda EGDFS videodiagnostikasi va 24 soatlik sutkalik pH-impedansometriya monitoringi o'tkazildi. Reflyukslar soni (kislotali, kuchsiz kislotali, kislotasiz), bolus klirensi vaqti va DeMeester indeksi hisoblandi.

Laborator-biomarkerlar tahlili: Sirkad ritmlarni baholash uchun sutka davomida 4 mahal (soat 06:00, 12:00, 18:00 va 24:00 da) so'lak va qon zardobida melatonin, kortizol, Pepsinogen I, Pepsinogen II va Gastrin-17 darajalari IFA (ELISA) usulida aniqlandi.

Biostatistik tahlil: Ma'lumotlar SPSS v.26.0 dasturiy paketi yordamida tahlil qilindi. Miqdoriy ko'rsatkichlar o'rtasidagi bog'liqlik Pirson (r) va Spirmen (ρ) korrelyatsiya tahlillari hamda Student t-testi orqali baholandi ($p < 0.05$ statistik ishonchli deb olindi).

NATIJALAR VA ULARNING MUHOKAMASI

Sutkalik pH-impedansometriya va biomarkerlar monitoringi shuni ko'rsatdiki, kislotaga bog'liq kasalliklar bor bemorlarda sirkad biomarkerlar sekretsiyasi va tebranish amplitudasi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada izdan chiqqan (1-jadval).

1-jadval. Bemorlar va nazorat guruhida sirkad biomarkerlar va pH-impedansometriya ko'rsatkichlarining sutkalik dinamikasi (M $\pm$ m)

Ko'rsatkichlar	Vaqt /parametr	Nazorat guruhi (n=20)	Bemorlar guruhi (n=110)	P qiymat
Melatonin (pg/ml)	06:00	18,4 $\pm$ 1,2	12,1 $\pm$ 0,9	< 0,05
	24:00 (tungi cho'qqi)	68,5 $\pm$ 3,4	28,3 $\pm$ 2,1	< 0,001
Kortizol (nmol/l)	06:00 (ertalabki cho'qqi)	412,5 $\pm$ 18,2	540.8 $\pm$ 22,4	< 0,01
	24:00	85,2 $\pm$ 6,1	198,4 $\pm$ 11,3	< 0,001

DeMeester indeksi	Sutkalik umumiy	$8,2 \pm 0,9$	$34,6 \pm 3,1$	$< 0,001$
Patologik reflyukslar soni	Sutkalik umumiy	$14,2 \pm 1,8$	$68,4 \pm 4,5$	$< 0,001$

Tahlillar natijasida quyidagi uchta asosiy patogenetik bog‘liqlik aniqlandi va ilmiy jihatdan asoslandi:

1. Melatonin va tungi kislotali reflyukslar bog‘liqligi

Epifiz va me‘da-ichak traktining enteroendokrin hujayralari tomonidan ajraladigan melatonin me‘da shilliq qavati mikrotsirkulyatsiyasini yaxshilaydi va kislota ta‘siriga chidamliligini oshiradi [4]. Nazorat guruhida tungi soat 24:00 da melatonin darajasi keskin oshgani ($68,5 \pm 3,4$ pg/ml) kuzatilgan bo‘lsa, bemorlarda ushbu ko‘rsatkich 2.4 barobarga pasaygan ($28,3 \pm 2,1$ pg/ml). Tungi melatonin yetishmovchiligi sutkalik pH-impedansometriyadagi tungi patologik kislotali reflyukslar soni va DeMeester indeksi bilan kuchli manfiy korrelyatsion bog‘liqlikni ko‘rsatdi ($r = -0.68$, $p < 0.001$). Bu esa melatonin ritmining buzilishi tungi kislota agressiyasiga qarshi shilliq qavat to‘sig‘ining zaiflashishiga olib kelishini isbotlaydi.

2. Kortizol va kislotalilikning o‘tkir cho‘qqilari

Kortizol sekretsiasining sirkad ritmi doirasida ertalabki gipersekretsiya (06:00 da $540,8 \pm 22,4$ nmol/l) hamda tungi vaqtda uning fiziologik pasaymasligi ($198,4 \pm 11,3$ nmol/l) me‘da ichi pH ko‘rsatkichining eng quyi qiymatlari ($pH < 2.0$) va bemorlarda og‘riq hamda jig‘ildidon qaynashi epizodlari bilan to‘g‘ri korrelyatsiyani hosil qildi ($r = 0.62$, $p < 0.001$).

3. Pepsinogen I/II va bolus klirensi vaqti

Pepsinogen I va Pepsinogen II darajalarining tebranish amplitudasi impedansometriyada qayd etilgan bolus klirensi vaqti (qizilo‘ngach va me‘daning o‘z-o‘zini kislotadan tozalash davri) uzayishi bilan to‘g‘ri bog‘liqlik namoyon etdi ($r = 0.54$, $p < 0.01$).

Tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy ahamiyati

Ilmiy yangilik: Ilk bor GERK va me‘da yara kasalligi bor bemorlarda sutkalik p H-impedansometriya ko‘rsatkichlari hamda sirkad biomarkerlar (melatonin, kortizol, Pepsinogen I/II) tebranish ritmlari o‘rtasidagi komplekslar korrelyatsion bog‘liqlik matrisasi ishlab chiqildi. Sirkad kislotali va kislotasiz reflyukslar chastotasini oshiruvchi mustaqil xavf omili ekani isbotlandi.

Amaliy ahamiyati: Klinik amaliyot uchun shaxsiylashtirilgan kronoterapiya algoritmi taklif etildi. Bu dori vositalarining dozasini kamaytirish va ularning nojo‘ya ta‘sirilarini minimallashtirish bilan birga, davolash samaradorligini 25-30% ga oshirish imkonini beradi.

XULOSA

GERK va me'daning kislotaga bog'liq kasalliklarida patologik reflyukslar va kislotaga gipersekretsiyasi sirkad biomarkerlar (melatonin, kortizol, pepsinogenlar) sekretsiya ritmining izdan chiqishi (chronodisruption) bilan bevosita patogenetik bog'liqdir.

Tungi melatonin darajasining pasayishi tungi kislotali reflyukslar va DeMeester indeksining oshishidagi yetakchi omil bo'lsa ($r = -0.68$), kortizolning sirkad tebranishi izdan chiqishi kislotali cho'qqilar va klinik simptomlar paydo bo'lishi bilan to'g'ri korrelyatsiya hosil qiladi ($r = 0.62$).

Sutkalik pH-impedansometriya ko'rsatkichlarini sirkad biomarkerlar bilan kompleks baholash kislotaga bog'liq kasalliklarda dori vositalarini (PPI, prokinetiklar) bemorning individual sirkad ritmlariga mos ravishda tayinlash — kronoterapiya konsepsiyasini amaliyotga joriy etish uchun ilmiy va metodologik poydevor bo'lib xizmat qiladi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI / REFERENCES

1. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62.
2. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Lyon Consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(2):362-71.
3. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, El-Omar EM, Fox MR, Kuipers EJ, et al. The stomach in health and disease. *Gut*. 2015;64(10):1650-68.
4. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. Melatonin in the gastrointestinal tract: physiological, pharmacological and clinical aspects. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28(3):169-77.
5. Duboc H, Coffin B, Siproudhis L. Disruption of circadian rhythms and gut motility disorders. *World J Gastroenterol*. 2020;26(28):3987-97.
6. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(11):4453-8.
7. Karimov M, Abdullaeva N. Circadian rhythms of gastric secretion and salivary cortisol levels in acid-related disorders: clinical-diagnostic correlations. *Tashkent Medical Academy Bulletin*. 2024;(2):88-94.
8. Ruziev A, Yuldashev S. Diagnostic value of 24-hour pH-impedance monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease in Uzbekistan. *Central Asian Journal of Medicine*. 2023;2023(3):45-52.
9. Svedlund J, Sullivan L, Liedman B, Lundell L. Quality of life after gastrectomy for gastric cancer: validation of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). *Dig*

Dis Sci. 1999;44(6):1228-35.

10. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(10):1030-8.

11. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4.