

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SOG'LIQNI SOG'LIK
VAZIRLIGI**

**ABU ALI IBN SINO NOMIDAGI BUXORO DAVLAT TIBBIYOT
INSTITUTI**

**TA'SIRLANGAN ICHAK SINDROMINING
IMMUNOLOGIK ASPEKTLARI**

(monografiya)



Buxoro – 2025 yil

Mualliflar:

Rasulova Saodat Halimovna 2-son pediatriya kafedrası assistenti Buxoro davlat tibbiyot instituti

Taqrizchilar:

1. **Muxamedova Sh.T.** -Buxoro davlat tibbiyot instituti 2-son pediatriya kafedrası mudiri, DSc.
2. **Ergashev V.A.** – Abu Ali ibn Sino nomidagi Navoiy jamoat salomatligi texnikumi direktori, DSc, dotsent.

MUNDARIJA

Qisqartma soʻzlar.....	4
Kirish.....	6
I-BOB. TA'SIRLANGAN ICHAK SINDROMI HAQIDA ZAMONAVIY QARASHLAR	
1.1 Ta'sirlangan ichak sindromini oʻrganishning ayrim jihatlari: tarqalishi, etiopatogenezi va klinik kechishi	10
1.2 Rim IV mezonlari boʻyicha ta'sirlangan ichak sindromi tahlili.....	18
1.3 Ichak bilan bogʻliq immun tizim.....	23
1.4 Ta'sirlangan ichak sindromini aniqlash, farqlash va davolashdagi zamonaviy muammolar	25
II-BOB. TA'SIRLANGAN ICHAK SINDROMINING KLINIK VA IMMUNOLOGIK XUSUSIYATLARI	
2.1. Tekshiruvdan oʻtkazilgan bemorlarning klinik tavsifi	30
2.2. Immunologik tadqiqot usullari	31
2.3. Raqamli ma'lumotlarni statistik qayta ishlash	38
III-BOB. TA'SIRLANGAN ICHAK SINDROMINING KLINIK XUSUSIYATLARI	
3.1. Ta'sirlangan ichak sindromining turli klinik shakllarida hujayraviy immunitet holati	41
3.2. Ta'sirlangan ichak sindromining turli klinik shakllarida gumoral immunitet holati	45
XULOSA.....	57
AMALIY TAVSIYALAR.....	59
ADABIYOTLAR ROʻYXATI	60

QISQARTMALAR RO'YXATI

CD 16 - limfotsitlar - tabiiy qotillar
CD 19 - B limfotsit
CD 25 - T-, B-, NK-hujayralar, timositlar, makrofaglar faollashtirilgan
CD 3 - T-limfotsit
CD 4 - T-limfotsit (yordamchi)
CD 8 - T-limfotsit (sitotoksik)
CD 95 - hujayra apoptoz retseptorlari
Ig - immunoglobulin
NK - tabiiy qotillar
AD - atopik dermatit
O'zRFA – O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi
BVKTTM – Buxoro viloyat ko'p tarmoqli tibbiyot markazi
TIS – Ta'sirlangan ichak sindromi
JSST - Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti
OIT - oshqozon-ichak trakti
BTE - buferli tuz eritmasi
IL - interleykin
IF - interferon
Elishay - ferment immunoassay
MKB-10 - Kasalliklarning xalqaro tasnifi 10-tasvir
NYaK - nonspesifik yarali kolit
O'II - o'tkir ichak infeksiyalari
OA - oziq-ovqat allergiyasi
JG - jinsiy gormonlar
PITIS - postinfeksion ta'sirlangan ichak sindromi
YIShQ - yo'g'on ichak shilliq qavati
TISd - diareya bilan ta'sirlangan ichak sindromi
TISq - qabziyat bilan ta'sirlangan ichak sindromi
TISa - ta'sirlangan ichak sindromi aralash shakl

TISnI - ta'sirlangan ichak sindromi, nonspesifik shakli

FD - funktsional dispepsiya

FK - funktsional kasalliklar

TNF - o'simta nekrozi omili

SG - surunkali gastrit

SGD - surunkali gastroduodenit

SX - surunkali xolestsistit

MAT - markaziy asab tizimi

OYa - oshqozon yarasi

KIRISH

Rivojlangan mamlakatlarda ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) katta yoshdagi aholi orasida 5–10% holatlarda, ba'zi manbalarga ko'ra esa hatto 20% holatlarda qayd etilgan. TIS bilan kasallangan bemorlarning taxminan 30% oilaviy shifokorlarga murojaat qiladi, gastroenterologlarga esa faqat 1–2% etib boradi. Shu bilan birga, bemorlarning katta qismi (70–80% gacha) mutaxassislar yordamini umuman foydalanmay, o'zini o'zi davolashni afzal ko'radi (Vasilev Yu.V., 2018).

Ta'sirlangan ichak sindromi (TIS)ning haqiqiy tarqalish darajasini jahon miqyosida aniqlash juda qiyin, chunki bemorlarning aksariyati (65—85%) hech qachon yoki juda kam hollarda shifokorga murojaat qiladilar, simptomlarini mustaqil ravishda engib o'tadilar. Bunday shaxslar “nopasientlar” (non-patientes) deb ataladi. Faqatgina 15—35% TIS bilan kasallanganlar muntazam ravishda tibbiy muassasalarga murojaat qilib, turli xil shikoyatlarni bildirishadi — ular “pasientlar” (patients) deb nomlanadi. Bu guruhdagi TIS bemorlarini davolash, odatda, deyarli samarasiz bo'lib, natijada ular turli mutaxassislikdagi shifokorlarga, gomeopatlarga va hatto xalq tabiblariga murojaat qiladilar. Bunday bemorlarning ambulator kartalari esa qalin foliantlar ko'rinishida bo'ladi (Simmerman Ya.S., 2014).

Ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) uchun eng ko'p hujjatlashtirilgan xavf omillaridan biri ayol jinsi hisoblanadi. Ko'plab populyasion tadqiqotlar natijasida ayollarda TIS rivojlanish ehtimoli 1,67 (95% ishonch intervali) koeffisienti bilan bog'langan. Bu holatga turli izohlar keltirilgan bo'lib, ular jinsga bog'liq tibbiy xizmat ko'rsatishdagi farqlar, maslahat olishga oid xulq-atvor hamda biologik funksiyalar (masalan, ichak funksiyalarining gormonal tartibga solinishi) bilan izohlanadi (Saito Y.A., 2010).

Ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) bilan kasallangan bemorlarning asosiy yosh guruhi 20 dan 45 yoshgacha bo'lib, ayollar soni erkaklarga nisbatan ancha ustunlikka ega (nisbati 4—2:1). Bemorlarning katta qismi Evropa va Shimoliy Amerikaning sanoatlashgan mamlakatlarida, asosan yirik shaharlarda yashaydi,

qishloq hududlarida esa kam uchraydi. Tadqiqotlarga ko'ra, TIS bilan kasallanish holatlari har yili taxminan 1% ga oshib boradi (Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., 2006).

Ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) bemorning hayot sifati (HS) va mehnat qobiliyatiga ham salbiy ta'sir ko'rsatadi. TIS bilan kasallangan bemorlarning 13% dan 88% gacha bo'lgan qismi tashqi yordamga muhtoj hisoblanadi. AQShda har yili TISga chalingan bemorlar uchun 3,1 million ambulator tashrif va 5,9 million dori tayinlovi qayd etiladi. Davlat tomonidan bu maqsadlarga sarflanadigan xarajatlar yiliga taxminan 20 milliard AQSh dollarini tashkil etadi. Mavjud bo'lgan davolash usullari etarlicha samarali emasligi sababli, TISni davolashda yangi va samaraliroq usullarni izlash zarurati yuzaga kelmoqda (Everhart JE, Ruhl CE., 2009).

2016 yil may oyida San-Diegoda bo'lib o'tgan navbatdagi Amerika gastroenterologiya haftaligi doirasida birinchi marta me'da-ichak tizimining funksional buzilishlariga oid Rim mezonlarining IV tahriri e'lon qilindi. Ushbu tahrirda eng ko'p uchraydigan funksional kasalliklardan biri — ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) ham qamrab olingan (Lacy B.E., Mearin F., Lin Chang, 2016).

Yangi Rim mezonlariga muvofiq, ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) funksional ichak buzilishi sifatida ta'riflanadi. U kamida haftasiga bir marta kuzatiladigan qayta-qayta paydo bo'luvchi qorin og'riqlari bilan namoyon bo'ladi va quyidagi belgilardan kamida ikkitasi (yoki undan ko'p) bilan xarakterlanadi: defekasiya (ich chiqarish) bilan bog'liq bo'lishi; axlat chiqish chastotasining o'zgarishi bilan bog'liq bo'lishi; axlat shakli (tashqi ko'rinishi) o'zgarishi bilan bog'liq bo'lishi. Ushbu belgilar so'nggi 3 oy davomida kuzatilishi va umumiy davomiyligi kamida 6 oyni tashkil etishi lozim (A.A. Sheptulin, M.A. Vize-Xripunova, 2016).

Epidemiologik ma'lumotlarga ko'ra, G'arb mamlakatlarida ayollarda ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) erkaklarga nisbatan ikki barobar ko'proq uchraydi. Bu holat jinsiy gormonlar (JG)ning TIS patofiziologiyasida ishtirok etish ehtimolini ko'rsatadi. Ushbu masalaga qiziqish ortib borayotganiga

qaramasdan, jinsiy gormonlarning TIS rivojlanishiga ta'sir mexanizmiga oid ma'lumotlar hali ham kam. Bundan tashqari, ushbu fenomenni tushunishimiz erkak va ayol pasientlar o'rtasidagi ko'p omilli farqlar bilan cheklangan. Bu farqlar gormonal tizim, stressga sezuvchanlik, emosionallik, nosiseptiv tizim, yallig'lanish reaksiyasi va sosiologik xususiyatlardagi farqlar bilan tasdiqlanadi. Jinsiy gormonlar ichak funksiyasi va uning tarkibining tranzit tezligini o'zgartirish qobiliyatiga ega (Palomba S., Di Cello A., Riccio E., Manguso F., La Sala G.B., 2011).

Epidemiologik tadqiqotlar natijalariga ko'ra, G'arb mamlakatlarida ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) ayollarda erkaklarga nisbatan ikki barobar ko'proq uchraydi. Ushbu holat jinsiy gormonlarning (JG) TIS patofiziologiyasidagi ehtimoliy rolini ko'rsatadi. Mavzuga bo'lgan qiziqish ortib borayotganiga qaramasdan, JGning TIS rivojlanishiga ta'sir etuvchi mexanizmlar haqidagi ma'lumotlar hali ham etarli emas. Shuningdek, ushbu fenomenni to'liq anglashimiz erkak va ayol pasientlar o'rtasidagi ko'p omilli farqlar bilan cheklangan. Bunday farqlar gormonal tizim, stressga nisbatan sezuvchanlik, emosional holat, nosiseptiv tizim, yallig'lanishga javob reaksiyasi hamda sosiologik xususiyatlar bilan bog'liq. Jinsiy gormonlar ichak funksiyasi va uning tarkibining tranzit tezligiga ta'sir ko'rsatish qobiliyatiga ega (Palomba S., Di Cello A., Riccio E., Manguso F., La Sala G.B., 2011).

Ma'lumki, ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) me'da-ichak tizimining funksional buzilishlari guruhiga kiradi va biopsixososial tabiatga ega bo'lgan kasallik hisoblanadi. Uning simptomlari (masalan, yallig'lanuvchi yoki o'smaga oid ichak kasalliklaridan farqli o'laroq) mavjud morfologik o'zgarishlar bilan izohlab bo'lmaydi (Drossman D.A., 2006).

Ayrim mualliflar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda, asosan infeksiyadan keyingi shaklidagi ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) bilan kasallangan bemorlarda yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar — o'sma nekrozi alfa-faktori (FNO- α), interleykin-1 β (IL-1 β), interleykin-1 (IL-1) va interleykin-6 (IL-6) — ishlab chiqarilishi oshgani aniqlangan. Bunday pasientlarning yo'g'on ichak shilliq

pardasidan olingan biopstatlar tahlilida ushbu sitokinlarning yuqori darajada ishlab chiqarilishi tasdiqlangan. Shuningdek, TIS bilan kasallanganlar orasida yalligʻlanishga qarshi sitokinlar — interleykin-10 (IL-10) va interleykin-12 (IL-12) — sekresiyasi sogʻlom shaxslarga nisbatan kamaygani aniqlangan (Maev I.V., Cheremushkin S., 2006).

Zamonaviy adabiyot tahlili shundan dalolat beradiki, meʼda-ichak tizimining (MIT) shilliq pardasi odatda “nazoratlanadigan” yalligʻlanish holatida boʻladi. Bu holat yalligʻlanishni kuchaytiruvchi va kamaytiruvchi sitokinlar oʻrtasidagi murakkab muvozanat orqali tartibga solinadi. Yalligʻlanish jarayoni va immun javobsiz holatda koʻpchilik hujayralararo yalligʻlanish mediatorlari hujayralar tomonidan sintez qilinmaydi. Shu sababli, uzoq vaqt davomida immun tizimining meʼda-ichak tizimining funksional kasalliklari (FK MIT) patogenezidagi roli inobatga olinmagan va bu yoʻnalishda tadqiqotlar olib borilmagan (Vilaichone R.T., Mahachai V., Tumwasorn S., 2005).

Yuqorida keltirilgan maʼlumotlardan kelib chiqib, taʼsirlangan ichak sindromi (TIS)da immun statusi xususiyatlarini oʻrganish dolzarb masala hisoblanadi. Ushbu yoʻnalishda olinadigan natijalar TIS patogenezini tushunishda muhim bogʻlovchi zanjir boʻlib xizmat qilishi, shuningdek, kasallikni aniqlash va differensial diagnostikasini optimallashtirishga sezilarli hissa qoʻshishi mumkin.

I-BOB. TA'SIRLANGAN ICHAK SINDROMI TO'G'RISIDA ZAMONAVIY TASAVVURLAR

1.1 Ichakning ozorli sindromining tarqalishi, etiopatogenezi va klinik kechishiga oid ayrim tadqiqot jihatlari

Ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) me'da-ichak tizimining eng ko'p uchraydigan kasalliklaridan biri hisoblanadi. G'arb mamlakatlarida uning tarqalish ko'rsatkichlari turli manbalarga ko'ra 10—20% oralig'ida baholanadi [31, 52].

TIS bilan kasallangan bemorlarning yoshi asosan 20 dan 45 yoshgacha bo'lib, ayollar soni erkaklarga nisbatan ancha ustunlikka ega (nisbati 4—2:1). Bemorlarning katta qismi Evropa va Shimoliy Amerikaning sanoatlashgan mamlakatlarida, asosan yirik shaharlarda yashaydi, qishloq hududlarida esa kam uchraydi. Tadqiqotlarga ko'ra, TIS bilan kasallanish holatlari har yili taxminan 1% ga oshib boradi [52].

2016 yilda qabul qilingan Rim mezonlarining IV tahririga muvofiq, ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) funksional ichak buzilishi sifatida ta'riflanadi. U kamida haftasiga bir marta kuzatiladigan qayta-qayta paydo bo'luvchi qorin og'riqlari bilan namoyon bo'ladi va quyidagi belgilardan kamida ikkitasi (yoki undan ko'p) bilan xarakterlanadi:

1. Defekasiya (ich chiqarish) bilan bog'liq bo'lishi.
2. Ich chiqarish chastotasining o'zgarishi bilan bog'liq bo'lishi.
3. Axlat shakli (tashqi ko'rinishi) o'zgarishi bilan bog'liq bo'lishi.

Ushbu klinik belgilar so'nggi 3 oy davomida kuzatilishi va umumiy davomiyligi kamida 6 oyni tashkil etishi lozim [29].

Epidemiologik ma'lumotlarga ko'ra, G'arb mamlakatlarida ayollarda ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) erkaklarga nisbatan ikki barobar ko'proq uchraydi. Bu holat jinsiy gormonlarning (JG) TIS patofiziologiyasidagi ehtimoliy ishtirokini ko'rsatadi. Mazkur masalaga bo'lgan qiziqish ortib borayotganiga qaramasdan, JGning TIS rivojlanishiga ta'sir mexanizmiga oid ma'lumotlar hali ham cheklangan [61].

Shu bilan birga, ushbu fenomenni to'liq anglashimiz erkak va ayol pasientlar o'rtasidagi ko'p omilli farqlar bilan cheklangan. Bunday farqlar gormonal tizim, stressga sezuvchanlik, emosionallik darajasi, nosiseptiv tizim, yallig'lanishga javob reaksiyasi hamda sosiologik xususiyatlardagi farqlar bilan tasdiqlanadi. Jinsiy gormonlar ichak funksiyasi va uning tarkibining tranzit tezligiga ta'sir ko'rsatish qobiliyatiga ega [61].

Jinsiy gormonlarning (JG) yuqorida qayd etilgan xususiyatlari ta'sirlangan ichak sindromi (TIS)ning jinsga bog'liq tarqalish farqlarini tushuntirishda juda qiziqarli hisoblanadi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, estrogen va progesteron so'ndirma mushaklarining qisqarishini susaytiradi, shuningdek, progesteron yo'g'on ichakda peristaltikani tartibga solishda ishtirok etuvchi 5-NT (serotonin) tizimini modulyasiya qiladi (Guarino M., Cheng L., 2011). Bu holat ayollarda TISning yuqori uchrashuv darajasini izohlashga yordam beradi, shuningdek, gormonlarning nosiseptiv yo'llarga va visseral sezuvchanlikka ta'siri orqali ham tushuntirilishi mumkin. Ma'lumki, TIS me'da-ichak tizimining funksional buzilishlari guruhiga kiradi va biopsixososial tabiatga ega bo'lib, uning simptomlari (masalan, yallig'lanuvchi yoki o'smaga oid ichak kasalliklaridan farqli ravishda) mavjud morfologik o'zgarishlar bilan izohlab bo'lmaydi [37].

TISning aniq sabablari hali noma'lum, biroq so'nggi yillardagi tadqiqotlar ushbu sindromning yallig'lanish patologiyasi va oldindan kechirilgan infeksiyon ichak kasalliklari bilan bog'liqligini ko'rsatmoqda. Masalan, yallig'lanuvchi ichak kasalliklari, ayniqsa nospesifik yarali kolit remissiya bosqichida bo'lgan bemorlarda TISga o'xshash simptomlar aniqlangan.

Bunday holat o'tkir bakterial yoki virusli gastroenteritdan keyin davom etayotgan subklinik minimal yallig'lanish tufayli yuzaga kelishi mumkin [46]. U postinfeksion holatda safro kislotalarining o'zlashtirilishi buzilishi yoki ichak mikrobiotasining tarkibiy o'zgarishlari bilan bog'liq bo'lishi mumkin [40], ayniqsa doimiy stress sharoitida. Ma'lumotlarga ko'ra, TIS (ichakning ozorli sindromi) rivojlanishi stress bilan bog'liq buzilishlar natijasida, «miya–ichak» o'qi bo'yicha aloqalarning buzilishi orqali yuzaga keladi. Bu jarayon immun

tizimidagi tartibga solish mexanizmlarini ham o'z ichiga oladi, jumladan, Toll-o'xshash reseptorlar (TLRs) — begona molekulalarni tanishga mas'ul hujayralar. TIS bilan og'rikan bemorlarda ushbu reseptorlarning bir nechitasi faollashgani aniqlangan [55].

Ma'lumki, stress TIS bilan og'rikan bemorlarda ichak simptomlarini kuchaytiradi. TIS rivojlanishida genetik omillar ham ma'lum darajada rol o'ynashi mumkin [58]. Yaqinda shunday taxmin ilgari surildiki, bu patologiya rivojlanishida ichak mikroflorasi antigenlariga nisbatan immun javobning noto'g'ri shakllanishi muhim rol o'ynaydi. Buning asosida yallig'lanishga qarshi va yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar o'rtasidagi muvozanatsizlik yotadi [41,67].

Zamonaviy tasavvurlarga ko'ra, TIS (ichakning ozorli sindromi) immun va asab tizimlari integrasiyasining buzilishi namunasi hisoblanadi. Bu bir qator tadqiqotlar bilan tasdiqlangan bo'lib, ularda yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlarning darajasi oshgani aniqlangan. Bu sitokinlar neyromodulyasiya xususiyatiga ega.

Yallig'lanish jarayoni va immun javobsiz aksariyat hujayralararo yallig'lanish vositachilari, jumladan sitokinlar, hujayralar tomonidan sintez qilinmaydi. Shu sababli, ichakning funksional kasalliklari, xususan TIS patogenezi immun tizimining o'rnini uzoq vaqt davomida olimlar tomonidan inobatga olinmagan va bu yo'nalishda tadqiqotlar olib borilmagan. Biroq, ayrim tadqiqotlarda postinfeksion TIS variantida sitokinlar muvozanatidagi o'zgarishlar ko'rsatilgan va sitokin genlaridagi allel polimorfizmi bilan bog'liq bo'lgan genetik moyillik istisno qilinmaydi [21,41,67].

So'nggi yillarda ushbu kasallikning etiologiyasi va patogenezi o'rganishda katta yutuqlarga erishildi. Xususan, TIS rivojlanishida quyidagi omillar ishtirok etayotgani aniqlangan: ayrim genlarning (masalan, TNISF15) polimorfizmi, oldindan kechirilgan ichak infeksiyalari, ichak mikroflorasining tarkibiy buzilishi, yallig'lanishga qarshi va yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar o'rtasidagi muvozanatning o'zgarishi, shuningdek, ichak shilliq pardasidagi zich aloqalar

(okklyudin va klaudin) oqsillarining ekspressiyasining kamayishi va boshqalar [36,66,70]. Hozircha TIS patogenezida sitokinlar muvozanatsizligining ishtirokini tasdiqlovchi ma'lumotlar oz, ammo mavjud. Bu muvozanatsizlik yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar (o'smani nekroz qiluvchi α -faktori, γ -interferon, interleykinlar 1 β , 6 va 8) miqdorining oshishi va yallig'lanishga qarshi sitokinlar, ayniqsa interleykin-10 miqdorining kamayishi bilan xarakterlanadi. Bunday holat, ayniqsa, o'tkir ichak infeksiyasini boshdan kechirgan TIS bemorlarida ko'p uchraydi [19].

Ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) patogenezining etakchi bog'lanishlari orasida o'tkir ichak infeksiyalari (O'II) alohida o'rin tutadi. Shu munosabat bilan, O'II ni boshdan kechirgandan keyin kasallik simptomlari rivojlanadigan TIS varianti nazariy va amaliy jihatdan katta qiziqish uyg'otadi. Bu TIS shakli Rim konsensusining III (2006) tahririda qayd etilmagan bo'lsa-da, uning ahamiyati inkor etilmaydi [2, 20].

Ayrim mualliflarning tadqiqotlarida, ayniqsa postinfeksion shakldagi TIS (ichakning ozorli sindromi) bilan og'rigan bemorlarda yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar — o'sma nekrozi alfa-faktori (FNO- α), interleykin-1 β va interleykin-6 (IL-6) — ishlab chiqarilishi oshgani aniqlangan. Bunday bemorlarning yo'g'on ichak shilliq pardasidan olingan biopsiya namunasini o'rganish jarayonida ham ushbu sitokidlarning yuqori darajada ishlab chiqarilayotgani qayd etilgan. Shuningdek, TIS bilan og'rigan bemorlarda sog'lom insonlarga nisbatan yallig'lanishga qarshi ayrim sitokinlar — interleykin-10 (IL-10) va interleykin-12 (IL-12) — sekresiyasining kamaygani aniqlangan.[15].

TISga o'xshash simptomlarga ega bo'lgan bemorlarda immun himoyasining pasayishi ichak infeksiyasi qo'zg'atuvchilarining hujayra ichida uzoq muddat parazitlik qilishiga yordam beradi. Taxminlarga ko'ra, patogen mikroflora immunitet bilan o'zaro ta'sirlashganda uning virulentlik (kasallik qo'zg'atish) xususiyatlari kamayadi va qo'zg'atuvchi rekonvalessentlarda (kasallikdan keyingi tiklanish bosqichidagi shaxslarda) uzoq muddat saqlanish qobiliyatini orttiradi.

Ichak infeksiyasi markerlarining ajralishi ichak epiteliyi yangilanishi jarayonida sodir bo'ladi. Bu paytda antigenlar ichak bo'shlig'iga mikrobu hujayrasi lipopolisaxaridlarining erkin shaklidagi yoki sekretor immunoglobulin A bilan birikkan holdagi qoldiqlari ko'rinishida ajraladi. [65].

Keyinchalik, O'II (o'tkir ichak infeksiyalari) antigenlari enterin (ichak) nerv tizimining shikastlanishiga va TIS (ichakning ozorli sindromi) klinikasining rivojlanishiga olib keladi. Immun tizim zaiflashgan holatda, ya'ni PI-TIS (postinfeksion TIS) bilan og'rigan bemorlarda leykopeniya, limfopeniya va immunoglobulin G darajasining nisbiy kamayishi kuzatilganda, ichakda shartli patogen mikrofloraning o'sishi uchun sharoit yaratilishi mumkin.[14].

Shunday gipoteza ilgari surilganki, epiteliyning to'siq funksiyasining yo'qolishi va mahalliy immunitetning faollashishi enterin (ichak) nerv tizimidagi normal signallashuvni o'zgartirishga olib kelishi mumkin. Bu holat klinik jihatdan TIS (ichakning ozorli sindromi)ga xos simptomlar bilan namoyon bo'ladi. [57,64].

Ichak epiteliyining to'siq funksiyasi va moddalar so'rilishi jarayonlarini o'rganish shundan dalolat beradiki, oziq-ovqat mahsulotlarining bir qismi, asosan oqsil tabiatli bo'lganlari, parchalanmagan holda so'riladi va allergen xususiyatini orttiradi. Agar oshqozon-ichak tizimi shilliq pardasida nuqsonlar va oziq moddalarni tashish jarayonlarida buzilishlar mavjud bo'lsa, bu allergenning ichakda uzoqroq ta'sir qilishi, kuchaytirilgan so'rilishi va keng ko'lamli allergik yallig'lanish rivojlanishi uchun sharoit yaratadi. [64].

Sitokinlarning TIS (ichakning ozorli sindromi) patofiziologik jarayonlaridagi ishtiroki laboratoriya tadqiqotlari ma'lumotlari bilan tasdiqlangan: immanni tartibga soluvchi sitokinlar ekspressiyasi kamaygan, yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar ekspressiyasi esa oshgan. Ilmiy adabiyotlarga ko'ra, ichak mikrobiotasi ichak shilliq pardasi, xususan uning epiteliy qatlami uchun trofik (oziqlantiruvchi) ta'minlashni amalga oshiradi, shuningdek, ichak motorikasini (harakatlanishini) tartibga soladi. Disbakterioz (ichak mikroflorasining muvozanatsizligi) immun tizimdagi buzilishlarning rivojlanish

omillaridan biri hisoblanadi, jumladan TISda ham. Xususan, postinfeksion TIS turida yalligʻlanishga qarshi ayrim sitokinlar — interleykin-10 (IL-10) va interleykin-12 (IL-12) — darajasi sogʻlom insonlarga nisbatan past boʻlgani aniqlangan.[60].

Koʻpchilik tadqiqotlarda TIS (ichakning ozorli sindromi) bilan ogʻrigan bemorlarda ichak devorida yalligʻlanishni kuchaytiruvchi sitokinlar ekspressiyasining oshishi va yalligʻlanishga qarshi sitokinlar ekspressiyasining kamayishi aniqlangan. Bu holat ichak devorida yalligʻlanish oʻzgarishlarining uzoq muddat saqlanishiga sabab boʻlishi mumkin. Shu bilan birga, TIS bemorlarida periferik qondagi sitokinlar profili turlicha baholanadi. Masalan, qon zardobida interleykin- 1β (IL- 1β), interleykin-8 (IL-8), interferon- γ (INF- γ) darajasining oshgani haqida ma'lumotlar mavjud. Shuningdek, oʻsma nekrozi α -faktori (TNF- α) va interleykin-6 (IL-6) ekspressiyasi ham ba'zi hollarda oshgan, ba'zi hollarda esa normal darajada boʻlgani qayd etilgan. Bundan tashqari, TIS bilan ogʻrigan bemorlarning qon zardobida yalligʻlanishga qarshi sitokin — interleykin-10 (IL-10) — darajasi ham ba'zi hollarda oshgan, ba'zi hollarda esa normal darajada boʻlgani aniqlangan.[48, 70].

Shuningdek, TIS (ichakning ozorli sindromi)da ichak devorida yalligʻlanishning saqlanishiga yoʻgʻon ichak shilliq pardasida tuch hujayralar sonining koʻpayishi yordam berishi mumkin. Bu hujayralar oʻz yuzasida IgE uchun reseptorlarga ega boʻlib, degranulyasiya jarayonida geparin, leykotrienlar, proteazalar kabi biologik faol moddalarni katta miqdorda ajratadi. Bu moddalar naiv T-hujayralarning faollashishiga va ularning funksional effektor hujayralarga — CD8⁺ sitotoksik T-hujayralar, CD4⁺ T-xelperlar (Th1), CD4⁺ Th2 va Th3 regulyator hujayralarga — differensiyalanishiga olib keladi. [60].

Randomizasiya qilingan nazoratli tadqiqotlarda katta yoshdagi TIS (ichakning ozorli sindromi) bemorlarida oziq-ovqatga nisbatan nooʻxshashlik (PN) asosan IgG orqali amalga oshadigan immunopatologik reaksiyalar turida rivojlanishi isbotlangan. Eksperimental tadqiqotlar shuni koʻrsatadiki, kostimulyasiya qiluvchi omillar mavjud boʻlgan holda T-hujayralarga bogʻliq

oqsil antigenlar yallig'lanishni kuchaytiruvchi T- va V-hujayraviiy javobni induksiya qiladi. Bundan farqli ravishda, antigen kostimulyasiyasiz ta'sir etganda, regulyator T-hujayralar induksiyalanadi.

Har ikki holatda ham allergenga xos IgG antitelolar ishlab chiqariladi, ammo ularning roli turlicha. Yallig'lanishni kuchaytiruvchi o'zgarishlar desialilirlangan (sialil guruhlarini etishmaydigan) allergenga xos IgG antitelolar ishlab chiqarilishi bilan xarakterlanadi. Bu α 2,6-sialiltransferaza fermentining plazmatik hujayralarda etishmasligi natijasida yuz beradi. Aksincha, kostimulyasiya bo'lmagan holatda plazmatik hujayralar α 2,6-sialiltransferaza darajasini saqlab qoladi va sialilirlangan allergenga xos IgG antitelolarni ishlab chiqaradi, ular esa T- va V-hujayraviiy javobni bloklash qobiliyatiga ega bo'ladi.[58,68].

TIS (ichakning ozorli sindromi) geterogen funksional buzilish hisoblanadi va ustunlik qiluvchi ichak holatiga qarab to'rtta toifaga bo'linadi: qabziyat bilan (TIS-Q), ich ketishi bilan (TIS-I), aralash turdagi (TIS-A) va tasniflanmagan (TIS-T) shakllar. TIS uchun shikoyatlarning xilma-xilligi va yorqinligi xos bo'lib, ular orasida asosiysi — spastik yoki distenzion kelib chiqishga ega bo'lgan qorin og'rig'i sindromidir. Bu og'riqning kuchayishi abdominal noqulaylikdan tortib kuchli og'riqqacha bo'lishi mumkin (75% bemorlarda). Deyarli doimiy shikoyat — shishish va qorinda to'liqlanish hissi bilan birga kechadigan meteorizm (95–100%). TISning xos belgilaridan biri — axlat chiqarish tezligi va konsistensiyasining o'zgarishidir. Bemorlarning ko'pini qabziyat (50%) bezovta qiladi, kamroq hollarda — ich ketishi (25%) yoki ularning navbatma-navbat almashinishi (25%) kuzatiladi. Qabziyatda axlat chiqarish haftasiga 3 marta kam, ich ketishda esa kuniga 3 marta ko'p bo'ladi. Muhim jihati shundaki, defekasiya akti va gaz chiqarishdan keyin qorin og'rig'i odatda kamayadi. Qabziyatda esa kuchanish va to'liq bo'shashmaganlik hissi paydo bo'ladi. Qorin og'rig'i va boshqa ichak simptomlari odatda ertalab kuzatiladi va ba'zan shoshilinch xarakterga ega bo'lib, «ertalabgi bo'ron sindromi» (morning rush syndrome) deb ataladi. Ayrim bemorlarda tenezmalar ham uchraydi.

TISning o'ziga xos xususiyati — klinik simptomlarning katta o'zgaruvchanligi va tungi vaqtda simptomlarning butunlay yo'qligi hisoblanadi.[6,26,28,37,52].

Shuni tan olish kerakki, TIS (ichakning ozorli sindromi) uchun xos bo'lgan barcha simptomlar noaniq va umumiy xarakterga ega bo'lib, unga xos (patognomonik) belgilari mavjud emas [25].

Ichak bilan bog'liq simptomlardan tashqari, TIS bilan og'rigan bemorlarda ko'pincha turli xil ichakdan tashqari (ekstraintestinal) belgilar ham kuzatiladi. Ular orasida eng keng tarqalganlari quyidagilar: migrenga o'xshash bosh og'rig'i va aylanish hissi; yutib yuborishda tomoqda to'siq (kom) hissi; bel og'rig'i va fibromialgiya; chqur nafas olishda qoniqmaslik hissi; qo'l barmoqlarining muzlashi, Reyno sindromi va boshqa vazospastik holatlar. Kamroq hollarda quyidagi shikoyatlar ham uchraydi: tez-tez peshob qilish istagi, hayz va jinsiy faoliyat bilan bog'liq buzilishlar; charchoq va umumiy holsizlik; psixonevrologik belgilari: xavotir, depressiya, ipoxondriya, isteriya, panik hujumlar. Chap tomonda yotib uxlashda qiyinchilik, chunki bu holatda yurak sohasida noqulayliklar paydo bo'ladi [25, 50].

Shuni alohida ta'kidlash joizki, TIS (ichakning ozorli sindromi) bilan og'rigan bemorlar tomonidan bildiriladigan shikoyatlar ko'p va xilma-xil bo'lishiga qaramay, ularning umumiy holati odatda qoniqarli bo'lib qoladi. Kasallik uzoq vaqt davomida kuchaymaydi yoki progressiya qilmaydi. Shu bilan birga, bemorlarning hayot sifati (HS) shubhasiz ravishda pasayadi va bu ularning kundalik faoliyatiga salbiy ta'sir ko'rsatadi.

D. Drossman ning taklifiga ko'ra, ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) og'irlik darajasiga qarab uch toifaga ajratiladi. Bu toifalarni belgilashda quyidagi mezonlar hisobga olinadi: simptomlarning kuchliligi va davomiyligi; funksional buzilishlar darajasi; psixososial va psixoemosional stress bilan bog'liqlik; bemorning shifokorga qanchalik tez-tez murojaat qilishi.

Engil darajadagi TIS odatda shifokorga murojaat qilishni talab qilmaydi. Bunday bemorlarda klinik belgilarning ruhiy yoki ijtimoiy stress bilan bog'liqligi

aniqlanmaydi. Simptomlar vaqt-vaqt paydo bo'ladi, uzoq davom etmaydi va o'rtacha darajada namoyon bo'ladi.

TISning o'rtacha og'irlik darajasida bemorlarda barcha asosiy simptomlar kuzatiladi, ular orasida ichak bilan bog'liq belgilari ustunlik qiladi. Ichakdan tashqari simptomlar kam uchraydi. Davolash muolajalari ma'lum darajada samara beradi, ammo bu ta'sir qisqa muddatli bo'ladi.

Og'ir darajadagi TIS uchun esa simptomlarning doimiyliigi, kuchliligi va barqarorligi xos. Bunday bemorlarda ichakdan tashqari belgilari ham tez-tez uchraydi. Ular shifokorlarga tez-tez murojaat qiladilar, shuningdek, an'anaviy bo'lmagan (paramedisin) davolash usullarini ham qo'llashadi. Biroq, bu muolajalar odatda aniq va barqaror klinik natija bermaydi.

Bunday bemorlar o'z hayotini asosan o'zlarini bezovta qilayotgan klinik simptomlar atrofida qurishadi va bu holatga yaqinlarini ham jalb etishadi, ya'ni ularning tashvishlari butun oila muhitiga ta'sir ko'rsatadi.[38,44,48].

1.2. Ta'sirlangan ichak sindromi uchun Rim IV mezonlari

2016 yil may oyida San-Diegoda bo'lib o'tgan navbatdagi Amerika gastroenterologiya haftaligi doirasida birinchi marta hazm qilish tizimining funksional buzilishlarini baholash uchun mo'ljallangan Rim IV mezonlari e'lon qilindi. Ushbu yangilangan mezonlar orasida eng ko'p uchraydigan funksional kasalliklardan biri — ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) ham mavjud. [47,49].

Yangi Rim IV mezonlariga muvofiq, ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) — bu funksional buzilish bo'lib, u qorinda davriy ravishda paydo bo'ladigan og'riq bilan namoyon bo'ladi. Bu og'riq haftasiga kamida bir marta kuzatilishi kerak va quyidagi belgilardan kamida ikkitasi bilan bog'liq bo'lishi shart: defekasiya bilan bog'liqlik (axlat chiqarishdan keyin og'riq kamayadi yoki o'zgaradi); axlat chiqarish tezligidagi o'zgarish; axlat shaklidagi o'zgarish (qattiq, suyuq va hokazo);

Ushbu belgilar bemorda oxirgi 3 oy davomida kuzatilishi kerak va umumiy davomiyligi kam deganda 6 oy bo'lishi shart.

Yangi Rim IV mezonlari hazm qilish tizimidagi funksional patologiyalarni boshqa kasalliklardan farqlashga yordam beradigan bir qator muhim jihatlarni o'z ichiga oladi. Ular quyidagilar:

1. Anamnez: klinik belgilarning boshlanishi diagnoz qo'yilishidan kamida 6 oy oldin kuzatilgan bo'lishi kerak;
2. Hozirgi faollik: simptomlar oxirgi 3 oy davomida mavjud bo'lishi shart;
3. Chastota: belgilar haftasiga kamida 1 marta uchrashi kerak (Rim III mezonlarida bu 1 oyda 3 marta deb ko'rsatilgan edi);

Bularning barchasi anatomik yoki fiziologik og'ishlarsiz, ya'ni odatiy klinik tekshiruvlarda «xavotir belgilari» (masalan, qonli axlat, kuchli ozish, turunchli og'riq) aniqlanmagan holatda baholanadi [37, 73].

Rim III va Rim IV mezonlari o'rtasidagi farqlar: Yangi ta'rifda «diskomfort» atamasi chiqarib tashlangan. Bu atama oldingi versiyada bor edi, ammo mualliflar uning noaniqligiga e'tibor berishgan, chunki «diskomfort» har bir inson tomonidan turlicha tushuniladi va bu so'z barcha tillarda ham mavjud emas. [52].

TIS (ta'sirlangan ichak sindromi) ni aniqlashdagi ikkinchi muhim o'zgarish shundaki: Rim III mezonlaridagi «og'riq defekasiyadan keyin kamayadi» degan majburiy belgi Rim IVda «og'riq defekasiya bilan bog'liq» degan shaklga almashtirildi. Bu o'zgarish mualliflar tomonidan shunga asoslanganki, ba'zi bemorlarda defekasiyadan keyin og'riq kamaymaydi, aksincha kuchayadi. Shuningdek, TISni aniqlash uchun talab qilinadigan og'riqning paydo bo'lish tezligi ham o'zgargan:

Oldingi Rim IIIda — oyiga 3 kundan kam bo'lmasligi

Yangi Rim IVda — haftasiga kamida 1 marta bo'lishi shart

Rim III mezonlarida bo'lgani kabi, Rim IVda ham TIS ning turini (qabziyat, ich ketishi, navbatma-navbat almashinish yoki aniqlanmagan shakl) belgilashda defekasiya aktlarining (>25%) konsistensiyasi o'zgargan holatlari hisobga olinadi. Bu baholashda Bristol axlat shakli shkalasi (Bristol Stool Form Scale)dan foydalaniladi.

Unga ko'ra: 1-chi va 2-chi turlar — ya'ni «alohida qattiq komoklar (cho'chqa kabi)» va «oddiy shakldagi, lekin qattiq komokli axlat» — qabziyatga xos; 6-chi va 7-chi turlar — ya'ni «nosimmetrik qirrali, qaymoqsimon axlat» va «suvsimon yoki butunlay suyuq axlat» — ich ketishiga xos. TIS turini aniqlashda bemorga 2 hafta davomida maxsus kundalik yuritish tavsiya etiladi. Unda defekasiya tezligi va axlat shakli qayd etiladi. Shu davrda qabziyat yoki ich ketishni bartaraf etuvchi dori vositalarini qabul qilmaslik muhim hisoblanadi, chunki ular natijalarni buzishi mumkin. [29,35].

Yuqorida bayon etilgan klinik belgilar asosida shifokor murakkab laborator yoki instrumental tekshiruvlarsiz ham diagnoz qo'yishi va davolashni boshlashi mumkin. Ammo qo'shimcha tekshiruvlar o'tkazish uchun asos bo'ladigan holatlar mavjud — bular «xavotir belgilari» va davolash samarasizligi hisoblanadi. Xavotir belgilariga quyidagilar kiradi: tungi uyquni buzadigan, doimiy qorin og'rig'i, u axlat chiqarish bilan bog'liq emas va ba'zan defekasiyadan keyin kuchayadi;

1. Asossiz vazn yo'qotish;
2. Tananing haroratining 37,4 °C va undan yuqori ko'tarilishi;
3. 50 yoshdan katta shaxslarda simptomlarning ilk bor paydo bo'lishi;
4. Yaqin qarindoshlarda ichakdagi onkologik kasalliklar tarixining mavjudligi;
5. Jigar, tala va qalqonsimon bezning kattalashishi, hamda umumiy holatdagi boshqa o'zgarishlar;
6. Kamqonlik (anemiya), leykositlar sonining ko'payishi, eritrositlar cho'kish tezligining oshishi;
7. Qon bioximiyasidagi og'ishlar;
8. Axlatda qonning mavjudligi;

Funksional kasalliklarni aniqlash uchun taklif etilgan amaldagi diagnostika tizimi ijobiy ahamiyatga ega, chunki u qimmatbaho laborator va instrumental metodlardan foydalanmasdan turib, oilaviy shifokorga diagnoz qo'yish va darhol davolashni boshlash imkonini beradi.

Biroq, mutassislashtirilgan tibbiyot muassasalarida ayrim bemorlarda ichak funksiyasining buzilishiga sabab bo'lgan etiologiyani va organik asosni aniqlash mumkin. Masalan: qalqonsimon bez (tireoid) yoki boshqa endokrin tizim bilan bog'liq enteropatiyalar; gipolaktaziya — laktozaga tolerantlikning pastligi; disaxaridaza etishmovchiligi — uglevodlarni parchalashdagi ferment etishmasligi va boshqalar [44].

Hozirgi vaqtda ta'sirlangan ichak sindromi (TIS)ni aniqlash uchun maxsus laborator markerlar mavjud emas. Agar bemorda Rim mezonlariga mos keladigan xos simptomlar mavjud bo'lsa, u holda qo'shimcha chuqur diagnostika talab etilmaydi. Biroq, agar bemorda: atipik simptomlar (odatdan tashqari belgilari), kasallikning tez sur'atda kuchayishi, yoki organik kasallikka shubha bo'lsa, unda batafsil tekshiruvlar o'tkazish tavsiya etiladi.

Ayrim maxsus holatlarda quyidagi laborator testlar amalga oshiriladi: tanadagi qo'rg'oshin miqdorini baholash, seliakiyaga serologik testlar (glyutenga tolerantlikni tekshirish), ichak yallig'lanishiga xos immun markerlar (sifatidagi qon tahlillari), qalqonsimon bez funksiyasini baholash testlari, *Helicobacter pylori* bakteriyasiga testlar (oshqozon infeksiyasiga shubha bo'lsa) [34].

F. Mearin [56] 2016 yilda Amerika gastroenterologiya haftaligida yangi Rim IV mezonlari haqidagi ma'ruzasida qiziqarli ma'lumotlarni keltirgan. Unga ko'ra, faqat 30% oilaviy shifokorlar TIS (ichakning ozorli sindromi) diagnozini faqat klinik simptomlarni Rim mezonlariga mosligi asosida qo'yish mumkin deb hisoblaydi. Qolgan 70% shifokorlar esa bu diagnozni istisno usuli bilan qo'yish kerak deb biladi. Gastroenterologlar orasida bu nisbat 60% va 40%, Ekspertlar orasida esa 90% va 10% ni tashkil etadi. Muallifning fikriga ko'ra, bu farqlar amaliyotdagi shifokorlarning bemorlar bilan ko'proq vaqt o'tkazishi va diagnostik xatolarning oqibatlarini yaxshi bilishlari bilan bog'liq.

TIS klinik manzarasini baholashda qo'shimcha (lekin majburiy bo'lmagan) simptomlar ham uchrashi mumkinligi ta'kidlanadi: defekasiya paytida kuchanish, ichakni bo'shatish istagining shoshilinch va nazoratsiz xarakteri, to'liq bo'shatilmaganlik hissi, meteorizm (gaz to'planishi), og'riq va axlat buzilishining

ovqat qabul qilish bilan bog'liqligi. Shuningdek, TIS simptomlari ko'pincha funksional dispepsiya bilan birga uchraydi. Bemorlarda quyidagi holatlar ham tez-tez kuzatiladi: migren, fibromialgiya (mushak va bo'g'imlarda tarqoq og'riq), dispareuniya (jinsiy aloqa paytida og'riq), interstisial sistit (siydik chiqarish tizimidagi yallig'lanish) [6].

Mualliflar ta'kidlashicha, TIS (ichakning ozorli sindromi)ga shubha qilingan hollarda shifokor tomonidan o'tkaziladigan bevosita klinik tekshiruv paytida ayrim o'zgarishlar aniqlanishi mumkin. Ular organik kasallikka ishora qilishi mumkin, masalan: assit (qorin bo'shlig'ida suyuqlik to'planishi), hepatomegaliya va splenomegaliya (jigar va tala kattalashishi), qorinda o'smaga o'xshash tuzilmalar. Shu bilan birga, adolat uchun ta'kidlash joizki, TIS simptomlari bilan shifokorga murojaat qilgan bemorlar orasida bunday organik o'zgarishlar juda kam uchraydi.

TISni aniqlashdagi uchinchi bosqich — cheklangan laborator tekshiruvlardir. Rim IV mezonlariga nisbatan yangilik sifatida quyidagi tavsiyalar kiritilgan: kalda kalprotektin darajasini baholash, qonda S-reaktiv oqsil (SRB) darajasini aniqlash. Bu testlar diareya yoki aralash turdagi TISga shubha qilingan bemorlarda ichakning surunkali yallig'lanish kasalliklarini istisno qilishga yordam beradi. Agar bunday bemorlarda davolashga javob bo'lmasa, quyidagi: seliakiyaga serologik markerlarni aniqlash, agar ular musbat chiqsa — gastroduodenoskopiya o'tkazish va o'n ikki barmoqli ichak shilliq pardasidan biopsiya olish orqali morfologik tasdiqlash tekshiruvlar tavsiya etiladi [3, 10].

Kolonoskopiya quyidagi holatlarda: 50 yoshdan katta bemorlar, «xavotir belgilari» mavjud bo'lsa, kolorektal rakka irsiy moyillik bo'lsa, davolashga javob bermaydigan uzoq davom etuvchi diareya hollarida tavsiya etiladi. Shuningdek, surunkali diareyada nafaqat kolonoskopiya, balki turli bo'limlardan biopsiya olish ham mikroskopik kolitni istisno qilish uchun foydali bo'lishi mumkin. Agar diareya davomli va davolashga refrakter bo'lsa, quyidagi maxsus tekshiruvlar tavsiya etiladi: ⁷⁵Se bilan belgilangan gomotauroxol kislotasi orqali ssintigrafiya

— bu o't kislotalarining so'rilishidagi buzilishni aniqlashga yordam beradi, laktaza etishmovchiligini tasdiqlash uchun nafas testi ham aniqlanadi [18].

Rim IV mezonlariga muvofiq, ta'sirlangan ichak sindromi (TIS)ni davolash quyidagi chora-tadbirlarni o'z ichiga oladi:

1. Kasallik boshlanishidan oldingi holatlarni aniqlash, bemorni tekshiruv zarurligi va davolash usullari haqida xabardor qilish
2. Turmush tarzini o'zgartirish: jismoniy faollikni oshirish, stress holatlarini bartaraf etish, uyquni tiklash
3. Dietaga rioya qilish
4. Elektrolit muvozanatini normallashtirish, mikro va makroelementlar etishmasligini bartaraf etish
5. Dori vositalarini tayinlash
6. Psixoterapiya usullarini qo'llash [32].

1.3. Ichak bilan bog'liq immun tizimi

Hazm qilish tizimi (HQT) faqat ovqat hazm qilish organi emas, balki immunitetning muhim bo'g'ini hisoblanadi. Uning faoliyatiga tashqi muhitdagi ko'plab antigenlar — oziq-ovqat komponentlari, bakteriyalar, viruslar va parazitlar ta'sir qiladi. Ichak ular bilan katta maydonda (bolalarda taxminan 200 m²) aloqada bo'ladi va patogen mikroorganizmlar hamda turli noorganik moddalarga qarshi himoya reaksiyalarini rivojlantirish zarur bo'ladi [1].

Ichak — insondagi eng yirik immun organ hisoblanadi. Uning shilliq pardasining taxminan 25% qismi immunologik faol to'qimadan iborat bo'lib, immunokompetent hujayralarning 80% ga yaqini aynan shu erda joylashgan [3, 17].

Oshqozon va ichakning immun tizimi quyidagi hujayraviy elementlarni o'z ichiga oladi: limfoid hujayralar: V va T limfositlar (epiteliy ichida va Lamina propria qatlamda), plazmatik hujayralar, mieloid hujayralar: makrofaglar, neytrofillar, eozinofillar, mastositlar, enterositlar, M-kletkalar — follikullar bilan bog'liq maxsus epiteliy hujayralari.

Ichak immun tizimi (GALT — *Gut-Associated Lymphoid Tissue*) organizmning ichki muhitini tashqi omillardan himoya qiluvchi murakkab hujayraviiy va molekulyar mexanizmlar majmuasidir. Bu tizim ichak devorida joylashgan limfoid to‘qimalar, immun hujayralar, antitelolar va mikrobiota bilan chambarchas bog‘liq.

- Peyer blyashkalari — ingichka ichak devorida joylashgan limfoid to‘qimalar bo‘lib, antigenlarni aniqlash va immun javobni shakllantirishda ishtirok etadi.

- Laminar plastinka — ichak shilliq qavatining ostki qismida joylashgan immun hujayralar (T-limfotsitlar, B-limfotsitlar, makrofaglar).

- Intraepitelial limfotsitlar — ichak epiteliy hujayralari orasida joylashgan T-hujayralar, ular tezkor immun javobni ta’minlaydi.

- Sekretor IgA — ichak shilliq qavatida eng ko‘p uchraydigan antitelo bo‘lib, patogenlarga yopishib, ularni zararsizlantiradi.

Ichak immun tizimining funksiyalaridan patogenlarga qarshi himoya — virus, bakteriya va zamburug‘larga qarshi immun javobni shakllantiradi. Immun tolerantlik — foydali mikroorganizmlarga va ovqat tarkibidagi antigenlarga nisbatan haddan tashqari immun javobning oldini oladi. Mikrobiota bilan hamkorlik — ichak mikroflorasi immun tizimni rag‘batlantiradi va muvozanatini saqlaydi. Yallig‘lanishni nazorat qilish — sitokinlar va immun hujayralar orqali ichakdagi yallig‘lanish jarayonlarini boshqaradi.

Ichak immun tizimidagi buzilishlar quyidagi kasalliklar bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin: autoimmun kasalliklar, Kron kasalligi, yarali kolit, allergik holatlar ya’ni, ovqat allergiyasi, atopik dermatit, immun yetishmovchilikda IgA yetishmovchiligi, ichak infeksiyalariga moyillik, psixosomatik buzilishlar: Stress ichak immun javobiga ta’sir qiladi.

Tuzilmaviy elementlar: peyer blyashkalari, yakka limfollikulalar, appendiks, mezenterial limfa tugunlari, limfositlar immunitetning asosiy jarayonlarida ishtirok etadi [1, 30].

Limfositlar immunitet asosini tashkil etuvchi quyidagi jarayonlarni amalga oshirishda hal qiluvchi rol o'ynaydi: antigenni tanish, uni organizmdan yo'qotish va antigen bilan bo'lgan aloqani eslab qolish. Oshqozon-ichak tizimining tabiiy himoyasi nafaqat immun tizimi, balki ichak epiteliyi, shilliq parda to'sig'i va ichak mikroflorasi orqali ham ta'minlanadi. Mikroflora kuchli barer ta'sirini yaratadi [24].

Ichakdagi asosiy immunoglobulin — IgA bo'lib, u plazmatik hujayralar tomonidan mahalliy ravishda ishlab chiqariladi. Sekretor IgA: virus va bakteriya antigenlarini bog'laydi, viruslarni neytrallashtiradi, bakteriyalarni agglyutinasiya qiladi, virus va bakteriyalarning shilliq pardaga yopishishini to'sadi, fagositlar va limfositlarning antibakterial faolligini rag'batlantiradi. Ovqat antigenlari va allergenlarni bog'laydi, allergik reaksiyalarning oldini oladi [22,30].

1.4 Ta'sirlangan ichak sindromini (TIS) diagnostika qilish, differensial diagnostika va davolashning zamonaviy muammolari

Ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) — bu istisno asosida qo'yiladigan diagnoz. Shu sababli, TISni turli organik ichak kasalliklaridan farqlash uchun differensial diagnostika o'tkazish zarur. Chunki TISga o'xshash klinik belgilariga ega bo'lgan qator kasalliklar mavjud (yarali kolit, kron kasalligi, divertikulit, ichak amiloidozi, ishemik kolit, antibiotik bilan bog'liq diareya, psevdomembranoz kolit, yo'g'on ichak o'smalari, karsinoid sindromi, mikroskopik kolitlar, qorin bo'shlig'idagi yopishma kasalliklari va boshqalar). Differensial diagnostikada zamonaviy laborator va instrumental tekshiruvlarning barcha imkoniyatlaridan foydalaniladi [3,23,26].

Tekshiruvlar oddiy va ommaviy usullardan boshlanadi, agar ular etarli ma'lumot bermasa, qimmat va yuqori aniqlikka ega usullarga o'tiladi. Boshlang'ich tekshiruvlarga umumiy va bioximik qon tahlillari, koprologik tahlillar (glist tuxumlari, yashirin qon, patologik aralashmalar, yagona hujayrali parazitlar va yo'g'on ichak disbiozi va boshqalar). Kerak bo'lganda: ichak tranziti tezligini baholash — radioaktiv belgilangan ⁷⁵Se seleni orqali, yo'g'on ichakning

turli bo'limlarida manometriya, qabziyatda — anus sfinkteri zonasida manometriya [5,7].

Qimmatli ma'lumotlar instrumental diagnostika usullari orqali olinishi mumkin. Masalan:

— Abdominal endoskopik ultrasonografiya — jigar, o't pufagi va oshqozon asti bezi kasalliklarini istisno qilishga yordam beradi

— Agar natijalar shubhali bo'lsa, kompyuter tomografiyasi yoki magnit-rezonans xolangiopankreatografiya tayinlanadi

— Ishemik ichak shikastlanishiga shubha bo'lsa — yo'g'on ichakni oziqlantiruvchi tomirlarning angiografiyasi o'tkaziladi

TISni aniqlashdagi samarali usullardan biri — ballonli dilatasiya testidir (W. Whitehead). Bu testda to'g'ri ichakqa lateks ballon (3–4 sm uzunlikdagi adapter orqali) kiritiladi, ballonga havo yuboriladi, bemorda diskomfort, to'ldirish hissi, og'riq va defekasiya istagi qayd etiladi, TISda og'riq va to'ldirish hissiga sezuvchanlik past bo'ladi, ya'ni bemor bu holatlarni erta va kuchliroq his qiladi [11,13].

Tadqiqotlar ko'rsatmoqdaki, surunkali diareya bilan shifokorga murojaat qilgan bemorlarning 10%ida, endoskopik tekshiruv normal bo'lsa ham, gistologik tahlilda mikroskopik kolit aniqlanadi. Bu kasallik TISdan farqli ravishda davolanadi. Shuningdek, mikroskopik kolit (limfositlar va kollagen turlari) bilan kasallangan bemorlarning 28%ida simptomlar TISga to'liq mos keladi. Bu shundan dalolat beradiki: agar surunkali diareya bilan kelgan bemorlarga kolonoskopiya o'tkazilmasa va turli bo'limlardan biopsiya olinmasa, ularga TIS deb noto'g'ri diagnoz qo'yilishi mumkin. [12].

Ichakning surunkali yallig'lanish kasalliklari bo'yicha etakchi nemis mutaxassisi J. Schölmerich ta'kidlaganidek, nespesifik yazvali kolit va Kron kasalligi bo'lgan ayrim bemorlarda klinik belgilari ta'sirlangan ichak sindromi (TIS)ga o'xshash bo'lishi mumkin. Shu sababli, TIS diagnozi faqat ichakning maxsus yoki surunkali yallig'lanish kasalliklari istisno qilinganidan so'ng qo'yilishi kerak.

Irrigoskopiya, irrigografiya, ayniqsa kolonofibroskopiya va nishonlangan biopsiya orqali foydali ma'lumotlar olish mumkin. Barcha TIS bilan kasallangan bemorlarga psixonevrolog maslahati tavsiya etiladi. Shu bilan birga, shifokorlarga ortiqcha va bemor uchun og'ir bo'lgan tekshiruvlar tayinlashdan ehtiyot bo'lish tavsiya etiladi, chunki bu bemorda shifokorga nisbatan ishonchsizlik va kompetentlikka shubha uyg'otishi mumkin [25].

Yaqindagi tadqiqotlar shundan dalolat beradiki, kaldagi fekal kalprotektin (FK) darajasini aniqlash orqali TISni ichakning yallig'lanish kasalliklaridan farqlash mumkin. Kalprotektin — bu kalsiy va sink bilan bog'langan oqsil bo'lib, u organizmning barcha hujayralari, to'qimalari va suyuqliklarida uchraydi U tashqi muhit omillariga nisbatan barqaror bo'lgani uchun keng qo'llanish imkoniyatiga ega. FK konsentrasiyasi — ichak shilliq pardasidagi neytrofil infiltrasiyasi va yallig'lanish darajasi bilan bog'liq. Fekal kalprotektin immunoferment tahlili (IFA) usuli orqali aniqlanadi. U ichakdan to'g'ridan-to'g'ri olinadi va ichakda yallig'lanish bor yoki yo'qligini ob'ektiv ravishda ko'rsatadi. Uning darajasi orqali yallig'lanishning kuchini baholash mumkin [16,72].

Ta'sirlangan ichak sindromi (TIS)ni davolashda asoslangan va empirik usullar qo'llaniladi. Eng avvalo, shifokor: bemor bilan ruhiy aloqa o'rnatishi, u bilan psixoterapevtik suhbat o'tkazishi, psixoemosional va psixososial omillarning TIS rivojlanishidagi ahamiyatini tushuntirishi, laborator va instrumental tekshiruvlar natijalarining normal ekanini hujjatli dalillar bilan ko'rsatishi kerak [50,69].

TIS — biopsixososial kasallik sifatida qaraladi. U ko'pincha somatizasiyalangan depressiya va xavotir fonida kechadi. Shu sababli, davolashda uch guruh psixotrop dori vositalari muhim o'rin tutadi: antidepressantlar, anksiolitiklar (xavotirni kamaytiruvchi), neyroleptiklar, neyroleptiklar orasida asosan sulpirid (Eglonil) ishlatiladi. U atipik neyroleptik bo'lib, antipsixotik ta'sirga ega, avtonom nerv tizimini tartibga soladi, somatik holatni barqarorlashtiradi, miyaning stressga chidamliligini oshiradi, Xavotir va

depressiya simptomlarini kamaytiradi, shu jumladan somatoform buzilishlariga dozasi kuniga 50–150 mg, davolash davomiyligi — 3–4 hafta deb tavsiya etilgan [9].

So‘nggi vaqtlarda TISda gormonal preparat — melaksenning samarasi qayd etilgan. U kuchli antioksidant, prostaglandin E2 sintezini rag‘batlantiradi, immun tizimni modulyasiya qiladi, antidepressant ta'sir [8,69].

Melaksen preparatining tavsiya etilgan dozasi — 3 mg kechqurun uxlashdan oldin, 4 hafta davomida. U quyidagi samaralarga ega qorin og‘rig‘ini kamaytiradi, dispepsiya (hazm buzilishi) belgilariga qarshi kurashadi, ichakdagi mikrosirkulyasiyani tiklaydi, bemorning ruhiy holatini yaxshilaydi, hayot sifatini oshiradi.

Postinfeksion TIS (va kamroq darajada boshqa turlari)da yo‘g‘on ichak disbiozi rivojlanishi mumkin. Bunday hollarda probiotiklar tayinlash maqsadga muvofiq: Biform, Lineks, Flays va boshqalar dozasi: 1–2 kapsula, kuniga 2 marta, 3–4 hafta davomida, agar disbioz yuqori darajada bo‘lsa, probiotiklardan oldin 5–7 kunlik ichak antiseptiklari kursi tavsiya etiladi: intetriks, nitroksolin, nifuratel, dependal-m, rifaksimil. Shuningdek, biologik antimikrob preparatlar ham foydali: enterol, baktisubtil va boshqalar. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatmoqdaki, probiotiklar bilan davolash TISning asosiy klinik belgilariga qarshi samarali yo‘g‘on ichakdagi eubiozni tiklaydi, klinik remissiyaga erishish imkonini beradi [23,45,47].

Og‘riqli TIS (meteorizm va spastik qabziyat bilan kechadigan)da miotrop spazmolitiklar tavsiya etiladi, masalan, meteospazmil, tarkibida alverin sitrat (spazmolitik) va semitikon (gaz kamaytiruvchi) mavjud (1–2 kapsula, kuniga 2–3 marta). Preparat serotonin reseptorlari (5-HT1A va 5-HT3) bilan bog‘lanib, ichakdan markaziy nerv tizimiga signal o‘tishini cheklaydi [62,75].

Ta'sirlangan ichak sindromi (TIS)ni davolashda boshqa miotrop spazmolitiklar ham samarali bo‘lishi mumkin. Ular ichak muskulaturasini bo‘shatish, spazmlarni kamaytirish va og‘riqni engillashtirishga yordam beradi. Boshqa miyotrop antispazmodiklar ham qo‘llanilishi mumkin: desitel (kuniga 2-3 marta 50 mg),

spazmomen (kuniga 40 mg 2-3 marta), duspatalin (kuniga 2-3 marta 200 mg), drotaverin (40-ga ko'ra). 80 mg dan kuniga 2-3 marta), shuningdek debridat (trimebutin, trimedat) - opiat retseptorlari antagonisti, ichak faoliyatini tartibga solishning enkefalinergik tizimiga ta'sir qiluvchi, ichak mushaklariga modulyatsiya qiluvchi ta'sir ko'rsatadi va uni ikkala holatda ham normallashtiradi. ich qotishi va diareya holati [63,71].

Ta'sirlangan ichak sindromi (TIS)ni davolashda Buskopan ham qo'llanilishi mumkin — bu neyrotrop M-xolinolitik bo'lib, ichak muskulaturasidagi spazmlarni kamaytiradi. Dozasi: 10 mg, kuniga 3–4 marta, davolash davomiyligi — 3–4 hafta. Qabziyat bilan kechadigan TISda osmotik ich echiltiruvchi vositalar tavsiya etiladi: laktuloza (dyufalak, normaze): 40–60 ml sirop, ertalab, forlaks (makrogol 4000): 10–20 g, 1 stakan suvga aralashtirib, qo'shimcha ravishda: mukofalk (psillium): 5 g, 1 stakan suvga diareya bilan kechadigan TISda samarali vosita — timodium (loperamid), opiat reseptorlar agonisti sifatida ishlaydi, diareya sindromini tezda bartaraf etadi (82% holatda) – avval 4 mg (2 kapsula)dan, keyin har bir diareya epizodidan so'ng 2 mg. Qo'shimcha ravishda adsorbentlar ham tayinlanadi – smekta, attapulgit, enterosgel.

TIS rivojlanishida yo'g'on ichak shilliq pardasidagi yallig'lanish jarayonlari asosiy omil sifatida qaralayotgani sababli, funksional buzilishlardan ichak devorining barer funksiyasi buzilishi, sitokin disbalansi, tolstokishechniy disbioz orqali yuzaga keladi. Shu sababli, yaqin kelajakda TISni davolashda yallig'lanishga qarshi preparatlar, ayniqsa 5-ASK guruhi (mesalazin, salofalk, pentasa va boshqalar) samaradorligini o'rganish kutilmoqda. [25,74].

II-BOB. TADQIQOT MATERIALLARI VA USULLARI

2.1. Tekshirilayotgan bemorlarning klinik xususiyatlari

Tadqiqot Buxoro davlat tibbiyot institutining klinik bazasida, ya'ni Buxoro viloyati ko'p tarmoqli tibbiyot markazining gastroenterologiya bo'limida amalga oshirildi. Unda ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) bilan kasallangan 18 yoshdan 49 yoshgacha bo'lgan 110 nafar ayol (o'rtacha yosh — 36 yosh) asosiy guruh sifatida, shuningdek, oshqozon-ichak tizimida patologiyasi yo'q bo'lgan 30 nafar deyarli sog'lom ayol (o'rtacha yosh — 34 yosh) nazorat guruhi sifatida ishtirok etdi. TIS va sog'lom ayollar o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatli farq kuzatilmadi ($r > 0,05$).

Barcha TIS bilan kasallangan bemorlar 2016–2018 yillar davomida Buxoro viloyati ko'p tarmoqli tibbiyot markazining gastroenterologiya bo'limida kuzatuvda bo'lishgan. Diagnostika Rim III (2006) va IV (2016) mezonlariga asosan, organik va yallig'lanish kasalliklari istisno qilinganidan so'ng qo'yilgan. Ishlab chiqilgan anketa orqali quyidagi ma'lumotlar to'plangan: anamnez ma'lumotlari, klinik belgilari, umumiy klinik, bioximik, koprologik, immunologik tahlillar natijalari, kolonoskopiya ma'lumotlari.

Ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) — bu ichak faoliyatining buzilishi bilan bog'liq bo'lgan funksional kasallik bo'lib, u morfologik o'zgarishlarsiz kechadi. TIS bilan og'rikan bemorlar turli xil klinik belgilarni namoyon qiladi, bu holatni aniqlash va davolashda individual yondashuvni talab qiladi. Asosiy klinik belgilariga qorin og'rig'i va noqulaylik hissi, bemorlar odatda pastki qorin sohasida og'riq yoki bosim sezadilar. Bu og'riq ichak harakati bilan kamayishi mumkin. Ichak harakatining buzilishi TIS turli shakllarda namoyon bo'ladi:

Qabziyat ustunlik qiluvchi shakl — ichak harakati sust, najas qattiq.

Diareya ustunlik qiluvchi shakl — tez-tez ich ketish holatlari.

Aralash shakl — qabziyat va diareya navbatma-navbat yuz beradi.

Gaz to'planishi va meteorizm Ichakda gaz miqdori ortadi, bu esa qorin shishishi va noqulaylikka olib keladi. Ovqat hazm qilishdagi buzilishlar Ko'ngil aynishi, to'yib ovqatlanmaslik hissi, og'izda achchiq ta'm sezilishi kuzatiladi.

Psixovegetativ simptomlar Bemorlar ko‘pincha xavotir, tushkunlik, asabiylik, uyqusizlik kabi ruhiy holatlar bilan ham murojaat qiladilar.

Demografik va epidemiologik xususiyatlariga ko‘ra:

Yosh guruhi: TIS ko‘pincha 20–45 yosh oralig‘ida aniqlanadi.

Jinsiy farq: Ayollar orasida erkaklarga nisbatan ko‘proq uchraydi.

Kasallik davomiyligi: Ko‘p hollarda surunkali kechadi, remissiya va zo‘rayish davrlari bilan.

TIS ko‘pincha stress, ruhiy zo‘riqish, depressiv holatlar bilan bog‘liq bo‘ladi. Bemorlarning ko‘pchiligi nevrotik shaxs tipi yoki obsesiv-fobik buzilishlarga ega bo‘lishi mumkin.

Rim IV kriteriylari asosida tashxis qo‘yiladi, so‘nggi 3 oyda haftasiga kamida 1 marta qorin og‘rig‘i. Og‘riq ichak harakati bilan bog‘liq bo‘lishi.

TIS diagnozining tasdig‘i Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) talablariga muvofiq Rim III va IV mezonlari asosida Xalqaro kasalliklar klassifikasiyasi (MKB-10)ga muvofiq, bemorlar Bristol axlat shakli shkalasiga asosan TIS turlariga ajratilgan: 1-chi va 2-chi turlar — qabziyat, 6-chi va 7-chi turlar — diareya

2.2. Immunologik tadqiqot usullari

Immunologik tadqiqotlar — bu organizmning tashqi omillarga, mikroorganizmlarga va ichki buzilishlarga qanday javob berishini o‘rganishga qaratilgan ilmiy metodlar majmuasidir. Ushbu usullar orqali immun tizimning holati, faolligi va kasalliklarga qarshi kurashish qobiliyati baholanadi.

Tadqiqot usullarining asosiy turlariga:

1. Serologik tekshiruvlar - bu usullar qon zardobidagi antitelo va antigenlarni aniqlashga qaratilgan. Ular quyidagilarni o‘z ichiga oladi. Ferment bilan bog‘langan immun tahlil (ELISA) — maxsus fermentlar yordamida antitelo yoki antigen mavjudligini aniqlaydi. Radioimmun tahlil (RIA) — radioaktiv izotoplar orqali immun komponentlar miqdorini o‘lchaydi. Immunofloressensiya — yorug‘lik ostida antigen-antitelo komplekslarini ko‘rsatadi.

2. Hujayraviy tahlillarga - bu usullar immun hujayralarning tuzilishi, faolligi va miqdorini aniqlashga xizmat qiladi. Oqim sitometriyasi — hujayralarni lazer yordamida tahlil qilish, immunohistokimyo — to‘qimalarda immun belgilarni aniqlash, limfotsit faollik testi — T-hujayralarning javob reaksiyasini baholaydi.

3. Genetik va molekulyar usullarga - bu metodlar immun tizimga ta’sir qiluvchi genetik omillarni aniqlashda qo‘llaniladi. Polimeraza zanjir reaksiyasi (PCR) — virus yoki bakteriyalarning genetik izlarini aniqlaydi. Western blot — immun tizimga tegishli oqsillarni tahlil qiladi.

4. Plazma oqsillarini o‘rganishga - qon tarkibidagi immunoglobulinlar (IgG, IgA, IgM) darajasi o‘lchanadi. Bu immun holatni baholashda muhim ko‘rsatkich hisoblanadi.

- ✓ Immunologik tadqiqotlar quyidagi holatlarda keng qo‘llaniladi:
- ✓ Autoimmun kasalliklar — organizm o‘z hujayralariga qarshi antitelo ishlab chiqaradi.
- ✓ Allergik holatlar — IgE darajasi orqali allergik javob aniqlanadi.
- ✓ Infeksiyalar — virus yoki bakteriyalarga qarshi immun javobni baholash.
- ✓ Immun yetishmovchilik — immun tizimning zaiflashgan holati aniqlanadi.

Ta’sirlangan ichak sindromi (TIS) bilan kasallangan bemorlarning qonidagi immunologik tadqiqotlar O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Institutining immunologiya laboratoriyasida o‘tkazildi. Tadqiqot doirasida hujayraviy va gumoral immunitet ko‘rsatkichlari sitokinlar holati — IL-8, IL-10 va FNO- α darajalari o‘rganildi.

Limfositlarning asosiy populyasiyalarini aniqlash uchun RF Sog‘liqni saqlash vazirligi Institutining va Moskvadagi “Sorbent” ilmiy-ishlab chiqarish markazining ishlanmasi bo‘lgan LT seriyali monoklonal antitelalar qo‘llanildi. Tadqiqot noaniq rozetka hosil qilish usuli orqali amalga oshirildi. Usulning mohiyati monoklonal antitelalar bilan sensibilizasiya qilingan inson eritrositlari limfositlar yuzasiga bog‘lanadi va rozetkalar hosil qilishdan iborat (Garib F.Yu. va boshqalar, 1995).

Natijalarni baholash rozetkalar soni — foizda (nisbiy ko'rsatkich) ifodalanadi, absolyut soni — 1 mkl qondagi limfositlar soni quyidagi formula orqali hisoblanadi:

$$N=a \times b \times v/10000$$

Bu erda: N — tadqiqot natijasi, a — 1 mkl qondagi leykositlar soni, b — limfositlar foizi, v — aniq populyasiyaning foizi.

Fenotiplash uchun ishlatiladigan monoklonal antikorlar paneli

Antitelo	Antigen	Markerli hujayra turi	Funksiyasi
LT3	CD3	T-limfosit	T-kletkalarni faollashtirish signali, etuk T-limfositlarning asosiy markeri
LT4	CD4	T-limfosit (xelper)	GKS II orqali antigenni tanishda TKRga ko-reseptor, T-xelperlarning markeri
LT8	CD8	Sitotoksik T-limfositlar	Timusda GKS Iga mos limfositlarning etilish va tanlanishi, sitotoksik T-kletkalar markeri
LT16	CD16	Tabiiy killerlar (NK)	Komplement orqali sitotoksiklik va sitokin ishlab chiqarishni faollashtirish
3F3	CD19	V-limfositlar	V-kletkalarni faollashtirish va ko'payishni boshqarish
LT25	CD25	T-, V-, NK-kletkalar, timositlar, makrofaglar	IL-2 reseptori, T va V limfositlar, killerlar va makrofaglarning faollashuvi va ko'payishi
LT95	CD95	T-, V-, NK-, granulositlar	Apoptoz boshlangan hujayralarni aniqlaydi, erta faollashuv reseptori

Immunologik tadqiqotlar uchun limfositlarni ajratish va ishlov berish usulida 1,5 ml venoz geparinizlangan qon olingan va fikoll-verografin zichlik gradienti (1,077) ustiga 1:1 nisbatda qo'yilgan. Probirkalar 1500 aylanish/daqqa tezlikda 20–25 daqiqa davomida sentrifugalanagan. Plazma va zichlik gradienti chegarasida hosil bo'lgan limfositlar halqasi ehtiyotkorlik bilan ajratib olingan. Ajratilgan limfositlar buferlangan fiziologik eritma (BFE)da resuspend qilingan va konsentrasiyasi 2–4 mln/ml gacha etkazilgan. Har bir qatorga 96 lunchali planshetga 50 mkl hujayra suspenziyasi qo'shilgan. Hujayralar 5 mkl maxsus

spesifik monoklonal antitelalar bilan +4 °C haroratda 30–40 daqiqa davomida inkubasiya qilingan, sheykerda davriy ravishda silkib turilgan. Inkubasiyadan so‘ng, har bir lunkaga 100–150 mkl BFE qo‘shilgan, hujayralar qaytadan resuspend qilingan va 1500 aylanish/daqiqa tezlikda 5–10 daqiqa sentrifugalangan. Keyin hujayralar ikkinchi marta yuvish (otmivka) jarayonidan o‘tkazilgan.

Qon zardobida immunoglobulinlarining G, A, M sinflari tarkibini aniqlash

Immunoglobulinlar — bu organizmning himoya tizimida muhim rol o‘ynovchi oqsillar bo‘lib, ular antitelolar sifatida tanilgan. Qon zardobida ularning miqdorini aniqlash orqali immun holat, infeksiyalarga javob va autoimmun kasalliklar haqida muhim ma’lumotlar olinadi.

Tadqiqotning maqsadi bu tahlil orqali quyidagi immunoglobulin sinflari aniqlanadi.

IgG — uzoq muddatli immunitetni ta’minlaydi, avvalgi infeksiyalar yoki vaksinalarga javobni ko‘rsatadi.

IgA — shilliq qavatlarda (nafas yo‘llari, ichak) himoya vazifasini bajaradi.

IgM — birinchi immun javobni bildiradi, ya’ni organizm yangi infeksiyaga duch kelganini ko‘rsatadi.

Qon namunasi olish Bemorning venasidan steril sharoitda qon olinadi. Olingan qon sentrifugalanib, zardob ajratiladi.

Laborator tahlil usuli tanlash Eng ko‘p qo‘llaniladigan usullar:

ELISA (ferment bilan bog‘langan immun tahlil) — maxsus reagentlar yordamida IgG, IgA, IgM darajasi aniqlanadi.

Nephelometriya — zardobdagi immunoglobulinlar miqdorini yorug‘lik tarqalishi orqali o‘lchaydi.

Immunoturbidimetriya — antitelo-antigen reaksiyasi natijasida hosil bo‘lgan loyqalik darajasini o‘lchaydi.

Natijalarni baholash Olingan miqdorlar laboratoriya mezonlariga solishtiriladi. Yuqori yoki past darajalar immun tizimdagi muammolarni ko'rsatishi mumkin:

Yuqori IgG — surunkali infeksiya yoki autoimmun holat belgisi.

Yuqori IgM — yangi infeksiya belgisi.

Past IgA — shilliq qavat immunitetining zaifligi.

Klinik ahamiyatiga keladigan bo'lsak:

- Infeksiyalarni aniqlash — IgM va IgG darajalari orqali kasallikning bosqichi aniqlanadi.

- Immun yetishmovchilikni baholash — past immunoglobulin darajalari immun tizimning zaifligini bildiradi.

- Autoimmun kasalliklar — IgG darajasining o'zgarishi organizmning o'z hujayralariga hujum qilayotganini ko'rsatadi.

Immunoglobulinlar miqdorini radial immunodiffuziya usulida aniqlashda immunoglobulin G, A va M darajalari Manchini usuli bo'yicha radial immunodiffuziya orqali aniqlandi. Tadqiqotda Moskvadagi N.F. Gamaleya nomidagi mikrobiologiya va epidemiologiya instituti tomonidan ishlab chiqarilgan monospesifik antitelalardan foydalanildi. Usulning mohiyati agardan tayyorlangan ingichka qatlamda immunoglobulin va unga mos antitelo o'rtasida erimaydigan kompleks (presipitat) hosil bo'ladi. Bu presipitat ko'z bilan ko'rinadigan halqa shaklida namoyon bo'ladi. Halqaning diametri — immunoglobulin konsentrasiyasining logarifmiga mutanosib bo'ladi.

Reaksiyani qo'yish tartibi. Standart suyuqlik 1 ml distillangan suvda eritiladi. Undan veronal-medinal buferda 3 ta ikki karra razvedenieler tayyorlanadi (1:2,1:4,1:8 – har biri 25 mkl.dan). Immunodiffuzion planshet tekis gorizontal yuzaga joylashtiriladi. Lunkalarga suyuqliklar quyidagicha kiritiladi: 1-lunkaga: 2 mkl 1:8 razvedeniedagi standart suyuqlik, keyingi 3 lunkaga: 1:4, 1:2 va suyultirilmagan standart suyuqlik, qolgan lunkalarga: tadqiqot namunalaridan 2 mkl dan, planshet qopqoq bilan yopiladi va xona haroratida inkubasiyaga qo'yiladi. IgG va IgA uchun — 24 soat, IgM uchun — 48 soat

inkubasiyadan so'ng presipitasiya halqalarining diametri o'lchanadi. Standart razvedenielerdagi halqalar asosida kalibrovka grafigi tuziladi (polulogarifmik koordinatalarda). Har bir namunaning immunoglobulin darajasi kalibrovka grafigi asosida aniqlanadi va mg/% birligida ifodalanadi.

Fagositoz

Fagositoz — bu tirik hujayralarning atrof-muhitdagi mikroskopik zarrachalarni, ayniqsa zararli mikroorganizmlarni faol ravishda o'z ichiga yutib, ularni parchalaydigan biologik jarayondir. Bu hodisa immun tizimining asosiy himoya mexanizmlaridan biri bo'lib, organizmni infeksiyalardan saqlashda muhim rol o'ynaydi.

Fagositoz bir necha bosqichda amalga oshadi, ya'ni tanib olish, hujayra begona zarrachani sezadi va uni tanib oladi. Yopishish, hujayra yuzasi zarrachaga yopishadi. Ichga yutish, hujayra membranasi zarrachani o'rab, uni ichki qismga olib kiradi. Parchalash, ichga kirgan zarracha maxsus fermentlar yordamida parchalanadi. Chiqarish hazm qilingan qoldiqlar hujayradan chiqariladi.

Organizmدا fagositoz bilan shug'ullanuvchi maxsus hujayralar mavjud. Bularga makrofaglar, neutrofillar, monotsitlar kiradi, ya'ni:

Makrofaglar — to'qimalarda joylashgan, katta hajmli hujayralar.

Neutrofillar — qon tarkibidagi tez harakatlanuvchi himoya hujayralari.

Monotsitlar — qon orqali harakatlanib, makrofaglarga aylanadi.

Bu hujayralar organizmga kirgan bakteriyalar, viruslar yoki o'lik hujayra qismlarini yo'q qilishda faol ishtirok etadi.

Biologik ahamiyati deganda: fagositoz organizmда quyidagi vazifalarni bajaradi, infeksiyalarga qarshi kurashadi. To'qimalarni o'lik hujayralardan tozalaydi. Ayrim bir hujayrali organizmlar uchun oziqlanish manbai hisoblanadi.

Fagositoz tushunchasini birinchi bo'lib rus olimi I. I. Mechnikov kashf etgan. U bu jarayonni organizmning ichki himoya tizimi sifatida ta'riflagan va bu ilmiy yutuq uchun Nobel mukofotiga loyiq topilgan.

Leykositlarning fagositar faolligini Kudryavseva usulida aniqlash

Fagositlar faolligi — bu neytrofillar va boshqa fagosit hujayralarning tashqi zarralarni (bakteriyalar, zarrachalar) yutib, yo'q qilish qobiliyatidir. Ushbu tadqiqotda Kudryavseva usuli qo'llanildi. Usulning mohiyati: Leykositlar va lateks zarrachalari aralashmasi tayyorlanadi, aralashma termostatda 37 °C haroratda 30 daqiqa davomida inkubasiya qilinadi. Inkubasiyadan so'ng lateks zarrachalarini yutib olgan neytrofillar soni mikroskop ostida hisoblanadi. Natijalar foizda (%) ifodalanadi — ya'ni, lateksni fagositoz qilgan neytrofillar umumiy neytrofillar soniga nisbatan qo'llanilgan material: melaminoformaldegid lateks zarrachalari, diametri 1,5 mkm, zarrachalar Moskvadagi Biologik asbobsozlik ilmiy-tadqiqot institutida ishlab chiqarilgan

IFA usulida sitokin darajasini aniqlash

IFA (Immunoferment analiz) usuli sitokin darajasini aniqlashda juda sezgir, aniq va keng qo'llaniladigan laboratoriya metod hisoblanadi. Ayniqsa, «sendvich» ELISA formatida bu usul sitokinnlarni miqdoriy baholashda juda samarali. Quyida IFA usulida sitokin darajasini aniqlash bo'yicha asosiy ma'lumotlar keltirilgan.

Sitokinnlar — bu hujayralararo signal molekulalari bo'lib, immun javobni tartibga soladi. Ular juda past konsentratsiyada bo'lganligi sababli, ularni aniqlash uchun sezgir metodlar talab etiladi. IFA usuli antigen-antitana o'zaro ta'siriga asoslanadi. Sitokin antigen sifatida, antitanalar esa uni aniqlovchi vosita sifatida ishlatiladi. Sitokin darajasini aniqlash bosqichlarida namuna tayyorlanadi, bunda qon, zardob yoki hujayra madaniyati supernatanti olinadi. Antitana bilan qoplangan plastinkaga joylashtirish: maqsadli sitokinnlar birinchi antitana bilan bog'lanadi. Ikkinchi antitana qo'shiladi: Ferment bilan bog'langan antitana sitokinga birikadi. Substrat qo'shilganda ferment substratni parchalab, rang hosil qiladi. Optik zichlik o'lchanadi, ya'ni rang intensivligi sitokin miqdoriga proporsional bo'ladi.

Sitokinnlardan interleykinnlar (IL-1, IL-6, IL-10), tumor nekroz omili (TNF- α), interferonlar (IFN- γ), GM-CSF, MCP-1, RANTES kabi boshqa signal molekulalari aniqlanadi

Yuqori sezuvchanlikda pikogramm darajasidagi sitokinlarni aniqlash mumkin. Ko'p tahlil bir vaqtning o'zida: Multiplex ELISA yordamida bir nechta sitokinlar aniqlanadi. Klinik va ilmiy tadqiqotlar uchun mos: Autoimmun kasalliklar, yallig'lanish, saraton, infeksiyalarni baholashda qo'llaniladi.

Sitokinlarni aniqlash — «sendvich» IFA usuli

Sitokinlarni aniqlashda Sankt-Peterburgdagi Davlat NII OChB tomonidan ishlab chiqilgan va «Sitokin» firmasi tomonidan ishlab chiqarilgan immunoferment tahlil (IFA) test tizimlari qo'llanildi. IFAda «sendvich» formatidagi qattiq fazaga asoslangan tahlil ishlatiladi. Peroksidaza xrena — indikator ferment sifatida qo'llaniladi. Ikkita turli spesifik monoklonal antitelo ishlatiladi:

Birinchisi — 96 lunchali planshetning qattiq fazasiga immobilizasiya qilingan, u antigen (sitokin)ni eritmadan ushlab oladi

Ikkinchisi — biotinililangan poliklonal antitelo, peroksidaza xrena bilan kon'yugasiya qilingan

Tadqiqot namunasi va anti-IL-peroksidaza kon'yugati planshet lunkalariga qo'shiladi. Inkubasiya vaqtida namunadagi sitokin qattiq fazaga immobilizasiya qilinadi, sitokin kon'yugat bilan bog'lanadi. Sitokin miqdori — bog'langan kon'yugat miqdoriga to'g'ri proporsional, keyin TMB reagenti qo'shiladi — lunkadagi eritma rangga kirishi yuz beradi. Optik zichlik fotometrik usulda o'lchanadi, kalibrovka grafigi asosida sitokin konsentrasiyasi hisoblanadi. Natijalar mg/ml yoki pg/ml birlikda ifodalanadi.

2.3. Raqamli ma'lumotlarni statistik qayta ishlash

Raqamli ma'lumotlarni statistik qayta ishlashda eng muhim usullar: statistik kuzatish, guruhlash, jamlash, tahlil va vizualizatsiya. Bu usullar ma'lumotlarni tushunarli, foydali va qaror qabul qilishga yaroqli holga keltirishga xizmat qiladi. Quyida raqamli ma'lumotlarni statistik qayta ishlashda qo'llaniladigan asosiy usullar va texnologiyalar haqida aytadigan bo'lsak, asosiy statistik qayta ishlash usullariga statistik kuzatish: Ma'lumotlarni yig'ishning birinchi bosqichi bo'lib,

ommaviy hodisalar va jarayonlar haqida ma'lumot to'planadi. Bu jarayon anketalar, so'rovnomalar, sensorlar yoki avtomatlashtirilgan tizimlar orqali amalga oshiriladi. Jamlash (agregatsiya): Yig'ilgan ma'lumotlar umumlashtiriladi. Masalan, o'rtacha qiymat, maksimum, minimum, median kabi statistik ko'rsatkichlar hisoblanadi. Guruhlash: Ma'lumotlar muayyan belgilar asosida guruhlariga ajratiladi. Bu usul orqali turli toifalar bo'yicha tahlil qilish osonlashadi (masalan, yosh guruhlari, hududlar, daromad darajalari). Vizualizatsiya: Grafiklar, diagrammalar, jadval va interaktiv vositalar orqali ma'lumotlar ko'rinishi yaxshilanadi. Bu qaror qabul qilishni tezlashtiradi. Tahlil qilish: Korrelatsiya, regressiya, dispersiya tahlili kabi usullar yordamida ma'lumotlar o'rtasidagi bog'liqliklar aniqlanadi.

Olingan natijalar variatsion statistikaning klassik matematik usullari orqali tahlil qilindi. Hisob-kitoblar Statistica for Windows dasturlar to'plami yordamida IBM PC shaxsiy kompyuterida, Microsoft Excel-97 dasturi orqali amalga oshirildi. Hisoblangan ko'rsatkichlar:

1. Arifmetik va geometrik o'rtacha qiymatlar:

$$M \pm m = \frac{X_{\max} - X_{\min}}{F}, \quad (2.15)$$

Bu erda:

M — o'rtacha qiymat, $\pm m$ — o'rtacha qiymatning xatosi

$X_{\max}$ — variatsion qatordagi eng katta qiymat

$X_{\min}$ — eng kichik qiymat

F — K. Ermolaeva (1976) jadvali bo'yicha standart ko'rsatkich.

2. O'rtacha qiymatlar o'rtasidagi farqning ishonchliligi (Yu.P. Lisisin, 1987):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \quad (2.16)$$

Bu erda:

t — farqning ishonchliligi (ishonch koeffisienti)

$M_1 - M_2$ — taqqoslanayotgan guruhlarning oʻrtacha arifmetik qiymatlari

$m_1^2 + m_2^2$ — oʻrtacha qiymatlar xatosi

Iшонchlilik mezoni natijalar ishonchli deb hisoblanadi.

III-BOB. TA'SIRLANGAN ICHAK SINDROMINING KLINIK XUSUSIYATLARI

3.1. Ta'sirlangan ichak sindromining turli klinik shakllarida hujayraviy immunitet holati

Olingan materialni tahlil qilish natijasida umumiy kasallanish darajasi 2015–2017 yillar davomida o'sish tendensiyasiga ega ekani aniqlandi.

Hazm qilish organlari bilan bog'liq kasallanishning ulushi umumiy kasallanishga nisbatan 2015 yilda — 32,3%, 2017 yilda — 36,3% ni tashkil qilgan.

Hisobot hujjatlari standart shaklda tuzilgan bo'lib, ularda TIS uchun alohida grafa mavjud emas. Shu sababli katta yoshdagi aholida TIS bilan kasallanish darajasi va dinamikasini rasmiy statistik ma'lumotlar asosida aniqlash imkoni yo'q. Nespesifik yarali kolit bo'yicha ma'lumotlar 2015 yilda — 0,8%, 2017 yilda — 0,93% ni tashkil etgan.

Tadqiqotda 18–49 yoshdagi bemorlar guruhi tanlangan. Bu yosh toifasi TISning klinik ko'rinishlari ko'p uchraydigan, ish qobiliyatiga ega va ijtimoiy faol aholi qatlami hisoblanadi.

Regional xususiyatlarni o'rganish davomida Buxoro viloyatida shahar va qishloq aholisi orasida TISning xususiyatlarini aniqlash maqsadida uch bosqichli epidemiologik tadqiqot o'tkazildi. 1-bosqich — 65 nafar bemor bilan anketal so'rovnomma o'tkazildi. Tahlil natijalari tanlangan guruhning reprezentativligini, ya'ni umumiy aholi toifasiga mosligini tasdiqladi.

Respondentlarning umumiy sonidan (65%): shaharda - 39 (60,0%), qishloqda - 26 (40,0%). Umumiy tuzilmada erkaklar soni biroz kamroq bo'lgan, mos ravishda 19 va 46. Yashash joyi bo'yicha jinsi bo'yicha taqsimlanganda erkaklar va ayollar sonining nisbati 1:2,4 ni tashkil qiladi. 28,2% erkaklar, 71,8% ayollar, 30,7% qishloqlar, 69,3% ayollar (3.1-jadval).

3.1-jadval

TIS bilan og'rigan bemorlarning jinsi va yashash joyi bo'yicha taqsimlanishi

Yashash joyi	Erkaklar		Ayollar		Jami	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Shahar	11	28.2	24	71.8	39	67.4
Qishloq	8	30.7	22	69.3	26	32.6
Jami	19	29.3	46	70.7	65	100

2014 yilda Rossiya gastroenterologik assosiasiyasi tomonidan, «Valenta Farm» AJning tashabbusi va tashkilotchilik ko'magida, oshqozon-ichak tizimining funksional kasalliklari (F3 OIT) simptomlarini dinamik baholash uchun so'rovnoma ishlab chiqish maqsadida ishchi guruh tashkil etildi — «7 kun davomidagi 7 simptom», keyingi o'rinlarda — «7×7 so'rovnomasi» deb ataladi. «7×7 so'rovnomasi» Rim III qayta ko'rib chiqilgan mezonlariga muvofiq klinik simptomlarning ta'rifiga asoslanadi va so'nggi 7 kun mobaynida funksional kasalliklarning 7 ta asosiy simptomi mavjudligi va ularning ifodalanish darajasi (engil, o'rtacha yoki yaqqol) haqidagi savollarni o'z ichiga oladi. (tabl. 3.2).

3.2-jadval.

Simptomlar 7x7 anketasi yordamida baholanadi

Oxirgi 7 kun ichida quyidagi shikoyatlar bormi?						Ifoda qilish darajasi
	Yo'q	Haftada bir marta yoki undan kam	Haftada 2-3 marta kuniga bir necha marta	har kuni	kuniga bir necha marta	
Oshqozon sohasidagi og'riq (o'rta qorinning yuqori qismi)						Yengil o'rtacha og'ir
Oshqozon sohasida yonish hissi (qorinning yuqori o'rta qismida)						Yengil o'rtacha og'ir

Ovqatdan keyin oshqozon sohasida (o'rta qorinning yuqori qismida) to'liqlik hissi						
Erta to'yish (erta to'yish hissi paydo bo'ladi)						Yengil o'rtacha og'ir
Ichak harakatidan keyin yaxshilanadigan qorin og'rig'i						
Shishish						
Najasning mustahkamligi va / yoki chastotasining buzilishi: haftasiga 3 martadan kam, kuniga 3 martadan ko'proq suyuq yoki shilimshiq, qattiq yoki "yong'oq"						

Alomatning mavjudligi: yo'q - 0 ball, haftada 1 kun - 1 ball, haftada 2-3 marta - 2 ball, har kuni - 3 ball, kuniga bir necha marta - 4 ball. Semptom intensivligini aniqlash: 1 ball - ahamiyatsiz, 2 ball - o'rtacha ifodalangan, 3 ball - og'ir. Haftada 3 martadan kam ichak harakatining chastotasi 5 ball sifatida baholanadi; haftada 3 martadan ortiq - shikoyatlar chastotasini miqdoriy baholashga ko'ra. Hisoblashda simptomning mavjudligi va uning intensivligini aks ettiruvchi ballar yig'iladi va har bir simptom uchun olingan ballar ham umumlashtiriladi.

"7 × 7" so'rovnomasining ishlab chiqilgan versiyasi bemorga FD va TISga xos bo'lgan asosiy simptomlar bo'yicha savollarga javob berishga va shifokorga ularning chastotasi va intensivligini ob'ektiv baholashga, ularning zo'ravonligining miqdoriy tavsifini olishga imkon beradi. FD va TIS uchun xarakterli simptomlarni tanlash ushbu kasalliklarning keng tarqalganligi va ularning kombinatsiyasining yuqori chastotasi bilan bog'liq edi.

So'rovnomadan foydalangan holda, tadqiqotlarda so'ralgan bemorlarning 43 (66,1%) o'rtacha og'ir oshqozon-ichak kasalliklari va 2 (3%) bemorda CSC tashxisini istisno qiladigan tashvish belgilari borligi aniqlandi. Qolgan 20 (30,7%) respondentlar TIS foydasiga aniq sog'lig'ining buzilishini ko'rsatdilar.

Diagnostic mezonlarga va oshqozon-ichak trakti patologiyasining turli klinik belgilarining kombinatsiyasiga ko'ra, TISning uchta asosiy klinik shakli aniqlangan: (A) ich qotishining ustunligi bilan, (B) diareya va (C) aralash shakl. .

Bizning tadqiqotlarimizda TIS ning B shakli bemorlarda (diareya ustunligi bilan) ustunlik qildi (3.3-jadval).

3.3-jadval.

TIS shakllari bo'yicha bemorlarni taqsimlash

TIS shakllari	erkaklar		ayollar		Jami	
	abs	%	abs	%	abs	%
(A) - ich qotishining ustunligi bilan	9	36,0	16	64,0	25	100
(B) - diareya ustunligi bilan	18	56.3	14	43.7	32	100
(C) - aralash shakl	3	37.5	5	62.5	8	100

Barcha holatlarda komorbidlik (ya'ni, hamroh kasalliklar mavjudligi) aniqlangan. Aniqlanishicha, ta'sirlangan ichak sindromi (TIS) klinik manzarasida surunkali gastrit (SG) bilan oziq-ovqat sensibilizatsiyasi fonida birga uchraganda — qabziyatlar ustunlik qiladi. Surunkali xolesistit (SX), surunkali gastroduodenit (SGD) va yarali kasallik (YaK) bilan mikrob va parazitar sensibilizatsiya fonida (ya'ni, surunkali infeksiya o'choqlari va glistli invaziyalar mavjud bo'lganda) — qorin og'rig'i, meteorizm, defekatsiyaga tez-tez chaqiriqlar, ichakning to'liq bo'shamaganlik hissi kabi simptomlar ustunlik qiladi.

Tadqiqotdagi bemorlar guruhida komorbidlik holatida TISning A va B klinik shakllari (ya'ni, qabziyat ustunlik qiluvchi va diareya ustunlik qiluvchi shakllar) ko'proq uchragan.

3.2. Ta'sirlangan ichak sindromining turli klinik shakllarida gumoral immunitet holati

TIS patogenezida immun mexanizmlarning ahamiyati va rolini o'rganish maqsadida 2016–2017 yillar davomida Buxoro ko'p tarmoqli tibbiyot markazining gastroenterologiya bo'limida hospitalizatsiya qilingan 110 nafar bemor tekshirildi.

TIS bilan kasallangan bemorlar va nazorat guruhi o'rtasida klinik-immunologik ko'rsatkichlarning solishtirma bahosi shundan dalolat beradiki barcha tekshirilgan TIS bemorlarining 21,8% holatida surunkali xolesistit (SX) bilan birga uchragan 18 nafar (16,4%) bemorda surunkali gepatit (SG) mavjudligi aniqlangan, surunkali gastroduodenit (SGD) va oshqozon hamda 12 barmoqli ichakning yazvali kasalligi (YaB) — 18,2% holatda qayd etilgan. 58% holatda TIS bilan birga surunkali tonsillit, gaymorit, adneksit, pielonefrit va parazitlar invaziyalar (enterobioz, lyamblioz) aniqlangan. 28% TIS va SG bilan kasallangan bemorlarda oziq-ovqat allergiyasi mavjud. Mikroba va parazitlar sensibilizatsiya — 36% holatda qayd etilgan.

TIS + SG — 18 nafar bemor, TIS + SX — 24 nafar bemor, TIS + SGD va YaB — 20 nafar bemor guruhlariga bo'lib tekshirilgan.

3.2.1-jadvalda periferik qondagi individual differentsiatsiya klasterlarining tashuvchilari tarkibi keltirilgan. TISda limfositlar umumiy soni (nisbiy va mutlaq ko'rsatkichlar) nazorat guruhiga nisbatan ishonchli darajada kamaygan. Sirkulyatsiyadagi T-limfositlar nisbiy miqdori ham TIS bemorlarida ishonchli kamaygan. Eng chuqur defisit — TIS + SGD va YaB guruhida: $34,2 \pm 1,3\%$ ($R < 0,01$). Absolyut ko'rsatkichlar bo'yicha eng past daraja — TIS + XX guruhida: CD3+ limfositlar — $657 \pm 27,0/\text{mkl}$. TIS uchun T-xelperlar/induktorlar darajasining pasayishi xos. Nazorat guruhida CD4+ limfositlar nisbiy — $32,4 \pm$

0,5%, absolyut — $521 \pm 21,0/\text{mkl}$ ni tashkil etdi. TIS bemorlarida CD4+ limfositlar darajasi barcha guruhlarda kamaygan, eng chuqur nisbiy defisit: TIS + SG — $23 \pm 1,0\%$; TIS + SX — $23,7 \pm 1,2\%$ ($R < 0,01$)

Absolyut ko'rsatkichlar bo'yicha eng chuqur defisit: TIS + SGD va YaK — $435 \pm 32/\text{mkl}$

3.2.1.-jadval

Tekshirilayotgan bemorlarda hujayra immunitetining parametrlari ($M \pm m$)

Ko'rsatkichlar	Nazorat guruxi n=20	TIS bilan SG n=18	TIS bilan SX n=24	TIS bilan SGD va YaK n=20
CD3, %	52,0 1,0	$47,0 \pm 1,3^*$	$41,3 \pm 1,3^*$	$34,2 \pm 1,3^*$
CD3+, abs	780 27	$680 \pm 23^*$	$657 \pm 27^*$	$675 \pm 23^*$
CD4, %	32,4 0,5	$231,0^*$	$23,7 1,2^*$	$29,40,9^*$
CD4+, abs	521 ± 21	480 ± 22	500 ± 32	$435 \pm 32^*$
CD8, %	21,0 0,8	23 0,8	$17,01,2^*$	17,81,5
CD8+, abs	372 ± 13	$300 \pm 11^*$	$232 \pm 28^*$	$238 \pm 12^*$

Izoh: * Qiymatlar nazorat guruhiga nisbatan ishonchli hisoblanadi.

($P < 0,05 - 0,001$)

T-supressorlar/sitotoksik limfositlar kabi boshqa immunoregulyator subpopulyasiya darajasini o'rganishda, TIS (ichakning ozorli sindromi) va SX (surunkali xolesistit) birgalikda uchragan holatlarda, nisbiy va mutlaq ko'rsatkichlar bo'yicha ishonchli darajada kamaygan miqdor aniqlandi — $17,0 \pm 1,2\%$, $232 \pm 28,0/1 \text{ mkl}$ ($R < 0,01$).

TISda CD8+ limfositlarning mutlaq qiymati barcha bemor guruhlarida ishonchli darajada past ekani aniqlandi ($R < 0,05$).

CD4+ limfositlar, o'zining xelperlik funksiyasini bajarib, V-kletkalarga antitelo ishlab chiqaruvchi plazmatik kletkaga aylanishda yordam beradi. CD8+ limfositlarga etuk sitotoksik T-kletkaga aylanishda yordam beradi. Makrofaglarga giperchuvalchanlik effektlerini amalga oshirishda yordam beradi. Keltirilgan T-xelper limfositlar funksiyalari Th1 va Th2 turdagi ikki subpopulyasiyaga ajralishi

orqali amalga oshadi. Ushbu subpopulyasiyalar turli interleykinlar — sitokinlar ishlab chiqarish orqali turlicha xelperlik vazifalarini bajaradi. [246].

V-sistema predstavlena kolichestvennim sodержaniem V-limfositov s molekuloy CD20 i CD23 i urovnem immunoglobulinov klassov IgG, IgA, IgM i IgE (3.2.2.jad.).

3.2.2.-jadval

Tekshirilayotgan bemorlarda B-immun tizimining ko'rsatkichlari (Mm)

Ko'rsatkichlar	Nazorat guruxi n=20	TIS bilan SG n=18	TIS bilan SX n=24	TIS bilan SGD va YaK n=20
CD20+, %	25,4 0,8	43,4 1,3*	32,2 2,3*	28,8 1,2*
CD20+, abs	438 12	678 28*	502 18*	441 12
CD23+, %	9,4 0,3	11,4 0,9*	13,7 1,3*	12,2 0,8*
CD23+, abs	145 3,0	575 11,0*	234 6,0*	165 5,0
IgG	480 13	455 11,0	548 8,0*	810 6,0*
IgA	110 2,1	128 2,6*	118 2,4*	120 2,2*
IgM	92 3,5	68,0 1,3*	138 4,8*	98,5 2,0
IgE	22,0 1,2	180 21,0*	25,51,4	35 1,1*

Izox: * - qiymatlar nazorat guruhiga nisbatan ishonchli
($P < 0,05 - 0,001$)

CD20+ limfositlar organizmning maxsus immun himoya reaksiyalarida bevosita ishtirok etadi [52]. Sirkulyasiyadagi CD20+ hujayralar miqdorining solishtirma tavsifi shuni ko'rsatdiki, TISda ushbu hujayralar darajasi barcha kuzatilgan guruhlarda nazorat guruhiga nisbatan ishonchli darajada oshgan ($R < 0,01$). Absolyut qiymatlarni tahlil qilish natijasida TIS + SG guruhida $678 \pm 28,0/1$ mkl qonda ishonchli darajada yuqori daraja aniqlangan ($R < 0,01$). Olingan natijalarga ko'ra, TIS uchun T-limfositlar populyyasiyadagi disbalans fonida V-kletka immun tizimi bo'g'inining aktivlashuvi xos.

CD23 molekulasi eruvchi shakli, V-limfositlar yuzasida joylashgan holda past affinitetli reseptor vazifasini bajaradi. IL-4 ta'sirida CD23 V-kletkalar

va monositlar tomonidan eriuvchi shaklda ishlab chiqarila boshlaydi. Eriuvchi CD23 molekulasi V-kletkalar reseptor kompleksi bilan o‘zaro ta’sirga kirishadi. Bu holda tirozinkinaza lyn orqali hujayraga signal yuboriladi, natijada IgE+ V-kletkalar proliferatsiyasi va ular tomonidan IgE sekresiyasi kuchayadi.

Bizning tadqiqotlarimiz ma’lumotlariga ko‘ra, barcha tekshirilgan bemorlar guruhlarida CD23+ hujayralarning nisbiy va mutlaq qiymatlari ishonchli darajada oshgan ($R < 0,001$).

G, A, M va E sinfdagi asosiy immunoglobulinlar konsentratsiyasini o‘rganish TISda IgM va IgG darajalarining turlicha o‘zgarishini ko‘rsatdi.

IgG — ikkinchi immun javobning asosiy antitelosi. Ushbu sinfdagi immunoglobulinlarning asosiy biologik funksiyasi — organizmni infeksiya agentlari va ularning hayotiy faoliyati mahsulotlaridan himoya qilish [52]. Timusga bog‘liq bo‘lganligi sababli, IgG faqat T-limfositlar ishtirokida ishlab chiqariladi.

Yuqorida keltirilgan ma’lumotlarga ko‘ra, IgA darajasining oshishi TIS guruhlarida bir xil emas, eng yuqori sintez — TIS + SG guruhida: $128 \pm 2,6$ mg/% ($R < 0,001$)

IgM darajasi turlicha o‘zgargan: TIS + SG — past sintez: $68,0 \pm 1,3$ mg/% ($R < 0,05$), TIS + SX — eng yuqori sintez: $138 \pm 4,8$ mg/% ($R < 0,001$)

Ma’lumki, bu antitelo turi infeksiya agentlariga qarshi ishlab chiqariladi, komplementni aktivlashtiradi va fagositozni kuchaytiradi [52]. TISda IgM sintezining oshishi infeksiyon jarayonning qo‘shilishi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. IgM’ning muhim xususiyatlari — fagositoz qiluvchi hujayralarni antigen yoki infeksiya o‘chog‘iga jalb qilish va fagositozni faollashtirish.

Zud giperchuvalchanlik reaksiyasida organizmda to‘qimalarni sensibilizasiya qiluvchi maxsus antitelolar — IgE (reaginlar) aniqlanadi. Nazorat guruhida IgE konsentratsiyasi o‘rtacha $22,0 \pm 1,2$ mg/ml ni tashkil etgan. TIS + SG guruhida — $180 \pm 21,0$ mg/ml (8,2 marta yuqori, $R < 0,001$), TIS + SGD va YaK guruhida — $35 \pm 1,1$ mg/ml (1,59 marta yuqori, $R < 0,001$)

Immunoglobulinlar konsentrasiyasi shundan dalolat beradiki: Oziq-ovqat sensibilizatsiyasi fonida TIS + SG — IgA va IgE darajasi ishonchli oshgan. Mikroba sensibilizatsiyasi fonida TIS + SGD va YaK — IgG sinfidagi immunoglobulinlar darajasi ishonchli oshgan ($P<0,05$), IgE darajasi oshish tendentsiyasiga ega. Mikroba va parazitlar sensibilizatsiya fonida TIS + SX — barcha immunoglobulin sinflari konsentrasiyasi nazorat guruhiga nisbatan yuqori bo'lgan. Tadqiqotchilarning alohida e'tiborini killer funksiyani bajaruvchi immunokompetent hujayralar sinfi — natural killer hujayralar (NK-kletkalar, CD16+) jalb etmoqda.

Nazorat guruhida o'rtacha $16,4 \pm 1,0\%$ tabiiy qotil hujayralar (CD16+ hujayralar) mavjud edi. Ushbu ko'rsatkichning mutlaq qiymati 1 mkl da o'rtacha $182 \pm 9,0$ ni tashkil etdi (3.2.3.jad.).

3.2.3.-jadval

Nonspesifik himoya omillarining parametrlari (Mm)

Ko'rsatkichlar	Nazorat guruxi n=20	TIS bilan SG n=18	TIS bilan SX n=24	TIS bilan SGD va YaK n=20
CD16+, %	16,4 1,0	9,5 1,4*	21,4 1,8*	18,4 0,8
CD16+, abs	$182 \pm 9,0$	$187 \pm 13,0$	$221 \pm 7,0^*$	$198 \pm 7,0$
Fag	48,0 1,3	44,5 1,6	38,4 1,8*	42,7 1,3*
SIK	40,0 1,5	54,0 1,8*	48 1,5*	46,0 1,4*

Izox: * - qiymatlar nazorat guruxiga nisbatan ishonchli ($P<0,05$ - 0,001)

TIS + SG bilan kasallangan bemorlarda qondagi NK-kletkalarining nisbiy miqdori nazorat guruhiga nisbatan 1,7 marta kamaygan va o'rtacha $9,5 \pm 1,4\%$ ni tashkil etgan ($P<0,01$). CD16+ limfositlarning mutlaq miqdori esa nazorat guruxi darajasiga yaqin bo'lgan ($P<0,001$). TIS + SX guruhida CD16+ limfositlarning nisbiy miqdori 1,3 marta yuqori bo'lib, o'rtacha $21,4 \pm 1,8\%$ ni tashkil etgan ($P<0,01$), mutlaq miqdori esa 1,2 marta yuqori — $221,0 \pm 7,0/1$ mkl ($P<0,001$). TIS + SX guruhida CD8+ limfositlar konsentrasiyasi (%) nazorat guruhiga

nisbatan kamaygan ($P<0,05$), ammo CD16⁺ limfositlarning mutlaq miqdori nazorat guruhidan yuqori bo'lgan.

Nospesifik himoya omillarini o'rganish davomida tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, TIS bilan kasallangan bemorlarda fagositlar faoliyatida funksional etishmovchilik keng tarqalgan. TIS + SX va TIS + SGD va YaK guruhlarida fagositozning foiz miqdori o'rtacha: $38,4 \pm 1,8\%$, $42,7 \pm 1,3\%$. Bu ko'rsatkichlar nazorat guruhidan ishonchli darajada past ($P<0,001$).

Fagositlar reaksiya immun javobni boshlaydi. Fagosit himoyasining kamayishi immun javob darajasining pasayishiga, gumoral immunitetning susayishiga, assimilyasiya mahsulotlarining kechikishiga, avtoantigenlarga nisbatan tolerantlik va balansning buzilishiga olib keladi. Sirkulyasiyadagi immun komplekslar (SIK) immunokompetent hujayralar zaxirasining defisiti va gumoral himoyaning etishmovchiligi — SIKning anomal yuqori konsentrasiyada to'planish xavfini keltirib chiqaradi.

SIK darajasini o'rganish shuni ko'rsatdiki Buxoro shahrida yashovchi deyarli sog'lom odamlarda SIK konsentrasiyasi o'rtacha — $40,0 \pm 1,5$ shartli birlik TIS bilan kasallangan bemorlarda SIK darajasi barcha guruhlarda nazorat guruhidan ishonchli darajada yuqori ($P<0,01$)

Ma'lumki, SIK organizmda hosil bo'lgan maxsus antitelolar — immunoglobulinlar va antigenlar o'rtasidagi o'zaro ta'sir natijasida shakllanadi. Bu o'zaro ta'sir infeksiyaga qarshi himoyaning asosiy mexanizmi hisoblanadi, antitelolar bakterial ekzotoksinlarni neytrallashtiradi, hujayradan tashqari viruslarni neytrallashtiradi. Bakteriyalarni opsonizasiya qiladi, fagositoz va hujayraviiy yo'q bo'lishini rag'batlantiradi. SIK shakllanganda antigenning tuzilishi va biologik faolligi o'zgaradi.

T-limfositlarni aktivlashtirish uchun kamida ikki ketma-ket jarayon talab etiladi. Birinchi signal — MHC bilan bog'langan peptidlarning T-kletka reseptori bilan bog'lanishi. Ikkinchi signal — IL-2 (CD25) reseptorlarining ekspressiyasini qo'zg'atadi, bu hujayraning S-fazaga o'tishi va replikasiyani boshlashga olib keladi.

Aktivasiya markerlari tahlilida TISda CD25+ (erta aktivasiya) va HLA-DR+ (kech aktivasiya) hujayralar ekspressiyasi ishonchli darajada oshgan. TIS + SGD va YaK — IL-2 reseptorli limfositlar darajasi 1,43 marta yuqori: $23 \pm 1,3\%$ ($P < 0,05$), TIS + SX — 1,37 marta yuqori: $22,0 \pm 1,7\%$ ($P < 0,05$), TIS + SG — 1,31 marta yuqori: $21,1 \pm 1,7\%$, nazorat guruhida — $16,0 \pm 1,4\%$, (3.2.4. jad.).

3.2.4.-jadval

Bolalarda limfotsitlar soni faollashuvi bilan amalga oshiriladigan belgilar tekshirilgan (Mm)

Ko'rsatkichlar	Nazorat guruxi n=20	TIS bilan CG n=18	TIS bilan CX n=24	TIS bilan CGD va YaR n=20
CD25, %	16,0 1,4	21,1 1,7*	22,0 1,7*	23 1,3*
CD25abs	260 ± 16	$345 \pm 16^*$	$355 \pm 22^*$	$340 \pm 22^*$
CD95, %	22,0 1,0	38,5 1,5*	34,5 1,2*	30,3 0,5*
CD95, abs	380 ± 11	$482 \pm 21^*$	400 ± 22	$450 \pm 25^*$
HLA-DR ⁺ , %	22,0 0,8	32,2 1,1*	32,0 1,0*	27,6 0,5*
HLA-DR, abs	440 ± 11	457 ± 19	$487 \pm 13^*$	461 ± 18

Izoh: *- qiymatlar nazorat guruhiga nisbatan ishonchli ($P < 0,05 - 0,001$)

T-limfositlardagi HLA-DR ekspressiyasi TIS + SX holatida maksimal darajada oshgan — $32,0 \pm 1,0\%$, TIS + SGda — $32,2 \pm 1,1\%$ (nazorat guruhida — $22,0 \pm 0,8\%$, $R < 0,05$). Shunday qilib, kasallarda limfositlardagi HLA-DR va CD25 aktivasiya markerlari ekspressiyasi nazorat guruhiga nisbatan oshgan. CD25 va HLA-DR antigenlarini ekspressiya qiluvchi limfositlar sonining ko'payishi — aktivasiya jarayonining barqarorligini va proliferasiya bosqichiga o'tishni ko'rsatadi.

Apoptoz — dasturlangan hujayraviy o'lim shakllaridan biri bo'lib, endonukleaza ta'sirida DNKning shikastlanishi bilan tavsiflanadi. Bu jarayonda hosil bo'lgan apoptotik tanachalar fagositozga uchraydi. Apoptoz immunologik jarayonlarning proliferasiya va differensiasiya kabi muhim komponenti hisoblanadi.

Bizning tadqiqotlarimizda TIS bilan kasallangan barcha guruhlarda apoptoz reseptorli limfositlar darajasi ishonchli darajada oshgan. TIS + SG guruhida nisbiy ko'rsatkich 1,75 marta oshgan — o'rtacha $38,5 \pm 1,5\%$ ($R < 0,01$). Absolyut ko'rsatkich 1,26 marta oshgan — $482 \pm 21/1$ mkl ($R < 0,001$).

Sitokinlar — faollashgan hujayralar tomonidan ishlab chiqariladigan past molekulyar og'irlikka ega oqsil moddalar bo'lib, immun tizimining barcha bo'g'inlari, gemopoez, yallig'lanish va tizimlararo o'zaro ta'sirlarning endogen regulyasiyasini amalga oshiradi [244].

Sitokinlar hujayralarning yashab qolishi, o'sishini stimullash, differensiasiyasi, funksional faolligi, apoptoz jarayoniga ta'sir ko'rsatadi. Barcha sitokinlar o'zaro bog'liq bo'lib, ular lokallik, qisqa masofada ta'sir, tezkorlik, kaskadli va pleyotrop ta'sirlar, ta'sirlarning takrori va o'zaro qoplanishi, bog'lanishning ko'p bosqichliligi, autokrin va parakrin regulyasiya qobiliyati kabi xususiyatlarga ega yagona tizimni tashkil etadi [244].

Sitokinlar ta'siri organizmning fiziologik va patofiziologik reaksiyalari bilan yaqin bog'liq. Bu holda lokal va tizimli himoya mexanizmlari modulyasiyalanadi. Sitokinlar tizimining eng muhim funksiyalaridan biri — immun, endokrin va nerv tizimlarining stressga javob reaksiyasida muvofiqlashgan faoliyatini ta'minlash [244, 52].

IFN γ va IL-4 ta'sirlarining farqli yo'nalishida patologik jarayonni regulyasiyalashda immun javob fenotipining shakllanishi ularning ishlab chiqarilish muvozanatiga bog'liq bo'ladi. Ma'lumotlarga ko'ra, ushbu sitokinlar nisbati TISni differensial diagnostika qilishda qo'shimcha mezon sifatida xizmat qilishi mumkin. Bizning tadqiqotimizda sitokin statusi ko'rsatkichlari katta xilma-xillik bilan tavsiflangan. (3.2.5.jad.).

3.2.5.-jadval

TIS bilan og'rigan bemorlarda sitokin holati ko'rsatkichlari

Ko'rsatkichlar	Nazorat guruxi	TIS bilan CG n=18	TIS bilan CX	TIS bilan CGD va YaR

	n=20		n=24	n=20
INF γ	110 1.3	64,5 $\pm$ 2.2*	78.5 $\pm$ 3,2*	84.6 $\pm$ 2.8*
IL-4	2,6 $\pm$ 0,6	3.2 $\pm$ 0,8	3,7 $\pm$ 1,1	3.6 $\pm$ 1,6

Komorbidlik sharoitida kuzatilgan barcha guruhlarda TIS bilan kasallangan bemorlarning immunogramмага oid gematologik parametrlari CD3+, CD4+ limfositlar sonining, CD8+ limfositlarning mutlaq qiymatlarining, fagositoz va INF γ darajasining pasayish tendensiyasini namoyon qildi, V-limfositlar, proliferasiya hujayralari, sirkulyasiyadagi immun komplekslar (SIK) va IL-4 darajasining oshishi fonida oshgan.

Shunday qilib, TIS bilan kasallangan bemorlarda olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, organizmda turli endogen ta'sirlarga tez va universal javob bera oladigan funksional-metabolik tizimlardan biri — immun tizimidir. Aniqlanishicha, TIS bilan kasallangan bemorlarning katta qismida T-kletkalar zaxirasi mavjud emas yoki kam deganda, ularning zaxirasi sezilarli darajada kamaygan. CD3+ hujayralar miqdorining pastligi sirkulyasiyadagi T-limfositlar pulining kamayganini va, shunga muvofiq, kuchli immun javob talab etilganda etishmovchilik xavfini anglatadi. Funksional-faol T-kletkalar miqdorining kamayishi xelper funksiyani bajaradigan maxsus fenotiplar miqdoriga ham ta'sir ko'rsatadi. Immunoregulyator T- va V-kletkalar immunitetning integrasiyasida, barcha immunologik funksiyalarning muvozanatida muhim rol o'ynashi sababli, TISda immunogenezning ushbu bo'g'inidagi buzilish — kuchayish yoki susayish ko'rinishida — immunologik etishmovchilik rivojlanish mexanizmining muhim komponenti hisoblanadi.

TIS bilan kasallangan bemorlardan olingan ma'lumotlarni tahlil qilish NK-kletkalar miqdorining turlicha o'zgarishini aniqladi. Shubhasiz, ularning kamayishi yoki ko'payishi salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin va ehtimol, giperchuvalchanlik holatida patogenetik omillardan biri hisoblanadi. Ma'lumki, NK-kletkalar organizmni himoya qilishda muhim rol o'ynaydi va ularning har ikki yo'nalishdagi o'zgarishi quyidagi sabablar bilan izohlanadi: qisman

immunodefisit, immunokompetent hujayralar faolligini bloklovchi netoksik antitelolarning etarli darajada ishlab chiqarilmasligi.

Immun javob rivojlanishida immunoglobulinlar hujayraviiy immunitetning effektor reaksiyalarini amalga oshirishda vositachi funksiyani bajaradi. Ular bakterial, virusli va zangori antigenlarni inaktivasiya va eliminasiya qilishda ishtirok etadi. Yallig‘lanish jarayonlarini amalga oshiradigan immunokompetent hujayralarni faollashtiradi. Immun fagositoz samaradorligini oshiradi. Komplement tizimining klassik aktivlashtirish yo‘lini ishga tushiradi, patologik immun komplekslarni eliminasiya va dissosiasiya qilishga yordam beradi

SIKning yaqqol oshishi TIS bilan kasallangan bemorlarda immun jarayonlarining kuchayganligini aks ettiradi. Antigen-antitelo komplekslari organizmda doimiy ravishda kechadigan dinamik jarayon natijasidir. Barcha antitelo sintezini induksiya qiluvchi allergenlar amalda SIK shakllanishining induksiyalovchi omillari bo‘lib, ular organizmning normal immun javobining komponenti hisoblanadi [52, 249].

Fagositlar immun tizimida TIS bilan kasallangan bemorlarda asosiy fagositirlovchi hujayralar — neytrofillar va monositlar miqdorining kamayishi kuzatildi. Fagositozdan tashqari, makrofaglar HLA-DR antigenlari bilan birgalikda begona antigen determinantlarini T- va V-limfositlarga taqdim etadi. Bu jarayon kletkalar va gumoral immun javob rivojlanishining boshlanish nuqtasi hisoblanadi. Allergik reaksiyalar monositlar/makrofaglar funksiyasini buzadi va HLA-DR hamda HLA-DQ antigenlar ekspressiyasida sezilarli o‘zgarishlar yuz beradi [109, 193], natijada organizmning maxsus immun javob rivojlantirish qobiliyati pasayadi.

Limfositlar tomonidan antigen epitoplarni tan olish va immun tizimning boshqa hujayralari bilan signal almashinuvi limfositlar aktivasiyasining namoyon bo‘lishi uchun shart hisoblanadi. Aktivasiyaning mohiyati — hujayraning funksiya bajarish va maxsus faollik namoyon qilish holatiga o‘tishi. CD25+ limfositlar sonining oshishi — T-kletkalar o‘sish omili bo‘lgan sitokinga sezuvchanlikning yuqoriligini va NK-kletkalar proliferasiyasini rag‘batlantirishni

ko'rsatadi. Shuni qayd etish kerakki, IL-2 ekspressiyasi hujayra aktivasiyasi bilan parallel ravishda yuz beradi va uni apoptozdan himoya qiladi. Agar limfositlar patologiya sharoitida to'liq "aktivasiya signallari to'plami"ni olmasa, "aktivasion apoptoz" deb ataluvchi holat rivojlanadi, bu aktivasiya signallari disbalansi natijasida yuz beradi [52].

Hozirgi vaqtda immunodefisit holatlari rivojlanishining asosiy sabablari aniqlashmoqda. Shunday sabablardan biri — turli agentlar ta'sirida organizmda Th1 va Th2 xelperlar orqali amalga oshadigan immunoregulyator jarayonlarning buzilishi. Ma'lumki Th1 xelperlar — kletkalar immunitetini stimullovchi sitokinlar (IL-1, 2, 6, 8, 12, INF, FNO va boshqalar) sintez qiladi. Th2 xelperlar — gumoral immunitetni stimullovchi sitokinlar (IL-4, 5, 10, transformirlovchi o'sish omili-beta va boshqalar) sintez qiladi. Normal faoliyat ko'rsatuvchi organizmda Th1 va Th2 xelperlar o'rtasida muayyan muvozanat mavjud. Biroq, ularning faolligidagi kuchli o'zgarishlar har qanday ta'sir orqali immun tizim faoliyatida jiddiy salbiy oqibatlarga olib kelishi mumkin. Aniqlanishicha, allergik kasalliklar Th2-xelperlarning aktivlashuvi va kletkalar immunitetiga supressiv ta'sir ko'rsatuvchi sitokinlar sintezini keltirib chiqaradi. T-killerlar bilan bog'liq sitotoksik shikastlanish mexanizmi ishga tushadi [246]. IgE - javob — T-kletkalar va antigen taqdim etuvchi hujayralar o'rtasidagi o'zaro ta'sir orqali induksiyalanadi, bu IL-4 sintezini stimullash va interferon-gamma (IFN γ) sekresiyasini susaytirishga olib keladi, natijada faollashgan IgM-tashuvchi V-kletkalar IgE sinteziga o'tadi [244]. Shu bilan birga, IL-4 IgE'ning past affinitetli reseptori bo'lgan CD23 molekulasini ekspressiyasini oshiradi [246]. TIS bilan kasallangan bemorlarda IL-4 darajasining oshishi giperreaktivlik darajasi bilan korrelyasiyalanadi [52, 246]. IFN γ esa, aksincha, Th1-xelperlar proliferasiyasini stimullaydi, shuning uchun IFN γ miqdorining oshishi yallig'lanish jarayoni faolligini kamaytirishi mumkin deb hisoblanadi [290].

TIS bilan kasallangan bemorlar qonidagi IL-4 va IFN γ 'ning sistemali darajasi, ko'plab mualliflar ta'kidlaganidek, kasallikning kechishini aks ettiradi, va qo'zg'olish paytida ushbu sitokinlar miqdorida disbalans kuzatiladi. Umumiy

IgE darajasini qonda aniqlash allergik kasalliklarda diagnostika va prognostika jihatidan muhim ekanini umumiy tan olingan [52, 272].

IgE asosan shilliq pardalarda joylashgan plazmatik hujayralar tomonidan sintez qilinadi. Shu sababli, periferik qon siyovortidagi normal IgE darajasi kasallikda IgEga bog'liq mexanizm ishtirokini istisno qilmaydi, chunki lokal IgE sintezi va tuch hujayralarning sensibilizatsiyasi qonda mavjud bo'lmagan holda ham yuz berishi mumkin.

Ayrim bemorlarda klassik IgE bilan bog'liq patologiya bo'lsa-da, sistemali IgE darajasi oshmagan bo'lishi mumkin. Shu bilan birga, bunday bemorlarda umumiy IgE konsentratsiyasining oshishi bronxoalveolyar lavaj suyuqligida, burun sekresiyasida va indusirlangan balg'amda kuzatilishi mumkin [272].

Shu sababli, bizning natijalarimiz metabolik jarayonlarning buzilishini va aniq immunologik siljishlarni ko'rsatadi, bu darhol yuqori sezuvchanlikdagi asoratlarni rivojlanishiga yordam beradi.

XULOSA

1. O'rganilgan davr (2015–2017 yillar)da umumiy kasallanish darajasi o'sish tendensiyasiga ega bo'lgan. Hazm qilish organlari kasalliklarining umumiy kasallanishga nisbatan ulushi 2015 yilda — 32,3, 2017 yilda — 36,3 ni tashkil etgan.
2. Hazm qilish organlari, xususan TIS bilan bog'liq kasalliklar umumiy tuzilmasida 18–49 yoshli erkaklar soni shu yoshdagi ayollarga nisbatan 2,4 marta kam. Erkaklar va ayollar sootnoshenisi 1:2,4 ni tashkil etadi.
3. So'rovda qatnashganlarning 30,7% da TIS foydasiga yaqqol salomatlik buzilishlari aniqlangan.
4. TISning kechishida komorbidlik mavjudligi aniqlangan: 21,8% holatda u surunkali xolesistit (XX) bilan birga uchraydi, 16,4% TIS bilan kasallangan bemorlarda surunkali gepatit (XG) mavjud. Surunkali gastroduodenit (XGD) va oshqozon hamda 12 barmoqli ichakning yazvali kasalligi (YaB) 18,2% holatda aniqlangan.
5. TIS klinik manzarasida XG bilan oziq-ovqat sensibilizatsiyasi fonida — qabziyatlar ustunlik qiladi, XX, XGD va YaB bilan mikroba va parazitlar sensibilizatsiya fonida (surunkali infeksiya o'choqlari va glistli invaziyalar mavjud bo'lganda) — qorin og'rig'i, meteorizm, defekatsiyaga tez-tez chaqiriqlar va ichakning to'liq bo'shamaganlik hissi ustunlik qiladi.
6. Komorbidlik sharoitida TIS bilan kasallangan bemorlarning immunogramмага oid gematologik parametrlari CD3+, CD4+ limfositlar soni, CD8+ limfositlarning mutlaq qiymatlari, fagositlar va INF γ darajasining pasayish tendensiyasini namoyon qilgan, V-limfositlar, proliferatsiya hujayralari, sirkulyatsiyadagi immun komplekslar (SIK) va IL-4 darajasining oshishi fonida.
7. TISda aktivatsiya markerlari ekspressiyasining ishonchli oshishi kuzatilgan: erta aktivatsiya — CD25+ hujayralar, kech aktivatsiya — HLA-DR+. TIS + XGD va YaB guruhida IL-2 reseptorli limfositlar darajasi 1,43 marta, TIS + XX — 1,37 marta, TIS + XG — 1,31 marta yuqori bo'lgan.

8. TIS bilan kasallangan bemorlarda IgE darajasi oshgan: TIS + XG guruhida — 8,2 marta, TIS + XGD va YaB guruhida — 1,59 marta.
9. Immunoglobulinlar konsentrasiyasi shundan dalolat beradiki: oziq-ovqat sensibilizasiyasi fonida TIS + XGda IgA va IgE darajasi ishonchli oshgan. Mikroba sensibilizasiyasi fonida TIS + XGD va YaBda G sinfidagi immunoglobulinlar darajasi ishonchli oshgan ($P < 0,05$), IgE darajasi oshish tendensiyasiga ega. Mikroba va parazitlar sensibilizasiyasi fonida TIS + XXda barcha immunoglobulin sinflari konsentrasiyasi nazorat guruhidan yuqori bo'lgan.

AMALIY TAVSIYALAR

1. TISni aniqlashda Rim IV mezonlari asosida baholash tizimini joriy etish tavsiya etiladi. TISning klinik shakllarini (TISd, TISq, TISa, TISnI) aniqlashda differensial diagnostika usullaridan foydalanish zarur. Bemorlarning immunologik statusini baholash uchun CD-markerlarga asoslangan hujayraviiy va gumoral immunitet ko'rsatkichlarini tekshirish tavsiya etiladi.

2. TIS bilan og'riqan bemorlarda sitokinlar muvozanatini (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10) muntazam nazorat qilish orqali kasallikning og'irlik darajasini baholash mumkin. Postinfeksion TIS holatlarida immunoglobulin G darajasini aniqlash va immunitetning zaiflashgan shakllarini erta aniqlash muhim ahamiyatga ega.

3. TIS bemorlariga individual davolash rejasi tuzishda immunologik ko'rsatkichlar, jinsiy gormonlar darajasi va stressga sezuvchanlik darajasi hisobga olinishi lozim. Oziq-ovqatga nisbatan noo'xshashlik (IgG asosida) aniqlangan bemorlarda parhezni moslashtirish va allergenlarni cheklash tavsiya etiladi.

4. TIS bilan og'riqan bemorlarda disbakteriozni aniqlash va probiotik/prebiotik vositalar orqali ichak mikroflorasini tiklash muhim. Ichak epiteliyining to'siq funksiyasini mustahkamlash uchun vitaminlar, antioksidantlar va immunomodulyatorlar qo'llanilishi mumkin.

5. Gastroenterologlar, immunologlar va umumiy amaliyot shifokorlari uchun TISning immunologik aspektlari bo'yicha maxsus treninglar tashkil etilishi tavsiya etiladi. TIS diagnostikasi va davolashida multidisiplinar yondashuv (gastroenterolog, immunolog, psixolog) samaradorligini oshiradi.

6. TIS bemorlarida stress va emosionallik darajasi yuqori bo'lishi mumkinligi sababli, psixologik maslahatlar va stressni kamaytiruvchi muolajalar tavsiya etiladi. Bemorlarning hayot sifatini baholash va uni yaxshilashga qaratilgan kompleks rehabilitatsiya dasturlari ishlab chiqilishi lozim.

ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Abramovich T.A., Borovkov D.A. Sistema dixatelnoy diagnostiki helicobacter pylori s ispolzovaniem pribora «Gastrotest» // Glavvrach Yuga Rossii. 2020. №2 (72). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-dyxatelnoy-diagnostiki-helicobacter-pylori-s-ispolzovaniem-pribora-gastrotest>.
2. Balabolkin I.I. Pishhevaya allergiya u detey: sovremennie aspekti patogeneza i podxodi k terapii i profilaktike. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2013; 3: 36–46.
3. Bogdanova N.M., Kosenkova T.V., Lavrova O.V., Boysova E.A. Osobennosti funkcionirovaniya pishhevaritelnoy sistemi u detey rannego vozrasta, rojdennix ot materey s bronxialnoy astmoy. [Features of the functioning of the digestive system in young children born to mothers with bronchial asthma]. Sbornik trudov III Vserossiyskoy s mezhdunarodnym uchastiyem konferentsii «Pishchevaya neperenosimost’. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii». 2018. (in Russian).
4. Borovik T.E., Makarova S.G., Yasik G.V. m dr., Rol narusheniy barernoy funktsii kishechnika v razvitii pishhevoy allergii u detey VOPROSI SOVREMENNOY PEDIATRII /2013/ TOM 12/ № 2 s 12-19
5. Belix N.A. Sovremennie podxodi k diagnostike i terapii bronxoobstruktivnogo sindroma infektsionnogo geneza u detey / Belix N.A., Zalivna L.A. // Aktualnaya infektologiya. — 2015. — № 1(6). — S. 88-93.
6. Vandenplas I.I., Zaxarova I.N., Dmitrieva Yu.A. Gastrointestinalnie proyavleniya pishhevoy allergii ili funktsionalnie narusheniya jeludochno-kishechnogo trakta prinsipi differentsialnoy diagnostiki i dietoterapii meditsinskiy sovet • №16, 2016 s 110-114
7. Vixa G.V. Sekretorniy immunoglobulin A – marker adaptatsii organizma cheloveka k vneshnim vozdeystviyam. Spesvipusk LABORATORIYa № 3, 2013.-с.-15-17].

8. Vixa G.V., Serdyuk O.A., Vigodskaya T.V., Fursova A.V. Sekretorniy immunoglobulin A v kontrole adaptivno-kompensatornix reaktsiy organizma cheloveka // Meditsinskiy Alfavit. Sovremennaya laboratoriya.-2011, №4, str.24-26].
9. Ganieva Sh.Sh. Navruzova Sh.I. Parametri immunnogo statusa pri gastrointestinalnoy patologii u detey Journal of Biomedicine and Practice 2019,vol.2,issue 5, p. 64-70.
10. Ganieva Sh.Sh., Navruzova Sh.I. Osobennosti Nr-assosiirovannoy gastrointestinalnoy allergii u detey Jurnal Pediatriya №3, 2019.-38-41 s.
11. Gerasimenko O.M. Reseptornaya osnova mexanizmov razvitiya lokalnogo vospaleniya slizistoy obolochki jeludka u detey s xelikobakternoy infektsiey ¹ 2 (45) • 2013 s 78-82 Zdrove rebenka
12. Evdokimova T.A, F.I. Petrovskiy, L.M. Ogorodova, M.M. Fedotova, O.S. Fedorova. Osobennosti klinicheskix fenotipov pishhevoy allergii pri sindrome perekrestnoy reaktivnosti. Voprosi sovremennoy pediatrii. 2013; 12 (2): 6–11.
13. Eshmolov S.N., Sitnikov I. G., Melnikova I. M. Sitokini FNO- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8 i ix rol v immunnom otvete pri infektsionnom porazhenii SNS u detey // Detskie infektsii. - 2018. - Tom 17, №1. – S. 17-22.
14. Jukova E.A. i dr. Sitokinovoe zveno immuniteta pri zabolevaniyax jeludochno-kishechnogo trakta u detey. Gastroenterologiya. 2006. № 4. S. 200-201].
15. Znamenskaya L.F, Egorova Yu.Yu., Zitner S.V. Mexanizm realizatsii biologicheskogo deystviya faktora nekroza opuxoli-alfa pri psoriazе Mechanism of the biological effect of the tumor necrosis factor-alpha at psoriasis L.F. Znamenskaya, Yu.Yu. Yegorova, S.V. Zitner Vestn Dermatol Venerol 2011; 2: 13—17].
16. Zolotareva M.A., Lebedeva T.N. Xelikobakternaya infektsiya u detey i podrostkov Respubliki Krim // TMBV. 2018. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/helikobakternaya-infektsiya-u-detey-i-podrostkov-respubliki-krym>.

17. Kamalova A.A., Urazmanova I.M., Xafizova A.A., Fattaxova I.I. Mejdunarodnie rekomendasii po diagnostike i lecheniyu *Helicobacter pylori* infektsii u detey i podrostkov (rekomendasii ESPGHAN / NASPGHAN, peresmotr 2016 g.). Prakticheskaya meditsina. 2019. Tom 17, № 5, S. 219-227
18. Komarova L.G., Alekseeva O.P. Salivalogiya: monografiya. Nijniy Novgorod: Izd. NGMA, 2006. S. 180.
19. Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Boysova E.A. Gastrointestinalnie proyavleniya pishevoy allergii u novorozhdennix meditsina: Teoriya i praktika tom 4 № 1 2019 s 10-33
20. Kosenkova T.V., Boysova E.A. Rol epigeneticheskix faktorov perinatalnogo perioda v formirovanii bronxialnoy astmi u detey. Tezisi II Obsherossiyskoy konferentsii s mejdunarodnim uchastiem «Perinatalnaya meditsina ot pregravidarnoy podgotovki k zdorovomu materinstvu i detstvu», M.; 2016: 50–51.
21. Ksoyan L.A., Babakexvyan T.M. Sovremennye vzglyady na patogenezu allergicheskix zabolevaniy. Trudniy pasient №8–9, TOM 14, 2016 s 34-39
22. Larkova I.A., Revyakina V.A. Problema pishevoy allergii i eliminatsionnix diet u detey // Vopr. pitaniya. 2015. T. 84, № 5. S. 49–50.
23. Mazurina S.A., Ilinseva N.V., Agafonov V.E., Gervazieva V.B. Antixelikobakternye IgE antitela u detey s zabolevaniyami gastroduodenalnoy zoni i soputstvuyushey allergopatologiyey Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya №9, 2013 s21-25
24. Mazurina S. A., Ilinseva N. V., Gervazieva V. B. Immunnyy otvet slizistoy obolochki jeludka na infitsirovanie *Helicobacter pylori* u detey, stradayushix gastroduodenalnoy patologiyey i allergiyey // EiKG. 2014. №9 (109). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunnyy-otvet-slizistoy-obolochki-zheludka-na-infitsirovanie-helicobacter-pylori-u-detey-stradayuschih-gastroduodenalnoy-patologiyey-i>.

25. Makarova S. G., Namazova-Baranova L. S., Vishnyova E. A., Ereshko O. A., Gordeeva I. G. Gastrointestinalnaya pishevaya allergiya u detey. Voprosi sovremennoy pediatrii. 2017; 16 (3): 202–212. doi: 10.15690/vsp. v16i3.1730)
26. Makarova S.G., Boldireva M.N., Lavrova T.E., Petrovskaya M.I. Kishechniy mikrobiosenoz, pishevaya tolerantnost i pishevaya allergiya. Sovremennoe sostoyanie problemi. Voprosi sovremennoy pediatrii. 2014; T. 13(3): 24–32.
27. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E. i dr. Gastrointestinalnie proyavleniya allergii na belok korovego moloka u detey. Medisinskiy sovet. 2014; N.1.1.
28. Mayanskaya I.V. Salivarniy gomeostaz i patologiya. Detskaya gastroenterologiya. 2006. № 4. S. 2-5. 3. Mayanskaya, I.V. Shabunina E.I., Tolkacheva N.I., Ashkinazi V.I., Potexin P.P.,
29. Mokronosova M.A., Korovkina E.S. Mnogolikaya allergiya na persik: sensibilizatsiya k molekulyarnim komponentam allergenov iz Prunus persica Medisinskaya immunologiya 2013, T. 15, № 3, str. 215-226
30. Mokronosova M.A., Mas A.N. Infektsiya i allergiya: dve storoni odnoy medali // Astma i allergiya. 2015. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsiya-i-allergiya-dve-storony-odnoy-medali>.
31. Novik G.A. Strategiya formirovaniya tolerantnosti u detey s pishhevoy allergiey. Voprosi sovremennoy pediatrii. 2015; 14 (1): 70–77 / Novik G.A. Strategiya formirovaniya tolerantnosti u detej s pishhevoj allergiej. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2015; 14 (1): 70–77. [in Russian]
32. Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V., Pavlova S.E., Demchenkova O.A. Kishechnaya mikrobiota u detey s bronxialnoy astmoy. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2017; № 4(65): 30–35.
33. Oxotnikova E.N. Gastrointestinalnaya pishevaya allergiya u detey. [Gastrointestinal food allergy in children]. Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2013; № 3(62): 5–13. (in Russian).

34. Petrovskaya M.I., Makarova S.G. Chasto sovershaemie oshibki v diagnostike i lechenii pishевой allergii u detey rannego vozrasta. Praktika pediatria. Fevral; 2015: 4–11.
35. Pishhevaya allergiya. Seriya: Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya / Pod red. Baranova A.A., Namazovoy-Baranovoy L.S., Borovik T.E., Makarovoy S.G. — M: Pediatr'; 2013. — 159 s.[Pishchevaya allergiya. Seriya: Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya. Ed by Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Borovik TE, Makarova SG. Moscow: Pediatr''''; 2013. 159 p. (In Russ).]
36. Revyakina V.A. Pishhevaya allergiya, gastrointestinalnie proyavleniya. Lechashiy vrach. 2013; №4
37. Revyakina V.A., Larkova I.A., Kuvshinova E.D., Shavkina M.I., Muxortix V.A. Fenotipi pishевой allergii u detey. Voprosi pitaniya. Tom 85, № 1, 2016 s 75-80
38. Sidorovich O.I., Luss L.V., Sivkina E.A. Pishhevaya allergiya kak proyavlenie perekrestnoy reakcii na ingalyasionnie allergeni Astma i allergiya • 1/2017 s 26-32
39. Snovskaya M.A., Batirova A.S., Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., Vishnyova E.A., Kojevnikova O.V., Marushina A.A., Lubov V.N. O minimizatsii zatrat na visokoeffektivnuyu diagnostiku allergii u detey: analiz soglasovannosti rezultatov allergologicheskogo in vitro- i in vivo-obsledovaniya. Vestnik RAMN. 2015; 70 (6): 748–755. Doi: 10.15690/vramn583)
40. Sorokman T.V., Sokolnik S.V., Popelyuk A.-M.V. Sitokinoviy status u detey s xronicheskoy gastroduodenalnoy patologiei // Gastroenterologiya. 2016. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinovyy-status-u-detey-s-hronicheskoy-gastroduodenalnoy-patologiei>.
41. Starostina L.S., Yablokova E.A. Osobennosti funkcionirovaniya pishhevaritelnoy sistemi u detey rannego vozrasta: korrektsiya naibolee chastix rasstroystv. RMJ. 2017; № 19: 1335–1340.

42. Titov L.P, Kirilchik E.Yu., Kanashkova T.A. Osobennosti stroeniya, razvitiya i funkcionirovaniya immunnoy sistemi detskogo organizma. Jurnal Medisinskie novosti. 2009; № 5: 45–53.
43. Tityuk S. Yu. , Malishev M. E. , Iordanishvili A. K. , Vasilev A. V., Karev F. A. Sostoyanie mestnogo immuniteta polosti rta lis, stradayushix xronicheskimi vospalitelnimi zabolevaniyami kishechnika. Kubanskiy nauchniy medisinskiy vestnik № 4 (153) 2015 yu-s.131-136.].
44. Federalnie klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu medisinskoy pomoshi detyam s allergiey k belkam korovego moloka / Pod red. Baranova A.A., Namazovoy-Baranovoy L.S., Xaitova R.M., i dr. http://www.pediatrussia.ru/sites/default/files/file/kr_abkm.pdf.2017.
45. Fedorova O.S., Ogorodova L.M., Fedotova M.M. Rasprostranennost pishevoy allergii u detey v mirovom ochage opistorxoza: planirovanie i metodologiya epidemiologicheskogo issledovaniya EuroPrevall VESTNIK RAMN /2013/ № 4 s 18-24
46. Fedulova E.N., Tutina O.A. Osobennosti immunologicheskix izmeneniy v sekrete rotovoy polosti u detey s nespesificheskim yazvennim kolitom i boleznju krona № 4 (17) aprel 2011 medisinskiy almanax 202-204
47. Cheburkin A.A. Diagnostika allergicheskoy i neallergicheskoy formi pishevoy neperenosimosti u detey VOPROSI SOVREMENNOY PEDIATRII /2013/ TOM 12/ № 2 s44-51
48. Abadi A. Helicobacter pylori Infection and Asthma / Amin T.B. Abadi // J. Gastroenterology Hepatology Research. — 2014. — Vol. 21, № 30. — R. 937-938. — DOI: 10.6051/j. issn.2224-3992.2014.04.434.
49. Aguilar-Luis MA, Palacios-Cuervo F, Espinal-Reyes F, et al. Highly clarithromycin-resistant Helicobacter pylori infection in asymptomatic children from a rural community of Cajamarca-Peru. BMC Res Notes. 2018;11(1):809.
50. Allen J.K., Koplin J.J. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2012. Vol. 32. P. 35–50.

51. Al-Moayad EE, Alghalibi SM, Al-Shamahy HA, Nasher AT, Al-Hebshi NN. Normalized real-time PCR for diagnosis of *H. pylori* infection. *Qatar Med J*. 2014;2014:123-129. [PubMed] [DOI]
52. Alvarez MC, Fernandes J, Michel V, Touati E, Ribeiro ML. Effect of *Helicobacter pylori* infection on GATA-5 and TFF1 regulation, comparison between pediatric and adult patients. *Dig Dis Sci*. 2018;63(11):2889-2897.
53. Anvari Sara & Jennifer Miller¹ & Chih-Yin Yeh¹ & Carla M. Davis¹ IgE-Mediated Food Allergy Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2016, <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8710-3>
54. Arnold I.C, Hitzler I and Müller A (2012) The immunomodulatory properties of *Helicobacter pylori* confer protection against allergic and chronic inflammatory disorders. *Front.Cell.Inf.Microbio.* 2:10. doi: 10.3389/fcimb.2012.00010
55. Arnold IC, Hitzler I, Muller A. The immunomodulatory properties of *Helicobacter pylori* confer protection against allergic and chronic inflammatory disorders. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 10.
56. Arnold IC, Hitzler I, Müller A. The immunomodulatory properties of *Helicobacter pylori* confer protection against allergic and chronic inflammatory disorders. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 10 [PMID: 22919602 DOI: 10.3389/fcimb.2012.00010]
57. Best LMJ, Takwoingi Y, Siddique S, et al.: Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database of Syst Rev* 2018, CD012080.
58. Bidat E. Food allergy in children. *Arch. Pediatr.* 2006; 13(10): 1349–1353.
59. Braun C., Eigenmann P. Management of childhood food allergies. *Rev Med Suisse*. 2019 Feb 13; 15.(638): 398– 401. French.
60. Bravo D, Hoare A, Soto C, Valenzuela MA, Quest AF. *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. *World J Gastroenterol.* 2018;24(28):3071-3089. doi:10.3748/wjg.v24.i28.3071

61. Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech*. 2017;10(2):89-104. doi:10.1242/dmm.027649
62. Buruoa C, Axon A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2017;22 Suppl 1:10.1111/hel.12403. doi:10.1111/hel.12403
63. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2017;22 Suppl 1:10.1111/hel.12405. doi:10.1111/hel.12405
64. Canani R.B., Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2013; 5: 651–62.
65. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):6-17. doi:10.1111/pai.12659
66. Chen C, Xun P, Tsinovoi C, He K. Accumulated evidence on Helicobacter pylori infection and the risk of asthma: A meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(2):137-145.e2. doi:10.1016/j.anai.2017.05.021
67. Chen Y, Wang X, Yu Y, et al. Serum exosomes of chronic gastritis patients infected with Helicobacter pylori mediate IL-1 α expression via IL-6 trans-signalling in gastric epithelial cells. *Clin Exp Immunol*. 2018;194(3):339-349.
68. Chobot A, Porębska J, Krzywicka A, et al. No association between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal complaints in a large cohort of symptomatic children. *Acta Paediatr*. 2019. <https://doi.org/10.1111/apa.14721>. (Epub ahead of print)
69. Chobot A, Porębska J, Krzywicka A, et al. No association between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal complaints in a large cohort of symptomatic children. *Acta Paediatr*. 2019. <https://doi.org/10.1111/apa.14721>. (Epub ahead of print)

70. Cianferoni Antonella. Non-IgE Mediated Food Allergy, *Current Pediatric Reviews*, 2020, 16, 00-00. DOI: 10.2174/1573396315666191031103714
71. Coelho LG, Sant'Ana CR, Oliveira RB, Cezar RCE, Araujo ACC, Silva RCTD, Trindade OR, Coelho MC, Ferrioli E, Bendassolli JA. Performance of the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *H. pylori* infection using a substrate synthesized in Brazil: A preliminary study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e16553. [[PubMed](#)] [[DOI](#)]
72. Costamagna G, Zullo A, Bizzotto A, Spada C, Hassan C, Riccioni ME, Marmo C, Strangio G, Di Rienzo TA, Cammarota G, Gasbarrini A, Repici A. Real-time diagnosis of *H. pylori* infection during endoscopy: Accuracy of an innovative tool (EndoFaster). *United European Gastroenterol J*. 2016;4:339-342. [[PubMed](#)] [[DOI](#)]
73. D'Elis MM, de Bernard M. To treat or not to treat *Helicobacter pylori* to benefit asthma patients. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4: 147-150 [PMID: 20406078 DOI: 10.1586/ers.10.9]
74. Daugule I, Zavoronkova J, Santare D. *Helicobacter pylori* and allergy: update of research. *World J Methodol*. 2015;5:203–211. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. [Daugule I](#), [Karklina D](#), [Remberga S](#). *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017 Dec; 20(4): 216–221. Published online 2017 Dec 22. doi: [10.5223/pghn.2017.20.4.216](#) PMCID: PMC5750375 PMID: [29302502](#)
- Helicobacter pylori Infection and Risk Factors in Relation to Allergy in Children
76. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, Neves PHM, de Melo FF. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol* 2019; 25(37): 5578-5589
77. de Korwin JD, Ianiro G, Gibiino G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases in 2017. *Helicobacter*. 2017;22 Suppl 1:10.1111/hel.12411. doi:10.1111/hel.12411

78. den Hollander WJ, Sonnenschein-van der Voort AM, Holster IL, et al. *Helicobacter pylori* in children with asthmatic conditions at school age, and their mothers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(8):933-943. doi:10.1111/apt.13572
79. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI. 2014. 278 p. [updated 2016 Oct 1; cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html>.
80. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int*. 2017;66(2):248-264. doi:10.1016/j.alit.2017.02.001
81. Engler DB, Reuter S, van Wijck Y, Urban S, Kyburz A, Maxeiner J, et al. Effective treatment of allergic airway inflammation with *Helicobacter pylori* immunomodulators requires BATF3-dependent dendritic cells and IL-10. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(32):11810-5.
82. Ferran M., Giménez-Arnau A.M., Bellosillo B. et al. Effector function of CLA(+) T lymphocytes on autologous keratinocytes in psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2008 Nov; 99(9): 701—7.].
83. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21 Suppl:1–125. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
84. Fischbach W, Malfertheiner P: *Helicobacter pylori* infection—when to eradicate, how to diagnose and treat. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 429–36. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0429
85. Getahun Andrew, Fredrik Helm, Birgitta Hayman. IgE enhances the responses of antibodies and T cells in vivo via CD23 + B cells. *J Immunol* August 1, 2005, 175 (3) 1473-1482; DOI:<https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.3.1473>
86. Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2014. [Elektronniy resurs]. — Rejim dostupa: <http://www.ginasthma.org>

87. Gong Y, Li Q, Yuan Y. Accuracy of testing for anti-Helicobacter pylori IgG in urine for H. pylori infection diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e013248. [PubMed] [DOI]
88. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 2018;24:3204-3221. [PubMed] [DOI]
89. Hasosah M. Accuracy of invasive and noninvasive methods of Helicobacter pylori infection diagnosis in Saudi children. *Saudi J Gastroenterol*. 2019;25(2):126-131.
90. Heine RG. Gastrointestinal food allergies. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:171-180. doi:10.1159/000371700
91. Helicobacter pylori infection and extragastric disorders in children: A critical update / L. Pacifico, J. Osborn, V. Tromba, S. Romaggioli et al. // *World J. Gastroenterol*. — 2014. — Vol. 20, № 6. — P. 1379-1401. — DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1379
92. Holster IL, Vila AM, Caudri D, et al. The impact of Helicobacter pylori on atopic disorders in childhood. *Helicobacter* 2012; 17: 232–7.
93. Hussain K, Letley DP, Greenaway AB, Kenefeck R, Winter JA, Tomlinson W, et al. Helicobacter pylori-Mediated Protection from Allergy Is Associated with IL-10-Secreting Peripheral Blood Regulatory T Cells. *Frontiers in immunology*. 2016;7:71.
94. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neo-nate/toddler. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1519–1526.
95. Isaeva GS, Fagoonee S. Biological properties and pathogenicity factors of Helicobacter pylori. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(3):255-266. doi:10.23736/S1121-421X.18.02479-0
96. Iwanczak B., Janczyk W., Ryzko J., Banaszkiewicz A. et al. Eosinophilic esophagitis in children: frequency, clinical manifestations, endoscopic findings, and seasonal distribution. *Adv Med Sci*. 2011; 56(2): 151–7.

97. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):991-1003.
98. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Goodman K, Bontems P, Cadranet S, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 991–1003.
99. Kakiuchi T, Matsuo M, Endo H, et al. A *Helicobacter pylori* screening and treatment program to eliminate gastric cancer among junior high school students in Saga Prefecture: a preliminary report. *J Gastroenterol*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01559-9>.(Epub ahead of print)
100. Khalifeh Gholi M, Kalali B, Formichella L, Göttner G, Shamsipour F, Zarnani AH, Hosseini M, Busch DH, Shirazi MH, Gerhard M. *Helicobacter pylori* FliD protein is a highly sensitive and specific marker for serologic diagnosis of *H. pylori* infection. *Int J Med Microbiol*. 2013;303:618-623. [PubMed] [DOI]
101. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
102. Kotilea K, Kalach N, Homan M, Bontems P. *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients: update on diagnosis and eradication strategies. *Paediatr Drugs*. 2018;20(4):337-351.
103. Kronsteiner B, Bassaganya-Riera J, Philipson C, et al. Systems-wide analyses of mucosal immune responses to *Helicobacter pylori* at the interface between pathogenicity and symbiosis. *Gut Microbes*. 2016;7(1):3-21. doi:10.1080/19490976.2015.1116673
104. Kyburz A, Müller A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;400:325-347.

105. Kyburz A, Urban S, Altobelli A, et al. Helicobacter pylori and its secreted immunomodulator VacA protect against anaphylaxis in experimental models of food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(10):1331-1341. doi:10.1111/cea.12996
106. Lee SY. Future candidates for indications of Helicobacter pylori eradication: do the indications need to be revised? *J Gastroenterol. Hepatol* 2012;27:200–11.
107. Leja M, Cine E, Rudzite D, Vilkoite I, Huttunen T, Daugule I, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis in Latvia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:1410–1417. [PubMed] [Google Scholar]
108. Letley DP, Ingram RJ, Staples E, Skjoldmose H, Atherton JC, Robinson K. CCL20/CCR6-mediated migration of regulatory T cells to the Helicobacter pylori-infected human gastric mucosa. *Gut* 2014; 63: 1550-1559 [PMID: 24436142 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306253]
109. Li L, Tan J, Liu L, et al. Association between H. pylori infection and health Outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open*. 2020;10(1):e031951. Published 2020 Jan 9. doi:10.1136/bmjopen-2019-031951
110. Lionetti E et al . Helicobacter pylori infection and atopic diseases: Is there a relationship? A systematic review and meta-analysis December 14, 2014|Volume 20|Issue 46| *World J Gastroenterol* 2014 December 14; 20(46): 17635-17647 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
111. Lionetti E, Leonardi S, Lanzafame A, Garozzo MT, Filippelli M, Tomarchio S, et al. Helicobacter pylori infection and atopic diseases: is there a relationship? A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:17635–17647. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
112. Liu L, Gao H, Wang H, Yu W, Zhu K, Zhang Y, Guo J. Comparison of Esophageal Function Tests to Investigate the Effect of Helicobacter Pylori

Infection on Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Med Sci Monit.* 2018;24:4791-4797. [PubMed] [DOI]

113. Lozinsky AC, Meyer R, Anagnostou K, Dziubak R, Reeve K, Godwin H, Fox AT, Shah N. Cow's milk protein allergy from diagnosis to management: a very different journey for general practitioners and parents. *Children (Basel)* 2015;2:317–329.

114. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646-664. [PubMed] [DOI]

115. Malnick SD, Melzer E, Attali M, Duek G, Yahav J. Helicobacter pylori: friend or foe? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8979–85.

116. Memon AA, Hussein NR, Miendje Deyi VY, Burette A, Atherton JC. Vacuolating cytotoxin genotypes are strong markers of gastric cancer and duodenal ulcer-associated Helicobacter pylori strains: a matched case-control study. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 2984-2989 [PMID: 24920772 DOI: 10.1128/JCM.00551-14]

117. Mišak Z, Hojsak I, Homan M. Review: Helicobacter pylori in pediatrics. *Helicobacter.* 2019;24 Suppl 1:e12639. doi:10.1111/hel.12639

118. Molina-Infante J, Gutierrez-Junquera C, Savarino E, et al. Helicobacter pylori infection does not protect against eosinophilic esophagitis: results from a large multicenter case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(7):972-979.

119. Molina-Infante J, Gutierrez-Junquera C, Savarino E, Penagini R, Upper GI Tract Study Group from the Spanish Gastroenterological Association (AEG). Helicobacter pylori infection does not protect against eosinophilic esophagitis: results from a large multicenter case-control study. *Am J Gastroenterol* 2018; [Epub ahead of print][PMID: 29545632 DOI: 10.1038/s41395-018-0035-6]

120. Moyat M, Velin D. Immune responses to Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5583-5593 [PMID: 24914318]

121. Muraro A., Roberts G. Food allergy and anaphylaxis guidelines. Zurich : EAACI, 2014. P. 276. URL: www.eaaci.org
122. NOWAK-WEŁGRZYN ET AL Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. J ALLERGY CLIN IMMUNOL. VOLUME 135, NUMBER 5, MAY 2015
123. Oertli M, Sundquist M, Hitzler I, et al. DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine Helicobacter pylori-specific immune tolerance, and asthma protection. J Clin Invest 2012; 122: 1082–96.
124. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of Helicobacter pylori: What should be the gold standard? *World J Gastroenterol*. 2014;20:12847-12859. [PubMed] [DOI]
125. Pearl D. Houghteling, W. Allan Walker. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(3): 294–307.
126. Pietrzak A.T., Zalewska A., Chodorowska G. et al. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta* 2008 Aug; 394(1—2): 7—21. 38. Gall J.S., Kalb R.E. Infliximab for the treatment of plaque psoriasis *Biologics: Targets & Therapy* 2008; 2(1): 115—124].
127. Prasad R, Venkata RS, Ghokale P, Chakravarty P, Anwar F. Cow's Milk-related Symptom Score as a predictive tool for cow's milk allergy in Indian children aged 0–24 months. *Asia Pac Allergy*. 2018 Oct;8(4):e36. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2018.8.e36>
128. Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, et al. Comparative Immune Response in Children and Adults with H. pylori Infection. *J Immunol Res*. 2015;2015:315957. doi:10.1155/2015/315957
129. Ražuka-Ebela D, Giupponi B, Franceschi F. Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2018;23 Suppl 1:e12520. doi:10.1111/hel.12520

130. Rigoli L, Briuglia S, Caimmi S, Ferraú V, Gallizzi R, Leonardi S, La Rosa M, Salpietro C. Gene-environment interaction in childhood asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 41-47 [PMID: 22032786]
131. Roma E, Miele E. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2015; Suppl S1: 47–
132. Rook GA. Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: an ecosystem service essential to health. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(46):18360-7.
133. Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S. *Helicobacter pylori* infection in children: an overview of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03502-5>
134. Sang Pyo Lee,* Sun-Young Lee,* Correlation Between *Helicobacter pylori* Infection, IgE Hypersensitivity, and Allergic Disease in Korean Adults 2014 *Helicobacter* ISSN 1523-5378 doi: 10.1111/hel.12173
135. Sara Anvari¹ & Jennifer Miller¹ & Chih-Yin Yeh¹ & Carla M. Davis¹ IgE-Mediated Food Allergy Clinical Reviews in *Allergy & Immunology*, 2016,<https://doi.org/10.1007/s12016-018-8710-3>
136. Schmidt-Weber C.B., Blaser K. Tcell tolerance in allergic response. *Allergy*. 2002; 57: 762–768.
137. Schottelius A.J.G., Moldawer L.L., Dinarello C.A. et al. Biology of tumor necrosis factor- α implications for psoriasis. *Exp Dermatol* 2004; 13: 193—222].
138. Shabrawy RM, Gharib K. *Helicobacter pylori* Infection as a Risk Factor in Patients Suffering from Food Allergy and Urticaria. *Egypt J Immunol*. 2016;23(1):67-75.
139. Shiferaw G, Abera D. Magnitude of *Helicobacter pylori* and associated risk factors among symptomatic patients attending at Jasmin internal medicine and

pediatrics specialized private clinic in Addis Ababa city, Ethiopia. BMC Infect Dis. 2019;19(1):118.

140. Sierra MS, Hastings EV, Goodman KJ. What do we know about benefits of *H. pylori* treatment in childhood? Gut Microbes 2013; 4: 549–67.

141. Slomiany BL, Slomiany A. Role of ghrelin-induced phosphatidylinositol 3-kinase activation in modulation of gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. Inflammopharmacology 2014; 22: 169-177 [PMID: 24057979 DOI:10.1007/s10787-013-0190-8]

142. Sustmann A, Okusa M, Koletzko S. *Helicobacter pylori* in children. Helicobacter 2016; Suppl 1: 49–54.

143. Szaflarska-Popławska A, Soroczyńska-Wrzyszcz A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among junior high school students in Grudziadz, Poland. Helicobacter. 2019;24(1):e12552.

144. Tang MYL, Chung PHY, Chan HY, Tam PKH, Wong KK. Recent trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* in symptomatic children: a 12-year retrospective study in a tertiary centre. J Pediatr Surg. 2019;54(2):255-257.

145. Tang MYL, Chung PHY, Chan HY, Tam PKH, Wong KK. Recent trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* in symptomatic children: a 12-year retrospective study in a tertiary centre. J Pediatr Surg. 2019;54(2):255-257.

146. Taye B, Enquellassie F, Tsegaye A, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and atopy in young Ethiopian children: A longitudinal study. Clin Exp Allergy. 2017;47(10):1299-1308. doi:10.1111/cea.12995

147. Taye B, Enquellassie F, Tsegaye A, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and atopy in young Ethiopian children: A longitudinal study. Clin Exp Allergy. 2017;47(10):1299-1308. doi:10.1111/cea.12995

148. Toscano EP, Madeira FF, Dutra-Rulli MP, et al. Epidemiological and clinical-pathological aspects of *Helicobacter pylori* infection in Brazilian Children and adults. Gastroenterol Res Pract. 2018;2018:8454125.

149. Vandenplas Y, Althera Study Group, Steenhout P, Grathwohl D. A pilot study on the application of a symptom-based score for the diagnosis of cow's milk protein allergy. *SAGE Open Med* 2014;2:2050312114523423
150. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, Shah N, Shamir R, Staiano A, Szajewska H, Von Berg A. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr* 2015;104:334–339.
151. Vandenplas Y, Steenhout P, Järvi A, Garreau AS, Mukherjee R. Pooled analysis of the Cow's Milk-related-Symptom-Score (CoMiSS™) as a predictor for cow's milk related symptoms. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017;20:22–26.
152. Vandenplas Y., Alarcon P., Alliet P., et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr*. 2015; 104: 449–57.
153. Wang Q, Yu C, Sun Y. The association between asthma and *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2013;18:41–53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11221-11235. [[PubMed](#)] [[DOI](#)]
155. Watabe D., Kanno H., Yoshida A. et al. Adhesion of peripheral blood mononuclear cells and CD4+ T cells from patients with psoriasis to cultured endothelial cells via the interaction between lymphocyte function-associated antigen type 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Br J Dermatol* 2007 Aug; 157(2): 259—65. 40. Heidenreich R., Röcken M., Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exp Pathol* 2009 Jun; 90(3): 232—48].
156. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70(9):1079–1090. doi: 10.1111/all.12666.

157. White JR, Winter JA, Robinson K. Differential inflammatory response to *Helicobacter pylori* infection: etiology and clinical outcomes. *Journal of inflammation research*. 2015;8:137-47.
158. Zhou X, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:460–468. [PubMed] [Google Scholar]
159. Zhou Y, Ye Z, Huang J, Huang Y, Yan W, Zhang Y. High prevalence and low spontaneous eradication rate of *Helicobacter pylori* infection among schoolchildren aged 7-12 years. *Acta Paediatr*. 2018. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1111/apa.14387>

