

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

Зокиров Б.Қ.

**БРОНХИАЛ АСТМА БЎЛГАН БОЛАЛАРДА АЛЛЕРГИК
РИНИТНИ ШАКЛЛАНТИРИШ ОМИЛЛАРИНИ КОМПЛЕКС
БАҲОЛАШ
(монография)**

Андижан - 2024 йил

УЎК: 616-092/ 021.5:056.3.211-002+248-053.2

Муаллиф.

Зокиров	Андижон давлат тиббиёт институти педиатрия
Ботиржон	факультети учун госпитал педиатрия
Қобилжон Ўғли	кафедраси, фалсафа доктори (PhD), ассистент

Такризчилар:

Назаров К.Д.	ТТА Ургенч филиали педиатрия ва неонатология
	кафедраси доценти

А.Г. Ганиев	БКП ва поликлиник педиатрия кафедраси мудири,
	доцент

ANNOTATSIYA

Monografiyada bronxial astma bilan og'rigan bolalarda allergik rinitni shakllantirish omillarini har tomonlama baholash har tomonlama o'rganilgan. Bronxial astma bilan og'rigan bolalarda allergik rinit bilan kasallanish darajasi va uning klinik, immunologik va genetik xususiyatlarini baholash asosida kasallikni davolashning prognostik mezonlari baholandi, xulosalar va amaliy tavsiyalar har tomonlama yoritilgan.

АННОТАЦИЯ

В монографии всесторонне изучена комплексная оценка факторов формирования аллергического ринита у детей с бронхиальной астмой. На основе оценки степени встречаемости аллергического ринита у детей с бронхиальной астмой и его клинико-иммунологических и генетических особенностей были оценены прогностические критерии ведения заболевания, всесторонне освещены выводы и практические рекомендации.

ANNOTATION

The monograph comprehensively examines the comprehensive assessment of the factors of allergic rhinitis formation in children with bronchial asthma. Based on the assessment of the incidence of allergic rhinitis in children with bronchial asthma and its clinical, immunological and genetic characteristics, prognostic criteria for the management of the disease were evaluated, conclusions and practical recommendations were comprehensively highlighted.

МУНДАРИЖА

АННОТАЦИЯ.....	3
КИРИШ.....	6
I-БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ. БРОНХИАЛ АСТМА БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДАГИ АЛЛЕРГИК РИНИТ МУАММОСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ	26
1.1. Аллергик ринит ва бронхиал астманинг алоқаси ҳақидаги замонавий тасаввурлар	26
1.2. Болалардаги аллергик ринит ва бронхиал астманинг клиник- функционал тавсифи ва ривожланиш хавфининг омиллари.....	35
1.3. Болалардаги аллергик ринит ва бронхиал астманинг эпидемиологик тавсифи ва ривожланишининг хавф омиллари.....	38
1.4. Бронхиал астма билан оғриган аллергик ринитли беморлардаги citoкинлар ва генлар полиморфизмининг таъхисий аҳамияти.....	46
II-БОБ. ТАДҚИҚОТНИНГ КЛИНИК МАТЕРИАЛИ ВА УСУЛЛАРИНИНГ ТАВСИФИ.....	56
2.1. Текширилган болаларнинг умумий тавсифи.....	56
2.2. Тадқиқот усуллари.....	57
III-БОБ. БРОНХИАЛ АСТМА БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДАГИ АЛЛЕРГИК РИНИТНИНГ КЛИНИК- ЛАБОРАТОР ХУСУСИЯТЛАРИ	63
3.1. Бронхиал астма билан оғриган болалардаги аллергик ринитнинг клиник тавсифи ва хавф омиллари.....	63
3.2. Текширилган болалардаги иммун ва citoкин мақом ўзгаришларининг хусусиятлари.....	77
IV-БОБ. АЛЛЕРГИК РИНИТ ВА БРОНХИАЛ АСТМА БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРАРДАГИ IL-4, TLR6, TNF-α ГЕНЛАРНИНГ ПОЛИМОРФ ВАРИАНТЛАРИ АССОЦИАТСИЯСИНИНГ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ.....	82
4.1. AP ва BA билан оғриган беморларда C-590T IL-4 ген полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш частотаси.....	83
4.2. C745T TLR6 гени полиморфизми аллеллари ва генотипларининг AP ва BA билан оғриган беморларда тақсимланиш чатотаси.....	87
4.3. G308A TNF-α гени полиморфизми аллеллари ва генотипларининг AP ва BA билан оғриган беморларда тақсимланиш чатотаси.....	92

4.4. АР ва БА билан оғриган беморларда генлар полиморфизмининг ТНФ кўрсаткичлари ва иммунологик параметрлари билан корреляциясини ўрганиш.....	101
4.5. Аллергик ринит билан оғриган беморлардаги БА оғир кечиши ривожланишининг хавфини прогнозлашнинг математик модели.....	108
ХОТИМА	114
ХУЛОСАЛАР	124
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....	126
АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....	127
ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ.....	144

КИРИШ

Мамлакатимизда 2022 — 2026-йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси ҳамда Ўзбекистон Республикаси Президентининг Олий Мажлис ва Ўзбекистон халқига Мурожаатномасида белгиланган устувор вазифаларга мувофиқ аҳолининг ҳаёт даражасини янада юксалтириш, таълим сифатини илғор халқаро стандартларга мувофиқлаштириш, барқарор иқтисодий ўсишга эришиш ҳамда камбағалликни қисқартириш борасидаги ислохотларимизни янги босқичга олиб чиқишга ва аҳолига малакали тиббий хизмат кўрсатиш ва оналик ва болалалик саломатлиги муҳофазасига алоҳида эътибор қаратилмоқда ва бу борада қатор истиқболли сай-ҳаракатлар изчил амалга оширилмоқда.

Жумладан:

- Оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтиришга алоҳида эътибор қаратиш.
- Республикада бошқарилувчи юқумли касалликлар бўйича эпидемиологик барқарорликни таъминлаш ҳамда мамлакат қўлга киритган мавжуд элюминатсия сертификатларини сақлаб қолиш мақсадида профилактик эмлаш тадбирларини ташкил этиш
- Республика бўйича 12 млн нафар болаларда 13 турдаги вакциналар билан бошқарилувчи юқумли касалликларга қарши эмлаш.
- Республика бўйича 4 — 9 ойлик 1 млн нафар болалар ўртасида полиомиелит касалликларига қарши эмлаш.
- 7 ёшгача бўлган 3,5 млн нафар болалар ўртасида қизамиқ ва қизилча касалликларига қарши эмлаш.

Оналар ва гўдаклар ўлими ҳолатларининг олдини олиш.

1. Оналар ўлими конфиденциал муҳокамасини йўлга қўйиш.
2. ОИТС билан касалланган ҳомиладорларни даволаш ва антенатал кузатув сифатини яхшилаш борасида ўқув дастурларини ишлаб чиқиш.

3. Аёллар орасида репродуктив органлар хавfli ўсма касалликларини эрта аниқлаш.

4. Бачадон бўйни саратони скрининги бўйича клиник қўлланмани ишлаб чиқиш.

Қорақалпоғистон Республикасида “Онконазорат хона”лари фаолиятини такомиллаштириш орқали бачадон бўйин саратони касаллиги профилактикасини кучайтириш мақсадида Одам папиломаси вирусини аниқлаш учун сарфлов материаллари билан таъминлаш шулар жумласидандир.

2017-2021-йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси доирасида ўтган давр мобайнида 300 га яқин қонунлар, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 4 мингдан ортиқ қарори қабул қилинди.

Шу билан бирга, инсон ҳуқуқларини таъминлаш, давлат органларининг масъулияти ва очиқлигини кучайтириш, фуқаролик жамияти институтлари, оммавий ахборот воситалари, аҳоли ва жамоат бирлашмаларининг сиёсий фаоллигини ошириш борасида тизимли ишлар амалга оширилди.

Миллий иқтисодиётни ислоҳ қилиш йўналишида ташқи савдо, солиқ ва молия сиёсатини эркинлаштириш, тадбиркорликни қўллаб-қувватлаш ва хусусий мулк дахлсизлигини кафолатлаш, қишлоқ хўжалиги маҳсулотларини чуқур қайта ишлашни ташкил этиш, ҳудудларни жадал ривожлантиришни таъминлаш бўйича самарали чора-тадбирлар амалга оширилди.

Фуқароларнинг ижтимоий ҳимоясини кучайтириш ва камбағалликни камайитириш давлат сиёсатининг устувор йўналишлари этиб белгиланиб, аҳолини янги иш ўринлари ва кафолатланган даромад манбаи, малакали тиббий-таълим хизматлари, муносиб турмуш шароити билан таъминлаш сифат жиҳатидан юқори даражага кўтарилди.

2022-2026 – йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясини “Инсонга эътибор ва сифатли таълим йили”да амалга оширишга оид давлат дастури тўғрисидаги Ўзбекистон

Республикаси Президентининг 2023-йил 28-февралдаги ПФ-27-сонли фармони доирасида ҳам мамлакатимиз соғлиқни сақлаш тизимини янада ривожлантириш, аҳоли саломатлигини мустаҳкамлашга оид катор истиқболли вазифа ва мақсадларни амалга ошириш белгилаб олинди. Жумладан аҳолига бирламчи тиббий хизматларни яқинлаштириш ва фуқароларни сифатли тиббий хизматлар билан таъминлаш, касалликларни эрта босқичда аниқлаш, шунингдек, беморларга кўшимча қулайликлар яратиш, аҳоли орасида юқумли бўлмаган касалликларнинг олдини олиш, соғлом турмуш тарзини шакллантириш ва болаларда жисмоний фаоллик даражасини ошириш борасидаги чора-тадбирларни кенг кўламда ташкил этиш шулар жумласидандир.

Ушбу фармон доирасида аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янада яхшилаш, оналик ва болалаликни муҳофаза қилиш, аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини фаол тарғиб қилиш, профилактик тадбирларни кенг йўлга қўйиш каби сай-ҳаракатларни амалга ошириш белгиланди.

Президентимиз Ш.М. Мирзиёев томонидан “Ўзбекистон тиббиёти – инсон қадри учун” деган улуғвор ғоянинг илгари сурилиши ва ушбу ғоя асосида давлатимиз соғлиқни сақлаш тизими фаолияти самарадорлигини юксалтириш, янги босқичга олиб чиқишга қаратилган кенг кўламли чора-тадбирлар ишлаб чиқилди ва амалиётга тадбиқ этилмоқда.

Ўтган беш йил давомида амалга оширилган ислохотлар натижасида мамлакатимизда Янги Ўзбекистонни барпо этиш учун зарур бўлган сиёсий-ҳуқуқий, ижтимоий-иқтисодий, илмий-маърифий асослар яратилди.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги “2022-2026-йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60-сон Фармонида репродуктив аёлларга юқори технологияли тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштириш бўйича вазифалар белгилаб берилган. ёши, ҳомиладор аёллар ва болалар, перинатал марказларни зарур тиббий асбоб-ускуналар ва жиҳозлар билан жиҳозлаш ва

уларни малакали кадрлар билан таъминлаш асосий мақсад ва вазифалардан бири этиб белгиланди.

Ўтган беш йилда амалга оширилган ижтимоий сиёсат оналик ва болаликни тизимли асосда муҳофаза қилиш имкониятини яратди, бунинг натижасида оналар ва чакалоқлар ўлимининг қисқаришига эришилди.

Шу билан бирга, чекка ҳудудларда ҳам тиббий ёрдамни манзилли йўналтириш тизимини юқори савияда ташкил этиш, оналар ва болаларга кўрсатилаётган тиббий хизмат самарадорлигини ошириш, амбулатория-поликлиника хизматини янада такомиллаштириш, шошилиш ва ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни ривожлантириш, тиббий генетика дастурлари ва замонавий скринингни жорий этиш;

- репродуктив ёшдаги аёллар ва болалар учун беш йиллик скрининг дастурини ишлаб чиқиш.

Шу билан бирга, болаларда туғма ва ирсий касалликларни барвақт аниқлаш бўйича давлат тизимини янада ривожлантириш кўзда тутилган.

- бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасаларида болаларга манзилли ва малакали тиббий хизмат кўрсатиш. Бу қуйидаги чора-тадбирларни амалга оширишни назарда тутди:

- болалар профилактика текшируви дастурини қайта кўриб чиқиш, 18 ёшгача бўлган болаларни педиатр, стоматолог, эндокринолог, ортопед каби энг зарур мутахассислар томонидан мақсадли кўрикдан ўтказиш тизимини жорий этиш.

Ҳудудий болалар кўп тармоқли тиббиёт марказлари консултатив-диагностика поликлиникалари фаолиятини бирламчи тизим билан – бир томондан, республика болалар тиббиёт муассасалари билан тизимли интеграциялашувини амалга ошириш, иккинчи томондан.

Ҳар бир маслаҳат ва диагностика клиникаси учун қўшимча жиҳозлар.

Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида маълумотнома лабораториясини, шунингдек, унинг 17 та ҳудудий маълумотнома лабораторияларини шакллантириш, республика клиник ва

биокимёвий лабораториялари сифатини таъминлашнинг ягона тизимини яратиш. Бунда:

- вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказларида, Қўқон шаҳрида кўп тармоқли болалар шифохонасида, Бухоро ва Жиззах вилоятларида кўп тармоқли тиббиёт марказларида, шунингдек, Тошкент шаҳар Консультатив-диагностика марказида ҳудудий маълумотнома лабораторияларини шакллантириш;

- Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг референт лабораториясига болаларда ирсий-генетик, шу жумладан этим касалликларини эрта ташхислашни жорий этиш;

- Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази ва етакчи хорижий марказларда таянч лаборатория ва ҳудудий маълумот лабораториялари мутахассисларининг малакасини ошириш.

Тиббиёт ходимларининг ҳомиладор аёллар ва янги туғилган чақалоқларга, жумладан, кам вазнли янги туғилган чақалоқларга тиббий хизмат кўрсатиш бўйича билим ва кўникмаларини халқаро ташкилотлар билан ҳамкорликда халқаро стандартлар асосида ўқитиш орқали ошириш.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018-йил 7-декабрдаги “Ўзбекистон республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида” ги Фармонининг имзоланиши тиббий олий таълим тизимида ҳам қатор истиқболли режаларни амалга оширилишига замин яратди. Ушбу фармон доирасида қуйидагиларни кенг ривожлантириш масалалари белгилаб олинди:

- тиббий кадрларни тайёрлаш, қайта тайёрлаш ва малакасини оширишнинг самарали тизимини шакллантириш, тиббиёт фанини ривожлантириш, шу жумладан, тиббиёт илмий ва таълим муассасаларини халқаро стандартлар бўйича сертификатлаштириш (аккредитациядан ўтказиш) замонавий таълим дастурлари, усул ва технологияларини жорий этиш асосида шакллантириш;

-ўрта ва олий тиббий таълим тизимини ислоҳ қилиш, ўқув режалари, дастурлари, ўқув-услубий материаллари ва назарий машғулотларни янада оптималлаштириш ва амалий машғулотларни кўпайтириш нуктаи назаридан қайта кўриб чиқиш, шунингдек, уларни тиббиёт фани ва амалиётининг умумжаҳон ютуқларига мувофиқлаштириш;

-илғор илмий ишланмалар ва технологияларни амалий соғлиқни сақлашга интерпация қилишда тиббий олий таълим муассасалари клиникаларининг ролини кучайтириш;

-тор мутахассисликлар бўйича тиббий кадрларни тайёрлашни такомиллаштириш, магистратура ва клиник ординатурада ўқитиш муддатларини клиник кўникмаларни эгаллаш мураккаблигидан келиб чиққан ҳолда мақбуллаштириш;

-олий ўқув юртидан кейинги таълим тизимини, соғлиқни сақлаш мутахассисларининг малакасини ошириш ва уларни қайта тайёрлаш тизимини қайта кўриб чиқиш, муаммоларга йўналтирилган модулли ўқув дастурларини жорий этиш, масофадан ўқитиш механизмларини кенг қўллаш;
-бошқарув ва ўқув жараёнига юқори малакали ва малакали хорижий мутахассислар, олимлар ва ўқитувчиларни кенг жалб этиш;

-ўқитишнинг кредит-модул тизимини босқичма-босқич жорий этиш ва уларнинг амалий жиҳатларини ошириш орқали олий таълим ва олий ўқув юртидан кейинги таълимнинг таълим стандартлари ва ўқув дастурларини такомиллаштириш;

-клиник ихтисосликни эгаллаш мураккаблигидан келиб чиқиб, магистратура ва клиник ординатурада (резидентурада) юқори малакали кадрлар тайёрлаш муддатларини халқаро стандартларга мувофиқ 1 йилдан 5 йилгача этиб оптималлаштириш;

-хорижий тиббиёт таълим муассасалари билан кенг ҳамкорлик қилиш, шу жумладан уларнинг филиаллари ва факультетларини очиш, шунингдек, иккита диплом бериш тизимини жорий этиш;

-таълим дастурларини амалга оширишда тармоқ ҳамкорлиги ва очик курслардан фойдаланиш орқали хорижий университетлар ресурсларидан фойдаланиш ҳисобига таълим имкониятларини кенгайтириш, шунингдек тиббий таълимнинг электрон миллий платформаларини ишлаб чиқиш ва электрон таълим муҳитини шакллантириш;

-илғор илмий ишланмалар ва технологияларни соғлиқни сақлаш амалиётига интеграция қилишда тиббиёт олий таълим муассасалари клиникалари ва ўқув базаларининг ролини кучайтириш;

-юқори малакали кадрлар тайёрлашда, уларни даволаш-ташхис қўйиш жараёнида иштирок этганлиги учун моддий рағбатлантириш йўли билан янги илмий ишланмалар ва технологияларни жорий этишда тиббиёт олий таълим муассасалари ва илмий муассасалар профессор-ўқитувчилари ролини ошириш;

-тиббиёт таълим муассасаларида ўқитиш тўлдирилган ва виртуал реаллик шароитида, тиббий тренажёр ва манекенларда олиб бориладиган симуляцион марказларни ташкил этиш;

-тиббиёт илмий ва таълим муассасаларининг базавий ҳамда дастурий-мақсадли молиялаштирилишини, инновация ишланмалар ва технологиялар трансферини амалга ошириш учун тиббиёт ва илмий жамоаларни давлат томонидан манзилли қўллаб-қувватлашни таъминлаш, уларни соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этиш;

-олий тиббиёт ўқув муассасалари тиббий-профилактик йўналиши кафедраларининг таълим дастурлари тан олинган халқаро ташкилотлар, шу жумладан Европа минтақасида жамоат соғлиғини сақлаш мактаби уюшмаси ((ASPHER - Association of Schools of Public Health in the European Region) томонидан аккредитация қилинишини таъминлаш;

-тиббий таълим тизими ва тиббиёт фанини ривожлантириш тўғрисида.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг қарори лойиҳасини ишлаб чиқиш ва киритиш, шу жумладан таълим муассасалари таркиби ва йўналишларини оптималлаштириш, “таълим-илм-амалиёт” интеграцияси ва

узлуксизлигини жорий этиш, олий ва ўрта тиббиёт таълимнинг янги йўналишларини белгилаш, анатомик морг ва ўқув-биологик лабораторияларини ташкил этиш, етакчи хорижий олий ўқув юртлари халқаро факультетлари ва филиаллари очилишини назарда тутиш, таълим стандартлари ҳамда олий таълим ва олий таълимдан кейинги таълимнинг ўқув дастурларини, шу жумладан кредит-модулли таълим тизимини жорий этиш ва уларда амалий компонентни ошириш орқали такомиллаштириш шулар жумласидандир.

Республикамизда ўрта ва олий тиббий таълим тизимини ислоҳ қилиш, ўқув режалари, дастурлари, ўқув-услубий материаллари ва назарий машғулотларни янада оптималлаштириш ва амалий машғулотларни кўпайтириш нуқтаи назаридан қайта кўриб чиқиш, шунингдек, уларни тиббиёт фани ва амалиётининг умумжаҳон ютуқларига мувофиқлаштириш масалаларига Президентимиз ва ҳукуватимиз томонидан алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Хусусан, олий ўқув юртидан кейинги таълим тизимини, соғлиқни сақлаш мутахассисларининг малакасини ошириш ва уларни қайта тайёрлаш тизимини қайта кўриб чиқиш, муаммоларга йўналтирилган модулли ўқув дастурларини жорий этиш, масофадан ўқитиш механизмларини кенг қўллаш, ўқитишнинг кредит-модул тизимини босқичма-босқич жорий этиш ва уларнинг амалий жиҳатларини ошириш орқали олий таълим ва олий ўқув юртидан кейинги таълимнинг таълим стандартлари ва ўқув дастурларини такомиллаштириш борасида қатор сай-ҳаракатлар амалга оширилмоқда.

Республикамизда “Илм-фанни 2030-йилгача ривожлантириш концепцияси”нинг ишлаб чиқилиши ҳам бошқа фан тармоқлари каби олий тиббий таълим тизимида қатор ислоҳотлар амалга оширилишига туртки бўлмоқда.

Хусусан, Концепцияда доирасида ҳудудий илмий-тадқиқот ва олий таълим муассасалари, тармоқ илмий ташкилотлар томонидан амалга оширилаётган илмий-тадқиқот ишлари самарадорлигини ошириш, илмий

фаолиятга оид давлат дастурлари доирасида бажариладиган илмий лойиҳаларни амалга оширишда фан ва технологиялар соҳасида илғор хорижий илмий марказлар ва университетларнинг етакчи олимлари ва мутахассисларини ижрочи сифатида жалб этиш, илмий ташкилотларни тадқиқотларни олиб бориш, маълумотларни таҳлил қилиш ҳамда рақамли моделлаштириш учун махсус электрон дастурлар билан таъминлаш, илмий ва илмий-техникавий ривожланишни янада юксалтириш бош мақсад этиб белгиланган.

Илм-фанни 2030-йилгача ривожлантириш концепциясининг ишлаб чиқиши ҳам бошқа фан тармоқлари каби олий тиббий таълим тизимида қатор ислохотлар амалга оширилишига тўртки болмоқда. Концепцияда қуйидагиларни босқичма-босқич амалга ошириш белгилаб олинган:

Худудий илмий-тадқиқот ва олий таълим муассасалари, тармоқ илмий ташкилотлар томонидан амалга ошириладиган илмий-тадқиқот ишлари самарадорлигини ошириш.

Илмий фаолиятга оид давлат дастурлари доирасида бажариладиган илмий лойиҳаларни амалга оширишда фан ва технологиялар соҳасида илғор хорижий илмий марказлар ва университетларнинг етакчи олимлари ва мутахассисларини ижрочи сифатида жалб этиш.

Илмий ташкилотлар ва олий таълим муассасаларида илмий асбоб-ускуналардан жамоавий фойдаланиш марказларини ташкил этиш харажатларини молиялаштириш.

Илмий ташкилотларни тадқиқотларни олиб бориш, маълумотларни таҳлил қилиш ҳамда рақамли моделлаштириш учун махсус электрон дастурлар билан таъминлаш.

Илмий ва илмий-техникавий ривожланишни прогнозлаш.

Илм-фанни 2030-йилгача ривожлантириш концепциясида белгиланган вазифаларни бажариш, тегишли кўрсаткичларга эришиш, шунингдек чет

элдаги илмий ютуқларни Ўзбекистон шароитида қўллаш мақсадида илмий-техник қидирув ва таҳлил тизимини ривожлантириш.

Ихтирочилик ва рационализаторлик фаолиятини қўллаб-қувватлаш кабиларни амалга ошириш устувор вазифалар этиб белгиланган.

Муҳтарам Президентимиз Ш.М.Мирзиёевнинг Ўзбекистон Республикаси Парламенти ва Ўзбекистон халқига Мурожаатномасида барча соҳалар сингари тиббиётни ҳам жаҳон андозалари талабларига мос тарзда ривожлантириш масаласига алоҳида эътибор қаратилганлиги бежиз эмас.

Боиси, бугун дунё ўзгармоқда, одамларнинг руҳияти ўзгармоқда. Шу билан бир қаторда ҳали тиббиётда номаълум бўлган ва оғир асоратларга олиб келиши мумкин бўлган касалликлар бўй кўрсатмоқда. Бу эса ҳар бир шифокордан мунтазам изланиб ишлашни, жаҳон миқёсида мавжуд тажрибаларни ўрганишни талаб этмоқда.

Ўзбекистонда тиббиётни жаҳон андозалари талаблари даражасида ривожлантиришга давлат сиёсатининг устувор йўналиши сифатида қараб келинмоқда ва тиббиёт соҳасини ривожлантиришга оид қатор норматив-ҳуқуқий ҳужжатлар қабул қилинмоқда. Мазкур норматив-ҳуқуқий ҳужжатлар юртимизда тиббиётни янада ривожлантиришнинг ҳуқуқий, иқтисодий ва маънавий заминини мустаҳкамламоқда. Ушбу ҳужжатларда тиббий таълимни ривожлантириш, янги ўқув адабиётларини яратиш масаласига ҳам алоҳида эътибор қаратилган.

Муаммонинг долзарблиги. Жаҳонда болаларда сурункали нафас олиш тизими ва атопик касалликларни клиник ва генетик жиҳатларни аниқлаш, ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган бир қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада бронхиал астма ва аллергия ринитнинг ўзига хос хусусиятлари билан ген полиморфизмларининг ассоциациясини аниқлаш, болаларда ирсий мойиллик мавжудлигини аниқлаш шу билан биргаликда нафас олиш бузилишларини шакллантиришнинг молекуляр генетик белгиларини аниқлаш натижасида болаларда аллергия касалликлар мавжуд болаларда БАни олдини олиш комплекс чора

тадбирларини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш муҳим аҳамият касб этмоқда. Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантиришга, хусусан, бронх-ўпка патологияси бўлган болаларда соматик касалликларни эрта ташхислашга, касалликни даволаш ва олдини олиш усуллариини такомиллаштиришга қаратилган комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва муайян натижаларга эришилмоқда.

Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллариини жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган.

Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, болаларда бронхиал астманинг клиник ва генетик жиҳатларини ўрганиш, бронхиал астма билан бирга кечувчи аллергия ринитнинг ривожланишида прогностик хавф омилларини аниқлаш, уларда яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг (IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF- α миқдорини, ҳамда IL-4 (C-590T) ва TNF- α (-308 G/A) генлар полиморфизми экспрессияси баҳолаш натижасида беморларни олиб бориш схемаси, даволаш-профилактика чора-тадбирлари ишлаб чиқиш орқали юзага келадиган ногиронлик кўрсаткичини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Ушбу адабиёт Республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқ амалга оширилди - VI «Тиббиёт ва фармакология». Жаҳонда бронхиал астма (БА) замонавий жамиятнинг энг кенг тарқалган сурункали касалликларидан биридир (Stern J., Pier J., Litonjua A.A., 2020; Fishbein A.B., Silverberg J.I., Wilson E.J., Ong P.Y., 2020). Бу, айниқса, болалар популяцияси учун жуда муҳимдир.

Шундай қилиб, Европа аллергиялогия ва клиник иммунология ассоциациясининг маълумотларига кўра, ҳозирги вақтда мактаб ёшидаги ҳар

тўртинчи бола аллергия ва астма билан касалланган - 300 миллионга яқин бемор (Doucet–Ladevèze et al. R., 2019), фақат Европада 150 миллионга яқин одам унинг бир туридан азият чекмоқда. Шу билан бирга, озиқ - овқат аллергиялари болаларнинг 8% гача таъсир қилмоқда, бронхиал астма каби нафас йўлларида аллергия касалликлари эса 20% гача (Szeffler S.J., et al. 2020; Ross K.R., et al. 2020; Stern J., Pier J., Litonjua A.A., 2020; Azmeh et al. R., 2020). Аллергик ринитнинг (АР) тарқалиши географик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилади, аммо баъзи мамлакатларда болаларнинг 28% гача таъсир қилиши мумкин (Doucet–Ladevèze R., et al. 2019; de la O–Escamilla N.O., 2020).

Юқоридагиларнинг барчасини умумлаштирган ҳолда аллергия ринит билан оғриган болалардаги бронхиал астма муаммосининг долзарблигини қайд этиш лозимки, бу келгусида илмий тадқиқотлар ўтказиш заруратини талаб қилади. Функционал, биокимёвий ва иммунологик четга чиқишларни тадқиқ этишнинг замонавий усулларида имкониятларини ҳар томонлама комплексли ўрганиш энг истиқболли кўринади, бу кўзғалишлар частотасини пасайтириш ва ривожланишни секинлаштириш, ремиссия давларини узайтиришга кўмаклашувчи патогенетик асосланган коррекционий тўғри ишлаб чиқиш учун алоҳида аҳамиятга эга бўлади, бу эса пировардида касалланиш ва болалар ногиронлигининг кўпайишини камайтиради, ўсиб келаётган авлоднинг тўлақонли ҳаёти ва саломатлигининг шаклланишини таъминлайди.

Ҳозирги кунда бронхиал астма педиатрия соҳасидаги долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «... бронхиал астма билан касалланиш тахминан 300 миллионни ташкил этиб, 13 миллион болаларда ногиронлик ривожланиши сабаблардан бири бўлмоқда... аллергия ринитни болалар орасида тарқалиши 10% дан 25% гача кузатилиб, ногирон болалар орасида бронхиал астма ҳамда аллергия ринит биргаликда кечиши 12-18% ни ташкил қилмоқда... дунёда 85% болалар нафас олиш етишмовчилигидан вафот этиши

аниқланмоқда». Айни пайтда бронхиал астма билан касалланиш сонини ортиб бориши, патогенетик механизмлари, клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари, аллергия ринит билан оғриган болаларда бронхиал астманинг ривожланиш сабаблари, оғир асоратлар юзага келишини ҳисобга олган ҳолда диагностик ва даво муолажаларини буюриш тиббиётда ечими топилиши зарур бўлган муаммо ҳисобланади.

Жаҳонда болаларда сурункали нафас олиш тизими ва атопик касалликларни клиник ва генетик жиҳатларни аниқлаш, ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган бир қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада бронхиал астма ва аллергия ринитнинг ўзига хос хусусиятлари билан ген полиморфизмларининг ассоциациясини аниқлаш, болаларда ирсий мойиллик мавжудлигини аниқлаш шу билан биргаликда нафас олиш бузилишларини шакллантиришнинг молекуляр генетик белгиларини аниқлаш натижасида болаларда аллергия касалликлар мавжуд болаларда БАни олдини олиш комплекс чора тадбирларини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантиришга, хусусан, бронх-ўпка патологияси бўлган болаларда соматик касалликларни эрта ташхислашга, касалликни даволаш ва олдини олиш усулларини такомиллаштиришга қаратилган комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва муайян натижаларга эришилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, болаларда бронхиал астманинг клиник ва генетик жиҳатларини ўрганиш, бронхиал астма билан бирга кечувчи аллергия ринитнинг

ривожланишида прогностик хавф омилларини аниқлаш, уларда яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг (IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF- α миқдорини, ҳамда IL-4 (C-590T) ва TNF- α (-308 G/A) генлар полиморфизми экспрессияси баҳолаш натижасида беморларни олиб бориш схемаси, даволаш-профилактика чора-тадбирлари ишлаб чиқиш орқали юзага келадиган ногиронлик кўрсаткичини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Ушбу монографи тадқиқотлари Ўзбекистон Республикаси Президентининг «2022-2026 йилларда янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида» 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги» ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республика соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонида, Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» 2021-йил 28-июлдаги ПФ-5199-сон фармонида ва ушбу соҳада қабул қилинган бошқа норматив-ҳуқуқий ҳужжатларда назарда тутилган вазифаларни бажаришга хизмат қилади.

Ушбу монографи Республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқ амалга оширилди - VI «Тиббиёт ва фармакология».

Жаҳонда бронхиал астма (БА) замонавий жамиятнинг энг кенг тарқалган сурункали касалликларидан биридир (Stern J., Pier J., Litonjua A.A., 2020; Fishbein A.B., Silverberg J.I., Wilson E.J., Ong P.Y., 2020). Бу, айниқса, болалар популяцияси учун жуда муҳимдир. Шундай қилиб, Европа аллергология ва клиник иммунология ассоциациясининг маълумотларига кўра, ҳозирги вақтда мактаб ёшидаги ҳар тўртинчи бола аллергия ва астма билан касалланган - 300 миллионга яқин бемор (Doucet–Ladevèzeetal R., 2019), фақат Европада 150 миллионга яқин одам унинг бир туридан азият

чекмоқда. Шу билан бирга, озиқ - овқат аллергиялари болаларнинг 8% гача таъсир қилмоқда, бронхиал астма каби нафас йўллариининг аллергия касалликлари эса 20% гача (Szeffler S.J., et al. 2020; Ross K.R., et al. 2020; Stern J., Pier J., Litonjua A.A., 2020; Azmehetal R., 2020). Аллергия ринитининг (АР) тарқалиши географик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилади, аммо баъзи мамлакатларда болаларнинг 28% гача таъсир қилиши мумкин (Doucet–Ladevèze R., et al. 2019; delaO–Escamilla N.O., 2020). Аллергия касалликларда сурункали яллиғланиш жараёнининг пайдо бўлиши ва сақланишида клиник ва функционал ўзгаришларни келтириб чиқарадиган бир қатор ўзига хос ва ўзига хос бўлмаган омиллар муҳим рол ўйнаши мумкин (Youpeng Wang et al., 2020; Park H.H. et al., 2020; Hasan N.A., Harith H.H., Israf D.A., et al., 2020).

МДХ мамлакатларида катталар орасида БА тарқалиши 6,9% ни, болалар ва ўсмирлар орасида эса 8-10% ни ташкил қилади (Авдеев С.Н. ва ҳаммуалл., 2018). Россия Федерациясининг турли минтақаларида АР белгиларининг тарқалиши 6,2 дан 15,5% гача (Дроздов В.Н. ва ҳаммуалл., 2021). Кўплаб клиник тадқиқотларда илмий ва амалий тиббиётда БА ва АР каби ижтимоий аҳамиятга эга ва кенг тарқалган касалликларнинг бирлаштирилган курсининг юқори даражаси тобора кўпроқ қайд этилаётганлиги аниқланди (Лебеденко А.А. 2018, Трошина Е.А., 2019). Болаларда БАни ўрганиш ва ушбу тоифадаги беморларни бошқариш бўйича табақалаштирилган дастурларни ишлаб чиқиш бўйича кенг қўламли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда (Соловьева Н.А., 2016; Баранов А.А., 2017). БА патогенезида бронхларнинг сурункали аллергия яллиғланиши етакчи рол ўйнайди, аммо бунинг сабаблари аниқланмаган, бу эса ушбу соҳада кейинги тадқиқотларга олиб келади. Бугунги кунда сурункали яллиғланишнинг пайдо бўлиши ва ривожланишининг молекуляр, хужайра ва иммун механизмларини ўрганиш айниқса долзарбдир. Болалардаги БА нинг эпидемиологик ва клиник-функционал, биокимёвий, иммунологик хусусиятларини баҳолаш, шунингдек ногиронликни камайтириш ва болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш бўйича ишлар асосида касалликларни камайтириш бўйича

диагностика ва профилактика чораларини оптималлаштириш бўйича устувор илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда (Захарова И.Н., 2019; Мещеряков В.В., 2020; Мизерницкий Ю.Л., 2020). БАнинг генетик жихатларини ўрганиш бўйича тадқиқотларнинг аксарияти ривожланиш мойиллиги, касалликнинг оғирлиги ва назорат даражаси билан боғлиқлигини аниқлашга бағишланган (Федоров И.А., Рыбакова О.Г. 2017; Головкин В.А., Мещеряков В.В. 2021). Интерлейкин генларининг полиморфик маркерлари атопик БА ремиссияси билан боғлиқлиги бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган. Шунга қарамай, БА ривожланишига таъсир қилувчи омиллар касалликнинг ремиссиясига ҳисса қўшадиганлардан фарқ қилиши мумкин.

Мамлакатимизда клиник амалиётда давом этаётган тадқиқотларга қарамай, АР билан кечувчи БА касалланган болаларда ўзининг долзарблигини сақлаб қолган ҳолда, соғлиқни сақлаш учун жиддий муаммо бўлиб қолмоқда (Каримджанов И.А.2020, Шавази Н.М. 2021, Каримов Х.Я. 2020, Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т., 2022). Ўзбекистонда ўтказилган тадқиқотлар аллергия касалликларга чалинган беморларда GSTP1 генининг генетик тадқиқотларини ўтказди, бу ерда GSTP1 генининг функционал бўлмаган G аллел вариантларининг касалликнинг оғир клиник босқичидаги роли аниқланди (Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т. 2019).

Юқорида баён этилганларга асосланиб, бронхиал астма билан кечувчи аллергия ринит билан касалланган болаларда нафас олиш тизими ҳолатини баҳолаш, клиник-лаборатор кўринишларининг хусусиятларини ўрганиш, молекуляр генетик жихатларини ёритиб бериш орқали нафас олиш етишмовчилиги ривожланишининг олдини олиш ва даволаш усуллариининг самарадорлигини оширишга қаратилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш имконини беради.

Тадқиқотнинг мақсади бронхиал астма бўлган болаларда аллергия ринитнинг учраш даражасини ва унинг клиник-иммунологик ҳамда генетик хусусиятларини баҳолаш асосида касалликни олиб боришнинг прогностик мезонларини яхшилашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

бронхиал астма бўлган болаларда аллергия ринитнинг учраш даражасини ўрганиш ва унинг клиник-функционал хусусиятларини аниқлаш;

аллергия ринит билан кечувчи бронхиал астмали болалар қон зардобда иммун яллиғланишнинг асосий маркерлари (IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF- α), умумий IgE ва гуморал иммунитет кўрсаткичларини (IgA, IgM, IgG) ўрганиш ва IL-4 (C-590T) генлар полиморфизмининг аҳамиятини аниқлаш;

аллергия ринит билан кечувчи бронхиал астмали болаларда TLR6 (C745T) ва TNF- α (-308 G/A) генлари экспрессиясини ўрганиш ва генлар полиморфизми ва ташқи нафас функцияси кўрсаткичлари ҳамда иммун тизими ўртасида корреляцион боғлиқликни аниқлаш;

олинган натижаларга асосан аллергия ринит билан кечувчи бронхиал астмали болаларни касалликнинг оғирлик даражасига кўра индивидуал прогнози ва олиб бориш схемаси учун математик модел ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида РИПИАТМ пульмонология ва аллергиялогия бўлимларида, Андижон вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида даволанган 130 нафар нафас тизими касалликлари мавжуд бемор болалар олинган.

Тадқиқотнинг предметини умумий клиник, биокимёвий, иммунологик ва генетик текшириш усули учун беморларнинг веноз қони ва зардоб ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик, инструментал ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

бронхиал астма билан оғирган беморларнинг умумий сонидан 9,9%да аллергия ринит кузатилиши ва уларда касаллик ривожланишида перинатал даврдаги ўзгаришлар OR=3,0-4,3, ота-оналарнинг ирсий аллергия касалликларга мойиллиги OR=3,1-5,8 ва оғирлашган преморбид фон OR=3,3-6,7 каби прогностик хавф омилларининг аҳамияти аниқланган;

аллергик ринит билан кечувчи бронхиал астмали болаларда яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг (IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF- α , мос равишда 1,5 - 10,2 марта) ортиши касаллик кечишини прогнозлаш учун диагностик маркер эканлиги асосланган;

илк бор аллергик ринит билан кечувчи бронхиал астмали беморларда IL-4 (C-590T) генининг гомозиготали мутант C/C генотиби, ҳамда TNF- α генининг (-308 G/A) полиморфизми G/G генотипини ташувчиларида бронхиал астмани ривожланиш хавфи юқори эканлиги исботланган.

аллергик ринит билан кечувчи бронхиал астма касаллигининг ривожланиш хавфини прогнозловчи математик модели асосида ушбу беморларни касаллик оғирлик даражасига боғлиқ равишда олиб бориш ва даволаш-профилактика чора-тадбирлари такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

болаларда аллергик ринит билан бирга кечувчи бронхиал астмада клиник ва лаборатор параметрларининг (IgE, IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-4 (C-590T), TLR6 C745T, TNF- α (-308 G/A)) хусусиятлари асосланган ва касаллик диагностикасини яхшилаш имконини берувчи қўшимча ахборотли прогностик мезонлар таклиф этилган;

болаларда аллергик ринит билан бирга кечувчи бронхиал астмада молекуляр-генетик тадқиқотларни комплекс баҳолаш асосида касалликни оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда олиб боришда ишлаб чиқилган ва тавсия этилган прогностик мезонларини соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этилиши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувлар ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатор, инструментал, иммунологик, генетик ва статистик тадқиқот усуллари асосида болаларда аллергик ринит билан бирга кечувчи бронхиал астмани эрта ташхислаш ва прогнозлашга

каратилган чора тадбирларнинг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти болаларда аллергия ринит билан бирга кечувчи бронхиал астма диагностикасида клиник-иммунологик ва молекуляр-генетик маълумотларни ўз ичига олган комплекс ёндашувнинг амалга оширилиши, касалликнинг ривожланишини патогенетик механизмларини очиқ бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти болалардаги аллергия ринит билан кечувчи бронхиал астма ривожланиш хавфини прогнозловчи математик модели клиник-иммунологик ва генетик тадқиқотлар натижалари асосида ишлаб чиқилган, ҳамда касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ равишда беморларни олиб бориш схемаси касалликнинг эрта босқичида асосли даво чораларини ўтказиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Илмий тадқиқот натижалари Фарғона вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказига 2023 йил 13-июлдаги 46-сонли буйруғи билан, Наманган вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказига 2022 йил 7-ноябрдаги 141/1-сонли буйруқ билан клиник амалиётига жорий этилган.

Бронхиал астма билан касалланган болаларда аллергия ринитнинг учраш даражасини ўрганиш, унинг ривожланишида устувор хатар омилларини аниқлаш ушбу патологияда стандартлаштирилган текширувлар бўйича ёндашувларни танлаш, даволаш ва профилактика учун аниқ кўрсатмаларни белгилаш имконини яратиш билан бирга болалар даволаш-профилактика муассасаларида ушбу тоифа бемор болаларни йўналтириш ва даволаш усуллариини такомиллаштиш имкониятини берган.

Бронхиал астма билан касалланган болаларда иммун яллиғланиш маркерларини аниқлашни ўз ичига олувчи клиник-иммунологик ва молекуляр-генетик текширувлар айрим стандарт лаборатор, функционал ва

инструментал текширувларни ўтказишдан воз кечиш, касалликнинг эрта босқичида амбулатор равишда стационар ўрнини қопловчи асосли даво чораларини ўтказиш имконини берган, иммунологик текширувларни татбиқ қилиш натижасида лаборатор текширувлар учун кетадиган сарф-харажатларни 0,7 мартага, молекуляр-генетик текширувларни жорий қилиш натижасида эса ташхислаш ва даволаниш учун кетган сарф-харажатларни анъанавий усулга нисбатан қарийиб 1 мартага камайишига эришилган. Бу эса тадқиқот масшабининг 50% учун эса 6395512,5 сўмга, даволаниш учун кетган харажатларни эса хар бир бемор учун 303764 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

“Бронхиал астма бўлган болаларда аллергия ринитни шакллантириш омилларини комплекс баҳолаш” мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этишлиши Андижон давлат тиббиёт институти экспертлар Кенгаши берган 2023 йил 31 августдаги №6и-15/х-сон билан тасдиқланган. (Андижон давлат тиббиёт институти 2024 йил 26 мартдаги №06/12-сон хулосаси).

I-БОБ. БРОНХИАЛ АСТМА БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДАГИ АЛЛЕРГИК РИНИТ МУАММОСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ (адабиётлар шархи)

1.1. Аллергик ринит ва бронхиал астманинг замонавий жиҳатлари

Болаларда бронхиал астма (БА) педиатрия ва болалар аллергологиясининг долзарб муаммоларидан биридир. Ҳозирги вақтда ушбу касалликнинг тарқалиши дунё бўйлаб болаларнинг 10-20% ни ташкил қилади. Ўзбекистон Республикасида болаларда астма билан касалланиш турли минтақаларда жуда катта фарқ қилади ва одатда 10 дан 28% гача ўзгариб туради ва унинг аллергия касалликлар таркибидаги улуши 50-75% ни ташкил қилади [3,92,94].

Бир қатор тадқиқотчиларнинг натижаларига кўра, Ўзбекистон Республикасида бронхиал астманинг тарқалиши 1,1% дан 8,2% гача ўзгариб туради, бу нафақат ташқи минтақавий омилларнинг таъсири, балки турли диагностика усулларида фойдаланиш билан ҳам боғлиқ [4,13,16,37,94].

Бироқ, сайёрамизнинг барча минтақаларида ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Children) дастури доирасида ўтказилган деярли барча тадқиқотлар шуни кўрсатадики, бронхиал астманинг ҳақиқий касаллиги расмий статистикага қараганда анча юқори бўлиб чиқди [7]. Расмий статистика маълумотлари ва эпидемиологик тадқиқотлар натижалари ўртасидаги тафовутлар, шунингдек, турли ёш гуруҳларида бронхиал астманинг кам ташхиси билан боғлиқ. Андижон шаҳридаги эпидемиологик тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатдики, аллергия патологиянинг тарқалиши таркибида бронхиал астма 2-ўринда (5,6±0,03%), аллергия ринитдан кейин иккинчи ўринда туради (12,7±0,19%) [3].

Бугунги кунга келиб астма курсини оғирлаштирадиган бир қатор омиллар аниқланди: озиқ-овқат сезувчанлиги, уй ҳайвонлари билан алоқа қилиш, психологик ноқулайлик ва ҳиссий стресс, интраутерин инфекциялар тарихи ва *Staphylococcus aureus* терида колонизацияси. Бироқ, олинган маълумотлар ҳар доим ҳам далилларга асосланган тиббиёт нуқтаи назаридан

ишончли эмас [23,56,89,98]. Шу билан бирга, болаларда касалликнинг табиатини башорат қилишнинг ягона тизими мавжуд эмас.

Иккиламчи инфекциянинг қўшилиши касалликнинг оғирлигига ва беморларнинг ҳаёт сифатига салбий таъсир қилади; болаларда астманинг мураккаб шакллариининг частотаси ўртача 25-34% [23,56]. Таъкидланишича, БАда боланинг иммунитети маҳаллий ва тизимли даражада бузилади [23,56,98], бу иккиламчи инфекцияни қўшиш учун сабаб бўлиши мумкин. Бироқ, адабиётда мавжуд бўлган маълумотлар бир-бирига зиддир ва болалардаги иммунологик ҳолатдаги бузилишнинг касалликнинг табиатига таъсирини аниқлашга имкон бермайди. Болаларда бронхиал астма (БА) замонавий педиатриянинг ўта долзарб муаммосидир. Бу энг кенг тарқалган сурункали аллергия касалликлардан бири бўлиб, унинг бошланиши кўпинча болалик даврида содир бўлади, шунинг учун бронхиал астманинг барча жиҳатларини ўрганиш нафақат терапевтик, балки педиатрия амалиётида ҳам муҳим аҳамиятга эга, бу инсон патологияси глобал ҳисобланади, барча қитъаларни қамраб олади. Шу муносабат билан аллергия касалликлар белгилари ва диагностикаси тарқалишининг эпидемиологик кўрсаткичларини, шунингдек астма ривожланишига хавф омилларининг таъсирини баҳолаш учун далилларга асосланган тиббиётдан фойдаланишга имкон берадиган кўп марказли, халқаро, стандартлаштирилган тадқиқотлар ўтказиш зарурати мавжуд.

Иммуномодуляцион терапиянинг аднинг турли шакллариини даволашда, хусусан, турли иммуномодуляцион дориларни қўллашда ёрдамчи компонент сифатида ўрни замонавий адабиётларда кенг муҳокама қилинган. Адабиёт маълумотлари астма билан оғриган болалар гуруҳларида ушбу препаратнинг самарадорлигининг ўзгарувчанлигини кўрсатади, бу терапияни шахсийлаштиришга имкон берадиган прогностик мезонларни ишлаб чиқиш зарурлигини белгилайди.

Болаларда бронхиал астма ривожланишида нафас олиш тизимининг тўсиқ тўқималарининг ирсий равишда аниқланган функционал

етишмовчилиги, аллергик антикорларни синтез қилиш ва баъзи цитокинларни ишлаб чиқариш қобилиятининг ошиши, бронхопулмонер аппаратнинг аллергик яллиғланиш воситачиларига юқори сезувчанлиги, сезгирликнинг пасайиши (аллергик яллиғланиш воситачиларига) муҳим аҳамиятга эга β 2-адренергик рецепторлари эндоген катехоламинларга, иммунологик реактивликнинг ўзгаришига, иммун реакцияларнинг нейроендокрин регуляциясининг бузилишига [7,11,13,21,45,56, 59,78,88,115,148].

Бронхиал астма шаклланишига генетик мойилликни амалга ошириш ноқулай экологик омилларнинг таъсири билан таъминланади [1,7,33].

Бронхиал астма ривожланишида аллергия ва иммунитет яллиғланишининг етакчи ролини ҳисобга олган ҳолда, "болаларда бронхиал астма: диагностика, даволаш ва олдини олиш" (2017) илмий-амалий дастури муаллифлари жамоаси ушбу касалликнинг қуйидаги таърифни таклиф қилишди: бронхиал астма-бронхиал обструкциянинг такрорий эпизодлари билан тавсифланган аллергик касаллик бўлиб, унинг патогенетик асоси нафас йўлларининг иммун яллиғланиши ва бронхиал гиперреактивликдир. Бронхиал ўтказувчанликнинг бузилиши нафас қисилиши, ўпкада хириллаш, кўпинча масофадан ешитиладиган, йўтал, кўкрак қафасидаги сиқилиш ҳисси билан намоён бўлади. Олинган бронхиал обструкция доимий даволаниш таъсири остида ёки ўз-ўзидан қайтарилади.

Замонавий таърифга мувофиқ ("болаларда бронхиал астма" Миллий дастури. Даволаш стратегияси ва олдини олиш", 1997), болалардаги бронхиал астма-бу бронхларнинг сурункали аллергик яллиғланиши, уларнинг гиперреактивлиги асосида ривожланадиган ва бронхоконстрикция, Шилимшиқнинг гиперсекрецияси натижасида кенг тарқалган бронхиал обструкция натижасида нафас қисилиши ёки бўғилишнинг даврий хуружлари билан тавсифланган мустақил касаллик., бронхиал деворнинг шишиши.

Дунё бўйлаб катталар ва болаларда аллергия касалликларнинг юқори тарқалиши атроф-муҳитнинг саноат чиқиндиларидан ифлосланиши, қишлоқ хўжалиги ва кундалик ҳаётни кимёвийлаштириш, дори воситаларидан, айниқса антибиотиклардан, шунингдек вакциналар, сарумлардан интенсив фойдаланиш, кенг тарқалиши билан боғлиқ, сунъий озиқлантириш, консервантлар ва бўёқлардан фойдаланиш. озиқ-овқат саноати [1,55,87,90,111,124].

Аллергия касалликлар, айниқса, ирсий мойиллиги бўлган болаларда эрта ривожланади, бу клиниклар томонидан узоқ вақтдан бери қайд этилган. Ирсий жараённинг табиати ҳали тўлиқ аниқланмаган. Касалликнинг ривожланишида генетик омиллар билан бир қаторда алергенлар ва бошқа атроф-муҳит омиллари муҳим рол ўйнайди (яъни полигенетик мултифакториал ирсий бўлиши мумкин) [56,87,148].

Янги фактлар аллергиянинг ирсий механизмларининг ҳистокompatibilлик тизими билан боғлиқлигини кўрсатади. Махсус IgE ишлаб чиқариш HLA ҳистокompatibilлик тизими билан боғлиқ [21,31]. Бу позиция HLA B-8 ва HLA B-7, ҳаплотипларини аниқлаш, поллинозми беморларда ўт ва бошқа ўсимликларнинг поленига сезгирлигини ошириш ўртасида сезиларли боғлиқликни кўрсатадиган тадқиқотлар билан тасдиқланган [21,31].

билан оғриган беморларда сариқбош ва бошқа ўсимликлар гулчанларга сезувчанлик ўртасида муҳим боғлиқлик кўрсатади тадқиқотлар томонидан қўллаб-қувватланади.

Аллергия касалликларга мойилликни аниқлайдиган генетик омиллар, шубҳасиз, мавжуд. Агар иккала ота-она ҳам аллергия бўлса, бола касал бўлиш еҳтимоли кўпроқ (40-60%); агар иккала ота-она ҳам бир хил мақсадли органга (тери, нафас олиш йўллари ёки ошқозон-ичак тракти) эга бўлса, хавф энг юқори (60-80%). Агар ота-оналардан фақат биттаси ёки фақат боланинг акаси ёки синглиси аллергия касалликка чалинган бўлса, хавф 20-40% ни ташкил қилади; агар яқин қариндошларидан ҳеч қачон аллергия касалликка дуч

келмаган бўлса, болада уларни ривожланиш хавфи ўртача 5-10% ни ташкил қилади [2,88,91,105]. Бошқа маълумотларга кўра, аллергия касалликларнинг ирсий юки бўлган ҳаётнинг дастлабки 3 йилидаги болаларда бундай касалликларнинг частотаси қулай ирсий меросга эга бўлган ўша ёшдаги болаларга қараганда 10 баравар юқори [6,11,28,56,71,76,91,106].

Аллергия касалликларнинг аломатлари илгари пайдо бўлади, оила тарихи қанчалик оғир бўлса. Аллергия касалликнинг оғирлигини аниқлайдиган таъсирланган органлар сони генетик омиллар билан боғлиқ: агар ота-оналарда аллергия кўпнамоён бўлса, боланинг хавфи 18-38% га ошади.

Генеалогик таҳлил [77,79,105,112] томонидан аниқланганидек, бир хил оила аъзоларига бир хил орган таъсир қилиши одатий ҳол эмас. Бронхиал астма билан оғриган болаларнинг ота-оналарининг 30 фоизда бронхиал гиперреактивлик аниқланди [19,81].

Умумий IgE ва ўзига хос IgE (аллергия реакциялар ривожланишида муҳим рол ўйнайдиган замонавий тушунчаларга кўра) ва тўқималарнинг гиперреактивлигини ишлаб чиқариш бўйича турли хил генетик назорат мавжуд. IgE синтезини камида 2 ген бошқаради: атопия ва Ig-ген, бу IgE ишлаб чиқариш учун ҳам, бошқа иммуноглобулинларнинг синтези учун ҳам жавобгардир.

IgE нинг гиперпродукция тенденцияси аутосомно-рецессив хусусият сифатида узатилади, гарчи полигеник таъсирни бутунлай чиқариб бўлмайди. Рецессив гомозиготлар қон зардобда жуда юқори IgE даражасига ега ва аллергия касалликларнинг намоён бўлиши ерта ёшдан бошлаб кузатилади; ҳетерозиготларда аллергия намоёишлар одатда кейинроқ содир бўлади ёки умуман аниқланмайди [83].

Бронхиал астма пайдо бўлиш механизмига генетик омилларнинг жалб этилишиклини ва генеалогик тадқиқотлар натижалари билан тасдиқланган. Бронхиал астма билан оғриган болаларнинг кўплаб қариндошлари аллергия касалликларга чалинганлиги [2,7,16,21,38, 44, 58, 66, 109, 123] аниқланди. Ўз

тадқиқотларимиз натижалари шуни кўрсатдики, биз кузатган атоник бронхиал астма билан оғриган болаларнинг аксарияти (81%) аллергия касалликларнинг ирсий юкига ега. Шу билан бирга, ҳолатларнинг деярли учдан бирида (31%) касал болаларнинг ота-оналаридан бирининг ўзи бронхиал астма билан оғриган ва кузатилган олтита оилада (3%) иккита болага бирданига бронхиал астма ташхиси қўйилган (ака + ака, ака + опа, опа + опа).

Бронхиал астма ривожланишига ирсий мойилликнинг муҳим роли-касалликнинг иммуногенетик параметрлар билан ассоциатив алоқаси мавжудлигида тасдиқланган [3,17,41,46,57,65, 70,99,114,125,133]. Бронхиал астма билан оғриган беморларда HLA-комплексининг аниқланган антигенлари гиперреактивлик белгилари, касалликнинг ривожланиши учун ўзига хос генетик хавф омиллари эканлигига ишонилади. Бизнинг тадқиқотларимиз атоник бронхиал астма ва иммуногенетик параметрлар ўртасида ассоциатив муносабатлар мавжудлигини тасдиқлади; шу билан бирга, касалликнинг ҳар хил оғирлиги бўлган кузатилган беморлар HLA - комплекс антигенлар ва уларнинг комбинатсияларининг пайдо бўлишининг турли частотасини кўрсатдилар.

Адабиётда аллергия касалликларга ирсий мойиллик нафақат ҳар қандай аллергия патологияга хос хусусиятларни узатиш орқали, балки маълум бир "зарба" органига хос хусусиятларни мерос қилиб олиш орқали ҳам амалга оширилиши мумкинлиги ҳақида далиллар келтирилган. Бу топилган [27,36,42,46,57,59,60, 65,] пробандларнинг қариндошлари орасида нафас олиш аллергияси бўлган болаларда нафас олиш тизимининг аллергия касалликлари терига қараганда икки барабар кўп ва аксинча, аллергия тери лезёнлари аллергодерматозларда нафас олиш тизимига қараганда икки барабар кўпвоятся аллергияческие поражения кожи, нежели респираторной систе. Шу билан бирга, бронхиал астма ва аллергодерматозларнинг комбинатсияланган намоён бўлиши билан пробандларнинг қариндошлари аллергиянинг нафас олиш ва тери кўринишларининг тахминан бир хил

частотасига ега. Шу билан бирга, бир қатор муаллифларнинг клиник кузатувлари ватадқиқотлари [5,30,64,77,80,86,91,99,103,109,111,126] бронхиал астма билан оғриган болаларда моддалар алмашинуви бузилиши, ошқозон-ичак, юрак-қон томир ва нейро-эндокрин касалликларга ирсий мойиллик борлигини кўрсатади.

Аҳолига асосланган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, IgE даражаси юқори бўлган шахслар орасида бронхиал астманинг тарқалиши нормал кўрсаткичларга нисбатан анча юқори. Эгизак ва оилавий тадқиқотлар шуни кўрсатдики [7,153] организмнинг immunoglobulin E миқдорини кўпайтириш қобилятиқаттик генетик назорат остида. Шундай қилиб, атопия белгилари бўлган ота-оналарнинг болаларида бронхиал астма ривожланиш хавфи атопии бу белгига эга бўлмаган ота-оналарнинг болаларига қараганда 2-3 барабар юқори эди. Бронхларнинг гиперреактивлиги ҳетерозиготли егизакларга қараганда монозиготикада, шунингдек бронхиал астма билан оғриган болаларнинг биродарлари ва ота-оналарида тез-тез аниқланади [72]. Шу билан бирга, таклиф қилинди ген локус кодловчи бета2-адреноцепторлар бронхиал астма ривожланишида муҳим рол ўйнайди.

Шундай қилиб, бронхиал астманинг генетик асоси касалликнинг мустақил таркибий қисмларининг комбинatsiяси билан ифодаланади: атопияга, ўзига хос иммуноглобулин-Е антикорларини ишлаб чиқаришга ва бронхиал гиперреактивликка мойиллик. Генетик мойиллик омилларида бирининг мавжудлигибронхиал астма ривожланиш еҳтимолини оширади ва уларнинг комбинatsiяси атроф-муҳит омиллариининг минимал иштироки билан касалликнинг ривожланиш хавфи юқори бўлишига олиб келади [27, 28, 30, 40, 48, 57, 59, 66, 68, 94].

Ўпка-бронх патологияси муаммоси бутун дунёда ҳам, бизнинг мамлакатимизда ҳам долзарблигича қолмоқда. Олимлар тиббиётнинг ушбу соҳасининг турли жиҳатлари билан шуғулланишган ва шуғулланиб келишмоқда. Бироқ ўсиб келаётган авлоднинг саломатлигини сақлаш

соҳасида олиб борилаётган муваффақиятли ва самарали чора-тадбирларга карамай айрим жиҳатлар яхшиланиш томонга ўзрармоқда.

Бизнинг давримизда барча аллергия касалликлар, жумладан бронхиал астманинг тарқалганлиги ва у билан касалланиш даражаси, шунингдек, мужассамлашган патологияли беморлар сонининг ортиш тенденцияси мавжуд. Бундай ўзаро боғлиқлик айниқса бронхиал астма билан оғриган беморлар ўртасида кўп кузатилади. ЖССТнинг статистик маълумотларига кўра, ўз худудида юқори даражада саноати ривожланган шаҳар аҳолисининг чорак қисмигачаси аллергия патологиялардан азият чекади [34, 22].

Ҳозирги вақтда «аллергия» атамаси амалий тиббиётда аллергия касалликларни (поллиноз, аллергия ринит (АР), бронхиал астма (БА), аллергодерматозлар ва бошқалар) аниқлаш учун фойдаланилади. Энг кўп тарқалган аллергия нозологиялардан бири АР ҳисобланади. XIX аср тиббий адбиётида ушбу касаллик «мавсумий аллергия ринит», «пичан иситмаси», «бахор катари» деб номланган. Бироқ, яқинда АР постиндустриал революциянинг эпидемияси деб номланди, зеро унинг тарқалганлиги сўнгги икки ўн йилликда кескин ортиди [75, 135]. Турли тадқиқотчиларнинг маълумотларига кўра, умумий популяцияда АР билан касалланиш 7,5 дан 30 % гачани ташкил этади [89] ва ортишда давом этмоқда [105, 150], болалар ўртасида эса 40% га яқинлашмоқда [99]. Америкада аҳолининг 9–16% гачаси АРдан азият чекади, ушбу нозология барча аллергия касалликлар ўртасида етакчилик қилади [121].

АРни инсон ҳаётининг миқдорий кўрсаткичларини пасайтирувчи оғир кечувчи касалликлар ва нозологияларга мансублаш мумкин бўлмаса ҳам, ушбу патология бемор ҳаётининг сифатига муқаррар таъсир қилади, оғир сурункали респиратор касалликларнинг даракчиси ва ривожланиши учун асос ҳисобланади [81]. Маълумки, АР кўпинча БА ривожланишидан олдин кечади, бунда у БАнинг шаклланиши учун жиддий потенциал фон ҳисобланади [110, 136]. АР билан оғриган 45–69% беморларда кейинчалик БА аломатлари пайдо бўлади. АР билан оғриган 40% гача беморлар астма

билан оғрийди. Француз шифокорларининг тадқиқотлари АР билан оғриган ва у билан оғрмаган кўплаб замонавий астматикларнинг назорат қилиб бўлмайдиган БАга эгалиги ва коррекцияни талаб қилувчи даволашга мухтожлигини кўрсатди. 25% ҳолларда АР билан оғриган беморлар назал полипларга эга бўлишади, шу билан бир пайтда эса, умумий популяцияда ушбу кўрсаткич 4–5 марта кам қайд этилади. Ривожланган мамлакатларда ўтказилган сўнгги тадқиқотлар ҳар олти одамдан бири АРдан азият чекишини кўрсатди [135, 130]. Саноати ривожланган мамлакатларда АРнинг тарқалиши 40% га етади [123].

БА ҳам аллергия, ҳам ноаллергия ринит билан ассоциацияланиши мумкин, бу боғлиқлик кўп ҳолларда аллергия яллиғланиш билан боғлиқ. COPSAC 2017 йилда ўз тадқиқотларининг қуйидаги натижаларини тақдим қилди: аллергия ринит билан оғриган беморлар бронхиал гиперреактивликка ва чиқараётган нафасида азот оксидининг ортиқча даражасига эга. Бу аллергия жараён респиратор трактнинг ҳам юқори, ҳам қуйи бўлимларининг жалб этилганидан далолат беради. Бу аллергия ва ноаллергия ринит билан оғриган болалардаги бронхиал астманинг турли хилларини ажратиш олишга имкон берди. Индивидуал ривожланиш жараёнида аллергия касалликлар бир-бири билан тизимли равишда навбатлашиши мумкин [35, 39].

Аллергия ринит ва аллергия БА бир хил этиологик омилларга эга, бурун шиллиқ пардасининг аллергия яллиғланиши ва қуйи нафас йўллари шиллиқ пардасининг яллиғланиши ҳам фарқлардан кўра кўпроқ ўхшашликларга эга. Нафас йўллариининг ягоналик концепцияси бурун ва ўпканинг анатомик боғлиқлиги, нафас олиш эпителийсининг умумийлиги ва назобронхиал рефлекснинг мавжудлигига асосланадики, бу пировардида специфик аллергия билан провокация қилингандан сўнг бурун шиллиқ пардаси ва бронхларда бир хилдаги патофизиологик ўзгаришларни тақозо этади [113].

1.2. Болалардаги аллергия ринит ва бронхал астманинг клиник-функционал тавсифи ва ривожланиш хавфининг омиллари

Маълумки, 60–80% ҳолларда БА кичик ёшда шаклланади ва кўпинча «обструктив синдромли ЎРВИ», «қайталанувчи бронхит», «обструктив бронхит» каби ташхислар остида яширинади. Ушбу касалликларни дифференциал ташхислаш кўпинча қийинчилик туғдирадики, бу бир турли клиник манзара, ўхшаш рентгенологик, функционал ва лаборатор ўзгаришлар билан боғлиқдир.

БАни ташхислаш 4–5 йил ва ундан кўпроққа кечикади, базавий яллиғланишга қарши терапия ўз вақтида тайинланмайди, бу эса касалликни прогнозлашнинг ёмонлашувиغا олиб келади. Бронхларнинг шиллик пардаси даражасидаги яллиғланишли ўзгаришлар БАнинг биринчи клиник аломатлари пайдо бўлгунга қадар юз бериши ва касалликнинг биологик маркерларидан бири – бу эозинофилларнинг балғамдаги ортган миқдори эканлиги исботланган [17, 80]. Ривожланувчи патологияни барвақт ташхислаш ва олдини олишда касалликларнинг келиб чиқишида аҳамиятли рол ўйновчи ва муайян шароитларда патологик жараёни прогнозлашда ҳал қилувчи рол ўйнаши мумкин бўлган хавф омилларига алоҳида ўрин берилади [11]. Олимлар респиратор вирусларни нафас йўлларидаги триггер яллиғланиши ва обструкциясининг энг кўп сабабларидан деб бир овоздан тан олишади. Вирусли инфекция АР ва БАнинг 80–85% болаларда ва 75% катталарда кескинлашуви билан ассоциация қилинади. Респиратор-синтициал вирус ва камроқ – метапневмовирус бронх обструкциясининг ривожланиши ёки БАнинг қўзғалишини индукция қилиши мумкин бўлган бошқа респиратор вируслар деб ҳисобланади [56]. Камроқ ҳолларда триггерлар бўлиб грипп ва парагрипп вируслари, энтеровируслар, қизамиқ вируси, цитомегаловируслар, коронаровирус (COVID-19), ЕСНО-вируслар ва Коксаки-вируслар [69] гавдаланган. Ҳозирги вақтда обструкциянинг персистирловчи фенотипининг БАга айланишнинг юқори хавфи билан

шаклланиши учун потенциал масъул сифатида вирусларнинг бутун бир гуруҳи (RSV, парагрипп ва HBoV вируслари) кўриб чиқилмоқда [16].

Кўпинча аллергия ринит бошқа атопик касалликлар, хусусан бронхиал астма билан ассоциацияланган [93]. Шунингдек этиш лозимки, кўплаб мамлакатларда аллергия ринитни мавсумий ва йил бўйи сифатидаги клиник таснифи долзарб ва ҳар кунлик амалиётда қўллаш учун қулай ҳисобланади ва ARIA таснифи билан параллел равишда қўлланилиши мумкин [144].

Шунингдек олиш лозимки, аллергия жараён кўпинча ирсий характерга эга, шунинг учун оилавий анамнезда атопия, аллергия ринит ёки бронхиал астманинг мавжудлиги катта эҳтимол билан «аллергия ринит» ташхиси фойдасига гапирилиши ёдда тутмоқ лозим [148].

Астма билан боғлиқ сабаблар туфайли болалар **МТМ** ва мактабдаги машғулотларни ўтказиб юборишлари, жисмоний тарбия машғулотларида муаммоларга эга бўлишлари мумкинки, бу келажакда уларнинг саломатлиги ва жисмоний тайёргарлигида акс этади. Айниқса бола ҳаётининг сифати ҳатто енгил БАда ҳам, хусусан аллергия ринит билан уйғунликда сезиларли даражада ёмонлашади [2].

Агар беморда санаб ўтилган аломатларнинг икки ёки ундан кўпроғи кузатиладиган бўлса – ринорея, аксирит, бурун битиши, бурун бўшлиғининг қичишиши, булар кўпчилик болаларда ≥ 1 соат давомида кузатилади, биринчи навбатда аллергия ринитга гумон қилиш лозим. Пайдо бўлган аломатларнинг сабаби бўлиб хизмат қилган аллергияни верификациялаш учун яхшилаб анамнез тўплаш, уй-жой ва маиший шароитлар, уй ҳайвонларининг мавжудлиги, шунингдек кичик ёш давридаги озиқлантиришга алоҳида эътибор қаратмоқ лозим. Аллергоанамнез тўплашда шунингдек беморнинг дори-дармон «юкчасига», хусусан топик симпатомиметиклар, α -блокаторлар ва бошқа антигипертензив препаратлар, ҳамда аспирин ва ностероид яллиғланишга қарши воситаларни қўллашга ҳам муҳим аҳамият берилади [145].

Одатда аллергия касалликларнинг умумий хусусиятлари бўлиб оилавий тўпланиш ҳисобланади, бу эса уларнинг этиологияси ва патогенезида ирсий омилларнинг муҳимлигини тақозо этади. АҚШда 2 270 нафар болани тадқиқ этишда БА мавжудлигида ҳар қандай иккинчи аллергия касаллигининг нисбий ҳавфи 1,8 дан 4,8 гача; АР мавжудлигида эса 2,0 дан 12,9 гача вариацияланиши аниқланган [122].

Ўхшаш натижалар Францияда 3 916 нафар беморни тадқиқ этишда олинган. Ушбу тадқиқотда бир турдаги аллергия касалликлар намоён бўлишининг янада юқори ҳавфи тенденцияси борлиги кўрсатилган: масалан, асосан тери симптоматикаси бўлган касалликлар (атопик дерматит, контактли дерматит, тарвоқ) ёки респиратор трактга тегишли (БА, АР, синусит, бурун полиплари) бир-бири билан кўпроқ уйғунлашади [94].

Бироқ шуни унутмаслик лозимки, бронхиал астма билан оғриган 15–20% болалар оилада биринчи аллергия бўлишлари мумкин, яъни оилавий оғирлашувнинг йўқлиги боладаги аллергия касаллигининг ташхисини рад этмайди [6]. Боланинг кичик ёши аллергологик текширув ўтказиш учун қарши кўрсатма бўлиб ҳисобланмайди. Беморларда юқумли бўлмаган экзоген аллергенларга специфик IgE ва/ёки ижобий тери тестларини аниқлаш бронхиал астманинг аллергия этиологиясини тасдиқлайди [86].

Сенсибилизациянинг барвақт болаликда тасдиқланиши касаллик ривожланиши ва 3 ёшдан 11 ёшгача болаларда (кўпроқ ўғил болаларда) ташқи нафас олиш кўрсаткичлари пасайишининг исботланган ҳавф омили ҳисобланади [97].

Атопик дерматит ва аллергия ринит бронхиал астмадаги коморбид касаллик ҳисобланади, одатда, қуйи нафас йўллари аллергия зарарланишининг клиник манифестациядан олдин кечади. Аллергия ринитнинг биринчи аломатлари 2–3 ёшли болаларда ва ҳатто болалар ҳаётининг биринчи йилида ҳам кузатилиши мумкин [38].

Ушбу маълумотлар аллергия касалликларни синтропияларга мансублашга имкон беради, бунда ҳам патогенезнинг умумий бўғинларига

(аллергияга умуман мойиллик) масъул бўлган умумий (синтроп), ҳам аллергияга бўлган тенденцияни муайян «шок аъзосига» «боғлашни» таъминловчи, касалликларнинг турли гуруҳлари учун специфик бўлган генларнинг мавжудлиги тахмин қилинади [82].

Аллергик касалликлар онтогенезда бир-бири билан изчил равишда алмашиши мумкин. Типик ҳолларда атопияли беморда ёш ўтиши билан атопик касалликлар спектри ривожланади, бу «атопик марш» каби таърифланади: ҳаётнинг дастлабки йилларида озиқ-овқат аллергенлари билан чақириладиган ошқозон-ичак ва тери аломатлари устун келади, кечроқ эса ингалицион аллергенларга нисбатан сенсibiliзatsiяли астма ва ринит ривожланади [120, 113].

Ҳозирги вақтда атопияга нисбатан ирсий мойиллик ягона, вариабелли пенетрантликка эга ген билан тақозоланмаганлиги, балки полиген ирсийланишга эга эканлиги аниқланган [62]. Сенсibiliзatsiя турининг 6 хромосоманинг қисқа елкасидаги гистологик мослик бош комплексининг II класс аллелларининг субвариантлари билан боғлиқлиги ҳақида маълумотлар мавжуд [50]. HLA муайян антигенларининг бундай ассоциatsiяси бир қатор аллергенлар, жумладан амброзия гулчангига нисбатан сенсibiliзatsiясида намоиш қилинган [48].

1.3. Болалардаги аллергик ринит ва бронхиал астманинг эпидемиологик тавсифи ва ривожланишининг хавф омиллари

Эпидемиологик тадқиқотлар маълумотларига кўра, астма ва аллергик ринит кўпинча бир-бирига ҳамроҳ бўлади. Назал аллергиянинг аломатлари астма билан оғриган 28–78% беморларда кузатилиши аниқланган, бунда аллергик ринитнинг популяциядаги тарқалганлиги анчайин кам (10–40%) [104; 146]. Аллергик ринит ва БАнинг уйғунлашуви касалликларнинг юзага келиш ва ривожланиш патогенетик механизмларининг умумийлиги, шунингдек, юқори ва қуйи нафас йўллари шиллиқ пардаси аллергик яллиғланишининг клиник аломатлари ва патофизиологияси ўртасидаги

эҳтимолий ўзаро боғлиқликка ишора қилади. Аллергик ринит ва БАнинг уйғунлашувини изоҳловчи бирқанча эҳтимолий назариялар мавжуд.

БАнинг жаҳонда тарқалганлиги 1 дан 18% гача вариацияланади. Россияда БА билан касалланиш 5,6 дан 7,3% гача, болалар ўртасида эса – 5,6 дан 12,1% гача [60]. АР бронхиал астма (БА) ривожланишининг хавф омили ҳисобланади. Турли муаллифларнинг маълумотларига кўра, АР билан оғриган 30–50% беморлар атопик БАдан азият чекишади, шу билан бир вақтда эса БА билан оғриган 55–85% беморларда АР аломатлари кузатилади. Айрим ҳолларда АРнинг ривожланиши БАнинг дебютдан илгари юз беради, бошқа ҳолларда эса иккала касаллик бир вақтда бошланади [1].

Сўнгги йилларда поллинозлар билан касалланиш сезиларли ортиди: улар ҳатто мурожаат қилганлик маълумотларига кўра 2% (Англия) ва 8,6% ни ташкил этади (Австралия). Тарқалганликнинг статистик ҳисобот маълумотлари бўйича таҳлили шуни кўрсатадики, Россияда рақамлар тартиби бирмунча паст: Москва – 0,24% [21]. Атопик касалликларни гиподиагностика қилишнинг сабабларидан бири – бу БА ташхисини кўйишнинг узок вақт мавжуд бўлган ноаниқ мезонлари ва астматик, қайталанувчи обструктив бронхит ва БАни дифференциал ташхислашнинг хиралашган чегараларидир. Стандартлаштирилган сўров ўтказиш ва скринингли услубиятлардан фойдаланиш касалланиш кўрсаткичларини кўп марта – 2,5–8% га оширади [17]. Беморларнинг мурожаат қилишларига асосланган аллергик ринит (АР) билан касалланиш ҳақидаги маълумотлар мазкур касалликнинг ҳақиқий тарқалганлигини ҳеч қанақасига акс эттирмайди, чунки улар тиббий ёрдам сўраб мурожаат қилмаган шахсларнинг катта сони ва АР шифокор томонидан нотўғри ташхисланган беморлар сонини ҳисобга олмайди. Россияда беморларнинг бор-йўғи 18% мавсумий АР аломатлари пайдо бўлгандан эътиборан бир йил ичида мутахассисга боришади, 30% ҳолларда аломат пайдо бўлиши ва ташхис аниқланиши ўртасидаги интервал 2 йилни, 43% ҳолларда эса – 3 йилни ташкил этади, 10% беморлар эса аллергия этиологиясини верификация

килгунга қадар 4 йил ва ундан кўпроқ вақтда мавсумий АРдан азият чекишади. Аҳолининг болалар қатлами ўртасида поллинознинг тарқалганлиги камида 3,7% ни ташкил этади; охиригисининг аллергик касаллик билан оғриган беморларнинг умумий сонидagi ҳиссаси 14,5–26% чегарасида тебранади [33]. Россияда ўтказилган тадқиқотлар АР билан касалланиш 4–6 марта ортганлиги ва унинг чўққиси 18–24 ёшга тўғри келишидан далолат беради.

Аллергик ринит (АР) IgE-воситаланган яллиғланиш билан тавсифланувчи, аллергенларнинг буруннинг шиллиқ пардасига тушиши натижасида ривожланувчи касалликдир. Дунёда катта ёшдагиларнинг 10–30% ва болаларнинг 40% гачаси азият чекишади [79].

Россияда АРнинг тарқалганлиги турли ҳудудларда 18 дан 38% гача тебранади (<http://www.pediatr-russia.ru>). АРда ривожланадиган аломатлар ҳаёт учун хавфли эмас, бироқ улар сезиларли ноқулайлик туғдиради ва инсон ҳаёти сифати ва меҳнат қобилиятини пасайтиради. АРни кеч ташхислаш ва патогенетик терапияни ўз вақтида тайинламаслик асоратлар келтириб чиқариши ва БАнинг ривожланишига олиб келиши мумкин [79]. Атопик дерматит (АД) – терининг сурункали яллиғланишли касаллиги, у кўпроқ болада аллергиянинг биринчи намоён бўлиши ҳисобланади, катта ёшда давом этиши мумкин, беморнинг жисмоний ва эмоционал дезадаптациясига олиб келади. Болаларнинг деярли ярмида, АД фонида, келгусида бронхиал астма ёки аллергик ринит шаклланади. АДнинг болаларда тарқалганлиги 15–20%, катта ёшдаги аҳолида эса 2–10% ни ташкил этади [137]. Ўпка нормал функциясининг спирометрик мезонлари: бронхолитик қўллашдан олдин 1 секундда тезлашган нафас чиқариш ҳажмининг (ТНЧХ1) ўпканинг тириклик сифими (ЎТС) 0,7 дан камроқ нисбати сифатида таърифланувчи бронхиал обструкциянинг йўқлиги. Сальбутамол тўртта дозасининг ингаляциясидан сўнг ТНЧХ1 ўсиши 12 % ва ундан кўпроқ ва мутлақ ўсиш 200 млдан кўп бўлганда бронходилатация тест ижобий ҳисобланган [103]. Адабиётларда астма ремиссиясининг унинг 1 ёшдан 6 ёшгача давомийлигига асосланган

таърифлари таклиф қилинган. Ундан ташқари, клиник аломатларни ҳал этишга асосланган айрим тадқиқотларда ремиссияни таърифлашда сезиларли фарқлар мавжуд, шу билан бир вақтда бошқа тадқиқотларда эса ўпка нормал функциясининг объектив баҳоси зарур [124]. Ташқи нафас функциясининг (ТНФ) таърифи яхшилаб стандартлаштирилган, юқори даражада амалга оширилади, лекин яхши техник тайёргарлик ва нафас олиш маневрларини тўғри бажаришни талаб қилади, бу эса текширилаётган болаларнинг ёши билан чекланиб қолади [1]. Спирометрия кўрсаткичларини тадқиқ этиш ўпканинг вентилицион қобилятини аниқлаш учун зарурдир. 1 секундда тезлашган нафас чиқариш ҳажмининг (ТНЧХ₁) кўрсаткичлари ва Тиффно индекси (ТНЧХ₁/ЎТХХ) бронхлар ўтказувчанлиги бузилишининг асосий кўрсаткичлари ҳисобланади. Ушбу кўрсаткичларнинг пасайиши обструкциянинг намоён бўлганлигидан далолат беради, бунда ЎХХ ўзгармайди ёки камаёди [5].

Муаллиф Павленко В. А. (2015 йил) кичик ёшда, МАТнинг гипоксик-ишемик зарарланиши фонида БЎОни бошидан ўтказган болаларда бронхофонографик текширув ўтказган. Текширувлар БО ривожланишида нафақат ТНФ бузилишлари, балки нафас олиш аъзоларининг функционал қобилятлари учун масъул бўлган МАТнинг гипоксик зарарланиши, ВАТнинг бузилишлари ҳам рол ўйнашини кўрсатди [14]. Сўнгги йиллардаги эпидемиологик тадқиқотлар кўпчилики беморларда астма ва ринит бир-бирига ҳамроҳ бўлиши, умумий хавф омилларига эга бўлиши, иммунологик жавоб ва сурункали аллергия яллиғланишнинг ўхшашликларини кўрсатиб берди [8]. АР бронхиал астма ривожланишининг хавф омилли ҳисобланади. Болалардаги АР ва БАнинг коморбидлигини тушуниш педиатрлар, аллергологлар ва оториноларингологлар фаолиятида катта аҳамиятга эгадир.

АРда бурун шиллиқ пардасининг қуйидаги ўзгаришлари кузатилади: бокалсимон ҳужайраларнинг метаплазияси, эпителийнинг шўралаши, ҳаракатчан киприкчали ҳужайралар сонининг камайиши, эпителиал ҳужайралар томонидан киприкчаларнинг йўқотилиши, шиллиқ парданинг

яллиғланиш хужайралари билан инфильтратсияланиши, базал мембрананинг калинлашуви, томирларнинг патологик ўзгаришлари. Патологик ўзгаришларнинг намоён бўлганлиги аллергия ринитнинг давомийлигига боғлиқ [84].

Атопик БА АР билан уйғунликда анчайин оғир кечади, АРни даволаш эса аломатларни камайтиради ва БА кечишини енгиллаштиради (исботланувчанлик даражаси А) [129]. ARIA хужжатлари ва бир қатор нашрларда ринит бронхлар шиллиқ пардасининг яллиғланишини чақиритиши ва аксинча БА АР аломатлари ривожланишини чақиритиши мумкинлиги кўрсатиб берилган. Юқорида зикр этилганлар астма ва аллергия ринитдан азият чекаётган катта ёшдаги беморларда юқори ва қуйи нафас йўллариининг ягона касаллиги концепциясининг пайдо бўлишига асос бўлиб хизмат қилди. [132].

АРни ўз вақтида ташхислаш ва унинг адекват терапияси БА манифестациясининг профилактикасига кўмаклашиши мумкин. Персистирловчи АР билан оғриган беморларда астмани қисқа таъсир этувчи β_2 -агонист билан ингаляцион фармакологик синама ўтказиш йўли билан ТНФнинг анамнези, клиник аломатлари ва тадқиқотлар асосида астмани истисно қилиш лозим. БА билан оғриган беморларда анамнез, объектив текширув ва тадқиқотнинг лаборатор усуллари ёрдамида ринит мавжудлигини истисно қилиш лозим. АР ва БА уйғунлиги мавжудлигида ҳар бир касалликнинг оғирлик даражасига мувофиқ равишда адекват терапия ўтказиш лозим, бу респиратор трактнинг аллергия касалликлари прогнозини яхшилайдди.

Болалардаги АР ва БАнинг коморбидлигини тушуниш педиатрлар, аллергиялоглар ва оториноларингологлар фаолиятида катта аҳамиятга эгадир.

АРни ўз вақтида ташхислаш ва унинг адекват терапияси БА манифестациясининг профилактикасига кўмаклашиши мумкин. Персистирловчи АР билан оғриган беморларда астмани қисқа таъсир этувчи β_2 -антагонист билан ингаляцион фармакологик синама ўтказиш йўли билан

ТНФнинг анамнези, клиник аломатлари ва тадқиқотлар асосида астмани истисно қилиш лозим. БА билан оғриган беморларда анамнез, объектив текширув ва тадқиқот лаборатор усулларлари ёрдамида ринит мавжудлигини истисно қилиш лозим. АР ва БА уйғунлиги мавжудлигида ҳар бир касалликнинг оғирлик даражасига мувофиқ равишда адекват терапия ўтказиш лозим, бу респиратор трактнинг аллергия касалликлари прогнозини яхшилайдди.

БА билан касалланишга иқлим омиллари сезиларли таъсир қилади. Энг катта кўрсаткичлар юқори намлик шароитларида ва мамлакатимизнинг шимоли-ғарбий ва шарқий минтақаларидаги кўп миқдордаги ёғингарчиликда кузатилади. Ҳаво муҳитининг саноат, кимёвий ишлаб чиқариш ва автотранспортнинг чиқинди маҳсулотлари билан ифлосланиши ҳам БА билан касалланишнинг кўпайишига олиб келади [30].

Атопик бронхиал астма аллергия реакцияларнинг 1-тури бўйича ривожланади: ингаляцион аллергияларга нисбатан аллергияспецифик IgE-антитаналар ҳосил бўлади. Атопик бронхиал астманинг биринчи эпизодлари кўпроқ 4 ёшдан 40 ёшгача даврда намоён бўлади [27]. Атопик бронхиал астманинг аломатлари аллергия билан алоқа қилгандан бир неча дақиқа ёки бир неча соат ўтгач ривожланади ва ҳатто унинг таъсири тўхтагандан кейин ҳам сақланиб қолиши мумкин. Энг кўп ҳолларда уй чанги, эпидермис каналари, қўзиқорин териш, дарахтлар, ўтлар ва ёввойи ўтлар гулчанглари, сувараклар ва бошқа, келиб чиқиши ботаник ва зоологик бўлган аллергиялар атопик бронхиал астманинг ривожланишига сабаб бўлади [71]. Атопик бронхиал астманинг асосий аломатлари: ҳансираш, ҳаво етишмаслиги ҳисси, балғамли йўтал, ҳуштакли нафас олиш, энг оғир ҳолатларда эса – бўғилиш. Турли беморларда аломатларнинг намоёнлиги (ва ҳатто айти бир беморда турли даврларда) бронхиал астманинг характери ва кечишига боғлиқдир: етакчи субъектив аломат – ҳансираш, у кўпинча қуруқ, азобли йўтал билан, баъзан эса оз миқдорда қовушқоқ балғамнинг ажралиши билан кечади. Кўкракдаги хириллашлар (ғўнғилловчи ва ҳуштак чалувчи) кўпинча

масофадан эшитиларлидир. Бир неча соат ва ҳатто бир неча кун давом этувчи бўғилиш хуружи типик аломат ҳисобланади. Баъзан хуружлар аксириш, кўз кичишиши, бош оғриғи ва кўкракдаги сиқилиш ҳиссидан бошланади [74].

Юқори нафас йўллариининг аллергияк яллиғланиши қон оқимиға қуйи нафас йўллари яллиғланишининг ривожланиши ва сақланишиға кўмаклашувчи аллергия медиаторларининг келиб тушишиға олиб келади [68].

АР ва БАнинг ўзаро салбий таъсирининг яққол кўриниб туришиға карамай, уларнинг коморбидлигиға кўмаклашувчи омиллар етарлича ўрганилмаган. Ҳозирги вақтда АР ва БАнинг мустақил касалликларми ёки улар битта нозологик бирликнинг турли фенотипларини ифодалайдими, булар аниқ эмас, ушбу фенотипларнинг шаклланиш сабаблари аниқланмаганки, бу болалардаги БА ва АРнинг коморбидлигини ўрганишнинг долзарблигини белгилаб беради. Одатда АРнинг дебюти бола ёшида содир бўлади. Кўпинча 70% беморлар 6 ёшгача биринчи марта касалланишади, уларнинг 50% да ташхис қўйиш учун яна 5–6 йил талаб этилади [141]. Кўпчилик ҳолларда сенсibiliзatsiя АР ривожланишидан илгари юз беради, 4 ёшгача бўлган ва АРнинг аломатлари бўлмаган болаларнинг ярмидан кўпроғида улар 8 ёшга келиб пайдо бўлади [151]. Астма ва аллергия бўйича Халқаро тадқиқотлар материалларига кўра (ISAAC), 6 ёшдан 7 ёшгача бўлган 8,5% болаларда АР кузатилади [74]. АР нафақат аҳолининг кичик ёшдаги болалар қатламини тааллуқли, балки сурункали нозология бўлиб ҳам ҳисобланади, жумладан 10–17 ёшда. 13 ёшдан 14 ёшгача бўлган 14,6% ўсмирлар АР ташхисига эга [85].

Европада АРнинг 12 ёшдан 15 ёшгача бўлган болаларда тарқалганлиги 15,1 дан 37,8% гачани ташкил этади [74], АҚШда эса 14 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларнинг 24,8% мазкур патологиядан азият чекишади [58]. 2008–2009 йилларда ўтказилган тадқиқот маълумотларига кўра [153], АР аломатларининг Европада яшовчи 15–18 ёшдаги ўспиринларда учраш частотаси 34,2% ни ташкил этади. Батафсил ўрганишда, 10,4% ҳолларда АР

ташхиси тасдиқланган, бу эса статистик маълумотлардан икки баравар ортиқдир. АРнинг ўсмирлар муҳитида тарқалганлигининг ортиши бошқа бир қатор тадқиқотларда ҳам ўз тасдиғини топган [40]. Шу билан бирга, корейс олимларининг яқиндаги илмий изланишлари АРнинг симптоматикаси илгари сенсibilлашган болаларнинг катта бўлиб бориши билан камайиши ёки камроқ намоён бўлишини исботлашга имкон берди. Ринит аломатларининг бошланғич, ўрта ва катта мактаб ўқувчиларидаги ҳиссаси ёш ўтиши билан мос равишда 58,80 ва 52,90 дан 49,70% гача камаяди ($p=0,047$), шундай қилиб субклиник АР билан кучаяди [51].

АРни инсон ҳаётининг микдорий кўрсаткичларини пасайтирувчи оғир кечувчи касалликлар ва нозологияларга мансублаш мумкин бўлмаса ҳам, ушбу патология бемор ҳаётининг сифатига муқаррар таъсир қилади, оғир сурункали респиратор касалликларнинг даракчиси ва ривожланиши учун асос ҳисобланади [81]. Маълумки, АР кўпинча БА ривожланишидан олдин кечади, бунда у БАнинг шаклланиши учун жиддий потенциал фон ҳисобланади [111]. АР билан оғриган 45–69% беморларда кейинчалик БА аломатлари пайдо бўлади. АР билан оғриган 40% гача беморлар астма билан оғрийди [119]. Француз шифокорларининг тадқиқотлари АР билан оғриган ва у билан оғрмаган кўплаб замонавий астматикларнинг назорат қилиб бўлмайдиган БАга эгаллиги ва коррекцияни талаб қилувчи даволашга муҳтожлигини кўрсатди [139]. 25% ҳолларда АР билан оғриган беморлар назал полипларга эга бўлишади, шу билан бир пайтда эса умумий популяцияда ушбу кўрсаткич 4–5 марта кам қайд этилади [114]. БАдан азият чекувчи 60–70% болаларда АР аломатлари аниқланади. Шу билан бирга, АР билан оғриган болаларда 70% ҳолларда бурунолди бўшлиқлар билан муаммолар, 10% ҳолларда – ҳиқилдоқ касаллиги, 16,5–30% ҳолларда эса қайталанувчи ва экссудатив ўрта отитлар ташхисланадики, бу патологияга эга бўлмаган беморлардаги ушбу кўрсаткичдан 2 баравар кўпдир [24]. Дендрит (антигенпрезентацияловчи) хужайралар, макрофаглар, эозинофиллар, нейтрофиллар ва Т-лимфоцитлар билан цитокинли ўзаро

таъсир ҳисобига респиратор эпителий иммун реакцияларда фаол иштирок этади. Респиратор эпителий тузилмаси ва функциясининг барқарор бузилиши респиратор инфекцияларга нисбатан сезувчанлик, ёрқин ва давомий иммун жавоб ва сурункали яллиғланишнинг шаклланишига олиб келиши мумкин [45, 91,]. АР – аллергенлар таъсири остида бурун бўшлиғи шиллик пардасининг IgE-воситаланган яллиғланиши, шунингдек ҳар куни бир соат давомида ва ундан кўпроқ вақт давомида қуйидаги: бурун битиши, бурун оқиши, аксириш ва бурун бўшлиғидаги қичишиш каби аломатларнинг намоён бўлиши мавжуд бўлган нозологиядир [4].

1.4. Бронхиал астма билан оғриган аллергик ринитли беморлардаги цитокинлар ва генлар полиморфизмининг ташхисий аҳамияти

Аллергик касалликлар мураккаб кўп омилли табиатга эга ва атроф муҳит омиллари ва ирсий мойилликнинг ўзаро таъсири остида ривожланади. Бутун жаҳонда аллергик касалликларга мойилликнинг шаклланиши учун жавобгар генларни қидириш фаол равишда давом этмоқдаки, бу ҳам аллергик касалликлар ривожланишининг хавф омилларини ўрганишнинг шубҳасиз долзарблиги, ҳам генетик тадқиқотларнинг янги имкониятлари билан боғлиқдир [83]. Ҳозирги вақтга келиб БА ва бошқа аллергик касалликларнинг юзлаб генларнинг полиморф вариантлари билан ассоциациясининг таҳлили ўтказилган. БА, атопия, АР ва АДларнинг улашишининг 20 дан ортиқ тўлиқ геномли таҳлиллари ўтказилган. Аллергик касалликларнинг ривожланиши билан яқин, уланган хромосомали соҳалар аниқланган, БА (ADAM33, DPP10, GPR154 (GPRA), PHF11, HLA-G, CYFIP2, IRAK3) ва АД (COL29A1) учун позицион-клонлаштирилган генлар идентификацияланган. Ҳозирги вақтда унинг болаларда кечиши устидан назорат алоҳида эътиборни талаб қилади. Атопик бронхиал астма (АБА) – кўп омилли касаллик, унинг ривожланиши кўп ҳолларда генетик детерминацияланган IgE-воситаланган (атопик) механизмлар билан боғлиқ [26]. Th2-профил тарафига девиацияли цитокинлар атопик реакцияларни

амалга ошириш жараёнида энг муҳим роль ўйнайди [77]. Иммуни жавобдаги индивидлараро фарқларнинг генетик асоси бўлиб генлар, жумладан цитокинлар генларининг аллел полиморфизми ҳисобланади. Ирсий мойиллик астманинг ривожланишига сезиларли ҳисса қўшади. Астманинг оилавий агрегатсияси ўтган асрнинг биринчи ярмидаёқ намоён қилинган эди. XX асрнинг иккинчи ярмида ўтказилган эгизакларнинг тадқиқотлари астманинг ирсийлигини баҳолашдаги кенг диапазонни кўрсатиб берган (36–95%) [127]. Сўнгги бир неча йилда БАни касалликнинг муайян фенотипини ҳисобга олмаган ҳолда катта миқдордаги танлов билан ирсий тадқиқ этишга алоҳида эътибор берилди [96]. Фенотипик жиҳатдан гомоген бўлган танловлардаги номзод генларнинг таҳлили касалликнинг молекуляр-генетик асоси билан ўхшаш гуруҳларни ажратиш олишга имкон беради. Кичик ўлчамли бир турдаги танловлар тадқиқ этилаётган гендаги генетик натижани аниқлаш учун етарли бўлиши мумкин [112].

Одамнинг кўп омилли патологияга мойиллигининг ривожланишида ҳам индивидуумнинг ирсий конституцияси, ташқи муҳитнинг таъсири, ҳам ирсий омилларнинг таъсири муҳим роль ўйнайди. Келиб чиқишида ирсий компонент муҳим бўлган, лекин ирсийланишнинг характери оддий менделча қоидалар билан изоҳлаб бўлмайдиган касалликлар кўп омилли касалликлар (КОК) гуруҳини ташкил этади деб ҳисобланади [18].

Бронх-ўпка патологиясининг турли клиник шакллари гўдаклар ўлимининг даражасига сезиларли даражада таъсир қилади, бошқалари эса кичик ёшда бошланиб, беморлар каттароқ ёшда ногирон бўлиб қолишига олиб келади [106]. Касалликни уни шаклланишининг дастлабки даврларида фаол аниқлаш, ташхислаш мезонлари ва профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқиш клиник пульмонология нуқтаи назаридан болалар саломатлигини яхшилашда истиқболли илмий йўналиш ҳисобланади [59]. Жадал техник тараққиёт, турли ташхислаш усуллари, жумладан иммунологик, нейрофизиологик ва нур усулларининг ривожланиши, патогенезнинг турли жиҳатларини янги услубий даражада тадқиқ этиш,

уларнинг самарадорлигини мониторингли таҳлил қилиш, ташхислаш ва даволаш жараёнини узлуксиз равишда такомиллаштиришга имкон беради [73].

Бутун дунё шифокорлари ва тадқиқотчиларининг АР ва БАни ўрганишдаги синчков меҳнатларига қарамай, ушбу касалликларнинг шаклланиш механизмлари ва кечиши, айниқса болалик ёшида ҳали ҳануз охирига тушунарли эмаслигича қолмоқда. АР ва БАни кичик ёшда ташхислаш мураккаб вазифадир, зеро ушбу патологиядаги клиник аломатлар носпецифик ва турли касалликларда кузатилади. Ундан ташқари, аломатлар одатда, биринчи марта вирусли инфекция фонида манифестatsияланадики, бу ташхисни ўз вақтида верификatsиялашни қийинлаштиради [28].

Бутун дунёда кичик ёшдаги болаларнинг қарийб 50% бронхиал обструкция синдромининг (БОС) энг камида битта эпизодига эгадир [29]. Бунда уларнинг ярмидан кўпроғида (57,5%) обструкция эпизоди қайталанади, шунга қарамай, фақат 30–40% ҳолларда анча каттароқ ёшда БА ривожланади. Қолганларида бронхиал обструкция эпизодлари 6 ёшдан сўнг такрорланмайди [54]. Бир қатор клиник-анамнестик ва лаборатор-инструментал аломатлар бронх обструкцияси синдроми (БОС) мазкур беморда БА бўлиб ҳисобланмайди, балки бошқа касалликларнинг аломати бўлиб ҳисобланади деген тахминни янада ишонарли қилади [107]. Қайталанувлар билан кечувчи БОСда ташхисни аниқлаш учун бола чуқурлаштирилган текширувга муҳтож бўлади. Яқин-яқин вақтларгача Россияда «ўткир обструктив бронхит» (ЎОБ) атамаси билан бир қаторда «қайталанувчи обструктив бронхит» (ҚОБ) атамасидан фойдаланилган (болалардаги бронх-ўпка касалликларнинг таснифига мувофиқ. 1995 йил). АР кўпинча бронхиал обструкция аломатлари билан кузатилиши мумкин. Сўнгги йилларда болаларда нафас олиш органлари касалликлари, жумладан бронхиал обструкция синдроми билан кечувчи бронхитлар сонининг ортиши кузатилаётганига қарамай, ҳозирги вақтга қадар обструктив синдромнинг болалардаги турли бронх-ўпка патологияларида тарқалганлиги тўғрисида

аниқ маълумотлар йўқ. Бронхиал обструкциянинг бир қатор бронх-ўпка касалликларидаги клиник аломатлари ва унинг рекуррент кечиши кўпинча БА билан ўхшаш, бироқ бунда обструктив синдромнинг ишга тушириш механизмлари анча фарқ қилиши мумкин. Бронхлар обструкциясининг турли бронх-ўпка касалликларидаги ноаниқ ва кўп қиррали патогенези унинг механизмларини чуқурлаштирилган ўрганиш ва даволаш тактикасини такомиллаштиришнинг заруратини белгилаб беради. Кичик ёш ва мактабгача ёш даврида иммун жавобнинг кичик ёшдаги болаларга хос бўлган жавобнинг Th2-йўлининг устунлиги, катта ёшдагилардаги инфекцион жараён учун типик бўлган Th1-жавоб билан инфекцион антигенларга қайта ориентирланиши юз беради. Бу ёш диапазонида, юқори нафас йўлларининг биоценози шаклланиш жараёнида бўлади, ушбу биоценоз бекарор, полиморф, атроф муҳитга боғлиқ, боланинг ёшига қараб ўзгаради, катта ёшдаги одамнинг биоценозига фақат 5–8 ёшга келиб яқинлашади [98]. Бола организми иммун тизимининг ёшга хос хусусиятлари кичик ва мактабгача ёшдаги болаларнинг инфекцияларга нисбатан анча юқори сезувчанлиги билан тақозоланадиган омиллардан ҳисобланади. БОСнинг ўткир респиратор инфекция билан қўзғатиладиган такрорий эпизодлари (3 тадан ортиқ эпизод) одатда, сурункали яллиғланиш ва бронхиал гиперреактивликнинг шаклланишига кўмаклашади, БАнинг ирсий мойиллиги бор болаларда амалга ошиш имкониятини белгилаб беради [147]. Шунинг учун БАнинг ривожланишига таъсир этувчи сабабият-оқибат омилларини қидириш дастлабки ҳаётга фокуслангандир.

Генлар полиморфизми инфекцион агентларга жавобан иммун реакцияларнинг характерига таъсир қилиши, шунинг ўзи билан болалардаги сурункали бронх-ўпка патологиясининг ривожланиш хавфини тақозо қилиши генетик тадқиқотлар билан исботланган [15]. Замонавий босқичда ўпка сурункали касалликларининг кўшимча хавф омили сифатида, прогностик мезонларнинг самардорлигини ошириш мақсадида қуйидагиларни кўриб чиқиш таклиф қилинган: боланинг геном профили, ота-оналарнинг чекиши

(айниқса онанинг ҳомиладорлик вақтида), кичик ёшда бошдан ўтказилган риновирусли ёки РС-вирусли инфекциялар, БОС эпизодларининг частотаси ва оғирлиги, эозинофил фаоллик, умумий ва специфик IgE, кичик ёшдаги болаларда чиқарилаётган ҳаво конденсатида ўпка функциялари, бронхлар ва биомаркерлар гиперреактивлигини аниқлаш. Генлар полиморфизми – бу бирор-бир ирсий белги организмда бир неча шаклларда мавжуд бўладиган ҳолат, бу битта популяцияда биттадан ортиқ морфологик типнинг бирга яшашига олиб келади. Клиник кузатувлардан маълумки, яллиғланишли жавобни амалга ошириш интенсивлиги ва давомийлиги бўйича анчайин фарқ қилиши мумкин: айрим беморларда у ўткир ва агрессив кечади, бошқаларида эса чўзилган характерга эга [32]. Модомики цитокинлар яллиғланиш жараёнининг медиаторлари ҳисобланар экан, уларни кодловчи генлар, ҳамда цитокинли рецепторлар генларини ўрганиш касалликларнинг ривожланиш механизмлари ва кечишини тадқиқ этиш, патологияга, жумладан сурункали патологияга мойилликни аниқлашдаги муҳим вазифа ҳисобланади.

Болалардаги бронхлар касалликларининг шаклланишида тўғридан-тўғри ёки билвосита иштирок этиши мумкин бўлган кўп сонли генлар орасида цитокинли регуляция гени, чунончи – интерлейкин 4 алоҳида эътиборни тортади (IL-4) [43].

Мазкур геннинг вазифаси гуморал иммунитетни фаоллаштирувчи, В-хужайралар, Т-хелперлар ва Е иммуноглобулин маҳсулотларининг пролиферацияси ва дифференциаллашувини назорат қилувчи ИЛ-4, яллиғланишга қарши цитокинни кодлашдан иборат [95]. TNF- α эса фагоцитларнинг фаоллашуви, ҳамда яллиғланиш медиаторларининг озод бўлишига кўмаклашади. Цитокин юқори концентратсияда эндотелий хужайраларини зарарлаши ва томирларнинг ўтказувчанлигини ошириши мумкин, у гемостаз ва комплемент тизимининг фаоллашувини чақиради [35].

Ҳозирги вақтда атопияга нисбатан ирсий мойиллик вариабелли пенетрантликка эга бўлган ягона доминант ёки рецессив ген билан тақозоланмаганлиги, балки полиген ирсийланишга эга эканлиги аниқланган

[63]. Сенсibiliзatsiя турининг 6 хромосоманинг қисқа елкасидаги гистологик мослик бош комплексининг II класс аллелларининг субвариантлари билан боғлиқлиги ҳақида маълумотлар мавжуд [50]. HLA муайян антигенларининг бундай ассоциatsiяси бир қатор аллергенлар, жумладан амброзия гулчангига нисбатан сенсibiliзatsiясида намоиш қилинган [23].

Эпидемиологик тадқиқотлар маълумотларига кўра, астма ва аллергик ринит кўпинча бир-бирига ҳамроҳ бўлади. Назал аллергиянинг аломатлари астма билан оғриган 28–78% беморларда кузатилиши аниқланган, бунда аллергик ринитнинг популяциядаги тарқалганлиги анчайин кам (10–40 %) [104]. Аллергик ринит ва БАнинг уйғунлашуви касалликларнинг юзага келиш ва ривожланиш патогенетик механизмларининг умумийлиги, шунингдек, юқори ва қуйи нафас йўллари шиллиқ пардаси аллергик яллиғланишининг клиник аломатлари ва патофизиологияси ўртасидаги эҳтимолий ўзаро боғлиқликка ишора қилади. Аллергик ринит ва БАнинг уйғунлашувини изоҳловчи бирқанча эҳтимолий назариялар мавжуд.

Эозинофилларнинг БА патогенезидаги роли яхши ўрганилган, лекин борган сайин тадқиқотчиларнинг кўпчилиги бошқа ҳужайравий элементлар, хусусан ўпка макрофагларига эътибор қаратишмоқда [143]. БА патогенезидаги фагоцитар бўғин кам ўрганилган ва келгусида ушбу йўналишдаги тадқиқотларни талаб қилади. Ўпка макрофагларининг БАда бронхлар шиллиқ пардасидаги аллергик яллиғланиш жараёнининг ривожланиши ва қўллаб-қувватланишидаги иштирокини тахмин қилишга имкон берувчи кам сонли ишлар мавжуд [92]. Кичик ёшдаги болаларда нафас йўлларидаги яллиғланиш жараёнини типиклаштириш учун тадқиқотнинг инвазив усулларида (бронхоскопия) фойдаланиш имкониятининг чекланганлигини инобатга олган ҳолда камроқ инвазив усуллар, яъни индукцияланган балғам, қондаги, сийдикдаги ва чиқарилаётган ҳаво конденсатидаги биомаркерларни тадқиқ каби усуллар таклиф қилинган [152].

Тадқиқотларнинг бирида БА билан оғриган ўсмирлардаги индукцияланган балғамнинг хужайравий таркибини ўргана туриб, муаллифлар 54% ҳолларда БА нафас йўллариининг нозоинофил яллиғланиши билан боғлиқлигини аниқлашди [140]. БА билан оғриган беморларни юритишга бўлган ягона ёндошув учун турли мамлакатлар мутахассислари ушбу касалликни даволаш ва профилактика қилишнинг Глобал стратегиясини ишлаб чиқишган (GINA 2012,2018,2020,2021). Ушбу ҳужжатнинг базавий позицияси мунтазам қайта кўриб чиқилмоқда ва янгиламоқда [76].

Иммунитет ва регулятор цитокинлар кўрсаткичлари, бронх обструкцияси фенотипларининг хавф омилларини тадқиқ этиш касалликнинг этиопатогенетик механизмларининг ривожланиши, БОСнинг такрорий ҳолатлари оқибатларини прогнозлаш ва терапияга янги ёндошувларни тушуниш муҳим ва истиқболлидир.

Шундай қилиб, БОС ривожланишининг аҳамиятли хавф омиллари ва унинг такрорланишини аниқлаш, уларни бошқариш имкониятига эга бўлиш, АРнинг БАга трансформацияланиш хавфини прогнозлаш ва шахсийлаштирилган давои танлаш тадқиқотчилар учун муҳим вазифага айланди. АР ва БАни прогнозлашни такомиллаштириш учун ушбу касалликларнинг эрта болаликда ривожланишининг негизида ётувчи предикторларни келгусида тадқиқ этиш зарур. Ўпканинг сурункали касалликларидаги обструктив бузилишлар патогенезининг механизмлари етарлича ўрганилмаган: БОСни яллиғланиш жараёнининг характери: бактериял ёки аллергия характерига боғлиқ равишда ўрганишга бағишланган тадқиқотлар кам. Респиратор тизимни комплексли функционал баҳолаш муаммоси долзарблигича қолмоқда. Ташқи нафас олиш функцияси бузилишларини барвақт аниқлаш мақсадида ўпканинг сурункали касалликлари билан оғриган беморларда нафақат тинчлик ҳолатида, балки дозаланган жисмоний юкламалар ҳолатида ҳам бажарилган ва даволаш-реабилитация чора-тадбирлари режасини ишлаб чиқиш учун фойдали бўлган

тадқиқотлар етарли эмас. Болаларни сурункали бронх-ўпка патологияси ривожланишининг хавфига кўра гуруҳга киритишнинг ахборот картасини ишлаб чиқишда клиник-лаборатор, функционал, иммуногенетик таҳлилнинг маълумотларини қамраб олиш ва ҳисобга олиш, болалардаги бронхиал обструкция, АР ва БА рекуррент кечишининг прогностик ва дифференциал-ташхисий мезонларини аниқламоқ лозим. Айтилганларнинг барчаси ушбу тадқиқотнинг долзарблигини асослаб беради. Таклиф қилинаётган лойиҳанинг зарурати болалардаги АР ва БАни барвақт ташхислаш муаммосининг улкан назарий ва амалий аҳамияти билан тақозоланган. АР ва БАни тиббий ёрдам кўрсатишнинг амбулатор-поликлиник босқичида ўз вақтида аниқлаш респиратор тизим муаммолари билан биринчи марта тўқнашаётган поликлиникалар педиатрлари учун касалликларни ўз вақтида ташхислаш имконини берадики, бу кўпинча яллиғланиш жараёнининг прогнозини аниқлаб беради.

Шундай қилиб, адабиётлар маълумотларининг ўтказилган таҳлили шуни кўрсатдики, бугунги кунда болалардаги бронхиал астма ва аллергия ринитнинг уйғунлашган патологияси долзарб ва мунтазам ўрганилаётган ҳисобланади. Ушбу далилларни болалардаги аллергия ринит ва бронхиал астманинг клиник-лаборатор, функционал ва иммуногенетик хусусиятларининг комплекс таҳлили ҳамда ташхисий ва прогностик мезонларни аниқлаш факти тасдиқлайдики, бу юритиш ва коррекциянинг илмий асосланган усуллари схемаларини ишлаб чиқиш учун улар ривожланишининг энг муҳим хавф омилларини аниқлашга имкон беради, бу эса тиббиёт фани ва соғлиқни сақлаш амалиётида катта аҳамиятга эгадир. Кўрсатиб ўтилган ҳолатлар ушбу тадқиқотни ўтказишни мақсадга мувофиқ ва долзарб қилади, белгиланган мақсад ва вазифаларнинг илмий-амалий аҳамиятини таъкидлайди.

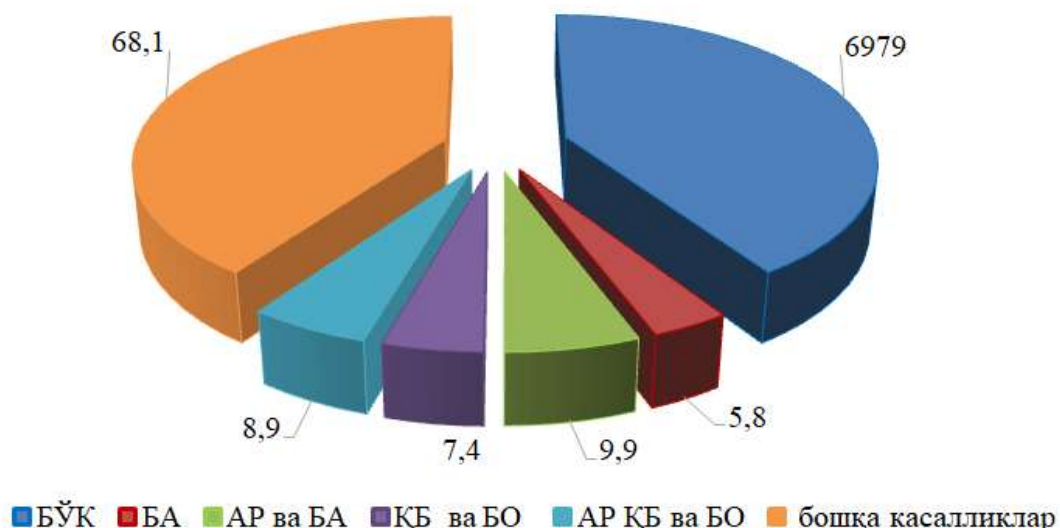
Юқоридагиларнинг барчасини умумлаштирган ҳолда аллергия ринит билан оғриган болалардаги бронхиал астма муаммосининг долзарблигини қайд этиш лозимки, бу келгусида илмий тадқиқотлар ўтказиш заруратини

талаб қилади. Функционал, биокимёвий ва иммунологик четга чиқишларни тадқиқ этишнинг замонавий усулларининг имкониятларини ҳар томонлама комплексли ўрганиш энг истиқболли кўринади, бу кўзғалишлар частотасини пасайтириш ва ривожланишни секинлаштириш, ремиссия даврларини узайтиришга кўмаклашувчи патогенетик асосланган коррекцияни тўғри ишлаб чиқиш учун алоҳида аҳамиятга эга бўлади, бу эса пировардида касалланиш ва болалар ногиронлигининг кўпайишини камайтиради, ўсиб келаётган авлоднинг тўлақонли ҳаёти ва саломатлигининг шаклланишини таъминлайди.

II БОБ. ТАДҚИҚОТНИНГ КЛИНИК МАТЕРИАЛИ ВА УСУЛЛАРИНИНГ ТАВСИФИ

2.1. Текширилган болаларнинг умумий тавсифи

Белгиланган вазифаларни ҳисобга олган ҳолда, бронхиал астма билан оғриган болалардаги аллергия ринит учрашининг частотасини аниқлаш учун ЎзР ССВ Республика ихтисослаштиришган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг пульмонология бўлимида (директор – т.ф.д., профессор Д. И. Ахмедова, пульмонология бўлими раҳбари – т.ф.д., профессор Ф. М. Шамсиев), Андижон вилоят болалар кўп тармоқли тиббий маркази ва Андижон шаҳар болалар шифохонасида 2018-2022 йилларда стационар даволанган болаларнинг касаллик тарихлари ретроспектив таҳлил қилинди. Бронх-ўпка патологияси билан оғриган болаларнинг 6979 та касаллик тарихининг ретроспектив таҳлили асосида 5,8% да (402) бронхиал астма (БА) аниқланди; 9,9% да (689) аллергия ринит (АР) БА билан; 7,4% да (514) қайталанувчи бронхит билан (ҚБ) бронхиал обструкция (БО) ва 8,9% (621) беморларда ҚБли БО бўлгани ҳолда АР аниқланди (2.1.1. расм).



2.1.1. расм. БА билан оғриган болаларда АРнинг учраш частотаси, (%).

Текширилган болаларнинг таҳлили энг кўп касалланиш 7 ёшдан 12 ёшгача қайд этилишини кўрсатади.

Белгиланган вазифаларга мувофиқ, биз томондан 7 ёшдан 12 ёшгача бўлган, бронх-ўпка патологияси билан оғриган 130 нафар болаларнинг ретроспектив тадқиқоти ўтказилди, улардан 75 нафари АР ва БА билан, 55 нафари АР ҚБ ва БО билан касалланганлардир. Назорат гуруҳини шу ёшдаги 20 нафар амалий соғлом болалар ташкил этди. Кичик мактаб ёшидаги текширилган ва АР билан БА уйғунлиги бўлган беморлар ўртасида 82,7% (62) – ўғил болалар ва 17,3% (13) – қиз болалар (2.1.2- жадвал). АР ҚБ ва БО: ўғил болалар – 65,5% (36), қиз болалар – 34,5% (19).

2.1.2 жадвал.

Текширилган беморларнинг жинсга боғлиқ равишда тақсимланиши, (%)

Жинси	АР БА билан (n=75)		АР ҚБ ва БО(n=55)	
	абс.	%	абс.	%
Ўғил болалар	62	82,7	36	65,5
Қиз болалар	13	17,3	19	34,5

Барча ҳолларда ўғил болалар қиз болалардан кўпроқ бўлди, бу популяцион генетиканинг ҳолатига ҳамоҳангдирким, унга кўра эркак генотипининг хусусиятлари стресс омиллари таъсирида организм захира имкониятларининг кам даражасини белгилайди.

2.2. Тадқиқот усуллари

Иш икки босқичда олиб борилди. I босқичда болалар касаллик тарихлари ретроспектив ўрганилди, II босқичда танлаб олинган болалар контингентининг пухта клиник-лаборатор, функционал, иммунологик ва генетик тадқиқоти ўтказилди. Ташхис верификацияси болалардаги бронх-ўпка касалликлари клиник шакллариининг Нафас олиш аъзолари касалликлари бўйича миллий конгресснинг XVIII махсус мажлисида маъқулланган замонавий тасниф бўйича олиб борилди (Екатеринбург, 2008 йил 12 декабр).

Болаларни комплекс клиник-лаборатор текшириш жараёнида тадқиқотнинг функционал, иммунологик ва генетик усулларида фойдаланилди:

- лаборатор: шифохонага ётишда ва ундан чиқиб кетишдаги қон ва сийдикнинг умумий таҳлили; қоннинг биокимёвий таҳлили, глюкоза, С-реактив оксил, умумий оксил, креатинин, мочевино, АЛТ, АСТ ва билирубинни аниқлаш ЎзР ССВ Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази институтининг биокимё лабораториясида ушбу таҳлиллар касалликнинг оғирлик даражаси ва ўтказилаётган терапиянинг самардорлигини баҳолаш учун зарурдир;

- молекуляр-генетик усуллари: C-590T ген IL-4 нинг полиморфизми, TLR6 C745T ген IgE нинг полиморфизми ва 308 G/A ген TNF α нинг полиморфизмини ПЦР ва ПДРФ таҳлил усуллари билан тадқиқ этиш, ушбу генлар болалардаги БАли АР ривожланишининг специфик ташхисий маркерлари ҳисобланади. Тадқиқотлар «Genotexnologiya» лабораториясида, шартнома асосида ўтказилди.

- лаборатор тадқиқотлар:

- иммунологик тадқиқотлар CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+-, CD20+- лимфоцитлар, IgA, M, G концентратсияси ва нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллигининг (НФА) иммун мақоми кўрсаткичларини аниқлаш йўли билан, ЎзР ФА Одам иммунологияси ва геномикаси институтида олиб борилди. IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 и ФНО- α цитокинларнинг қон зардобдаги концентратсияси ЎзР ФА Одам иммунологияси ва геномикаси институти лабораториясида, ИФА усули билан аниқланди.

Ушбу усулни амалга ошириш учун IL-1 β ; IL-4; IL-6; и IL-8 га нисбатан турли эпителий спецификлиги бўлган моноклонал антитаначаларнинг икки хилидан фойдаланилди. Таҳлилнинг биринчи босқичида калибрловчи ва тадқиқ этилаётган синамаларда мавжуд бўлган цитокинлар чуқурчаларнинг ички юзасида иммобилизацияланган антитаналар билан боғланади.

Таҳлилнинг иккинчи босқичида иммобилизацияланган цитокинлар биотин билан белги қўйилган иккинчи антитаналар билан ўзаро таъсирлашади. Боғланган конъюгатнинг миқдори ўрганилаётган намунадаги цитокинларга тўғри пропорционалдир. Сўнгги босқичда чуқурчаларга стрептавидин-пероксидаза конъюгати киритилади. Инкубацияда чуқурчалардаги эритроцитлар субстратли аралашма билан бўялади. Бўялиш боғланган, белгиланган антитаналарга тўғри пропорционалдир. Чуқурчалардаги эритроцитларнинг оптик зичлиги калибрловчи эритроцитлар чизик бўйича намуналардаги ўрганилаётган цитокинларнинг концентратсиясига мос келади.

2. Инструментал:

Компьютерли спирометрия. Бронхлар реактивлигини ҳисобга олиб, тадқиқот беморларга эрталабки соатларда ўтказилди. Schiller Spirovit SP-1 (Spiro PC software 1.5.0.0.) компьютерли спирометрда ўтказилди. Натижалар ҳарорат ва нисбий (BTPS) намлиқни ATS/ERS 2005 сифат мезонлари бўйича келтиришни ҳисобга олган ҳолда автоматик равишда коррекцияланди.

Тадқиқотга турли бўй ва ёшга эга болалар киритилганлигини ҳисобга олган ҳолда, барча қиёсловларда меъёр ҳисобидаги фоизлардан

фойдаланилди. Тадқиқотда, меъёрли тезлашган нафас чиқариш маневрини ўтказишда спирограмманинг қуйидаги кўрсаткичларидан фойдаланилди:

- ЎХХ – ўпканинг ҳаётий ҳажми, меъёр 80 % дан юқори;
- ЎФХХ – ўпканинг функционал ҳаётий ҳажми, меъёр 80 % дан юқори;
- ТНЧХ1 – 1 секундда тезлашган нафас чиқариш ҳажми, меъёр 80% дан юқори;
- НЧЭЮХТ – нафас чиқаришдаги энг юқори ҳажмий тезлик, меъёр 70% дан юқори;
- ХСТ25, ХСТ50, ХСТ75 – ҳавонинг ЎФХХ ҳажми мос равишда 25%, 50%, 75% га етган пайтдаги сонияли тезлиги. ХСТ 75 нинг меъёри – 60% дан юқори, қолган ҳажмий тезликларники – 70% дан юқори.
- ХСТ 25-75 – ўртача сонияли ҳажмий тезлик, ЎФХХ 25% дан 75% гача интервалда, меъёр 70% ва ундан юқори;
- ТНЧХ1/ЎХХ – Тиффно индекси – 90%.

Компьютерли спирометрия маълумотларини таҳлил қилишда спецификлик ва сезгирлик ҳисобга олинди. Сезгирлик деганда беморларнинг қанча фоизи ушбу усулни аниқлай олишга қодирлиги, спецификлик деганда эса беморларнинг неча фоизида аломат тўғри салбий жавоб берганлиги тушунилди.

Болалар амалиётида обструкцияни ТНЧХ1 ва Тиффно индексининг пасайиши бўйича баҳолаш қабул қилинган. Шунинг ҳисобга олиш лозимки, ТНЧХ1 98% спецификлик ва 23% ўзига хосликка эга. ХСТ 50 ҳам шунга ўхшаш кўрсаткичга эга ва спецификликнинг ўхшашлигида сезувчанлик – 47%. ХСТ 25-75 параметри майда нафас йўллариининг ўтказувчанлигини баҳолаш учун қўлланилади. Бронхиал обструкциянинг қатъиян мавжудлиги ТНЧХ1/ЎФХХ ва ТНЧХ1 нинг пасайишидаги федерал тавсиялар ва 200 мг сальбутамол ингаляциясидан сўнг ТНЧХ1 нинг 12% дан кўпроққа ортиши, НЧЭЮТнинг 15% фарқи ҳафталик куратсиянинг бошланиши ва тугаши оралиғида бўлган тестга мувофиқ тасдиқланди.

Тавсияларга (GINA, 2017) мувофиқ, обструкциядан далолат берувчи спирограмма кўрсаткичлари аҳамиятига кўра кетма-кетликда келтирилган. Тифно индекси ТНЧХ1/ЎФХХ (болаларда камида 90%), сўнгра ТНЧХ1 (70% дан кўпроқ) – НЧЭЮТ дан кўра мақбулроқ тест (3-жадвал).

2.2.1-жадвал.

Обструктив ўзгаришларнинг ТНЧХ1 бўйича оғирлиги

Оғирлик даражаси	Зарур ТНЧХ1 дан % ҳисобида
Енгил	> 70 %
мўътадил	60 – 69%
ўртача оғир	50 – 59%
оғир	35 – 49%
ўта оғир	35% дан кам

Келтирилган қийматлардан кичик бўлган ҳар қандай қийматлар ҳаво оқими тезлигининг чекланишини назарда тутди. ТНЧХ1 0,6 дан пасайиши – кўзғалиш хавфининг қатъий омилидир.

- Кўкрак кафаси рентгенографияси
- ЭКГ.

Статистик ишлов. Клиник-лаборатор, функционал, биокимёвий, иммунологик ва психологик тадқиқотларнинг олинган барча маълумотларига Pentium-IV шахсий компютерида, Microsoft Office Excel-2010 дастур пакети ёрдамида статистик ишлов берилди. Вариатсион параметрик ва непараметрик статистиканинг усулларида ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), нисбий қийматларнинг ўртача квадрат оғиши (σ), ўртача стандарт хатосини (m) ҳисобга олган ҳолда фойдаланилди (частотаси, %). Олинган ўлчашларнинг статистик аҳамияти ўртача қийматларни қиёслашда Стьюдент мезони (t) бўйича, хатонинг эҳтимоллиги (9) ва тақсимлашнинг нормаллигини текширишда (эксцесс мезони бўйича) ва бош дисперсияларнинг (F – Фишер мезони) тенглигини ҳисоблаб чиқариш билан аниқланди. Ҳисоб-китоб қилинган мезонларнинг статистик ишончилигини баҳолаш учун аҳамиятлилигининг мақбул даражалари учун критик қийматларнинг кўрсаткичлари ва жадвалларидан фойдаланилди (P).

Статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида аҳамиятлиликнинг тўртта асосий даражаси қабул қилинди: юқори – $P < 0,001$, ўртача – $P < 0,01$, паст – $P < 0,05$, аҳамиятсиз (ишончсиз) – $P > 0,05$.

Корреляцион таҳлил Спирмен (R_s) ва Пирсон (r) усулларида фойдаланган ҳолда олиб борилди.

У ёки бу хавф омилларининг касаллик ривожланишига таъсири градиентини аниқлаш учун қуйидаги параметрлар ўрганилди:

нисбий хавф қуйидаги формула бўйича ҳисобланади:

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}.$$

Атрибутив хавф:

$$AR = \left(\frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} \right).$$

Этиологик ҳисса:

$$EF = \frac{RR - 1}{RR} \times 100\%.$$

Имкониятлар муносабати:

$$OR = \frac{(a \times d)}{(b \times c)}.$$

Агар имкониятлар муносабатининг кўрсаткичлари 1 га тенг бўлса ($OR=1$), унда ўрганилаётган омил ва касалликнинг сабабият-оқибат боғлиқлиги йўқ. Агар имкониятлар муносабатининг кўрсаткичлари 1 дан кичик бўлса ($OR < 1$), ўрганилаётган омил ҳимоя хусусиятларининг эҳтимоллиги ҳақида тахмин қилиш лозим. Имкониятлар муносабатининг кўрсаткичлари 1 дан катта бўлса ($OR > 1$), бу тахмин қилинаётган омилнинг касалликнинг кечишига юқори таъсиридан далолат беради.

III БОБ. БРОНХИАЛ АСТМА БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДАГИ АЛЛЕРГИК РИНИТНИНГ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР ХУСУСИЯТЛАРИ

3.1. Бронхиал астма билан оғриган болалардаги аллергия ринитнинг клиник тавсифи ва хавф омиллари

Болалардаги нафас олиш аъзолари патологияси бутун ҳаёт давомида жиддий оқибатларга эга. Респиратор тизимнинг болалар ёшидаги энг кўп тарқалган касалликлари – бу бронхиал астма (БА) ва аллергия ринитдир (АР). Аксарият беморлардаги астма ва ринитнинг бир вақтнинг ўзида ривожланиши болалар ҳаётининг сифатига сезиларли таъсир қилади, унинг жисмоний, руҳий ва ижтимоий имкониятларини чеклайди. Бронхиал астманинг муаммолари билан шуғулланувчи Халқаро экспертлар гуруҳи Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) ва АҚШ Миллий саломатлик институтининг «Глобал стратегия – бронхиал астмани даволаш ва профилактика қилиш» (2002 йилда қайта кўриб чиқилган) тавсиявий ҳужжатини ишлаб чиқди. Бронхиал астма ва аллергия ринитни умумий асос – бронхлар гиперреактивлигининг шаклланиши билан кечувчи сурункали аллергия яллиғланиш жараёнидир. Яллиғланишнинг узок давом этувчи персистенцияси нафас йўллари қайта модулланиши ва жиддий бузилишлар – ташқи нафас олиш функциясининг (ТНОФ) бузилишига олиб келади. Шубҳасиз, БА ҳам, АР ҳам кўпинча бола «атопик фенотипининг» аломати ҳисобланадики, кўп ҳолларда оғирлашган ирсият ва иммун регуляциянинг хусусиятлари бундан далолат беради: Th1/Th2 нисбатида Th2 нинг устун келиши, бу ўз навбатида IgE маҳсулотига таъсир қилувчи цитокинли профилнинг ўзгариши билан кечади [149]. Ҳужайра инфилтратсиясининг муҳим компонентларидан бири сифатида иштирок этувчи эозинофил муҳим биомаркер бўлиб хизмат қилади. Болалардаги БАнинг устун келувчи шакли – бу атопик шаклдир. Биз томондан бронхиал астма билан оғриган болалардаги аллергия ринитнинг клиник кечиши ўрганилди. Кузатув 7 ёшдан 12 ёшгача бўлган 130 нафар болаларда ўтказилди. Асосий гуруҳни аллергия ринитнинг

(АР) бронхиал астма билан (БА) уйғунлиги бўлган 75 нафар бемор ташкил этди. Қиёслов гуруҳини кичик мактаб ёшидаги АР, ҚБ ва бронхиал обструкция (БО) билан оғриган 55 нафар болалар ташкил этди. Авваламбор, аллергологик анамнез маълумотлари қизиқиш уйғотди. Оғирлашган акушерлик анамнезининг юқори частотаси қиёсланаётган гуруҳлардаги, чунончи АР ва БА билан оғриган гуруҳдаги болаларнинг оналарида аниқланди.

Маълумки, боланинг саломатлиги ва ривожланишини белгиловчи муҳим омиллар бўлиб акушерлик анамнезининг хусусиятлари, боланинг туғилишдаги ҳолати ва унинг ушбу касаллик бошлангунга қадар ривожланиши ҳисобланади. Текширилган болаларнинг анамнези бўйича тўлиқ маълумотни таҳлил қила туриб, биз уларда энг кўп учраган хавф омилларини ажратиб олдик (3.1.1-жадвал). Текширилган беморлар оналарининг кўпчилигида ҳомиладорлик кечишининг турли асоратлари мавжуд эди ва бу АР ва БА билан оғриган беморлар гуруҳидаги оналарда энг кўп бўлди 55 (73,3%), шу билан бир вақтда қиёслов гуруҳидаги болаларнинг 31 нафарида (56,3%) кузатилди. Ҳомиладорликни тўхтатиш хавфи АР ва БА билан оғриган беморларнинг оналарида энг кўп бўлди 13 (17,3%). Ҳомиладорлик вақтидаги ЎРИ АР ва БА билан оғриган беморларнинг оналарида энг кўп бўлди – 46 (61,3%), қиёслов гуруҳида эса – 22 (40,0%).

Ҳомиладорлик даврида АР ва БА билан оғриган беморларнинг оналарида камқонликнинг ўрта оғир даражаси 58 (77,3%) ва 35 (63,6%) ҳолларда ташхисланди. АР ва БА билан оғриган беморлар гуруҳида 41 (55,0%) ва қиёслов гуруҳидаги 20 нафар болаларнинг (36,4%) оналарида анамнезда туғруқларнинг патологик кечиши бўлган. Ҳомиладорлик вақтидаги патологияларнинг хилма-хиллиги орасида текширилаётган болаларнинг оналарида ҳомиладорликни тўхтатиш ва ўткир респиратор вирусли инфекциялар ривожланиши энг кўп қайд этилди. Аллергологик анамнезни ўрганишда 44 нафар (58,0%) аёлда коморбидлик мавжудлиги кузатилди (аллергик касалликлар уйғунлиги: бронхиал астма ва аллергик ринит; бронхиал астма ва поллиноз; бронхиал астма ва атопик дерматит).

3.1.1-жадвал

Текширилган болалардаги хавф ривожланиши эҳтимолининг омилий таҳлили

Хавф омиллари	АР ва БА n=75		АР ҚБ ва БО билан n=55		OR	RR	X ²	P
	абс.	%	абс.	%				
Ҳомиладорликнинг асоратланган кечиши: I-II- ярмидаги токсикозлар	55	73,3	31	56,3	2,06	1,5	3,7	<0,05
I-II даражали камқонлик	58	77,3	35	63,6	1,83	1,41	2,358	>0,05
Хавф туғдирувчи бола тушиши	13	17,3	7	12,7	1,36	1,17	0,376	>0,05
Кўпсувлик	5	6,7	3	5,5	1,18	1,09	0,051	>0,05
Онанинг ҳомиладорлик вақтидаги касалликлари: ЎРИ	46	61,3	22	40	2,41	1,61	6,07	<0,05
Бронхит	24	32,0	9	16,4	2,24	1,48	3,75	<0,05
Пневмония	11	15	3	5,5	2,91	1,59	3,09	>0,05
Юрак-қонтомир касалликлари	12	16,0	4	7,3	2,6	1,53	2,87	>0,05
Эндокрин касалликлар	24	32,0	13	23,6	1,56	1,26	1,27	>0,05
Буйрак касалликлари	10	13,3	6	11,0	1,19	1,1	0,11	>0,05
Коморбидлик мавжудлиги: БА ва АР	8	10,0	3	5,4	1,19	1,1	0,11	>0,05
БА ва полиноз	15	20,0	7	12,7	2,25	1,46	2,59	>0,05
БА ва атопик дерматит	21	27,4	8	14,5	2,19	1,47	3,72	<0,05
Онанинг сурункали инфекция ўчоқлари: ЛОР аъзолари касалликлари: ринит	25	33,3	10	18,2	2,19	1,47	3,72	<0,05
Тонзиллит	35	46,7	17	30,9	1,9	1,4	3,17	>0,05
Туғруқнинг патологик кечиши	41	55	20	36,4	2,07	1,47	4,16	<0,05
Чала туғилганлар	4	5	2	3,6	1,79	1,32	0,4	>0,05
асфиксияда	31	41,3	15	27,3	1,92	1,4	3,04	>0,05
Туғруқ жароҳатлари билан	15	20	6	10,9	2,25	1,46	2,59	>0,05
Бир ёшгача озикланиш: табиий	14	18,7	12	21,8	0,76	0,86	0,4	>0,05
Сунъий	20	26,7	17	30,9	0,85	0,91	0,176	>0,05
Аралаш	41	54,7	26	47,3	1,37	1,18	0,8	>0,05
Боланинг оилада ва мактабда нооқилона овқатланиши	49	65,3	22	40	2,79	1,75	8,08	<0,05
Оиладаги пассив чекиш	49	65,3	17	30,9	4,33	2,17	15,93	<0,001

Статистик маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, оналардаги камқонлик, аллергия касалликлар бўйича коморбидликнинг мавжудлиги, ҳомиладорлик вақтида респиратор вирусли инфекциялар, бронхитлар ва пневмониянинг мавжудлиги келгусида бронхиал астманинг ривожланиши учун прогностик нохуш омил ҳисобланади.

3.1.1-жадвалнинг маълумотлари АР ва БА билан оғриган 14 нафар (18,7%) бола ҳаётининг биринчи олти ойида асосан кўкрак сутини эмишгани, 41 нафар (54,7%) бола аралаш ва 26 нафар (47,3%) бола дастлабки кунлардан сунъий озуқа қабул қилишганидан далолат беради.

Статистик маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, сунъий озиқлантиришга барвақт ўтилганда болаларда ҳам инфекцион, ҳам аллергия келиб чиқишли бронхиал обструкция синдромининг қайталануви ишонарли тарзда кўпроқ ривожланади. Эҳтимолки, ушбу тенденция кўкракдан барвақт ажратиш ва сунъий озиқлантиришга ўтказиш барвақт сенсibiliзatsия, потенциал озиқ-овқат аллергиялари спектрининг кенгайиши, пассив гуморал иммунитет омилларининг камайишига кўмаклашадики, бу оқибатда такрорий респиратор касалликларнинг юзага келишига олиб келади.

3.1.1. расмдан кўриниб турибдики, омилий таҳлил АР ва БА юзага келишининг энг юқори хавфи ҳомиладорлик кечишининг асоратлари ($RR=1,5$; $OR=2,06$), ҳомиладорлик вақтида бошдан ўтказилган касалликлар ($RR=1,6$; $OR=2,41$) ва онада сурункали инфекция ўчоғи мавжудлигида, ЛОР аъзолари касалликлари: ринит ($RR=1,5$; $OR=2,19$) ва аллергия касалликларнинг коморбидлиги: бронхиал астма ва поллиноз ($RR=1,5$; $OR=2,3$); бронхиал астма ва атопик дерматит ($RR=1,5$; $OR=2,2$) мавжудлигида бўлиши мумкин.

Биз томондан текширилаётган болалардаги ирсий аллергияанамнез таҳлил қилинди. Маълумотлар 3.1.2. жадвалда тақдим этилган. БАнинг шаклланишида ирсий мойилликка катта аҳамият берилади. Ушбу муносабат билан биз ўзимиз кузатган гуруҳлардаги 130 оиланинг анамнезини батафсил ўрганиб чиқдик. АР ва БА билан оғриган болалардаги аллергия фоннинг

оғирлашуви 2,2 марта кўпроқ қайд этилди. Аллергик касалликлар 55 нафар (73,3%) онада, 14 нафар (18,7%) отада ва 25 нафарида (33,0%) икки томонлама оғирлашув қайд этилди. Кузатилган болаларда аллергия касалликлар бўйича ирсий оғирлашувни аниқлашга муваффақ бўлинди, бунда кўпроқ она тарафдан 32 нафар (42,7%), ота тарафдан 31 нафарни (41,3%) ташкил этди. Айрим болаларда БАнинг ота тарафдан оғирлашуви кузатилди 9 (12,0%). Шунингдек 57 та ҳолатда (76,0%) ота-онанинг бола ҳузурида чекиш факти аниқланди.

3.1.2-жадвал

Текширилган болаларда аллергия касалликлар бўйича ирсий оғирлашувнинг роли

Таҳлил қилинаётган кўрсаткичлар	АР ва БА n=75		АР, ҚБ ва БО n=55		OR	RR	X ²	P
	абс.	%	абс.	%				
Онадаги аллергия касалликлар	55	73,3	21	38,2	5,76	2,74	20,83	<0,001
Отадаги аллергия касалликлар	14	18,7	19	16,3	1,2	1,1	0,16	>0,05
Икки томонлама оғирлашув	25	33,3	6	11	4,5	1,91	10,69	<0,05
Она тарафдан	32	42,7	18	32,7	1,91	1,4	3,08	>0,05
Ота тарафдан	31	41,3	10	18,2	3,13	1,73	8,33	<0,05
БА она тарафдан	5	6,7	11	20	0,29	0,44	4,815	<0,05
БА ота тарафдан	9	12,0	9	16,4	0,71	0,82	0,44	>0,05
Ота-онанинг чекиши	57	76,0	23	41,8	5,56	2,65	20,42	<0,001

БА ва бошқа атопик касалликлар бўйича оғирлашган ирсият бўйича маълумотларни таҳлил этишда бошқа аллергия касалликлар қаторига аллергия ринит, аллергия конъюнктивит, ўткир ва қайталанувчи эшак еми, ўткир аллергия реакция ва атопик дерматит мансубланган.

Ирсий оғирлашувнинг омилий таҳлили БА юзага келишининг энг юқори хавфи онада аллергик касалликларнинг мавжудлигида ($RR=2,74$; $OR=5,76$) ва ота-онанинг чекишида ($RR=2,65$; $OR=5,56$) мумкин бўлишини кўрсатди.

Текширилган беморлар ҳолатининг оғирлигига нохуш преморбид фон ва ҳамроҳ патология сезиларли таъсир кўрсатади (3.1.3-жадвал). Қуйидагилар аниқланди: I-II даражали камқонлик АР ва БА билан оғриган 64 нафар (85,3%), АР ҚБ ва БО билан оғриган 25 нафар (45,5); атопик дерматит 50 нафар (66,7%); 16 нафар (29,0%), ОЭЕ 20 нафар (26,7%) – 4 нафар (7,3%) ва АТПЗ 36 нафар (48,0%) – 15 нафар (27,3%) болаларда аниқланди.

3.1.3-жадвал

Текширилган беморлардаги фон ҳолатининг тавсифи

Фон касалликлари	АР ва БА n=75		АР ҚБ ва БО n=55		OR	RR	χ^2	P
	абс.	%	абс.	%				
Камқонлик I-II	64	85,3	25	45,5	6,73	3,21	21,6	<0,001
Атопик дерматит	50	66,7	16	29,0	5,0	2,33	18,87	<0,001
ОЭЕ	20	26,7	4	7,3	4,73	1,89	9,09	<0,05
АТПЗ	36	48,0	15	27,3	2,44	1,12	0,32	>0,05

Ушбу жадвални таҳлил қила туриб, ҳар иккала кузатув гуруҳларида I-II даражали камқонлик ва атопик дерматит каби фон ҳолатлари энг кўп учраганини қайд этиш мумкин. АР ва БА билан оғриган беморлар гуруҳида юқоридаги ҳолатлар катта аҳамиятга эга бўлди.

Фон ҳолатининг омилий таҳлили АР ва БА юзага келишининг энг юқори хавфи камқонлик ($RR=3,21$; $OR=6,73$), атопик дерматит ($RR=2,33$; $OR=5,0$) ва ОЭЕ ($RR=1,89$; $OR=4,73$) мавжудлигида мумкинлигини кўрсатди.

Текширув ўтказишда АР ва БА билан оғриган беморларда ҳамроҳ ва бошдан ўтказилган касалликларнинг тез-тез учрашига эътибор қаратилди. Болалардаги АР ва БАнинг ривожланиш хавфини оширувчи бошқа эҳтимолий сабаблар орасида беморларда кузатилган ва қайд этилган турли хил ҳамроҳ ва бошдан ўтказилган патологияларни қайд этиш лозим (3.1.4-расм).

3.1.4-жадвал

Текширилган беморлардаги ҳамроҳ ва бошдан ўтказилган касалликлар

Ҳамроҳ касалликлар	АР ва БА n=75		АР ҚБ ва БО n=55		OR	RR	X ²	P
	n	%	n	%				
ЛОР аъзолари касалликлари: сурункали тонзиллит	61	81,3	24	43,6	5,7	2,78	19,07	<0,001
аденоидлар	21	28,0	4	7,3	5,14	1,94	10,32	>0,001
сурункали фарингит	19	25,3	3	5,5	5,5	1,95	9,63	>0,001
сурункали холецистит	24	31,7	9	16,4	2,24	1,48	3,75	>0,05
сурункали энтероколит	11	14,7	4	7,3	2,29	1,46	2,08	>0,05
сурункали гепатит	8	10,6	3	5,5	1,83	1,33	0,84	>0,05
эндемик буқоқ	28	37,3	15	27,3	1,55	1,26	1,38	>0,05
юрак-қонтомир касалликлари	51	68,0	28	50,9	2,16	1,53	4,47	<0,05
глистли инвазия	26	34,7	7	12,7	3,65	1,8	8,92	>0,001
Бошдан ўтказилган касалликлар:								
қизамиқ	12	16,0	4	7,3	2,6	1,53	2,87	>0,05
сувчечак	17	23,3	16	29,0	0,61	0,95	1,47	>0,05
эпидемик паротит	10	13,3	6	10,9	1,39	1,18	0,352	>0,05
тез-тез бўлувчи ОРИ	70	93,3	39	70,9	5,6	3,17	10,3	>0,001
ларингит	5	6,7	6	10,9	0,64	0,77	0,46	>0,05
ўткир бронхит	44	58,7	18	32,7	2,86	1,74	8,49	>0,001
пневмония	49	65	25	45,5	2,48	1,64	6,36	<0,05
вирусли гепатит А	11	14,7	6	10,9	1,59	1,26	0,75	>0,05
вирусли гепатит В	6	8,0	4	7,3	1,18	1,09	0,06	>0,05

АР ва БА билан оғриган беморлардаги ҳамроҳ касалликлардан 61 нафар (81,3%) беморда ЛОР аъзолари касалликларидан сурункали тонзиллит, шу билан бир вақтда АР ҚБ ва БО билан оғриган 24 нафар (43,6%) болада эндемик буқоқ; 28 нафар (37,3%) беморда юрак-қонтомир касалликлари (функционал кардиопатия, юрак ритмининг бузилиши) 51 нафар (68,0%) беморда қиёслов гуруҳига нисбатан кузатилди.

Бошдан ўтказилган касалликлардан ЎРИ болалар АР ва БА билан оғриган 70 нафар (93,3%) ва АР ҚБ ва БО билан оғриган 39 нафар (70,9%) беморларда, пневмониялар – 49 (65,0 %) ва 25 (45,5%), бронхитлар – 44

(58,7%) ва 18 нафар беморда (32,7%) мос равишда ($RR>1,0$; $p<0,001$) кузатилди.

Ҳамроҳ ва бошдан ўтказилган касалликларнинг омилий таҳлили шуни кўрсатдики, АР ва БА юзага келишининг энг юқори хавфи ЛОР патологияси ($RR=2,78$; $OR=5,7$), юрак-контмир касалликлари ($RR=1,53$; $OR=2,16$), тез-тез юз берувчи ЎРИ ($RR=3,17$; $OR=5,6$), бронхит ($RR=1,74$; $OR=2,86$) ва пневмония ($RR=1,64$; $OR=2,48$) мавжудлигида бўлиши мумкиндир.

Шундай қилиб, тақдим қилинган маълумотлар болалардаги турли даражада намоён бўлган фон ҳолатлари, ҳамроҳ ва бошдан ўтказилган касалликлар касалликлар ривожланиши бўйича хавф гуруҳи бўлиб ҳисобланишини яна бир қарра тасдиқлайди.

Анамнестик маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, БА билан оғриган болалардаги касалликнинг бошланишидан шифохонага ётқизиш вақтига қадар 2-7 сутка ўтган (3.1.5-жадвал).

3.1.5-жадвал

Беморларни клиникага тушиш муддати бўйича тақсимлаш

№	Тушиш муддатлари	АР ва БА		АР, ҚБ ва БО	
		n=75	%	n=55	%
1.	1-2-сутка	4	5,3	21	38,2
2.	3-5 кун	16	21,3	27	49,0
3.	5-7 кун	55	73,4	7	12,8

АР ва БА билан оғриган беморларнинг аксарият кўпчилиги – 55 нафар (73,4%) касаллик бошланишининг 5-7 суткасида, АР ҚБ ва БО билан оғриганлари эса 27 нафари (49,0%) эса уйда муваффақиятсиз даволашдан 3-5 кун ўтгач шифохонага ётқизилган, уларнинг ҳолати оғир ва ўртача оғир деб баҳоланган.

Шифохонага ҳақиқий ётқизиш пайтида беморларнинг умумий ҳолати АР ва БА билан оғриган 15 нафарида (20,0%) оғир, 60 нафарида (80,0%)

ўртача оғир; АР ҚБ ва БО билан оғриган 17 нафарида (30,9%) оғир ва 35 нафарида (63,6%) ўртача оғир бўлган. Шунинг қайд этиш лозимки, АР ҚБ ва БО билан оғриган 3 нафар (5,5%) бола қониқарли ҳолатда эди (3.1.6-жадвал).

3.1.6-жадвал

Беморларни клиникага тушиш муддати бўйича тақсимлаш

Беморларнинг ҳолати	АР ва БА (n=75)		АР ҚБ ва БО (n=55)	
	п	%	п	%
оғир	15	20,0	17	30,9
ўртача оғир	60	80,0	35	63,6
қониқарли	-	-	3	5,5
Жами	75	100	55	100

Клиник маълумотларни таҳлил қилишда (3.1.7-жадвал) АР ва БА билан оғриган ва шифохонага ётқизилган болалар ота-оналарининг асосий шикоятлари йўтал 100% (75), экспиратор нафас қисиши 100,0% (75), бўғилиш хуружлари 74 (98,7%), иштаҳанинг пасайиши 69 (92,0%) ва ланжлик 66 (88,0%) бўлди. АР ҚБ ва БО билан оғриган беморларнинг шифохонага тушгандаги асосий шикоятлари 46 та (83,6%) ҳолатда йўтал, 55 та (100,0%) ҳолатда нафас қисиши ва 44 та (80,0%) ҳолатда иштаҳанинг пасайиши бўлди.

АР ва БА билан оғриган беморларда ушбу касалликка хос аломатлар, яъни кўкракдаги эзилиш ҳисси 16 нафар (21,7%) – 11 нафар (20,0%), нам йўтал 75 нафар (100,0%) – 46 нафар (83,6%) болада клиник ташхисланди, йўтал характери асосан АР ҚБ ва БО билан оғриган 9 нафар (16,4%) болада куруқ бўлди (3.1.7-жадвал). Нафас қисиши одатда, кўшимча мускуллар иштирокида экспиратор характерга эга бўлди. Йўтал баъзан қуюқ ва қовушқоқ балғам кўчиши билан хуружсимон характерга эга бўлди.

3.1.7-жадвал

Текширилган болалар учрайдиган асосий клиник аломатлар частотаси, (%)

Клиник аломатлар	АР ва БА n=75		АР ҚБ ва БО n=55	
	абс.	%	абс.	%
Ланжлик	66	88,0	43	78,2
Иштаҳа пасайиши	69	92,0	44	80,0
Бурун-лаб учбурчагининг цианози	58	77,3	32	58,2
Нафас қисиши	-	-	55	100
Экспиратор нафас қисиши	75	100	-	-
Кўкракдаги эзилиш ҳисси	16	21,7	11	20
Бўғилиш хуружлари	21	98,7	-	-
Йўтал: қуруқ, нам	75	100	9 46	16,4 83,6
Перкутор товушнинг қутича оҳанги	72	96,0	49	89,0
Аускультация				
Дағал нафас олиш	50	66,7	47	85,5
Кучсизлашган нафас олиш	11	14,7	8	14,5
Хириллашлар: қуруқ, нам	59 68	78,7 90,7	35 49	63,6 89,0

Бурун-лаб учбурчагининг цианози АР ва БА билан оғриган беморларнинг 58 нафар (77,3%) – 32 нафарида (58,2%) кузатилди. Ўпка аускультациясида дағал нафас олиш фонида қуруқ хириллашлар 59 нафар (78,7%) – 35 нафар (63,6%) беморда, 68 нафар (90,7%) – 49 нафарида (89,0%) эса нам хириллашлар эшитилди. Кўкрак қафасини перкуссия қилишда перкутор товушнинг қутича оҳанги 72 нафар (96,0%) ва – 49 нафар (89,0%) беморда мос равишда аниқланди.

АР ва БА билан оғриган беморларнинг кўпчилигида қуйидагилар асосий клиник аломатлар бўлди: аксириш, ринорея, бурун кичишиши ва битиши. Текширилган беморларнинг сезиларли қисмида касалликнинг тўлиқ аломатлар комплексининг йўқлиги ўзига хос хусусият бўлди.

Кўп миқдордаги сувли шира (секрет) ажралиши билан даврий равишда

содир бўладиган ринорея кўпчилик болаларда юқори лаб устидаги тери ва бурун канотларининг терисининг қитиқланишига олиб келди ва уларнинг шишиши ва қизаришини чақирди (3.1.8-жадвал). 57 нафар(76,0%) ва 20 нафар (36,3%) болаларда бурун шиллиқ пардаси цианозли тусга эга бўлди. 34 нафар 45,3% болада АР ва БА фақат аксириш билан намоён бўлди, уларнинг 10-20 нафари бирваракайига аксирди. Текширилган болаларнинг 40 нафарида (53,3%) бурундаги қичишиш ёки қитиқланиш аксиришдан олдин келди. 71 нафар (94,6%) болада АР фақатгина бурун битиши билан намоён бўлди.

3.1.8-жадвал

Текширилган болаларда аломатларнинг учраш частотаси, (%)

Клиник аломатлар	АР ва БА n=75		АР ҚБ ва БО n=55	
	абс.	%	абс.	%
Бурундан чиқувчи ажралмалар	59	78,7	35	63,6
Аксириш	34	45,3	13	23,6
Бурун йўлларидаги қичишиш ва ачишиш	40	53,3	18	32,7
Бурун битиши	71	94,6	13	23,6
Ҳид билишнинг пасайиши	2	2,7	2	3,6
Қулоқлардаги оғриқ	2	2,7	1	1,8
Эшитишнинг пасайиши	4	5,3	1	1,8
Бош оғриғи	21	28,0	36	20
Кўз остидаги қорамтир ҳалқалар	36	48,0	10	18,2
Нотўғри тишлам	9	12,0	6	10,9
Бурун шиллиқ пардасининг цианози	57	76,0	20	36,3

АР ва БА аломатлари фарингит, отит, эшитиш найлари ўтказувчанлигининг бузилиши ва риносинусит билан бирга кузатилди (3.1.9 жадвал).

Текширув АР ва БА билан оғриган 9 нафар (12,0%)

ва АР ҚБ ва БО билан оғриган 5 нафар (9,0%) болада фарингитнинг устунлик тенденциясини аниқлади. Риносинусит билан оғриган беморлар бурундан чиқувчи йирингли тусдаги ажралмалар ва субфебрил ҳароратдан шикоят қилишди. Риносинусит билан биргаликда АР ва БА билан оғриган 25 нафар (33,3%) ва риносинусит билан биргаликда АР ҚБ ва БО билан оғриган 3 нафар (5,5%) болада бурун шиллиқ пардаси қизарган, шишган, ўрта ва қуйи бурун йўлларида мўл шиллиқ-йирингли ажралма мавжуд, айрим болаларда у халқумнинг орқа девори бўйлаб оқиб тушмоқда.

3.1.9-жадвал

Болалардаги мавсумий аллергия ринитда ЛОР-аъзоларининг зарарланиши

№	Нозологик шакллар	АР ва БА n=75		АР ҚБ ва БО n=55	
		абс.	%	абс.	%
1	Фарингит	9	12,0	5	9,0
2	Ўткир отит	14	18,7	3	5,5
3	Евстахеит	6	8,0	2	3,6
4	Ўткир риносинусит	25	33,3	3	5,5

Шундай қилиб, битта беморда аллергия ринит бронхиал астма билан уйғунлашганда ҳар иккала касаллик кечишининг оғирлашуви, клиник аломатларнинг кўп ҳолдаги намоёнлиги кузатилди.

Ташқи нафас олиш функцияларининг бузилишлари болалардаги бронхиал астманинг АР билан биргаликдаги асосий клиник аломатларини тақозо қилиб беради. Болаларнинг ҳолатини баҳолашда, олиб борилаётган даволашнинг самардорлигини аниқлашда клиник манзара ўзгаришларининг характери билан биргаликда ташқи нафас олиш функцияси кўрсаткичларининг динамикаси ҳисобга олинади. ТНФнинг обструктив бузилишлари касалликнинг барча даврлари учун характерлидир, ушбу бузилишлар бутун бронхиал дарахт ҳаво оқими қаршилигининг объектив ошишига олиб келади, асосан периферик нафас йўллари даражасида. Бунда

ТНЧХ1/ЎФХХ нисбати ва ХСТ 50, ХСТ 75, ХСТ 75-85 нинг пасайиши энг фойдали, обструкция даражаси ва касаллик оғирлигини баҳолашга имкон берадиган кўрсаткичлар ҳисобланади.

ТНФни бошланғич тадқиқ этиш АР БА билан уйғунлашган беморлардаги барча кўрсаткичларнинг (айниқса ўпканинг ҳаётий ҳажми (ЎХХ)) АР ҚБ ва БО билан оғриган беморларга нисбатан ишонарли тарзда пасайишини кўрсатди (3.1.10-жадвал).

3.1.10-жадвал

Текширилган болалардаги спирометрия нисбий қийматларининг қиёсий таҳлили (керакли қийматлардан % да)

Кўрсаткичлар	АР ва БА n=75	АР ҚБ ва БО n=55	Гуруҳлар ўртасидаги ишонарлилик (P<)
ЎХХ	66,3±3,55	73,5±2,73	0,05
ЎФХХ	69,1±2,56	68,6±2,6	-
ТНЧХ1	48,4±2,95	51,4±3,03	0,05
ТНЧХ1/ЎХХ	64,1±2,11	72,1±2,06	0,05
ХСТ 25	44,6±1,97	56,6±1,98	0,05
ХСТ 50	41,8±2,34	52,8±2,25	0,05
ХСТ 75	58,4±2,06	69,3±2,58	0,05

Беморларда ТНФнинг мўътадил ифодаланган обструктив турдаги бузилишлари аниқланди. Уйғунлашган патологияли гуруҳда аралаш турдаги бузилишлар кузатилади: ТНЧХ1 ва барча тезлик кўрсаткичларининг мўътадил пасайиши ЎХХ ва ЎФХХ кўрсаткичларининг етарлича ёрқин пасайиши билан уйғунлашади, бунда ТНЧХ1 ва ЎХХнинг тенг қийматда пасайиши туфайли Тиффно индекси меъёрида қолади. Бироқ, АР ва БА билан оғриган беморлар ҳамда АР ҚБ ва БО билан оғриган беморларнинг мазкур кўрсаткичлари орасидаги фарқ ишонарли эмас ($P>0,05$). АР ва БА билан оғриган болаларда ХСТ 25 нинг ХСТ 75 га нисбатан пасайиши аниқ кузатиладики, бу обструкциянинг проксимал турига тўғри келади, шу билан бир вақтда эса АР ҚБ ва БО билан оғриган беморларда ХСТнинг барча

кўрсаткичларининг бир маромда пасайиши кузатиладики, бу обструкциянинг тотал турига тўғри келади. Ушбу кўрсаткичлар бўйича гуруҳлар ўртасида статистик аҳамиятли фарқ аниқланган, бу АР ва БА билан оғриган болаларда обструкциянинг кўпроқ намоёнлигидан далолат беради. Спирометрик тадқиқотларда ҳам ҳажмий (ЎХХ, ЎФХХ), ҳам тезлик (ТНЧХ1, ХСТ 25%, ХСТ 50%, ХСТ 75%) кўрсаткичларининг пасайиши кузатилади. Рестриктив бузилишлар устун келган барча болалар орасида ортиқча тана вазнига эга болалар 3/2 ва нормал тана вазнига эга болалар 1/3 ни ташкил этди. АР ва БА билан оғриган болалардаги тезлашган нафас чиқариш ва ҳаётий ҳажмнинг кўрсаткичлари АР ҚБ ва БО билан оғриган беморлардаги ўхшаш кўрсаткичлар билан қиёслаганда 2-3 карра статистик ишонарли паст бўлди (3.1.11-жадвал).

3.1.11-жадвал.

Текширилган болалардаги ташқи нафас олиш функциялари, ($M \pm m$)

Касаллик	Тезлашган нафас олиш кўрсаткичлари (л/сек)	Ўпка ҳаётий ҳажмининг кўрсаткичлари (л)
АР ва БА, (n = 75)	1,48±0,46*	1,99±0,35*
АР ҚБ ва БО(n = 55)	1,32±0,41*	1,90±0,30*

Изоҳ: рақамли фарқлар назорат билан қиёслаганда ишонарлидир (*)

Олинган натижалар бўйича шуни айтиш мумкинки, болаларда АР ва БАнинг мавжудлиги ўпканинг механик хоссалари ўзгаришини тақозо этади, нафас олиш экскурсиясини чеклайди ва бинобарин ЎХХ кўрсаткичини пасайтиради. БАдаги нафас йўллариининг яллиғланиш жараёни нафас йўллари ўтказувчанлигининг бузилишини чақиради, бу ТНЧХ1 тезлик кўрсаткичларининг пасайишида намоён бўлади. Гуруҳлар ўртасида аниқланган фарқлар бизнинг назаримизда АРнинг АР ва БАнинг клиник кечиши характерининг шаклланишида сезиларли рол ўйнайди, алоҳида

БАнинг ўзига қараганда ТНФ кўрсаткичларига анча ёрқин салбий таъсир кўрсатади.

3.2. Текширилган болалардаги иммун ва цитокин мақом ўзгаришларининг хусусиятлари

Иммун мақомни ўрганишдаги натижалар 3.2.1-жадвалда келтирилган. АР ҚБ ва БОда болаларда $CD3^+$ -лимфоцитлар миқдорининг қиёслов гуруҳидаги амалий соғлом болаларга нисбатан АР ва БА билан оғриган болаларда $32,09 \pm 1,1\%$ гача ва қиёслов гуруҳидаги болаларда $45,09 \pm 2,21\%$ га ишонарли камайиши ($p < 0,01$) аниқланади.

3.2.1-жадвал
Текширилган болалардаги ҳужайравий иммунитетнинг қиёсий таҳлили, ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	Амалий соғлом болалар (n=20) (I)	АР ҚБ ва БО n=55 (II)	АР ва БА n=75 (III)	P	P ₁
$CD3^+$ -лимф., %	$65,2 \pm 6,4$	$45,09 \pm 2,21$	$32,09 \pm 1,12$	$<0,001$	$<0,001$
$CD4^+$ -лимф., %	$39,1 \pm 2,1$	$33,26 \pm 2,96$	$28,83 \pm 0,54$	$<0,001$	$<0,01$
$CD8^+$ -лимф., %	$19,5 \pm 1,9$	$16,1 \pm 1,44$	$13,82 \pm 0,3$	$<0,05$	$<0,01$
$CD16^+$ -лимф., %	$15,4 \pm 1,9$	$17,9 \pm 1,26$	$25,82 \pm 0,94$	$<0,01$	$<0,05$
ФАН, %	$58,5 \pm 2,3$	$42,8 \pm 1,32$	$35,78 \pm 1,1$	$<0,001$	$<0,01$
$CD20^+$ -лимф., %	$18,2 \pm 1,7$	$27,9 \pm 0,46$	$31,51 \pm 0,8$	$<0,01$	$<0,05$

Изоҳ: P – беморларнинг I ва II гуруҳлари кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги; P₁ - беморларнинг II ва III гуруҳлари кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги.

$CD4^+$ ва $CD8^+$ -лимфоцитлар миқдори ҳам нормал қийматлардан фарқ қилди. $CD8^+$ -лимфоцитларнинг ($p < 0,01$) амалий соғлом болаларга нисбатан ишонарли камайиши кузатилди. АР ва БА билан оғриган беморларда $CD20^+$ -лимфоцитларнинг миқдори амалий соғлом болаларга нисбатан ишонарли юқори бўлди ($p < 0,01$) ва $31,5 \pm 0,8\%$ ни ташкил этди. Чамаси Т-супрессорлар фаоллигининг ривожланувчи пасайиши иммунитет В-тизимининг фаоллашувига имконият яратади, бу аллергия реакцияларнинг амалга ошишида энг муҳим босқич ҳисобланади. Иммун функцияларнинг амалга ошишида резистентликнинг ҳужайравий омиллари – табиий қотиллар катта аҳамиятга ва цитопатик фаолликка эга. Табиий қотилларнинг фаоллашуви

уларнинг антиген билан контактга киришиши натижасида юз беради, бунинг оқибатида инфекцияланаётган хужайра цитотоксик зарарланади. АР ва БА билан оғриган беморлар гуруҳидаги CD16⁺ -лимфоцитларнинг нисбий сони қиёслов гуруҳига нисбатан ишонарли тарзда ортган, 25,8±0,94% ва 17,9±1,26% ни ташкил этди (p<0,01). Фагоцитоз имунитети носпецифик бўғини ишининг таҳлили назорат гуруҳи билан қиёслаганда АР ва БА билан оғриган беморлар гуруҳида ФАНни ишонарли тарзда сусайишини кўрсатди 35,8±1,1% ва 42,8±1,32% (p <0,001). АР ва БА билан оғриган беморларда CD3⁺ и CD4⁺ -лимфоцитларнинг нисбий миқдори амалий соғлом болалар билан қиёслаганда мос равишда 2,0 ва 1,4 марта ишонарли тарзда (p<0,01) камайди. АР ҚБ ва БО билан оғриган беморларда CD20⁺ -лимфоцитлар миқдори амалий соғлом болалардагига нисбатан ишонарли тарзда (p<0,01) юқори бўлди.

Беморлардаги гуморал имунитет кўрсаткичларининг натижалари 3.2.2- жадвалда тақдим қилинган.

3.2.2- жадвал

Текширилган болалардаги гуморал имунитет кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили, (M±m)

Кўрсаткичлар	Амалий соғлом болалар (n=20) (I)	АР ҚБ ва БОn=55 (II)	АР ва БА n=75 (III)	P	P ₁
IgG, мг/%	890±61,4	972,7±8,14	1110,8±7,8	<0,01	<0,01
IgA, мг/%	112,3±4,1	96,4±2,08	132,1±2,37	<0,01	<0,01
IgM,мг/%	109,5±2,24	118,8±2,15	132,3±2,42	<0,001	<0,001
IgE,МЕ/мл	52,6±0,9	213,4±4,03	297,1±3,1	<0,001	<0,001

Изоҳ: Р – беморларнинг I ва II гуруҳлари кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги; Р₁ - беморларнинг II ва III гуруҳлари кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги.

АР ҚБ ва БО билан оғриган болаларда АР ва БА билан қиёслаганда IgA концентратсияси 6,4±2,08мг/% гача ва IgG 972,7±8,14мг/% гача пасайди, IgMнинг миқдори эса 118,8±2,15мг/% гача ортди (меъёр мос равишда

112,3±4,1мг/%; 890±61,4мг/% ва 109,5±2,24мг/%) ($p<0,01$). АР ва БАда ўрганилаётган кўрсаткичлар томонидан анча ёрқин ифодаланган ўзгаришлар, чунончи: IgA даражаси 96,4±2,08мг/% гача ва IgG 972,7±8,14мг/% гача пасайгани, IgM миқдори эса 118,8±2,15мг/% гача ортгани аниқланди. IgE даражасини текширишда ушбу иммуноглобулин синтезининг ҳам АР ва БА, ҳам АР ҚБ ва БОда ортиши кузатилди. Ig-Енинг миқдори АР ҚБ ва БО билан оғриган беморларда меъёрадан 4,1 марта, АР ва БА билан оғриган беморларда 5,3 марта ортди. Ўтказилган тадқиқотларнинг натижалари АР ва БА билан оғриган беморлардаги устун келувчи таъсирдан яна бир қарра далолат берадики, бу умумий IgЕнинг юқори даражасини исботлайди.

Текширилган беморлар цитокинли профилини ўрганиш натижалари 3.2.3-жадвалда келтирилган. Жадвалдан кўриниб турганидек, АР ва БА билан оғриган беморлар гуруҳида IL-1 β даражасининг қиёслов гуруҳига нисбатан 282,3±7,5 пг/млгача, 1,4 марта (201,4±4,03), амалий соғлом болалар кўрсаткичлари билан қиёслаганда эса 10,1 марта ишонарли тарзда ортиши аниқланди.

АР ва БА билан оғриган беморларда IL-4 ни ишлаб чиқариш ишонарли тарзда ($p<0,001$), 26,7±0,62нг/мл га қадар ортди, бу меъёр билан солиштирганда 5,8 марта кўпдир, қиёслов гуруҳига (АР ҚБ ва БО) нисбатан 1,4 марта ортди ва 19,5±0,75нг/мл ни ($p<0,01$) ташкил этди. Барча текширилган гуруҳларда IL-4 яллиғланишга қарши цитокиннинг қонуниятли ўсиши кузатилади, лекин у АР ва БАда кўпроқ намоён бўлган.

Биз ўтказган, АР ва БА билан оғриган беморлар қон зардобиди цитокинли профили кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили IL-6 нинг қиёслов гуруҳига нисбатан ишонарли тарзда ($p<0,01$), 64,3±0,39 нг/млгача, 1,2 марта (41,5±0,57) ортганини кўрсатди.

3.2.3-жадвал.

Текширилган болалардаги цитокинлар кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили, (M±m)

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=20) (I)	АР ҚБ ва БО n=55 (II)	АР ва БА n=75 (III)	P ₁	P ₂
IL -1 β (пг/мл)	27,8 $\pm$ 2,6	201,4 $\pm$ 4,03	282,3 $\pm$ 7,5	<0,001	<0,001
IL - 4 (пг/мл)	4,6 $\pm$ 0,6	19,5 $\pm$ 0,75	26,7 $\pm$ 0,62	<0,001	<0,01
IL - 6 (пг/мл)	18,7 $\pm$ 2,1	41,5 $\pm$ 0,57	64,3 $\pm$ 0,39	<0,001	<0,01
IL – 8 (пг/мл)	19,2 $\pm$ 2,4	34,1 $\pm$ 2,2	102,5 $\pm$ 6,3	<0,001	<0,001
TNF α (пг/мл)	28,4 $\pm$ 1,5	66,1 $\pm$ 1,27	97,1 $\pm$ 1,98	<0,001	<0,001

Изоҳ: P – беморларнинг I ва II гуруҳлари кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги; P₁ - беморларнинг II ва III гуруҳлари кўрсаткичлари ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги.

Яллиғланишга қарши ёрқин хусусиятли цитокинлардан яна бири IL-8 ҳисобланади. Унинг роли биринчи навбатда аллергия реакциянинг кечки фазасини тартибга солишдан иборат. АР ва БА билан оғриган беморлардаги IL–8 миқдорини таҳлил қилишда кўрсаткич қиёслов гуруҳига нисбатан АР ҚБ ва БО мавжудлигида 142,5 $\pm$ 2,3нг/мл гача, 1,5 марта ортди, бу 92,14 $\pm$ 2,2нг/мл ни (p<0,01) ташкил этди. Текширилган гуруҳларда IL–8 цитокиннинг қонуниятли ортиши кузатилади, лекин у АР ва БАда кўпроқ намоён бўлган ва меъёрдан 5,3 марта ортиқ.

Маълумки, TNF α плюрипотент цитокин ҳисобланади, асосан моноцитлар ва макрофаглар томонидан ишлаб чиқарилади ва энг муҳим вазифаларни бажаради. Яллиғланиш бошланган даврда у эндотелийни фаоллаштиради, эндотелиал ҳужайралардаги адгезия молекулалари экспрессиясини оширади, лейкоцитларнинг эндотелийга адгезиясига кўмаклашади, лейкоцитларни фаоллаштиради (гранулоцитлар, моноцитлар, лимфоцитлар), бошқа, TNF α билан синергид таъсирга эга бўлган яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқаришни индукциялайди. Тадқиқотларимизда TNF α нинг даражаси АР ва БА билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан 3,4 марта ортиқ бўлди (p<0,001). АР ҚБ ва БО қиёслов гуруҳи беморларида – 66,1 $\pm$ 1,27нг/мл ни ташкил этди

($p < 0,001$), бу эса яллиғланиш жараёнини қўллаб-қувватлашда иштирок этувчи макрофагларнинг юқори фаоллигини акс эттиради.

Ушбу бобда келтирилган тадқиқотлар натижаларини умумлаштирган ҳолда хулоса қилиш мумкинки, ретроспектив таҳлил асосида бронхиал астма билан оғриган болаларда аллергия ринитнинг учраш частотаси 9,9% ҳолларда аниқланди, болалардаги бронхиал астма ва аллергия ринитнинг уйғунлашган шакллари ривожланишининг прогностик хавф омиллари бўлиб қуйидагилар ҳисобланади: перинатал омиллар $OR=3,0-4,3$; ота-оналарнинг аллергия касалликлари бўйича ирсий оғирлашув $OR=3,1-5,8$; оғирлашган преморбид фон $OR=3,3-6,7$; ҳамроҳ ва бошдан ўтказилган касалликлар $OR=3,1-5,6$, (RR , $OR > 1$; $p < 0,001$). Бронхиал астма билан оғриган болалардаги аллергия ринитнинг уйғунлашган шаклларида $CD3+$, $CD4+$, $CD8+$ - лимфоцитлар ва ФАНнинг камайиши; IgA , IgM , IgG ларнинг ортиши билан ифодаланадиган ахборот-ташхисий маркерлар, IgE нинг юқори кўрсаткичлари (5,6 марта ва ундан ортиқ), касаллик шаклланишининг қўшимча прогностик мезони бўлиб ҳисобланувчи про- ва яллиғланишга қарши цитокинларни ($IL-1\beta$, $IL-4$, $IL-8$) ишлаб чиқаришнинг кучайиши аниқланди.

IV БОБ. АЛЛЕРГИК РИНИТ ВА БРОНХИАЛ АСТМА БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДАГИ IL-4, TLR6, TNF- α ГЕНЛАРНИНГ ПОЛИМОРФ ВАРИАНТЛАРИ АССОЦИАЦИЯСИНИНГ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ

Маълумки, бронхиал астма каби сурункали касалликларнинг юзага келиши учун ирсий ва муҳит омилларининг уйғунликдаги таъсири керак бўлади. Шу билан бир вақтда генетик предикторларнинг болалардаги бронхитнинг рекуррент кечишига таъсири ҳам истисно этилмайди. Яллиғланиш жараёни генлари-модификаторларининг ҳам сурункали аллергия яллиғланишнинг кечиши, ҳам қуйи нафас йўллариининг кайталанувчи зарарланишига таъсирини аниқлаш учун биз қуйидаги тадқиқотни ўтказдик.

Иш давомида мутация ўзгарувчанлик текширилган гуруҳлардаги болалардаги касалликларнинг фенотипик аломатлари билан ассоциацияда таҳлил этилди.

Биз томондан бронхиал астма билан оғриган болалар қонидаги IL-4 (C-590T), TLR6 (C745T), TNF α (-308G/A) генлар полиморфизмининг ташхисий аҳамияти эҳтимолий ирсий омиллар сифатида баҳоланди. Адабиётлар шарҳидаги маълумотларга кўра бронхлар обструкцияси, гиперреактивлик, атопия ёки БАнинг генетик предикторлари тўлалигича ўрганилмаган. Болалардаги турли бронх обструкцияси касалликларида C-590T IL-4 ген полиморфизмининг тадқиқ этилиши катта қизиқиш уйғотади, чунончи ушбу полиморфизмнинг бронхиал астманинг кечишига таъсири исботланган. Бу шу билан боғлиқки, ушбу полиморфизм В-хужайралари томонидан Е-иммуноглобулиннинг ишлаб чиқарилишини тартибга солади ва ундан ташқари 2 турдаги Т-лимфоцитлар-хелперларни дифференциаллашга ҳам таъсир қилади.

Генетик тадқиқотлар давомида АР ва БА билан оғриган 45 нафар бемор ва АР ҚБ ва БО билан оғриган 45 нафар бемор тадқиқотга киритилди.

Назорат гуруҳи сифатида ўхшаш ёшдаги 40 нафар амалий соғлом болалар танлаб олинди.

4.1. АР ва БА билан оғриган беморларда С-590Т IL-4 ген полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш частотаси

Генотиплар частотасининг кузатилаётган тақсимланиши Харди–Вайнберг тенгламаси бўйича назарий кутилаётган тақсимланишдан фарқ қилмади. Генотипларнинг бу каби тақсимланиши тадқиқ этилаётган гуруҳларда ҳам кузатилган эди (4.1.1-жадвал). Чунончи, ҳам АР ва БА билан оғриган, ҳам АР ҚБ ва БО билан оғриган болаларда С/С ва С/Т генотипларининг Т/Т дан устунлиги кузатилди.

4.1.1-жадвал

С-590Т IL-4 ген полиморфизми аллеллари ва генотипларининг текширилаётган болалар гуруҳларидаги тақсимланиш частотаси

Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг тақсимланиш частотаси					
	С, %		Т, %		С/С, %		С/Т, %		Т/Т, %	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Назорат гуруҳи, (n=40)	73	91,3	7	8,7	34	85,0	5	12,5	1	2,5
АР ҚБ ва БО (n= 45)	77	85,5	13	14,4	35	77,8	7	15,5	3	6,7
АР ва БА (n=45)	61	67,7	29	32,2	21	46,7	19	42,2	5	11,1

Аллелларнинг С-590Т IL-4 геннинг полиморфизми бўйича тақсимланишини таҳлил қилишда шартли равишда соғлом болалар ўртасида С-аллел, шунингдек у билан ассоциациялашган генотиплар, чунончи С/С ва С/Т генотипларининг (мос равишда 85,0% и 12,5%) устунлиги кузатилди. С/Т гетерозиготали генотип шунингдек АР ва БА билан оғриган беморларда кўпроқ кузатилди (назоратдаги 12,5% га қарши 42,2%). АР ва БА билан оғриган беморлардаги 590Т IL-4 ген локуси Т/Т мутация гомозиготали

генотип ташувчиларининг таҳлили қиёслов гуруҳига нисбатан ишонарли ортишини кўрсатдики (6,7% га қарши 11,1%; $P<0,01$), бу мазкур кўрсаткичдан 1,7 марта ортиқдир.

4.1.2-жадвалга мувофиқ, асосан назорат ва асосий гуруҳда аниқланган номақбул С-аллелнинг частотаси бир-биридан статистик аҳамиятли фарк қилмайди: $\chi^2=5,754$; $p=0,017$; $OR=2,98$; 95%CI 1,19-7,49). Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, АР ва БА билан оғриган болалардаги С-590Т IL-4 ген полиморфизмининг С/Т генотипнинг АР ҚБ ва БО билан оғриган болаларга нисбатан ишонарли устунлиги аниқланган (мос равишда 42,2% АР ҚБ ва БОли гуруҳдаги 15,5% га нисбатан; $\chi^2 = 1,31$; $p=0,4$; $OR=2,0$; 95% CI 0,62-6,45). Статистик таҳлил натижаларига кўра, Т/Т генотипининг болалардаги АР ва БАнинг ривожланиши билан ассоциацияси исботланган ($\chi^2 = 2,39$; $p=0,56$; $OR=4,87$; 95% CI 0,54-43,64).

4.1.2-жадвал

С-590Т IL-4 гени полиморф локуси аллеллари ва генотипларининг частотасининг текширилаётган болалар гуруҳлари ўртасидаги фарқлари

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони		Статистик фарқ
	АР ва БА	Назорат	
С аллели	61	73	$\chi^2=5,754$; $p=0,017$; $OR=2,98$; 95%CI 1,19-7,49
Т аллели	29	7	
С/С генотипи	21	34	$\chi^2=3,826$; $p=0,051$; $OR=0,353$; 95%CI 0,12-1,03
С/Т генотипи	19	5	$\chi^2=1,37$; $p=0,4$; $OR=2,0$; 95%CI 0,62-6,45
Т/Т генотипи	5	1	$\chi^2=2,39$; $p=0,56$; $OR=4,87$; 95%CI 0,54-43,64

Эҳтимолки, текширилаётган болалар гуруҳи сонини кенгайтиришда фарқлар статистик аҳамиятлиликка етишади ва мазкур генотип БА билан

оғриган болалардаги АР ривожланиши хавфининг ирсий омили бўлиб ҳисобланади (4.1.3-жадвал). Биз томондан генотипларнинг кутилаётган ва кузатилаётган частоталари ўртасидаги статистик фарқлар Харди – Вайнберг (ХВМ) мувозанати ва С-590Т IL-4 геннинг полиморф локуси бўйича таҳлил этилди (4.1.4-жадвал). С-590Т IL-4 геннинг полиморфизми кузатув гуруҳларидаги болаларда ҳар турли эҳтимолий генотипларнинг мавжудлиги билан характерланди. Бунда генотипларнинг фактик олинган маълумотлари ҳар иккала гуруҳда уларни тақсимлашнинг кутилаётган частоталари билан мос келади.

4.1.3-жадвал.

С-590Т IL-4 гени полиморф локуси аллеллари ва генотипларининг частотасининг текширилаётган болалар гуруҳлари ўртасида фарқлари

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони		Статистик фарқ
	АР ва БА	АР ҚБ ва БО	
С аллели	61	77	$\chi^2=1,82$; $p=0,18$; $OR=1,7$; 95%CI 0,78-3,65
Т аллели	29	13	
С/С генотиби	21	35	$\chi^2=1,38$; $p=0,24$; $OR=0,29$; 95%CI 0,22-1,46
С/Т генотиби	19	7	$\chi^2=0,65$; $p=0,42$; $OR=1,55$; 95%CI 0,5-4,52
Т/Т генотиби	5	3	$\chi^2=0,55$; $p=0,46$; $OR=1,75$; 95%CI 0,39-7,81

Бироқ, аллергик касалликлар билан оғриган болаларда С/Т гетерозиготаларининг учраш частотаси назорат гуруҳи билан қиёслаганда бирмунча юқори бўлди. Беморлар ўртасида эса С-аллелнинг учраш частотаси Т-аллелникига нисбатан юқорироқ бўлди.

Шундай қилиб, биз ўтказган тадқиқот болалардаги бронхиал астманинг юзага келиш хавфи ва асосий фенотипик аломатларининг ривожланишида

цитокин гени (IL-4 - C-590T) полиморф маркерининг аҳамиятини аниқлашга имкон берди.

4.1.4-жадвал

С-590Т IL-4 гени полиморфизми аллеллари ва генотиплари частотасининг тақсимланиши

Аллеллар	Аллеллар частотаси				
С	0,77				
Т	0,23				
Генотиплар	Генотиплар частотаси		χ^2	р	D
	кузатилаётган (Ho)	кутилаётган (He)			
С /С	0,67	0,61	0,78	0,38	0,098
С / Т	0,22	0,34	3,57	0,06	-0,35
Т/ Т	0,11	0,05	2,45	0,12	1,2
Жами	1	1	6,8	-	1
Қиёслов					
Аллеллар	Аллеллар частотаси				
С	0,86				
Т	0,14				
Генотиплар	Генотиплар частотаси		χ^2	р	D
	кузатилаётган (Ho)	кутилаётган (He)			
С /С	0,78	0,74	0,44	0,51	0,05
С / Т	0,15	0,26	3,71	0,05	-0,42
Т/ Т	0,07	0,02	2,91	0,09	2,5
Жами	1	1,02	7,06	-	0,02

4.1.5-жадвал

Текширилаётган гуруҳлардаги болаларда С-590Т IL-4 геннинг полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш частотаси

№	Гуруҳлар	Генотипларнинг тақсимланиш частотаси					
		С/С, %		С/Т, %		Т/Т, %	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	БАнинг енгил кечиши (n = 22)	12	54,5	1	4,5	0	0
2	БАнинг ўртача оғир кечиши (n = 15)	9	60,0	12	80,0	0	0

3	БАнинг оғир кечиши (n = 8)	0	0	6	75,0	5	62,5
---	----------------------------	---	---	---	------	---	------

БА енгил кечган беморлардаги C-590T IL-4 геннинг полиморфизмини баҳолашда (4.1.5-жадвал) C/C генотиби кўрсаткичларининг 54,5% га ортиши кузатилади.

Шунингдек, БА енгил (54,5%) ва (60,0%) ўртача оғир кечган болалар-да номақбул C/T гетерозиготали генотип частотасининг ортиши аниқланди, шу билан бир пайтда эса БАнинг оғир кечишида ушбу генотип мавжуд бўлмади. Текширилган болаларда T/T генотиби БАнинг енгил ва ўртача оғир кечишида мавжуд бўлмади, оғир кечишида эса 62,5% гача ошган бўлди.

Текширилаётган болалар гуруҳларида C-590T IL-4 ген полиморфизми аллеллари ва T/T генотипларининг тақсимланиш частотаси оғир БАнинг номақбул хавф омили ҳисобланадики, бу БА оғир кечиши ривожланишининг олдини олиш учун ушбу генотипни ўз вақтида аниқлашни тақозо этади.

4.2. C745T TLR6 гени полиморфизми аллеллари ва генотипларининг АР ва БА билан оғриган беморларда тақсимланиш частотаси

Бронхиал астмада туғма иммунитет рецепторларини (TLR) ўрганиш истиқболли ҳисобланади, ушбу рецепторлар ўз ҳаракатини иммун жавобнинг дастлабки босқичларида амалга оширади ва кўпинча микробли ва номикроб аллергенларга бўлган иммун реакцияларнинг интенсивлигини белгилайди. Шу нарса аниқланганки, TLR нафас йўлларидаги аллергенларни таниб олишда иштирок этади, Th1, Th2, Th17 адаптив иммун жавобнинг фаоллиги ва қутблашишини тартибга солади, БАнинг ривожланишида муҳим патогенетик роль ўйнайди (4.2.1-жадвал). Жадвалдан кўриниб турганидек, ҳар иккала гуруҳда аллеллар ва генотиплар учрашининг турли частоталари аниқланди. АР ва БА билан оғриган асосий гуруҳда номақбул C-аллелнинг учраш частотаси 63,3%, назорат гуруҳида эса 76,7% ни ташкил этди. C/T гетерозиготали генотипининг учраш частотаси 33,3%, қиёслов гуруҳида эса

20,0% ни ташкил этди. Шуни қайд этиш муҳимки, С/С гомозиготали генотипининг ташувчилари бўлган болаларнинг қон зардобиди, тадқиқ этилаётган полиморфизм бўйича гетерозиготалиларга нисбатан анчайин кўпдир.

4.2.1-жадвал

С745Т TLR6 гени полиморфизми аллеллари ва генотипларининг текширилаётган гуруҳлардаги болаларда тақсимланиш частотаси

№	Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг тақсимланиш частотаси					
		С, %		Т, %		С/С, %		С/Т, %		Т/Т, %	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1.	Назорат гуруҳи (n=40)	76	95,0	4	5,0	36	90,0	4	10,0	-	-
2.	АР ҚБ ва БО(n= 45)	69	76,7	21	23,3	30	66,6	9	20,0	6	15,0
3.	БА ва АР (n=45)	57	63,3	33	36,7	21	46,6	15	33,3	9	20,0

Шундай қилиб, С745Т TLR6 генининг С/С гетерозиготали генотипи БА билан оғриган болаларда томирлар эндотелийси ўсиши омилини янада кўпроқ ишлаб чиқариш билан, бинобарин нафақат бронхиал девор шишининг ривожланиши, бронхиал обструкцияни ахборотлаштириш, балки тўқималарнинг қайтадан моделлашувига ҳам кўмаклашувчи неоангиогенез фаоллашувининг юқори хавфи билан ҳам боғлиқ деб тахмин қилиш мумкин. 4.2.1-жадвалдан кўриниб турганидек, назорат гуруҳидаги болаларда С745Т TLR6 гени полиморфизми С-аллелларининг учраши устун келмоқда, у 95,0% болаларда учради, Т-аллеллари билан қиёслаганда – 5,0% (4.2.1-жадвал). АР ва БА билан оғриган болаларда Т-аллелларининг назорат гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан 4,9 марта устунлиги кузатилади ($P < 0,001$). Назорат гуруҳида, 90,0% ҳолларда С745Т TLR6 гени полиморфизми С/С

генотиби кузатилади, гетерозиготали С/Т 10% ҳолларда учради. Болаларда АР ва БАнинг ривожланишида, С/С гомозиготали вариант учрашининг пасайганлиги фонида С745Т TLR6 гени полиморфизми гетерозиготали генотипларининг устунлиги аниқланди. Шунингдек, қайд этиш лозимки, С745Т TLR6 гени полиморфизмининг Т/Т мутация гомозиготали генотиби фақатгина бемор болаларда учрайди, амалий соғлом болаларда эса мазкур генотип мавжуд эмас.

С745Т TLR6 гени полиморфизмининг Т/Т мутация гомозиготали тури АР ва БА ривожланишининг пасайган хавфи билан ассоциациялашган (4.2.2-жадвал).

С/С генотипининг болалардаги АР ва БА билан ассоциацияси исботланган ($\chi^2=15,71$; $p<0,001$, $OR=0,13$; 95%CI 0,04-0,38). Мазкур полиморфизм БА ривожланишига мойилланувчи ҳисобланади. TLR6 745Т полиморф маркерини ташиб юришни БА ривожланишининг ирсий хавф омили деб тахмин қилиш мумкин, шу билан бир пайтда эса 745С минорли аллел бўйича гомозиготали генотипнинг мавжудлиги БА ривожланишининг хавфини камайтиради ва ҳимоя хусусиятларига эгадир.

4.2.2-жадвал

С745Т TLR6 гени полиморф локуси аллеллари ва генотипларининг текши-рилаётган болалар гуруҳлари ўртасида тақсимланиш частотасидаги фарқлар

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони		Статистик фарқ
	АР ва БА	Назорат	
С аллели	57	74	$\chi^2 = 20,38$; $p<0,001$, $OR=7,14$; 95%CI 2,8-18,21
Т аллели	33	6	
С/С генотиби	21	35	$\chi^2 = 15,71$; $p<0,001$, $OR=0,13$; 95%CI 0,04-0,38
С/Т генотиби	15	4	$\chi^2 = 6,64$; $p=0,01$; $OR=4,5$; 95%CI 1,35-15,01
Т/Т генотиби	9	1	$\chi^2 = 6,25$; $p=0,01$; $OR=9,7$; 95%CI 1,17-80,83

Биз томондан генотипларнинг кутилаётган ва кузатилаётган частоталари ўртасидаги статистик фарқлар Харди – Вайнберг (ХВМ) мувозанати ва С745Т TLR6 генининг полиморф локуси бўйича таҳлил этилди (4.2.3-жадвал). С745Т TLR6 генининг полиморфизми кузатув гуруҳларидаги болаларда ҳар турли эҳтимолий генотипларнинг мавжудлиги билан характерланди. Бунда генотипларнинг фактик олинган маълумотлари ҳар иккала гуруҳда уларни тақсимлашнинг кутилаётган частоталари билан мос келади, яъни генотипик частоталарнинг тақсимланиши ХВМдан четга чиқмайди ($\chi^2 < 3,8$; $p > 0,05$).

4.2.3-жадвал

С745Т TLR6 гени полиморф локуси аллеллари ва генотипларининг текширилаётган болалар кичик гуруҳлари ўртасида тақсимланиш частотасидаги фарқлар

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони		Статистик фарқ
	АР ва БА	АР ҚБ ва БО	
С аллели	57	69	$\chi^2 = 3,8$; $p = 0,05$; $OR = 1,9$; 95%CI 0,99-3,64
Т аллели	33	21	
С/С генотипи	21	30	$\chi^2 = 3,66$; $p = 0,05$; $OR = 0,44$; 95%CI 0,19-1,03
С/Т генотипи	15	9	$\chi^2 = 2,05$; $p = 0,15$; $OR = 2,0$; 95%CI 0,77-5,21
Т/Т генотипи	9	6	$\chi^2 = 0,72$; $p = 0,4$; $OR = 1,62$; 95%CI 0,53-5,02

Асосий гуруҳда С/С гетерозиготали генотипи ҳиссасининг ортиш ва Т/Т генотипининг камайиш тенденцияси кузатилди $\chi^2 = 2,05$; $p = 0,15$; $OR = 2,0$; 95%CI 0,77-5,21 ва С/Т генотипи $\chi^2 = 2,05$; $p = 0,15$; $OR = 2,0$; 95%CI 0,77-5,21. Тадқиқотларда, иккита кузатув гуруҳини қиёслашда С745Т TLR6 аллел гени полиморф локуси генотиплари частоталарини тақсимлашда сезиларли фарқлар кўрсатилган ($\chi^2 = 3,8$; $p = 0,05$). Мазкур генотипга эга бўлган болаларда БА ривожланишининг нисбий хавфи (OR) қуйидагиларни ташкил этади: $OR = 1,9$; 95%CI 0,99-3,64. БА ривожланиши хавфининг сезиларли

камаишига олиб келувчи генетик профил бўлиб қуйидагилар ҳисобланади: ҳар иккала текширилувчи бўйича гетерозигота – мазкур генотипга эга бўлган болаларда БА ривожланишининг нисбий хавфи (OR) қуйидагиларни ташкил этади: $\chi^2=0,72$; $p=0,4$; $OR=1,62$; 95% CI 0,53-5,02.

Шундай қилиб, TLR6 генининг 745 позициясида функционал аҳамиятга эга бўлган полиморфизми аниқланди, ушбу полиморфизм болаларда БАнинг шаклланиши ва ривожланишига таъсир кўрсатади. Шунингдек у синтезланаётган TLR6 даражасининг ортишига ҳам кўмаклашадики, бу ушбу интерлейкин синтези даражасининг детерминатсияланганлигидан далолат беради.

4.2.4-жадвал

C745T TLR6 гени полиморфизми аллеллари ва генотиплари частотасининг асосий гуруҳда тақсимланиши

Асосий					
Аллеллар	Аллеллар частотаси				
С	0,63				
Т	0,37				
Генотиплар	Генотиплар частотаси		χ^2	р	D
	кузатилаётган (Ho)	кутилаётган (He)			
С/С	0,47	0,41	0,32	0,57	0,15
С/Т	0,33	0,47	4,08	0,04	-0,29
Т/Т	0,2	0,14	1,28	0,26	0,43
Жами	1	1,0	5,68	-	1
Қиёслов					
Аллеллар	Аллеллар частотаси				
С	0,77				
Т	0,23				
Генотиплар	Генотиплар частотаси		χ^2	р	D
	кузатилаётган (He)	кутилаётган (He)			
С /С	0,67	0,59	0,37	0,24	0,14
С / Т	0,2	0,35	5,64	0,02	-0,43
Т/ Т	0,13	0,05	3,91	0,05	1,6
Жами	1	0,99	9,92	-	0,01

4.3. G308A TNF- α гени полиморфизми аллеллари ва генотипларининг AP ва БА билан оғриган беморларда тақсимланиш частотаси

Биз томондан G308A TNF- α гени полиморфизми аллеллари ва генотипларининг кузатув гуруҳларида учраш частотаси ва тузилмаси таҳлил қилинди (4.3.1-жадвал). Адабиётлардаги маълумотларга мувофиқ ўсма некрози омили «яллиғланиш занжирида» марказий ўрин эгаллайди ва яллиғланишнинг ривожланиши ва яллиғланиш жараёнининг сурункалашувида энг муҳим роль ўйнайди. Биз ўтказган тадқиқотда бемор болаларда AP ва БА билан ассоциациялашган TNFA (-308) A/A генотиби частотасининг ортиши аниқланди (4.3.1-жадвал). Жадвалдан кўриниб турибдики, назорат гуруҳидаги болаларда 308G/A TNF α гени полиморфизми G-аллелининг учраши устун келмоқда у 95,0%, A-аллели эса 5,0% болаларда учради.

4.3.1-жадвал

**308G/A TNF- α гени полиморфизми аллеллари ва генотипларининг
текширилаётган болалар гуруҳларида тақсимланиш частотаси**

№	Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг тақсимланиш частотаси					
		G, %		A, %		G/G, %		G/A, %		A/A, %	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Назорат гуруҳи (n=40)	76	95,0	4	5,0	36	90,0	4	10,0	-	-
2.	AP ҚБ ва БО(n= 45)	79	87,7	11	12,2	36	80,0	7	15,5	2	4,4
3.	AP ва БА (n=45)	56	62,2	34	37,7	19	42,2	18	40,0	8	17,8

AP ва БА билан оғриган болаларда A-аллелларнинг назорат гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан 6,2 баравар ($P<0,01$) устун келиши, қиёслов гуруҳига нисбатан эса 2,2 марта ортгани кузатилади. Назорат гуруҳида 90,0% ҳолларда 308G/A TNF- α гени полиморфизмининг G/G генотиби кузатилади, гетерозиготали G/A 10,0% ҳолатда учради. Болалардаги AP ва БАнинг

ривожланишида G/G гомозиготали варианты учрашининг пасайиши фонида 308G/A TNF- α гени полиморфизми гетерозиготали генотипларининг устун келиши аниқланди. 308G/A TNF- α гени локуси полиморфизмини ўрганишда AP ва БА билан оғриган болаларни тадқиқ этиш натижалари G/G генотиби учрашининг частотаси 19 (42,2%) қиёслов гуруҳидаги G/G генотипига нисбатан ишонарли тарзда 1,9 марта пастлигини кўрсатди 36 (80,0%).

AP ва БА билан оғриган болалардаги 308G/A TNF- α гени локусининг A/A мутация гомозиготали генотиби ташувчиларининг таҳлили AP ҚБ ва БО билан қиёслаганда ишонарли тарзда ортишини кўрсатдики, бу мазкур кўрсаткичдан 1,8 марта ошиб кетади. Бунда AP ва БА билан оғриган болалардаги G/A гетерозиготали генотипининг учраш частотаси AP ҚБ ва БО билан оғриган болалардагига нисбатан ишонарли тарзда юқори бўлди (15,5% га қарши 40,0% $P < 0,001$), назорат гуруҳига нисбатан (10,0% га қарши 40,0% $P < 0,001$).

Шунингдек, қайд этиш лозимки, 308G/A TNF- α гени полиморфизмининг A/A мутация гомозиготали генотиби фақатгина бемор болаларда учрайди, амалий соғлом болаларда эса мазкур генотип мавжуд эмас (4.3.2- ва 4.3.3-жадваллар). 308G/A TNF- α гени полиморфизмининг G/G гомозиготали тури AP ва БА ривожланишининг юқори хавфи билан ассоциациялашган ($\chi^2 = 16,51$; $p < 0,001$, OR=0,12; 95%CI 0,03-0,35). A/A генотипининг болалардаги БАнинг ривожланиши билан ассоциацияси исботланган ($\chi^2 = 3,857$, $p = 0,039$, $df = 1$, OR=4,011 (ДИ 1,425 – 6,598)).

Шундай қилиб, мазкур полиморфизм БАнинг ривожланишига мойил бўлувчи ҳисобланади.

AP ва БА ривожланишининг А-мажор аллеллари бўлган болалардаги нисбий хавфи 18,89 ни (95%CI 2,86-25,78) ташкил этади. Шундай бўлса ҳам G/A гетерозиготали генотипининг частотаси бўйича ($\chi^2 = 9,93$; $p = 0,02$; OR=6,0; 95%CI 1,82-19,78) статистик фарққа бўлган тенденция кузатилади, ушбу тенденция назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан AP ва БА билан оғриган

болалар гуруҳида БАнинг оғир кечиши ривожланишининг хавфини 2 баравар ортиб кетишига олиб келади.

4.3.2-жадвал

308G/A TNF- α гени полиморф локуси аллеллари ва генотипларининг текширилаётган болалар гуруҳларида тақсимланиш частотасидаги фарқлар

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони		Статистик фарқ
	АР ва БА	Назорат	
G- аллели	56	76	$\chi^2 = 18,89$; $p < 0,001$, OR=8,58; 95%CI 2,86-25,78
A-аллели	34	4	
G/G генотипи	19	36	$\chi^2 = 16,51$; $p < 0,001$, OR=0,12; 95%CI 0,03-0,35
G /A генотипи	18	4	$\chi^2 = 9,93$; $p = 0,02$; OR=6,0; 95 %CI 1,82-19,78
A/A генотипи	8	0	0

4.3.3-жадвал

308G/A TNF- α гени полиморф локуси аллеллари ва генотипларининг текширилаётган болалар кичик гуруҳларида тақсимланиш частотасидаги фарқлар

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони		Статистик фарқ
	АР ва БА	АР ҚБ ва БО	
G- аллели	56	77	$\chi^2 = 7,1$; $p = 0,008$; OR=5,18 95%CI 2,38-11,26
A-аллели	34	13	
G/G генотипи	19	36	$\chi^2 = 9,5$; $p = 0,003$; OR=0,12; 95%CI 0,03-0,35
G /A генотипи	18	5	$\chi^2 = 9,87$; $p = 0,02$; OR=5,33; 95%CI 1,77-16,1
A/A генотипи	8	4	$\chi^2 = 0,12$; $p = 0,73$; OR=1,28; 95%CI 0,32-5,12

Эҳтимолки, текширилаётган болалар гуруҳи сонини кенгайтиришда фарқлар статистик аҳамиятлиликка етишади ва мазкур генотип БАнинг оғир кечиши ривожланишининг ирсий омили бўлиб ҳисобланади.

4.3.4-жадвал.

308G/A TNF α гени полиморфизми аллеллари ва генотиплари частоталарининг тақсимланиши

Аллеллар	Аллеллар частотаси				
G	0,63				
A	0,31				
Генотиплар	Генотиплар частотаси		χ^2	p	D
	кузатилаётган (Ho)	кутилаётган (He)			
G/G	0,49	0,48	0,02	0,88	0,02
G/A	0,4	0,29	2,68	0,1	0,38
A/A	0,11	0,04	3,53	0,06	1,75
Жами	1	0,81	6,23	-	0,23
Қиёслов					
Аллеллар	Аллеллар частотаси				
G	0,86				
A	0,14				
Генотиплар	Генотиплар частотаси		χ^2	p	D
	кузатилаётган (Ho)	кузатилаётган (He)			
G/G	0,8	0,74	1,02	0,31	0,08
G/A	0,11	0,26	7,46	0,007	-0,58
A/A	0,09	0,02	4,71	0,03	3,5
Всего	1	1,02	13,19	-	-0,02

Биз томондан TNF- α G308A гени полиморфизми генотипларининг кутилаётган ва кузатилаётган частоталари ўртасидаги статистик фарқлар Харди – Вайнберг (ХВМ) мувозанати бўйича таҳлил этилди (4.3.4-жадвал). Шундай қилиб, TNF α 308A полиморф маркерини ташиш АР ва БА ривожланишининг ирсий хавф омили ҳисобланади, шу билан бир вақтда эса 308G- минорли аллел бўйича гомозиготали генотипнинг мавжудлиги БА ривожланиши хавфини камайтиради ва ҳимояловчи хусусиятларга эгадир деб тахмин қилиш мумкин. Ўтказилган таҳлил ўрганилган генлар полиморф маркерларининг АР ва БАнинг патогенезидаги аҳамиятини тасдиқлайди, бунинг устига полиморфизмнинг мавжудлиги касаллик ривожланишида ҳимоявий аҳамиятга эга бўлиши мумкин. Гетерозиготали ва гомозиготали

кам учрайдиган аллеллар генли қуршовга боғлиқ равишда касаллик ривожланиши хавфини ошириши ёки камайтириши мумкин.

Аллергик ринит ва бронхиал астма билан оғриган беморлардаги ўрганилган полиморф локусларнинг генлараро таъсирлашувларининг характери ва кучи касалликнинг ремиссияли ёки ремиссиясиз кечишга мойиллигида фарқларга эгадир.

4.3.6-жадвал

C745T TLR6 гени полиморфизми аллеллари ва генотипларининг текширилаётган болалар гуруҳларида тақсимланиш частотаси

№	Гуруҳлар	Генотипларнинг тақсимланиш частотаси					
		C/C, %		C/T, %		T/T, %	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	БАнинг енгил кечиши (n = 22)	18	81,8	4	18,2	0	0
2	БАнинг ўртача оғир кечиши (n = 15)	3	20,0	7	46,6	5	33,3
3	БАнинг оғир кечиши (n = 8)	0	0	4	50,0	4	50,0

Бронхиал астма енгил кечган болалардаги C745T TLR6 гени полиморф маркерларини ўрганишда C/C генотипи кўпроқ учради – 81,8%; шу билан бир вақтда эса ўртача оғир кечишда C/T генотипи 46,6% ҳолларда учради; БАнинг оғир кечишида T/T генотипи 50,0% ҳолларда аниқланди (4.3.6-жадвал).

4.3.7-жадвал

308G/A TNFα гени полиморфизми аллеллари ва генотипларининг текширилаётган болалар гуруҳларида тақсимланиш частотаси

№	Гуруҳлар	Генотипларнинг тақсимланиш частотаси					
		G/G, %		G/A, %		A/A, %	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	БАнинг енгил кечиши (n = 22)	14	63,6	5	22,7	0	0
2	БАнинг ўртача оғир кечиши (n = 15)	4	26,7	10	66,7	4	26,7
3	БАнинг оғир кечиши (n = 8)	1	12,5	3	37,5	4	50,0

Шундай қилиб, TLR6 745C генининг полиморф маркерини ташиш АР ва бронхиал астма ривожланишининг ирсий хавф омили ҳисобланади деб тахмин қилиш мумкин. TLR6 745C гени полиморф маркерининг ассоциацияси фақатгина бронхиал астма учун тасдиқланган. БА енгил кечган беморларда G-308A TNF- α гени полиморфизмини баҳолашда (4.3.7-жадвал) G/G генотип кўрсаткичларининг ортиши кузатилади – 77,3%; БАнинг ўртача оғир кечишида – 66,7%; шу билан бир вақтда эса А/А генотиби БАнинг оғир кечишида 50,0% ҳолларда учрайди.

Маълумки, 308G/A TNF α гени муайян аллелларининг уйғунлиги TNF α ишлаб чиқарилишининг ортишига олиб келади ва БАнинг хавф омили ҳисобланади.

4.3.8-жадвал

АР ва БА билан оғриган болаларда генлар комбинатсиясининг частотаси, (%)

Комбинатсиялар	Уйғунликлар	АР ва БА					
		БАнинг енгил кечиши (n = 22)		БАнинг ўртача оғир кечиши БА (n = 15)		БАнинг ўртача оғир кечиши (n = 8)	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
C-590T IL-4 гени C745T TLR6 гени 308G/A TNF α гени	T/T – T/T – A/A	0	0	2	13,3	3	37,5
	C/T – C/T - G/A	1	4,5	4	26,7	1	12,5
C745T TLR6 /гени 308G/A TNF α гени	T/T – A/A	0	0	5	33,3	2	25,0
	C/T - G/A	4	18,2	2	13,3	0	0
C-590T IL-4 /гени 308G/A TNF α гени	T/T – A/A	0	0	1	6,7	2	25,0
	C/T - G/A	1	4,5	1	6,7	0	0

Тадқиқотнинг кейинги босқичида генларнинг ўзаро таъсири таҳлил қилинди, унинг ёрдамида энг аҳамиятли генотиплар аниқланди (4.3.8-жадвал). Биз болаларни енгил, ўртача оғир ва оғир БАли беморлар

гуруҳларига тақсимладик: енгил – GINАнинг биринчи ва иккинчи поғонаси, ўртача оғир – учинчи даража; оғир – тўртинчи ва бешинчи поғоналар. БАнинг енгил кечиши 22 нафар (48,9%); ўртача оғир кечиши 15 нафар (33,3%) ва оғир кечиши – 8 нафар (17,8%) болаларда кузатилди ва генлар комбинатсиясининг частотаси аниқланди.

Генотипларнинг энг аҳамиятли уйғунлашуви, аллергия касалликлар ривожланишининг ортган ва камайган хавфларини аниқлаш учун биз ҳар бир моделдаги ўзаро таъсирлашувчи генларнинг учраш частоталарининг жуфтликдаги қиёсловини ўтказдик.

Генларнинг кўрсатилган полиморф вариантларининг таҳлили ўрганилаётган генлар ўртасида боғлиқлик мавжудлигини аниқлашга имкон берди, маълум бўлдики, энг ёрқин синергизм С-590Т IL-4 гени, С745Т TLR6 гени ва 308G/A TNFα генининг 3-жуфтликларида қайд этилган ва юқори кўрсаткич Т/Т – Т/Т – А/А жуфтликда АР ва БА оғир кечган 50,0% болаларда аниқланди.

С745Т TLR6 гени ва 308G/A TNFα генининг 2-жуфтликдаги уйғунлигида АР ва БА ўртача оғир кечган болаларда С/Т - G/A нинг юқори кўрсаткичи аниқланди ва 46,6% ни ташкил этди. Шу сабабли болада полиморфизмлар мазкур уйғунликларининг мавжудлиги касаллик ривожланиши хавфини оширади.

Ушбу тадқиқот давомида С-590Т IL-4 гени полиморфизмининг Т-аллели шунингдек, болалардаги БА ва АР уйғунлиги ривожланишининг хавфи билан ҳам ассоциацияланганлиги аниқланди ($p=0,17$) (4.3.9- ва 4.3.10-жадваллар). Бунда унинг беморлар гуруҳида учраш частотаси назорат гуруҳидагига нисбатан 1,22 марта кўпдир. Генотипларни кўриб чиқишда бир вақтнинг ўзида бронхиал астма ва АРдан азият чекувчи беморлар ўртасида С/С ва Т/Т-генотипларининг ташувчилари устунлик қилиши аниқланди, шу билан бир пайтда эса назорат гуруҳида мазкур полиморфизмнинг гетерозиготали вариантлари кўпроқ учрайди.

Шуни қайд этиш муҳимки, айнан Т/Т-генотипининг ташувчиларида БА ва АРнинг уйғунликда ривожланиш хавфи 2,39 барабар ортган (95 %CI – 0,54-43,64, $p < 0,05$).

4.3.9-жадвал

Бронхиал астма ва АР уйғунлашган болалардаги генлар полиморф вариантлари генотиплари ва аллелларининг частоталари

Генотип/ аллель	Назорат гурухи	АР ва БА	χ^2	P	OR	
	n = 40	n = 45			Қиймат	95%CI
C-590T IL-4 гени						
Т-аллели	7	20	5,754	0,017	2,98	1,19-7,49
С-аллели	73	70				
С/С генотиби	34	30	3,826	0,051	0,353	0,12-1,03
С/Т генотиби	5	10	1,37	0,4	2,0	0,62-6,45
Т/Т генотиби	1	5	2,39	0,56	4,87	0,54-43,6
PXB (χ^2)	2,1	6,8				
C745T TLR6 гени						
Т-аллели	6	33	20,38	<0,001	7,14	2,8-18,21
С-аллели	74	57				
С/С генотиби	35	21	15,71	<0,001	0,13	0,04-0,38
С/Т генотиби	4	15	6,64	0,01	4,5	1,35-15,0
Т/Т генотиби	1	9	6,25	0,01	9,7	1,17-80,8
PXB (χ^2)	14,52	5,68				
308G/A TNF α гени						
А-аллели	4	28	18,89	<0,001	8,58	2,86-25,7
Г-аллели	76	62				
Г/С генотиби	36	22	16,51	<0,001	0,12	0,03-0,35
С/А генотиби	4	18	9,93	0,02	6,0	1,82-19,7
А/А генотиби	0	5	0	0	0	0
PXB (χ^2)	0	6,23				

Ўтказилган тадқиқотлар давомида C745T TLR6 генининг ўрганилаётган полиморфизми аллеллари ва генотипларининг учраш частотаси бўйича ишонарли тарздаги аҳамиятли фарқлар аниқланди.

Генотипларни кўриб чиқишда БА ва АР билан оғриган беморлар орасида Т/Т-генотипининг ташувчилари устунлик қилишади, шу билан бир пайтда эса назорат гуруҳида мазкур полиморфизмнинг гетерозиготали вариантлари кўпроқ учрайди. Айнан С/Т генотипининг ташувчиларида БА ва

АРнинг уйғунликда ривожланиш хавфи ортган (95%CI–0,04-0,38, $p < 0,001$). 308G/A TNF α гени полиморф варианты генотиплари ва аллелларининг учраш частотаси бўйича ишонарли тарздаги аҳамиятли фарқлар ва G-аллелининг ортиши аниқланди, мазкур протеазанинг ($\chi^2 = 15,71$; $p = 0,001$; OR = 0,13; 95%CI–2,86-25,8, ($p < 0,001$) ва G/C генотипининг максимал концентратсияси кузатилди ($p < 0,001$).

4.3.10-жадвал

АР ва БА ҳамда АР, РБ ва БО уйғунлашган болалардаги генлар полиморф вариантлари генотиплари ва аллелларининг частоталари

Генотип/ аллель	АР ва БА	АР ҚБ ва БО	χ^2	P	OR	
	n = 45	n = 45			Қиймат	95 % CI
C-590T IL-4 гени						
Т-аллели	20	13	1,82	0,18	1,7	0,78-3,65
С-аллели	70	77				
С/С генотипи	30	35	1,38	0,24	0,29	0,22-1,46
С/Т генотипи	10	7	0,65	0,42	1,55	0,5-4,52
Т/Т генотипи	5	3	0,55	0,46	1,75	0,39-7,81
PXB (χ^2)	6,8	7,06				
C745T TLR6 гени						
Т-аллели	33	21	3,8	0,05	1,9	0,99-3,64
С-аллели	57	69				
С/С генотипи	21	30	3,66	0,05	0,44	0,19-1,03
С/Т генотипи	15	9	2,05	0,15	2,0	0,77-5,21
Т/Т генотипи	9	6	0,72	0,4	1,62	0,53-5,02
PXB (χ^2)	5,68	9,92				
308G/A TNF α гени						
А-аллели	28	13	7,1	0,008	5,18	2,38-11,26
Г-аллели	62	77				
Г/С генотипи	22	36	9,5	0,003	0,12	0,03-0,35
С/А генотипи	18	5	9,87	0,02	5,33	1,77-16,1
А/А генотипи	5	4	0,12	0,73	1,28	0,32-5,12
PXB (χ^2)	6,23	13,19				

Индивидуал иммуногенетик хусусиятларни баҳолашда ва прогнозлаш учун генетик маркерларни кидиришда профилактика ва терапияни шахсийлаштиришда алоҳида полиморф вариантларнинг цитокинлар тармоғидаги бир нечта генлардаги ташувчанлигини таҳлил қилиш етарли

эмас, уланган ирсият, ўзаро таъсир, рецепторлар билан ўзаро таъсир ва цитокинли мақомга меъёрда ва патология ривожланишида таъсир этувчи бошқа омилларни ҳам ҳисобга олмоқ лозим бўлади.

4.4. АР ва БА билан оғриган беморларда генлар полиморфизмининг ТНФ кўрсаткичлари ва иммунологик параметрлари билан корреляциясини ўрганиш

АР ва БА билан оғриган болалардаги ТНФ кўрсаткичлари ўртасидаги, С-590Т IL-4 генининг генотипига боғлиқ равишдаги корреляция характери алоҳида қизиқиш уйғотади. Бу борада қуйидаги маълумотлар олинди (4.4.1-жадвал). Жадвалдан кўриниб турибдики, АР ва БА билан оғриган болаларда С-590Т IL-4 гени ва ТНФнинг кўрсаткичлари ўртасида яқин корреляция мавжуд.

4.4.1-жадвал

АР ва БА билан оғриган болалардаги ТНФнинг кўрсаткичлари ўртасидаги корреляция, С-590Т IL-4 генининг генотипига боғлиқ равишда

Иммунитет кўрсаткичлари	Генотип			P	P ₁	P ₂
	C/C (n=30)	C/T (n=10)	T/T (n=5)			
ЎФХХ	0,51	0,07	0,77	<0,001	>0,05	<0,001
ТНЧХ1	0,29	-0,09	0,55	>0,05	>0,05	<0,001
ТНЧХ1/ЎХХ (Тиффно индекси)	0,14	0,25	0,08	>0,05	>0,05	>0,05
ХСТ 25	0,25	0,045	0,34	>0,05	>0,05	<0,05
ХСТ 50	0,83	-0,37	0,06	<0,001	<0,05	>0,05
ХСТ 75	0,51	0,07	0,76	<0,001	>0,05	<0,001

Изох: P – C/C генотипи даражаси ва спирометрик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончлилиги; P₁ – C/T генотипи даражаси ва спирометрик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончлилиги; P₂ – C/T генотипи даражаси ва спирометрик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончлилиги.

Хусусан, ЎФХХнинг миқдори ва С/С генотиби ўртасида ишонарли ижобий корреляция mavжуд ($r=+0,51$, $P<0,001$), ХСТ 75 С/С ($r=+0,51$, $P<0,001$).

Бу шуни англатадики, С-590Т IL-4 генининг ташувчиси бўлган болаларда БАнинг енгил даражаси кузатилади, С/С генотиби mavжуд болаларда эса мўътадил БО оғир даражага ўтиши мумкин. ЎФХХ кўрсаткичлари ва Т/Т генотипининг сезиларли ишонарли корреляцияси кузатилади ($r=+0,77$, $P<0,001$), ТНЧХ1 ($r=+0,55$, $P<0,001$), ХСТ 75 Т/Т ($r=+0,76$, $P<0,001$). Бинобарин, ТНЧХ1 кўрсаткичлари қанчалик паст бўлса, бронхиал обструкциянинг (БО) оғирлиги шунча юқори бўлади ва ТНЧХ1 киймати ортганда оғирлик даражаси камаяди.

Шундай қилиб, биз генетик предикторлар ва болалардаги БА оғирлиги ўртасидаги юқори корреляцияни аниқладик ($r=0,7$).

ТНФ кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцияни АР ва БА билан оғриган болалардаги С745Т TLR6 генининг генотипига боғлиқ равишда ўрганишда қуйидаги маълумотлар олинди (4.4.2-жадвал).

4.4.2-жадвал

ФВД кўрсаткичлари ўртасидаги корреляция, АР ва БА билан оғриган болалардаги С745Т TLR6 генининг генотипига боғлиқ равишда

Иммунитет кўрсаткичлари	Генотип			P	P ₁	P ₂
	С/С (n=21)	С/Т (n=15)	Т/Т (n=9)			
ЎФХХ	-0,45	-0,33	0,41	<0,01	<0,05	<0,01
ТНЧХ1	0,05	0,24	0,37	>0,05	>0,05	<0,05
ТНЧХ1/ЎФХХ (Тиффно индекси)	-0,3	0,03	0,34	<0,05	>0,05	<0,05
ХСТ 25	0,46	0,63	0,28	<0,01	<0,001	>0,05
ХСТ 50	0,15	-0,24	0,41	>0,05	>0,05	<0,01
ХСТ 75	-0,45	-0,33	0,4	<0,01	<0,05	<0,01

Изох: P – С/С генотиби даражаси ва спирометрик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги; P₁ – С/Т генотиби даражаси ва спирометрик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги; P₂ – Т/Т генотиби даражаси ва спирометрик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги.

АР ва БА билан оғриган болалардаги C745T TLR6 генини тадқиқ этиш натижаларига кўра яқин корреляция аниқланди, ҲСТ 25 миқдори ва С/Т генотиби ўртасида ишонарли ижобий корреляция мавжуд ($r=+0,63$, $P<0,001$). ЎФХХ кўрсаткичлари ҳамда С/С ва Т/Т генотиплари, ($r=-0,45$, $P<0,01$ ва $r=+0,41$, $P<0,01$), ТНЧХ1 ва Т/Т генотиби ($r=+0,37$, $P<0,05$), ҲСТ 25 ва С/С генотиби ($r=0,46$, $P<0,01$), ҲСТ 50 ва Т/Т генотиби ($r=+0,41$, $P<0,01$), ҲСТ 75 ва С/С, С/Т, Т/Т генотиплари ($r=-0,45$, $P<0,01$, $r=-0,33$, $P<0,05$, $r=0,4$, $P<0,01$) ўртасида сезиларли ижобий ва тескари ишонарли корреляция кузатилади. Ушбу факт мазкур геннинг бемор бола ҳолатининг биологик маркери сифатидаги юқори сезувчанлигининг тасдиғи ҳисобланади.

АР ва БА билан оғриган болаларда шунингдек ТНФ даражалари ўртасида, 308G/A TNF- α гени генотиби, ҲСТ 25 ва G/G генотипига боғлиқ равишда ишончли ижобий корреляция аниқланди ($r=+0,65$, $P<0,001$), (4.4.3-жадвал). ТНЧХ1 кўрсаткичлари ва A/A генотиби ($r=+0,59$, $P<0,01$), ҲСТ 25 ва G/A генотиби ($r=+0,65$, $P<0,001$), ҲСТ 50 ва G/G генотиби ($r=-0,46$, $P<0,001$), ҲСТ 75 ва G/A генотиби ўртасида ($r=+0,31$, $P<0,05$) сезиларли ва ишонарли корреляция кузатилади.

4.4.3-жадвал

ТНФ кўрсаткичлари ўртасидаги корреляция, АР ва БА билан оғриган болалардаги 308G/A TNF α генининг генотипига боғлиқ равишда

Иммунитет кўрсаткичлари	Генотип			P	P ₁	P ₂
	G/G (n=22)	G/A (n=18)	A/A (n=5)			
ЎФХХ	-0,11	-0,2	0,14	>0,05	>0,05	>0,05
ТНЧХ1	0,21	-0,15	0,59	>0,05	>0,05	<0,01
ТНЧХ1/ЎФХХ (Тиффно индекси)	0,32	-0,007	0,3	<0,05	>0,05	<0,05
ҲСТ 25	0,65	0,09	0,17	<0,001	>0,05	>0,05
ҲСТ 50	-0,46	-0,09	0,2	<0,001	>0,05	>0,05
ҲСТ 75	-0,11	0,31	0,14	>0,05	<0,05	>0,05

Изох: P – С/С генотиби даражаси ва спирометрик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги; P₁ – С/Т генотиби даражаси ва спирометрик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги; P₂ – С/Т генотиби даражаси ва спирометрик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги.

АР ва БА билан оғриган болаларга хос бўлган специфик ўзгаришларни аниқлаш мақсадида улардаги генлар полиморфизмининг таҳлили ўтказилди. АР ва БА билан оғриган болалардаги C-590T IL-4 гени полиморфизмининг миқдори ҳақидаги маълумотлар 4.4.4-жадвалда баён қилинган. Жадвалдан кўриниб турибдики, АР ва БА билан оғриган болалардаги иммунокомпетентли хужайралар кўрсаткичлари ўртасида яқин корреляция аниқланган. Хусусан, CD3⁺ ва C/C ($r=+0,71$, $P<0,001$), CD3⁺ ва C/T ($r=+0,62$, $P<0,01$), IgG ва C/T ($r=+0,67$, $P<0,001$), IgA ва C/T ($r=+0,52$, $P<0,001$), TNF α ва C/C ($r=+0,51$, $P<0,001$), IL-6 ва C/C ($r=+0,61$, $P<0,001$) ўртасида ишонарли ижобий корреляция мавжуд. CD4⁺ ва T/T ($r=-0,86$, $P<0,001$), CD16⁺ ва C/C ($r=-0,41$, $P<0,05$), CD20⁺ ва C/C ($r=-0,41$, $P<0,05$), IgM ва C/C ($r=-0,54$, $P<0,001$), IgM ва T/T ($r=-0,74$, $P<0,001$) кўрсаткичлари ўртасида сезиларли, ишонарли, тескари корреляционная кузатилади.

4.4.4-жадвал.

АР ва БА билан оғриган болалардаги иммунитет кўрсаткичлари ўртасидаги корреляция, C-590T IL-4 генининг генотипига боғлиқ равишда

Иммунитет кўрсаткичлари	Генотип			P	P ₁	P ₂
	C/C (n=30) r	C/T (n=10) r	T/T (n=5) r			
CD3 ⁺ -лимф., %	0,71	0,62	0,31	<0,001	<0,001	<0,05
CD4 ⁺ -лимф., %	-0,30	0,13	-0,86	<0,05	>0,05	<0,001
CD8 ⁺ -лимф., %	0,18	0,19	-0,43	>0,05	>0,05	<0,01
CD16 ⁺ -лимф., %	-0,41	0,22	-0,012	<0,05	>0,05	>0,05
ФАН, %	0,17	-0,29	0,03	>0,05	>0,05	>0,05
CD20 ⁺ -лимф., %	-0,41	0,21	-0,01	<0,05	>0,05	>0,05
IgG, мг/ %	-0,18	0,67	0,06	>0,05	<0,001	>0,05
IgA, мг/ %	0,04	0,52	0,23	<0,05	<0,001	>0,05
IgM, мг/ %	-0,54	0,05	-0,74	<0,001	>0,05	<0,001
IgE, МЕ/мл	0,21	0,3	0,81	>0,05	>0,05	<0,001
TNF α (пг/мл)	0,51	-0,26	0,37	<0,001	>0,05	>0,05
IL -1 β (пг/мл)	-0,41	0,22	-0,01	<0,01	>0,05	>0,05
IL - 4 (пг/мл)	-0,45	0,17	0,4	<0,01	>0,05	<0,05
IL - 6 (пг/мл)	0,61	-0,33	0,2	<0,001	<0,05	>0,05

IL – 8 (пг/мл)	-0,55	0,22	-0,29	<0,001	>0,05	>0,05
----------------	-------	------	-------	--------	-------	-------

Изох: P – C/C генотиби даражаси ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги; P₁ – C/T генотиби даражаси ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги; P₂ – C/T генотиби даражаси ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги.

Шундай қилиб, AP ва БА билан оғриган болалардаги C-590T IL-4 генининг юқорида баён этилган полиморфизмининг тадқиқоти натижаларига кўра C/C ва T/T генотипларининг дисбаланси аниқланди: бу эса айрим иммунологик параметрлар билан юқори даражали ўзаро боғлиқликдан далолат беради.

C745T TLR6 гени полиморфизми тадқиқотининг натижалари (4.4.5-жадвал) CD3⁺ ва C/C (r=+0,51, P<0,001), CD3⁺ ва C/T (r=+0,44, P<0,01), IgE ва C/C (r=+0,47, P<0,01), IgE ва T/T (r=+0,57, P<0,001), IL-6 ва C/T (r=+0,64, P<0,001) микдорлари ўртасидаги ижобий корреляцияни аниқлади.

4.4.5-жадвал.

AP ва БА билан оғриган болалардаги иммунитет кўрсаткичлари ўртасидаги корреляция, C745T TLR6 генининг генотипига боғлиқ равишда

Иммунитет кўрсаткичлари	Генотип			P	P ₁	P ₂
	C/C (n=21) r	C/T (n=15) r	T/T (n=9) r			
CD3 ⁺ -лимф., %	0,51	0,44	0,2	<0,001	<0,01	>0,05
CD4 ⁺ -лимф., %	-0,14	-0,4	-0,62	>0,05	<0,01	<0,001
CD8 ⁺ -лимф., %	0,22	-0,29	-0,47	>0,05	>0,05	<0,01
CD16 ⁺ -лимф., %	-0,13	0,29	-0,03	>0,05	>0,05	>0,05
ФАН, %	-0,13	0,15	-0,17	>0,05	>0,05	>0,05
CD20 ⁺ -лимф., %	0,16	0,3	-0,03	>0,05	<0,05	>0,05
IgG, мг/ %	0,1	0,35	0,3	>0,05	<0,05	>0,05
IgA, мг/ %	-0,1	0,02	0,12	>0,05	>0,05	>0,05
IgM, мг/ %	-0,47	-0,33	-0,24	<0,01	<0,05	>0,05
IgE, МЕ/мл	0,47	0,25	0,57	<0,01	>0,05	<0,001
TNFα (пг/мл)	-0,31	0,21	0,02	<0,05	>0,05	>0,05
ИЛ-1β (пг/мл)	0,16	0,29	-0,03	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ - 4 (пг/мл)	0,06	-0,26	0,25	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ- 6 (пг/мл)	0,33	0,64	0,04	<0,05	<0,001	>0,05
ИЛ – 8 (пг/мл)	-0,68	-0,55	-0,02	<0,001	<0,001	>0,05

Изох: P – C/C генотиби даражаси ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги; P₁ – C/T генотиби даражаси ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги; P₂ – C/T генотиби даражаси ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги.

CD4⁺ ва C/C (r=-0,4, P<0,01), CD4⁺ ва C/T (r=-0,62, P<0,001), CD8⁺ ва T/T (r=-0,47, P<0,01), IgM ва C/C (r=-0,47, P<0,01), TNFα ва C/C (r=-0,31, P<0,05), ИЛ-8 ва C/C (r=-0,68, P<0,001) кўрсаткичлари ўртасида тескари корреляция кузатилади.

АР ва БА билан оғриган беморлар гуруҳида иммунитет кўрсаткичлари ўртасидаги 308G/A TNFα генининг IgA, M, G, E, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, TNFα, IFN-γ генотипларига боғлиқ равишдаги корреляциянинг таҳлили юқори даражадаги ижобий ва салбий корреляция мавжудлигини кўрсатди, айниқса АР ва БА билан оғриган беморлар гуруҳида (4.4.6-жадвал).

4.4.6-жадвал

АР ва БА билан оғриган болалардаги иммунитет кўрсаткичлари ўртасидаги корреляция, 308G/A TNFα генининг генотипига боғлиқ равишда

Иммунитет кўрсаткичлари	Генотип			P	P ₁	P ₂
	G/G (n=22)	G/A (n=18)	A/A (n=5)			
CD3 ⁺ -лимф., %	0,59	0,18	-0,003	<0,001	>0,05	>0,05
CD4 ⁺ -лимф., %	0,1	-0,24	-0,32	>0,05	>0,05	<0,05
CD8 ⁺ -лимф., %	-0,17	-0,2	0,03	>0,05	>0,05	>0,05
CD16 ⁺ -лимф., %	-0,16	-0,1	0,16	>0,05	>0,05	>0,05
ФАН, %	0,3	-0,74	-0,6	<0,05	<0,001	<0,001
CD20 ⁺ -лимф., %	-0,16	-0,09	0,16	>0,05	>0,05	>0,05
IgG, мг/ %	0,12	0,76	0,32	>0,05	<0,001	<0,05
IgA, мг/ %	0,52	-0,39	-0,12	<0,05	<0,05	>0,05
IgM, мг/ %	-0,09	-0,5	-0,7	>0,05	<0,001	<0,001
IgE, МЕ/мл	0,14	0,28	0,65	>0,05	>0,05	<0,001
TNFα (пг/мл)	0,014	-0,56	-0,5	>0,05	<0,001	<0,001
ИЛ-1β (пг/мл)	-0,16	-0,1	0,16	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ - 4 (пг/мл)	-0,2	0,38	0,8	>0,05	<0,05	<0,001
ИЛ- 6 (пг/мл)	0,14	-0,27	-0,47	>0,05	<0,001	<0,05
ИЛ – 8 (пг/мл)	0,13	-0,26	0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Изох: P – C/C генотиби даражаси ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги; P₁ – C/T генотиби даражаси ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги; P₂ – C/T генотиби даражаси ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляциянинг ишончилиги.

Ўтказилган корреляцион таҳлил БА ва АРнинг оғир даражаси билан оғриган болалар қонидаги IgE миқдори ва TNF α генининг А/А генотиби ўртасида ($r=+0,65$), IgG миқдори ва G/A генотиби ($r=+0,76$) ўртасида юқори даражали салбий корреляция мавжудлигини кўрсатди, шунингдек, ушбу гуруҳда IL-4 нинг қондаги миқдори ва А/А генотиби ўртасида юқори ижобий корреляция ва IgM, TNF α ва G/A генотиби ($r= -0,5$; $r= -0,56$) ўртасида ўртача салбий корреляция мавжудлиги кузатилди.

АР ва БА билан оғриган болаларда IL-6 ва А/А генотипининг ўртача салбий корреляцияси қайд этилди ($r=-0,47$). Болалардаги БА ривожланишини белгиловчи патогенетик омиллар қаторида А/А, G/A генотиплари миқдори ва қон зардобиди IL-4 ва IgE яллиғланишга қарши цитокинлар ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжуд, бу эса АР ва БА билан оғриган болаларда БА шаклланишининг хусусиятларини аниқлаш ва келгусидаги асосланган коррекция учун 308G/A TNF α генлари генотипини ўрганишнинг мақсадга мувофиқлигини яна бир қарра таъкидлайди.

Шундай қилиб, АР ва БА билан оғриган болалардаги 308G/A TNF α гени генотипларига боғлиқ равишдаги иммунитет кўрсаткичлари ўртасидаги таҳлил шуни кўрсатдики, бу ҳолат БА юзага келишининг хавф омили ҳисобланади, у яллиғланишга қарши ва аллергияга қарши фаолликка эга, IgE ва IL-4 синтезини камайтиради. Ген ва TNF α параметрлари; Тиффно индекси ва ХСТ 50 ўртасидаги салбий корреляцияни ҳисобга олган ҳолда геннинг нафас йўллариининг қайта моделланишига таъсири ҳақида хулоса қилиш мумкин.

Биобарин, ҳар учала полиморфизм мазкур патологиянинг уйғунлашган вариантынинг ривожланишида аҳамиятли роль ўйнайди деб тахмин қилиш мумкин. Мазкур мутацияларни идентификatsиялаш болалардаги алергик касалликларнинг келгусидаги кечишини прогнозлашга имкон беради деб тахмин қилиш мумкин.

Шундай қилиб, генларнинг турли комбинatsияларини таҳлил этиш натижасида бир қатор бошқа омиллар фонида ушбу генларнинг номақбул генотипик вариантлари бир-бири (ҳамда ташқи муҳит омиллари билан) билан ўзаро таъсирлашиб бола организмига онтогенезнинг дастлабки босқичида салбий таъсир қилади ва аҳамиятли омилга айланади.

Юқоридагилар асосида патогенезнинг мураккаблиги, патологик жараёнларнинг оқимийлиги, генлар полиморфизмининг аҳамияти, шунингдек иммун зарарланишнинг чуқурлиги касалликнинг кечишини ташхислаш прогнозлашга бўлган ёндошувларни мақбуллаштиришга имон беради.

4.5. Аллергик ринит билан оғриган беморлардаги БА оғир кечиши ривожланишининг хавфни прогнозлашнинг математик модели

БА билан оғриган болаларни текшириш натижаларининг таҳлили бизга касалликнинг янада оғирроқ кечишига мойил қилувчи аҳамиятли омилларни аниқлаш, турли параметрлар комбинatsияси асосида БА ва АРнинг оғир ва назорат қилиб бўлмайдиган кечишини, ҳамда ушбу патологиялар уйғунлигида оғир ва назорат қилиб бўлмайдиган кечишини прогнозлаш дастурини ишлаб чиқишга имкон берди. Клиник-лаборатор, иммун-генетик ва функционал параметрларнинг статистик таҳлили ўтказилди, бу таҳлил болаларда БАнинг янада оғир кечиши ривожланишининг эҳтимолини оширувчи бир қатор омилларни аниқлашга имкон берди.

Мазкур таҳлилга ёш, касалликнинг давомийлиги, нафас олиш етишмовчилигининг даражаси, IgE, TNF α , IL-4, IL-6, C745T TLR6, 308G/A TNF α генлари полиморфизмининг даражаси каби параметрлар киритилди. Текширилган беморлар ўртасидаги таҳлилга ўтишдан олдин биз уларни касаллик кечишининг оғирлигига боғлиқ равишда икки гуруҳга бўлдик. Биринчи гуруҳга касалликнинг оғир ва ўртача оғир кечишига эга (23 нафар, 51,1%), иккинчи гуруҳга эса БАнинг енгил аломатлари бўлган беморлар (22 нафар, 48,9%) киритилди. Ўтказилган таҳлил БАнинг янада

оғирроқ кечиш хавфи ва яхлит клиник-функционал кўрсаткичлар комплекси ўртасида чизиксиз (эгри) боғлиқлик мавжудлигини аниқлади (4.5.1-жадвал).

Ушбу математик моделнинг регрессион статистика ва дисперсион таҳлил натижалари 4.5.2-жадвалда келтирилган. Математик моделни тузишда C-590T (IL-4), C745T (TLR6), 308G/A (TNF α) генлари полиморфизмининг учрашига алоҳида эътибор берилди. Генетик таҳлилнинг натижалари қуйидагича градацияланди: беморда C/C ёки G/G меъёрининг учрашида беморга ноль балл қўйилди, C/T ёки G/Aнинг гетерозиготали вариантыда бемор 1 балл олди, T/T ёки A/Aнинг мутацияси учраганда эса беморга 2 балл қўйилди.

Шунингдек биз 1 секунддаги тезлашган нафас чиқариш ҳажмига (ТНЧХ1) ҳам эътибор бердик. Агар беморда ТНЧХ1 кўрсаткичлари 85-100% (меъёр) чегарасида бўлса у ноль балл олди, 70-85% чегарасида бўлса –1 балл, 60-69% чегарасида бўлса – 2 балл, 50-59% чегарасида бўлса – 3 балл, 35-49% чегарасида бўлса – 4 балл ва 35% дан кам бўлса 5 балл олди.

4.5.1-жадвал.

Аниқланган хавф омилларининг БА оғир кечишининг ривожланиши эҳтимолига таъсир кучининг кўрсаткичлари

Хавф омили	Моделдаги коэффициент қиймати	t- статисти ка	P	Қуйи CI (95,0%)	Юқори CI (95,0%)
Доимий (ВО)	8,0				
Ёш (В)	0,0002567	0,025078	0,980	-0,02051	0,021024
C-590T (IL-4) гени полиморфизми	0,1252414	1,01243	0,318	-0,37612	0,12564
C745T (TLR6) гени полиморфизми	0,3256892	2,50616	0,017	0,062127	0,589251
308G/A (TNF- α) гени полиморфизми	0,548165	1,988339	0,054	-0,00709	0,716727
ТНЧХ1	0,0492492	0,70598	0,485	-0,09223	0,190729
Касаллик давомийлиги	0,0489066	0,776478	0,443	-0,17665	0,078833
Нафас етишмовчи- лиги даражаси	0,2918853	2,0893	0,044	-0,57522	-0,00855
IgE даражаси	0,4389266	4,259273	0,001	0,229927	0,647926

IgE нинг миқдори математик моделни тузишда яна бир муҳим мезон бўлди. 100 мкл% гача меъёр ҳисобланади, шу сабабли бунинг учун ноль балл тайинланди, миқдори 100 дан 200 мкл% гача – 1 балл, 200 мкл% кўпроқ бўлганда 2 балл қўйилди. Клиник мақсадда қўллаш учун дискриминант функцияли математик модель танлаб олинди, бу касалликни прогноزلаш аниқлигининг энг катта кўрсаткичларини намоён қилди.

4.5.2-жадвал.

БАнинг оғир кечиши ривожланишини прогноزلаш математик моделининг регрессион статистикаси ва дисперсион таҳлили

Регрессион статистика	
Кўп сонли R	0,958205544
R-квадрат	0,918157865
Меъёрлаштирилган R-квадрат	0,874466339
Стандарт хато	0,228665762
Дисперсион таҳлил	
Df	8,0
SS	21,11763089
MS	2,63970386
F	50,4839
F нинг аҳамияти	5,87398E-17

Математик модель қуйидаги кўринишга эга:

$$Z = df + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_0;$$

Бу ерда Z – БАнинг оғир кечиши ривожланиши эҳтимолининг кўрсаткичи, бу кўрсаткич прогностик омиллар суммасининг БАнинг оғир кечиши ривожланишига таъсирининг даражасини белгилайди;

df – доимий (BO);

$b_{1...m}$ – регрессия тенгламаларининг вазн коэффицентлари;

$x_{1...m}$ – БАнинг оғир кечишига таъсир этувчи омиллар.

Коэффициентлар формулага тақсимлангандан сўнг математик модель қуйидаги кўринишга эга бўлди:

$$z = 8,0 + 0,000257 * B - 0,12524 * \Gamma_1 + 0,32568 * \Gamma_2 + 0,35481 * \Gamma_3 + 0,04925 * OFB + 0,048907 * D_3 + 0,29188 * DN + 0,43893 * IGE$$

бу ерда B – беморнинг ёши, 5 дан 18 гача;

Г1 – C-590T IL-4 генининг полиморфизми (C/C - 0 балл, C/T - 1 балл, T/T – 2 балл); Г2 – C745T TLR6 генининг полиморфизми (C/C - 0 балл, C/T – 1 балл, T/T – 2 балл); Г3 – 308G/A TNF α генининг полиморфизми (G/G - 0 балл, G/A - 1 балл, A/A - 2 балл); ТНЧХ – 1 секунддаги тезлашган нафас чиқариш ҳажми (85-100% - 0 балл, 70-85% - 1 балл, 60-69% - 2 балл, 50-59% - 3 балл, 35-49% - 4 балл, 35% дан кам – 5 балл);

КД - касалликнинг 1 йилдан 6 йилгача давом этиши; НЕ – нафас етишмовчилиги даражаси, 1 дан 3 гача;

JgE - E иммуноглобулини даражаси (100 гача – 0 балл, 100–200 – 1 балл, 200 дан ортиқ – 2 балл).

Умумий танловга математик моделнинг сезгирлиги – 57,8% ва спецификлиги – 91,6% қилиб мўлжалланди. Тўғри таснифланган қийматларнинг умумий фоизи 80,4% ни ташкил этди. Мос равишда маълумотларни математик формулага киритгандан сўнг Z қийматлари қуйидагича вариацияланди:

1–2,5 балл - БА оғир кечишининг кам хавфи;

2,5–5,0 балл – БА оғир кечиши ривожланишининг мўътадил хавфи;

>5,0 балл – БА оғир кечишининг юқори хавфи.

Ушбу математик модел ёрдамида болалардаги БАнинг кечиши оғирлигини етарлича тез прогноз қилиш мумкин. Компьютер дастурига айлантирилган ушбу модел бир неча секунд давомида Z нинг қийматларини ҳисоблаб чиқиши ва боладаги касалликнинг оғир кечиши эҳтимоли ҳақидаги хулосани бериши мумкин (4.4.1-расм).

	A	B	C	D	E	F
1	Математическая модель прогнозирования тяжести течения БА у детей					
2	Внесите данные в желтую область	Данные	Коэффициент	8		
3	Возраст (5-18 лет)	5	0.000256794	0.001283972		
4	Ген C-590T гена IL-4 (C/C - 0 б, C/T - 1 б, T/T - 2 б)	1	0.125241497	0.125241497		
5	Ген C745T гена TLR6 (C/C - 0 б, C/T - 1 б, T/T - 2 б)	0	0.325689261	0		
6	Ген 308G/A гена TNFα (G/G - 0 б, G/A - 1 б, A/A - 2 б)	0	0.354816501	0		
7	ОФВ1 (70-85% - 1б, 60-69% - 2б, 50-59% - 3б, 35-49% - 4б, менее 35% - 5б)	1	0.049249214	0.049249214		
8	Длительность заболевания (1-6 лет)	2	0.048906644	0.097813287		
9	Степень дыхательной недостаточности (1-3)	1	0.291885309	0.291885309		
10	Уровень иммуноглобулина E (до 100 - 0 б, 100-200 - 1 б, более 200 - 2 б)	1	0.438926613	0.438926613		
11						
12				8.56547328	5247.322784	
13						
14				Результат	5.247322784	
15	Интерпретация результатов	1-2,5 низкий риск тяжелого течения БА				
16		2,5 - 5,0 средний риск развития тяжелого течения БА				
17		>5,0 - высокий риск тяжелого течения БА				
18						
19						

4.5.1-Расм. Болаларда бронхиал астма билан бирга кечувчи алергик ринитни ривожланишини прогноз қилиш учун математик модел

Олинган маълумотлар АР ва БА билан оғриган болаларни эҳтимолий нохуш ривожланиш билан юритиш режасини қайтадан ўйлаб кўришга асос беради. Ушбу математик модел асосида биз АР ва БА билан оғриган болаларни юритиш схемасини ишлаб чикдик. АР ва БА билан оғриган болаларни клиник-генетик ташхислашнинг таклиф қилинган схемаси АР ва БА ва ушбу касалликлар оқибати ривожланишининг юқори хавфи бўлган гуруҳга кирувчи болаларни шахсийлаштирилган юритиш схемасини ишлаб чиқишда қўлланилади.



**4.5.2-расм. Бронхиал астмали, ринит билан оғриган беморларни юритиш
схемаси.**

Ўтказилган тадқиқотларга яқун ясар эканмиз, бронхиал астма билан оғриган болалардаги аллергия ринитнинг молекуляр-генетик маркерлар билан уйғунлигида, қуйидагилар касалликнинг ривожланиш хавфини оширувчи омиллар ҳисобланади: C-590T IL-4 гени полиморфизми C/C генотипларининг ишонарли тарздаги устунлиги ($\chi^2=3,826$; $p<0,051$, OR=0,353; 95% CI 0,12-1,03); C745T TLR6 гени полиморфизми C/C генотипларининг ишонарли тарздаги устунлиги ($\chi^2=15,71$; $p<0,001$, OR=0,13; 95%CI 0,04-0,38), 308G/A TNF α гени полиморфизми G/C генотипларининг ишонарли тарздаги устунлигидир ($\chi^2=16,51$; $p<0,001$, OR=0,12; 95%CI 0,03-0,35). Ушбу омиллар улардан касалликнинг қўшимча таъхисий мезони сифатида фойдаланишга имкон беради. Ишлаб чиқилган ва тавсия қилинган, бронхиал астма билан оғриган болалардаги аллергия ринитнинг ривожланиш хавфини прогнозлашнинг математик модели ва бронхиал астма билан оғриган аллергия ринитли болаларни клиник-иммунологик ва генетик тадқиқ этишнинг натижалари асосида беморларни касалликнинг оғирлик

даражасига боғлиқ равишда юритиш схемаси касалликнинг дастлабки босқичларида асосланган коррекцияни олиб боришга имкон беради.

ХОТИМА

Бронхиал астма болалар пульмонологиясида энг долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Сўнгги ўн йилликларда ушбу патология билан оғриган беморлар сонининг қарийб 2 баравар ортиши кузатилмоқда [57]. Реабилитация чора-тадбирларини муваффақиятли амалга ошириш кўп ҳолларда бронх-ўпка тизимидаги яллиғланиш жараёни юзага келишининг патогенетик хусусиятлари ва персистирловчи кечишини ойдинлаштиришга боғлиқдирки, ушбу тадбирларнинг муайян жиҳатлари ҳозирги вақтга қадар илмий изланишлар доирасидан четда қолмоқда. Бронхиал астманинг дунёнинг турли мамлакатларида тарқалганлиги 1 дан 18 % гача тебранади. Дунёда 300 млнга яқин БА билан оғриган беморлар яшайди [151]. Педиатрия амалиётидаги ҳал бўлиши энг қийин ва баҳсли муаммолардан бири бронхиал астмани (БА) бронхиал обструкциянинг (БО) биринчи эпизодлари бўйича ташхислаш ҳисобланади [56]. Ушбу далиллар БАни барвақт ташхислаш, бронхларнинг сурункали аллергияк яллиғланишининг ривожланишига кўмаклашувчи предиктор комплексини аниқлаш усуллари ишлаб чиқишга, ҳамда ушбу патологиянинг болаларда ривожланишини прогнозлашга йўналтирилган тадқиқотларни ўтказишнинг долзарблигини тасдиқлайди. Мавжуд адабиётларда биз клиник-биокимёвий, функционал ўзгаришлар, ҳамда иммунологик мақом ва генетик тадқиқотларни баҳолашни комплексли ўрганишга бағишланган ишларни топа олмадик. Болалардаги АР ва БАни профилактика қилиш ва даволашнинг патогенетик асосланган услубиятлари мавжуд эмас, бу эса ушбу тадқиқотларни ўтказишнинг долзарблигини тақозо этади. Касаллик кечишининг ривожланувчи характери, жиддий асоратлар касаллик патогенезини келгусида ўрганиш ва уни профилактика қилиш ва даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш муаммосини кўяди.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, биз ўз олдимизга мақсад қўйдик: бронхиал астма билан оғриган болалардаги аллергияк ринитнинг шаклланиш омилларини комплексли баҳолаш ва унинг оқибатининг прогностик мезонларини олиб бориш.

Илмий тадқиқот вазифаларига қуйидагилар кирди: болаларда аллергия ринитнинг бронхиал астма билан уйғунлигида учраш частотаси ва ривожланишининг хавф омилларини ўрганиш, бронхиал астма ва аллергия ринит билан оғриган болалар қонидаги IL-4 (C-590T), TLR6 C745T, TNF α (308G/A) генлари полиморфизмининг ташхисий аҳамиятини касалликнинг прогностик мезонлари сифатида ўрганиш, касалликлар ривожланиши ва оқибатларининг прогностик моделини ишлаб чиқиш.

Ушбу иш 2018–2022 йилларда, ЎзР ССВ Республика ихтисослаштиришган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг пульмонология бўлимида, Андижон шаҳар болалар шифохонасида ва Андижон туман марказий кўп тармоқли поликлиникасида стационар даволанган болаларни текшириш асосида бажарилди.

Белгиланган вазифаларни ҳал қилиш учун қайталанувчи обструктив бронхитлар, аллергия ринит ва бронхиал астма билан оғриган болаларнинг клиник кузатувлари ва лаборатор текширувлари тадқиқотнинг иммунологик, генетик и функционал усулларидадан фойдаланган ҳолда олиб борилди. Белгиланган вазифаларга мувофиқ, биз бронх-ўпка патологияси билан оғриган 130 нафар болаларнинг проспектив тадқиқотини ўтказдик, улардан 75 нафари БА ва АР билан, 55 нафари эса АР ҚБ ва БО билан оғриган болалардир.

Текширилган беморларнинг анамнестик маълумотларини таҳлил қилган ҳолда АР билан оғриган болаларда бронхиал астма нохуш пери – ва интранатал даврлар фонида, ирсий оғирлашган преморбид фонда, ҳамроҳ ва бошдан ўтказилган касалликларда, оғирлашган алергологик анамнезда, пассив равишда чекишда, болани сунъий озиклантиришда ривожланади деб хулоса қилиш мумкин.

АР ва БА юзага келишининг энг юқори хавфи ҳомиладорлик кечишининг асоратлари (RR=1,5; OR=2,06), ҳомиладорлик вақтида бошдан ўтказилган касалликлар (RR=1,6; OR=2,41) ва онада сурункали инфекция ўчоғи мавжудлигида, ЛОР аъзолари касалликлари: ринит (RR=1,5; OR=2,19)

ва аллергия касалликларнинг коморбидлиги: бронхиал астма ва поллиноз (RR=1,5; OR=2,3); бронхиал астма ва атопик дерматит (RR=1,5; OR=2,2) мавжудлигида бўлиши мумкин.

Фон ҳолатининг ва ҳамроҳ патологиянинг омилий таҳлили АР ва БА юзага келишининг энг юқори хавфи камқонлик (RR=3,21; OR=6,73), поллиноз (RR=1,86; OR=3,27), аллергия конъюнктивит (RR=1,6; OR=2,5), ОИТ аъзолари касалликлари (RR=2,33; OR=5,0) мавжудлигида мумкинлигини кўрсатди.

Биз томондан текширилаётган болаларнинг ирсий оилавий алерго-анамнези таҳлил қилинди. БАнинг шаклланишида ирсий мойилликка катта аҳамият берилади.

Кузатилган болаларда аллергия касалликлар бўйича ирсий оғирлашувни аниқлашга муваффақ бўлинди, бунда кўпроқ она тарафдан 43,3%, ота тарафдан 41,7% ни ташкил этди. Айрим болаларда аллергия касалликларга нисбатан икки томонлама оғирлашув кузатилди 33,3% ва II гуруҳда – 10,0%. Шунингдек ота-оналарнинг бола ҳузурида чекиш факти аниқланди – 76,7% ва II гуруҳда 41,4% (2-расм). Ирсий оғирлашувнинг омилий таҳлили БА юзага келишининг энг юқори хавфи ота-онада аллергия касалликларнинг мавжудлигида (RR=1,91; OR=4,5) ва ота-онанинг чекишида (RR=2,65; OR=5,56) мумкин бўлишини кўрсатди.

АР ва БА билан оғриган беморлардаги ҳамроҳ патологиялардан – ЛОР аъзолари касалликларидан сурункали тонзиллит АР ва БА билан оғриган 81,7% болада учради; шу билан бир вақтда АР ҚБ ва БО билан оғриган болаларда 44,3%; ринит – 96,7% ва 88,6% болаларда кузатилди. Сурункали холецистит АР ва БА билан оғриган 31,7% ва АР ҚБ ва БО билан оғриган 17,1% болаларда кузатилди. Эндемик буқоқ АР ва БА билан оғриган 36,7% ва 27,1% беморларда учради. Юрак-қонтомир касалликлари АР ва БА билан оғриган 68,3%; АР ҚБ ва БО билан оғриган 50,0% болаларда учради.

Бошдан ўтказилган ЎРИ касалликлари АР ва БА билан оғриган 93,3% ва АР ҚБ ва БО билан оғриган 71,4% беморларда, пневмониялар – 65,0% ва

42,8%), бронхитлар – 58,3% ва 32,7% беморда мос равишда ($RR>1,0$; $p<0,001$) кузатилди. Келгусида ушбу болалар тез-тез оғрий бошлади, уларда узок муддатли йўтал (2 хафтадан кўпроқ) балғам ажралиши билан кузатилди. Беморлар шифохонага ётган кунда АР ва БА билан оғриган болаларнинг ҳолати 20,0% ҳолларда ва АР ҚБ ва БО билан оғриган болаларнинг ҳолати 31,4% ҳолларда оғир, мос равишда 80,0% ва 62,9% болаларда ўртача оғир деб баҳоланди.

Ота-оналарининг асосий шикоятларини таҳлил қилишда АР ва БА билан оғриган болаларда 100%, АР ҚБ ва БО билан оғриган болаларда 84,3% ҳолларда йўтал, асосан бироз шиллиқ балғам ажралиши билан, айниқса уйқудан турганда; нафас қисиши 100,0% ва 98,6% болаларда, иштаҳанинг пасайиши 91,7 % ва 47,1 % болаларда мос равишда аниқланди.

Бурун-лаб учбурчагининг цианози 76,7% ва 58,6% болаларда кузатилди. Йўтал характери 80,0% ва 35,7% беморларда куруқ; 100% ва 84,3 % беморларда нам бўлди. Ўпка аускультациясида, дағал нафас олиш фонида куруқ хириллашлар 78,3% ва 64,3% беморда, 90,0% ва 88,6% беморда эса нам хириллашлар эшитилди. Кўкрак қафасини перкуссия қилишда перкутор товушнинг қутича оҳанги мос равишда 88,3% ва 67,1% беморда аниқланди.

45,0% болада АР ва БА фақат аксириш билан намоён бўлди, уларнинг 10-20 нафари бирваракайига аксирди. Бурун йўлларидаги қичишиш ва ачишиш 53,3% ҳолларда етакчи аломат бўлди. 95,0% болада ринит фақатгина бурун битиши билан намоён бўлди.

Шундай қилиб, битта беморда аллергия ринит бронхиал астма билан уйғунлашганда ҳар иккала касаллик кечишининг оғирлашуви, клиник аломатларнинг кўп ҳолдаги намоёнлиги кузатилди.

Келтирилган маълумотлар турли даражада ифодаланган фон ҳолати ва ҳамроҳ патологияга эга болаларнинг касалликлар ривожланиши бўйича хавф гуруҳи бўлиб ҳисобланишини яна бир карра тасдиқлайди.

АР ва БАнинг энг кўп клиник аломатларидан нафас қисиши, иштаҳанинг пасайиши, ланжлик, бўғилиш хуружлари, перорал хириллашлар,

терлаш, бош оғриғининг кечиши оғирроқ бўлди. Нафас қисишининг давомийлиги, бурун-лаб учбурчаги цианози кўринишидаги гипоксия аломатлари, перорал хириллашлар, ўпкалардаги перкутор ўзгаришлар, турли калибрдаги хириллашларни эшитиш АР ва БА оғир персистирловчи кечадиган болаларда ишонарли тарзда анчайин узоқ ва оғир кечди. Буларнинг барчаси иммун тизимининг функционал қобилятсизлигига олиб келадики, бу касалликнинг нохуш кечишига кўмаклашади.

Ташқи нафас олиш функциясининг бузилишлари болалардаги АР ва бронхиал астманинг асосий клиник аломатларини тақозо этади.

Болаларнинг ҳолатини баҳолашда, олиб борилаётган даволашнинг самардорлигини аниқлашда клиник манзара ўзгаришларининг характери билан биргаликда ташқи нафас олиш функцияси кўрсаткичларининг динамикаси ҳисобга олинади. ТНФнинг обструктив бузилишлари касалликнинг барча даврлари учун характерлидир, ушбу бузилишлар бутун бронхиал дарахт ҳаво оқими қаршилигининг объектив ошишига олиб келади, асосан периферик нафас йўллари даражасида. Бунда ТНЧХ1/ЎФХХ нисбати ва ХСТ 50, ХСТ 75, ХСТ 75-85 нинг пасайиши энг фойдали, обструкция даражаси ва касаллик оғирлигини баҳолашга имкон берадиган кўрсаткичлар ҳисобланади. ТНФни бошланғич тадқиқ этиш АР БА билан уйғунлашган беморлардаги барча кўрсаткичларнинг (айниқса ўпканинг ҳаётий ҳажми (ЎХХ)) АР ҚБ ва БО билан оғриган беморларга нисбатан ишонарли тарзда пасайишини кўрсатди. Спирометрик тадқиқотларда ҳам ҳажмий (ЎХХ, ЎФХХ), ҳам тезлик (ТНЧХ1, ХСТ 25%, ХСТ 50%, ХСТ 75%) кўрсаткичларининг пасайиши кузатилади. Рестриктив бузилишлар устун келган барча болалар орасида ортиқча тана вазнига эга болалар 3/2 ва нормал тана вазнига эга болалар 1/3 ни ташкил этди. АР ва БА билан оғриган болалардаги тезлашган нафас чиқариш ва ҳаётий ҳажмнинг кўрсаткичлари АР ҚБ ва БО билан оғриган беморлардаги ўхшаш кўрсаткичлар билан қиёслаганда 2-3 карра статистик ишонарли паст бўлди.

Юқорида баён этилганлар муносабати билан биз БА билан оғриган болалардаги иммун ва цитокин тизимининг ҳолатини ўргандик. Текширилган беморларнинг барчасида иммунитетнинг ҳам ҳужайравий, ҳам гуморал бўғинларида кўрсаткичларининг бузилишлари аниқланди, лекин энг ёрқин оғишлар БА ва АР билан оғриган болаларда бўлди. АР ва БА билан оғриган беморларда, қўзғалиш фазасида CD3⁺ лимфоцитлар, CD4⁺ лимфоцитлар, CD8⁺ лимфоцитларнинг қиёслов гуруҳига нисбатан 1,5 марта ишонарли тарзда камайиши аниқланди, D16⁺, CD20⁺ - лимфоцитларининг миқдори эса ишонарли тарзда 1,7 ва 2 баравар ортиқ бўлди. АР ва БА билан оғриган беморлар гуруҳидаги иммунитет неспецифик бўғинини тавсифловчи фагоцитоз кўрсаткичларининг таҳлили назорат гуруҳига нисбатан ишонарли тарзда баравар камайишини кўрсатди. Ҳужайра бўғини ўзгаришлари билан бир қаторда гуморал иммунитетда ҳам сезиларли силжишлар аниқланди. Текширилган беморларнинг барчасида иммунитетнинг ҳам ҳужайравий, ҳам гуморал бўғинларида кўрсаткичларининг бузилишлари аниқланди, лекин энг ёрқин оғишлар БА ва АР билан оғриган болаларда бўлди. АР, БА ва БО билан оғриган болаларда IL-4 ни ишлаб чиқариш соғлом болалар билан солиштирганда ишонарли тарзда ($p<0,001$), $19,5\pm0,75$ нг/млгача ортди. БА ва АР билан оғриган болаларда IL-4 ни ишлаб чиқариш ишонарли тарзда ($p<0,001$), $26,7\pm0,62$ нг/млга қадар ортди, бу меъёردан 4,2 марта кўпдир. Барча текширилган гуруҳларда IL-4 яллиғланишга қарши цитокиннинг қонуниятли ўсиши кузатилади, лекин у АР ва БАда кўпроқ намоён бўлган ва меъёрдан 5,8 баравар кўпдир. IL-8 хемокинлар гуруҳига тегишли, яллиғланишнинг кучли медиатори ҳисобланади. Бактериал эндотоксинлар ва цитокинлар таъсири остида ишлаб чиқарилади, асосан (TNF) ва IL-1 ўсма некрози омили ҳамда IL-3 таъсири остида. Бу цитокин фагоцитловчи ҳужайралар учун градиентлар яратишда иштирок этади. IL-8 ўпкадаги яллиғланиш жараёнининг муҳим медиатори ҳисобланади. АР, БА ва БО билан оғриган болалардаги IL – 8 миқдорини таҳлил этишда у соғлом болалар билан солиштирганда ишонарли тарзда ($p<0,01$), $92,14\pm2,2$ нг/млгача

ортди. Ушбу беморларда IL – 8 нинг ишлаб чиқарилиши меъёр билан солиштирганда ишонарли тарзда ($p<0,01$), 4,8 барабар ортик бўлди.

Шундай қилиб, БА ва АР билан оғриган беморларнинг ёш гуруҳларидаги иммун мақом кўрсаткичларининг олинган маълумотлари хужайравий иммунитет ва нейтрофиллар фагоцитози кўрсаткичларининг сусайишидан далолат беради. Иммун мақомнинг ўзгаришлари АР ва БА билан оғриган болаларда анчайин ёрқин ифодаланганлиги аниқланди.

Алелларнинг C-590T IL-4 геннинг полиморфизми бўйича тақсимланишини таҳлил қилишда шартли равишда соғлом болалар ўртасида C-аллел, шунингдек у билан ассоциациялашган генотиплар, чунончи C/C ва C/T генотипларининг (мос равишда 85,0% ва 12,5%) устунлиги кузатилди. Олинган натижаларнинг таҳлили C-590T IL-4 гени полиморфизми барча генотипларининг текширилаётган болалар гуруҳларида тақсимланишида фарқлар статистик аҳамиятлиликка етишди ва ушбу генотип АР билан оғриган болалардаги БА ривожланишининг ирсий омили ҳисобланади. Биз томондан генотипларнинг кутилаётган ва кузатилаётган частоталари ўртасидаги статистик фарқлар Харди – Вайнберг (ХВМ) мувозанати ва C-590T IL-4 геннинг полиморф локуси бўйича таҳлил этилди, фарқлар статистик аҳамиятлиликка етишди ва ушбу генотип БА билан оғриган болалардаги АР ривожланишининг ирсий омили ҳисобланади.

Асосий ва назорат гуруҳларида аниқланган G номақбул аллелининг частотаси бир-биридан статистик аҳамиятли фарқ қилмайди ($\chi^2=5,754$; $p=0,017$; OR=2,98; 95%CI 1,19-7,49). Келтирилган маълумотлардан кўриниб турганидек, БА ва АР билан оғриган болалардаги C-590T IL-4 гени полиморфизми C/T генотипининг ишонарли тарздаги устунлиги аниқланди (АР ҚБ БА БО билан оғриган гуруҳдаги 11,1% га нисбатан мос равишда 22,2%; $\chi^2=1,31$; $p=0,4$; OR=2,0; 95%CI 0,62-6,45). Статистик таҳлил маълумотларига кўра T/T генотипининг болалардаги БА ва АРнинг ривожланиши билан ассоциацияси исботланган ($\chi^2=2,39$; $p=0,56$; OR=4,87; 95%CI 0,54-43,64).

Шундай қилиб, ушбу полиморфизм касаллик ривожланишига мойил килувчи ҳисобланади. C-590T IL-4 гени полиморфизми аллеллари ва генотиплари частоталари тақсимланишини таҳлил этишда болаларнинг умумий гуруҳида C/T гетерозиготали генотипининг нисбатан енгил бузилишлардаги устунлиги аниқландики, бу унинг нафас йўллари обструкцияси намоёнлигининг даражасига нисбатан ҳимоявий ролини белгилайди.

Шу нарса аниқланганки, TLR нафас йўлларидаги аллергенларни таниб олишда иштирок этади, Th1, Th2, Th17 адаптив иммун жавобнинг фаоллиги ва қутблашишини тартибга солади, БАнинг ривожланишида муҳим патогенетик роль ўйнайди [21]. Болаларда Т аллелларининг назорат гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан 14 баравар устунлиги кузатилади ($p < 0,001$). Назорат гуруҳида 90,0% ҳолларда C745T TLR6 гени полиморфизмининг C/C генотипи кузатилади, гетерозиготали C/T генотипи 10 % ҳолларда учради. Шунингдек, қайд этиш лозимки, C745T TLR6 гени полиморфизмининг T/T мутация гомозиготали генотипи фақатгина бемор болаларда учрайди, амалий соғлом болаларда эса мазкур генотип мавжуд эмас. C745T TLR6 гени полиморфизмининг T/T мутация гомозиготали тури АР ва БА ривожланишининг пасайган хавфи билан асоциациялашган. C/C генотипининг болаларда БА ва АРнинг ривожланиши билан асоциацияси исботланган ($\chi^2 = 15,71$; $p < 0,001$, OR=0,13; 95%CI 0,04-0,38).

Мазкур полиморфизм БА ривожланишига мойилланувчи ҳисобланади. TLR6 745T полиморф маркерини ташиб юришни БА ривожланишининг ирсий хавф омили деб тахмин қилиш мумкин, шу билан бир пайтда эса 745C минорли аллел бўйича гомозиготали генотипнинг мавжудлиги БА ривожланишининг хавфини камайтиради ва ҳимоя хусусиятларига эгадир.

Болалардаги АР ва БАнинг ривожланишида G/G гомозиготали варианты учрашининг пасайиши фонида 308G/A TNF- α гени полиморфизми гетерозиготали генотипларининг устун келиши аниқланди. 308G/A TNF- α гени полиморфизми A/A мутация гомозиготали тури фақат бемор болаларда

учради, амалий соғлом болаларда эса мазкур генотип мавжуд эмас. Бизнинг тадқиқотимизда бемор болалардаги АР ва БА билан ассоциациялашган TNFA (-308) A/A генотипининг частотаси ортганлиги кўрсатилди. Назорат гуруҳидаги 20 нафар болада 308G/A TNF- α гени полиморфизми G аллелларининг учраши устунлик қилади, у 95,0% болаларда учради, А-аллели – 5,0% га нисбатан.

БА ва АР билан оғриган болаларда А-аллелларининг назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан 7,4 марта ($P < 0,01$) устунлиги кузатилади. 308G/A TNF- α гени полиморфизмининг G/G гомозиготали тури БА ва АР ривожланишининг юқори хавфи билан ассоциациялашган ($\chi^2 = 16,51$; $p < 0,001$, OR=0,12; 95%CI 0,03-0,35). A/A генотипининг болаларда БАнинг ривожланиши билан ассоциацияси исботланган ($\chi^2 = 3,857$, $p = 0,039$, df=1, OR=4,011 (ДИ 1,425 – 6,598)).

Биз генлар полиморфизмининг ТНФ кўрсаткичлари ва иммунологик параметрлар билан корреляциясини ўргандик. АР ва БА билан оғриган болаларда шунингдек ТНФ даражалари ўртасида, 308G/A TNF- α гени генотиби ва ХСТ 25 ($r = -0,65$, $P < 0,001$) га боғлиқ равишдаги ишонарли ижобий корреляцияси аниқланди.

Шундай қилиб, АР ва БА билан оғриган болалардаги C-590T IL-4 генининг юқорида баён этилган полиморфизмининг тадқиқоти натижаларига кўра C/C ва T/T генотипларининг дисбаланси аниқланди: бу эса айрим иммунологик параметрлар билан юқори даражали ўзаро боғлиқликдан далолат беради.

Шундай қилиб, АР ва БА билан оғриган болалардаги 308G/A TNF α гени генотипларига боғлиқ равишдаги иммунитет кўрсаткичлари ўртасидаги таҳлил шуни кўрсатдики, бу ҳолат БА юзага келишининг хавф омили ҳисобланади, у яллиғланишга қарши ва аллергияга қарши фаолликка эга, IgE ва IL-4 синтезини камайтиради. Ген ва ТНЧХ1 параметрлари; Тиффно индекси ва ХСТ 50 ўртасидаги салбий корреляцияни ҳисобга олган ҳолда

геннинг нафас йўллариининг қайта моделланишига таъсири ҳақида хулоса қилиш мумкин.

Биз томондан АР ва БА маълумотларини касаллик кечишининг оғирлигига боғлиқ равишда, клиник ва иммуногенетик маълумотлар асосида прогнозлаш имконини берувчи математик модел ишлаб чиқилди. Аллергик касалликлар билан оғриган болаларда ўтказилган ушбу тадқиқот давомида аниқланган маълумотлар бизнинг АР ва БА патогенезининг молекуляр жиҳатлари ҳақидаги тасаввурларимизни кенгайтиради, бу ушбу касалликларни болаларда ташхислаш ва терапия қилишнинг янги имкониятларини таъминлайди.

Ушбу математик модел асосида биз АР ва БА билан оғриган болаларни юритишнинг схемасини ишлаб чиқдик. АР ва БАни клиник–генетик ташхислашнинг таклиф қилинган схемаси касаллик ривожланиши хавфи юқори бўлган гуруҳга криувчи болаларни шахсийлаштирилган юритиш схемасини ишлаб чиқиш ва ушбу касалликларнинг нохуш оқибатларининг олдини олишда қўлланилади.

ХУЛОСАЛАР

1. Ретроспектив таҳлил асосида бронхиал астма билан оғриган болаларда аллергия ринитнинг учраш частотаси 9,9% ҳолда аниқланди, болалардаги бронхиал астма ва аллергия ринитнинг уйғунлашган шакллари ривожланишининг прогностик хавфлари қуйидагилар: перинатал омиллар $OR=3,0-4,3$; ота-онанинг аллергия касалликлар бўйича ирсий оғирлашуви $OR=3,1-5,8$; оғирлаш-ган преморбид фон $OR=3,3-6,7$; ҳамроҳ ва бошдан ўтказилган касалликлар $OR=3,1-5,6$, (rr , $OR>1$; $p<0,001$).

2. Бронхиал астма билан оғриган болалардаги аллергия ринитнинг уйғунлашган шаклларида $CD3+$, $CD4+$, $CD8+$ -лимфоцитлар ва ФАНнинг камайиши; IgA, IgM, IgGларнинг ортиши билан ифодаланадиган ахборот-ташхисий маркерлар, IgEнинг юқори кўрсаткичлари (5,6 марта ва ундан ортиқ), касаллик шаклланишининг қўшимча прогностик мезони бўлиб ҳисобланувчи про- ва яллиғланишга қарши цитокинларни (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8) ишлаб чиқаришнинг кучайиши аниқланди.

3. Бронхиал астма билан оғриган болалардаги аллергия ринитнинг молекуляр-генетик маркерлар билан уйғунлигида, қуйидагилар касалликнинг ривожланиш хавфини оширувчи омиллар ҳисобланади: C-590T IL-4 гени полиморфизми C/C генотипларининг ишонарли тарздаги устунлиги ($\chi^2=3,826$: $p<0,051$, $OR=0,353$; 95%CI 0,12-1,03); C745T TLR6 гени полиморфизми C/C генотипларининг ишонарли тарздаги устунлиги ($\chi^2=15,71$: $p<0,001$, $OR=0,13$; 95%CI 0,04-0,38), 308G/A TNF α гени полиморфизми G/G генотипларининг ишонарли тарздаги устунлигидир ($\chi^2=16,51$: $p<0,001$, $OR=0,12$; 95%CI 0,03-0,35). Ушбу омиллар улардан касалликнинг қўшимча ташхисий мезони сифатида фойдаланишга имкон беради.

4. Ишлаб чиқилган ва тавсия қилинган, бронхиал астма билан оғриган болалардаги аллергия ринитнинг ривожланиш хавфини прогноزلанишнинг математик модели ва бронхиал астма билан оғриган аллергия ринитли болаларни клиник-иммунологик ва генетик тадқиқ этишнинг натижалари

асосида беморларни касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ равишда юритиш схемаси касалликнинг дастлабки босқичларида асосланган коррекциясини олиб боришга имкон беради.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Бронхиал астма билан оғриган болалардаги аллергик ринит ривожланишининг клиник–анамнестик, иммунологик ва иммуногенетик хавф омиллари ушбу тоифадаги беморларни юритишга бўлган шахсийлаштирилган ёндошув мақсадида касаллик оғир кечишининг шаклланишини прогнозлаш учун қўлланилиши мумкин.

2. Бир вақтнинг ўзида АР ва БА билан оғриётган болалардаги касалликлар кечишининг моделлари ва дастурларидан фойдаланишни тавсия этиш, ушбу моделлар ва дастурлар беморларни текширишнинг генетик ва иммунологик натижалари асосида қурилган.

3. Беморларда терапияни коррекция қилиш учун соғлиқни сақлашнинг биринчи бўғини мутахассисларига болаларда БА ва АР уйғунлигининг оғир кечиши ривожланиши хавфи коэффицентини ҳисоблаш дастурларидан фойдаланишни тавсия этиш.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Аваева С.Д. Сравнительная характеристика методов оценки функции внешнего дыхания у детей. // Бюл. мед. интернет-конференций. - 2016. - №5.- С. 812-813.
2. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В. и др. Принципы выбора терапии для больных легкой астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. Российский аллергологический журнал. 2017;14(3):41–50.
3. Алексеева О.В. и др. Оптимизация дифференциальной диагностики рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей. // Сибирский медицинский журнал. Иркутск -2017. -Т. 117. -№ 2. -С. 037-041.
4. Аллергический ринит: клинические рекомендации. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. – 23 с.
5. Аношкина Е.В., Гаммель И.В., Кононова С.В. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения страны. //Медицинский альманах. -2018. -№3. -С.120-123.
6. Архипов В. В. Прозорова В. К., Архипова Д. Е. и др. Сравнительная эффективность ингаляционных ГКС. Эффективная фармакотерапия 2013; 21: 32–39.
7. Асманов, А. И. Современные представления об аллергическом рините у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, методы комплексной терапии / А. И. Асманов, Д. Б. Мунблит // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 56, № 3. – С. 80–87.
8. Астафьева, Н.Г. Аллергический ринит и его влияние на астму: роль антигистаминных препаратов в лечении и профилактике / Н.Г. Астафьева // Российский аллергологический журнал. – 2008.–№ 1.–С. 37-46.
9. Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин.- М.: Медицина, 2016. - 320 с.

10. Балдуева, М.Ф. Изучение оксида азота выдыхаемого воздуха при аллергическом рините и его значимость в ранней диагностике бронхиальной астмы у подростков / М.Ф. Балдуев // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2008.–№ 2.–С. 16-25.
11. Барабаш Е.Ю., Калинина Е.П., Гвозденко Т.А., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Ходосова К.К. Регуляция иммунного ответа у пациентов с частично контролируемой и контролируемой бронхиальной астмой // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 1. С. 65-72.
12. Баранов, А. А. Аллергический ринит у детей: принципы своевременной диагностики и эффективной терапии. Краткий обзор клинических рекомендаций / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина, О. М. Курбачева, Г. А. Новик, Ф. И. Петровский, Е. А. Вишнева, А. А. Алексеева, Л. Р. Селимзянова // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 272–282.
13. Баранов, А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергическим ринитом / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина, О. М. Курбачева, Г. А. Новик, Ф. И. Петровский, Е. А. Вишнева, А. А. Алексеева, Л. Р. Селимзянова. – М: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2015. – 19 с.
14. Батожаргалова Б.Ц., Петрова Н.В., Тимковская Е.Е. Генетические особенности у больных с бронхиальной астмой и у здоровых подростков бурятской популяции. // Биология, клиническая медицина. -2021. -№Т.11. (2) – 91-98.
15. Батожаргалова, Б.Ц. Анализ межгенных и ген-средовых взаимодействий, предрасполагающих к бронхиальной астме / Б.Ц. Батожаргалова, Н.В.Петрова, Е.С. Тимковская [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2016.- № 2. – С. 46-55.

16. Белопасова, Н. А. Особенности микробиоценоза респираторного тракта у детей с хронической бронхолегочной патологией // Н. А. Белопасова, Д. Ф. Сергиенко, Х. М. Галимзянов, Н. В. Петрова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 170–173.
17. Бельтюков, Е.К. Эпидемиология аллергического ринита и бронхиальной астмы в Свердловской области / Е.К. Бельтюков, К.П. Братухин // Доктор.ру. – 2015. – №7. – С. 11–14.
18. Беяшова М.А., Овсянников Д.Ю., Огородова Л.М. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии. //Неонатология: новости, мнения, обучение. -2015. –№ 3. – С.50-68.
19. Визель А.А. Бронхиальная астма: современные тенденции в лечении // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4. №3. – С.14-17.
20. Возможности модифицированной терапии у детей с вирусиндуцированным фенотипом бронхиальной астмы/ О.В. Зайцева, С.Ю., Снитко, Э.Э. Локшина [и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2017.- № 4.- С. 204.
21. Гавалов С. М., Кондюрина Е. Т., Елкина Т. Н. Клинико-эпидемиологические параллели и вопросы гиподиагностики бронхиальной астмы у детей // Аллергология. – 2008. – № 2. – С. 8–13.
22. Гаджимирзаев Г.А. О механизмах взаимосвязи аллергического ринита и бронхиальной астмы и особенности лечения (обзор литературы) / Г.А. Гаджимирзаев, Р.Г. Гаджимирзаева, Э.Г. Гамзатова и др. // Российская оториноларингология. — 2017. — 5(90). — с. 88-96.
23. Гапархоева, З.М. Современные представления о роли генетических предикторов при бронхиальной астме у детей / З.М. Гапархоева, Е.Н. Селиверстова, Т.Р. Стройкова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 6–11.
24. Гаращенко, Т. И. Затрудненное носовое дыхание и аллергический ринит у детей / Т. И. Гаращенко, Н. Э. Бойкова // Медицинский совет. – 2015. – № 6. – С. 72–78.

25. Гаращенко, Т. И. Ингаляционные глюкокортикостероиды в оториноларингологии / Т. И. Гаращенко, Г. Д. Тарасова // Медицинский совет. – 2020. – № 1. – С. 50–58.
26. Генетика бронхолегочных заболеваний / Ред. В.П. Пузырев, Л.М. Огородова. М., 2010. 160 с, Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / Ред.А.Г. Чучалин. М.: Атмосфера, 2008. 108 с.
27. Геппе Н.А. Роль респираторных инфекций в развитии и течении бронхиальной обструкции и бронхиальной астмы у детей: обзор литературы/ Н.А. Геппе, И.А. Дронов// Болезни органов дыхания. Приложение к журналу CONSILIUM MEDICUM.- 2016.- №1.- С. 71-74.
28. Геппе Н.А., Озерская И.В., Малявина У.С. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов // Русский медицинский журнал. 2018. №24. С.1222–1227.
29. Геппе, Н. А. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в течение бронхиальной астмы и крупа (консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества) / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова, О. В. Зайцева, И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников, Ю. Л. Мизерницкий, А. Б. Малахов, В. А. Ревякина, Е. Г. Кондюрина, С. А. Царькова, Н. А. Иванова, Е. Г. Фурман // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 124–132.
30. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики/ Д.Ю. Овсянников, А.М. Болибок, М. Халед [и др.]// Трудный patient.- 2017.- №1-2.- С. 43-52.
31. Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Кондрахова А.И., Гизатуллина Э.Н., Сальманова И.А., Кувайцев А.С., Хуснутдинова Э.К. Ген-генные взаимодействия в развитии аллергических заболеваний // Биотехнология от науки к практике. 2014. Т.2. С. 19-24.

32. Делягин, В.М. Генетика бронхиальной астмы и атопии / В.М. Делягин, Е.Е. Аракчеева, А. Уразбагамбетов, Ю.И. Будчанов // Медицинский совет. – 2012. – №5.
33. Денисов М. Ю., Логинов П. Ю., Шепилов А. О. Распространенность симптомов аллергических заболеваний и их сочетание с признаками гастроэнтерологической патологии у лиц юношеского возраста // Аллергология. – 2004. – № 3. – С. 23–26.
34. Емельянов А.В. Аллергический ринит: клинические рекомендации / А.В. Емельянов, под ред. А.С. Лопатина, В.В. Шиленковой. — СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс, 2022. – с. 66.
35. Емельянов, А.В. Аллергический ринит и бронхиальная астма в реальной клинической практике: результаты российского многоцентрового исследования / А.В. Емельянов, Л.А. Горячкина, Н.Г. Астафьева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2018. – № 1. – С. 29–36.
36. Зайцева, О.В. Бронхообструктивный синдром у детей / О.В. Зайцева // Медицинский вестник. - 2017. - № 13. - С. 16.
37. Заплатников, А. Л. Принципы диагностики и лечения аллергического ринита у детей / А. Л. Заплатников // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 28–32.,
38. Иванова Н. А., Терентьева Ж. Н., Ченоусова Е. А. Возможности улучшения диагностики аллергического ринита у детей дошкольного возраста. CONSILIUM MEDICUM Педиатрия 2014; 1: 31–34.
39. Иванова Н.А. Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей / Н.А. Иванова // Медицинский совет. -2014. -1. -с. 54-58.
40. Ильина, Н.И. Окружающая среда и аллергия / Н.И. Ильина, Л.В. Лусс, Е.В. Назарова // Медицинский оппонент. – 2019. – № 2 (6). – С. 12-17.
- Игнатова, Г.Л. Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой молодого возраста / Г.Л. Игнатова, О.В. Родионова, И.А. Захарова [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – № 5 (74). – С. 113–116.

41. Йегер Л., 1990; А.Г. Чучалин, 1997 Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. В 2-х томах.- М: Агар.- 1997.-782с.
42. Йегер Л., 1990; Р. Паттерсон, 2000 Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни. Диагностика и лечение.//ГЭОТАР.- М. Медицина,- 2000.- 768 с.
43. Карунас А. С., Федорова Ю. Ю., Рамазанова Н. Н., Галимова Е. С., Гималова Г. Ф., Гурьева Л. Л. и др. Исследование роли полиморфных вариантов генов цитокинов в развитии бронхиальной астмы в Республике Башкортостан. Пульмонология. 2012; (5): 37–40.
44. Клевцова М.Н, 1995 Клевцова М.Н. Клинико-эпидемиологическая и аллергологическая характеристика бронхиальной астмы в некоторых регионах Российской Федерации./Автореф. дисс. канд. мед. наук,- М., 2015.
45. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме. Пульмонология. 2018; 5: 85–91.
46. Коростовцев Д. С., Макарова И. В. Распространенность и некоторые основные эпидемиологические характеристики бронхиальной астмы у детей в Санкт-Петербурге // Сб. резюме междунар. конф. «Улучшение качества жизни при астме и аллергии». – СПб., 2015.
47. Костина, Е.М. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ 4, ИЛ 10, ИЛ 17А и ТНФ А у больных с инфекционно–зависимой бронхиальной астмой /Е.М. Костина Б.А. Молотиллов, О.А. Левашова, М.В. Осипова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2020. – № 1. – С. 53–58.
48. Куликов, Е. С. Молекулярные и фармакогенетические механизмы тяжелой бронхиальной астмы / Е.С. Куликов, Л.М. Огородова, М.Б. Фрейдин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, №3. –С. 15-23.
49. Курбачева, О. М. Аллергический ринит и аллергический конъюнктивит: одна болезнь – две клинические формы / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Российский аллергологический журнал. –2015. –№ 3. –С. 22–29.

50. Курбачева, О.М. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы / О.М. Курбачева, А.В. Жестков, Д.А. Нагаткин [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 10–14.
51. Лусс Л.В., Шартанова Н.В., Назарова Е.В. Аллергический и неаллергический ринит: эффективность барьерных методов // Эффективная фармакотерапия. 2021. № 17. С. 10–16.
52. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика действия гистамина на слизистую оболочку бронхов при бронхиальной астме. Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2016; 59: 36–40.].
53. Макарова, И.В. Применение препарата Телфаст в лечении аллергических заболеваний дыхательных путей у детей / И.В. Макарова // Аллергология. – 2010.–№ 4.–С. 18.].
54. Малахов, А. Б. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции в раннем детском возрасте /А. Б. Малахов, Н. А. Геппе, Л. С. Старостина, С. А. Макарова, М. А. Малахова-Капанадзе, В. С. Малышев // Трудный patient. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 3–7.
55. Манжос М. В. Особенности течения поллиноза и аэропаллинологическая характеристика в г. Пенза // Аллергология. – 2004. – № 2. – С. 29–33.
56. Мизерницкий Ю.Л. Хронические заболевания легких у детей: эволюция, реалии перспективы// Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л.Мизерницкого. М.: Медпрактика-М, 2020. Вып.18. С.9–12.
57. Мизерницкий, Ю.Л. Бронхообструктивный синдром при острых респираторных инфекциях у детей / Ю.Л. Мизерницкий // Медицинская газета. Конспект врача. - 24 (1348). - 2018. - № 33 (6867). - С. 8-9.
58. Назарова Е.В., Ильина Н.И. Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2012;(2):18–24.

59. Намазова–Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России, 2011. 668 с.
60. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», IV издание. - М., 2012. - 182 с.
61. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит / Н.М. Ненашева // Астма и аллергия. – 2014. – 1. – с. 18-26.
62. Ненашева, Н. М. Атопическая бронхиальная астма: роль аллергенспецифической иммунотерапии / Н. М. Ненашева // Журнал международной медицины. – 2016. – № 2 (19). – С. 69–79.
63. Никифорова Г.Н., Золотова А.В. Персонифицированный подход к ведению пациентов с аллергическим ринитом: новые возможности базисной терапии. Фарматека. Аллергология /дерматология, 2014, 4–14: 35-40.
64. Никифорова, П. С. Артамонова, Е. А. Шевчик // Медицинский совет. – 2020. – № 6. – С. 101–106.
65. Овсянников, Д.Ю. Бронхообструктивный синдром у детей, ассоциированный с микоплазменной, хламидийной и пневмоцистной инфекцией (сравнительная характеристика): автореф. дисс. канд. мед. наук / Д.Ю. Овсянников - М., 2002. - 19 с.
66. Оценка состояния иммунной системы у больных бронхиальной астмы с сопутствующими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух / Н.В.Чичкова, А.С. Лопатин, Е.П. Гитель, Н.С. Сулейманов // Вестник отоларингологии.–2012.–№ 12.–С. 27-30.,
67. Передкова Е.В. Аллергический ринит: возможности элиминационной терапии. Вестник семейной медицины, 2013, 1: 36-42.)
68. Пискунова А. С. Особенности диагностики и лечения аллергического ринита в детском возрасте /А. С. Пискунова, М. Н. Козлова // Практика педиатра. – 2020. – № 2. – С. 16–21.
69. Полунина, О. С. Иммуновоспалительная активация у больных бронхиальной астмой // О. С. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова,

- И. Н. Полуни, Н. Ю. Перова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 72–78.
70. Ревякина В.А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и организatsiя педиатрической аллергологической службы в России.//Научно-практический журнал «Педиатрия» им. Г.Н. Сперанского.-2003.-№4,-С.47-52.
71. Ревякина, В. А. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомeндatsii и алгоритм при детском аллергическом рините / В. А. Ревякина, Н. А. Дайхес, Н. А. Геппе. – М.: ООО «Медиа Медичи», 2020. – 79 с.
72. Ревякина, В.А. Бронхиальная астма у детей / В.А. Ревякина // Лечащий врач. - 2005. - № 3. - С. 65.
73. Резниченко, Ю.Г. Нарушения иммунного статуса у детей с перинатальным поражением нервной системы и поиск путей их коррекции / Ю.Г. Резниченко, В.И. Билаш, В.И. Бессикало и др. // Современная педиатрия. - 2008. - № 2 (19). - С. 157-160.
74. Свистушкин, В. М. Современные возможности патогенетической терапии больных аллергическим ринитом / В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, П. С. Артамонова, Е. А. Шевчик // Медицинский совет. – 2020.– № 6. – С. 101–106.
75. Себекина, О. В. Снижение медикаментозной нагрузки при аллергическом рините /О. В. Себекина, Е. В. Передкова, Н. М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 8. – С. 24–31.
76. Симонова, О. И. Бронхообструктивный синдром у детей: новое решение старой проблемы /О. И. Симонова, Ю. В. Горинова, А. А. Алексеева, А. А. Томилова // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 276–280.
77. Смирнова С.В., Зенкина Л.В., Игнатова И.А., Кадричева С.Г. Концентрatsiя IL-2, IL-4, IL-6 и IFN γ в периферической крови и назальных смывах и респиратор-ной атопии и псевдоатопии //Рос.аллергологич. журн. 2018. (1). 30–33.

78. Смирнова С.В., Пыцкий В.И. Патогенез истинной аллергии и псевдоаллергии: учебно-методич. пособие. Красноярск; М., 2002. 21 с. Тулупов, Д. А. Медикаментозная терапия аллергического ринита у детей / Д. А. Тулупов, Е. П. Карпова // Медицинский совет. – 2015. – № 1. – С. 72–75.
79. Собко, Е.А. Клиническая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии / Е.А. Собко, И.В. Демко, И.А. Соловьева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 1. – С. 84–90.
80. Соколова Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей. Пульмонология. 2015; 1: 72–77.
81. Тулупов, Д. А. Медикаментозная терапия аллергического ринита у детей / Д. А. Тулупов, Е. П. Карпова // Медицинский совет. – 2015. – № 1. – С. 72–75.
82. Фрейдин М. Б., Пузырев В. П. Синтропические гены аллергических заболеваний. ГЕНЕТИКА, 2010, 46 (2): 255-261.
83. Фрейдин, М.Б. Патогенетика аллергических болезней: синтропные гены, полногеномный анализ ассоциаций, межгенные и генно-средовые взаимодействия: специальность 03.02.07 «Генетика»: автореферат дис. ... дра биол. наук / Фрейдин Максим Борисович. - Томск, 2013. - 47 с.
84. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2012. - №1. - С. 2-5.
85. Чурюкина, Э. В. Роль и место интраназальных кортикостероидов в лечении аллергического ринита на современном этапе / Э. В. Чурюкина // Русский медицинский журнал. – 2020. – № 3. – С. 51–56.
86. Chen A. H., Zeng G. Q., Chen R. C. et al. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Respirology 2013; 18: Suppl 3: 47–52
87. AhmadiAfshar, A. Nasal eosinophilia as a marker for allergic rhinitis : A controlled study of 50 patients /A. AhmadiAfshar, D. Taghiloo, A. Esmailzadeh, B. Falakaflaki // ENT-Ear, Nose & Throat Journal. -2014. -Vol. 91, № 3. –P.122–124.

88. Aït-Khaled, N. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children : The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three / N. Aït-Khaled, N. Pearce, H. R. Anderson, P. Ellwood, S. Montefort, J. Shah // *Allergy*. – 2019. – Vol. 64, № 1. – P. 123–148. doi: 10.1111/j.13989995.2008.01884.x.].
89. Akdis, C. A. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis / C. A. Akdis, I. Agache. – Zurich :EAACI, 2017. – 452 p.
90. Akdis, C. A. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis / C. A. Akdis, I. Agache. – Zurich : EAACI, 2017. – 452 p
91. Albertini R. Pollens in Parma 2005 to 2015 // *Allergy*. – 2016. – Vol. 56. – P. 1232–1233, Kiherstrom A. Exposure to birch pollen in infancy and development of atopic disease in childhood // *J. Allergy Clin. Immunol.* -2012. -Vol. 110. -P. 78–84.
92. Anderson G. G., Cookson W. O. Recent advances in the genetics of allergy and asthma. *Mol. Med. Today*, 2016, vol. 5, no. 6, pp. 264–273.
93. Anderson M.et al., 1995; K. Ra- jakulsingam et al., 1997; P.H. Howarth, 1998; I. Terreehorst et al., 2002
94. Annes-Maesano I, Beyer A, Marmouz F et al. Concurrent allergic diseases, a cross_sectional study in a French population. *Allergy*, 2006, 61: 390-391.
95. Baranov B. C. Molekulyarnaya meditsina: molekulyarnaya diagnostika, preventivnaya meditsina i gennaya terapiya. [Molecular medicine: molecular diagnostics, preventive medicine and gene therapy]. *Molekulyarnaya Biologiya* [Molecular Biology], 2019, vol. 34, no. 4, pp. 684–695.].
96. Baye TM, Martin LJ, Khurana Hershey GK. Application of genetic/genomic approaches to allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (3): 425–36.
97. Belgrave D. C., Buchan I., Bishop C. et al. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1101–1109.
98. Belopasova N. A., Sergienko D. F., Galimzyanov Kh. M., Petrova N. V. Osobennosti mikrobiotsenoza respiratornogo trakta u detey s khronicheskoy bronkholegochnoy patologией [The peculiarities of microbiocynosis of respiratory

- tract in children with chronic bronchopulmonary pathology]. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 2, pp. 170–173.
99. Berger, W. E. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies / W. E. Berger // *Paediatr. Drugs.* – 2004. – Vol. 6, № 4. – P. 233–250.
 100. Bohm M., Avgitidou G., El Hassan E. et al. Liposomes: a new non-pharmacological therapy concept for seasonal-allergic rhinoconjunctivitis // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2012. Vol. 269. № 2. P. 495–502.
 101. Bousquet, J. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis / J. Bousquet, J.M. Anto, M. Wickman [et al.] // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70, № 9. – P. 1062–1078.
 102. Brewczynski, P.Z. Have Recent Investigations into Remission from Childhood Asthma Helped in Understanding the Pathogenesis of this Disease? / P.Z. Brewczyński // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* – 2015. – Vol. 21. – P. 570–575.
 103. Chuchalin AG, Aysanov ZR, Chikina SY, Chernyak AV, Kalmanova EN. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Russian Pulmonology.* 2014; (6): 11–23. Russian., Global Initiative for asthma — NHLBI/WHO Workshop Report/National Heart Lung Blood Institute Updated 2016.
 104. D'Alonzo G.E. Scope and impact of allergic rhinitis. *J. Am. Osteopath Assoc.* 2002; 102: S2–S6. 9. Salib R.J., Drake-Lee A., Howarth P.H. Allergic rhinitis: past, present and the future. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 2003; 28: 291–303.
 105. Dávila, I. Genetic Aspects of Allergic Rhinitis / I. Dávila, J. Mullol, M. Ferrer, J. Bartra, A. del Cuvillo, J. Montoro, I. Jáuregui, J. Sastre, A. Valero // *J. Investig. Allergol Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 25–31.
 106. Davoodi, P. A preliminary study on the association of single nucleotide polymorphisms of interleukin 4 (IL4), IL13, IL4 receptor alpha (IL4R α) & Toll-

- like receptor 4 (TLR4) genes with asthma in Indian adults / P. Davoodi, P.A. Mahesh, A.D. Holla, N.B. Ramachandra // The Indian journal of medical research. – 2015. – Vol. 142, № 6. – P. 675–680.
107. De Martinis, M. New Perspectives in Food Allergy / M. De Martinis, M.M. Sirufo, M. Suppa, L. Ginaldi // International Journal of Molecular Sciences.– 2020. – Vol. 21, № 4. – P. E1474.
108. Dmitrieva-Zdorova E.V., Voronko O.E., Latysheva E.A. et al. Analysis of polymorphisms in T(H)2-associated genes in Russian patients with atopic bronchial asthma // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2012. 22. (2). 126–132.
109. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. J Allergy Clin Immunol, 2017, 125(2 Suppl. 2).
110. Ghouri, N. Trends in the epidemiology and prescribing of medication for allergic rhinitis in England /N. Ghouri, J. Hippisley-Cox, J. Newton, A. Sheikh // Journal of the Royal Society of Medicine. – 2008. – Vol. 101, № 9. – P. 466–472.
111. Ghouri, N. Trends in the epidemiology and prescribing of medication for allergic rhinitis in England / N. Ghouri, J. Hippisley-Cox, J. Newton, A. Sheikh // Journal of the Royal Society of Medicine. – 2008. – Vol. 101, № 9. – P. 466–472.
112. Gupta J, Johansson E, Bernstein JA, Chakraborty R, Khurana Hershey GK, Rothenberg ME, et al. Resolving the etiology of atopic disorders by genetic analysis of racial ancestry. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138 (3): 676–99.
113. Gustaffson G, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. Allergy, 2016, 55: 240-245.
114. Han, M. Sublingual immunotherapy for treating adult patients with allergic rhinitis induced by house dust mite among Chinese Han population. A retrospective study / M. Han, Y. Chen, M. Wang // Medicine. – 2018. – Vol. 97, № 30 – P. e11705.].
115. Herr M., Clsrisse B., Nikasinovic L. et al. Das allergic rhinitis exist in infancy? Fandings from the PARIS birth cohort. J Allergy Euro J Allergy Clin Immunol 2011; 66: 2: 214–221.

116. Immune response in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells / M. Akdis, J. Verhagen, A. Taylor[et al.]// J. Exp. Med.–2004.–Vol. 199.–P.1567-75.
117. Impact of nasal condition on self-assessed disease control and treatment satisfaction in patients with asthma complicated by allergic rhinitis / T. Koga, H.Matsuse, H. Kohrogi [et al.] // Allergol. Int.–2017.–Vol. 56, № 4.–P. 427-30.
118. Javed A, Yoo KH, Agarwal K, Jacobson RM, Li X, Juhn YJ,et al. Characteristics of children with asthma who achieved remission of asthma. J Asthma. 2013; 50 (5): 472–9.
119. Jenerowicz, D. Environmental factors and allergic diseases / D. Jenerowicz, W. Silny, A. DańczakPazdrowska, A. Polańska, A. Osmola-Mańkowska, K. Olek-Hrab // Ann. Agric. Environ. Med. – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 475–481.
120. Johansson SGO, Hourinehane JOB, Bousquet et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy, 2001, 56: 813-824.
121. Kakli, H. A. Allergic rhinitis / H. A. Kakli, T. D. Riley // Primary Care : Clinics in Office Practice. – 2016. –Vol. 43 № 3. – P. 465–475.
122. Kapoor R, Chandrakala M, Hoffstad O et al. The prevalence of atopic triad in children with physician_confirmed atopic dermatitis. J. Am. Acad. Dermatol., 2008, 58: 68-73.
123. Klimek, L. Allergen immunotherapy in allergic rhinitis: current use and future trends / L. Klimek, O. Pfaar,J. Bousquet, G. Senti, T. Kundig // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2019. – Vol. 13, № 9. – P. 897–906.
124. Koh YY, Kang H, Nah KM, Kim CK. Absence of association of peripheral blood eosinophilia or increased eosinophil cationic protein with bronchial hyperresponsiveness during asthma remission. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020; 91 (3): 297–302.
125. Konishcheva A.Yu., Gervazieva V.B., Lavrent'eva E.E. Osobennosti struktury i funktsii respiratornogo epiteliya pri bronkhial'noi astme. Pul'monologiya. 2012; 5: 85–91.

126. Liu Y.H., Tao Z.Z. Effect of intranasal glucocorticoid on the pathological change of nasal mucosa in rats with allergic rhinitis //Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.- 2009 .-44(11).-P.935-40.
127. Mathias RA. Introduction to genetics and genomics in asthma: genetics of asthma. Adv Exp Med Biol. 2014; (795): 125–55.
128. Mei Q, Qu J. Interleukin-13 +2044 G/A and +1923C/T polymorphisms are associated with asthma susceptibility in Asians: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017; 96 (51).
129. Methodology for development the allergic rhinitis and its impact of asthma Guideline 2008 update / J.L. Brozek, C.E. Baena-Cagnani, S. Bonini [et al.] // Allergy.–2018.–Vol. 63, № 1.–P. 38-46.
130. Ming, Z. Allergic and non-allergic rhinitis are common in obstructive sleep apnea but not associated with disease severity / Z. Ming, W. Xiangdong, G. Siqi, G. Ying, D. Xiu, Z. Yuhuan, Y. Jingying, Z. Luo, D. Ph // Journal ofClinical Sleep Medicine.– 2017. – Vol. 13, № 8. – P. 959–966.
131. Molecular medicine: molecular diagnostics, preventive medicine and gene therapy]. Molekulyarnaya Biologiya [Molecular Biology], 2019, vol. 34, no. 4, pp. 684–695.
132. Mosges, R. Today's allergic rhinitis patients are different; new factor that may play a role / R. Mosges, L. Klimek // Allergy.–2007.–Vol. 62.–P. 969-75.
133. Nasal allergy are asthma: one or two diseases? / P.Demoly, P.Rullier-Meyer, P. Godard [et al.] // Bull. Acad. Natl. Med.–2005.–Vol. 189, № 7.–P.1461-73.
134. Nevin, B.J. Nitric oxide in respiratory diseases / B.J. Nevin, K.J. Broadley // Pharmacol. Ther.–2002.–Vol. 95, № 3.–P. 259-93.
135. Parikh, A. Fortnightly review. Seasonal allergic rhinitis / A. Parikh, G. K. Scadding // BMJ. – 2019. –Vol. 314, № 10. – P. 1392–1395.
136. Passalacqua, G Adherence to pharmacological treatment and specific immunotherapy in allergic rhinitis / G. Passalacqua, I. Baiardini, G. Senna, G. W.Canonica // Clin. Exp. Allergy. – 2013. –Vol. 43, № 1. – P. 22–28.

137. Passalacqua, G Adherence to pharmacological treatment and specific immunotherapy in allergic rhinitis / G. Passalacqua, I. Baiardini, G. Senna, G. W.Canonica // Clin. Exp. Allergy. – 2013. –Vol. 43, № 1. – P. 22–28.
138. Prematurity at birth reduces the long-term risk of atopy / M. Siltanen, M.Kajosaari, M. Pohjavuori, E. Savilahti // J. Allergy Clin. Immunol. – 2021. – Vol. 107.–P. 229-34.
139. Provost, D. The impact of allergic rhinitis on the management of asthma in a working population / D. Provost, Y. Iwatsubo, S. Riviere, M. Mevel, A. Didier, P. Brochard, E. Imbernon, C. Raheison // BMC Pulmonary Medicine. – 2015. – № 15. – P. 142. doi 10.1186/s12890-015-0136-6.
140. Rietveld S. Perceptions of Asthma by Adolescents at Home / S. Rietveld, W. Everaerd // Chest.- 2011.- № 117. – P. 434-439.
141. Roberts, G. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / G. Roberts, M. Xatzipsalti, L. M. Borrego, A. Custovic, S. Halken, P. W. Hellings, N. G. Papadopoulos, Rotiroti, G. Scadding, F. Timmermans, E. Valovirta // Allergy. – 2020. – Vol. 68, № 9. – P. 1102–1116.
142. Ryan, M.W. Asthma and rhinitis: comorbidities / M.W. Ryan // Otolaringol. Clin. North. Am.–2018.–Vol. 41, № 2.–P. 283-95.
143. Sandford A. J., Chagani T., Zhu S., Weir T. D., Bai T. R., Spinelli J. J., Fitzgerald J. M., Behbehani N. A., Tan W. C., Paré P. D. Polymorphisms in the IL4, IL-4RA and FCER1B genes and asthma severity. J. Allergy Clin. Immunol, 2020 vol. 106, pp. 135–140.
144. Scadding G.K., Durham S. R., Mirakian R. et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis // Clin. Exp. Allergy. 2018. Vol. 38,№ 1. P. 19—42.
145. Scadding G.K., Durham S. R., Mirakian R. et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis // Clin. Exp. Allergy. 2008. Vol. 38,№ 1. P. 19—42.
146. Sly R.M. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999; 82: 233. 11. Kapsali T., Horowitz E., Diemer F. et al.

Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2017; 99: S138.

147. Stroykova T.R., Bashkina O.A., Donskaya M.G. Kliniko-diagnos-ticheskoe znachenie plazmennogo endotelina-1 i faktora rosta fibroblastov u detey s tyazhelym techeniem bronkhial'noy astmy [Clinical diagnostic value of plasma endothelin-1 and fibroblast growth factor in children with severe asthma. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. 84–88.

148. Van Arsdel P.P., Motulsky A.G. Frequency and heritability of asthma and allergic rhinitis in college students // *Acta Genet. Stat. Med.* 1959. №9. P. 101-114.

149. Van Eerdeghe P. et al., 2012; Allen M. et al., 2013; Zhang Y. et al., 2013; Laitinen T. et al., 2014; Nicolae D. et al., 2015; Noguchi E, et al., 2015; Balaci L. et al., 2017; Soderhall C. et al., 2017.

150. Wallace, D. V. The diagnosis and management of rhinitis : an updated practice parameter / D. V. Wallace, M. S. Dykewicz, D. I. Bernstein, J. Blessing-Moore, L. Cox, D. A. Khan, D. M. Lang, R.A. Nicklas, J. Oppenheimer, J. M. Portnoy, C. C. Randolph, D. Schuller, S. L. Spector, S. A. Tilles // *Allergy Clin. Immunol.* – 2018. –Vol. 122, № 2. – P. 1–84.

151. Westman, M. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children / M. Westman, P. Stjärne, A. Asarnoj, I. Kull, M. van Hage, M. Wickman, E. Toskala // *J. Allergy Clin. Immunol.* -2012. -Vol. 129, №2. -P.403-408.

152. Wiesch, D. G. Genetics of asthma / D.G. Wiesch, D. A. Meyers, E. R. Bleecker // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022. – Vol. 104, № 5. – P. 895–901.

153. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;8(2):108–352.

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

БО	- бронхиал обструкция
ЎОБ	- ўткир обструктив бронхит
ҚБ	- қайталанувчи бронхит
АР	- аллергия ринит
БА	- бронхиал астма
АТПЗ	- асаб тизимининг перинатал зарарланиши
НФА	- нейтрофилларнинг фагоцит активлиги
Ig	- иммуноглобулинлар
Ig A	- А синф иммуноглобулинлар
Ig M	- М синф иммуноглобулинлар
Ig G	- G синф иммуноглобулинлар
ТНФ	- ташқи нафас олиш функцияси
TNF- α	- ўсимта некрози омили алфа
ЎХХ	- ўпканинг ҳаётий ҳажми
ФХХ	- ўпканинг функционал ҳаётий ҳажми
НЧЭЮХТ	- нафас чиқаришдаги энг юқори ҳажмий тезлик
ТНЧХ1	- 1 секундда тезлашган нафас чиқариш ҳажми
ХСТ25	- ҳавонинг 25% сонияли тезлиги