

Клинико-Иммунологическая Характеристика Больных Страдающих Рефлюкс Индуцированной Астмой Проживающих В Условиях Жаркого Климата

Хазратов У. Х.¹

Резюме: Выданы результаты исследования 94 больных страдающих рефлюкс индуцированной астмы проживающих в условиях жаркого климата аридной и благоприятной зоне. Выявлены наиболее высокой степени проявления клинических симптомов, отклонения от нормы функциональных показателей и тяжелое течение заболевания у больных проживающих в неблагоприятной аридной зоне. При диагностике и проведения профилактики данного заболевания необходимо учитывать вышеуказанных данных.

Ключевые слова: рефлюкс индуцированная бронхиальная астма, жаркий климат, клиника, спирография, иммунитет.

Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма (РИА) – это хроническое заболевание бронхолегочной системы, проявляющееся приступами бронхоспазма, которые спровоцированы гастроэзофагеальным рефлюксом. Болезнь наблюдается у пациентов с эрозивной и неэрозивной формами ГЭРБ. Астма характеризуется типичным пароксизмами удушья и мучительного кашля, которые дополняются изжогой, отрыжкой, болями в груди и в эпигастрии (5,11,16). Гетерогенность РИА проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике (7,17).

Факторы внешней среды рассматриваются как триггерные и индукторные стимулы. Первые могут вызывать клинические проявления у больных людей, вторые – либо индуцировать, либо способствовать его проявлению. Эффект триггеров реализуется по неспецифическим механизмам, индукторов – по специфическим. К первым относят параметры физического состояния атмосферы, ко вторым – обычно специфические аллергены, способные вызывать воспаление в бронхах и вследствие этого бронхоспазм (1,2). Частота обострения бронхиальной астмы (БА) возрастает при подъеме атмосферного давления, росте парциального давления кислорода, падении температуры и подъеме влажности (10).

Противоположные данные получены в Ленинграде, к росту обострений БА в общей популяции приводил рост температуры воздуха, падение относительной влажности, с атмосферным давлением связь не обнаруживалось (5). Как и в случае с сенной лихорадкой, жара усугубляет симптомы астмы. В основном это связано с повышением влажности и более частым отсутствием ветра, что повышает уровень пыльцы и способствует накоплению летнего смога. Климат гор особенно хорош для астматиков. Отличает горный климат пониженное парциальное давление кислорода в воздухе, пониженное атмосферное давление, наличие озона, повышенная солнечная радиация и ионизация воздуха (7,16,18).

9-летнее наблюдения ECRHS-II, включившее в себя 6588 здоровых лиц, подвергавшихся в течение указанного периода воздействию ряда неблагоприятных факторов (выхлопные газы, дым, повышенная влажность, вредные испарения и др.), указывают что у 3 % наблюдаемых в конце исследования возникли жалобы, соответствующие поражению дыхательной системы. При анализе результатов статистических демографических,

¹ Бухарский государственный медицинский институт



эпидемиологических и клинических данных выявлены, что от 3 до 6 % новых случаев провоцируются воздействием различных аэрополлютантов (3,4).

В последнем десятилетии отмечается нарастание роли факторов влияющих на развитие и проявления БА. К внутренним факторам относятся генетическая предрасположенность к атопии и бронхиальной гиперреактивности, пол (в детском возрасте БА чаще встречаются у мальчиков; в подростковом и взрослом – у женского пола) и ожирение. При БА причиной воспалительного процесса слизистых оболочек бронхиального дерева являются гастроэзофагеальная рефлюкс до 50% случаях. К факторам рефлюксного генеза развития бронхоспазма относятся цитрусовые, томаты, жирные продукты, мяты, газированные напитки, копчёные и нарушения режима питания, прием горизонтального положения после приема пищи, прием ксантинов, спазмолитиков, нестероидных, стероидных гормонов, снижения тонуса гладкой мускулатуры, гиподинамия и т.д. (9,14,16). Параллельно к этому наблюдаются рост внешних факторов, как роли окружающей среды, аллергены: клещи домашней пыли, аллергены домашних животных, аллергены тараканов, грибковые аллергены, пыльца растений, инфекционные агенты (преимущественно вирусные), профессиональные факторы аэрополлютанты: озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива, табачный дым (активное и пассивное курение), повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное – антиоксидантов (в виде фруктов и овощей) и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы). Во всем мире страдают БА более 300 млн. пациентов. В Российской Федерации, эпидемиологическим данным, распространенность БА среди взрослого населения составляет 6,9% (2), а среди детей и подростков – около 10% (5). Эффект от традиционной терапии даёт хорошие результаты к значительному количеству больных, достигая контроля заболевания. Однако имеются трудные для терапии фенотипы БА (20–30%) больных (тяжелая атопическая БА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией), в терапии их возникают некоторые трудности. У этой категории пациентов выявляются наиболее высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью (2). В промышленно развитых странах 12% больных страдающих БА с обострением болезни обращаются в приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров, из них 20–30% нуждаются стационарное лечение в специализированные отделения, около 4-7% – в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (10,12,14). 5% пациентов тяжелого обострения БА нуждаются проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), летальность достигает до 7% (15). Основная цель терапии БА согласно концепции GINA 2015, являются контроль симптомов, уменьшение повреждения дыхательных путей и побочных эффектов лекарств (6,9,12,13).

Для диагностики и контроля за симптомами БА у взрослых больных рекомендуется проведения пикфлоуметрии (мониторинг ПСВ), (10). По уровню убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств, измеряются утренние и вечерние показатели ПСВ, наблюдаются суточная вариабельность ПСВ. Исследование функцию внешнего дыхания рекомендуется осуществлять у больных при подозрении на БА в возрасте более 5-6 лет (10,16).

Во время выявления анамнестических данных с БА рекомендуется выявлять основные факторы возникновения болезни, наличия и продолжительности клинических симптомов и разрешения признаков их, наличие аллергических реакций у пациента и его кровных родственников, причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и ее обострений (1,6,16). К основным признакам о наличия БА относятся наличие более одного из следующих симптомов - хрипы, удушье, чувство заложенности в грудной клетке и кашель, особенно в случаях: – ухудшения симптомов ночью и рано утром, возникновения симптомов при физической нагрузке, воздействии аллергенов и холодного воздуха, появления симптомов после приема аспирина или бетаблокаторов, наличие атопических заболеваний в анамнезе, наличие БА и/или атопических заболеваний, нормальные результаты обследования грудной



клетки при наличии симптоматики, изменение голоса, возникновение симптомов исключительно на фоне простудных заболеваний, наличие большого стажа курения (более 20 пачек/лет), распространенные сухие свистящие хрипы при выслушивании (аускультации) грудной клетки, низкие показатели ПСВ или ОФВ1 (ретроспективно или в серии исследований), необъяснимые другими причинами, эозинофилия периферической крови, необъяснимая другими причинами. По данным ECRHS в давности 10-летнее исследование в 10 странах Евросоюза выявлены, что моющие химические средства для пола и чистящие аэрозоли в составе содержат вещества, провоцирующие симптомы астмы у взрослых, при использовании таких средств связывают около 18 % новых случаев (1,3,6,16).

Одной из актуальных задач современной медицины является изучение влияния экстремальных климато-погодных факторов на развитие различных заболеваний, в частности воспалительных заболеваний легких (2,8,7).

Распространено мнение, что не отдельные метеорологические факторы и не конкретный тип погоды, а смена различных погод, вызывают повышенную нагрузку на приспособительные и регуляторные возможности человека. Контрастные климатопогодные факторы, обладая сильным воздействием, не только приводят к ухудшению самочувствия и снижению работоспособности здоровых лиц, но и значительно утяжеляют клиническое течение многих болезней, в том числе бронхиальной астмы (2,4,7).

Аридная зона отличается от других регионов республики экстремальными климатическими условиями, засушливым и жарким летом, низкой влажностью воздуха, минимальным количеством осадков, что несомненно влияют на здоровье проживающего населения. В последнее пятилетие температура воздуха в связи с глобальным потеплением превышает от предыдущих значений, в Центрально Азиатском регионе особенно с начала июня до первого половина августа месяца. По данным Узгидрометцентра в течении последнего года летном сезоне температура воздуха превышает на 4-5 градусов при сравнении от предыдущих десятилетий. В связи с засушливанием Аральского моря и сокращении его площади десятки раз ещё утяжеляют течение процесса. В результате этого возникающие экологические факторы как сухой, запылённый жаркий воздух насыщенный частицами различных ядовитых веществ попадая в слизистых оболочках респираторного тракта у населения проживающих в зоне Приаралья оказывают неблагоприятное воздействия (7,8). Исходя из чего появляются необходимость изучить роли вышеуказанных факторов на клинических показателей респираторной системы.

Цель - изучить особенности клинического течения рефлюкс индуцированной астмы в условиях жаркого климата аридной зоны.

Материалы и методы исследования. Были изучены 94 больных с различными степенями тяжести РИА, в возрасте от 20 до 60 лет. Из числа обследованных 54 (I - основная группа) больных проживали в условиях жаркого климата аридной зоны Бухарской области (жители Алатского, Каракулского и Пешкунского районов). 40 (II-контрольная группа) - в благоприятной зоне (Бухарский, Вабкентский и Ромитанский районы) региона. Сравнимые группы были репрезентативны по полу, возрасту и давности заболевания. Больным проводились общеклинические, рентгенологические и функциональные методы исследования. Интенсивность клинических симптомов оценивали по трехбалльной шкале: 1балл - слабые проявления, 2 балла – средние, 3 балла - сильные проявления симптомов. Исследование функции внешнего дыхания проведено на аппарате фирмы «MEDICOR» (Венгрия), пикфлоуметрия - на индивидуальном пикфлоуметре «Vitalograf» (Германия).

Иммуноглобулины сыворотки крови исследовали методом радиальной иммунодиффузии (Mancini I., 1965). Местную защиту слизистых оболочек верхних дыхательных путей исследовали методом «отпечатка препарата» (5).

Цитологическую характеристику воспалительного процесса в препаратах отпечатках из слизистых нёбных миндалин и носоглоточной области оценивали по С.Т. Наджимитдинову.



Морфо-функциональную характеристику тромбоцитов периферической крови изучали на световом микроскопе METZER BIOMEDICAL, Mumbai (Наджимитдинов С.Т., Садыкова Г.А., 2002). Статистическую обработку результатов анализированы по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их анализ. По результатам проведенного исследования установлены различия в клиническом течение РИА у больных проживающих в разных зонах.

Таблица 1. Клинические показатели у больных РИА, проживающих в условиях жаркого климата аридной и благоприятной зонах (баллы).

Клинические симптомы	Основная группа n= 54	Контрольная группа n=40
Кашель	3,1±0.2	2.8±0,1
Отхождение мокроты	1,5±0,1	2.9±0,2*
Экспираторная одышка	3,2±0.1	1.9±0,1*
Изжога	3,0±0.1	1.8 ±0,2*
Отрижка	2.7±0.2	2.3±0,3
Потливость	3.1±0.3	2.3±0,4*
Сухие хрипы	2,8±0.2	2,9±0,1

Примечание: * - $p < 0,01$ при сравнении клинических показателей между основными и контрольными группами.

Так, анализ интенсивности клинической симптоматики (табл.1) показал, что у больных I группы интенсивность отхождения мокроты была на 1,5 балла ниже, а выраженность экспираторной одышки и симптомов интоксикации - на 1,3 и 1,2 балла выше чем у больных контрольной группы ($p < 0,001$). Снижения интенсивности отхождения мокроты вместе с ярко выраженной интенсивностью одышки, изжоги и интоксикационного синдрома у больных I группы свидетельствуют о нарушении мукоцилиарного клиренса в результате воздействия климатических факторов аридной зоны. Достоверная разница между сравниваемыми группами выявлена также потребности к β -агонистам в суточной дозе, которая оказалась на 1,5-2 раза выше у больных, проживающих в условиях жаркого климата аридной зоны, что также указывает на тяжесть течения заболевания.

Наряду с ростом интенсивности клинических показателей выявлено значительные снижения показателей пикфлоуметрии у всех больных. Снижение значения пиковой скорости выдоха в среднем составили у больных I группы на 16%, во II группе на 8,5% ($p < 0,005$), что указывает на снижение бронхиальной проходимости под действием различных агрессивных факторов аридной зоны.

Показатели спирографии у больных РИА, проживающих в условиях жаркого климата аридной и благоприятной зоне.

Показатели	Основная группа n=54	Контрольная группа n=40	p
ФЖЕЛ	52.8±3,7	68,9±2,9	<0,01
ОФВ1	59.2±3.1	70,0±2,8	<0,01
ПОС	56.4±2.4	70.3±2,7	<0,01
МОС 75	60,3±3.1	67,3±2,4	>0,01
МОС 50	63.1±2.4	65,9±3,2	>0,01
МОС 25	62.8±4.2	68,4±3,4	>0,01

Примечание: показатели спирографии сравнивали между основными и контрольными группами.

Параллельно к вышеуказанным показателям пикфлоуметрии наблюдалось значительного снижения показателей спирографии у больных проживающих в условиях жаркого климата аридной зоне. Сопоставление характера вентиляционных нарушений показало, что у



больных основной группы в 1,5 раза чаще (82,4%) встречался обструктивный тип нарушений, чем у больных контрольной группы (54,9%), $p < 0,01$.

Нарушения бронхиальной проходимости в периферических отделах бронхов, характеризуемые снижением скоростных показателей на уровне мелких и средних бронхов, были умеренными и выявлялись у большинства больных в обеих группах (таб.2). Генерализованные обструктивные нарушения отмечались в 1,9 раза чаще у больных основной группы (38,2%) по сравнению с контрольной (20,1%) $p < 0,01$.

Анализ показателей иммунного статуса выявил, что у всех больных проживающих в условиях жаркого климата аридной зоны были снижены содержание сывороточного IgA (2.4 ± 0.1 г/л), повышены уровни IgG (до 16.0 ± 0.5 г/л), выявлены положительные сдвиги иммунологических показателей: рост IgA составил на 0,2%, параллельно снижался IgG на 12% ($p < 0,05$). У больных контрольной группы значительных отклонений от нормы в содержании сывороточных иммуноглобулинов не наблюдалось ($p > 0,05$).

При анализе данных полученных из слизистых оболочках нёба, исходно выявленные лимфоциты располагались единично, отмечено снижение деятельности сегментоядерных нейтрофилов, повышение их количества, разрушение ядер, отсутствие фагоцитарной активности. Микробы внутри макрофагов сохранялись хорошо, цитоплазма лимфоцитов в 90% случаях была разрушена, фагоцитарная активность не проявлялась у 15-20% больных РИА, соответствовала третьей стадии воспалительного процесса по С.Т. Наджимитдинову только у больных I группы.

Анализ данных тромбоцитограммы показал что количество тромбоцитов в периферической крови всех больных составили в пределах нормы, которые составили 180000 и 320000 мм куб, изменения отмечались в их качественной характеристике. Полученные данные свидетельствуют о возникновении первичного внутрисосудистого тромбоцитарного тромба главным периодом которого является время появления первичного тромбоцитарного тромба. Количественные показатели тромбоцитов у больных РИА легким и средним персистирующим течением не отличались от показателей здоровых лиц. Следовательно, у 82% РИА с легким персистирующим течением и у 73% РИА со средним персистирующим течением морфофункциональные показатели тромбоцитов не отличались от таковых у здоровых лиц. При анализе качественной характеристики тромбоцитов в зависимости от степени тяжести выявлены соответствующие их отличия. Качественная характеристика тромбоцита изменяется при освобождении содержимого вещества тромбоцита. При РИА с легким и со средним персистирующим течением у 55%, 65% больных проживающих в условиях жаркого климата Аридной зоны выявлены юные, не освобожденные функционально активные тромбоциты, а у здоровых они встречались в 50% случаях. Закончившие деятельность пассивные, мелкие тромбоциты встречались у 57% и 35% больных соответственно РИА легким и средним персистирующим течением и у 50% здоровых лиц.

При анализе тромбоцитограммы выявлено, что функционально морфологические свойства тромбоцитов периферической крови дают прогностическую информацию о внутрисосудистом тромбоцитарном микротромбообразовании.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что течение рефлюкс индуцированной астмы у лиц, проживающих в условиях жаркого климата аридной зоны, характеризуется большей выраженностью клинических симптомов, нарушений функциональных показателей, иммунитета и свертывающей системы крови что необходимо учитывать при планировании лечебно-профилактических мероприятий.



Выводы:

1. У больных страдающих рефлюкс индуцированной астмой проживающих в условиях жаркого климата аридной зоны выявлен более тяжелое клиническое течение заболевания.
2. В условиях жаркого климата у больных страдающих рефлюкс индуцированной астмой наблюдаются значительное снижение показателей бронхиальной проходимости, иммунитета и нарушения свертывания крови с развитием выраженной дыхательной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. Практическая пульмонология 2017., №1., С.82-92.
2. Аннадурдыев О.А., Кокосов А.Н. Неспецифические заболевания легких в условиях аридной зоны.- Ашгабад.-1993.- С. 157-167.
3. Бронхиальная астма – проблемы и достижения. По материалам 15-го ежегодного конгресса европейского респираторного общества // «Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология». Издательский дом «Здоров'я України». — 2005. — № 1., Архивировано 12 июля 2021 года.
4. Зуннунов З.Р., Жуланова В.Г. «Афганец» - метеопатогенное природное явление юга аридной зоны Узбекистана // Республиканская научно-практическая конференция «Современные аспекты немедикаментозной терапии в биоклиматических условиях Узбекистана».- Термез.- 1996.- С.14-27.
5. Игнатъев И.А, Егурнов Н.И., Лапин А.Н. Влияние физических факторов на возникновение обострения и длительности ремиссии БА у детей. Вопросы охраны матерей. -1988. - №8.-С.20-23.
6. Нажмитдинов С.Т., Г.А. Садикова, Новый способ получения препаратов отпечатков. Методическая рекомендация, Ташкент, 2003, 6 с.
7. Ненашева Н.М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы: диагностика и лечение. Palmarium Academic Publishing, 2012, 319 p.
8. Рустамова М.Т. Распространенность и особенности клинического течения хронического бронхита в южном Приаралье //Автореф. дис... д.м.н.-Ташкент.- 1994,- 39 с.
9. Султанов Ф.Ф. Эколого-физиологические аспекты жизнедеятельности человека в аридном регионе // Тезисы докладов III съезда физиологов Туркменистана.- Ашгабад.- 1996.-С.13-15.
10. Убайдуллаев А.М. ХОБЛ. Мет. рекомендация - Т., 2005. – 28 с.
11. Хазратов У.Х., Нарзиев Ш.С., Эркинова Н.Э. Оценка эффективности ультразвуковой ингаляции при рефлюкс индуцированной астме// Терапевтический вестник Узбекистана - 2019.- №3 .- С. 51-55.
12. Braman S.S., Kaermerhen J.T. Intensive care of status asthmaticus: a 10-year experience. JAMA. 1990; 264:366-368.
13. Brouwer A.F., Brand P.L. Asthma education and monitoring: what has been shown to work. Paediatr. Respir. Rev. 2008; 9:193-9.
14. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2017 // www.ginasthma.com.
15. Doherty G., Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. Practitioner 2007; 251:20, 2-5.



16. Khazratov U.Kh., Tosheva Kh.B., Khalilova F.A. Studying the frequency of the symptoms of gastroesophageal reflux disease. Proceedings of multidisciplinary International Scientific-Practical Conference “Current Issues of Science. Education and Inducation and Industry in Modem Research” 10-12 th. December 2020., Journal INX – ISSN No: 2581-4230.
17. Krahn M.D., Berka C., Langlois P. et al. Direct and indirect costs of asthma in Canada, 1990. Can. Med. Assoc. J. 1996; 154:821-831.
18. Narziev Sh. S., Khazratov U.Kh., Tosheva Kh.B. Effectiveness of nebuliserotherapy in reflux-associated asthma. Asian Journal of Multidimensional Research 2021. April. Vol 10. P. 944-948.
19. Халилова, Ф. А. СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ КАСАЛЛИГИДА ДЕПРЕССИЯНИНГ ХАВФ ОМИЛИ СИФАТИДАГИ ЎРНИ. СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА COVID-19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАР ЮРАК ИЧИ ГЕМОДИНАМИК КЎРСАТКИЧЛАРИНИ БАҲОЛАШ, 174.
20. Khalilova, F. A., & Kodirov, M. D. (2021). Assessment of the balance of intra-cardiac hemodynamics and glomerular filtration in anemia with different hemodynamic types of chronic heart failure. ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal, 11(4), 1560-1573.
21. Khalilova, F. A. (2022). KIDNEY DYSFUNCTION IN VARIOUS FUNCTIONAL CLASSES OF CHRONIC HEART FAILURE. EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE, 2(9), 10-15.
22. Khalilova, F. A. (2023). ASSESSMENT OF INTRACARDIAC HEMODYNAMICS TYPES OF CHRONIC HEART FAILURE ACCOMPANIED BY ANEMIA. Miasto Przyszłości, 35, 342-348.
23. Халилова, Ф. А. (2023). ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ФИБРОЗНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ТА’ЛИМ VA RIVOJLANISH TAHLILI ONLAYN ILMIY JURNALI, 3(5), 530-535.
24. Халилова, Ф. А. (2023). КОМОРБИДНОЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК И СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. ТА’ЛИМ VA RIVOJLANISH TAHLILI ONLAYN ILMIY JURNALI, 3(5), 524-529.
25. Khalilova, F. A. (2022). Diagnostik Role of Marker of Cystatin C in Patient with Heart Failure. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 3(4), 195-198.
26. Khazratov U. Kh., Tosheva H. B., Khalilova F. A. Studying the frequency of the symptoms of gastroesophageal reflux disease. “Current Issues of Science. Education and Inducation and Industry in Modem Research” 10-12 th. December 2020., Journal INX – ISSN No: 2581-4230. Page No.: 48-52
27. Хазратов У.Х., Нарзиев Ш.С., Эркинова Н.Э. Оценка эффективности ультразвуковой ингаляции при рефлюкс индуцированной астме// Терапевтический вестник Узбекистана - 2019.- №3 .- С. 51-55.
28. Khazratov U.Kh., Tosheva Kh.B., Khalilova F.A. Studying the frequency of the symptoms of gastroesophageal reflux disease. Proceedings of multidisciplinary International Scientific-Practical Conference “Current Issues of Science.Education and Inducation and Industry in Modem Research” 10-12 th. December 2020., Journal INX – ISSN No: 2581-4230.
29. Narziev Sh. S., Khazratov U.Kh., Tosheva Kh.B. Effectiveness of nebuliserotherapy in reflux-associated asthma. Asian Journal of Multidimensional Research 2021. April. Vol 10. P. 944-948.
30. Kh, K. U. Tosheva Kh. B., Khalilova FA Studying the frequency of the symptoms of gastroesophageal reflux disease. In *Proceedings of multidisciplinary International Scientific-Practical Conference “Current Issues of Science. Education and Inducation and Industry in Modem Research* (pp. 10-12).



31. Bekmurodovna, T. K., & Gadaevich, G. A. (2021). Dynamics of Renal Fibrosis Markers on the Basis of Complex Treatment in Chronic Heart Failure with Anemia.
32. Tosheva, K. B., Erkinova, N. E., Khalilova, F. A., Gadaev, A. G., & Djuraeva, N. O. (2020). Comorbid states in patients with chronic heart failure. Regional level of the problem (Preliminary Study). *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 11(2), 59-65.
33. Khazratov, U. X., Narziev, S. S., & Tosheva, B. K. (2021). Effectiveness of nebuliserotherapy in reflux-associated asthma. *ASIAN JOURNAL OF MULTIDIMENSIONAL RESEARCH*, 10(4), 944-948.
34. Гадаев, А. Г., Турақулов, Р. И., Курбонов, А. К., Тошева, Х. Б., Эркинова, Н. А., Халилова, Ф. А., & Джураева, Н. Д. (2019). Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда даволаш тамойиллари.
35. Гадаев, А. Г., Халимова, Х. Х., Элмуратов, Ф. Х., Тошева, Х. Б., & Халилова, Ф. А. (2018). Роль некоторых маркеров в оценке течения Хронического кардиоренального синдрома.
36. Тошева, Х. Б., & Кенжаева, З. О. (2014). Пропаганда здорового образа жизни в селе как механизм сохранения здоровья сельского населения.
37. Bekmurodovna, T. K., Erkinovna, E. N., Gadaevich, G. A., Oripovna, D. N., & Abdusalolovna, K. F. (2020). Comorbid States in Patients with Chronic Heart Failure. Regional Level of the Problem (Preliminary Study). *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 11(2), 59-65.
38. Клычева, М. А., Тошева, Х. Б., Халилова, Ф. А., & Нуритов, А. И. (2015). Роль психологии семейного воспитания в формировании поведенческих реакций у подростков. *Наука молодых—Eruditio Juvenium*, (2), 75-79.
39. Хазратов, У. Х. (2022). Особенности Течения Бронхиальной Астмы В Условиях Жаркого Климата. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(4), 227-233.
40. Khotamova, R. S. (2022). Monitoring of Kidney Fibrosis Changes in Patients with Chronic Heart Failure. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(4), 199-204.
41. Bekmurodovna, T. K., & Chorievich, Z. A. (2021). Study of frequency indicators of comorbid states at different functional classes of heart failure. *ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal*, 11(3), 2556-2560.
42. Тошева, Х., & Кайимова, Д. И. (2017). Метаболик синдромнинг ривожланишида ирсиятнинг ахамияти. *Биология и интегративная медицина*, 1, 132.
43. Ашурова, Н. Г. (2022). Значение Немедикаментозной Коррекции Нарушений Углеводного Обмена. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 10-22.
44. Джураева, Н. О. (2022). Оценка Кардиореспираторных Показателей На Основе Комплексное Лечение Хронической Обструктивной Болезни Легких Заболевание С Легочной Гипертензией. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 23-30.
45. Khalilova, F., Tosheva, K., Gadaev, A., Erkinova, N., & Djuraeva, N. (2020). COMORBIDE CASES IN CARDIORENAL SYNDROME AND ITS IMPACT ON PATIENTS'QUALITY OF LIFE. *InterConf*.
46. Тошева, Х., Хазратов, У., & Нарзиев, Ш. (2020). РОЛИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК В РАЗВИТИИ КОМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. *Журнал вестник врача*, 1(3), 93-96.
47. Гафуровна А.Н. (2022). Симуляционное обучение как метод современных технологий в медицинской практике студентов медицинских вузов. *Среднеевропейский научный бюллетень*, 24, 276-280.



48. Ашурова Нодира Гафуровна, Эркинова Нигора Эркиновна РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПИТЕНТНОСТИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ // ORIENSS. 2021. №5.
49. Ашурова Н.Г. (2016). О натуре лекарственных средств в древневосточной медицине. Биология и интегративная медицина, (2), 189-199.
50. Ашурова Нодира Гафуровна (2020). Прополис и современные медикаменты. Биология и интегративная медицина, (2 (42)), 140-156.
51. Ашурова Нодира Гафуровна, & Эркинова Нигора Эркиновна (2021). Роль Симуляционного Обучения В Формировании Профессиональной Компитентности Студентов Медицинских Высших Учебных Заведений. Oriental Renaissance: Innovative, Educational, Natural And Social Sciences, 1 (5), 234-242.
52. Ашурова Нодира Гафуровна и Хазифа Хикматовна Тухтаева. (2021). Роль Симуляционного Обучения В Формировании Профессиональной Компетенции Студентов Медицинского Вуза. Academicia Globe: Inderscience Research , 2 (6), 303–307.
53. Khotamova R. S. Frequency of Comorbid Conditions in Chronic Heart Failure //Middle European Scientific Bulletin. – 2022. – Т. 24. – С. 260-264.
54. Khotamova R.S. The Role of Folk Medicine in the Treatment of Patients with Cardiovascular Diseases // Central Asian Journal of Medical and Natural Science (ISSN:2660-4159) Oct. 14, 2021. Page: 280-283.
55. Orifovna, D. N. (2021). Comparative Characteristic of the use of Glucose-Containing Drugs in A Complex and Separate with Diabetes Mellitus Associated with Chronic Renal Pathology. CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES, 393-396.
56. K.F. Abdusalolovna. Assessment of Intracardiac Hemodynamics and Electrolyte Balance in Various Hemodynamic Types of Chronic Heart Failure Accompanied By Anemia // European Multidisciplinary Journal of Modern Science 7,63-71, 2022
57. Gadaev A.G., Xalilova F.A., Elmuradov F.X., Tosheva X.B. Structural and functional changes in the kidneys and heart in patients with XSN. Therapy Bulletin of Uzbekistan. 2018. -1 - S. 100-104.
58. K.F. Abdusalolovna. Assessment of Intracardiac Hemodynamics and Electrolyte Balance in Various Hemodynamic Types of Chronic Heart Failure Accompanied By Anemia // European Multidisciplinary Journal of Modern Science 7,63-71, 2022
59. Khalilova F. A. et al. COMORBIDE CASES IN CARDIORENAL SYNDROME AND ITS IMPACT ON PATIENTS'QUALITY OF LIFE //EDITOR COORDINATOR. – 2020. – С. 741.
60. Aslonova I. J. et al. The prevalence of chronic pyelonephritis in women with disturbed tolerance for glucose //Asian Journal of Multidimensional Research (AJMR). – 2019. – Т. 8. – №. 11. – С. 81-85.
61. Aslonova I. Z., Erkinova N. E., Tosheva K. B. The prevalence of chronic pyelonephritis in women with disturbed tolerance for glucose //International Journal of Pharmaceutical Research. – 2019. – Т. 11. – №. 4. – С. 866-868.
62. Erkinova, N. (2021). OBSERVATION OF ALBUMINURIA IN CHRONIC HEART FAILURE AND SOME OF ITS CLINICAL FEATURES. Galaxy International Interdisciplinary Research Journal, 9(05), 442-446.
63. Nigora, E., & Nargiza, X. (2021). OBSERVATIONS, CLINICAL FEATURES OF ALBUMINURIA WITH RENAL CHANGES IN CHRONIC HEART FAILURE. Academicia Globe: Inderscience Research, 2(05), 335-339.



64. Erkinovna, E. N., & Ulugbekovna, O. A. (2021, August). THE COURSE OF COMORBID CONDITIONS IN DIFFERENT FUNCTIONAL CLASSES OF CHRONIC HEART FAILURE. In INTERNATIONAL CONFERENCE ON MULTIDISCIPLINARY RESEARCH AND INNOVATIVE TECHNOLOGIES (Vol. 1, pp. 131-134).
65. COMPARATIVE ANALYSIS OF CERTAIN LABORATORY AND FUNCTIONAL INDICATORS IN PATIENTS WITH DIABETES AND WITHOUT CHRONIC HEART FAILURE. NO Djuraeva, AG Gadaev International Conference of Education, Research and Innovation 1 (2), 17-20
66. Orifovna, D. N., Gadaevich, G. A., & Ismatullaevich, T. R. (2023). THE ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β 1 IN THE DEVELOPMENT OF PROCESSES OF FIBROSIS IN THE HEART AND KIDNEY IN PATIENTS WITH DIABETES WITH CHRONIC HEART FAILURE. Art of Medicine. International Medical Scientific Journal, 3(1).
67. Khotamova R.S. The Role of Folk Medicine in the Treatment of Patients with Cardiovascular Diseases // Central Asian Journal of Medical and Natural Science (ISSN:2660-4159) Oct. 14, 2021. Page: 280-283.
68. Сулаймоновна К.Р. ОЦЕНКА ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК И ВЛИЯНИЕ ГЛИФЛОЗИНА НА ХРОНИЧЕСКУЮ СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, РАЗВИВАЮЩУЮСЯ НА ПОЧВЕ РЕВМАТИЧЕСКУЮ ПОБОЛЕЗНЬ СЕРДЦА //ТА'ЛИМ ВА РИВОЙЛАНИШ ТАХЛИЛИ ОНЛАЙН ИЛМИЙ ЖУРНАЛИ. – 2023. – Т. 3. – №. 5. – С. 536-542.
69. Хотамова Р. С. ОЦЕНКА ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ВЛИЯНИЕ ГЛИФЛОЗИНОВ НА ХРОНИЧЕСКУЮ СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, РАЗВИВШУЮСЯ НА ПОЧВЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ПОРОКОВ СЕРДЦА //Miasto Przyszłości. – 2023. – Т. 35. – С. 357-363.
70. Хотамова Р. ОЦЕНКА ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ВЛИЯНИЕ ГЛИФЛОЗИНОВ НА ХРОНИЧЕСКУЮ СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, РАЗВИВШУЮСЯ НА ПОЧВЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ПОРОКОВ СЕРДЦА //Евразийский журнал академических исследований. – 2022. – Т. 2. – №. 13. – С. 1536-1543

