ISSN 2413-3302

Əziz Əliyev adına elmi-praktik jurnal
"Tibb və Elm" №3 (25) (2021)

Scientific-practical journal named after A.Aliyev
"The Medicine and Science"

Bakı - 2021

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ
Ə.ƏLİYEV adına AZƏRBAYCAN DÖVLƏT HƏKİMLƏRİ TƏKMİLLƏŞDİRMƏ İNSTİTUTU

Əziz Əliyev adına elmi-praktik jurnal
"Tibb və Elm"

2015-ci ildən nəşr edilir.
Təsisçi: Ə.ƏLİYEV ad. AZƏRBAYCAN DÖVLƏT HƏKİMLƏRİ TƏKMİLLƏŞDİRMƏ İNSTİTUTU
Azərbaycan Respublikası Ədliyyə Nazirliyində
22.06.2015-ci ildə qeydə alınmışdır, № 3990
ISSN: 2413-3302
İldə 4 dəfə çap olunur. Tiraj: 200

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının dissertasiyaların əsas nəticələrinin dərc olunması tövsiyə edilən dövri elmi nəşrlərin siyahısına daxil edilmişdir.

Ünvan: Azərbaycan, Bakı şəhəri, AZ1012,
Tbilisi prospekti, 3165-ci məhəllə.
Tel: +994125650420
+994503466883
e-mail: adhti@mail.ru
medandscience@mail.ru
vebsəhifə: www.adhti.edu.az

Baş Redaktor:
Nazim Qasımov
Baş red.müavini:
Kamil Hacımuradov
Redaksiya Heyəti:
Teymur Musayev
Rauf Ağayev
Elsevər Ağayev
Cəmil Əliyev
Əhliman Əmiraslanov
Oqtay Seyidbəyov
Elmar Qasımov
Məmmədəli Meybəliyev
Rahim Əliyev
Məsul katib:
Təyyar Eyvazov

Bakı - 2021

REDAKSİYA ŞURASI

ÖNDƏR YAMAN (Türkiyə)

OQTAY ERGENE (Türkiyə)

ADİL MƏMMƏDOV (Rusiya)

MEHMAN MƏMMƏDOV (Rusiya)

TEYMUR QAFAROV (Azərbaycan)

ALEKSANDR ÇERNOUSOV (Rusiya)

İRİNA ZAXAROVA (Rusiya)

ALEKSANDR AMETOV (Rusiya)

İRİNA LORANSKAYA (Rusiya)

VLADİMİR KUÇERENKO (Rusiya)

LARİSA MOŞETOVA (Rusiya)

METİN ÖNERÇİ (Türkiyə)

VALENTİNA OLESOVA (Rusiya)

RAYS TULEBAEV (Qazaxıstan)

DMİTRİY ZABALOTNIY (Ukrayna)

SUSAN C.BRUNSELL (ABŞ)

WILLIAM J.LAWTON (ABŞ)

CIVAN IŞLAK (Türkiyə)

MEHMET BILGIN SAYDAM (Türkiyə)

ALEKSANDR SİNOPALNİKOV (Rusiya)

ROMAN KOZLOV (Rusiya)

ANDREAS C.PETROPOULOS (Yunanıstan)

FAZİL AĞAYEV (Azərbaycan)

ELCAN MƏMMƏDBƏYOV (Azərbaycan)

NƏSİB QULİYEV (Azərbaycan)

RƏNA ŞİRƏLİYEVA (Azərbaycan)

ŞAKİR MUSAYEV (Azərbaycan)

AZERBAIJAN REPUBLIC MINISTRY of HEALTH

AZERBAIJAN STATE ADVANCED TRAINING INSTITUTE FOR DOCTORS named by A.ALIYEV

Scientific-practical journal named after A.Aliyev
"The Medicine and Science"

Publeshed from 2015.

Founder: AZERBAIJAN STATE ADVANCED TRAINING INSTITUTE FOR DOCTORS named by A.ALIYEV

Registred in Ministry of Justice of Azerbaijan Republic in 22.06.2015, № 3990

ISSN: 2413-3302

Published quartarly. Circulation 200

The journal is included to the list of recommended journals by Higher Attestation Commission under the President of Azerbaijan Republic, where main scientific results of dissertations should be published.

Address: Azerbaijan, Baku, AZ1012,
Tbilisi ave. block 3165.
Phone: +994125650420
+994503466883
e-mail: adhti@mail.ru
medandscience@mail.ru
website: www.adhti.edu.az

Editor in chief:

Nazim Gasimov

Deputy editor in chief:

Kamil Hajimuradov

Editorial board:

Teymur Musayev

Rauf Agayev

Elsever Agayev

Djamil Aliyev

Ahliman Amiraslanov

Ogtay Seyidbayov

Elmar Gasimov

Mammadali Meybaliyev

Rahim Aliyev

Executive secretary:

Tayyar Eyvazov

Baku - 2021

ADVISORY BOARD

ONDER YAMAN (Turkey)

OGTAY ERGENE (Turkey)

ADIL MAMMADOV (Russia)

MEHMAN MAMMADOV (Russia)

TEYMUR GAFAROV (Azerbaijan)

ALEKSANDR CHERNOUSOV (Russia)

IRINA ZAXAROVA (Russia)

ALEKSANDR AMETOV (Russia)

IRINA LORANSKAYA (Russia)

VLADIMIR KUCHERENKO (Russia)

LARISA MOSHETOVA (Russia)

METIN ONERCHI (Turkey)

VALENTINA OLESOVA (Russia)

RAYS TULEBAEV (Kazakhistan)

DMITRIY ZABALOTNIY (Ukraine)

SUSAN C.BRUNSELL (USA)

WILLIAM J.LAWTON (USA)

CIVAN ISHLAK (Turkey)

MEHMET BILGIN SAYDAM (Turkey)

ALEKSANDR SINOPALNIKOV (Russia)

ROMAN KOZLOV (Russia)

ANDREAS C.PETROPOULOS (Greece)

FAZIL AGAYEV (Azerbaijan)

ELCAN MAMMADBAYOV (Azerbaijan)

NASIB GULIYEV (Azerbaijan)

RANA SHIRALIYEVA (Azerbaijan)

SHAKIR MUSAYEV (Azerbaijan)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВОХРАНЕНИЯ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ имени А.АЛИЕВА

Научно-практический журнал имени А.Алиева
“Медицина и Наука”

Печатается с 2015 года.

Учредитель: АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ имени А.АЛИЕВА

Зарегестрировано в Министерстве Юстиции Азербайджанской Республики в 22.06.2015, № 3990

ISSN: 2413-3302

Выпускается ежеквартально. 200 экземпляров

Журнал включен в список периодических изданий рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией при Президенте Азербайджанской Республики, в которых могут быть опубликованы основные научные результаты диссертаций.

Адрес: Азербайджан, Баку, AZ1117,
Тбилисский проспект, блок 3165.
Тел: +994125650420
+994503466883
e-mail: adhti@mail.ru
medandscience@mail.ru
веб-страница: www.adhti.edu.az

Главный Редактор:

Назим Гасымов

Зам главного редактора:

Камиль Гаджимурадов

Редакционная коллегия:

Теймур Мусаев

Рауф Агаев

Эльсевер Агаев

Джамиль Алиев

Ахлиман Амирасланов

Октай Сейидбеков

Эльмар Гасымов

Маммедали Мейбалиев

Рагим Алиев

Ответственный секретарь:

Таййар Эйвазов

Баку - 2021

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ОНДЕР ЯМАН (Турция)

ОКТАЙ ЭРГЕНЕ (Турция)

АДИЛ МАМЕДОВ (Россия)

МЕХМАН МАМЕДОВ (Россия)

ТЕЙМУР ГАФАРОВ (Азербайджан)

АЛЕКСАНДР ЧЕРНОУСОВ (Россия)

ИРИНА ЗАХАРОВА (Россия)

АЛЕКСАНДР АМЕТОВ (Россия)

ИРИНА ЛОРАНСКАЯ (Россия)

ВЛАДИМИР КУЧЕРЕНКО (Россия)

ЛАРИСА МОШЕТОВА (Россия)

МЕТИН ОНЕРЧИ (Турция)

ВАЛЕНТИНА ОЛЕСОВА (Россия)

РАЙС ТУЛЕБАЕВ (Казахыстан)

ДМИТРИЙ ЗАБАЛОТНЫЙ (Украина)

СЮЗАН ДЖ.БРУНСЕЛЛ (США)

УИЛЬЯМ Ж.ЛОУТОН (США)

ДЖИВАН ИШЛАК (Турция)

МЕХМЕТ БЫЛГЫН САЙДАМ (Турция)

АЛЕКСАНДР СИНОПАЛЬНИКОВ (Россия)

РОМАН КОЗЛОВ (Россия)

АНДРЕАС ДЖ.ПЕТРОПОУЛОС (Греция)

ФАЗИЛЬ АГАЕВ (Азербайджан)

ЭЛЬДЖАН МАМЕДБЕКОВ (Азербайджан)

НАСИБ ГУЛИЕВ (Азербайджан)

РЕНА ШИРАЛИЕВА (Азербайджан)

ШАКИР МУСАЕВ (Азербайджан)

ƏDƏBİYYAT İCMALI | ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ | LITERATURE REVIEWS

AĞCİYƏRLƏRİN XRONİKİ OBSTRUKTİV XƏSTƏLİYİ BİOMARKERLƏRİ

Hətəmzadə E.M.*, İsgəndərova G.N.
Ə.Əliyev ad. Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu,
ailə təbabəti kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Məqalədə ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi (AXOX) zamanı biomarkerlərin aşkar edilməsi və müəyyən edilməsi haqqında ədəbiyyat məlumatlarının icmalının nəticələri təqdim olunub. Biomarkerlərin səviyyəsi xəstəliyin statusu və onun ağırlıq dərəcəsi barədə geniş məlumat almağa imkan verir. Alimlərin diqqətini matriks metal proteinazalar (MMPs), surfaktat proteinlər (SPs), interleykinlər (IL), desmozin izomerləri, leykotriyen-B4, neytrofil elastaza kimi biomarkerlər cəlb edir. Lakin, potensial AXOX biomarkerləri haqqında çoxlu sayda məlumatların mövcud olmasına baxmayaraq, çoxsaylı sistemli və ağciyər markerlərinin təkrar olunması dərəcəsinə sadəcə bir neçə tədqiqat həsr olunub.

Açar sözlər: ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi, biomarkerlər, metal proteinazalar, surfaktant proteinlər, interleykinlər, leykotriyen-B4, neytrofil elastaza.

Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi (AXOX) müasir səhiyyənin aktual və əhəmiyyətli problemlərindən birini təşkil edir. Ekspertlərin proqnozlarına əsasən, yaxın 10 ildə bu xəstəlik ölüm hallarının səbəbləri siyahısında 3-cü, əmək qabiliyyətinin itirilməsinin əsas səbəbləri siyahısında isə 5-ci yerdə olacaq [1]. D.D. Zong və digərləri [2] qeyd edirlər ki, hal-hazırda, Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi bütün dünyada xəstələnmə və ölüm hallarının aparıcı səbəbidir və son proqnozlara görə, bu xəstəlik 2030-cu ildə 4-cü ölüm səbəbi olacaq.

Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyinin diaqnostikası, müalicəsi və profilaktikası üzrə Qlobal strategiyanın (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) təkrar baxışında, Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi daimi, bir qayda olaraq, inkişaf edən, bronxlarda və ağciyərlərdə patogen hissəciklərin və qazların təsirinə reaksiyadan ibarət olan xroniki iltihab prosesinin irəliləməsi ilə əlaqədar olan hava axını çatışmazlıqlı səciyyələndirilən xəstəlikdir [3].

Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyinə tez-tez rast gəlinir. Kişilər arasında yayılma dərəcəsi 9,34:1000, qadınlar arasında isə – 7,33:1000 təşkil edir [4]. Müəyyən olunmuşdur ki,xəstəlik daha çox AXOX meylli şəxslərdə və yaşı 40-dan çox olan adamlarda inkişaf edir [2, 4].

Baxmayaraq ki, bu xəstəlik çox komponentli xəstəlikdir, onun patogenezindəki əsas komponent tənəffüs yollarının iltihabıdır ki, bu müxtəlif hüceyrə profillərini səciyyələndirir. İltihab xarakterindən və iltihab mediatorlarının səviyyəsindən asılı olaraq, AXOX alt qruplara bölünür [5, 6].

Hal-hazırda, gündən günə daha çox tədqiqat Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi olan pasiyentlərin tənəffüs yollarında və qanında iltihab markerlərinin potensial bioloji markerlər kimi öyrənilməsinə həsr olunur. Bioloji marker – obyektiv şəkildə ölçülən və qiymətləndirilən, normal bioloji və ya patoloji proseslərin göstəricisi qismində çıxış edən bir göstəricidir. Biomarkerlərin tədqiqi xəstəliyin inkişafını əks etdirən molekulların və ya materiyaların, məsələn, hüceyrələrin, toxumaların, öyrənilməsidir [6, 7]. Tədqiqatçılar AXOX-i olan pasiyentlərdə iltihab biomarkerlərinin öyrənilməsini perspektivli istiqamət hesab edirlər. Hesab olunur ki, informativ biomarkerin köməyi ilə, xəstəliyin gedişatını proqnozlaşdırmaq və fenotipini müəyyən etmək olar [8].

Miqdarları qısa bir müddət ərzində lokal və sistemli iltihabın azalmasını qiymətləndirməyə imkan verən iltihab markerlərinin təyin edilməsinin zəruriliyi Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyinə sistemli xəstəlik kimi baxılması zamanı təsdiq olunur. Hava axınının məhdudlaşdırılması ilə yanaşı, Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyinin ağırlığını artıran xroniki sistemli persistensiya edici iltihabla əlaqədar olan ağciyərdən kənar sistemli əlamətlərlə müşayiət olunur [5].

Müəyyən edilmişdir ki, ağciyərlərdə xroniki iltihab prosesi zamanı proteazaların və oksidləşdiricilərin dəyərlərinin artması ağciyər toxumasının dağılmasına və AXOX-un daha çox inkişaf etməsinə

*e-mail: aile_tebabeti@mail.ru

gətirib çıxarır. Lakin, iltihab markerlərinə digər xəstəliklər də təsir göstərə bilər, deməli, müəyyən şəraitdə, onlar Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyinə aid olmayan fenotipləri təşkil edə bilər [9].

Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi olan pasiyentlərdə, ağciyərlərdə patofizioloji, iltihab və destruktiv proseslərə aid olan bir neçə növ biomarker müəyyən edilir. Lakin, tənəffüs yollarından bionümunələrin götürülməsi və işlənməsi və onlarda iltihabın qiymətləndirilməsi böyük çətinliklər törədir, buna görə, daha çox qan zərdabı və plazması tədqiq edilir. Eyni zamanda, ağciyər biomarkerləri bronxial bioptatda, bronxoalveolyar lavajda (BAL), bəlğəmdə və buraxılan nəfəsdə müəyyən edilir [5]. Ədəbiyyatda təqdim olunan, müəlliflərin 600-dən çox nəşr olunmuş tədqiqatların öyrənilməsinin nəticələrini göstərdiyi icmal belə təxmin etməyə imkan verir ki, bu biomarkerlərdən bəziləri diaqnostikada istifadə oluna bilər, lakin bu göstəricilərin təkrar edilə bilməsi, onların Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyinin inkişafına və irəliləməsi dərəcəsinə aid olub- olmadığı barədə məlumatlar kifayət qədər deyil [10]. Ağciyər biomarkerlərini qiymətləndirərkən AXOX-lu pasiyentlərdə, tütün çəkənlərdə və yaşlı tütün çəkməyən insanlarda tədqiqat nəticələrinin müqayisəsi əhəmiyyət kəsb edir. Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi zamanı müxtəlif ağciyər biomarkerləri analiz edilmiş və onların müsbət, mənfi cəhətləri müəyyən edilmişdir [11].

Ədəbiyyatda, obyektiv şəkildə baza vəziyyətindən və simptomatikanın artmasının digər səbəblərindən, məsələn, pnevmoniyadan, ağciyər arteriyası tromboemboliyasından differensiasiya olunması üsulu kimi, habelə, kəskinləşmələrin etiologiyasına və ağırlığına aydınlıq gətirilməsi məqsədilə, kəskinləşmə biomarkerlərinin axtarışı və analizi haqqında məlumatlara rast gəlinir. Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi, habelə, onun ağırlaşması heterogen xarakter daşıdığına görə, xəstəliyin nəticələrinin proqnozlaşdırılması üçün istifadə oluna biləcək bir universal biomarkeri seçmək son dərəcə çətindir.

Tərif əsasən, ideal biomarker sabit xəstəlik zamanı təkrarlanmalıdır. Qan markerləri arasında bu, SP-D halı, fibrinogen və CC-16 olmuşdur, halbuki IL-6 və IL-8, CCL-18 və CRP də daxil olmaqla, digər namizəd molekullar növbəti dəfə qiymətləndirilməlidir [12].

Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi olan pasiyentlərdə, iltihab markeri – C-reaktiv zülal (CRZ) daha ətraflı öyrənilmişdir. CRZ-nin AXOX-un irəliləməsi ilə korrelyasiyası aşkar edilmişdir [13, 14]. AXOX səbəbi ilə ölüm və xəstəxanaya yatırılma halları riskinin artması sabit AXOX fonunda CRZ səviyyəsinin artması ilə əlaqələndirilir [15]. Böyük tədqiqatda sabit vəziyyət səbəbi ilə kəskinləşmələrin differensiasiya üsullarının öyrənilməsi nəticələri təqdim edilmişdir. Tədqiqatçılar 90 pasiyentdə 36 plazma markerini öyrənmişdir və CRZ daha faydalı olmuşdur (həm ayrılıqda, həm də digər markerlərlə birlikdə). Lakin, bu üsul klinikada istifadə edilməsi üçün kifayət qədər həssaslığa və spesifikliyə malik deyildi. Məlumdur ki, kəskinləşmələrin sabit vəziyyətdən differensiasiyası üçün tətbiq olunan 5 mq/l klinik limit 74%, spesifiklik isə 58% təşkil edir. Bu onunla əlaqədardır ki, pasiyentlərin çoxunda CRZ-nin miqdarı sabit vəziyyətdə 5 mq/l-dən çox təşkil edir, kəskinləşmələr isə həmişə sistemli iltihab markerlərinin səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə artması ilə müşayiət olunmur [16].

AXOX terapiyasında klinik əhəmiyyətə malik olan biomarkerlərdən α1-antitripsin geniş istifadə olunur [15]. AXOX erkən başlanğıcı və ya yüksək ağırlığı olan pasiyentlər arasında müvafiq genin polimorf variantlarının aşkar edilməsi həm pasiyentin özünün idarə olunması və xəstəliyin proqnozlaşdırılması, həm də digər ailə üzvlərinin müşahidəsi üçün əhəmiyyət kəsb edir. Ədəbiyyatda AXOX terapiyasının konkret tapşırıqlarının həll olunması üçün biomarkerlərin istifadə olunması üzrə digər misallar gətirilir, lakin, ümumilikdə, toplanmış məlumatlar, metodikanın klinik təcrübədə tətbiq olunması üçün, hələ ki, kifayət qədər deyil.

B.L.Nicholas və digərlərinin [17] məlumatlarına əsasən, stabil AXOX-un diferensial diaqnostikası üçün sağlam tütün çəkənlərdə lipokalinin və A1 apolipoproteinin tətbiq edilməsi sabit fazada AXOX xəstələrinin sağlam tütün çəkənlərdən diferensiasiyası üçün perspektivli olmuşdur.

D.Stolz və digərlərinin [14] fikrincə, AXOX kəskinləşmələrinin antibakterial müalicəsi zamanı istiqamətləndirici qismində bakterial infeksiya markeri hesab olunan prokalsitonin sınağı çıxış

etmişdir. Bu tədqiqatda, prokalsitoninin miqdarının az olduğu halda, pasiyentlərə antibiotiklər təyin olunmurdu. Prokalsitonin miqdarına nəzarət edilməsi ilə aparılmış müalicə, klinik nəticə pisləşmədən, antibiotiklərin pasiyentə göstərdiyi yükü azaltmağa imkan verdi.

Alimlərin diqqətini matriks metal proteinazalar (MMPs), surfaktant proteinlər (SPs), interleykinlər (IL), desmozin izomerləri, leykotriyen-B4 kimi biomarkerlər cəlb edir. Təxmin olunur ki, MMPs ilə onların daxili inhibitorları arasındakı tarazlığın dəyişməsi (buna proteaza- antiproteaza disbalansı deyilir) ağciyər xəstəliklərinin, xüsusilə də AXOX-un inkişaf etməsi səbəblərindən biridir [5, 18]. S.Oikonomidi və digərlərinin fikrincə [19], bu balansın pozulması ağciyər xəstəliklərinin inkişafında əsas komponentdir və onların təkrar modellənməsi və iltihabı ilə özünü büruzə verir.

MMPs sinkdən asılı endopeptidazalar ailəsinə aid edilir. Bir neçə MMPs alt-qrupu mövcuddur ki, onlar strukturu, yerləşməsi və funksiyası ilə fərqlənir [20]. Əvvəlcə, hesab olunurdu ki, MMPs, əsasən, matriksin xarici qişasında yerləşir, onlar əhəmiyyətli dərəcədə daha geniş olan substrata və əhəmiyyətli funksiya olan *in vivo* bioaktiv molekullarına spesifik təsirə malik olur. MMPs müxtəlif substratları dağıtmaq və bir çox bioloji və patofizioloji proseslərdə, məsələn, fibroz və iltihabda, iştirak etmək qabiliyyətinə malikdir [21].

Böyüklərin sağlam ağciyər toxumasında MMP kifayət qədər aktiv deyil. Xarici təsirə, xüsusilə də, toksinlərin, infeksiya törədicilərinin, sitokinlərin təsirinə cavab olaraq, bəzi növ ağciyər hüceyrələri MMPs çıxara bilər. Müəyyən olunmuşdur ki, bəzi MMPs-lər AXOX patogenezində iştirak edir və bu xəstəlikdə MMPs-in mümkün mənbəyi ağciyər parenximası və ağciyərə miqrasiya edən iltihab hüceyrələri (neytrofillər, makrofaqlar) olur [22]. Matris metal proteinazası 9 (MMP-9) həmçinin AXOX patogenezi ilə əlaqədardır [22].

Surfaktant proteinlər tənəffüs yollarının son bölmələrində yerləşən surfaktant substratın əsas inqridiyentlərinə aiddir. Bu substratın strukturunu proteinlər, xolesterol və fosfolipidlər təşkil edir, onun özü isə II tip alveolyar hüceyrələrin məhsuludur [5, 7]. Substrat alveolların üzərində səthi dartılmanı zəiflədən nazik lipid təbəqəsi yaradır və alveolları tənəffüs aktı zamanı kollapsdan qoruyur.

Əvvəlcə, surfaktant II tip alveol hüceyrələrinin epitelial mayesindəki vezikullardan olan çox təbəqəli struktur təşkil edir və tənəffüs zamanı genişlənmələri və daralmalarının təsiri altında, onların səthi ilə yayılır [5].

Surfaktant protein SP-D bakteriyaları, virusları, göbələkləri, apoptoz və nekroz hüceyrələrini neytrallaşdıran və allergik həmçinin iltihab reaksiyalarını azaldan immunoloji reaksiyalarda iştirak edən çox funksiyalı təbii immun molekuludur [23]. Əldə olunmuş funksional hüceyrə reseptorları göstəriciləri əsasında, müəlliflər sağlam hüceyrələrdə SP-D iltihab əleyhinə rolu barədə təxminlər etmişdir. Müəlliflərin fikrincə, SP-D kiçik miqdarda patogenlərin, allergenlərin və apoptoz hüceyrələrinin daimi təsiri altında potensial zədələnməni minimuma endirə bilərdi [23]. Müəyyən edilmişdir ki, ağciyərlər xarici amillərlə zədələndiyi zaman SP-D, ağciyərin adi və adaptiv immunitetinə əlavə olaraq, iltihab əleyhinə rol oynaya bilər [23]. Hesab olunur ki, bu marker ağciyərlər üçün nisbətən spesifikdir və zərdab qanında müəyyən olunur [24]. SP-D sintezi əsasən ağciyər toxumasında baş verir və ağciyərlərdə patoloji dəyişikliklərin baş verməsi səbəbi ilə, onun qanda miqdarı artır, uzunmüddətli təsirə malik iQKS ilə β2-aqonistin kombinasiyası və iQKS ilə müalicə zamanı isə, azalır, buna görə də, SP-D ağciyərlərə xas olan AXOX markeri kimi istifadə oluna bilər [25].

Ədəbiyyat məlumatlarına görə, qanda orta SP-D səviyyələri AXOX-u olan pasiyentlərdə və tütün çəkənlərdə daha yüksək olur. SP-D səviyyələri xəstəlik ağırlığının GOLD statusu ilə korrelyasiya edilmədikcə, qanda pik səviyyələr kəskinləşmə riski ilə bağlı və KT ilə təsdiq olunmuş emfizema yayılması və onun inkişafı ilə əlaqədar ola bilər [16].

Beləliklə, SP-D çox ümid verici markerlərdən birinə çevrilir, çünki ağciyər sisteminin immunitetinə və surfaktant homeostazına cəlb olunan əhəmiyyətli molekuldur. SP-D-nin ağciyər funksiyasının azalması və emfizemanın irəliləməsi, tənəffüs yolu xəstəlikləri və yorulma, əzələ kütləsinin itirilməsi və iltihab kimi əlamətlər ilə əlaqəsinin olub-olmadığının müəyyən etmək əhəmiyyət kəsb edir. Əlaqəsi varsa, SP-D-ni xəstəliyin irəliləməsini müəyyən edən real biomarker hesab etmək olar.

Bəlğəmdəki interleykin (IL-8) aktiv edilmiş neytrofillərin və eozinofillərin yüksək hemotaksisi ilə əlaqədardır. Neytrofillər həmçinin əsas IL-8 mənbəyidir [5, 7]. AXOX-u olan pasiyentlərin bəlğəmində, nəzarət tütün çəkənlər qrupu ilə müqayisədə, əhəmiyyətli dərəcədə yüksək miqdarda IL-8 olması və onun neytrofil miqdarı ilə korrelyasiyası təxmin etməyə imkan verir ki, IL-8 bəlğəmə sekresiya oluna, daha sonra isə tənəffüs yollarına miqrasiya edən neytrofillər üçün hemoattraktant kimi fəaliyyət göstərə bilər [6, 7].

Leykotriyen B4 (LTB4) insan xəstəliklərində neytrofil, makrofaqal və T-limfositar hemotaksisin güclü induktorudur. O, patogenezdə əhəmiyyətli rol oynayan potensial neytrofil hemoattraktantıdır [7]. Sağlam tütün çəkənlərlə müqayisədə, kəskinləşmə və xəstəliyin sabit gedişatı zamanı AXOX-u olan pasiyentlərdə buraxılan havanın kondensatında LTB4 miqdarının yüksək olması barədə məlumatlar var [26, 27]. Remissiya dövründə buraxılan havanın kondensatında LTB4-ün yüksək səviyyədə olduğu qeyd olunur, kəskinləşmə zamanı onun səviyyəsi daha da yüksəlmiş və antibakterial terapiya fonunda azalmışdır ki, bu da təxmin etməyə imkan verdi ki, LTB4 tənəffüs yollarında iltihab ağırlığı indikatoru qismində çıxış edir. Həmçinin, hesab olunur ki, AXOX-u olan pasiyentlərdə buraxılan havanın kondensatında LTB4-ün səviyyəsi bəlğəm neytrofilezi ilə korrelyasiya olunur və neytrofil iltihabı aktivliyinə faydalı marker ola bilər [26, 27].

ECLIPSE tədqiqatında, zərdab IL-6, IL-8, CRP və SP-D ilə bəlğəm neytrofilləri arasında korrelyasiya aşkar olunmamışdır. Bu göstərmişdir ki, ən azı, bu zərdab markerləri üçün, istənilən mərhələdə (GOLD I-IV) AXOX-u olan pasiyentlərlə aparılan tədqiqatlarla həmişə ağciyər və zərdab iltihab markerləri arasında korrelyasiya aşkar olunmur. Baza zərdab/plazma ölçmələri ECLIPSE zamanı xəstəliyin ağırlığı ilə sadəcə zəif əlaqə olduğunu göstərmişdir, bu zaman korrelyasiya əmsalının dəyərləri (r) adətən 0,2-dən az olmuşdur [16, 28]. Bundan əlavə, S. Röpcke və digərləri [28] tədqiqatda iştirak edən pasiyentlərdə və könüllülərdə, ECLIPSE-də tədqiq olunmuş GOLD II və GOLD III pasiyentləri ilə müqayisədə, çox da fərqlənməyən bəlğəm neytrofillərinin kifayət qədər geniş spektrini müəyyən etmişdirlər.

Neytrofil elastazası (NE) neytrofillərin tənəffüs yollarının iltihabı zamanı ifraz etdiyi əsas proteazadır, musin sekresiyasının TE hüceyrələrinin in vitro ilkin becərilməsi sisteminin və gel-filtrasiyalı musin analizinin köməyi ilə aşkar olunan ilk stimulyatoru olmuşdur.

Neytrofil elastaza neytrofillərin azur dənələrində saxlanır. Yetişmiş NE (~ 26 kDa) iki qlikan və dörd disulfid əlaqəsinə malikdir. O, üç və ya dörd izofermentdən ibarətdir və 10-11 izoelektrik nöqtəli güclü əsas zülal təşkil edir. Neytrofillərin elastazası III və IV tipli kollagenlərin üç spirallı strukturunu, I, II və V-kollagenlər tipli köndələninə tikiş nahiyələrini, aqqrekanı və fibronektini parçalayır. ProMMP-3, -7, -8 və -10 bu proteaza ilə aktiv edilir. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, NE dağsiçanının ilkin TE-hüceyrələrindən musinin çıxarılmasını stimullaşdırırdı. Sekresiya olunan bu musinlərin mənbəyi hüceyrə daxili pul deyil əsasən becərilən hüceyrələrin apikal səthi olmuşdur. Bu nəticə digər tədqiqatçılar, o cümlədən Breuer və digərləri (1989) tərəfindən də təsdiq olunmuş və protelolitik mexanizm vasitəsilə NE çıxaran tənəffüs yollarının epitelial hüceyrələrinin səthində musinlərin mövcud olmasını təxmin edən ilk məlumatı təşkil etmişdir. Daha sonra, hüceyrə səthinin bu musinləri MUC1/Muc1 olaraq identifikasiya edilmişdir. Hüceyrə səthində musinlərin çıxarılmasına əlavə olaraq, NE həmçinin sekresiya dənələri ilə musin sekresiyasını stimullaşdırır [29]. Beləliklə, NE musinləri qədəhvari hüceyrələrdən musin dənələrinin ekzositozu vasitəsilə, habelə, epitelial hüceyrələrin səthindən, MUC1/Muc1 proteolitik parçalanması vasitəsilə, çıxara bilər. Lakin, sağlam vəziyyətdə və xəstəlik zamanı hər iki prosesin ətraflı mexanistik yolları və onların requlyasiyası əhəmiyyətli dərəcədə naməlumdur.

Neytrofil elastazanin əhəmiyyətli fizioloji rolu bakteriyaların məhv edilməsindən ibarətdir. Buna opsonizasiya olunan bakteriyalar tərkibində proteinazalar və oksidləşdiricilər olan lizosimlərlə birləşən faqosomlara düşdüyü zaman nail olunur. O, həmçinin çox destruktivdir və həm emfizema, həm də xroniki bronxit zamanı müşahidə olunan ağciyər zədələnməsinin əsas səbəbi hesab olunur. NE, göstərildiyi kimi, heyvan modellərində emfizemaya səbəb olan ilk serin proteinazası olmuşdur. Bu proteaza geniş spektrli zülallara təsir göstərir və elastini, fibronektini və kollageni dağıda, habelə,

immunoqlobulinlərin aktivliyini zəiflədə və komplement kaskadı komponentlərini aktiv edə bilər. Aktivləşdiyi zaman, azurofil dənəvər proteinazalar (NE də daxil olmalqa) ekspressiya olunur [30].

Beləliklə, NE daha çox hüceyrələrlə matriks arasında sıx təmas zamanı zədələnməyə səbəb olur. Sərbəst NE-lərin aktivliyi AXOX-u olan pasiyentlərdə müəyyən edilmişdir və bu *in vivo* vəziyyətinin inkişaf etməsində əsas məsələ hesab olunur. Sərbəst NE deqranulyasiya olunan neytrofillərdən yığıla və ya (apoptotik hüceyrələrdən fərqli olaraq) hüceyrələrin nekrozu zamanı sərbəst şəkildə çıxarıla bilər [30]. Faqositoz prosesi həmçinin mühitə əhəmiyyətli miqdarda proteinazaların buraxılmasına səbəb ola bilər, xüsusilə də, "frustrasiya olunan faqositoz" zamanı: bu halda, hüceyrələr böyük hissəcikləri udmağa çalışır [31]. Sərbəst NE, həmçinin, proteinazanı apoptotik neytrofillərdən endositoz vasitəsilə udan və, nəticədə, onu, özünün iltihab cavabının ilk 24 saatı ərzində, çıxaran aktiv edilmiş makrofaqlardan çıxarıla bilər [31]. Bu əhəmiyyət kəsb edir, çünki, hüceyrə ilə əlaqələndirilən proteinazaların mənfi inhibitorlara, məsələn, α1-AT-a, qarşı qismən dayanıqlığa malik olmasına baxmayaraq, sərbəst NE həm zərdab, həm də toxuma inhibitorları ilə daha asan inaktivasiya olunur, kifayət qədər miqdarda mövcud olması o deməkdir ki, sağlam vəziyyətdə sərbəst NE, aktiv edilmiş hüceyrədən az məsafədə, tam inaktivasiya olunmalıdır. Göstərilmişdir ki, neytrofillərdən çıxarılan sərbəst NE-lərin miqdarı, eksponensial olaraq hüceyrədən uzaqlaşdıqda, azalır. Membranla əlaqədar olan NE antiproteinazalara qarşı daha az həssasdır və AXOX zamanı mövcud olan sərbəst və membranlarla əlaqədar NE-lərin yüksək miqdarının birləşməsi toxumanın dağılmasına (bu həmin xəstəliyə xasdır) səbəb olan yerli inhibitorların öhdəsindən gəlmək üçün kifayət edə bilər. NE matris zülalları və hüceyrələri ilə qarşılıqlı əlaqədə olur və bu yalnız onun özünün aktivliyinə deyil, həmçinin onun inhibitorlarının və digər proteinazaların effektivliyinə təsir göstərir. NE, həmçinin AXOX patogenezində iştirak edən endotelial hüceyrələrin laylanmasına və apoptozuna səbəb olur [32]. NE leykotriyenin (LTB4) makrofaqlar tərəfindən çıxarılmasını stimullaşdırır və bronxların epitelial hüceyrələrindən CXCL8-in çıxarılmasına səbəb ola bilər ki, bu da neytrofillərin ağciyərlərə miqrasiyasını gücləndirir. Bu iltihab cavabı α1-AT çatışmazlığı olan, LTB4 və elastaza səviyyələrinin daha yüksək olduğu pasiyentlərdə, neytrofillərin toplanmasının güclənməsini və gələcəkdə, normal antiproteinaza funksiyalı toxumaların destruksiyası potensialının artmasını təmin edərək, daha güclü olur ki, bu da α1-AT çatışmazlığı olan pasiyentlərdə daha ağır və tez irəliləyən xəstəliyi izah edir.

Daha çox əhəmiyyətli AXOX riski amili siqaret tüstüsünün təsiridir ki, bununla əlaqədar olaraq, tüstü ilə nəfəs almanın və NE-nin qarşılıqlı əlaqəsi öyrənilmişdir. Heyvan modellərinin əksəriyyətində nəzərdə tutulur ki, neytrofillərin axını ağciyərlərin makrofaq axınlı zədələnməsinin erkən mərhələlərində daha çox olur, onların metal proteinazaları isə daha gec mərhələdə yığılır [30, 32]. Lakin, hətta müəyyən edilmiş xəstəlik zamanı belə, NE inhibitorları, həmişəki kimi, birləşdirici toxumanın iltihabını və dağılmasını məhdudlaşdırır [31]. NE aktivliyi bəlğəmin irinliyi ilə əlaqədardır ki, bu da vizual olaraq qiymələndirilə bilən MPO ilə bağlıdır [31]. AXOX-un bakterial ağırlaşmaları zamanı bəlğəmin irinliyi, neytrofil axını, NE aktivliyi və toxumaların deqradasiyası məhsulları artır [31, 32], buna görə, ola bilər ki, toxumaların proteinazanın səbəb olduğu zədələnməsi də artır. Daha tez-tez rast gəlinən kəskinləşmələr ağciyərlərin funksiyasının daha tez zəifləməsi ilə, habelə, xəstələnmə və ölüm hallarının əlaqədardır və, ola bilər ki, bu dövrlərdə NE yüklənməsinin artması və aktivlik ağciyərlərin irəliləmiş zədələnməsinə səbəb olur ki, bu da xəstəliyin ağırlığı markerlərində əks olunur [32].

Nəticə. AXOX aktual problemdir, çünki xəstəliyin nəticələri fiziki iş qabiliyyətinin məhdudlaşması və pasiyentlərin əlilləşdirilməsi olur. Halhazırda, AXOX bütün dünyada xəstələnmə və ölüm hallarının aparıcı səbəbidir və, son proqnozlara görə, bu xəstəlik 2030-cu ilə qədər dördüncü ölüm səbəbi olacaq. Bu xəstəliyə respirator və sistemli iltihab xasdır. Sistemli iltihab yanaşı patologiyaların inkişaf etməsi ilə əlaqədardır.

AXOX, zərərli qıcıqlandırıcılara anormal iltihab reaksiyası səbəbi ilə, tam bərpa olunmayan hava axını məhdudlaşması ilə səciyyələndirilən çox komponentli xəstəlikdir və selik hipersekresiyası və tənəffüs yollarının obstruksiyası kimi bir sıra patoloji dəyişikliklərlə əlaqədardır. Müəyyən

edilmiş xəstəlik zamanı iltihab hüceyrələrinin infiltratı əsasən neytrofillərdən və sitotoksik T-hüceyrələrdən ibarət olur.

AXOX-a dair ədəbiyyat mənbələrinin analitik icmalına yekun vuraraq, qeyd etmək lazımdır ki, bir çox dünya ölkəsində ilkin səviyyəli həkimlər tərəfindən bu xəstəliyin diaqnostikası səviyyəsi aşağıdır. İltihab markerlərinin səviyyəsi xəstəliyin statusu və onun ağırlıq dərəcəsi barədə geniş məlumat almağa imkan verən perspektivli göstəricidir. Potensial AXOX biomarkerləri haqqında çoxlu sayda məlumatların mövcud olmasına baxmayaraq, çoxsaylı sistemli və ağciyər markerlərinin təkrar olunması dərəcəsinə sadəcə bir neçə tədqiqat həsr olunub. Böyük ehtimalla, biomarkerləri klinik parametrlərlə birləşdirən inteqrativ yanaşma həkimlərin obstruktiv ağciyər xəstəliklərinin irəliləməsini izləmək qabiliyyətini yaxşılaşdıracaq.

ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014г.). Белевский А.С. (ред.). Москва: Российское респираторное общество, 2015. - 92 с.
2. Zong, D.D., Ouyang, R.Y., Chen, P. Epigenetic mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease // Eur Rev Med Pharmacol Sci, - 2015. 19, - p. 844-856.
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). - Updated, 2017. - 123 p. - URL: http:// goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD2017-Pocket-Guide.pdf
4. Burney, P. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty: a BOLD analysis--authors' reply / P.Burney, B.Kato, C.Janson [et al.] // Thorax, - 2014. 69(9), - p. 869-70. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205474
5. Лещенко, И.В., Баранова, И.И. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология, - 2012. №2, - с. 109-117.
6. Шевцова В.И., Зуйкова А.А., Пашков А.Н. Раннее выявление хронической обструктивной болезни легких — вектор на биомаркеры. Архивъ внутренней медицины. 2016;4:47-52. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-47-52
7. Анаев, Э.Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни легких // Практическая пульмонология, - 2018. №1, - с. 26-32.
8. Taylor D.R. Using biomarkers in the assessment of airways disease // Journal of Allergy and Clinical Immunology, - 2011. 128(5), - p. 927–934.
9. Formiga, M.F. Higher serum levels of systemic inflammatory markers are linked to greater inspiratory muscle dysfunction in COPD / M.F.Formiga, I.Vital, G.Urdaneta [et al.] // The clinical respiratory journal, - 2019. 13(4), - p. 247–55. http://dx.doi.org/10.1111/crj.13006
10. Franciosi, L.G. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease / L.G.Franciosi, C.P.Page, B.R.Celli [et al.] // Respir. Res., - 2006. Vol. 7, - p. 74.
11. Barnes, P.J. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / P.J.Barnes, B.Chowdhury, S.A.Kharitonov [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med., - 2006. Vol. 174, - p. 6–14.
12. Wei, B., Sheng, Li C. Changes in Th1/Th2-producing cytokines during acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease // J Int Med Res., - 2018. 46(9), - p. 3890–902. DOI: 10.1177/0300060518781642
13. Lin, T.L. Correlations between serum amyloid A, C-reactive protein and clinical indices of patients with acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. / T.L.Lin, W.W.Chen, Z.R.Ding [et al.] // J Clin Lab Anal., - 2019. 33(4), - p. e22831. DOI: 10.1002 / jcla.22831.
14. Stolz, D. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD / D.Stolz, M.Christ-Crain, N.G.Morgenthaler [et al.] // Chest, - 2007. 131, - p. 1058-1067. doi: 10.1378/chest.06-2336.
15. Kohnlein, T., Welte, T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment // Am J Med, - 2008. 121, - p. 3-9. DOI: 10.1016 / j.amjmed.2007.07.025.
16. Hurst, J.R. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R.Hurst, J.Estbo, A.Anzueto [et al.] // N Engl J Med, - 2010. 363, - p. 1128-1238.
17. Nicholas, B.L. Identification of lipocalin and apolipoprotein A1 as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease / B.L.Nicholas, P.Skipp, S.Barton [et al.] // Am J Respir Crit Care Med, - 2010. 181, - p. 1049-1060. http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200906-0857OC
18. Bchir, S. Concomitant elevations of MMP-9, NGAL, proMMP-9/NGAL and neutrophil elastase in serum of smokers with chronic obstructive pulmonary disease / S.Bchir, H.b.Nasr, S.Bouchet [et al.] // Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2017. 21 (7), - p. 1280–1291. doi: 10.1111/jcmm.13057
19. Oikonomidi, S. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications / S.Oikonomidi, K.Kostikas, I.Tsilioni [et al.] // Curr. Med. Chem., - 2009. 16, - p. 1214-1228. DOI: 10.2174/092986709787846587
20. Golestani, R. Matrix metalloproteinase-targeted imaging of lung inflammation and remodeling / R.Golestani, M.Razavian, Y.Ye [et al.] // Journal of Nuclear Medicine, - 2017. 58 (1), - p. 138-143. doi: 10.2967/jnumed.116.176198.
21. Dejonckheere, E., Vandenbroucke, R.E., Libert, C. Matrix metalloproteinase-8 has a central role in inflammatory disorders and cancer progression // Cytokine Growth Factor Rev., - 2011. 22, - p. 73-81. http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.02.002
22. Ostridge, K. Relationship between pulmonary matrix metalloproteinases and quantitative CT markers of small airways disease and emphysema in COPD / K.Ostridge, N.Williams, V.Kim [et al.] // Thorax, - 2016. 71 (2), - p. 126–132. doi:

10.1136/thoraxjnl-2015-207428.
23. Kishore, U. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors / U.Kishore, T.J.Greenhough, P.Waters [et al.] // Mol. Immunol., - 2006. 43, - p. 1293-1315. doi: 10.1016/j.molimm.2005.08.004.
24. Sin, D.D. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D.Sin, S.F.P.Man, D.D.Marciniuk [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med., - 2008. 177, - p. 1207-1214. doi: 10.1164/rccm.200709-1356OC.
25. Apweiler, R. Approaching clinical proteomics: current state and future fields of application in fluid proteomics / R.Apweiler, C.Aslanidis, T.Deufel [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med., - 2009. 47 (6), - p. 724-744. doi: 10.1515/CCLM.2009.167.
26. Biernacki, W.A., Kharitonov, S.A., Barnes P.J. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD // Thorax, - 2003. 58, - p. 294–298. doi: 10.1136/thorax.58.4.294.
27. Corhay, J.L. Increased of exhaled breath condensate neutrophil chemotaxis in acute exacerbation of COPD / J.L.Corhay, C.Moermans, M.Henket [et al.] // Respiratory Research, - 2014. Vol.15, Article 115. http://dx.doi.org/10.1186/s12931-014-0115-0
28. Röpcke, S. Repeatability of and relationship between potential COPD biomarkers in bronchoalveolar lavage, bronchial biopsies, serum, and induced sputum / S.Röpcke, O.Holz, G.Lauer [et al.] // PLoS ONE, - 2012. 7(10), - p. e46207. doi: 10.1371/journal.pone.0046207.
29. Breuer, R. Elastase causes secretory discharge in bronchi of hamsters with elastase induced secretory cell metaplasia / R.Breuer, T.G.Christensen, E.C.Lucey [et al.] // Exp Lung Res, - 1993. 19, - p. 273-282.
30. Lee, K.-H. Cigarette smoke extract enhances neutrophil elastase-induced IL-8 production via proteinase-activated receptor-2 upregulation in human bronchial epithelial cells / K.-H.Lee, J.Lee, J.Jeong [et al.] // Experimental & Molecular Medicine, - 2018. 50, - p. 1–9. doi: 10.1038/s12276-018-0114-1.
31. Zhang, J. Neutrophil elastase inhibitory effects of pentacyclic triterpenoids from Eriobotrya japonica (loquat leaves) / J.Zhang, H.Y.Xu, Y.J.Wu [et al.] J. Ethnopharmacol., - 2019. 242, - p. 111713. doi: 10.1016/j.jep.2019.01.037.
32. Giovannoni, M.P. Synthesis, biological evaluation, and molecular modelling studies of potent human neutrophil elastase (HNE) inhibitors / M.P.Giovannoni, I.A.Schepetkin, M.T.Quinn [et al.] // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, - 2018. 33(1), - p. 1108-1124. http://dx.doi.org/10.1080/14756366.2018.1480615

РЕЗЮМЕ

БИОМАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Хетемзаде Е.М., Искендерова Г.Н.
Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей имени А.Алиева, кафедра семейной медицины, Баку, Азербайджан

В статье представлены результаты проведенного обзора данных литературы о выявлении и определении биомаркеров при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Уровень биомаркеров позволяет получить обширную информацию о статусе заболевания и его степени тяжести. Внимание ученых привлекают такие биомаркеры, как матриксные металлопротеиназы (MMPs), сурфактантные протеины (SPs), интерлейкины (IL), изомеры десмозина, лейкотриен-B4, нейтрофильная эластаза. Однако, несмотря на то, что имеется много данных о потенциальных биомаркерах ХОБЛ, лишь несколько исследований посвящены вопросу повторяемости множественных системных и легочных маркеров.
Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, биоиаркеры, металлопротеиназы, сурфактантные протеины, интерлейкины, лейкотриен-B4, нейтрофильная эластаза.

SUMMARY

BIOMARKERS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Hatamzada E.M., Isgandarova G.N.
Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev,
Department of Family Medicine, Baku, Azerbaijan

The article presents the results of a review of the literature on the detection and identification of biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The level of biomarkers allows to obtain extensive information about the status of the disease and its severity. Scientists are interested in biomarkers such as matrix metal proteinases (MMPs), surfactant proteins (SPs), interleukins (IL), desmosin isomers, leukotriene-B4, and neutrophil elastase. However, although there is a wealth of information on potential AXOX biomarkers, only a few studies have addressed the degree of recurrence of multiple systemic and pulmonary markers.
Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, biomarkers, metal proteinases, surfactant proteins, interleukins, leukotriene-B4, neutrophil elastase.

Redaksiyaya daxil olub: 08.04.2021
Çapa tövsiyə olunub: 29.04.2021
Rəyçi: dosent A.F.Zeynalov

AĞCİYƏRLƏRİN XRONİKİ OBSTRUKTİV XƏSTƏLİYİ VƏ ARTERİAL HİPERTENZİYA KOMORBİDLİYİ: PROBLEMİIN EPİDEMİOLOJİ VƏ ETİOPATOGENETİK ASPEKTLƏRİ

Fərəcova N.A.*, Rəhimova T.N.

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, terapiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

İcmalda təbabətin aktual problemlərindən biri olan kardiorespirator komorbidlik işıqlandırılmışdır. Bu sırada geniş yayılmış patologiyalar olan ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi ilə arterial hipertenziya komorbidliyi ən çox rast gəlinən hal kimi xüsusi vurğulanmışdır. Ədəbi qaynaqlara istinadən qeyd edilmişdir ki, belə komorbidliyin geniş yayılmasının əsasında hər iki xəstəliklərin həm yaranmasında həm də genezində bir sıra eyni risk faktorlarının (tütünçəkmə, hipoksemiya, endotelial disfunksiya, iltihab mediatorları və.s) iştirakı durur. Bu baxımdan adekvat aparılan antihipertenziv terapiya həm arterial hipertenziyanın, hən də bronxoobstruktiv sindromun korreksiyasında patogenetik əsaslandırılmış müalicə kimi nəzərdə tutulmalıdır. Deyilənləri nəzərə alaraq qənayətə qəlmək olar ki, sözü gedən komorbidlikdə düzgün seçilən terapevtik taktika xəstəliklərin idarəolunmasında mühüm faktor olaraq hər zaman müvafiq mütəxəssislərin diqqət mərkəzində qalmalıdır.

Açar sözlər: komorbidlik, tütünçəkmə, arterial hipertenziya, ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi.

Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi (ACXOX) ürək-damar, onkoloji və metabolizm xəstılikləri ilə yanaşı ÜST-ün qeyri-infeksion xəstəliklərin nəzarəti və profilaktikası üzrə Qlobal planının prioritet istiqaməti hesab edilir. Müxtəlif ölkələrin səhiyyə sistemlərinin səyi bu xəstəliklərin aşkarlanmasına və prevensiyasına istiqamətlənməlidir [1, 2].

ACXOX başqa xəstəliklərlə komorbidlik baximindan dünyanın qlobal problemlərindən biridir. Halhazirda ümumi populyasiyanın 6% bu xəstəlikdən əziyyət çəkir [2, 3]. Ümumilikdə ACXOX ölüm göstəricisinə görə dünyada 4-cü yerdədir və bu da ümumi ölüm hallarının 4% təşkil edir [4]. ÜST-ün proqnozuna görə 2030-cu ildə ACXOX dünya üzrə bütün ölüm səbəbləri arasında 3-cü yeri tutacaq. 1999-2000-ci illər ərzində aparılmış tədqiqatların nəticələrinə əsasən müəyyən olmuşdur ki, ACXOX-da letallıq 25,5% artmışdır [1, 2, 4]. Ümumdünya səhiyyə təşkilatının verdiyi məlumata gorə ACXOX 210 milyon insanda rast gəlinir, onun orta ağır və ağır formalarından isə 65 milyon insan əziyyət çəkir. İl ərzində 3 milyon insan bu xəstəlikdən dünyasını dəyişir və bu da umumi ölüm nallarının 4,8% təşkil edir [2, 5].

Rusiya Federasiyasının Təşkilat və İnformatizasiya Elmi-Tədqiqat institutunun məlumatına əsasən ACXOX-dan xəstələnmə 2005-2012-ci illər ərzində hər 100 min əhali arasında 525,6-dan 668,4 qədər artmışdır.

Yəni dinamikada artım 27%-dən çox təşkil etmişdir [4, 6].

GOLD (Global Initiative for Chronic Ostructive Lung Disease) tədqiqatlarının nəticələrinə əsasən ACXOX-un 2-ci mərhələsində olanlarda 40 yaşdan yuxarı xəstələr – 10,1±4,8%, həmçinin kişilər – 11,8±7,9%, qadınlar – 8,5±5,8% təşkil etmişdir [2, 5, 7].

ACXOX zamanı letallığın səbəbi əsas xəstəliyin kəskinləşməsidir. 50-80% xəstələr respirator səbəblərdən və ya ACXOX-un kəskinləşməsindən, ürək-damar sistemi xəstəliklərindən və ya ağciyərlərin xərçəngindən (8,5-27%) yaxud digər səbəblərdən dünyasını dəyişir [1, 2, 4, 8].

Aşaği sosial-iqtisadi status ümumiyyətlə ACXOX riskinin artması ilə əlaqədardır, yoxsulluq və hava axını məhdudiyyətlərinin yaranması arasında dəqiq bir əlaqə qeyd edilir. Bu variabelliyin səbəbi insanların sürdüyü həyat tərzi və müxtəlif zədələyici agentlərlə kontaktdan asılıdır. Şübhəsiz ki, ACXOX-un müalicə taktikası və müalicənin nəticələri onun erkən diaqnostikasından asılıdır.

ACXOX problemi ilə bilavasitə məşqul olan GOLD təşəbbüsü xəstəliyin müalicə və diaqnostikasında professional səhiyyənin vacib strateji sənədi hesab olunur. GOLD işçi qrupunun hesabatı 2011-ci ildə ilk dəfə yayımlanıb. Növbəti həcmli baxiş 2016-ci ildə həyata keçirilib. Bu hesabata əsasən ACXOX-un təyinində klinik simptomlarla yanaşi tənəffüs sistemi toxumalarının struktur dəyişikliklərinin rolu əsas götürülüb [2, 5, 6].

GOLD strategiyasına əsasən ACXOX olan bütün pasiyentlərdə ağciyərlərin ventilyasiya funksiyasının tədqiqi üsulu olan spirometriyanın aparılması zəruri hesab edilir. Spirometriya farmakoterapiya seçimində obstruksiyanın ağırlığının vacib markeri olaraq qalır. Sonralar problem üzrə klinik tədqiqatların nəticələri dərc olunduqca strategiya yenidən baxılaraq təzələnib. Spirometriyanın tək göstəricilərinə görə pasiyent-

*e-mail: terapiya_adhti@mail.ru

lər ABCD qruplara ayrıldı, amma bu halda ciddi məhdudiyyətlər yarandı. Yenə də qlobal mövqe baxımından tək spirometriyanın klassifikasiyası ilə kifayətlənmək yox, çoxkomponentli instrumental qiymətləndirmə ilə yanaşmaq lazımdır [2, 5, 7].

ACXOX – geniş yayılmış xəstəlik olaraq tənəffüs yollarının və ağciyər parenximasının xarici qıcıqlandırıcı mikrohissəciklər və ya qazların təsirindən formalaşan zədələnməsi kimi persistə olunmuş simptomlarla və nəfəsvermədə hava axınına yaranan məhdudiyyət ilə xarakterizə olunur [2, 5, 7].

ACXOX – müalicə olunan bir xəstəlikdir. Onun inkişafının əsas risk faktoru siqaret tüstüsüdür. Orta hesabla dünya əhalisinin 29% siqaret çəkənlərdir. İndiki tendensiyanın qalacaği təqdirdə 2030-cu ilədək tütünçəkmədən dünyasını dəyişənlərın sayı ildə 8 milyona çatacaği və XXI əsrdə tütündən ümumilikdə 1 milyard insanın tələf olacağı gözlənilir [1, 9].

Tütün asılılığı, demək olarkı, bütün hallarda xroniki hal olaraq, bütün asılılıq patologiyaları kimi uzunmüddətli tibbi müdaxilə tələb edir. İnsanların əksəriyyətində tütün asılılığı opiat və kokain asılılığı ilə müqayisə olunan əsl narkotik asılılığa gətirir və məişət toksikomaniyası hesab edilir. Tütüncəkmənin dayandırılması ACXOX-un profilaktikası və xəstəliyin inkişafının qarşısının alınması üçün klinik və iqtisadi cəhətdən ən effektiv yol hesab olunur [9].

Tütün haqqında qisa şəkildə məlumatın verilməsi təsirlidir və siqaret çəkən hər bir şəxsə tibb müəssisəsinə hər gəlişində bu haqda təbliğat aparılmalıdır. Tütün asılılığının effektiv farmakoterapiya metodları mövcuddur və məsləhət vermə zamanı, əgər ehtiyac olarsa və əks göstəriş yoxdursa, onlardan ən azı biri təyin olunmalıdır [1, 9].

Epidemioloji tədqiqatların nəticələrinə əsasən təsdiq olunub ki, hava axınının xroniki məhdudlaşması siqaret çəkməyən insanlarda da inkişaf edə bilər. Amma bu xəstələrdə daha yüngül gedişat olur və simptomlar çox az-az rast gəlinir. Maraqlıdır, ki siqaret çəkməyən ACXOX olanlarda ağciyər xərşəngi və ürək-damar xəstəlikləri riski ağciyərlərin normal funksional göstəriciləri olan xəstələrlə müqayisədə çox yüksək deyil. Amma bu xəstələrdə pnevmoniya və kəskin tənəffüs çatişmazliğindan letalliq faizi çox yüksəkdir [1, 2, 5, 9].

Peşə faktorlarının təsiri nəticəsində əmələ gəlmiş bir çox respirator xəstəliklərin inkişaf etməsini, inhalyasiya olunan hissəciklərin və ya qazların törətdiyi zərərin qarşısının alınmasına yönəldilmiş tədbirlər vasitəsilə azaltmaq və ya nəzarət altında saxlamaq olar. Bundan başqa bu xəstəliklərin inkişafında orqanizmin daxili faktorları, surətlənmiş qocalma və genetik anomaliyalar da rol oynayır. Genetik faktorlardan anadangəlmə alfa1-antitripsin defisiti daha qabariq özünü göstərir. Bu defisit populyasiyanın çox az bir hissəsini əhatə edir, amma ACXOX-un inkişafına xarici və daxili faktorların birgə təsirini yaxşi illüstrasiya edir [10, 11].

ACXOX-un inkişafı genlərin polimorfizmi ilə assosaiya olunub. Anamnezdə bronxların hiperreaktivliyi və astma ACXOX-un inkişafina fon yaradır. Hətta astmanın olmadiği halda belə, bronxların hiperreaktivliyi risk faktoru sayılır. Bu xəstələrin əksəriyyətində yanaşı komorbid vəziyyətlərin mövcudluğu letallığın sürətlənməsinə gətirib çixara bilər. Genetik faktorlardan başqa siqaret çəkənlərdə ACXOX-un inkişafina digər individual faktorlar təsir edir. Uzunmüddətli aparilan tədqiqatlarin nəticələrinə əsasən təyin olunubki, 50% pasiyentlərdə ACXOX-un inkişafı ağciyərlərin zamanla funksiyasının sürətlə zəifləməsi ilə əlaqədardır [12, 13].

Əlamətlərin vaxtaşırı yaxşılaşmasına baxmayaraq, ağciyərlərdə proses davam edir. Siqaret çəkməyin dayandırılması, dərmanların mütəmadi qəbul olunması və reabilitasiya proqramları simptomların yüngülləşməsinə qulluq edir. Baxmayaraq ki, tənqnəfəslik və yorğunluq hissi tamamilə keçib getmir, pasiyentlər vəziyyətlərini nəzarət altında saxlaya bilir və məhsuldar həyat yaşayaır [9].

Təbabətin müasir inkişaf dövründə xəstəliklərin komorbidliyi/ multimorbidliyi problemi xüsusi diqqət cəlb edir. Tez-tez hallarda bir patologiyanın yaranmasında əhəmiyyət daşıyan risk və/və yaxud etioloji faktorlar digər xəstəliyin də inkişafında mühüm rol oynayaraq, patogenetik əsaslandırılan komorbidliyin meydana çıxmasına zəmin yaradır. ACXOX-un yaranmasında vacib rol oynayan tütünçəkmə multimorbid patologiyanın yaranmasının əsas risk faktorlarından biridir. 2018-ci ildə aparılan silsilə tədqiqatlar göstərmişdir ki, klinik praktikada ACXOX olan pasiyentlərin komorbid patologiyası əsasən ürək-damar xəstəlikləri ilə təmsil olunmuşdur [8, 14-20]. Bu xəstəliklər arasında arterial hipertenziya (AH) xüsusi yer tutur. Arterial təyziqin (AT) səviyyəsi ilə kardiovaskulyar xəstəliklərin yaranması riski arasında qarşılıqlı düz əlaqə mövcuddur və bu əlaqə digər risk faktorlarından asılı deyil. AT-in səviyyəsi artdıqca miokard infarktı, insult, ürək çatışmazlığı və böyrəklərin zədələnməsi etimalı da artır [5, 8, 21-27]. Qeyd oıunanları nəzərə aldıqda

kardiorespirator patologiyalar zamanı siqaretçəkmədən imtina edilməni xəstəliklərin proqressivləşməsinin profilaktikasına yönələn əsas modifikasiya olunan faktor hesab etmək olar.

Bronxobstruktiv sindromla AH komorbidliyini ilk dəfə olaraq N.M.Muharlyamov qeyd edib. Bronxobstruksiya sindromunun yaranaraq proqressivləşməsindən sonra AT-nin artmasını təsvir edən və bronxospazmın relyefi fonunda antihipertenziv dərmanlar istifadə etmədən AT-nin və hipoksemiyanın azalmasını müşahidə edən Muharlyamov ACXOX təzahüründən bir neçə il sonra AH inkişafını ACXOX xəstələrində hipertenziyanın "pulmonogen" (simptomatik) mexanizmlə yarannasına dəlalət etdiyini vurğulamışdır [22, 28, 29].

ACXOX və AH birgə rast gəlməsi müalicəyə kompleks yanaşmanın vacibliyini diktə edir. Bu halda ACXOX-un müxtəlif fenotiplərində yanaşi gedən AH hemodinamik xüsusiyyətlərinin öyrənilməsində effektiv diaqnostik metodların səviyyəsinin yüksəldilməsi zərurəti yaranir. ACXOX-un AH ilə komorbidlik hallarının patogenezi, gedişatı və müalicəsi, ACXOX-un fenotiplərinə klasterli yanaşma mövqeyindən, yetərincə öyrənilməyib. ACXOX-la AH komorbidliyi müxtəlif müəlliflərin məlumatlarına əsasən 6,8-76,3% (orta – 35%) hallarda təsadüf edilir və kardiorespirator patologiyalarda tez-tez rast gəlinən komorbidlik hesab olunur [10, 11, 30, 31].

Xəstəliklərin nozoloji müstəqilliyi haqqında mövcud olan köhnə fikirlər son 10-illiklərdə iri maştablı tədqiqatların nəticələri ilə əvəz olunub. Nəticələrə əsasən ACXOX zamanı ürək-damar xəstəliklərinin və ilk növbədə AH yaranmasının səbəb-nəticə əlaqəsi mövcuddur. Sübut olunub ki, ACXOX olan pasiyentlərdə sistemli AH yaranmasında mühüm rolu tənəffüs çatışmazlığı səbəbindən yaranan arterial hipoksemiya oynayır [32, 33]. Etimal olunur ki, ACXOX olan pasiyentlərdə AT-in artması hipoksiyanın endotelin funksiyasına (ED) mənfi təsirinin sayəsində baş verir. Eyni zamanda hipoksiya oksidativ stressin inkişaf səbəblərindən başlıcası olaraq, tədqiqatçıların fikrinə görə, endotelial disfunksiya ilə yanaşı ACXOX-la AH-nın əlaqələndirici bəndinə çevrilir. ACXOX xəstələrində hipoksiyanın ED mənfi təsiri səbəbindən AT-nin artması etimal olunur [32, 33].

Məlumdur ki, hipoksiya peroksidləşmə proseslərinin aktivləşməsinin və sərbəst radikalların yaranmasının əsas səbəblərindəndir və nəticədə, bir çox tədqiqatçıların fikrincə, ED ilə birlikdə ACXOX və AH arasında bağlayıcı bir əlaqə olan oksidləşdirici stresin inkişafının məhsuludur. Hipertenziya və ACXOX-da ED-nın inkişaf mexanizmi endoteliositlərə zərər verən və azot oksidi sistemini məhv edən hemodinamik və oksidləşdirici stresdir [32-34].

Çoxsaylı perspektiv tədqiqatlar koronar arteriya xəstəliyi, AH və periferik aterosklerozu olan xəstələrdə ED ilə ürək-damar fəsadlarının inkişafı arasındakı mənfi əlaqəni göstərmişdir. Buna görə ürək-damar xəstəliklərinin qarşısının alınması və müalicəsində hədəf orqan kimi endotelium anlayışı hazırda formalaşmışdır [32-34].

ACXOX olan xəstələrdə sistemli AT-ın formalaşmasında hemodinamik, hipoksik və hiperkapnik vəziyyətlər, simpatiko-adrenal sistem, qanın reoloji xüsusiyyətləri, katexolaminlərin səviyyəsinin artması, damar divarında kollagen-elastin mübadiləsinin dəyişiklikləri böyük əhəmiyyət kəsb edir. Hipoksiya və hiperkapniyanın "ağciyər" hipertenziyasının, ağciyərlərin vazoaktiv maddələr mübadiləsində pozulmuş rolunun və mikrosirkulyasiya dəyişikliklərinin meydana gəlməsində iştirak etdiyi güman edilir. Simpato-adrenal sistemin (SAS) aktivləşməsi, katexolaminlərin sintezinin artması mərkəzi adrenal sistem olan hipotalamo-hipofizar sistemin funksional vəziyyətinin dəyişməsinə və böyrəküstü vəzinin mineralokortikoid funksiyasina adreno-kortikotrop hormonun moduləedici təsirinin güclənməsinə səbəb olur, bu isə, öz növbəsində, aldosteron sekresiyasının artmasına gətirib çıxarır [25, 26].

Beləliklə, AH-nın patogenezində renin-angiotenzin-aldosteron sistemi (RAAS), ələxsus yukstaqlomerulyar aparat aktivləşir, bu halda ACXOX xəstələrində böyrək mexanizmli AH dominantliq təşkil edir. Həmçinin ACXOX xəstələrində hipoksiya nəticəsində RAAS-ın aktivləşməsi ağciyər hipertenziyasının yaranmasına şərait yaradır, bu isə ürək əzələsində struktur və funksional dəyişikliklərin yaranmasına gətirib çixarır.

Bronxial obstruksiyanın AH ilə birgə rast gəlməsində RAAS aktivliyi ACXOX-un ilkin mərhələsində rast gəlinir və onun toxuma komponentlerinin hiperreaktivliyi qeyd olunur. AH-ya bağlı diastolik disfunksiya fiziki yüklənməyə qarşı dözümsüzlük yaradır və bu da ACXOX-un kəskinləşməsini imitasiya edə bilər [22-25].

Tədqiqatlar, lipid peroksidləşmə (LP) proseslərinin intensivləşməsinin hüceyrə membranlarının quruluşu-

na və maneə xüsusiyyətlərinə təsir göstərərək normal fəaliyyətlərinin pozulmasına səbəb ola biləcəyini sübut etdi. İkinci dərəcəli LP məhsullarının dəyişdirici təsiri arteriolların vazokonstriksiyası və ümumi periferik müqavimətin artması ilə həyata keçirilir. Bu, hipertenziyanın patogenezi və inkişafında LP iştirakının xüsusi bir yoludur. Bundan əlavə, ağciyər toxumasında, heç bir orqanda olmadığı kimi, artıq miqdarda LP substratı olan doymamış yağ turşularının da olduğu məlumdur. Tütün tüstü, oksidantlarının birbaşa təsiri və ACXOX-da mikroorqanizmlərin və müxtəlif çirkləndiricilərin təsiri altında faqositar fəaliyyətin aktivləşməsi sərbəst radikal oksidləşmə proseslərini gücləndirən reaktiv oksigen növlərinin yayılmasını daha da artırır [35-37].

Hipoksiya ilə yanaşı hipertenziyanın səbəbi boğulma epizodları zamanı meydana gələn intratorakal təzyiqdə kəskin variabellik ola bilər ki, bu da simpatik sinir sisteminin əhəmiyyətli dərəcədə aktivləşməsinə və vazokonstriksiyanın inkişafına səbəb olur. İntratorakal təzyiqdəki variabellik yalnız simpatik sinir sisteminə deyil, həm də dövriyyədə olan qan həcminin tənzimlənməsində məsul olan hormonların (prostaglandinlər, atriyal natriuretik peptid) sintezinə təsir göstərir [33, 34, 37]. ACXOX olan xəstələrdə həm plazmada renin aktivliyinin, həmçinin aldosteron ifrazının artması müşahidə olunur .

Qeyd etmək vacibdir ki, ACXOX-un patogenezində aparıcı yerlərdən biri həm yerli, həm də xroniki iltihabi prosessələrə məxsusdur. İltihabi prosesdə güclü faqositik aktivliyə mailk olan hüceyrələrə (neytrofillər, makrofaglar, eozinofillər) böyük əhəmiyyət verilir. Stimullaşdırılmış faqosit, peroksid əmələ gətirən və makromolekulların modifikasiyasında özləri iştirak edə biləcək superoksidlər istehsal edir. Zülallara, lipidlərə, nuklein turşularına mənfi təsir göstərə bilən superoksid və hidrogen peroksid – hidroksil, hipoklorit və peroksinitritdən güclü oksidləşdirici maddələr meydana gəlir. Beləliklə, əsas əlaqələri olan qüsurlu dayirə işə salınır: sistemli hipoksiya, bronxlarda xroniki iltihab, damar endotelinə ziyan, sərbəst radikal oksidləşmənin aktivləşdirilməsi [36-38].

Hipoksiya, oksidativ stress və sistemli iltihabın aktivliyi, həmçinin ED şəraitində seçilən antihipertenziv preparat həm bu prosessləri korrekziya etmə, həm də ürəkdaxili və ağciyər hemodinamikasına müsbət təsir göstərmə imkanına malik olmalıdır. Mövcud komorbidlikdə ACXOX-un bronxolitik və iltihab əleyhinə terapiyası ilə yanaşı vacib problem həmçinin antihipertenziv terapiyanın adekvat seçimidir ki, hansının effektivliyinin qiymətləndirilməsində yalnız AT-nin sutkalıq profilinin korreksiyası deyil həmçinin ürək-damar sisteminin ayrı-ayrı bəndlərinə təsiri imkanı da nəzərə alınmalıdır [29, 39].

Antihipertenziv preparatların seçimində əsas prinsip bronx keçiriciliyinə neqativ təsirin olmamasıdır. ACXOX-da arterial hipertenziyaya nəzarət vacib əhəmiyyət təşkil edir [29, 40, 41]. Müxtəlif antihipertenziv dərman preparatları qəbul edən ACXOX xəstələrində kardiorespirator sistemi vəziyyətinin dinamik müşahidəsinin hər konkret halda aparılması zəruri olan müayinələrin seçimini və tətbiqini asanlaşdıracaq [42-44].

Bir sözlə, insanlarin böyük bir qismi yaşlaşdıqca multimorbid vəziyyətlərdən əziyyət çəkirlər. Multimorbid vəziyyətli pasiyentlərdə ACXOX diaqnozunun aşkarlanma riski yüksəkdir.

Müasir beynəlxalq çox mərkəzli tədqiqatlar əsasən müxtəlif sinif antihipertenziv preperatların və ya onların birləşmələrinin effektivliyini müqayisə etmək problemlərini həll edir. Real klinik praktikada bu istiqamətdə tədqiqatlar komorbid patologiya ilə olan, bəzən model tədqiqatlarının nəticələrinə mütləq uyğunsuzluq verən, xəstələrin təmizlənmiş qruplarında aparılır. Müqayisə olunan nəticələrin əldə edilməsi baxımından kifayət qədər əsaslandırılmış, xəstələrin təsadüfi sınaqlara cəlb edilməsi meyarlarının sərtliyi, tez-tez ciddi müşayiət olunan xəstəliklərin yalnız xaric olma meyarına çevrilməməsinə, həm də tədqiqatçıların diqqətindən kənarda qalmasına səbəb olur. Əlamətlərin vaxtaşırı yaxşılaşmasına baxmayaraq ağciyərlərdə proses davam edir. Siqaretçəkmənin dayandırılması, dərmanlarin mütəmadi qəbul olunması və reabilitasiya proqramları simptomlarin yüngülləşməsinə qulluq edir. Baxmayaraq ki, təngnəfəslik və yorğunluq hissi tamamilə keçib getmir, pasiyentlər vəziyyətlərini nəzarət altında saxlaya və məhsuldar yaşaya bilirlər.

Beləliklə, təbabətin aktual problemlərindən biri olan kardiorespirator komorbidlik bu gün gündəmdə olan vacib məsələlərdən biridir. Orqanizmin həyatı vacib sistemlərinin patologiyaları olan ACXOX və AH ən tez-tez rast gəlinən kardiorespirator komorbidlik variantıdır. Aparılan ədəbi icmal bir daha təstiq etdi ki, belə komorbidliyin geniş yayılmasının əsasında hər iki xəstəliklərin həm yaranmasında həm də genezində bir sıra eyni risk faktorlarının (tütünşəkmə, hipoksemiya,

endotelial disfunksiya, iltihabi mediatorlar və.s) iştirakı durur. Bu baxımdan adekvat aparılan antihipertenziv terapiya həm arterial hipertenziyanın, hən də bronx-oobstruktiv sindromun korreksiyasında patogenetik əsaslandırılmış müalicə kimi nəzərdə tutulmalıdır.

Deyilənləri nəzərə alaraq qənayətə qəlmək olar ki, ACXOX ilə AH komorbidliyində düzgün seçilən terapevtik taktika xəstəliklərin idarəolunmasında mühüm faktor olaraq hər zaman müvafiq mütəxəssislərin daim diqqət mərkəzində olmalıdır.

ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Barabanova E.N. GOLD 2017: what change were made in global strategy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease and why? // Russian Pulmonology. 2017; 27 (2): 274–282.
2. Global Strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs. Updated 2013. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013 Feb13.pdf. Checked by Jun 05, 2017.
3. Barton C.A., Bassett K.L., Buckman J., Effing T.W. et al. The predictive value of an adjusted COPD assessment test score on the risk of respiratory-related hospitalizations in severe COPD patients // Chron. Respir. Dis., 2017; Vol. 14, №1: p. 72-84.
4. Губкина В.А., Трофимов В.И., Цветкова Л.Н., Погода Т.Е. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность у пожилых / Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2016;23(2):11-15.
5. Global İnitiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy fot the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised, 2019; 155 p.
6. Gundry S. COPD 1: pathophysiology, diagnosis and prognosis // Nursing Times; 2020; Vol.116: 4, p. 20-30
7. «Ağ ciyərlərin xronik obstruktiv xəstəliyi» üzrə klinik protokol Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi, 2009, Bakı, 40 s.
8. Григорьева Н.Ю. Коморбидный пациент с АГ и ХОБЛ // Лечащий врач. 2016;7:54-58.
9. Tütünçəkmədən imtina etmə üzrə klinik protokol. Azərbaycan Respublikasının Səhiyyə Nazirliyi B.: "CCC Azərbaycan" MMC, 2012; 44 s.
10. Серебрякова В.И. Клинико–патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкции бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений. Авт. дисс. д–ра. мед. наук. -СПб.-1998.-55с.
11. Camiciottoli G, Bigazzi F, Magni C, Bonti V. et al. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11: p. 2229-2236.
12. Onishi, K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease // J. Cardiol. – 2017; Vol. 70, № 2: p. 128-134.
13. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017;16(6):5-56.
14. Гуревич М.А., Долгова Е.В., Кузьменко Н.А. Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии // РМЖ. 2016;16:1098-1102.
15. Rutten F., Moons K., Cramer M. Heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study // BMJ, 2005, Vol. 331, p. 1379.
16. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // Lancet Respiratory Medicine, 2015; Vol 3 (8): P.631-9.
17. Andell P., Sjögren J., Batra G., Szummer K., Koul S. Outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe coronary artery disease who had a coronary artery bypass graft or a percutaneous coronary intervention // Eur. J. Cardiothorac Surg., 2017; Vol. 52, № 5:P. 930-936.
18. Зафираки В.К., Намитоков А.М., Скалецкий К.В. и др. Обострения хронической обструктивной болезни легких и коронарный атеросклероз // Атеросклероз и дислипидемии, 2017; Т.26, № 1: С. 41−49.
19. Figueira Gongalves, J.M., Dorta Sánchez R., Rodriguez M. del C. Cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands (CCECAN study) // Investig Arterioscler., 2017; Vol. 29, № 4: P. 149-156.
20. Namitokov A., Kosmacheva E., Zafiraki V., Porhanov V. Frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: what relationship? / 27-the European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 2017; P. 152.
21. Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Царева Н.А., Мержоева З.М. Влияние легочной гипертензии на течение и прогноз пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Российский кардиологический журнал. 2018;(6):173-179.
22. Rabahi MF, Pereira SA, Silva Júnior JL, de Rezende AP et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis. 2015;10: p.1525-9.
23. Бигаева Д.У., Даурова М.Д., Гатагонова Т.М., Болиева Л.З. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких // Научное обозрение. Медицинские науки, 2015; № 1:С. 78-79.
24. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S et al.

Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials // Hypertension. 2017;69(1):171-179. doi: 0.1161/ Hypertensionaha.116.08485
25. Дьячкова А.А. Оценка жесткости сосудов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией // Научное обозрение. Раздел II. Наука и практика. 2018; №2: с. 110
26. Золотницкая В.П., Власов Т.Д., Амосов В.И., Лукина О.В., Агафонов А.О. Механизмы компенсации повышения давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких // Артериальная гипертензия, 2018; 24(3):339-350.
27. Пелевина И.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких с коморбидной артериальной гипертензией: клинико-функциональные особенности и лечебная тактика в период отказа от табакокурения. Автореф. Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук с-Петербург, 2020; 23 с.
28. Серебрякова В.И., Федотов А.И. Исследование функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией // Сб. научных трудов СПбГСГМИ «Достижения медицины – практическому здравоохранению», Л., 1990; С.50–51
29. Фараджева Н.А., Касумова Ф.Н., Имамалиева У.Х. Эффективность комбинированной терапии артериальной гипертензии при бронхообструктивном синдроме / Российский Национальный Конгресс кардиологов «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям» / Материалы конгресса, 24–26 сентября, 2019, Екатеринбург, с. 248.
30. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and metaanalyses of randomized trials // J Hypertens. 2016; 34(4):613-22.
31. Nitritsos G., Franek J., Belbasis L. et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018; Vol.1: p. 1507–1514. doi: 10. 2147/COPD.S146390.
32. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium–derived nitric oxide in the abnormal endothelium–dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension // Circulation, 1993; V.87: P. 468–474.
33. Cadrillo C., Kilcoyne C.M., Quyyumi A., et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium–dependent vasodilation in essential hypertension // Circulation. 1998, V. 97: P. 851–856.
34. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // Атмосфера. 2002, №2, с.24–25.
35. Провоторов В.М., Коточигова Т.В. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких // Системный анализ и управление в биомедицинских системах, 2013; Т. 12, № 3: с. 700-703.
36. Кузубова Н.А., Гичкин А.Ю., Суркова Е.А., Титова О.Н. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии левожелудочковой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология, 2013; (4):41-45.
37. Ignatova G.L., Antonov V.N. Prognosticheskie indeksy i markery sistemnogo vospaleniya u patsientov s KhOBL i IBS [Prognostic indices and markers of systemic inflammation in patients with COPD and IHD]. Meditsinskiy Sovet [Medical Council], 2017, №4, pp.81-85
38. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease // Circulation, 2001; V. 104. P. 263–268.
39. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH), 2018; 86 с.
40. Фараджева Н.А., Кулиев Ф.А., Керимова Р.Э. “Моксонидин в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей артериальной гипертензией” / Ə.Əliyev ad. AzDHTİ-un 70-illik yubileyinə həsr olunmuş səyyar elmi-praktik konfransın materiallarının toplusu. Gəncə, 2005, S.47-54.
41. Farajova N.A., Sultanova S.S., Gasimova F.N., Ismailova N.R. The comparative effects of Diltiazem and Nifedipini in Patients with chronic ostructive pulmonary disease with simptomatic arterial hypertension / 25th Europian Meeting on Hypertension and kardiovascular protection. June 12-15, 2015, Milan. Poster session, PP. 21,13, P 322.
42. Фараджева Н.А., Зейналов М.А., Султанова С.С., Касумова Ф.Н., Имамалиева У.Х. Применение моксонидина при лечении артериальной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом / XLIV International Correspondence scientific and practical conference. Intern.scientific review of the problem, prospects of modern and education. Boston, USA, April 24-25, 2018, p. 105-106.
43. Фараджева Н.А., Имамалиева У.Х. Эффективность сочетания Моксонидина и амлодипина при лечении системной и легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / «Акт. проблемы серд-сосуд. и соматич. заболеваний. Конгресс кардиологов и терапевтов Азии и СНГ. Душанбе, 26-27 апреля, 2019, С. 407.
44. Jeffers BW, Robbins J, Bhambri R. Efficacy of Calcium Channel Blockers Versus Other Classes of Antihypertensive Medication in the Treatment of Hypertensive Patients With Previous Stroke and/or Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // Am. J. Ther. 2017;24(1):e68-e

РЕЗЮМЕ

КОМОРБИДНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

Фараджева Н.А., Рагимова Т.Н.

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А.Алиева, кафедра терапии, Баку, Азербайджан

В обзоре освещена одна из актуальных проблем медицины – кардиореспираторная коморбидность. В этой связи была акцентирована, как наиболее часто встречающаяся, коморбидность хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии (АГ). Со ссылкой на литературные источники, было отмечено, что в основе широкой распространенности такой коморбидности лежат одни и те же факторы риска (табакокурение, гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, воспалительные медиаторы и пр.) возникновения и генеза этих заболеваний. С этих позиций, в качестве патогенетически обоснованной коррекции как АГ, так и бронхообструктивного синдрома всегда должна учитываться адекватно проводимая антигипертензивная терапия. Учитывая выше изложенное можно заключить, что правильно выбранная терапевтическая тактика при указанной коморбидности, как важный фактор управления патологиями, всегда должна оставаться в центре внимания соответствующих специалистов.

Ключевые слова: коморбидность, табакокурение, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких.

SUMMARY

COMORBIDITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION: EPIDEMIOLOGICAL AND ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF THE PROBLEM

Farajova N.A., Rahimova T.N.

Azerbaijan State Institute Advanced Training for Doctors named after A.Aliyev, Department of Therapy, Baku, Azerbaijan

The review highlights one of the most pressing problems of medicine – cardiorespiratory comorbidity. In this regard, the comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension (AH) was emphasized as the most common. With reference to the literature, it was noted that the widespread occurrence of such comorbidity is based on the same risk factors (tobacco smoking, hypoxemia, endothelial dysfunction, inflammatory mediators, etc.) of the occurrence and genesis of these diseases. From this point of view, adequate antihypertensive therapy should always be taken into account as a pathogenetically justified correction of both hypertension and bronchoobstructive syndrome. Taking into account the above, we can conclude that the correctly chosen therapeutic tactics for this comorbidity, as an important factor in the management of pathologies, should always remain in the focus of atten-tion of the relevant specialists.

Keywords: comorbidity, tobacco smoking, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease.

Redaksiyaya daxil olub: 21.04.2021
Çapa tövsiyə olunub: 10.05.2021
Rəyçi: professor. İ.İ.Mustafayev

COVID-19 KEÇİRƏN XƏSTƏLƏRİN TİBBİ REABİLİTASİYASI

[1,3]Axundov P.Y*., [2]Hüseynova S.Q.

Elmi-Tədqiqat Tibbi Bərpa İnstitutu, tibbi reabilitasiya şöbəsi, nevrologiya bölməsi[1] və klinik neyrofizioloji laboratoriya şöbəsi[2], Bakı, Azərbaycan;

[3]Milli İdman Tibb və Reabilitasiya İnstitutu, müalicə-məsləhət şöbəsi, Bakı, Azərbaycan

SARS-CoV-2 virusu tərəfindən törədilən hazırkı COVID-19 pandemiyası ilk dəfə olaraq Çinin Uhan şəhərində, 2019-cu ilin dekabr ayında qeydə alınmışdır. Təqdim edilən ədəbiyyat icmalı hazırda dünyada pandemiyaya səbəb olmuş SARS-CoV-2 koronavirusu tərəfindən törədilən COVID-19 xəstəliyinin tibbi reabilitasiyasına həsr edilmişdir. İcmalda xəstəliyin müxtəlif gedişatları zamanı reabilitasion yanaşma, profilaktik tədbirlər yer almışdır. COVID-19 zamanı erkən reabilitasiya tədbirlərinin təşkilinin vacibliyi, reabilitasiya prosesinin mərhələli şəkildə təşkilinin zəruriliyi göstərilmişdir.

Açar sözlər: COVİD-19, tibbi reabilitasiya, Post-COVID sindrom.

COVID-19 xəstəliyinin yaranmasına səbəb olan yeni növ SARS-CoV-2 koronavirusu 2019-cu ilin dekabr ayında Çinin Hubey əyalətində ortaya çıxdı və tezliklə bütün dünyaya yayılaraq pandemiya ilə nəticələndi. Digər respirator viruslar kimi SARS-CoV-2 də ilkin olaraq tənəffüs sistemini zədələyir. Virusun tənəffüs orqanları ilə yanaşı, digər üzvləri, o cümlədən sinir sistemini zədələməsi barədə çoxsaylı məlumatlar mövcuddur. Nevroloji ağırlaşmalar özünü mərkəzi sinir sisteminin, periferik sinir sisteminin və onunla assosiasiya olunan əzələlərin zədələnməsi ilə büruzə verir [1, 2, 28, 32]

COVID-19 xəstəliyini keçirən xəstələrin böyük qismi qalıcı fəsadlar olmadan tam sağalırlar. Xəstəlik ağır gedişli olduqda digər orqan və sistemlərdə ikincili ağırlaşmalara səbəb olur ki, bu qrup xəstələrin reabilitasiyası xüsusi əhəmiyyət daşıyır (Şək. 1). Daha çox hallarda davam edən qalıcı əlamətlər nevroloji və koqnitiv sferalarda, sümükəzələ və kardiopulmonar sistemlərdə müşahidə edilir [7, 17, 19, 31, 36]. Belə hallarda adətən xəstələr bir neçə mərhələli müalicələrdən keçirlər: kəskin dövr – intensiv terapiya şöbələrində, kəskin dövrdən sonrakı mərhələ – xəstəxana palatalarında, uzunmüddətli qulluq dövrü – evdə və ya reabilitasiya mərkəzlərində bərpa prosesini davamı [47].

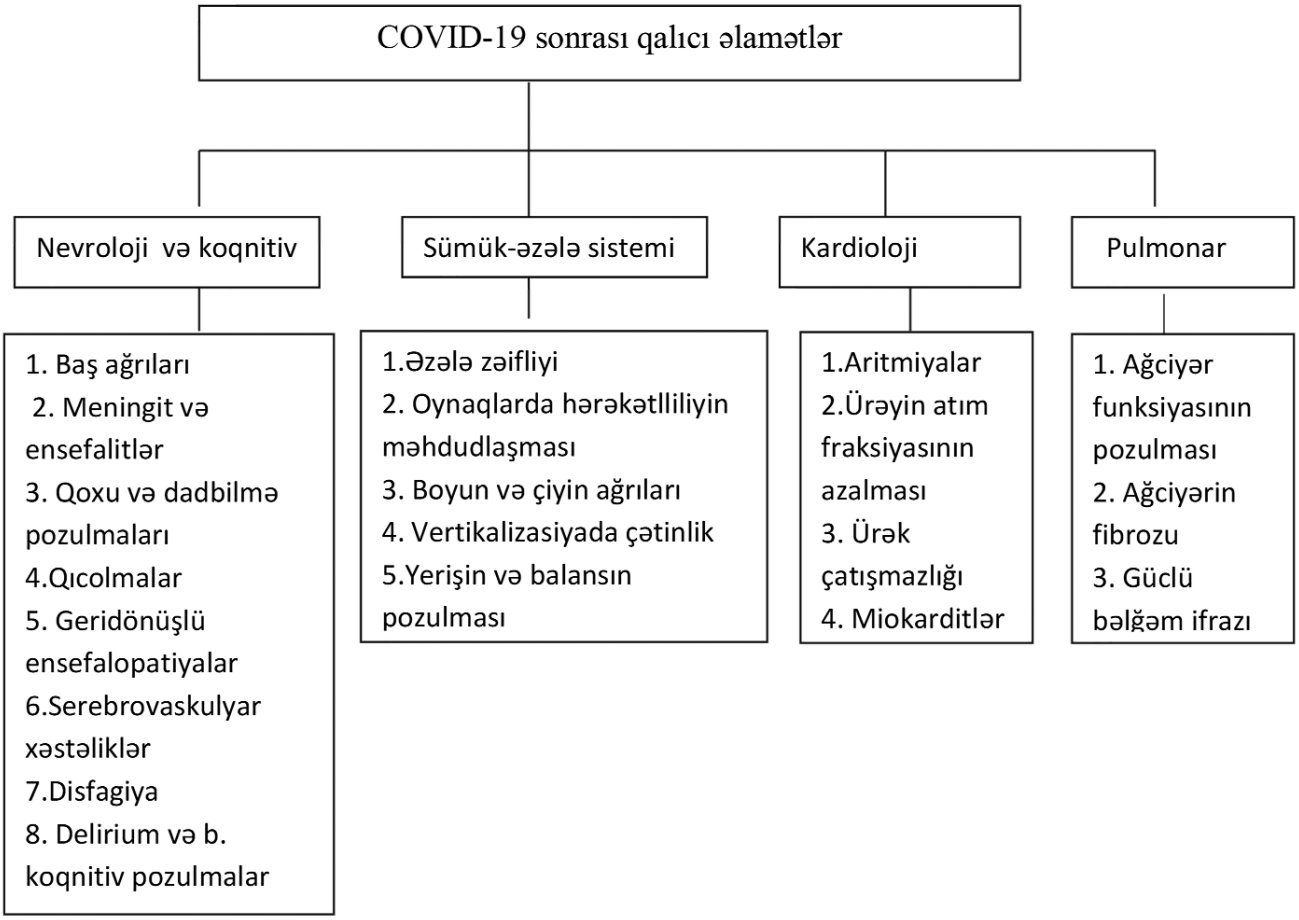
COVID-19 zamanı reabilitasiyanın məqsədi bərpanın sürətləndirilməsi və əlilliyin baş verməsinin qarşısının alınmasıdır [3]. Reabilitasiya COVID -19 zamanı yaranan fiziki, koqnitiv, udma funksiyalarında olan pozulmaların bərpasına, psixososial dəstəyin göstərilməsinə yönəlməlidir. Reabilitasiyaya mümkün qədər erkən başlanılmalıdır. Reabilitasiya planının tərtibində daha əvvəlcədən xəstədə mövcud olan yanaşı xəstəliklər, eləcə də COVID-19 zamanı zədələnmiş orqan və sistemlərin vəziyyəti nəzərə alınmalıdır. Kəskin dövrdən yarımkəskin dövrə keçiddə reabilitoloji tədbirlər böyük əhəmiyyət kəsb edir və çox zaman çoxprofilli komandanın birlikdə işi tələb olunur [42].

Tədqiqatlar göstərir ki, xəstələr evə yazıldıqdan sonrakı 15 gün ərzində virus orofaringeal boşluqda və insanın nəcisində saxlanıla bilər [22, 26]. Bu baxımdan, reabilitasiya keçən xəstələrin ətrafdakıları yoluxdurmasının qarşısını alınması üçün fiziki məsafə və tibbi maskalardan istifadə etməsi lazımdır. Xəstələrin reabilitasiyası ilə məşğul olan mütəxəssislərə fərdi mühafizə vasitələrindən istifadə barədə təlim keçirilməsi və onların istifadəsi zəruridir [20].

Reabilitasiya prosesinin düzgün və adekvat planlaşdırılması üçün xəstənin funksional imkanlarının dəyərləndirilməsinin tətbiqi asan olan testlərin istifadəsi ilə həyata keçirilməlidir: Gündəlik fəaliyyətdə məhdudiyyətlərin aşkara çıxarılması üçün fərdi funksional şkala, fiziki aktivlik və saturasiya ilə ürək döyünmələrinin sayının monitorinqi (məşqlərdən əvvəl, məşq prosesində və ondan sonra), tənəffəslik və yorğunluqda "Borg Scale CR10"nun tətbiqi, funksionallıq və əlilliyin ölçülməsində "Beynəlxalq Fiziki Aktivlik Sorğusu"nun tətbiqi, Berq balans şkalası, 6 dəqiqəlik yürüyüş testi və günlük həyat aktivliyinin ölçülməsi üçün Bartel indeksinin təyini tövsiyə edilir [30, 40].

Yüngül və orta ağır hallarda reabilitasiya tədbirlərinə tənəffüs yollarının təmizlənməsi, tənəffüsə nəzarət, qamətin tənzimlənməsi, fiziki aktivlik və fərdi məşqlər daxildir [46]. Qeyd edilən hallarda COVID-19 keçirənlərdə ənənəvi Şərq təbabəti, o cümlədən akupunktura, masaj, aromaterapiya kimi alternativ metodların istifadəsi haqqında aparılan tədqiqatlar vardır [23, 27, 44, 45]. Akupunktura

*e-mail: dr.axundov@hotmail.com



Şək.1. COVID-19-da kəskin dövrdən sonra qalıcı əlamətlər.

vaqal xolinergik iltihabəleyhinə sistemi aktivləşdirə və iltihabəleyhinə təsir göstərə, habelə iltihabönü faktorlar arasında balans yarada bilər [27]. Bununla yanaşı, metod hüceyrə immunitetinin tənziminə kömək etməklə, insan orqanizmində təbii killerlərin (NK) miqdarını artıra, iltihabı azalda və beləliklə, immun aktivliyi yüksəldə bilər [44]. Şanxay Ənənəvi Çin Təbabəti Universitetinin tibbi yardım komandası akupoint tətbiqi ilə xəstələrdə öskürək və bəlğəmin azalmasını müəyyən etmişlər [27, 45]. Psixoloji pozuntusu olan xəstələrdə müxtəlif aromaterapiya üsullarından istifadə etməklə psixi gərginliyi azaltmaq, analgetik effekt əldə etmək olar [14]. Bu qrup xəstələrə həmçinin iş və istirahət rejiminin düzgün təşkili, balanslaşdırılmış qidalanmaya riayət etmə, siqaretdən imtina etmə məsləhətdir [46]. Qoxubilmənin bərpasında 3 ay və daha çox müddətdə gündə iki dəfə olmaqla, müxtəlif qoxularla (məs. limon, qızılgül, qərənfil, evkalipt) məqsədyönlü şəkildə 20 saniyə ərzində məşqlərin effektiv olduğu göstərilmişdir [43].

Məlumdur ki, yaşlı insanlar və yanaşı xroniki xəstəliyi olanlarda COVID-19 daha çox ağırlaşmalar müşahidə edilir, bu baxımdan bu qrup insanların reabilitasiyası onların əvvəlki funksionallığının qaytarılması əhəmiyyət kəsb edir. Ağır COVID-19 xəstələrinin reabilitasiya tədbirləri sırasında kritik vəziyyət polineyropatiyası, kritik vəziyyət miopatiyası, intensiv terapiya sonrası sindrom (İTSS) kimi ağırlaşmaların qarşısının alınması əhəmiyyət kəsb edir.

Kritik vəziyyət polineyropatiyası (KVP) qarışıq sensomotor tip aksonal degenerasiya ilə səciyyələnən vəziyyət olub, kəskin respirator distress sindromu (KRDS) ilə intensiv terapiya şöbələrinə yerləşdirilən xəstələrdə rast gəlinir. Elektromioqrafik testlər və əzələ biopsiyası ilə diaqnozu təsdiqlənən KVP özünü gerenralizəedilmiş və simmetrik əzələ zəifliyi, distal hissi pozulmalar, atrofiyalar, sümüküstü-vətər reflekslərinin itirilməsi ilə büruzə verir [35].

Kritik vəziyyət miopatiyası intensiv terapiya şöbələrində KRDS-li xəstələrin 48-96%-də rast gəlinir və özünü qeyri-nektotik diffuz miopatiya kimi büruzə verir [35]. Kritik vəziyyət polineyropatiyası

ilə müqayisədə kritik vəziyyət miopatiyasında sağalma daha yaxşı gedir, amma hər iki halda davamlı qalıq əlamətləri – əzələ zəifliyi, funksiyaların itirilməsi, həyat keyfiyyətinin pozulması və dözümlülüyün azalması müşahidə edilə bilər.

COVID-19-un fərqli xüsusiyyətlərindən biri kəskin vəziyyətlərdə uzunmüddətli intensiv terapiya və mexaniki ventilyasiya tələb olunmasıdır ki, bunun nəticəsi kimi sonradan bir neçə ay və illər davam edən tibbi problemlər – intensiv terapiya sonrası sindrom (İTSS) ortaya çıxa bilər. İTSS özünü koqnitiv pozulmalar – yaddaş, diqqət, görməməkan, psixomotor, psixiatrik – həyəcan, depressiya, posttravmatik stress pozuntusu və fiziki pozuntular – tənqnəfəslik, inspirator əzələlərin gücsüzlüyü, ağrılar, seksual disfunksiya, neyropatiyalar, ağır yorğunluq, funksional bacarıqların məhdudlaşması ilə göstərir [38]. İTSS üçün risk faktorlarına delirium, intensiv terapiya şöbəsində qalma müddəti, mexaniki ventilyasiyada qalma və sedasiyanın müddəti, yaş, qanda şəkər tənziminin pozulması, premorbid psixi və fiziki komorbidliyin olması aiddir [38].

Ağır və kritik gedişli COVID-19 zamanı xəstəliyin başlamasından 1 həftə sonra respirator distress sindrom və (və ya) hipoksemiya inkişaf edir, onun ardınca septik şok, metobalik asidoz, hətta ölüm baş verir. Bu qrup xəstələrin reabilitasiyası xəstənin vəziyyəti stabilləşdikdən sonra başlamalıdır. Reabilitasiyaya olan əks göstərişlər inkar edildikdən sonra, hemodinamik, respirator göstəricilər, eləcə də xəstənin hazırkı vəziyyəti reabilitoloq tərəfindən qiymətləndirilməlidir [4, 32, 38]. Müəyyən edilmişdir ki, süni tənəffüs aparatına (STA) qoşulma, uzunmüddətli yataq rejimi və xəstəliyin ağır gedişi müalicə prosedurlarından sonra xəstələrdə ağrı sindromunun inkişafına, sidik saxlamazlığa, depressiya, posttravmatik stress və koqnitiv pozuntulara səbəb olur [4, 6, 18]. Noyfeld və b. KRDS sonrası 711 pasiyent üzərində apardıqları müşahidədə müəyyən ediblər ki, xəstələrin əksəriyyətində güclü yorğunluq, psixoloji və koqnitiv pozulmalar olub və qeyd edilən narahatlıqlar həyat keyfiyyətinə neqativ təsir etməklə onlarda olan fiziki disfunksiyanı əhəmiyyətli dərəcədə üstələmişdir [29]. STA-da 48 saatdan çox qalan xəstələrin evə yazıldıqdan sonra 75%-də, bir ildən sonra 65%-də koqnitiv pozulmalar, xəstələrin 25%-də isə ağır psixi pozuntular müşahidə edilmişdir [21, 23]. Vaxtında aparılan reabilitasiya tədbirləri bu ağırlaşmaları azalda və ya aradan qaldıra bilər [37, 39]. Erkən reabilitasiyaya xəstələrin tolerantlıq səviyyəsi daxilində qamətin idarə edilməsi, yataqda çevrilmə, oynaqlarda aktiv/passiv hərəkətlər, tənəffüs əzələlərinin məşqi, yataqdakı xəstələrə sadə məşqlər, mobilliyin məşqi, habelə dayaq ilə və sərbəst durmanın məşqləri daxildir [10, 11, 15, 37]. Nəzərə almaq lazımdır ki, ağır gedişat zamanı erkən dövrdə aerobik idmandan çəkinmək lazımdır, belə ki, bu məşqlər tənəffüs çatışmazlığını artıra bilər [10].

KRDS olan xəstələrdə üzü üstə yatma ("prone position") ağciyərlərdə qaz mübadiləsini yaxşılaşdırır, atelektazın kiçilməsinə şərait yaradır [34]. Bu vəziyyətdə olan xəstələrdə yataq yaralarının profilaktikasına diqqət ayırmaq lazımdır [34]. Bununla yanaşı xəstələrin tənəffüs yollarına nəzarət də xüsusi əhəmiyyət kəsb edir: dərin tənəffüs metodikası, öskürək məşqi, tənəffüs yolarının təmizləməsi üçün aparılan məşqlər bu yollardan ifrazatın xaric edilməsində effekivdir [46]. Uzunmüddətli yataq rejimində olan və STA-ya bağlı olan xəstələrdə tənəffüs əzələlərininin atrofiyası və diafraqmal disfunksiya tez-tez rast gəlinir. Bir sıra məqalələrdə atrofiyaların müalicəsində sinir-əzələ elektrostimulyasiyasının effektivliyi göstərilmişdir [12, 13, 24]. Diafraqmal disfunksiyanın reabilitasiyasında diafraqmal peysmeykerlər geniş tətbiq edilir. Aparılan klinik tədqiqatlar göstərmişdir ki, diafraqmal stimulyatorlar intensiv terapiya şöbələrində yatan qazanılmış diafraqmal zəifliyi olan xəstələrdə müvafiq əzələləri gücləndirir və onların dözümlülüyünü artırır [25].

Ümumdünya Neyroreabilitasiya Federasiyasının tövsiyələrinə əsasən, aşağıdakı profilaktik tədbirlər məsləhət görülür [47]:

- Pasiyent sərbəst vertikal vəziyyət alana qədər antiqravitasion vəziyyətin tədricən artırılması, ortostatik hipotenziyanın aradan qaldırılması, xəstənin adaptasiyası üçün gün ərzində bir neçə dəfə postural variasiyaların təkrarlanması;
- Tənəffüs funksiyalarının yaxşılaşması üçün gün ərzində iki dəfə orta intensivlikdə ən azı yarım saat müddətində aerobik məşqlərin

edilməsi (mümkün olduqda qol məşqləri ilə kombinasiyada);
- Aspirasiya və hipometabolizmin qarşısının alınması üçün udma və qidalanma qabiliyyətlərinin diqqətlə müayinəsi, zərurət olarsa, nazoqastral zond və perkutan endoskopik qastrostomiya metodlarından istifadə edilməsi;
- Dezorientasiya kimi davranış pozulmalarında psixioloji yardımın təklif edilməsi;
- Tibbi personalın optimal müdafiəsinin təşkili.

COVID-19 diaqnozu qoyulmuş xəstələrdə izolyasion müalicə dövründə həyəcan, qorxu, qəzəb, depressiya, yuxusuzluq kimi hallar da yarana, eləcə də tənhalıq hissi, müalicədən imtina kimi psixoloji problemlər müşahidə edilə bilər ki, bu hallar da reabilitasiya işinə maneəçilik törədir [8, 19, 33]. Qeyd edilən hallarda təngnəfəsliyin və ürəkdöyüntülərinin artması, qanda şəkərin yüksəlməsi müşahidə edilir ki, bu da müalicənin effektivliyinə neqativ təsir göstərə bilər. Bu kimi hallar vaxtında aşkarlanmalı və müvafiq yardım göstərilməlidir [9, 16, 31, 41].

Erkən reabilitasiya tədbirləri arasında qidalanmaya dəstək əhəmiyyət kəsb edir. Yetərsiz qidalanma xəstəlikdən sağalmanı və xəstəxanada qalma müddətini uzada bilər, bu baxımdan COVID-19 xəstələrində yetərsiz qidalanmanın profilaktikası, erkən diaqnostika və müalicəsi zəruridir [5].

Beləliklə, COVID-19 zamanı erkən reabilitasiya tədbirlərinin təşkili vacib şərt olub, xəstənin dözümlülüyü çərçivəsində aparılmalıdır. Xəstəxanada yerləşdirilən dövrdən başlayaraq rutin müalicə ilə yanaşı, xəstəxanada qalma müddətini azaltmağa, həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırmağa yönəlmiş kompleks tədbirlər – xəstənin pozisiyasının idarə edilməsi, eləcə də digər fizioterapevtik-reabilitasion tədbirlərin və psixoloji dəstəyin başlanması zəruridir. Pasiyentlər xəstəxanadan çıxdıqdan sonra müxtəlif sistemlərin disfunksiyası müşahidə edilə bilər. Evə yazıldıqdan sonra aerobik və aşağı intensivliklə başlanan getdikcə artırılan gücləndirici məşqlər, balansın, tənəffüsün məşqləri, eləcə də aktiv həyat tərzi məşqləri reabilitasiyada əhəmiyyətlidir [46].

ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Ahmad I, Azam F. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review // Journal of Clinical Neuroscience 77 (2020), 8-12
2. Avindra N. Neurologic complications of coronavirus infections // Neurology., 94 (2020), pp. 1-2
3. Boldrini P, Bernetti A, Fiore P. Impact of COVID-19 outbreak on rehabilitation services and physical and rehabilitation medicine (PRM) physicians' activities in Italy // European Journal of Physical Rehabilitation, Med. 2020. DOI:10.23736/S1973-9087.20.06256-5
4. Borg K, Stam H. Editirial: COVID-19 and physical and rehabilitation medicine // Journal of Rehabilation Medicine, 2020. DOI:10.2340/16501977-2679
5. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, et al. Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit // European Journal of Clinical Nutrition, 2020 Jun;74(6):860–863.
6. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, et al. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: the clinician's view // Annals of Physical Rehabilitation Medicine, 2020. DOI:10.1016/j.rehab.2020.04.001. S1877-0657(20)30076-2.
7. Chang MC, Park D. How should rehabilitative departments of hospitals prepare for coronavirus disease 2019? // American journal of physical medicine & rehabilitation, 2020 Jun;99(6):475.
8. Coraci D, Fusco A, Frizziero A, et al. Global approaches for global challenges: the possible support of rehabilitation in the management of COVID-19 // Journal of Medical Virology, 2020. DOI:10.1002/jmv.25829
9. Ceravolo MG, de SireA, AndrenelliE, et al. Systematic rapid "living" review on rehabilitation needs due to COVID-19 // European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 2020 Jun;56(3):347–353
10. Curci C, Pisano F, Bonacci E, et al. Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 rehabilitation unit and proposal of a treatment protocol. A cross-sectional study // European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 2020. DOI:10.23736/S1973-9087.20.06339-X. Epub ahead of print.
11. De Sire A, Andrenelli E, Negrini F, et al. Systematic rapid living review on rehabilitation needs due to COVID-19: update as of April 30th, 2020 // European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 2020 Jun;56(3):354–360.
12. Englert JA, Rogers AJ. Metabolism, metabolomics, and nutritional support of patients with sepsis // Clin Chest Med. 2016;37(2):321–331.
13. Fossat G, Baudin F, Courtes L, et al. Effect of in-bed leg-cycling and electrical stimulation of the quadriceps on global muscle strength in critically ill adults // JAMA. 2018;320(4):368–378
14. Fu SF, Ren FJ, Bian L, et al. Study on the rule of medicine used to prevent and treat plague disease with ancient Perfumed plague prescription // Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020.
15. Goemé L, Biebouw S, Linden P, et al. The impact of COVID-19 on rehabilitation: the Belgian experience // European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 2020 Jun;56(3):371–372.
16. Golino AJ, Leone R, Gollenberg A, et al. Impact of an active music therapy intervention on intensive care patients // American Journal of Critical Care, 2019;28(1):48–55.

17. Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19 // Neurology, 2020 , 95(2):77-84
18. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Cureus. 2020 Apr 6;12(4):e7560. doi: 10.7759/cureus.7560.
19. Kiekens C, Boldrini P, Andreoli A, et al. Rehabilitation and respiratory management in the acute and early post-acute phase. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency // European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 2020, Jun;56(3):323–326.
20. Kho M.E., Brooks, D., Namasivayam-MacDonald, A., Sangrar, R. and Vrkljan, B. Rehabilitation for Patients with COVID-19. Guidance for Occupational Therapists, Physical Therapists, Speech-Language Pathologists and Assistants. School of Rehabilitation Science, McMaster University. 2020
21. Lai ML, Yu TH, Huang Y.Theoretical study on the prevention and treatment of COVID-19 by moxibustion therapy // Medical Theory and Practise, 2020;33(15):2417–9,2440
22. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19 // JAMA. 2020 Apr 21;323(15):1502-3.
23. Li XD, Liu BY, Wang Y, et al. Interpretation of advice on traditional Chinese medicine rehabilitation during COVID-19 recovery (Trial) // Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020;61(11):928–934.
24. Liu J, Hu X, Guo L. Effect of ultrasound-guided acupoint electrical stimulation on diaphragmatic dysfunction associated with mechanical ventilation // Zhongguo Zhen Jiu. 2019;39(9):913–917.
25. LiL, LiJ, YuP, et al. Effects of external diaphragm pacer on diaphragmatic dysfunction in patients with intensive care unit-acquired weakness // Chinese Journal of Rehabilitation. 2019;6:1001–1002.
26. Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, Wu F, Song ZG, Huang W, Chen J, Hu BJ. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients // Chinese medical journal, 2020 ;133(9):1039-1043
27. Liu B, Wang H, Yu XC, et al. Guidelines for acupuncture and mosibustion intervention on COVID-19 (second edition) // Chinese Acupuncture Moxibustion. 2020;40(5):462–463.
28. Mao L., Wang M., Chen S., He Q., Chang J. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study // JAMA Neurol., 2020, 77(6):683-690
29. Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Yan H, et al. Fatigue symptoms during the first year after ARDS // Chest. 2020. S0012-3692(20)30686-3. DOI:10.1016/j.chest.2020.03.059
30. Royal Dutch Society for Physiotherapy 2020. KNGF position statement: Physiotherapy recommendations in patients with COVID-19. Amersfoort, Netherlands: KNGF. https://www.kngf.nl/kennisplatform/guidelines
31. Simonelli C, Paneroni M, Fokom AG, Saleri M, Speltoni I, Favero I, Garofali F, Scalvini S, Vitacca M. How the COVID-19 infection tsunami revolutionized the work of respiratory physiotherapists: an experience from Northern Italy // Monaldi Archives for Chest Disease. 2020 May 19;90(2). https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1085
32. Sheehy LM. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19 // JMIR Public Health Surveill. 2020 May;6(2):e19462.
33. Simpson R, Robinson L. Rehabilitation after critical illness in people with COVID-19 infection // Am J Phys Med Rehabil. 2020 Jun;99(6):470–474.
34. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, et al. Treatment of acute respiratory sistress syndrome with prone positioning // Chest. 2017;151(1):215–224.
35. Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of critical illness myopathy and neuropathy // The Neurohospitalist. 2017 Jan;7(1):41-8.
36. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // JAMA cardiology. 2020 Mar 25.
37. Sommers J, Engelbert RH, Dettling-Ihnenfeldt D, et al. Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations //Clinical Rehabilitation, 2015;29(11):1051–1063.
38. Stam H, Stucki G, Bickenbach J. Covid-19 and post intensive care syndrome: A call for action // Journal of Rehabilitation Medicine. 2020, vol.52, isssue 4 . DOI: 10.2340/16501977-2677
39. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations // J Physiother. 2020 Apr;66(2):73–82.
40. Vitacca M, Lazzeri M, Guffanti E, Frigerio P, et al. Arir Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria Sip Società Italiana di Pneumologia Aifi Associazione Italiana Fisioterapisti And Sifir Società Italiana di Fisioterapia E Riabilitazione OBOAAIPO. Italian suggestions for pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients recovering from acute respiratory failure: results of a Delphi process // Monaldi Arch Chest Dis. 2020 Jun 23;90(2). doi: 10.4081/monaldi.2020.1444.
41. Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in china // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020;17(5):1729
42. World Confederation for Physical Therapy (WCPT). WCPT response to COVID-19 Briefing paper 2. Rehabilitation and the vital role of Physiotherapy. May 2020.
43. Whitcroft K L, Hummel T. Clinical diagnosis and current management strategies for olfactory dysfunction: a review // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;1:1-9. doi:10.1001/jamaoto.2019.1728
44. Zai FL, Li Y, Chang LC, et al. Application of acupuncture therapy in prevention and treatment of COVID-19 // J Tradit Chin Med. 2020;28(8):10–12.
45. Zhang JX, Su Y, Liu JH, et al. Application and consideration of TCM appropriate technology in prevention and treatment of COVID-19 // China's Snaturopathy. 2020;28(9):3–6.
46. Zhao HM, Xie YX, Wang C . Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with COVID-19 // Chinese Medical Journal (Engl);2020.DOI:10.1097/CM9.0000000000000848. Online ahead of print
47. World Federation for NeuroRehabilitation (WFNR). Keçid linki: https://wfnr.co.uk/

РЕЗЮМЕ

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ COVID-19

[1,3]Ахундов П.Я., [2]Гусейнова С.Г.
Научно-Исследовательский Институт Медицинской Реабилитации, неврологическое отделение[1] и отделение клинической-нейрофизиологической лаборатории[2], Баку, Азербайджан;
[3]Национальный Институт Спортивной Медицины и Реабилитации, лечебно-консультативная отделение, Баку, Азербайджан

Известно, что текущая пандемия корона вирусной инфекции, вызвана вирусом SARS- CoV-2, вспышка которой впервые была зафиксирована в Ухане, Китай, в декабре 2019 года. Представленный обзор литературы посвящен медицинской реабилитации больных, перенесших COVID-19. В обзоре представлены реабилитационные подходы при различных течениях заболевания, а также профилактические мероприятия для предотвращения заболеваемости. Отмечены необходимость организации ранней реабилитации, важность этапного проведения восстановительных мероприятий у больных с постковидным синдромом.
Ключевые слова: COVID-19, реабилитация, постковидный синдром.

SUMMARY

MEDICAL REHABILITATION IN COVID-19

[1, 3]Akhundov P.Y., [2]Huseynova S.G.
Scientific Research Institute of Medical Rehabilitation, Neurology Department[1] and Clinical Neuropsychology Laboratory[2], Baku, Azerbaijan;
[3]Azerbaijan National Institute of Sports Medicine and Rehabilitation, Diagnostic Consultancy Department, Baku, Azerbaijan

Current pandemic of coronavirus infection is known to be caused by SARS-CoV-2 virus, an outbreak of which was first recorded in Wuhan, China, in December 2019. The presented review of the literature is devoted to the medical rehabilitation of patients who have undergone COVID-19. The review presents rehabilitation approaches at different disease currents, as well as preventive measures to prevent morbidity. The need to organize early rehabilitation, the importance of stage-by-stage rehabilitation measures in patients with post-COVID syndrome were noted.
Keywords: COVID-19, medical rehabilitation, post-COVID syndrome.

Redaksiyaya daxil olub: 07.06.2021
Çapa tövsiyə olunub: 28.06.2021
Rəyçi: t.e.d. M.T.Əfəndiyeva

ORİJİNAL MƏQALƏLƏR | ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ | ORIGINAL ARTICLES

MÜXTƏLİF MƏNBƏLƏRDƏN AYRILMIŞ TÖRƏDİCİLƏRİN ETİOLOJİ STRUKTURU VƏ ANTİBİOTİKLƏRƏ QARŞI REZİSTENTLİYİNİN MÜQAYİSƏLİ ANALİZİ

[1]Mütəlibova N.F.*, [2]Quliyeva M.Z.

[1]Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, mikrobiologiya və epidemiologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan;

[2]Azərbaycan Respublikası Təhsil Nazirliyi, Xəzər Universiteti, Həyat Elmləri departamenti, Bakı, Azərbaycan

Antibiotiklərə qarşı multirezistentliyin yüksək templərini nəzərə alaraq nozokomial infeksiyaların antibiotikoterapiyası sahəsində həllini tapmayan bir çox problem mövcuddur. Hazırki məqalədə müxtəlif mənbələrdən ayrılmış törədicilərinin etioloji strukturunun və onların antibiotiklərə qarşı rezistentliyi öyrənilmişdir. Müxtəlif patologiyaların törədicilərinin etioloji strukturunun və antibiotikorezistentlik xassələrini nəzərə alaraq hər bir konkret stasionar üçün antibiotiklərlə empirik terapiyanın protokolunun işlənməsi tövsiyyə olunur.

Açar sözlər: antibiotiklərə qarşı rezistentlik, infeksiyaların etioloji strukturu.

Antibiotiklərin qeyri-səmərəli istifadəsi və nəticədə antibiotiklərə davamlı olan bakterial ştamların əmələ gəlməsi səhiyyənin çox ciddi problemlərindən biridir. ÜST-ün verdiyi məlumata əsasən antibiotiklərin istifadəsi təxminən 75% hallarda lazımsız və yersizdir [1, 9, 10]. Antibiotiklərin qeyri-adekvat istifadəsi anlayışına həm onların ehtiyac olmadan təyini, həm müalicə kursunun əsassız olaraq uzadilması və ya qısadılması, həm infeksiyanın etioloji agentini aşkarlanmadan geniş spektrli antibiotiklərin tətbiq olunması daxildir [2, 5].

İnfeksion xəstəliklərə rezistent bakteriyalarla yoluxmuş pasiyentlər eyni bakteriyaların qeyri-rezistent ştamları ilə yoluxmuş xəstələrə nisbətən daha çox mənfi klinik nəticələr və yüksək ölüm riski daşıyır, eyni zamanda daha çox tibbi resurslar istehlak edir. Son zamanlar "superbakteriyalar" anlayışı gündəmdədir [6, 7]. Bu terminlə eyni zamanda antibiotiklərin müxtəlif siniflərinə davamlılıq göstərən bakteriyaları adlandırırlar. Elmi nəşrlərdə *Acinetobacter, Burkholderia, Campylobacter, Citrobacter, Clostridium, Enterobacter spp., Enterococcus, E. coli, Haemophilus, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Salmonella, Serratia, S. aureus, Staphylococcus epidermidis və Streptococcus pneumoniae* kimi bakteriyaların artıq çoxsaylı antibiotiklərə rezistentlik (multidrug-resistant – MDR) əmələ gətirməsi məsələsi əks edilmişdir.

Antibiotiklərə qarşı multirezistentliyin yüksək templərini nəzərə alaraq nozokomial infeksiyaların antibiotikoterapiyası sahəsində həllini tapmayan bir çox problem mövcuddur [3, 4, 8]. Bu nöqteyi nəzərdən müxtəlif bakterial infeksiyaların etioloji strukturunun ətraflı öyrənilməsi və səmərəli müalicə sxemlərinin tərtib edilməsi zərurəti gündəmə gəlir.

Hazırki tədqiqatın məqsədi Bonadea hospitalının xəstələrindən aşkarlanmış törədicilərinin etioloji strukturunun və onların antibiotiklərə qarşı rezistentliyinin öyrənilməsidir.

Material və metodlar. 2020-ci ilin iyul-avqust aylarında 51 xəstə Bonadea hospitalında bakterioloji müayinə olunmuşdur. Törədicilərin identifikasiyası avtomatlaşdırılmış mikrobioloji analizator Vitek2 və kütlə spektrometriya mikrobioloji identifikasiya sistemi Vitek Ms ilə aparılmışdır.

Nəticələr və müzakirə. Müayinə zamanı 12 xəstədə (23,5%) *Klebsiella pneumonia*, 13 xəstədə 25,5%) *Escherichia coli*, 8 xəstədə (15,7%) *Pseudomonas aeruginosa*, 4 xəstədə (7,8%) *Acinetobacter baumannii*, 1 xəstədə (1,9%) *Klebsiella oxitoca*, 4 xəstədə (7,8%) *Enterococcus faecalis*, 3 xəstədə (5,9%) *Staphylococcus aureus*, 3 xəstədə (5,9%) *Citrobacter freundii*, 1 xəstə (1,9%) *Burkholderia vietnamiensis*, 2 xəstədə (3,9%) *Enterobacter cloacae* törədiciləri aşkarlanmışdır.

Klinik hadisələrin 25%-də Ps. aeruginosa və *St. aureus*, 33% hallarda *Ps. aeruginosa* və *Kl. pneumonia* mikroorqanizmlərinin assosiasiyası qeyd edilmişdir. Bir xəstədə *Enterococcus faecalis* və *Enterobacter cloacae* bakteriyaları birgə aşkarlanmışdır.

Kl.pneumonia ştamları 25% hallarda yara möhtəviyyatından, 50% hallarda tənəffüs yollarından götürülmüş nümunələrdə (traxeal aspirat, bronxoalveolyar lavaj), 25% hallarda sidikdə aşkarlanmışdı.

E.coli ştamları 30,8% hallarda yarada, 46,2% hallarda sidikdə, 15,4% hallarda qanda, 7,6% hal-

*e-mail: nigar73mutalibova@yahoo.com

larda öddə aşkarlanmışdı.

Mikroorqanizmlərin antibiotiklərə qarşı həssaslığını təyin etdikdə aşağıdaki nəticələr qeyd olunmuşdur.

Əldə edilmiş nəticələrdən məlum olunmuşdur ki, bəzi enterobakteriyalar – *Kl. pneumonia* və *E.coli* – aminoqlikozidlərin II və III nəslinə aid olan amikasin və qentamisin preparatlarına qarşı həssas olduğu halda ftorxinolon preparatlarına (ciprofloksasin və norfloksasin) gözlənilmədən davamlılıq göstərmişdir (cəd. 1). Karbapenemlər sinfinə aid olan meropenem preparatı tədqiq edilən enterobakteriyalara *(Kl. pneumonia, E. coli, C. freundii)* və fermentləşdirməyən bakteriyalara *(A. baumannii, Ps. aeruginosa)* yüksək bakterisid təsir etmişdir. Kolistin preparatının hazırki tədqiqatda rezistentlik xassələri öyrənilən bütün qrammənfi bakteriyalara bakterisid təsiri müəyyən edilmişdir.

Cədvəl 1

Bəzi bakterial ştamların müxtəlif antibiotiklərə qarşı həssaslıq

Antibiotiklər	*Kl.pneumonia*		*E.coli*		*Ent.faecalis*	
	Həssas	Davamlı	Həssas	Davamlı	Həssas	Davamlı
Amikasin	75%	25%	69,3	30,7	25	75
Amoxicillin/ Clavulanic acid	16,6%	83,4%	15,4	84,6	25	75
Ampisillin	0	100%	0	100	0	100
Cefazolin	8,3	91,7			-	-
Cefoxitin	0	100%	7,7	92,3	-	-
Ceftazidime	8,3	91,7	15,4	84,6	25	75
Ciprofloxacin	8,3	91,7	23,1	76,9	0	100
Colistin	70%	30%	61,5	38,5	25	75
Gentamicin	75%	25%	53,9	46,1	25	75
Meropenem	70%	30%	76,9	23,1	25	75
Nitrofurantoin	16,7%	83,3%	69,3	30,7	-	-
Norfloxacin	16,7	83,3	23,1	76,9	50	50
Piperacillin	8,3	91,7	69,3	30,7		
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	66,6	33,3	53,9	46,1	75	25

Cədvəl 2

Bəzi bakterial ştamların müxtəlif antibiotiklərə qarşı həssaslıq

Antibiotiklər	*St. aureus*		*A. baumannii*		*C. freundii*		*Ps. aeruginosa*	
	Həssas	Davamlı	Həssas	Davamlı	Həssas	Davamlı	Həssas	Davamlı
Amikasin	0	100	25	75	66,6	33,3	25	75
Amoxicillin/ Clavulanic acid	33,3	66,6	25	75	66,6	33,3	12,5	87,5
Ampisillin	0	100	0	100	0	100	0	100
Cefazolin	33,3	66,6	25	75	0	100	12,5	87,5
Cefoxitin	0	100	50	50	0	100	37,5	62,5
Ceftazidime	33,3	66,6	25	75	0	100	12,5	87,5
Chloramphenicol	-	-	-	-	-	-	12,5	87,5
Colistin	0	100	75	25	66,6	33,3	75	25
Gentamicin	0	100	0	100	33,3	66,6	62,5	37,5
Meropenem	33,3	66,6	75	25	66,6	33,3	87,5	12,5
Nitrofurantoin	0	100	0	100	-	-	12,5	87,5
Norfloxacin	-	-	25	75	-	-	12,5	87,5
Piperacillin	33,3	66,6	50	50	33,3	66,6	25	75
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	66,6	33,3	75	25	66,6	33,3	62,5	37,5

Enterobakteriyaların və qızılı stafilokok ştamlarının amoksisillin/klavulan turşusu preparatına qarşı davamlılığın aşkarlanması təhlükəli fakt kimi narahat doğurur (cəd. 2).

Son zamanlar bir çox müəlliflərin qızılı stafilokok ştamlarının çoxsaylı rezistentliyi haqqında verdiyi məlumata uyğun olaraq apardığımız araşdırmalarda da St. aureus kulturalarının tədqiq elədiyimiz antibiotiklərin əksəriyyətinə rezistentlik göstərmişdir (cəd. 2).

Yekun. Bu tədqiqatda araşdırılan həm qramneqativ, həm də qrampozitiv bakteriyalar Trimetoprim-Sulfametoksazol preparatına qarşı kifayət qədər yüksək həssaslıq göstərmişdir.

Bakteriyaların biri-birindən fərqli dərəcədə davamlılıq göstərməsi məsələsi müxtəlif stasionarlarda törədicilərin etioloji spektrinin və antibiotiklərə qarşı həssaslığının daimi monitorinqinin aparılmasının zərurətini aktuallaşdırır.

Bu baxımdan müxtəlif patologiyaların törədicilərinin etioloji strukturunun və antibiotikorezistentlik xassələrini nəzərə alaraq hər iri stasionarda antibiotiklərlə empirik terapiyanın protokolunun işlənməsi tövsiyyə olunur.

ƏDƏBİYYAT – REFERENCES – ЛИТЕРАТУРА

1. Bilal Aslam, Wei Wang, Muhammad I.A. et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis // Infect Drug Resist. 2018; 11: 1645–1658
2. Dyar O.J., Huttner B., Schouten J., Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? // Clinical Microbiology and Infection. 2017. V 23(11). P. 793-798.
3. King D.T., Sobhanifar S., StiynadkaN.C.J. One ring to rule them all: Current trends in combating bacterial resistance to the beta-lactams // Protein Science. 2016. V. 25, № 4. P. 787-803.
4. Littmann J, Viens AM. The ethical significance of antimicrobial resistance // Public Health Ethics. 2015;8(3):209–224
5. Luepke KH, Mohr JF. The antibiotic pipeline: reviving research and development and speeding drugs to market // Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15(5):425–433
6. Nathan C, Cars O. Antibiotic resistance-problems, progress, and prospects // N Engl J Med. 2014;371(19):1761–1763
7. Roca I, Akova M, Baquero F, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention // New Microbes New Infect. 2015;6:22–29
8. Vega N.M., Gore J. Collective antibiotic resistance: mechanisms and implications // Current Opinion in Microbiology. 2014. №. 21. P. 28-34.
9. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальского, Т.В.Спичак. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016 – 144 с
10. Шкурат М.А., Покудина И.О., Батталов Д.В. Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам // Живые и биокосные системы: электронный журнал. 2014. № 10.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ

[1]Муталибова Н.Ф., [2]Гулиева М.З.

[1]Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей имени А.Алиева, кафедра микробиологии и эпидемиологии, Баку, Азербайджан;

[2]Университет Хазар Министерства Образования Азербайджанской Республики, Отделение Естественных наук, Баку, Азербайджан

Высокие темпы роста множественной антибиотикорезистентности бактерий актуализируют проблемы антибиотикотерапии внутрибольничных инфекций. В настоящей статье была изучена этиологическая структура и резистентные свойства бактерий, выделенных от различных источников. На основании полученных данных рекомендуется разрабатывать протоколы эмпирической антибиотикотерапии для каждого конкретного стационара.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, этиологическая структура инфекций.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ETIOLOGICAL STRUCTURE AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF INFECTIOUS AGENTS ISOLATED FROM VARIOUS SOURCES

[1]Mutalibova N.F., [2]Guliyeva M.Z.

[1]Azerbaijan State Advanced Training Institute for doctors named after A.Aliyev, department of Microbiology and epidemiology, Baku, Azerbaijan;

[2]University Khazar, Ministry of Education of Azerbaijan Republic, Life Science Department, Baku, Azerbaijan

High rates of growth of multiple antibiotic resistance of bacteria actualize the problem of antibiotic therapy of nosocomial infections. In this article, the etiological structure and resistance properties of bacteria obtained from various sources have been studied. Based on the data obtained, it is recommended to develop protocols for empirical antibiotic therapy for each specific hospital.

Keywords: antibiotic resistance, etiological structure of infections.

Redaksiyaya daxil olub: 05.04.2021
Çapa tövsiyə olunub: 23.04.2021
Rəyçi: dosent K.M.Kərimova

YOĞUN BAĞIRSAQ XƏRÇƏNGİNDƏ *miRNT-149* GENİNİN TRANZİSİYA TİPLİ C>T POLİMORFİZMİNİN TƏDQİQİ

Bayramov B.İ.*

AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Cari tədqiqat işində miRNT-149 geninin C>T (rs2292832) tək nukleotid polimorfizmi tədqiq edilmişdir. Tədqiqat işinə yoğun bağırsaq xərçəngi diaqnozu qoyulan 136 xəstə və 141 sağlam şəxslərdən ibarət nəzarət qrupu daxil edilmişdir. Tədqiqat qruplarından alınan qan nümunələrindən DNT ekstraksiyası həyata keçirilmiş, PZR-RFLP metodları ilə genotiplər müəyyən edilmişdir. Genotip tezlikləri xəstə qrupunda normal homoziqot CC 47,1%, heteroziqot CT 30,9%, mutant homoziqot isə TT 22% olduğu halda, kontrol qrupunda bu nisbət müvafiq olaraq 43,2% CC, heteroziqot CT 39,7% və 17,1% mutant TT rast gəlinmişdir. miRNT-149 geninin C>T polimorfizmi ilə xəstəliyin klinik-patoloji, siqaret və alkoqoldan istifadə meyarları arasında statistik asılılıq aşkar olunmadı (P>0,05). Mutant T allelinin rastgəlmə tezliyinin xəstə qrupunda yüksək olması bu gen polimorfizminin yoğun bağırsaq xərçəngində proqnostik əhəmiyyətə malik ola biləcəyinə işarə edir. Tədqiqata daxil edilən xəstə və nəzarət qruplarının sayını artırmaqla və sekvenser texnologiyalarının imkanlarından istifadə etməklə tədqiqat işi yenidən həyata keçirilə bilər.

Açar sözlər: Mikro-RNT, polimorfizm, Gen, DNT, xərçəng, PZR-RFLP.

Giriş. Yoğun bağırsaq xərçəngi geniş yayılan, qlobal miqyasda əsas ölüm səbəblərinin, xəstələnmə hallarının və vaxtından əvvəl ölümlərin əsas səbəbi kimi qeydə alınmaqdadır. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) məlumatlarına əsasən, dünya üzrə təkcə 2012-ci ildə bu xəstəlik üzrə 8,2 milyon ölüm hadisəsi baş vermişdir [1]. Xəstəliyin inkişafında genetik (*APC, SMAD2, SMAD4, TP53, KRAS, NRAS* genləri və s.), epigenetik və ətraf mühit amilləri mühüm rol oynayır, o cümlədən, virus, bakteriya və parazitlərlə yoluxma halları da xərçəngin inkişafı üçün güclü risk faktorları olduğu bildirilmişdir [2]. Əsas epigenetik modifikasiyaların bir növü olan kodlaşdırmayan RNT-lər, tumor supressor və onkogenlərin ekspressiya səviyyələrini neqativ yöndə tənzimlədiyinə görə xərçəngyaranma prosesində funksional rola malikdirlər [3]. MiR-149 kiçik kodlaşdırmayan bir RNT növüdür, 2q37.3 üzərində lokalizə olunmuşdur və 1 eqzondan ibarətdir [4]. MiRNT kodlaşdıran gendə baş verən mutasiya və ya tək nukleotid polimorfizmləri (SNP) pre-miRNT-lərin formalaşmasına və beləliklə də hədəf mRNT-yə bağlanma prosesinə təsir göstərə bilir [5].

Tədqiqatın məqsədi. PZR-RFLP metodlarından istifadə etməklə *miRNT-149* geninin C>T (rs2292832) tipli polimorfizmini tədqiq etmək, xəstə və kontrol qruplarında allel və genotip tezliklərini müqayisəli təhlil etməkdir.

Material və metodlar. Tədqiqat işinə Akademik M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzində yoğun bağırsaq xərçəngi diaqnozu qoyulan xəstələr və sağlam şəxslərdən ibarət kontrol qrupu daxil edilmişdir. EDTA-lı tyublara alınan qan nümunələrindən AMEA Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun İnsan Genetikası Laboratoriyasında İtaliyanın *Sacace DNA sorb B kit* protokolu əsasında DNT-nin ekstraksiyası həyata keçirilmişdir. DNT-nin kəmiyyət və keyfiyyət göstəriciləri Nanodrop (Thermo Scientific, 2000) cihazında ölçülmüşdür. PZR nəticələri 1,5%-li aqaroz geldə elektroforez edilməklə analiz olunduqdan sonra *PvuII* (New England Biolabs, R0151S, 10,000 units/ml 5,000 units) restriksiya enzimindən istifadə etməklə işlənilmişdir.

Nəticələrin biostatistik analizi hipotezə uyğunluq baxımından SPSS proqramının 17.0 versiyası ilə analiz edilmişdir. Parametrlər arasındakı assosasiya *Pearsonun chi square* testi ilə qiymətləndirilmiş, Odds Nisbəti (Odds Ratio, OR, 95%CI) və P dəyəri hesablanmışdır. P<0,05 statistik olaraq anlamlı qəbul edilmişdir.

Nəticələr və onların müzakirəsi. Xəstə və kontrollara aid demoqrafik və klinik göstəricilər Cədvəl 1-də təqdim edilmişdir. Siqaret çəkmə və alkoqoldan istifadə baxımından tədqiqat qrupları arasında statistik əlaqə aşkar edilmədi (P>0,05). Şəkildə alınan nəticələrin aqaroz geldə görüntüsü göstərilmişdir.

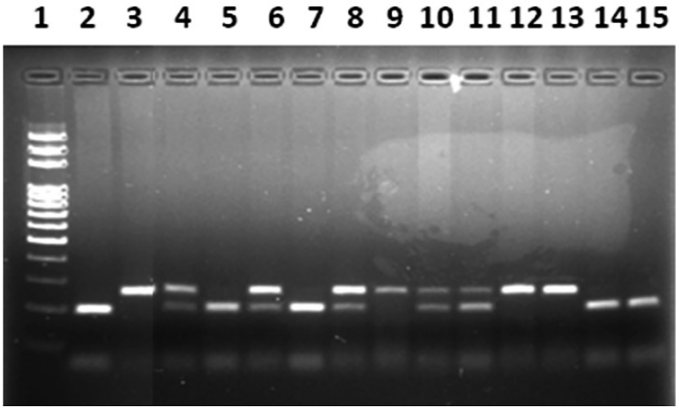
Xəstə qrupunda normal homoziqot CC genotipi 47,1%, heteroziqot CT genotipi 30,9%, mutant homoziqot TT genotipi isə 22% aşkar edilmişdir. Nəzarət qrupunda isə bu nisbətlər müvafiq olaraq 43,2% CC, 39,7% heteroziqot CT və 17,1% isə mutant TT genotip rast gəlinmişdir. Allel tezliyi baxımından qiymətləndirildikdə isə normal C alleli

*e-mail: bayram-bayramov-90@hotmail.com

Cədvəl 1

Xəstə və kontrollara aid demoqrafik və klinik göstəricilər

Xarakteristika	Xəstə Qrupu (N=136)	Nəzarət Qrupu (N=141)	*P* Dəyəri
Cins			
Kişi	71 (52,3%)	68 (48,2%)	0,508
Qadın	65 (47,7%)	73 (51,8%)	
Yaş			
Yaş Aralığı	25-85	28-83	
Ortalama Yaş	63,3±9,7	62,7±10,1	
Siqaretdən istifadə			
Var	46 (33,8)	51 (36,1)	0,863
Yox	82 (60,3)	87 (61,8)	
Naməlum	8 (5,9)	3 (2,1)	
Alkoqol istifadəsi			
Var	42 (30,9)	45 (31,9)	0,895
Yox	86 (63,2)	89 (63,1)	
Naməlum	8 (5,9)	7 (5)	



Şəkil. PZR-RFLP metodları ilə əldə edilmiş genotiplərin aqaroz gel görüntüsü. Ladder (100 nc): 1; Normal homoziqot CC: 3, 9, 12, 13; Heteroziqot CT: 4, 6, 8, 10, 11; Homoziqot mutant TT: 2, 5, 7, 14, 15.

nəzarət qrupunda nisbətən yüksək, mutant T alleli isə faiz nisbətilə xəstə qrupunda daha çox rast gəlinmişdir. Cədvəl 2-də hər iki qrup üçün müvafiq olaraq allel və genotip tezlikləri, risk dəyərləri və P dəyəri təqdim edilmişdir. Heteroziqot CT genotipi nəzarət qrupunda daha yüksək faiz nisbətində aşkar edildiyi halda, mutant homoziqot TT isə xəstə qrupunda üstünlük təşkil etmişdir. Aparılmış biostatistik analizlərin nəticələrinə əsasən CT genotipi baxımından xəstə və nəzarət qrupları arasında bir fərq aşkar edilməmişdir (P=0,216; OR=0,72; 95% CI=0,42-1,21). Mutant TT genotipi qruplar arasında yüksək risk dəyəri (OR=1,19; 95% CI=0,63-2,26) göstərsə də statistik cəhətdən anlamlılıq ifadə etməmişdir (P=0,592). Mutant T allelinin tezliyi xəstələrdə kontrol qrupu ilə müqayisədə daha yüksək (37,5%) rast gəlinsə də bu statistik baxımdan anlamlılıq ifadə etməmişdir (P>0,05).

Cədvəl 2

Xəstə və kontrol qrupuna aid allel və genotip tezlikləri

	Xəstə qrupu N=136	%	Nəzarət qrupu N=141	%	OR (95%CI)	*P* dəyəri
Genotip Tezliyi						
CC	64	47,1	61	43,2	Referans	-
CT	42	30,9	56	39,7	0,72 (0,42-1,21)	0,216
TT	30	22	24	17,1	1,19 (0,63-2,26)	0,592
Allel Tezliyi						
C	170	62,5	178	63,1	Referans	-
T	102	37,5	104	36,9	1,03 (0,73-1,45)	0,880

Siqaret və alkoqol istifadə edən və etməyən xəstələrdə miRNT-149 C>T polimorfizminin müqayisəli təhlili Cədvəl 3-də göstərilmişdir. CT genotipi siqaret istifadə etməyən xəstələrdə daha yüksək tezlikdə aşkar edilmişdir (OR=0,99; 95% CI=0,42-2,33). Mutant homoziqot TT genotipi isə siqaretdən istifadə edən xəstələrdə faiz nisbətilə üstünlük təşkil etmişdir. Hər iki genotip üzrə statistik asılılıq aşkar edilməmişdir. Alkoqoldan istifadə etməyən xəstələrdə həm CT, həm də TT genotipləri alkoqol qəbul edənlərlə müqayisədə daha yüksək tezlikdə aşkar edildi.

Cədvəl 3

Genotip tezliyinin xəstələrin siqaret çəkmə və alkoqoldan istifadə göstəriciləri arasındakı asılılıq

Genotip tezliyi	Siqaret istifadə edənlər N=46 (%)	Siqaret istifadə etməyənlər N=82 (%)	OR (95%CI)	*P* value
CC	21 (45,7)	40 (48,8)	1	-
CT	13 (28,2)	25 (30,5)	0,99 (0,42-2,33)	0,982
TT	12 (26,1)	17 (20,7)	1,35 (0,54-3,34)	0,553
	Alkoqol istifadə edənlər N=42 (%)	**Alkoqol istifadə etməyənlər N=86 (%)**		
CC	25 (59,5)	36 (41,9)	1	-
CT	9 (21,4)	29 (33,7)	0,45 (0,18-1,10)	0,078
TT	8 (19,1)	21 (24,4)	0,55 (0,21-1,43)	0,218

Bir sıra tədqiqatlarda miRNT-lərin yoğun bağırsaq xərçəngi üçün potensial diaqnostik və proqnostik biomarker ola biləcəyi vurğulanmışdır [6, 7]. İran populyasiyasında 2018-ci ildə 76 xəstə və 70 kontrol qrupunda aparılan tədqiqat işində TT genotipi ilə fərdlərin yaş və cins faktorları arasında pozitiv asosiasiya aşkar edilsə də tədqiq edilən *miR-149* gen (rs2292832) polimorfizmi ilə xərçəng riski arasında pozitiv əlaqə aşkar edilməmişdir [8]. Tunisdə aparılan digər tədqiqat işində həm mutant, həm də heteroziqot genotiplər kontrol qrupu ilə müqayisədə xəstə qrupunda daha yüksək tezlikdə aşkar edilmişdir [9]. Cîmpeanu və əməkdaşlarının apardığı tədqiqat işində həm heteroziqot CT, həm də mutant homoziqot TT genotipinin xəstə qrupu ilə müqayisədə kontrol qrupunda yüksək tezlikdə aşkar edilmiş, *miR-149* C>T polimorfizmi ilə xəstəlik riski arasında pozitiv əlaqə aşkarlanmamışdır [10]. Bu tədqiqatı təsdiqləyən digər meta-analiz tipli tədqiqat işində Asiya və Qafqaz populyasiyalarında *miR-149* polimorfizmi baxımında fərqin olmadığı, eyni zamanda xərçəngyaranma prosesi ilə asossasiyasının olmadığı bildirilmişdir [11]. Tədqiq edilən rs2292832 tipli polimorfizmin xərçəngə tutulma riskini artırdığını göstərən tədqiqat işləri də mövcuddur [12].

Nəticələrə əsasən mutant TT genotipləri xəstə qrupunda daha yüksək aşkar edilmiş, heteroziqot CT genotipləri isə nəzarət qrupunda üstünlük təşkil etmişdir. Aparılan biostatistik analiz nəticələrinə əsasən isə istər genotip, istərsə də allel tezliklərinə görə statistik anlamlılıq aşkarlanmamışdır. Alınan nəticələr tədqiq edilən gen polimorfizminin yoğun bağırsaq xərçənginin inkişafı üçün risk təşkil etmədiyini söyləməyə əsas verir. Tədqiqat işi yoğun bağırsaq xərçəngində *miR-149* C>T tək nukleotid polimorfizminin proqnostik rolunun anlaşılması baxımından etnik qruplar nəzərə alınmaqla və tədqiqata daxil edilən şəxslərin sayını artırmaqla təkrarlana bilər.

ƏDƏBİYYAT – REFERENCES - ЛИТЕРАТУРА

1. Roslan NH, Makpol S, Mohd Yusof YA. A Review on Dietary Intervention in Obesity Associated Colon Cancer //Asian Pac J Cancer Prev, 2019;25;20(5):1309-1319.
2. Hold GL. Gastrointestinal Microbiota and Colon Cancer // Dig Dis. 2016;34(3):244-50.
3. Slaby O, Svoboda M, Michalek J, Vyzula R. MicroRNAs in colorectal cancer: translation of molecular biology into clinical application // Mol Cancer. 2009;8:102.
4. He Y, Yu D, Zhu L, Zhong S, Zhao J, Tang J. miR-149 in Human Cancer: A Systemic Review // J Cancer. 2018; 1;9(2):375-388.
5. Chen K, Song F, Calin GA, Wei Q, Hao X, Zhang W.

Polymorphisms in microRNA targets: a gold mine for molecular epidemiology // Carcinogenesis. 2008;29(7):1306–1311.
6. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection // Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:10513–10518.
7. Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, Lopez-Berestein G, Sood AK, Calin GA. MicroRNAs in body fluids-the mix of hormones and biomarkers // Nat Rev Clin Oncol. 2011;8:467–477.
8. Ranjbar R, Chaleshi V, Aghdaei HA, Morovvati S. Investigating the Association Between miR-608 rs4919510 and miR-149 rs2292832 with Colorectal Cancer in Iranian Population // Microrna. 2018;7(2):100-106.
9. Chayeb V, Mahjoub S, Zitouni H, Jrah-Harzallah H, Zouari K, Letaief R, Mahjoub T. Contribution of microRNA-149, microRNA-146a, and microRNA-196a2 SNPs in colorectal cancer risk and clinicopathological features in Tunisia // Gene, 2018; 5;666:100-107.
10. Cîmpeanu RA, Popescu DM, Burada F, Cucu MG, Gheonea DI, Ioana M, Rogoveanu I. miR-149 rs2292832 C>T polymorphism and risk of gastric cancer // Rom J Morphol Embryol. 2017;58(1):125-129.
11. Choupani J, Nariman-Saleh-Fam Z, Saadatian Z, Ouladsahebmadarek E, Masotti A, Bastami M. Association of mir-196a-2 rs11614913 and mir-149 rs2292832 Polymorphisms With Risk of Cancer: An Updated Meta-Analysis. Front Genet // 2019; 15;10:186.
12. Du W, Ma XL, Zhao C, Liu T, Du YL, Kong WQ, Wei BL, Yu JY, Li YY, Huang JW, Li ZK, Liu L. Associations of single nucleotide polymorphisms in miR-146a, miR-196a, miR-149 and miR-499 with colorectal cancer susceptibility // Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(2):1047-55.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАНЗИТОРНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ТИПА C>T ГЕНА МИКРО РНК ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Байрамов Б.И.
Институт Генетических Ресурсов НАНА, Баку, Азербайджан

В этом исследовании мы изучали однонуклеотидный полиморфизм C>T (rs2292832) гена miRNA-149. В исследование были включены 136 пациентов с диагнозом колоректальный рак и контрольная группа из 141 здорового человека. Выделение ДНК производилось из образцов крови, взятых у исследовательских групп, генотипы определялись методами ПЦР-ПДРФ. Частоты генотипов в группе пациентов составили нормальный гомозиготный CC 47,1%, гетерозиготный CT 30,9% и мутантный гомозиготный TT 22%, в контрольной группе это соотношение составило 43,2% CC, гетерозиготный CT 39,7% и 17,1% мутантный TT соответственно. Статистической связи между полиморфизмом C>T гена miRNA-149 и клинико-патологическими критериями заболевания, критериями курения и употребления алкоголя не выявлено (P>0,05). Высокая частота мутантного аллеля T в группе пациентов предполагает, что полиморфизм этого гена может иметь прогностическую роль при колоректальном раке. Исследование можно повторить, увеличив количество пациентов и контрольных групп, включенных в исследование, и используя возможности технологий последовательностей.

Ключевые слова: микро РНК, полиморфизм, гены, ДНК, рак, ПЦР- ПДРФ.

SUMMARY

INVESTIGATION OF TRANSIENT TYPE C>T POLYMORPHISM OF THE MIRNA-149 GENE IN COLORECTAL CANCER

Bayramov B.I.

Genetic Resources Institute of ANAS, Baku, Azerbaijan

In this study, we investigated the C>T (rs2292832) single nucleotide polymorphism of the miRNA-149 gene. The study included 136 patients diagnosed with colorectal cancer and a control group of 141 healthy individuals. DNA extraction was performed from blood samples taken from research groups, genotypes were determined by PCR-RFLP methods. Genotype frequencies in the patient group were normal homozygous CC 47.1%, heterozygous CT 30.9% and mutant homozygous TT 22%, in the control group, this ratio was 43.2% CC, heterozygous CT 39.7% and 17.1% mutant TT, respectively. There was no statistical relationship between the C>T polymorphism of the miRNA-149 gene and the clinical-pathological, smoking and alcohol use criteria of the disease (P>0.05). The high incidence of mutant T allele in the patient group suggests that the polymorphism of this gene may have a prognostic role in colorectal cancer. The research can be repeated by increasing the number of patient and control groups included in the study and using the capabilities of the sequence technologies.

Keywords: Micro-RNA, Polymorphism, Genes, DNA, Cancer, PCR-RFLP.

Redaksiyaya daxil olub: 01.06.2021
Çapa tövsiyə olunub: 29.06.2021
Rəyçi: Professor N.Y.Bayramov

ОЦЕНКА УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ

Абдуллаева С.Р.*

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра терапевтической стоматологии, Баку, Азербайджан

С целью оценки изменения про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных с хроническим пародонтитом (ХП) легкой и средней степени тяжести было обследовано 122 пациента в возрасте от 18 до 45 лет с верифицированным диагнозом – хронический пародонтит легкой (60) и средней степени тяжести (62). Контрольная группа представлена 30 практически здоровыми добровольцами. Определяли концентрацию цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6) в ротовой жидкости больных с ХП. Результаты исследования показали, что у пациентов с хроническим пародонтитом в ротовой жидкости выявлены существенные изменения цитокинового статуса: повышение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6). Выявленная нами цитокиновая дисрегуляция у обследуемых больных сопровождается хронизацией воспалительного процесса в полости рта и является одной из основных причин развития иммунодепрессии, которая выражается нарастанием интенсивности клинических симптомов в полости рта, с наличием выраженных воспалительных и атрофических процессов.

Ключевые слова: заболевания пародонта, цитокины, ротовая жидкость.

Воспалительные заболевания пародонта – одна из острейших проблем современной стоматологии, что связано с их широкой распространённостью в мире. По данным доклада научной группы ВОЗ, где обобщены результаты обследования населения 53 стран, уровень заболеваний пародонта в группе старше 40 лет составляет 65-98% [1-3]. В 2016 г. тяжелые заболевания пародонта, которые могут приводить к выпадению зубов, стали 11-ми по значимости среди распространенных в мире болезней. Большая распространенность и постоянный рост заболеваемости тканей пародонта среди населения, трудности профилактики и лечения данного заболевания поддерживают постоянный научный и практический интерес к поиску новых подходов к решению проблемы [3, 7-10].

Неуклонный рост распространенности данного заболевания связан с рядом факторов, среди которых можно выделить понижение резистентности организма, вследствие ухудшения экологии и растущего количества стрессов, отсутствие налаженной системы диспансеризации, низкий уровень просвещенности населения, постепенное повышение устойчивости микрофлоры к наиболее широко применяемым препаратам и, наконец, невысокий уровень жизни населения ряда стран [2, 6-8].

Пародонтит характеризуется преимущественно хроническим течением и при отсутствии своевременного лечения приводит к таким серьезным последствиям, как формирование обширных очагов одонтогенной инфекции, ослабление реактивности организма, потеря зубов и атрофия альвеолярной кости. Хронический пародонтит (ХП) – воспалительное заболевание тканей пародонта, характеризующееся прогрессирующим разрушением нормальной структуры альвеолярного отростка челюсти, является одной из удобных моделей для изучения механизмов воспаления. Бесспорно, что нарушения «цитокинового баланса» претендуют на ключевую роль в патогенезе данного заболевания [1-4, 8]. Доказана существенная роль этих клеточных медиаторов в регуляции иммунного ответа. Нарушение их синтеза, продукции и рецепции лежит в основе многих иммунопатологических процессов, в том числе и при пародонтите [11]. Пусковым механизмом воспалительной реакции является повреждение клеток тканей и микрососудов ротовой полости. В результате локального повреждения происходит активация или высвобождение определенных биологически активных веществ, в том числе цитокинов, которые являясь ключевыми регуляторами воспалительного процесса определяют скорость его развития, интенсивность и распространенность [1, 7, 8].

Во время воспалительных реакций провоспалительные цитокины (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α) противостоят противовоспалительным молекулам (ИЛ-4, ИЛ-10). Токсическое действие цитокинов на ткани пародонта прежде всего связывают с их

*e-mail: gadjiyeva@yahoo.com

неблагоприятным воздействием на тканевую репарацию и особенно с подавлением нормального процесса ресинтеза соединительной ткани фибробластами. Они не только не благоприятно воздействуют на ткани, но и вызывают дальнейшую активацию синтезирующих их клеток, а также вовлечение в процесс новых клеточных масс. Начавшийся процесс продукции цитокинов может автоматически поддерживаться постоянно на должном уровне. Длительная гиперпродукция иммунных медиаторов имеет прогностически неблагоприятное значение в развитии хронического воспаления в пародонте [1, 5, 6, 11].

Несмотря на то, что в современной научной литературе сформирована и обоснована концепция цитокинового развития воспалительных заболеваний пародонта, данные об изменениях цитокинов в биожидкостях у пациентов, их патогенетическом и диагностическом значении противоречивы. Это диктует необходимость пересмотра патогенетического значения отдельных факторов и механизмов воспалительного процесса и оценки их клинической значимости.

Цель исследования – оценить изменения ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 в ротовой жидкости больных с хроническим пародонтитом легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы. Клиническое обследование пациентов проводилось в стоматологической клинике World Med в период с 2019 - 2021 гг. Иммунологическое исследование проводились на кафедре иммунологии Азербайджанского Медицинского Университета. Обследовано 122 пациента в возрасте от 18 до 45 лет с верифицированным диагнозом – хронический генерализованный пародонтит легкой (60 чел.) и средней степени тяжести (62 чел.). Контрольная группа представлена 30 практически здоровыми добровольцами.

Диагноз хронический пародонтит (K05.3 по МКБ-10) был установлен на основании клинико-рентгенологических критериев в соответствии с клиническим рекомендациями (протоколами лечения) при диагнозе пародонтит, утвержденных «Стоматологической Ассоциацией России» (2014). Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 до 45 лет; общесоматическое состояние пациентов в стадии компенсации; пациенты, обратившиеся в стоматологическую клинику с жалобами на кровоточивость десен; пациенты, находящиеся на поддерживающей пародонтальной терапии. Клиническое обследование, наряду со стандартным стоматологическим осмотром, включало дополнительные методы: подсчет индекса интенсивности кариеса зубов (КПУ), определение значения упрощенного индекса гигиены (OHS) и папиллярномаргинально-альвеолярного индекса (PMA), определяемые при осмотре пациента врачом. Все они были заметно повышены у пациентов с ХП и коррелировали с тяжестью патологического процесса, что доказывает адекватность отбора пациентов и распределения их по группам.

В нестимулированной ротовой жидкости определяли содержание исследуемых цитокинов белков ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 с помощью стандартных наборов для иммуноферментного анализа BIOSOURCE (INVITROGEN) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя «RT-6000 Microplate Reader (Medispes 6000M). Утром у обследованных пациентов натощак и без утренней гигиены полости рта собирали ротовую жидкость в количестве 0,2 мкл в пластиковые стерильные микропробирки. В микропробирки отмеряли необходимое количество раствора Хэнкса без красителя до отметки 0,6 мкл для вымывания компонентов ротовой жидкостей. Пробирки с раствором замораживали при температуре -20 °С. Перед исследованием образцы размораживались, хорошо перемешивались и центрифугировались. Статистическая обработка результатов проводилась на основании принципов вариационной статистики с использованием программы Gretl. Переменные с непараметрическим распределением сравнивались при помощи критерия Манна–Уитни, данные представлены как медиана (Q0,25-Q0,75). Для оценки диагностической эффективности лабораторных тестов проводили ROC анализ.

Результаты и обсуждение. Существующая парадигма патогенеза ХП основана на переходе от эффективного клеточного иммунитета к нарушенному гуморальному (Th1/Th2) при прогрессировании заболевания. Нами были рассмотрены основные цитокины про- и противовоспалительного ответа (таблица).

Таблица

Содержание цитокинов в ротовой жидкости пациентов с ХП

Показатель	Здоровые, n=30	ХП легкой степени, n=62	ХП степени тяжести, n=60
ИЛ-1 пг/мл Me (Q1;Q3)	0-5	21,6	54,6
ИЛ-2 пг/мл Me (Q1;Q3)	0-5	16,8 p=0,06	27,2 p=0,01
ИЛ-4 пг/мл Me (Q1;Q3)	0-5	4,3 p=0,008	6,8 p=0,006
ИЛ-6 пг/мл Me (Q1;Q3)	0-5	6,2 p=0,07	7,8 p=0,01

В контрольной группе уровни цитокинов соответствовали значениям, которые многие авторы считают нормой [3, 7, 11]. Содержание в ротовой жидкости ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6 достоверно было связано со степенью тяжести пародонтита.

Нами выявлено, что содержание ИЛ-1β, являющегося одним из важных диагностических маркеров при воспалительных заболеваниях, увеличивалось в ротовой жидкости уже на ранних стадиях воспалительного процесса в пародонте. Содержание ИЛ-1β было достоверно выше в ротовой жидкости больных пародонтитом средней степени тяжести – медиана 397 пг/мл. Наши исследования выявили также изменения в концентрации ИЛ-2 в ротовой жидкости больных с ХП. Как известно, ИЛ-2 регулирует тип и длительность иммунного ответа и имеет двойную функцию: с одной стороны, он является важнейшим фактором роста Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, с другой, он отвечает за функциональную активность регуляторных Т-клеток и в зависимости от количества, произведенного ИЛ-2 и соотношения ИЛ-2/ИЛ-4 воспалительный процесс будет идти преимущественно по гуморальному или клеточному пути. У больных ХП концентрация ИЛ-2 при легкой степени не отличалась от контроля и отмечалась тенденция к повышению при средней степени ХП (p=0,01). У больных с пародонтитом средней степени тяжести концентрация ИЛ-2 повышалась на 26,1% (p<0,05), соотношение ИЛ2/ИЛ-4, продуцируемых разными типами Th-клеток, составило в контрольной группе 4,4, а при пародонтите – 0,2, что указывает на преобладание гуморального звена иммунитета. Более выраженные изменения нами получены со стороны ИЛ-4. Основная функция ИЛ-4 – это контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, т. е. антительного ответа. ИЛ-4 оказывает свое действие, связываясь со специфическими рецепторами, экспрессируемыми на клеточных мембранах, воздействуя на покоящиеся В-клетки, делая их чувствительными к действию различных стимулов, а также повышает пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов и ингибирование натуральных киллеров [1, 4, 11]. ИЛ-4 снижает экспрессию FcR всех типов, угнетая тем самым антителозависимую цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз, а также блокирует спонтанную и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов [1, 5, 8, 11]. Особенностью этого лимфокина является способность индуцировать селективную экспрессию IgE и IgG. ИЛ-4 – необходимый компонент для продукции IgE. У больных атопическими заболеваниями определяется повышенная способность продуцировать ИЛ-4, что представляется одним из дефектов, который способствует повышению и пролонгированию продукции IgE [5, 11].

В наших исследованиях, по мере прогрессирования ХП, наблюдалось возрастание концентрации ИЛ-4 в ротовой жидкости в 15,3; 22,3 раза при легкой, средней степени тяжести заболевания (p≤0,01). Таким образом, следует предположить, что цитокиновый баланс при пародонтите характеризуется преобладанием Th2-продуцируемых факторов, т.е. активацией «противовоспалительнх» иммуноопосредованных механизмов.

По существующим представлениям ИЛ-6 относится к плейотропным, мультифункциональным цитокинам. К его биологическим эффектам относят участие в специфической дифференцировке наивных клеток CD4+T, тем самым выполняя важную функцию в связывании врожденного и приобретенного иммунного ответа. Нами выявлено, что в ротовой жидкости при ХП отмечается значительное увеличение

концентрации ИЛ-6, который имеет схожее действие с ИЛ-1 и ФНО-α, он также участвует в дифференцировке и созревании В-лимфоцитов и преобразовании их в плазматические клетки. Наше исследование показало последовательное нарастание концентрации ИЛ-6 соответственно тяжести процесса (в 1,6 раз – легкая степень ХП, в 2,9 – средняя степень) в отличии от контрольной группы. Таким образом, в исследовании получены данные, соответствующие представлениям о том, что повышение ИЛ-6 в ротовой жидкости индуцирует избыточную продукцию фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), что приводит к усилению воспалительных поражений: усилению ангиогенеза и повышению сосудистой проницаемости, тем самым оказывает влияние на остеорезорбцию. Рассчитанный индекс ИЛ-2/ИЛ-4 у здоровых добровольцев 3,95, у пациентов 0,21, 0,41 соответственно лёгкой, средней стадии ХП, характеризует преобладание Th-2 продуцируемых факторов, то есть активацией «противовоспалительных» иммуноопосредованных механизмов.

Заключение. У пациентов с ХП в ротовой жидкости выявлены существенные изменения цитокинового статуса: повышение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6). Выявленная нами цитокиновая дисрегуляция у обследуемых больных сопровождается хронизацией воспалительного процесса в полости рта и является одной из основных причин развития иммунодепрессии, которая выражается нарастанием интенсивности клинических симптомов в полости рта, с наличием выраженных воспалительных и атрофических процессов. Измерение содержания цитокинов в ротовой жидкости – это одна из потенциальных возможностей оценки воспалительных реакций. Цитокины, являются основными медиаторами иммунного ответа, их соотношение и динамика их содержания позволяют описать иммунный статус и определить фазу и прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА – ƏDƏBİYYAT – REFERENCES

1. Базарный, В.В., Полушина Л.Г., Ваневская Е.В. Иммунологический анализ ротовой жидкости как потенциальный диагностический инструмент // Российский иммунологический журнал, 2014; Т. 8, № 3: С. 769–771. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-4-563-569.
2. Блашкова С.Л., Крикун Е.В. Состояние местного иммунитета при развитии комбинированных эндо-пародонтальных поражений (обзор литературы) // Пародонтология, 2017; Т.22.-№4(85).- С.25-28
3. Бутюгин И.А., Долгушин И.И., Ронь Г.И. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом // Уральский медицинский журнал. -2014; №5(119): С. 34-38.
4. Усманова И.Н., Герасимова Л.П., Кабирова М.Ф. и др. Диагностические критерии хронического гингивита и пародонтита у лиц молодого возраста // Пародонтология. – 2014; № 4 (73): С. 44-49.
5. Базарный В.В. и др. Значение некоторых интерлейкинов в патогенезе пародонтита // Вестник Уральской медицинской академической науки, 2017; Т. 14, № 1: С. 35–39.
6. Григорович Э.Ш., Поморгайло Е., Хосутова Е.Ю., Стерпанов С.С. Клинические варианты хронического генерализованного пародонтита, генетический полиморфизм и системная продукция воспалительных цитокинов // Стоматология, 2015: № 5; С. 11–17.
7. Полушина Л.Г., Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В., Базарный В.В. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим пародонтитом // Медицинская иммунология, 2017; Т. 19, №5: с. 193.
8. Полушина Л.Г., Светлакова Е.Н., Семенцова Е.А. и др. Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов при пародонтите // Медицинская иммунология. - 2017. - Т. 19, № 6. - С. 803-806.
9. Орехова Л.Ю., Кудрявцева Т.В., Чеминава Н.Р. и др. Проблемы стоматологического здоровья у лиц молодого возраста (обзор литературы) // Пародонтология, 2014; № 2 (71): с. 3-5.
10. Milosavljevic A., Gotrick B., Hallstrom H. et al. Assessment of Prognosis and Periodontal Treatment Goals Among General Dental Practitioners and Dental Hygienists // Oral Health Prevent. Dent., 2016; Vol. 14, № 5: P. 433-
11. Rashmi N., Galhotra V., Goel P., Rajguru J.P. et al. Assessment of C-reactive proteins, cytokines, and plasma protein levels in hypertensive patients with apical periodontitis // J Contemp Dent Pract.- 2017.- Vol.18(6): P.516-521.

XÜLASƏ

XRONİKİ PARODONTİTLİ XƏSTƏLƏRİN ORAL MAYESİNDƏ İLTİHAB VƏ İLTİHABƏLEHYİNƏ SİTOKİNLƏRİN SƏVİYYƏSİNİN QİYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

Abdullayeva S.R.
Azərbaycan Tibb Universiteti, terapevtik stomatologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Yüngül və orta dərəcədə xroniki parodontit ilə xəstələrin ağız mayesində sitokin statusundakı dəyişiklikləri qiymətləndirməsinə dair tədqiqat aparılmışdır. Tədqiqata 18 - 45 yaşlı yüngül (62 nəfər) və orda dərəcəli (60 nəfər) xroniki peridontit ilə xəstələr cəlb edilmişdir. Nəzarət qrupunu 30 praktikı sağlam könüllü təmsil etmişdir. Tədqiqatın nəticələri göstərir ki, ağız boşluğunda xroniki parodontit ilə olan xəstələrdə sitokin statusunda əhəmiyyətli dəyişikliklər aşkar edilmişdir: iltihab və iltihab əleyhinə sitokinlər səviyyəsində artım (İL-1, İL-2, İL-4, İL-6) müşahidə olunur. Müayinə olunan xəstələrdə aşkarladığımız sitokin disregulyasiyası ağız boşluğunda xroniki iltihabla müşayiət olunur və ağız boşluğunda klinik simptomların intensivliyinin artması ilə ifadə olunan immunosupressiyanın inkişafının əsas səbəblərindən biridir.
Açar sözlər: peridontit, ağız mayesi, sitokinlər.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE LEVEL OF PRO AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE ORAL FLUID OF PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

Abdullayeva S.R.
Azerbaijan Medical University, Department of Stomatological Therapy, Baku, Azerbaijan

To assess changes in the status of cytokines in the oral fluid of patients with mild to moderate chronic parodontitis. The study involved a patient aged 18-45 years with mild (62 person) and grade (60 person) chronic parodontitis. 30 practicing healthy volunteers represented the control group. The results of the study showed that patients with chronic parodontitis in the oral fluid revealed significant changes in the cytokine status: an increase in the level of pronflammatory and anti-inflammatory cytokines (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6). The cytokine dysregulation revealed by us in the examined patients is accompanied by chronic inflammation in the oral cavity and is one of the main reasons for the development of immunosuppression, which is expressed by an increase in the intensity of clinical symptoms in the oral cavity, with the presence of pronounced inflammatory and atrophic processes.
Keywords: parodontitis, oral fluid, cytokines.

Redaksiyaya daxil olub: 10.06.2021
Çapa tövsiyə olunub: 08.07.2021
Rəyçi: Professor A.Ç.Paşayev

KOMPÜTER-GÖRMƏ SİNDROMU FONUNDA QURU GÖZÜN MÜALİCƏSİNİN BİR SIRA ASPEKTLƏRİ

Aslanova V.Ə.*

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, göz xəstəlikləri kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Təqdim edilmiş məqalədə **işin məqsədi** klinik və laborator tədqiqatların nəticələri əsasında kompüter arxasında uzun müddət işləyənlərdə quru göz sindromunun müalicəsinin səmərəliliyini qiymətləndirmək olmuşdur. **Tədqiqatın material və metodları.** Tədqiqata akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzində müayinədən keçən və müalicə alan 20 xəstə (10 kişi və 10 qadın) daxil edilmişdir. Təyin olunan müalicədən asılı olaraq xəstələr 2 əsas qrupa ayrılmışdır ki, 1-ci qrupa 8 xəstə (onlardan 4 kişi və 4 qadın) (16 göz) və 2-ci qrupa 12 xəstə (onlardan 6 kişi və 6 qadın) (24 göz) daxil edilmişdir. Müayinə olunanların yaşları 21-57 arasında olmuş (orta hesabla 35,5±2,7 yaş) və hər iki qrup xəstələrin yaşı və kompüter arxasında iş stajında böyük fərq olmamışdır, yəni müqayisə ediləndir. Hər iki qrup xəstələrə müayinənin nəticəsi və müalicədən asılı olmayaraq 1 ay ərzində göz qapağının terapevtik gigiyenası aparılmış, 2 ay ərzində gözə lubrikantlar damızdırılmışdır. Fərqli olaraq 1-ci qrup xəstələrin müalicəsinə əvəzedici terapiya olaraq lubrikantlardan hialuron turşusu tərkibli Xiloyal, 2-ci qrup xəstələrin müalicəsinə Kationorm əlavə edilmişdir. Xəstələr fosfolipidləşmiş omeqa-3 doymamış yağ turşusu olan Krilom kapsulunu daxilə qəbul etmişlər. **Nəticələr.** Funksional diaqnostik testlərin əsasında iki qrup arasında müalicənin effektivlik göstəriciləri müalicə dinamikasında müqayisəli şəkildə göstərilmişdir. Xiloyal zero istifadə edən 1-ci qrupda müalicənin summar effektivlik göstəricisi müalicədən 3 ay sonra 47,1%, 6 ay sonra 19,3% olmuşdur. Kationormdan istifadə edən 2-ci qrup xəstələrdə müalicənin summar effektivlik göstəricisi uyğun olaraq 3 ay sonra 54,7%, 6 ay sonra 32,1% olmuşdur. **Yekun.** Dinamikada müalicənin effektivlik dərəcəsi 3 ay sonra və xüsusən də kationormdan istifadə edən 2-ci qrup xəstələrdə daha yüksək olmuşdur. Qapaqların gigiyenası üzrə müntəzəm prosedurların dayandırılması 6 ay sonra simptomların və kompüter görmə sindromu əlamətlərinin residivinə gətirib çıxarır. Ona görə də meybomi vəzi disfunksiyası ilə şərtlənmiş kompüter-görmə sindromunun profilaktikası və müalicəsi məqsədilə hər 6 aydan bir göz qapaqlarının terapevtik gigiyenasının aparılması və osmoprotektor effektli preparatların instillyasiyası məqsədəuyğundur.

Açar sözlər: kompüter görmə sindromu, "quru göz" sindromu, astenopiya, meybomi vəzinin disfunksiyası.

Quru göz sindromu (QGS) kompüter görmə sindromunun ayrılmaz bir hissəsi hesab olunur. İşləyən kompüter sistemi operatorun iş yerində strukturuna görə mürəkkəb olan elektromaqnit sahəsini formalaşdırır. Belə ki, monitor elektrostatik sahənin, alçaq və yüksəktezlikli diapazonlu zəif elektromaqnit şüalanmasının, rentgen, ultrabənövşəyi və infraqırmızı şüalanmanın mənbəyi hesab olunur. Bu amillər kompüter istifadəçisinin iş yerində havanı qurudaraq ionlaşdırdığı kimi, gözyaşı pərdəsinə birbaşa təsir edərək onun stabilliyini pozur. Kompüter-görmə sindromu olan pasiyentlərdə gözyaşı pərdəsinin yüksək buxarlanması nəticəsində buynuz qişa-konyunktival kserozu inkişaf edir.

Monitor arxasında uzunmüddətli iş zamanı bütünlüklə orqanizm tərəfindən olduğu kimi, eləcə də gözdə bir sıra şikayətlər ortaya çıxır. Kompüterlə iş zamanı görmə yorğunluğu işin ilk saatlarından başlayır, sonrakı əlamətlər yalnız kompensator proseslərin inkişafı ilə üzə çıxır. Kompüter istifadəçilərində meydana çıxan oftalmoloji simptomlar kompüter-görmə sindromu (KGS) kimi bir ümumi ad altında birləşdirilmişdir [1, 2]. Kompüter-görmə sindromu akkomodativ astenopiya və "quru göz sindromu"nun əlamətlərini birləşdirən simptomokompleks ilə özünü göstərir. Bunlara göz, görmə əlamətləri və ümumi əlamətlər aiddir. Göz əlamətləri dedikdə gözdə qızartı, göz almasının hərəkətləri zamanı ağrı, göz yuvası və alın nahiyəsində ağrıların olması, gözdə göynəmə hissi, göz qapaqlarının altında "qum" hissi, işığa həssaslıq, gözdə quruluq hissi nəzərdə tutulur. Görmə əlamətlərinə görmənin dumanlanması, zəifləməsi, akkomodasiyanın pozulması, gözlərdə ikiləşmə, yazarkən və oxuyarkən gözlərin tez yorulması aid edilir. Ümumi simptom baş ağrısı, boyun və çiyinlərdə ağrı, başgicəllənmə kimi əlamətlərdən ibarətdir [3].

Bu sindromun geniş yayılması və buna böyük maraq son zamanlar insanın həyat fəaliyyətinin bütün sahələrinin intensiv kompüterləşdirilməsi ilə əlaqədardır. Videodispley terminallar, şəxsi kompüterlər, elektron planşetlər, digər qadjetlər arxasındakı intensiv iş adı çəkilən sindromun əmələ gəlməsinə səbəb olur [4, 5].

Sistem və yerli xarakterli yanaşı xəstəliklər, müxtəlif dərman preparatlarından istifadə və görmə analizatorunun adaptasiya imkanlarını zəiflədən digər amillər kompüter-görmə sindromunun inkişafına bilavasitə səbəb ola bilər.

*e-mail: drvefa68@yahoo.com

Kompüter-görmə gərginliyində QGS-nun inkişafını müəyyən edən amil qapağın qırpma hərəkətlərinin tezliyinin azalması hesab olunur. Kompüter-görmə sindromunun inkişafı üçün bazis: gözün akkomodasion apparatının gərginliyi, qırpma hərəkətlərinin sayının azalması (dəq-də 4-ə qədər) gözyaşı pərdəsinin stabilliyini pozaraq quru gözə gətirib çıxarır. Kompüter-görmə sindromu cavanlarda quru göz sindromunun əsas inkişaf səbəblərindən hesab olunur [2, 6]. Bu, görmə əməyinin gərginliyi ilə olduğu kimi, havanın ionlaşması fonunda buynuz qişanın taktil hissiyyatının azalması ilə də əlaqədardır [7]. Bir sıra müəlliflərin fikrincə, kompüter-görmə sindromu olan pasiyentlərdə qırpma hərəkətlərinin tezliyinin azalması fonunda gözyaşı pərdəsinin səthinə meybomi vəzisinin sekretinin düzgün ifrazı pozulur [8]. Belə olan halda lipid qatının qanunauyğun nazilməsi və göz səthindən buxarlanmanın artması ilə yanaşı meybomi vəzisinin lipid sekreti qapağın sərbəst kənarında və vəzin axarlarında qalır, tez-tez infeksiyalaşır. Belə pasiyentlərdə obstruktiv meybom vəzi disfunksiyası (MVD) inkişaf edir, lokal iltihab əlamətləri ortaya çıxır [9].

Kompüterlə uzunmüddətli iş zamanı görmə üzvündə – yaxındangörmənin əmələ gəlməsi (və yaxud mövcud olan yaxındangörmənin proqressivləşməsi) və "quru göz sindromu"nun (QGS) inkişafı ilə gedən meybom vəzisinin disfunksiyası kimi dəyişikliklər baş verir. Meybom vəzisinin disfunksiyası (MVD) "quru göz sindromu"nun tez-tez rast gəlinən inkişaf səbəblərindən hesab olunur. Kompüter görmə sindromunda göz səthi dəyişikliklərinin səbəbi meybom vəzi disfunksiyası və gözyaşı pərdəsinin stabilliyinin azalmasıdır [8, 10].

İşin məqsədi klinik və laborator tədqiqatların nəticələri əsasında kompüter arxasında uzun müddət işləyənlərdə quru göz sindromunun müalicəsinin səmərəliliyini qiymətləndirmək.

İşin vəzifələri. Kompüter-görmə sindromunun kliniki və subyektiv əlamətlərini müəyyən etmək, meybomi vəzinin funksional vəziyyətini, gözyaşı pərdəsinin stabilliyini, gözyaşı sekresiyasının həcmini və göz səthinin vəziyyətini (vital boyalarla rəngləmə, impression sitologiya) müalicədən öncə və müalicə dinamikasında öyrənmək, seçilmiş müalicənin səmərəliliyini qiymətləndirmək.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqata akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzində müayinədən keçən və müalicə alan 20 xəstə (10 kişi və 10 qadın) daxil edilmişdir. Təyin olunan müalicədən asılı olaraq xəstələr 2 əsas qrupa ayrılmışdır ki, 1-ci qrupa 8 xəstə (onlardan 4 kişi və 4 qadın) (16 göz) və 2-ci qrupa 12 xəstə (onlardan 6 kişi və 6 qadın) (24 göz) daxil edilmişdir. Müayinə olunanların yaşları 21-57 arasında olmuş (orta hesabla 35,5±2,7 yaş) və hər iki qrup xəstələrin yaşı və kompüter arxasında iş stajında böyük fərq olmamışdır, yəni müqayisə ediləndir. Hər iki qrup xəstələrə müayinənin nəticəsi və müalicədən asılı olmayaraq göz qapağının terapevtik gigiyenası təyin olunmuşdur. Buna göz qapağının kirpikli kənarının blefarolosyonla silinməsi, Oftamaks salfeti ilə ılıq kompres, qapağın masajı aid edilmişdir. Göz qapağının terapevtik gigiyenası kursu 1 ay aparılmış, 2 ay ərzində gözə lubrikantlar damızdırılmışdır. Fərqli olaraq 1-ci qrup xəstələrin müalicəsinə əvəzedici terapiya olaraq lubrikantlardan hialuron turşusu tərkibli Xiloyal zero (Farmigea, İtaliya), 2-ci qrup xəstələrin müalicəsinə Kationorm (Santen, Finlandiya) əlavə edilmişdir. Xiloyalın tərkibi 0,2% hialuron turşusundan və konservant kimi 0,2% TS-polisaxariddən ibarət olub, bərpaedici və nəmləndirici təsirə malikdir. Kationorm isə Novasorb kation yağ nanoemulsiyası olub konservantsızdır və gözyaşı pərdəsinin lipid qatını bərpa edir, su-musin gelini əvəz edir. Xiloyal zero və Kationorm göz damcıları 1 damcıdan gündə 4 dəfə təyin olunmuşdur. Xəstələr fosfolipidləşmiş omeqa-3 doymamış yağ turşusu olan Krilom kapsulunu (Vefa Ilaç, Türkiyə) daxilə qəbul etmişlər.

Hər iki qrupa KGS diaqnozu ilə olan xəstələr daxil edilmişdir. Xəstələrin şikayəti və kompüterdən gün ərzində uzun müddət istifadələri əsas götürülmüşdür.

QGS-na gətirib çıxaran sistem xəstəlikləri, kontakt linzalardan istifadə, demodekoz blefariti, konyunktiva və buynuz qişanın yoluxucu və distrofik xəstəlikləri, laqoftalm, eləcə də ikincili QGS-na gətirib çıxaran digər səbəblər (yerli və sistem medikamentoz terapiya, hormonal pozğunluq və s.) istisna olunmuşdur.

Standart oftalmoloji müayinə – anamnezin toplanması, vizometriya, tonometriya, biomikroskopiya, oftalmoskopiya aparılmışdır. Əlavə metodların köməyilə gözyaşının hasili (Şirmer I), qapaq

kənarının vəziyyəti (biomikroskopiya), meybom vəzinin funksional vəziyyəti, gözyaşı pərdəsinin stabilliyi (Norn sınağı) və göz səthinin vəziyyəti qiymətləndirilmişdir.

Biomikroskopik müayinənin gedişi zamanı qapağın kirpikli kənarının ödemli, hiperemiyalı olmasına xüsusi diqqət yetirilmişdir. Konyunktivanın vəziyyətinin qiymətləndirilməsində konyunktival inyeksiya, qapaq kənarına paralel konyunktival büküşlərin olması (Lipkof testi) diqqəti cəlb etmişdir. Alt qapaq kənarına paralel bulbar konyunktiva büküşlərinin ifadə dərəcəsinə (bulbar konyunktivanın ödemi) əsasən Lipkof testinin nəticəsi qiymətləndirilir. H.Höh büküşləri ifadə dərəcəsinə görə təsnifatlandırmağı təklif edib (H. Höh., 2001) [9]. Bu testi apararkən konyunktival büküşlərin vizualizasiyası üçün konyunktiva kisəsinə 1% flüoressein məhlulu damızdırılır, biomikroskopiya olunur. Alt qapaqda gicgah nahiyəsindən olan büküşlər diaqnostik əhəmiyyət kəsb edir.

Şirmer testi ümumi qəbul olunmuş metodika ilə aparılmışdır. Bausch+Lomb firmasının test zolaqları dəstindən istifadə olunmuşdur. Filtr kağızının 10-25 mm-i islanmış olursa, norma kimi qəbul olunur. Filtr kağızı 5mm-dən az islanmış olarsa, gözdə gözyaşı sekresiyasının kəskin azaldığını göstərir [4, 8].

Göz yaşı pərdəsinin stabilliyini qiymətləndirmək üçün Norn sınağı qoyulur. Prekorneal pərdənin cırılması 10 saniyədən tez baş verərsə, göz yaşı pərdəsinin stabilliyinin klinik əhəmiyyətli pozulmasından söhbət gedə bilər. Norn sınağının göstəriciləri bu cür qiymətləndirilir: norma >10 san., əhəmiyyətsiz azalma 5-dən 10 san-yə qədər və kəskin azalma <5 san [8].

Kompression sınaq yarıqlı lampanın arxasında alt qapağın ön qabırğasına yaxın hissədə yüngül kompressiya yolu ilə aparılmışdır və qapaq boyunca meybom vəzi sekretinin evakuasiyası imkanı təyin olunmuşdur. Axacaqların və meybom vəzi sekretinin vəziyyəti bu şkala (Shimazaki J. və həmmüəllif, 2008) üzrə qiymətləndirilmişdir: 0 dərəcə (3 bal) – sekret şəffafdır, yüngül kompressiya zamanı asanlıqla evakuasiya olunur; 1 dərəcə (2 bal) – sekret bulanıq olub, evakuasiya orta güc kompressiya ilə əldə olunur; 2 dərəcə (1 bal) – sekret bulanıq, sekretin evakuasiyası üçün kompressiyanın ortadan yuxarı gücü lazımdır; 3 dərəcə (0 bal) – sekret evakuasiya olunmur [10].

İmpression sitoloji müayinədə konyunktivadan götürülmüş hüceyrənin izləri xüsusi hazırlanmış əşya şüşəsinə köçürülmüş, 1-3 dəq. ərzində metilen spirti ilə fiksə olunmuşdur. Sonra da Qimza üsulu ilə boyanmışdır. Sitoloji preparatların müayinəsi və fotoqeydi işıq mikroskopunda aparılmışdır (böy. 7x100).

Xəstədə keratopatiya olduqda kompleks müalicəyə korneregel (Bausch+Lomb) kimi keratoprotektor daxil edilmişdir. Müalicənin effektivliyi müalicə başlayandan 1ay, 3 ay, 6 ay sonra qiymətləndirilmişdir.

Meybom vəzi sekretinin vəziyyəti müalicədən öncə yoxlanıb şkala üzrə qiymətləndirilərkən 20 xəstədən 3-də o dərəcə (3 bal), 12-də 1 dərəcə (2 bal), 3-də 2 dərəcə (1 bal) və 2-sində 3 dərəcə (0 bal) qeyd olunmuşdur.

Tədqiqata daxil olan kompüter arxasında çalışanlarda Şirmer və Norn sınaqlarının nəticələri yüngül və orta dərəcəli quruluq olduğunu aşkarladı. Müayinənin nəticəsinə əsasən Lipkof testi aparılarkən az sayda və orta ölçülü konyunktival büküşlər müşahidə olunmuşdur.

Nəticələr. Müalicənin effektivliyini qiymətləndirmək üçün xəstələrdə bir sıra göstəriciləri – şikayətlərin sayını və ifadə dərəcəsi, buynuz qişanın epiteliopatiya dərəcəsi, kompression sınaq və s. müalicədən əvvəl və sonra müqayisə etmişik.

Müalicə başlayandan 1 ay sonra xəstələrin şikayətinin bir qədər azaldığı qeyd olunmuşdur (cəd. 1). Müalicə başlayandan 3 ay sonra daha müsbət dinamika müşahidə olunmuşdur. Müalicə dinamikasında 6 aydan sonra şikayətlərin yenidən təkrarlanması hallarına rast gəlinmişdir. Eyni zamanda qruplar arasındakı müqayisəyə gəldikdə, Kationormla müalicə alan 2-ci qrup xəstələrdə 1-ci qrupla müqayisədə şikayətlərin daha çox dərəcədə azalması qeyd olunmuşdur.

Cəd. 2 və 3-də 1 və 2-ci qrup xəstələrdə aparılmış müalicənin diaqnostik testlərə əsasən nəticələri verilmişdir. Göründüyü kimi, hər iki qrup xəstələrdə müalicədən 1 ay sonra diaqnostik testlərin nəticəsində bir az yaxşılaşma, 3 ay sonra nəticələrin daha da yaxşılaşması qeyd olunsa da, 6 ay sonra nəticələrin nisbətən müalicədən əvvəlki nəticələrə yaxınlaşması müşahidə olunmuşdur (cəd. 2 və 3). Eyni zamanda qruplar arasındakı müqayisəyə gəldikdə, Kationormla müalicə alan 2-ci qrup xəstələrdə müalicə dinamikasında nəticələr daha yüksək olmuşdur.

Cədvəl 1

Müalicə dinamikasında müxtəlif klinik qruplarda xəstələrin simptom və şikayətlərinin göstəriciləri (M±m) (üstdə 1-ci qrup xəstələrin, altda isə 2-ci qrup xəstələrin şikayətləri göstərilmişdir)

Simptom və Şikayətlər	Müalicədən əvvəl	1ay sonra	3 ay sonra	6 ay sonra
Qızartı	1,5±0,4	0,87±0,2	0,75±0,2	1,1±0,3
	1,4±0,2	0,75±0,2	0,41±0,1	0,7±0,2
Ağrı	0,4±0,2	0,25±0,2	0,1±0,1	0,25±0,2
	0,3±0,1	0	0	0
Göynəmə	0,87±0,3	0,75±0,2	0,6±0,2	0,75±0,2
	0,7±0,2	0,25±0,1	0,2±0,1	0,41±0,1
Yaşaxma	0,87±0,2	0,6±0,2	0,5±0,2	0,6±0,2
	1,1±0,3	0,5±0,1	0,3±0,1	0,7±0,2
Qaşınma	0,25±0,2	0,4±0,2	0,37±0,2	0,5±0,2
	0,5±0,2	0,5±0,1	0,3±0,1	0,58±0,1
Qum	1,4±0,3	0,75±0,2	0,6±0,2	0,87±0,2
	1,5±0,2	0,58±0,1	0,41±0,1	0,75±0,2
Quruluq	0,5±0,4	0,37±0,3	0,25±0,2	0,4±0,2
	0,58±0,2	0,25±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1

Cədvəl 2

1-ci qrup xəstələrdə aparılmış müalicənin diaqnostik testlərə əsasən nəticələri, (M±m), n=8

Göstəricilər	Müalicəyə qədər	Müalicədən 1 ay sonra	Müalicədən 3 ay sonra	Müalicədən 6 ay sonra
Şirmer testi, mm	8,9±1,1	12,1±0,7*	13,1±0,7*	10,0±0,5
Norn sınağı, san	8,2±0,7	10,6±0,4*	12,2±0,5*	8,6±0,3
Flüoresseinlə rəngləmə (bal)	1,6±0,4	0,6±0,2*	0,5±0,2*	0,9±0,2
Kompression sınaq (bal)	0,9±0,2	1,4±0,3	2,0±0,3*	1,1±0,2
Yaş, il İş stajı, il	35±4,4 6±1,2			

Qeyd: * – müalicəyə qədər nisbi göstəricilərin fərqlərinin statistik dürüstlüyü, xəstə qrupunda müalicəyə qədər nisbi göstəricilər $p<0,05$.

Cədvəl 3

2-ci qrup xəstələrdə aparılmış müalicənin diaqnostik testlər üzrə nəticələri, (M±m), n=12

Göstəricilər	Müalicəyə qədər	Müalicədən 1 ay sonra	Müalicədən 3 ay sonra	Müalicədən 6 ay sonra
Şirmer testi, mm	9,2±0,7	12,4±0,4*	15,5±0,4^*	12,5±0,4^*
Norn sınağı, san	8±0,7	11,6 ± 0,3^*	14,1±0,2*	10,1±0,5^*
Flüoresseinlə rəngləmə (bal)	1,4±0,3	0,6±0,2*	0,4±0,1*	0,8±0,2
Kompression sınaq (bal)	0,8±0,2*	1,4±0,1*	2,2±0,2	1,3±0,1
Yaş,il İş stajı, il	35,8±3,5 4,8±0,7			

Qeyd: * – müalicəyə qədər nisbi göstəricilərin fərqlərinin statistik dürüstlüyü; ^ – qruplar arasında fərqlərin statistik dürüstlüyü.

Funksional diaqnostik testlərin əsasında iki qrup arasında müalicənin effektivlik göstəriciləri müalicə dinamikasında müqayisəli şəkildə göstərilmişdir (cəd. 4 və 5). Cəd. 4 və 5-dən göründüyü kimi, dinamikada müalicənin effektivlik dərəcəsi 3 ay sonra və xüsusən də kationormdan istifadə edən 2-ci qrup xəstələrdə daha yüksək olmuşdur.

Cədvəl 4

1-ci qrup xəstələrdə müalicənin effektivliyi müalicəyə qədərki göstəricilərlə müqayisədə, %

Funksional diaqnostik testlər	Müalicəyə qədər	Müalicədən 1 ay sonra	Müalicədən 3 ay sonra	Müalicədən 6 ay sonra
Şirmer testi, mm.	8,9±1,1	12,1±0,7*	13,1±0,7*	10,0±0,5*
Müalicənin effektivliyi, %		26,4%	32,1%	11%
Norn sınağı, san.	8,2±0,7	10,6±0,4*	12,2±0,5*	8,6±0,3*
Müalicənin effektivliyi, %		22,6%	32,8%	4,6%
Flüoresseinlə rəngləmə, bal	1,6±0,4	0,6±0,2*	0,5±0,2*	0,9±0,2
Müalicənin effektivliyi, %		62,5%	68,7%	43,7%
Kompression sınaq, bal	0,9±0,2	1,4±0,3	2,0±0,3*	1,1±0,2
Müalicənin effektivliyi, %		35,7%	55,0%	18,1%
Müalicənin effektivliyinin summar göstəricisi, %		36,8%	47,1%	19,3%

Qeyd: * – müalicəyə qədər nisbi göstəricilərin fərqlərinin statistik dürüstlüyü.

Cədvəl 5

2-ci qrup xəstələrdə müalicənin effektivlik göstəriciləri müalicəyə qədərki göstəricilərlə müqayisədə, %

Funksional diaqnostik testlər	Müalicəyə qədər	Müalicədən 1 ay sonra	Müalicədən 3 ay sonra	Müalicədən 6 ay sonra
Şirmer testi, mm.	9,2±0,7	12,4±0,4*	15,5±0,4*	12,5±0,4^*
Müalicənin effektivliyi, %		25,8%	40,6%	26,4%
Norn sınağı, san.	8±0,7	11,6±0,3*	14,1±0,2*	10,1±0,5^*
Müalicənin effektivliyi, %		31,03%	43,3%	20,8%
Flüoresseinlə rəngləmə, bal	1,4±0,3	0,6±0,2*	0,4±0,1*	0,8±0,2
Müalicənin effektivliyi, %		57,1%	71,4%	42,8%
Kompression sınaq, bal	0,8±0,2*	1,4±0,1*	2,2±0,2	1,3±0,1
Müalicənin effektivliyi, %		42,8%	63,6%	38,5%
Müalicənin effektivliyinin summar göstəricisi, %		39,2%	54,7%	32,1%

Qeyd: * – müalicəyə qədər nisbi göstəricilərin fərqlərinin statistik dürüstlüyü.

Hər iki qrupda göz qapağı konyunktivasının epitel örtüyünün vəziyyətinə müalicə dinamikasında nəzarət üçün kompüter-görmə sindromu olan xəstələrdə bizim tərəfdən impression sitologiya metodu istifadə olunmuşdur. KGS olan xəstələrin, demək olar ki, hamısında qədəhəbənzər hüceyrələrin sıxlığının azalması və keratinizasiya əlamətləri ilə epitel hüceyrələrinin distrofik dəyişiklikləri aşkar olunmuşdur. Konyunktivanın epitel qatına daha çox xas olan hüceyrə sərhədlərinin qeyri-aydın olması, epiteliositlərin atrofiyası üçün xas olan ödemli hüceyrələr aşkar olunmuşdur. Mikroskopun görmə sahəsində poliqonal formalı dəyişilmiş epiteliositlər müəyyən olunmuşdur, dəyişilməmiş epitel hüceyrələri az sayda olmuşdur. Hüceyrənin öz formasının dəyişilməsi ilə yanaşı nüvənin strukturunun dəyişiklikləri də qeyd olunmuşdur. Kariopiknoz (nüvə xromatininin kondensasiyası) əlamətləri ilə olan epitel hüceyrələri aşkar olunmuşdur. Kariopiknoz morfoloji olaraq nüvənin degenerativ dəyişiklikləri, onun ölçülərinin kiçilməsi və bərkiməsi ilə təzahür etmişdir. Kariopiknoz sitogenetik pozğunluqlara aid edilir və morfoloji olaraq hüceyrə apoptozunun erkən mərhələsi hesab olunur.

KGS olan xəstələrdə müalicəyə qədər sitoloji şəkildə iltihab əlamətləri qeyd olunmuşdur. Görmə sahəsində 2-3 və daha artıq iltihab hüceyrələri – leykositlər (neytrofillər və limfositlər), dəyişilmiş epitel hüceyrələri ilə birlikdə konyunktiva epitelinin dekompensasiya mərhələsində quru göz tipi üzrə dəyişiklikləri müşahidə olunur.

Beləliklə, impression sitologiya metodu ilə KGS-nun xarakter əlaməti olan epitel hüceyrələrinin vəziyyəti (dəyişilməmiş, dəyişilmiş), qədəhəbənzər hüceyrələrin sıxlığı, eləcə də iltihab reaksiyasının (leykositlər) vəziyyəti qiymətləndirilmişdir ki, bu da infeksiyanın inkişafına gətirib çıxara bilər.

Hər iki qrup xəstələrdə (gözyaşı əvəzedici müalicə kimi Xiloyal zero istifadə edən 1-ci qrup və kationorm istifadə edən 2-ci qrup) müalicədən 1 ay sonra müalicənin nəticəsi səmərəli olmuş və quru göz xəstəliyinin simptomlarının korreksiyasında yaxşı nəticələr əldə etməyə imkan vermişdir. Gözyaşıəvəzedici terapiyanın səmərəliliyinin təsdiqi impression sitologiyanın göstəriciləri olmuşdur. Müalicədən 1 ay sonra impression sitologiyanın nəticəsinə əsasən görmə sahəsində çoxlu dəyişilməmiş, çox az sayda dəyişilmiş hüceyrələr və qədəhəbənzər hüceyrələrin sıxlığının artması qeyd olunmuşdur.

Sitomorfoloji analiz müalicədən 3 ay sonra 1-ci və 2-ci qrupda dəyişilmiş epiteliositlərin sayının azaldığını və dəyişilməmiş hüceyrələrin sayının artdığını göstərməyə imkan vermişdir. Müalicə dinamikasında 1-ci qrupda kariopiknozlu hüceyrələrin sayı azalmışdır, ancaq daha çox azalma 2-ci qrupda qeyd olunmuşdur. Müalicəyə qədərki vəziyyətlə müqayisədə qədəhəbənzər heceyrələrin sayı artmış və əsas qrupda bu artım özünü daha büruzə vermişdir. İltihab hüceyrələri olan limfositlər və neytrofillər 1 və 2-ci qrupda eyni dərəcədə azalmışdır ki, onlar da epitelin baryer funksiyasının artması əlaməti hesab olunur.

Müalicədən 6 ay sonra 1-ci qrupda epitel hüceyrələrinin sitomorfoloji dəyişiklikləri həmin qrupda müalicədən 1 ay sonrakı dəyişikliklər kimi olmuş, yəni dəyişilmiş epitel hüceyrələrinin sayı artmış, görmə sahəsində dəyişilməmiş hüceyrələrin və həmçinin qədəhəbənzər hüceyrələrin də sayı azalmışdır. 1-ci qrupda neytrofil və limfositlərin sayına görə iltihab reaksiyası 6 ay sonra 2-ci qrupdan fərqlənməmişdir. Kariopiknozlu hüceyrələrin sayı müalicədən 3 ay sonrakı göstəricilərə və bu dövrdə 2-ci qrupun göstəricilərinə nisbətən artmışdır.

Beləliklə, qapaq konyunktivasının impression sitologiyası 2-ci qrupda Kationorm lubrikantı fonunda müalicənin daha effektiv olduğunu göstərir.

Eləcə də iltihab reaksiyası müalicədən 1 ay sonra hər iki qrupda azalmışdır. Bunlarla yanaşı epitel hüceyrələrinin sitogenetik pozğunluqları və morfoloji kariopiknoz şəkli 1 və 2-ci qrupda müalicədən 6 ay sonra qalmışdır. Ehtimal ki, yuxarıdakı əlamətlər göstərir ki, QGS-nin sitogenetik əlamətləri uzun müddət saxlanılır, apoptoz prosesinin sitomorfoloji dəyişiklikləri üçün xüsusi korreksiya tələb olunur.

Müalicə dinamikasında Lipkof testinin nəticəsi 3-cü ayın sonunda bulbar konyunktiva ödeminin xeyli azalması ilə özünü göstərərək müsbət dinamika qeyd olunmuşdur. 6 ay sonra bulbar konyunktiva ödeminin az da olsa artması müşahidə olunmuşdur. Lipkof testinə əsasən Kationorm göz damcısı fonunda müalicə alan 2-ci qrup xəstələrdə digər qrup xəstələrlə müqayisədə müalicənin nəticəsi daha səmərəli olmuşdur.

Göz damcılarının daha rahat istifadəsi üçün izotonik və ya Kationorm kimi hipotonik olmalıdır. Bu

halda göz damcısının istifadəsi quruluq, göynəmə kimi xoşagəlməz hissiyyatlar vermir. Meybom vəzi disfunksiyası ilə şərtlənmiş QGS olan xəstələrə osmoprotektor effektli preparatların instillyasiyası məsləhətdir. Belə lubrikantlardan Kationorm hesab olunur ki, tərkibinə qliserin daxildir. Bu maddələr osmotik qradiyent üzrə buynuz qişa və konyunktivanın epitel hüceyrələrinə daxil olaraq, onların osmolyarlığını artıraraq hüceyrədaxili mayenin "hiperosmolyar gözyaşı pərdəsinə" keçməsi üzündən olan dehidratasiyanın qarşısını alır. Kationormun tərkibində polimer birləşmələr yoxdur və mineral yağların "suda yağ" tipində kation nanoemulsiyasıdır, konservantsızdır. Kationorm göz damlasının tərkibində konservant olmadığından uzun müddət istifadə etmək olar, vərdiş yaratmır. Kationorm gözyaşı pərdəsinin sulu-musin qatını, eləcə də lipid emulsiyası olduğundan lipid qatını da bərpa etməyə kömək edir. Ona görə də lipid qatı dəyişilmiş xəstələrdə göz quruluğunu aradan qaldırmağa imkan verir.

Kompüter-görmə sindromunun inkişafında risk amillərindən biri monitor arxasında gündəlik işin uzun sürməsi hesab olunur.

Belə nəticəyə gəlmək olar ki, kompüter-görmə sindromunda əsas subyektiv əlamətlər gözdə göynəmə, göz yuvası və alında ağrı, gözdə və göz qapağında qızartı, "qum hissi", "quruluq" hissi, işığa həssaslıq hesab olunur. Kompüter-görmə sindromunda göz səthinin dəyişiklikləri meybomi vəzisinin disfunksiyası və gözyaşı pərdəsinin stabilliyinin azalması ilə şərtlənmişdir. Müalicədən sonra xəstələrin şikayəti ($p<0,01$), Lipkof testi, gözyaşı pərdəsinin qırılma vaxtı ($p<0,01$), Şirmer testi, buynuz qişanın rənglənməsi və kompression sınaq kimi göstəricilər üzrə klinik və funksional əlamətlərin yaxşılaşması aşkar olunmuşdur. Bu sindromun müalicəsində kationorm kimi gözyaşıəvəzedicilərin damızdırılması ilə yanaşı meybom vəzi funksiyasının bərpasına istiqamətlənmiş qapağın terapevtik gigiyenası mühüm hesab olunur. Qapaqların gigiyenası üzrə müntəzəm prosedurların dayandırılması 6 ay sonra simptomların və kompüter görmə sindromu əlamətlərinin residivinə gətirib çıxarır.

Ona görə də meybom vəzi disfunksiyası ilə şərtlənmiş kompüter-görmə sindromunun profilaktikası və müalicəsi məqsədilə hər 6 aydan bir göz qapaqlarının terapevtik gigiyenasının aparılması və osmoprotektor effektli preparatların instillyasiyası məqsədəuyğundur.

Müzakirə. Г.С.Полунин tərəfindən təklif olunan beynəlxalq təsnifata əsasən quru gözün evaporativ forması gözyaşının göz səthindən yüksək buxarlanması ilə əlaqədardır ki, bu da gözyaşı pərdəsinin səthi lipid qatının yetərincə olmaması ilə şərtlənir [7]. Bu da əksər vaxt meybom vəzi disfunksiyasına bağlı səbəbdən irəli gəlir. Bu formaya, məsələn, kompüter arxasında intensiv görmə işi aiddir ki, onun nəticəsində bir dəqiqədə göz qırpmalarının sayı azalır [6, 7]. QGS-nun müalicəsinə gəldikdə В.В.Бржеский göstərir ki, "süni gözyaşı" preparatlarının seçimi QGS-nun patogenezindən, onun klinik gedişinin ağırlığından və konkret xəstədə yanaşı gedən buynuz qişa və konyunktivanın patologiyasından asılıdır [8]. Gözyaşı əvəzedici terapiyanın patogenetik oriyentasiyası gözyaşı pərdəsinin stabilliyinin pozulma səbəblərinin aradan qaldırılmasına yönəldilir [11]. Lipid komponentinin defisitində liposom, fosfolipid tərkibli gözyaşıəvəzedicilər, o cümlədən, Kationorm (məs., Kationorm – kationlu yağlı nanoemulsiya) daha effektivdir. Meybom vəzi disfunksiyası və gözyaşı pərdəsinin hiperosmolyar olması və buxarlanmanın yüksək olması ilə şərtlənmiş KGS olan xəstələrə osmoprotektor effektli preparatların instillyasiyası göstərişdir. Kationorm belə gözyaşı əvəzedicilərdən hesab olunur.

Apardığımız tədqiqatlardan əldə etdiyimiz nəticələr yuxarıda adları çəkilən müəlliflərin fikirləri ilə üst-üstə düşür.

Yekun. Kompüter-görmə sindromunda göz səthinin dəyişiklikləri meybomi vəzisinin disfunksiyası və gözyaşı pərdəsinin stabilliyinin azalması ilə şərtlənmişdir. Kompüter-görmə sindromunun inkişafında risk amillərindən biri monitor arxasında gündəlik işin uzun sürməsi hesab olunur. Gün ərzində monitor arxasında 6-8 saat keçirən şəxslərdə KGS-nun profilaktikası üçün göz qapaqlarının terapevtik gigiyenik prosedurlarının (qapaq kənarının təmizlənməsi, massaj, ilıq kompress) aparılması və osmoprotektor kimi NOVASORB texnologiyası əsasında hazırlanmış kation nanoemulsiyası olan konservantsız Kationorm göz damcısından istifadə məsləhətdir. Klinik əlamətlərin yenilənməsinin qarşısını almaq məqsədilə KGS olan xəstələr ildə 2-3 dəfə müalicə almalıdırlar.

ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Qasımov E.M., Aslanova V.Ə. Quru göz sindromunun müxtəlif formalarının etiopatogenezinin xüsusiyyətləri (ədəbiyyat icmalı) // Oftalmologiya jurnalı №1 (23) Bakı-2017, səh.137-143.
2. Ефимова Е.Л., Бржеский В. В., Александрова А.С. Характеристика зрительных расстройств при использовании электронных учебников и возможности их коррекции // Российский офтальмологический журнал – 2015. – Т.9. -- 2. – С.27-32.
3. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «Сухого глаза» и заболевания глазной поверхности. Москва. «ГЭОТАР-Медиа» 2016, 464 стр.
4. Пимениди М.К. Диагностика и лечение изменений поверхности глаза при компьютерном зрительном синдроме. Автореф. Дис… канд. мед.наук. М., 2010; 24с.
5. Сомов Е.Е., Ободов В.А. Синдромы слезной дисфункции (анатомо–физиологические основы, диагностика, клиника и лечение): Рук-во, под ред. проф. Е.Е. Сомова. СПб.: Человек, 2011; 160 с.
6. Бржеский В.В., Попов В. Ю., Калинина Н. М., Бржеская И. В. Профилактика и лечение дегенеративных изменений эпителия глазной поверхности при синдроме «сухого глаза» //:Вестник офтальмологии. 2018; 134(5): 126-134.
7. Полунин Г.С., Полунина Е.Г. От «сухого глаза» к «болезни слезной пленки» // Офтальмология. 2012. Т. 9, № 2. С. 4–7.
8. Wang D.E., Awad J.D., Yee R.W. Computer vision syndrome // Ocular surface disorders. Ed by: J.M. Lemp. – London etc.: JP Medical LTD, 2013. – P. – 125-131.
9. Höh H. Lidkantenparallele konjunktivale Falten. Trockenes Auge: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie, diagnostic, Therapie / H.Brewitt, M. Zierhut (Hrst) – Heidelberq-Kaden, 2001, s. 81-85.
10. Shimazaki J, Ban Y, Ogawa Y, Goto E, Uchino M, Terauchi N, Seki M, Nakaya M, Saiki M, Mori T, Okamoto S, Matsumoto Y, Dogru M, Tsubota K. Tear function and lipid layer alterations in dry eye patients with chronic graft-vshost disease. Eye (Lond), 2009; 23(1):202-208.
11. Бржеский В.В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике // Клиническая офтальмология, 2018, №1, с. 13-19.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ «СУХОГО ГЛАЗА» НА ФОНЕ КОМПЬЮТЕРНО-ЗРИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА

Асланова В.А.

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А.Алиева, кафедра глазных болезней, Баку, Азербайджан

Целью представленной статьи была оценка эффективности лечения пациентов с компьютерно-зрительным синдромом сопровождающимся роговично-конъюнктивальным ксерозом, на основании результатов клинических и лабораторных исследований. **Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин), которые были обследованы и прошли лечение в Национальном офтальмологическом центре имени академика Зарифы Алиевой. В зависимости от лечения пациенты были разделены на 2 основные группы, которые включали в первую группу 8 пациентов (4 мужчины и 4 женщины – 16 глаз) и вторую группу 12 пациентов (6 мужчин и 6 женщин – 24 глаза). Возраст обследованных составлял от 21 до 57 лет (в среднем 35,5±2,7 года). Больные были разделены на равнозначные по возрасту группы и по продолжительности работы за компьютером. Всем пациентам назначили per os фосфолипид омега-3 ненасыщенной жирной кислоты в капсулах - Krilom. В качестве заместительной терапии для лечения пациентов 1-ой группы был добавлен Xiloial, содержащий гиалуроновую кислоту; для лечения пациентов 2-ой группы был включен Катионорм, катионная наноэмульсия. Пациентам обеих групп, независимо от вида лечения и результатов обследования, были назначены курс лечебной гигиены века в течение 1 месяца, а слезозаменители в течение 2 месяцев. **Результаты.** Эффективность лечения по функционально-диагностическому тесту у пациентов I группы через 3 месяца составила 47,1%, через 6 месяцев – 19,3%; у пациентов II группы соответственно 54,7% и 32,1%. **Заключение.** Пациентам, проводящим 6-8 часов за монитором для профилактики компьютерно-зрительного синдрома, рекомендуется проводить терапевтические гигиенические процедуры (очистка края века, массаж, теплый компресс) и использовать в качестве осмопротектора безконсервантный препарат катионную наноэмульсию Катионорм, изготовленный на основе технологии NOVASORB. Таким образом, пациенты с КЗС для предупреждения возобновления клинических симптомов синдрома сухого глаза, должны проходить курс консервативного лечения в течении 2-3 раз в год.

Ключевые слова: компьютерно-зрительный синдром, синдром сухого глаза, астенопия, дисфункция мейбомиевых желез.

SUMMARY

SOME ASPECTS OF THE TREATMENT OF "DRY EYE" ON THE BACKGROUND OF COMPUTER-VISUAL SYNDROME

Aslanova V.A.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliev, Department of Ophthalmology, Baku, Azerbaijan

The aim of this study was evaluating the effectiveness of the treatment of computer-visual syndrome (CVS) accompanied by corneal conjunctival xerosis in computer scientists based on the results of clinical and laboratory studies. **Materials and methods.** The study included 20 patients (10 men and 10 women) who were examined and treated at the National Ophthalmology Center named after academician Zarifa Aliyeva. Depending on the treatment, the patients were divided into 2 main groups, which included 8 patients (4 men and 4 women) (16 eyes) in the first group and 12 patients (6 men and 6 women) in the second group (24 eyes). The age of the examined was from 21 to 57 years (an average of 35.5±2.7 years). There was no significant difference in age and duration of computer work among patients in both groups, and that is comparable. Patients of both groups, regardless of the type of treatment and examination results, were prescribed a course therapeutic hygiene of the eyelid was carried out for 1 month, and tear substitutes dripped into the eye for 2 months. Patients were prescribed per os phospholipid omega-3 unsaturated fatty acid capsules. Xiloyal containing hyaluronic acid was added as replacement therapy for the treatment of patients of the 1st group; for the treatment of patients of the 2nd group was included Cationorm. **Results.** The effectiveness of treatment according to the functional diagnostic test in patients of group I after 3 month was 47.1%, after 6 months – 19.3%; in patients of group II, respectively, 54.7% and 32.1%. **Conclusion.** For people who spend 6-8 hours behind monitor, it is recommended to carry out therapeutic hygienic procedures (lid cleansing, massage, warm compress) and use a non-preservative cation nanoemulsion based on NOVASORB technology as an osmoprotector. Patients with CVS to prevent clinical signs should be treated 2-3 times a year.

Keywords: computer vision syndrome, dry eye syndrome, asthenopia, dysfunction of the meibomian glands.

Redaksiyaya daxil olub: 06.05.2021
Çapa tövsiyə olunub: 24.05.2021
Rəyçi: t.e.d. A.M.Qocayeva

Tibb və Elm Jurnalı, №3 (25) 2021, 52-59

XLORHEKSİDİN VƏ HİALURON TURŞUSU TƏRKİBLİ ANTİSEPTİK VASİTƏLƏRİN BƏRPAEDİCİ XÜSUSİYYƏTLƏRİNİN EKSPERİMENTAL QİYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

Əhmədbəyli C.R.*

Ə.Əliyev ad. Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, stomatologiya və üz-çənə cərrahiyyəsi kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Məqalədə parodontitin müalicəsində xlorheksidin və hialuron turşusu tərkibli antiseptik vasitələrin bərpaedici xüsusiyyətlərinin heyvanlarda yaradılmış yara elementlərinə təsirinin eksperimental qiymətləndirilməsi haqqında məlumat verilmişdir. Təcrübəyə cəlb edilən heyvanlar hər birində 12 dovşan olan 4 qrupa ayrılmışdır: I qrup – parodontit modeli tətbiq edilməyən *nəzarət qrupu;* II qrup – parodontit modeli yaradılan və 4 həftə ərzində heç bir müalicə tətbiq edilməyən *şərti nəzarət qrupu;* III qrup – parodontit modeli yaradılan və 4 həftə ərzində 0,05% xlorheksidin biqlukonat məhlulu ilə müalicə edilən *"Curasept" qrupu;* IV qrup – parodontit modeli yaradılmış və 4 həftə ərzində 0,20% xlorheksidin biqlukonat+hialuron turşusu məhlulu ilə müalicə edilən *"Curasept Implant" qrupundan* ibarət idi. Təcrübə qrupu 48 ədəd dovşanlardan liqatura açıldıqdan sonra 7, 14, 21 və 28-ci günlərdə parodont toxumalardan götürülmüş bioptatlar histomorfoloji və histokimyəvi tədqiqatların aparılması üçün müayinəyə cəlb olunmuşdur və eksperiment müddətində baş verən dəyişikliklər tədqiq edilmişdir. Hialuron turşusunun istifadəsi toxumalarda qoruyucu örtük əmələ gətirməsi və regenerasiyaya yardım etməsi, nəzarət qrupları ilə müqaisədə isə xlorheksidin və hialuron turşusu tərkibli antiseptik vasitələrin istifadəsi ilə parodontun ilthab mənşəli xəstəlikləri daha sürətli və effektiv müalicə əldə olunması müəyyən edilmişdir.

Açar sözlər: parodontit, heyvanlar, müalicə, xlorheksidin, hialuron turşusu.

Parodont xəstəlikləri əhali arasında qidalanma, həyat tərzinin keyfiyyəti və çeynəmə kimi amillərə mənfi təsir göstərməklə, böyük sosial-iqtisadi tədbirlərin həyata kecirilməsi, həmçinin böyük maliyyə vəsaiti tələb edir [1-3]. Diş ərpindəki müxtəlif mikroorqanizm növləri parodont xəstəliklərinin etio-patogenezində mühüm rola malikdirlər [4]. Mikroorqanizmlər ilk olaraq, diş ətinə daha sonra isə onun altındakı toxumaları öz fermentativ sistemləri və toksinlərinin təsirilə destruksiyaya uğradırlar. Bakterial diş ərpi adi halda diş əti və digər parodont toxumalarına təsir göstərməklə bərabər müasir dövrümüzdə stomatologiyanın ən geniş tətbiq olunan sahələrindən olan implantologiya baxımdan da aktuallıq təşkil edir, implantətrafı toxumaların vəziyyətinə mənfi təsir göstərir [5]. Diş əti altı ərpin formalaşması implant ətrafı toxumalarda iltihabın və sümük toxumasının itkisinin başlanması üçün mühüm etioloji faktor olduğu göstərilmişdir [5, 6]. Ona görə də parodont toxumalarının, o cümlədən də implantətrafı toxumaların vəziyyətinin yaxşılaşdırılması istiqamətində icra edilən müalicə tədbirlərinə xlorheksidin və hialuron turşusu tərkibli antiseptik vasitələrin istifadəsi istiqamətindəki tədbirlər də daxil edilməlidir [7, 8]. İmplant tətbiqi nəticələrinin yaxşılaşdırılması və parodont toxumaların iltihabi xəstəliklərinin profilaktikası və müalicəsi istiqamətində müxtəlif antiseptik vasitələrin təsirinin və bərpaedici xüsusiyyətlərinin müəyyən olunması üçün eksperimental tədqiqatların [9, 10] aparılmasının vacibliyini bir daha təsdiq edir.

Tədqiqatın məqsədi. Parodontitin müalicəsində xlorheksidin və hialuron turşusu tərkibli antiseptik vasitələrin heyvanlarda yaradılmış yara elementlərinə təsirinin histomorfoloji və histokimyəvi qiymətləndirilməsi.

Tədqiqatın material və metodları. Cari tədqiqat Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Etika Komitəsinin normalarına uyğun olaraq Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Mərkəzində və Patoloji anatomiya kafedrasında yerinə yetirilmişdir. Tədqiqata cəlb edilmiş 48 ədəd 2,5-3,0 kq ağırlıqda və 1-2 yaşında adi dovşanlardan alınan dişətrafı yumşaq toxuma nümunələri histopatoloji müayinəyə cəlb olunmuşdur və eksperiment müddətində baş verən dəyişikliklər tədqiq edilmişdir. Təcrübə heyvanlarından 36-sı üzərində eksperimental parodontit modeli yaradılmışdır. Bunun üçün ilk növbədə 1,0 % novokain məhlulu müvafiq nahiyyəyə inyeksiya edilərək yerli ağrısızlaşdırma aparılmışdır. Parodontit modelinin yaradılması planlaşdırılan nahiyyədə - alt ön kəsici dişlərin boynunu əhatə edən diş ətinin bağları hamarlayıcının köməkliyi ilə küt şəkildə qoparılmışdır və bununla da diş əti diş boyunundan ayrılmışdır. Alt ön kəsici dişlərə hər iki dişin boynunu eyni anda əhatə edən "8" formasında sintetik tikiş materialından hazırlanan liqatura qoyulmuşdur. Əlavə tikişlərlə diş əti də

*e-mail: ahmedbeyli@yahoo.com

öz növbəsində bəzi yerlərdən liqaturaya bərkidilmişdir. Bu əməliyyatın tətbiqi ilə qida qalıqları diş boynu və diş əti arasındakı yarıqşəkilli boşluqda toplanaraq qalması və burada mikroorqanizmlərin toplanması və sürətlə çoxalması təmin olunmuşdur. Nəticədə daha şiddətli toxuma zədələnməsi, həmçinin iltihab əldə edilmişdir. Parodontit modelinin tam formalaşması üçün liqatura 7 gün saxlandıqdan sonra çıxarılmışdır və tədqiqata daxil edilən heyvanlar üzərində 28 gün müddətində müşahidə aparılmışdır. Təcrübə müddətində tələf olan və ya digər səbəblərdən təcrübədən kənarlaşdırılan heyvan müşahidə edilməmişdir. Təcrübəyə cəlb edilən heyvanlar hər birində 12 dovşan olan 4 qrupa ayrılmışdır: I qrup – parodontit modeli tətbiq edilməyən *nəzarət qrupu;* II qrup – parodontit modeli yaradılan və 4 həftə ərzində heç bir müalicə tətbiq edilməyən *şərti nəzarət qrupu;* III qrup – parodontit modeli yaradılan və 4 həftə ərzində 0,05% xlorheksidin biqlukonat məhlulu (Curasept ADS® 205, Curaprox) ilə müalicə edilən *"Curasept" qrupu;* IV qrup - parodontit modeli yaradılmış və 4 həftə ərzində 0,20% xlorheksidin biqlukonat+hialuron turşusu məhlulu (Curasept ADS® Implant, Curaprox) ilə müalicə edilən *"Curasept Implant" qrupundan* ibarət idi. Təcrübə qrupu heyvanlarından liqatura açıldıqdan sonra 7, 14, 21 və 28-ci günlərdə parodont toxumalardan götürülmüş bioptatlar histomorfoloji və histokimyəvi tədqiqatların aparılması üçün Səhiyyə Nazirliyi Məhkəmə Tibbi Ekspertiza və Patoloji Anatomiya Birliyi Patoloji Anatomiya Bürosuna göndərilmişdir. Biopsiyalar bütün təcrübə qruplarında parodontit modelinin yaradıldığı nahiyyədən, yəni alt ön kəsici dişlərin diş ətindən alınmışdır. Biopsiyanın alınması üçün kiçik insiziyadan istifadə edilmiş və hər həftə biopsiyanın eyni yerdən alınmamasına diqqət yetirilmişdir. Alınan nümunələr ilk mərhələdə 10% formalin məhlulunda 24 saat müddətində fiksə edilmişdir. Növbəti mərhələlərdə nümunələr susuzlaşdırılma üçün müxtəlif qatılıqlı spirt məhlullarından keçirilmiş; ksilol məhlulunda şəffaflaşdırılmış və termostatda maye parafinin köməkliyi ilə sərtləşdirilmişdir. Təqib prosesi tamamlandıqdan sonra nümunələr qəliblənmə cihazının (Leica EG 1150, Almaniya) köməkliyi ilə parafində qəliblənmiş və histoloji bloklar hazırlanmışdır. Parafin bloklardan mikrotom (Leica RM 2125 RTS, Almaniya) vasitəsilə 3-5 mikronluq kəsiklər hazırlanmışdır. Kəsiklər standart olaraq hematoksilin və eozin boyaları (Merck, Almaniya) ilə boyanmışdır. Əldə edilən mikropreparatlar işıq mikroskopu (Leica DM 750, Almaniya) ilə müayinədən keçirilmişdir. Mikroskopik müayinə zamanı görünən bütün dəyişikliklər mikroskopa əlavə olunmuş kamera (Leica ICC 50, Almaniya) ilə qeydə alınmışdır. Toxumalarda stroma (neytrofil infiltrasiyası, nekroz, fibroz toxumanın inkişafı, qan dövranı pozğunluqları) və örtük epitelində (eroziya) baş verən dəyişikliklər hər bir parametr üzrə təhlil edilmişdir. Hər bir parametr intensivliyi nəzərə alınaraq 4 dərəcə ilə qiymətləndirilmişdir. Parametrlərdən hər hansı birinin ümumiyyətlə müşahidə edilməməsi sıfır (0), zəif dərəcədə görünməsi bir (1), orta dərəcədə görünməsi iki (2), əhəmiyyətli dərəcədə nəzərə çarpması üç (3) bal ilə qiymətləndirilmişdir. Nümunələr bu şəkildə dəyərləndirildikdən sonra əldə edilən nəticələr üzərində statistik hesablamalar (SPSS 15.0) aparılmışdır.

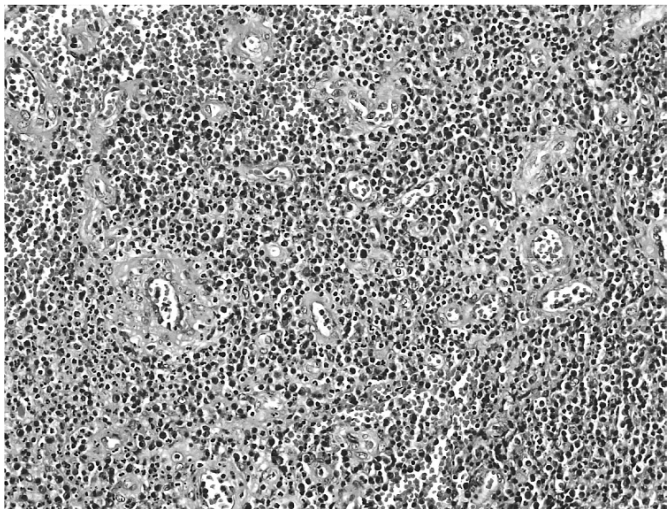
Tədqiqatın nəticələri və müzakirəsi. Aparılan histoloji müayinələrin nəticələri hər bir parametr üçün ayrılıqda təhlil edilmişdir. Bütün qruplarda dəyişikliklər əsasən biopsiya nümunələrinin stromasında görünmüşdür. Epitel toxumasındakı dəyişikliklər azlıq təşkil etmişdir. Eyni zamanda bir qayda olaraq şərti nəzarət qrupuna aid nümunələrdə daha ağır dəyişikliklər, parodontit modelinin yaradılmadığı nəzarət qrupunda isə minimal dəyişikliklər qeydə alınmışdır. Ayrı ayrı parametrlərin müxtəlif qruplarda həftələr üzrə dinamik dəyişiklikləri aşağıda cədvəllər şəklində göstərilmişdir və təhlil edilmişdir (Cəd. 1-5). *Neytrofil infiltrasiyası* şərti nəzarət qrupuna aid heyvanlarda digər qruplara nisbətən daha yüksək həddə qeydə alınmışdır (Cəd. 1, Şək. 1). Bu qrupa aid nümunələrin əksəriyyətində ilk həftədən etibarən yayılmış neytrofil infiltrasiyası fonunda abses və mikroabseslər, bakterial koloniya yığımları qeydə alınmışdır. Əksər nümunələrdə fonda yayılmış nekrotik dəyişikliklər görünmüşdür. İlk həftədə şərti nəzarət qrupunda neytrofil infiltrasiyasının bütün qruplar içində ən yüksək həddi qeydə alınmışdır (orta göstərici 2,500±0,522 bal). Sonrakı həftələrdə neytrofil infiltrasiyası azalmağa başlamışdır. Ümumilikdə 4 həftə ərzində şərti nəzarət qrupunda bu parametrin orta göstəricisi 2,500±0,522 baldan 1,083±0,792 bala qədər azalmışdır. Nəzarət qrupunda 4 həftə ərzində heç bir nümunədə neytrofil infiltrasiyası qeydə alınmamışdır. Müalicə tətbiq edilən qruplara nəzər yetirdikdə isə hər iki qrupda da neytrofil infiltrasiyasının dimanik müşahidədə azaldığı görünmüşdür. "Curasept" və "Curasept

Implant" məhlulları ilə müalicə olan heyvanlarında abses və mikroabses formasiyaları demək olar ki, görünməmişdir. İlk həftədə hər iki qrupda müxtəlif dərəcəli neytrofil infiltrasiyası qeydə alınmışdır (orta göstərici "Curasept Implant" qrupunda 0,166±0,389 bal, "Curasept" qrupunda 0,333±0,651 bal olmuşdur). "Curasept Implant" qrupunda neytrofil infiltrasiyası daha tez aradan qalxmışdır. Belə ki, 2-ci həftədə bu qrupa aid heç bir nümunədə neytrofil infiltrasiyası görünməmişdir. "Curasept" qrupunda isə bu göstərici 2-ci həftədə minimal olmuşdur (0,083±0,28 bal) və sadəcə bir nümunədə seyrək neytrofil infiltrasiyası görünmüşdür. Sonrakı həftələrdə müalicə tətbiq edilən qrupların heç birində neytrofil infiltrasiyası müaşhidə edilməmişdir. Varyans analizi ilə "Curasept" və "Curasept Implant" tətbiq edilən qruplar arasında bu parametr üzrə əhəmiyyətli statistik nəticə əldə edilməmişdir (p>0,05). Burada da şərti nəzarət qrupunun göstəriciləri 4 həftə boyunca digər qruplardan əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur (p<0,001).

Cədvəl 1

Neytrofil infiltrasiyasının həftələr üzrə dəyişikliyi (bal)

Həftələr / Qruplar	I	II	III	IV
Nəzarət	0	0	0	0
Şərti nəzarət	2,500±0,522	2,166±0,577	1,750±0,621	1,083±0,792
"Curasept"	0,333±0,651	0,083±0,288	0	0
"Curasept Implant"	0,166±0,389	0	0	0



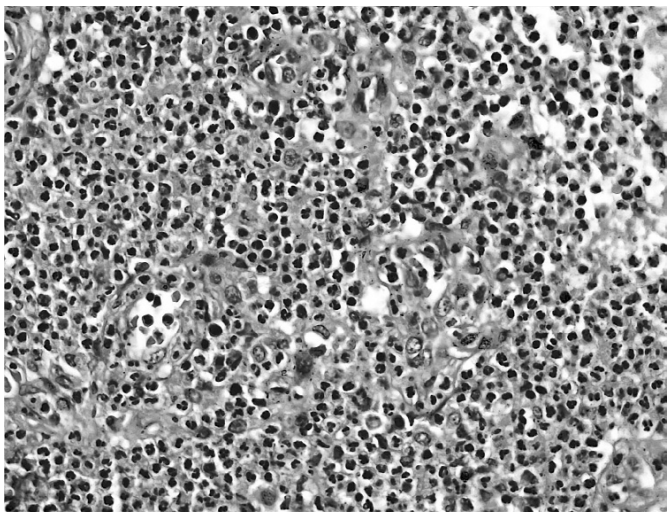
Şək. 1. Şərti nəzarət qrupunda 1-ci həftədə alınan nümunədə çox sayda neytrofil infiltrasiyası görünür. İltihab ocağında qranulasiya toxuması və yayılmış qansızmalar müəyyən edilir (boyaq: hematoksilin-eozin, böyütmə: x100).

Nekroz parametrinin də ən yüksək həddi ilk həftədə şərti nəzarət qrupunda qeydə alınmışdır (Cəd. 2, Şək. 2). Bu qrupa aid nümunələrin əksəriyyətində ilk həftədən etibarən kəskin iltihab fonunda yayılmış nekrotik dəyişikliklər, səthi epiteldə eroziyalar qeydə alınmışdır. İlk həftədə şərti nəzarət qrupunda nekrotik dəyişikliklərin bütün qruplar içində ən yüksək həddi qeydə alınmışdır (orta göstərici 2,181±0,750 bal). Sonrakı həftələrdə nekrotik dəyişikliklər qismən azalmışdır. Təcrübə müddəti ərzində şərti nəzarət qrupunda bu parametrin orta göstəricisi 2,181±0,750 baldan 1,090±0,700 bala qədər azalmışdır (şəkil 3). Toxumalardakı nekrotik dəyişiliklər neytrofil infiltrasiyası ilə paralellik göstərmişdir. Belə ki, nekrozun intensivliyi artdıqca neytrofil infiltrasiyasının da intensivliyi artmışdır. Nəzarət qrupunda təcrübə müddəti ərzində heç bir nümunədə nekrotik dəyişikliklər qeydə alınmamışdır. Müalicə tətbiq edilən qruplara nəzər yetirdikdə isə iki qrup arasında çox cüzi fərq görünmüşdür. "Curasept" ilə müalicə alan müqayisə qrupunda yalnız ilk həftədə bir neçə nümunədə fokal nekroz ocaqları qeydə alınmışdır (orta göstərici 0,333±0,492 bal). Sonrakı həftələrdə heç bir nümunədə nekroz görünməmişdir. "Curasept Implant" müalicəsi alan qrupdakı heyvanlarının nümunələrində isə təcrübə müddəti ərzində heç bir nümunədə nekrotik dəyişikliklər görünməmişdir. Varyans analizi ilə müqayisə apardığımız zaman müalicə alan qruplar arasında ilk həftə üçün əhəmiyyətli statistik nəticə əldə edilmişdir. Belə ki, "Curasept Implant" preparatı ilə müalicə alan dovşanlarda nekrozun daha sürətlə aradan qalxdığı statistik olaraq təsdiqlənmişdir (p=0,028). Digər göstəricilər kimi nekroz göstəriciləri də şərti nəzarət qrupunda təcrübə müddəti boyunca digər qruplardan əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur (p<0,001).

Cədvəl 2

Nekroz parametrinin həftələr üzrə dəyişikliyi (bal)

Həftələr / Qruplar	I	II	III	IV
Nəzarət	0	0	0	0
Şərti nəzarət	2,181±0,750	1,545±0,522	1,363±0,504	1,090±0,700
"Curasept"	0,333±0,492	0	0	0
"Curasept Implant"	0	0	0	0



Şək. 2. Şərti nəzarət qrupunda 1-ci həftədə alınan nümunə neytrofil infiltrasiyası fonunda nekroz ocaqları. (boyaq: hematoksilin-eozin, böyütmə: x200).

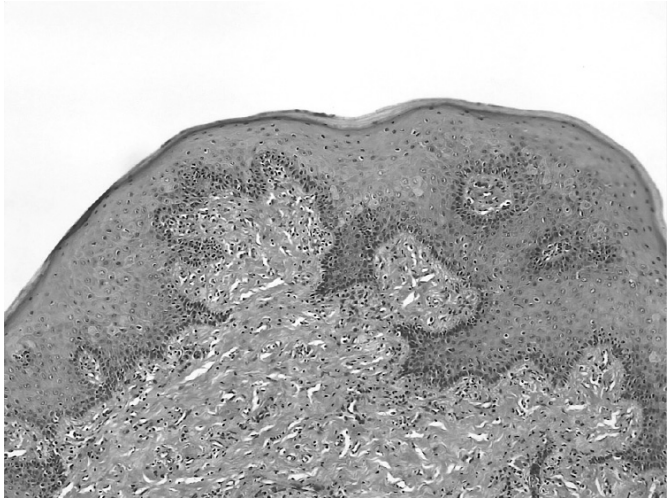
Fibroz toxumanın inkişafı bütün qruplarda bu və ya digər dərəcədə qeydə alınmışdır (Cəd. 3, Şək. 3). Ən yüksək göstəricilər yenə də şərti nəzarət qrupunda görünmüşdür. Burada ilk həftədən etibarən əksər nümunələrdə subepitelial birləşdirici toxumada yayılmış və ya orta dərəcəli fibroz toxuma proliferasiyası, qalın kollagen dəstələr, hialinizasiya sahələri müşahidə edilmişdir. Bir qayda olaraq dinamik müşahidədə nekroz sahələrinin yeri fibroz toxuma və çapıqlaşma ilə əvəzlənmişdir. Sonrakı həftələrdə şərti nəzarət qrupuna aid nümunələrdə fibroz toxumanın intensivliyi artmışdır. Təcrübənin sonuna doğru bu qrupa aid nümunələrin əksəriyyətində stromanın 50%-dən çox hissəsi çapıq toxuması ilə əvəzlənmişdir. Dörd həftə ərzində şərti nəzarət qrupunda bu parametrin orta göstəricisi 1,500±0,522 baldan 2,500±0,674 bala qədər artmışdır. Nəzarət qrupunda ilk 2 həftə ərzində heç bir nümunədə fibroz toxuma proliferasiyası və çapıqlaşma qeydə alınmamışdır. Son 2 həftədə isə sadəcə bir neçə nümunədə zəif fibroz toxuma proliferasiyası görünmüşdür (son həftələrdə orta göstəricilər 0,250±0,452 və 0,500±0,674 bal olmuşdur). Bu qrupda bu tip dəyişikliklərin hər həftə biopsiya alınan zaman toxumaların zədələnməsi nəticəsində yarandığı düşünülür. Müalicə tətbiq edilən qruplarda da dinamik müşahidədə fibroz toxumanın intensivliyinin artdığı görünmüşdür. Hər iki qrupda gösəricilər təxminən eyni olmuşdur. Cüzi fərqlə "Curasept" ilə müalicə alan müqayisə qrupunda göstəricilərin daha aşağı olduğu müəyyən edilmişdir. Bu qrupda parametrin orta göstəricisi təcrübə müddəti ərzində 0,750±0,753 baldan 1,583±0,792 bala; "Curasept Implant" tətbiq edilən qrupda isə 0,833±0,717 baldan 1,666±0,887 bala yüksəlmişdir. Varyans analizi ilə "Curasept Implant" və "Curasept" qrupları arasında bu parametr üzrə əhəmiyyətli statistik nəticə əldə edilməmişdir ($p>0,05$). Burada da şərti nəzarət qrupunun göstəriciləri 4 həftə boyunca digər qruplardan əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur ($p<0,05$).

Qan dövranı pozğunluqları da bir çox stromal parametr kimi şərti nəzarət qrupuna aid heyvanlarda daha şiddətli dərəcədə qeydə alınmışdır (Cəd. 4,

Cədvəl 3

Fibroz toxumanın inkişaf intensivliyinin həftələr üzrə dəyişikliyi (bal)

Həftələr / Qruplar	I	II	III	IV
Nəzarət	0	0	0,250±0,452	0,500±0,674
Şərti nəzarət	1,500±0,522	1,833±0,834	2,333±0,778	2,500±0,674
"Curasept"	0,750±0,753	0,916±0,792	1,333±0,984	1,583±0,792
"Curasept Implant"	0,833±0,717	1,083±0,900	1,500±0,797	1,666±0,887



Şək. 3. "Curasept Implant" tətbiq edilən qrupda 4-cü həftədə alınan nümunədə stromada yayılmış fibroz proliferasiya görünür. (boyaq: hematoksilin-eozin, böyütmə: x200).

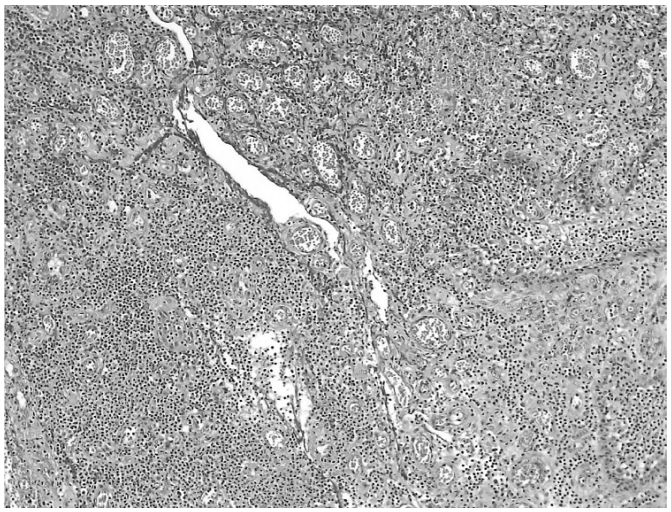
Şək. 4). Bu qrupa aid nümunələrin bir çoxunda təcrübə müddəti ərzində çox sayda genişlənmiş, incə divarlı, doluqanlı venoz damarlar qeydə alınmışdır. Bəzi nümunələrdə damarətrafı qansızmalar və hemosiderin toplantıları müşahidə edilmişdir. Damarətrafı qansızmalar və hemosiderin toplantıları təcrübənin ikinci həftəsində daha çox olmuşdur (parametrin orta göstəricisi 2,666±0,492 bal olmuşdur). Müşahidə müddəti ərzində parametrin orta göstəricisi 2,333±0,778 baldan 2,083±0,792 bala qədər azalmışdır. Nəzarət qrupunda qan dövranı pozğunluqları ikinci həftədən etibarən başlamışdır. Bu qrupda qan dövranı pozğunluqları əsasən seyrək yerləşən doluqanlı venalar şəklində özünü göstərmişdir; perivaskular qansızmalar və hemosiderin toplantıları müşahidə edilməmişdir. Parametrin orta göstəricisi üç həftə ərzində 0,166±0,577 baldan 0,583±0,792 bala qədər yüksəlmişdir. Daha əvvəl də qeyd etdiyimiz kimi nəzarət qrupuna aid heyvanlara parodontit modeli tətbiq edilmədiyi üçün burada bu kimi dəyişikliklər görməyimiz gözlənilməzdir. Lakin, hər həftə sonunda alınan biopsiyaların toxumalarda zədələnməyə səbəb olduğunu nəzərə aldıqda bu dəyişikliklərin gözlənilən olduğunu qeyd etməliyik. Müalicə tətbiq edilən qruplara gəldikdə isə hər iki qrupda qan dövranı pozğunluqlarının dimanik müşahidədə azaldığı qeydə alınmışdır. Müqayisə zamanı aydın olur ki, "Curasept Implant" tətbiq edilən heyvanlarda baş verən qan dövranı pozğunluqları daha tez aradan qalxmışdır. İlk həftədən etibarən bu qrupda "Curasept" ilə müalicə alan qrupa nisbətən daha az nümunədə və daha az intensvilikdə venoz doluqanlılıq qeydə alınmışdır. Bununla yanaşı "Curasept" tətbiq edilən qrupda qan dövranı pozöunluqları 4 həftə müddətində, "Curasept Implant" tətbiq edilən qrupda isə 3 həftə müddətində görünmüşdür. "Curasept" qrupunda parametrin orta göstəricisi 1,083±0,996 baldan 0,333±0,492 bala qədər; "Curasept Implant" qrupunda isə 0,916±0,792 baldan 0 bala qədər azalmışdır. Varyans analizi ilə müalicə tətbiq edilən qruplar arasında əhəmiyyətli statistik nəticə əldə edilməmişdir ($p>0,05$). Şərti nəzarət qrupunun göstəriciləri təcrübə müddəti boyunca digər qruplardan əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur ($p<0,05$).

Cədvəl 4

Qan dövranı pozğunluqlarının həftələr üzrə dəyişikliyi (bal)

Həftələr / Qruplar	I	II	III	IV
Nəzarət	0	0,166±0,577	0,416±0,668	0,583±0,792
Şərti nəzarət	2,333±0,778	2,666±0,492	2,5±0,522	2,083±0,529
"Curasept"	1,083±0,996	0,833±0,717	0,666±0,651	0,333±0,488
"Curasept Implant"	0,916±0,792	0,500±0,674	0,250±0,452	0

Epitel toxumasında baş verən *eroziv dəyişikliklərin* göstəriciləri stromada baş verən zədələnmələr ilə düz mütənasib olmuşdur (Cəd. 5, Şək. 5). Xüsusən də stromasında nekrotik dəyişikliklər və neytrofil infiltrasiyası çox olan nümunələrdə ağır eroziv dəyişikliklər də qeydə alınmışdır. Bu səbəbdən parodontit modeli yaradılan, lakin müalicə olunmayan şərti nəzarət qrupuna aid heyvanlarda eroziv dəyişikliklər böyük fərqlə daha yüksək həddə qeydə alınmışdır. Bu qrupa aid nümunələrin bir çoxunda təcrübə müddəti boyunca epitel toxumasının defekti fonunda bazal membranın və alt birləşdirici toxumanın zədələnməsi qeydə alınmışdır. İlk həftədə şərti nəzarət qrupunda eroziv



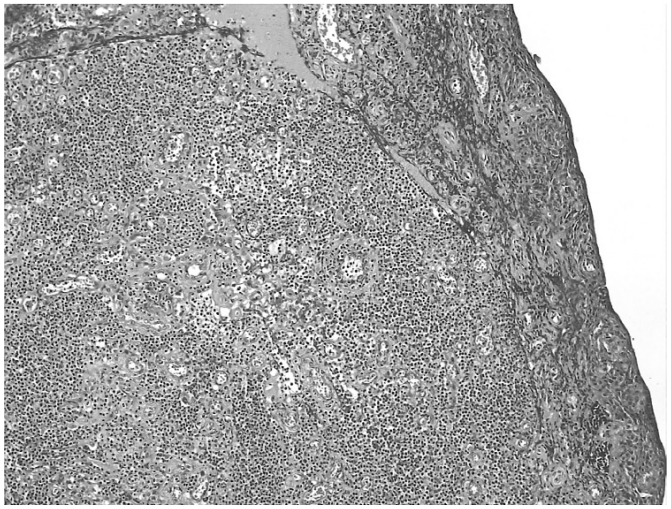
Şək. 4. Şərti nəzarət qrupunda 2-ci həftədə alınan nümunədə intensiv limfosit və neytrofil infiltrasiyası fonunda venoz hiperemiya, qranulasiya toxuması və qansızmalar. (boyaq: hematoksilin-eozin, böyütmə: x200).

dəyişikliklər ən yüksək həddi qeydə alınmışdır (orta göstərici 1,916±0,792 bal). Sonrakı həftələrdə bu dəyişikliklər azalaraq 4 həftə ərzində orta göstəricisi 0,333±0,492 bala qədər enmişdır (şəkil 6). Nəzarət qrupunda olan dovşanların heç birində 4 həftə ərzində eroziv dəyişiklik qeydə alınmamışdır. Müalicə alan qruplara nəzər yetirdikdə isə hər iki qrupda da eroziv dəyişikliklər yalnız ilk həftədə, minimal səviyyədə görünmüşdür. Orta göstərici əsas qrupda 0,25±0,452 bal, müqayisə qrupunda isə 0,166±0,389 bal olmuşdur. Sonrakı həftələrdə müalicə tətbiq edilən qrupların heç birində eroziya müaşhidə edilməmişdir. Varyans analizi ilə "Curasept Implant" və "Curasept" tətbiq edilən qruplar arasında bu parametr üzrə əhəmiyyətli statistik nəticə əldə edilməmişdir (p>0,05). Şərti nəzarət qrupunun göstəriciləri bu parametr üçün də ilk həftələrdə digər qruplardan əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur (p<0,001).

Cədvəl 5

Epiteldə eroziv dəyişikliklərin həftələr üzrə dinamik dəyişikliyi (bal)

Həftələr / Qruplar	I	II	III	IV
Nəzarət	0	0	0	0
Şərti nəzarət	1,916±0,792	0,75±1,055	0,583±0,792	0,333±0,492
"Curasept"	0,166±0,389	0	0	0
"Curasept Implant"	0,25±0,452	0	0	0



Şək. 5. Şərti nəzarət qrupunda 2-ci həftədə alınan nümunədə intensiv limfosit və neytrofil infiltrasiyası fonunda səthi epiteldə eroziyalar. (boyaq: hematoksilin-eozin, böyütmə: x200).

Yekun. Tədqiqatın yekun nəticələrinə görə "Curasept" və "Curasept Implant" məhlulları ilə müalicə müqayisə edildikdə iltihab əlamətlərinin 0,20% xlorheksidin biqlukonat+hialuron turşusu tərkibli "Curasept Implant" ilə müalicə olunan qrupda daha tez aradan qalxdığı müəyyən edilmişdir. Belə ki, bu xüsusilə kəskin iltihabı xarakterizə edən neytrofil infiltrasiyası və nekroz kimi dəyişikliklər digər qrupa nisbətən daha tez aradan qalxmışdır. Toxumaların bərpa qabiliyyəti isə hər iki qrupda təxminən eyni səviyyədə qeydə alınmışdır; hər iki qrupda minimal fibrotik dəyişikliklər və qan dövranı pozğunluğu görülmüşdür. Səthi epitel toxumasında baş verən dəyişiklikliklər də hər iki qrupda eyni səviyyədə olub məhlulun tətbiqinə bağlı hər hansı bir zədələnmə qeydə alınmamışdır. Hialuron turşusunun istifadəsi toxumalarda qoruyucu örtük əmələ gətirməsi və regenerasiyaya yardım etməsi müəyyən edilmişdir. Nəticə etibarilə nəzarət qrupları ilə müqaisədə xlorheksidin və hialuron turşusu tərkibli antiseptik vasitələrin istifadəsi ilə parodontun ilthab mənşəli xəstəlikləri daha sürətli və effektiv müalicə əldə olunur.

ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Əhmədbəyli C., Qarayev R.. Peri-implant xəstəliklərin və patologiyalarının diaqnostikasının vacib məqamları // Tibb və Elm jurnalı, No. 4 (18) 2019, 88-91
2. Əhmədbəyli C., Əhmədbəyli R., Məmmədov A. Parodont xəstəliklərinin diaqnostikasinin müasir aspektləri // Sağlamlıq, 2020, No 4, 215-221
3. Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis // J Clin Periodontol. 2015; 42, 71-76. doi: 10.1111/jcpe.12366.
4. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease // Periodontol 2000. 2001; 25: 8-20
5. Mombelli A, Müller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis // Clin Oral Implants Res. 2012 Oct;23 Suppl 6:67-76. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02541.x.
6. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis // J Periodontol. 2018 Jun;89 Suppl 1: 267-290. doi: 10.1002/JPER.16-0350.
7. James P, Worthington HV, Parnell C, et al. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health // Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 31;3(3):CD008676. doi: 10.1002/14651858.CD008676.pub2.
8. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, et al. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review // Int J Immunopathol Pharmacol. 2016 Dec;29(4):572-582. doi: 10.1177/0394632016652906
9. Prietto NR, Martins TM, Santinoni CDS, et al. Treatment of experimental periodontitis with chlorhexidine as adjuvant to scaling and root planing // Arch Oral Biol. 2020 Feb;110:104600. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.104600
10. Marchesan J, Girnary MS, Jing L, et al. An experimental murine model to study periodontitis. Nat Protoc. 2018 Oct;13(10):2247-2267. doi: 10.1038/s41596-018-0035-4.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕПАРАТИВНЫХ СВОЙСТВ АНТИСЕПТИКОВ НА ОСНОВАНИИ ХЛОРГЕКСИДИНА И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ахмедбейли Дж.Р.

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей имени А.Алиева, кафедра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Баку, Азербайджан

Целью данного экспериментального исследования была оценка эффективности репаративных свойств антисептиков на основе хлоргексидина и гиалуроновой кислоты при лечении пародонтита. Животные, участвовавшие в 4-недельном эксперименте, были разделены на 4 группы по 12 кроликов в каждой: контрольная группа без модели пародонтита; Группа условного контроля с пародонтитом и без лечения; Группа *сравнения Curasept* – пародонтит, леченный 0,05% раствором хлоргексидина; Основная группа Curasept Implant – лечение пародонтита раствором 0,20% хлоргексидином+гиалуроновой кислоты. У 48 кроликов через 7, 14, 21 и 28 дней после снятия лигатур были взяты биопсии тканей пародонта для гистоморфологических и гистохимических исследований. Результаты исследования показали, что использование гиалуроновой кислоты способствует формированию защитного покрытия и регенерации тканей пародонта, тогда как применение антисептика на основе хлоргексидина и гиалуроновой кислоты позволило выявить более быстрое и эффективное лечение пародонтита, чем в контрольных группах.

Ключевые слова: пародонтит, животные, лечение, хлоргексидин, гиалуроновая кислота.

SUMMARY

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE REPARATIVE PROPERTIES OF ANTISEPTICS CONTAINING CHLORHEXIDINE AND HYALURONIC ACID

Ahmedbeyli C.R.
A.Aliyev Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors,
Department of Stomatology and Maxillofacial Surgery, Baku, Azerbaijan

The aim of this experimental study was to evaluate the effectiveness of reparative properties of the chlorhexidine and hyaluronic acid containing antiseptics in the treatment of ligature induced periodontitis. The animals involved in the 4-week experiment were divided into 4 groups with 12 rabbits in each group: Control Group without periodontitis; Conditional Control Group with periodontitis and no treatment; Group Curasept - periodontitis treated with 0.05% chlorhexidine solution; Group *Curasept Implant* - periodontitis treated with 0.20% chlorhexidine+hyaluronic acid solution. In a total of 48 rabbits, 7-, 14-, 21- and 28 days after the ligature removal, biopsies were taken from periodontal tissues for histomorphological and histochemical studies. The use of hyaluronic acid promotes the formation of a protective coating and regeneration of the periodontal tissues, whereas the combined use of chlorhexidine and hyaluronic acid containing antiseptics revealed faster and more effective treatment of periodontitis than in control groups.
Keywords: periodontitis, animals, treatment, chlorhexidine, hyaluronic acid.

Redaksiyaya daxil olub: 05.06.2021
Çapa tövsiyə olunub: 23.06.2021
Rəyçi: t.ü.e.d. R.M.Əhmədbəyli

Tibb və Elm Jurnalı, №3 (25) 2021, 60-68

РОЛЬ ВИТАМИНА D ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

Бабаева Г.Г.*

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей имени А.Алиева, кафедра терапии, Баку, Азербайджан

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие в себя язвенный колит и болезнь Крона, являются актуальной проблемой современной медицины. На данный момент лабораторная диагностика, основанная, в основном, на учете С-реактивного белка и кальпротектина по мнению автора нуждается в расширении и модернизации. Автором была предпринята попытка изучения некоторых медиаторов воспаления для создания системы оценки состояния больного на основании иных лабораторных исследований, в качестве одного из некоторых медиаторов воспаления при ВЗК был выбран дефицит витамина D. Были выявлены возможные корреляционные связи между уровнем содержания витамина D и остальными изучаемыми параметрами. По мнению автора, все пациенты с ВЗК должны быть оценены на дефицит витамина D минимум один раз в год в состоянии ремиссии и дважды в год при сохранении даже минимальной активности воспаления; пациенты, имеющие дефицит или недостаточный уровень витамина D, должны получать медикаментозную коррекцию. По данным автора, достижение нормальных значений витамина D не является достаточным результатом и целевое значение данного показателя должно превышать 45,6 нг/мл.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, витамин Д, маркеры воспаления, активность патологического процесса, интерлейкины.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие в себя язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются актуальной проблемой современной медицины. По данным ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения), несмотря на высокий уровень здравоохранения, заболеваемость ВЗК растёт во всем мире, только в США свыше 1,5 млн, а в ЕвроСоюзе более 2 млн больных [1-3].

Наряду с многоликостью патогенеза и клинических проявлений ВЗК, неизвестны и все медиаторы воспаления при ЯК и БК. На данный момент лабораторная диагностика, основанная, в основном, на учете всего лишь двух параметров (С-реактивного белка и кальпротектина), на наш взгляд, нуждается в расширении и модернизации. С учетом этого, нами предпринята попытка изучения некоторых медиаторов воспаления для создания системы оценки состояния больного на основании иных лабораторных исследований. В качестве одного из некоторых медиаторов воспаления при ВЗК мы выбрали дефицит витамина D.

В настоящее время недостаток витамина D определен как фактор риска для развития не только патологии костно-мышечной системы, но и сердечно-сосудистых, некоторых инфекционных, гастроинтестинальных и онкологических заболеваний, а также аутоиммунной патологии [4-9]. Последнее время активным образом исследуются внескелетные эффекты витамина D, в частности воздействие на процессы воспаления и противоинфекционный иммунитет [9, 10]. Витамин D поддерживает функцию лимфоцитов, подавляя воспалительную активность дендритных клеток и регулирует выработку цитокинов [8]. В общей сложности определенная часть роли вит. D в патогенезе ВЗК и иммунологические эффекты терапии с вит. D отображены в рис. 1

Цель исследования – изучить роль дефицита витамина D как медиатора воспаления у пациентов с ВЗК и возможности его коррекции.

Материалы и методы. В период с августа 2015 года по июнь 2019 года на клинической базе кафедры терапии Аз.ГИУВ, отделения инвазивной диагностики и лечения Национального Центра Онкологии, медицинского центра «Memorial Klinika» обследовано 268 больных с ВЗК. Диагноз устанавливался на основании общепринятых критериев в соответствии с рекомендациями European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) [2, 3]. Степень тяжести клинического течения заболевания оценивается в соответствии с индексами Truelove-Witts Index (TW) и Мейо в случае ЯК и Crohn's Disease Activity Index (CDAI) и Harvey-Bradshaw index (HBI) при БК. В исследование не включались пациенты с выраженной кардиологической и нефрологической патологией, а также лица перенесшие хирургическое вмешательство в течении последних 6 месяцев или находящиеся в стадии

*e-mail: doctorabu@mail.ru

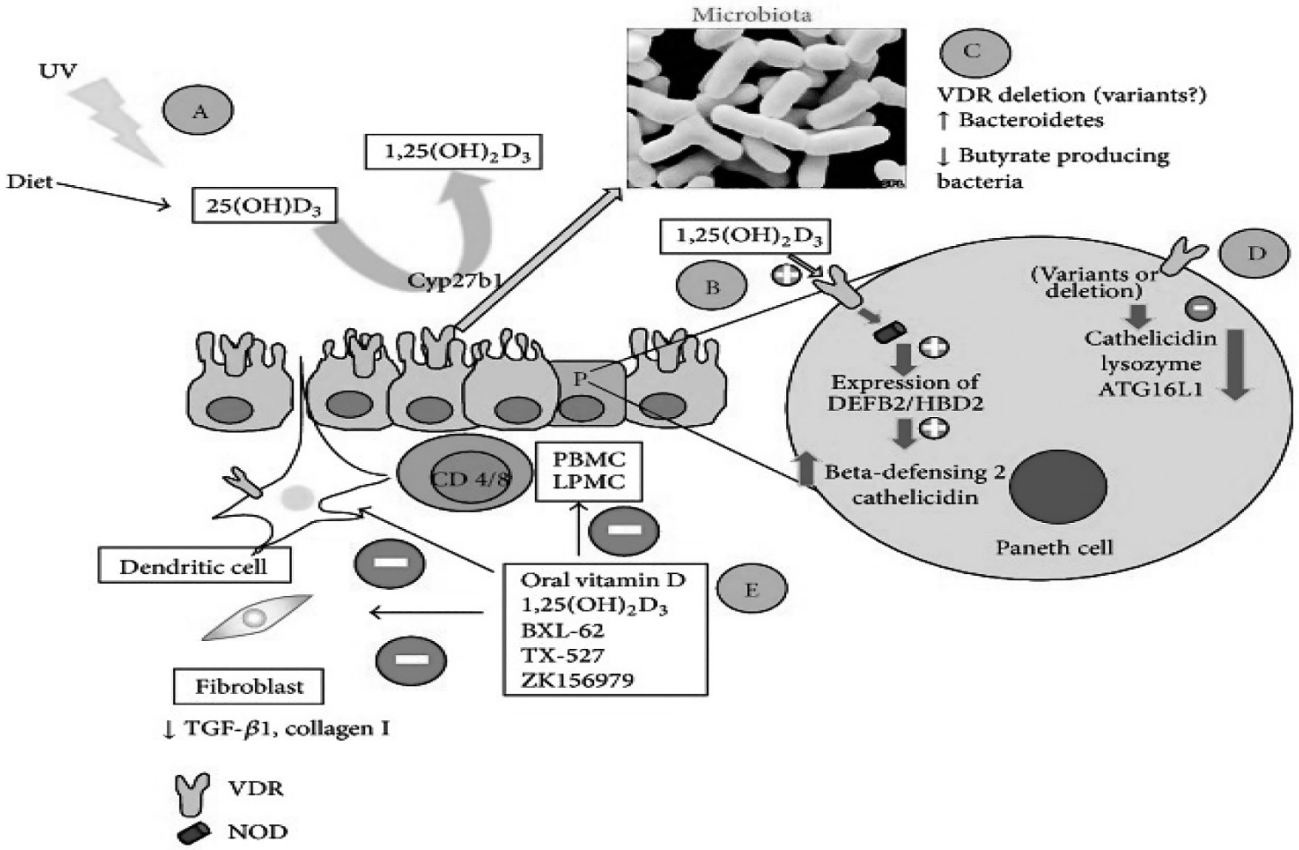


Рис. 1. Роль вит. D в патогенезе ВЗК и иммунологические эффекты терапии с вит D [11].

Примечание: VDR – рецептор витамина D; NOD – нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации; PBMC – мононуклеарные клетки периферической крови; LPMCs – мононуклеарные клетки собственной пластинки. **Путь A:** уменьшенное воздействие ультрафиолета как фактор риска госпитализации и хирургических вмешательств при болезни Крона [12]. **Путь B:** транскрипция гена NOD2 стимулирует 1,25(OH)2D3/VDR и сигнальный путь NOD2 индуцирует экспресию DEFB2/HBD2, который связан с β-дефензином 2 и каталицидином [13]. **Пути C и D:** варианты или потеря функции VDR могут привести к изменениям микробиоты и снижению защитных свойств за счет снижения продукции кателицидина, лизоцима и белка ATG16L1 (аутофагия) [14, 15]. **Путь E:** экспериментальные исследования с витамином D или его аналогами, показывающие ингибирующее действие на PBMC, LPMC, дендритные клетки и фибробласты с точки зрения продукции и дифференцировки цитокинов.

клинико-эндоскопической ремиссии.

Таким образом, в исследование вошли 154 больных; из них 82 (53,2%) страдали БК и 72 (46,7%) ЯК. Возраст пациентов от 18 до 60 лет (39,4±4,6), по половой принадлежности: 81 (52,6%) женщина и 73 (47,4%) мужчины. Срок заболевания до обращения к врачу-специалисту – 1,1-8,3 лет (3,7±1,2), больные находились на динамическом наблюдении от 6 до 32 месяцев (14,4±5,7). Помимо общеклинического обследования обязательно определялись следующие лабораторные маркеры: высокочувствительный С-реактивный белок (в/ч-СРБ), гомоцистеин, витамин D, уровень тромбоцитов, α-ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 в крови, кальпротектин, лактоферрин и ТМ-2-пируваткиназа (ТМ2-П) в кале, уровень альбумина (микро- и макро) в моче. Больным при необходимости проводились повторные исследования (всего 354 случаев). В статистической обработке полученных результатов применяли общепринятые методы описательной статистики с расчетом средних арифметических величин признака *(M)*, стандартного отклонения *(σ)*, средней ошибки *(m)*. Коэффициент Стьюдента t использовали при сравнении количественных величин в группах; определяли вероятность ошибки *(p)*. Для установления связи между показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона®.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты, полученные при исследовании представлены в таб. 1.

Таблица 1

Распределение изучаемых показателей у больных с язвенным колитом и болезнью Крона

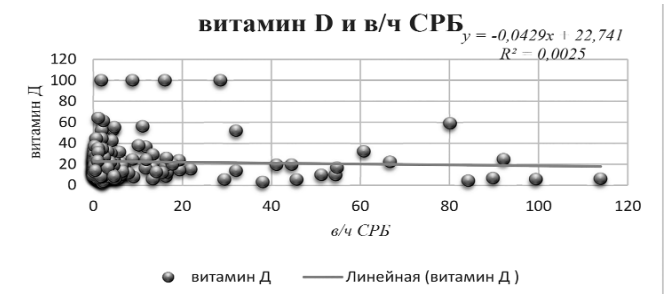
Число исследований / *Показатель*	БК (n=191)	ЯК (n=163)	Всего (n=354)
Высокочувствительный СРБ: (N 1-3 *mg/L*)	**191 (100%)**	**163 (100%)**	**354 (100%)**
до 5 mg/L *5-10 mg/L* *более 10 mg/L-30%*	11 (5,7%) 106 (55,5%) 74 (38,7%)	14 (8,6%) 92 (56,4%) 57 (34,9%)	25 (7,0%) 198 (55,9%) 131 (37,0%)
Витамин D: (N 30-100 *ng/mL*)	**190 (99,5%)**	**163 (100%)**	**353 (99,7%)**
30 – 20 ng/mL *20 – 10 ng/mL* *менее 10 ng/mL*	41 (21,5%) 89 (46,8%) 60 (31,5%)	34 (20.8%) 83 (50,9%) 46 (28,2%)	75 (21,1%) 172 (48,6%) 106 (30,0%)
Тромбоциты: (N 150-400 *т/мм³*)	**131 (68,5%)**	**124 (76,0%)**	**255 (72,0%)**
до 440т/мм³ *от 440 до 480т/мм³* *более 480т/мм³*	74 (56,4%) 41 (31,3%) 16 (12,2%)	69 (55,6%) 38 (30,6%) 17 (13,7%)	143 (56,0%) 79 (30,9%) 33 (12,9%)
Кальпротектин (N до *50 µg/g*)	**191 (100%)**	**163 (100%)**	**354 (100%)**
до 100 µg/g *от 100 до 150 µg/g* *более 150 µg/g*	21 (10,9%) 34 (17,8%) 136 (71,2%)	22 (13,4%) 29 (17,8%) 112 (68,7%)	43 (12,1%) 63 (17,8%) 248 (70,0%)
Лактоферрин (N до <7,25 *µg/g*)	**191 (100%)**	**163 (100%)**	**354 (100%)**
до 10 µg/g *от 10 до 20 µg/g* *более 20 µg/g*	32 (16,7%) 112 (58,6%) 47 (24,6%)	28 (17,1%) 101 (61,9%) 34 (20,8%)	60 (16,9%) 213 (60,1%) 81 (22,8%)
ТМ-2- пируваткиназа *(N до <4 U/ml)*	**26 (13,6%)**	**24 (14,7%)**	**50 (14.1%)**
от 4 до 5 U/ml *более 5 U/ml*	0 26 (13,6%)	0 24 (14,7%)	0 50 (14,1%)
α-ФНО (N 4,6 – 12,4 *pg/ml*)	**134 (70,1%)**	**112 (68,7%)**	**246 (69,5%)**
от 0 до 4,6 pg/ml *более 12,4 pg/ml*	22 (11,5%) 112 (58,6%)	16 (9,8%) 96 (58,8%)	38 (10,7%) 208 (58,7%)
интерлейкин -1β (N< 11 *pq/ml*) *(ИЛ-1β)*	21 (10,9%)	18 (11,0%)	39 (11,0%)
интерлейкин -2 (N< 10 *pq/ml*) *(ИЛ-2)*	19 (9,9%)	23 (14,1%)	42 (11,8%)
интерлейкин -4 (N< 4 *pq/ml*) *(ИЛ-4)*	11 (5,7%)	13 (7,9%)	24 (6,8%)
интерлейкин -6 (N< 10 *pq/ml*) *(ИЛ-6)*	28 (14,7%)	32 (19,6%)	60 (16,9%)
интерлейкин -8 (N< 10 *pq/ml*) *(ИЛ-8)*	115 (60,2%)	111 (68,0%)	226 (63,8%)
интерлейкин -10(N< 20 *pq/ml*) *(ИЛ-10)*	27 (14,1%)	22 (13,5%)	49 (13,8%)
интерлейкин -18(N<261 *pq/ml*)*(ИЛ-18)*	57 (29,8%)	52 (31,9%)	109 (30,9%)
Альбумин в моче	99 (51,8%)	101 (61,9%)	200 (56,5%)
Микроальбуминурия (до 30mg/L) **Макроальбумин (свыше 30mg/L*)***	93 (48,7%) 6 (3,1%)	94 (57,6%) 7 (4,3%)	187(52,8%) 13 (3,7%)

Как видно из таб. 1, в общей группе больных ВЗК из проведенных 354 исследований повышенное содержание в крови уровня в/ч СРБ отмечалось в 354 (100%) случаев, в 255 (72,0%) тромбоцитов, ИЛ-1β в 39 (11,0%), ИЛ-2 в 42 (11,8%), ИЛ-4 в 24 (6,8%), ИЛ-6 в 60 (16,9%), ИЛ-8 в 226 (63,8%), ИЛ-10 в 49 (13,8%), ИЛ-18 в 109 (30,9%), ТМ-2П в 50 (14,1%), α-ФНО в 208 (58,7%), в 353 (99,7%) снижение содержания витамина D, а снижение α-ФНО в 38 (10,7%) случаях. Во всех случаях (100%) выявлено повышенное содержание кальпротектина и лактоферрина в кале. В 200 случаях (56,5%) отмечалось повышение содержания альбумина в моче (в 13 (3,7%)-макро, в 187 (52,8%) микро-

альбуминурия). При раздельном анализе выявления каждого из данных показателей в группах ЯК и БК какой-либо разницы выявлено не было (p>0,05). Также не было выявлено разницы при анализе результатов по половому принципу (p>0,05).

Нами была предпринята попытка выявления возможных корреляционных связей между уровнем содержания витамина D и остальными изучаемыми параметрами. Полученные результаты представлены в графиках (рис. 2 и 3).

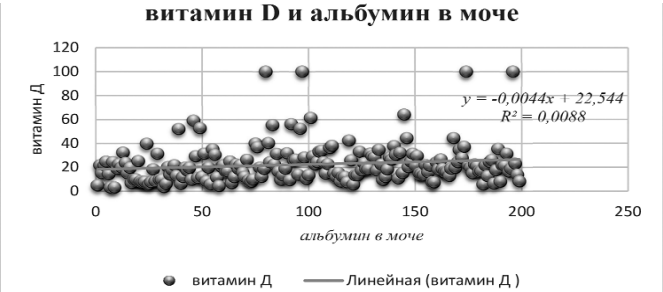
2.1. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем кальпротектина.



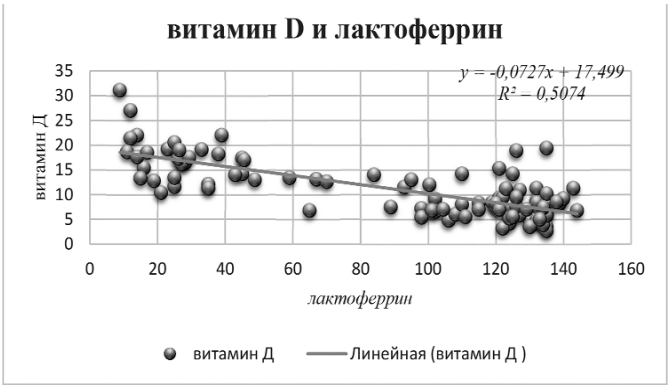
2.2. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем в/ч СРБ.

2.3. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем тромбоцитов.

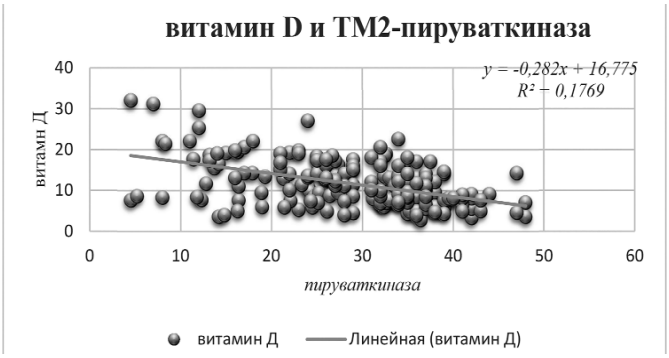
2.4. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем гомоцистеина.



2.5. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем альбумина в моче.

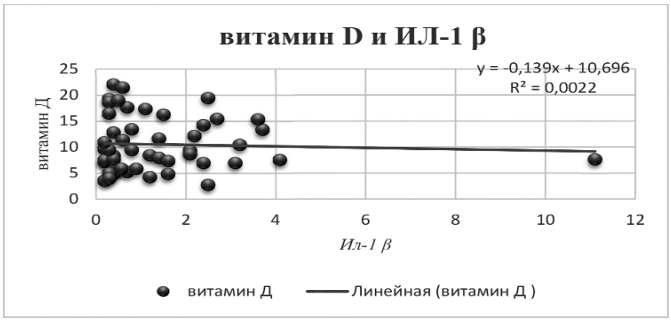


2.6. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем лактоферрина.

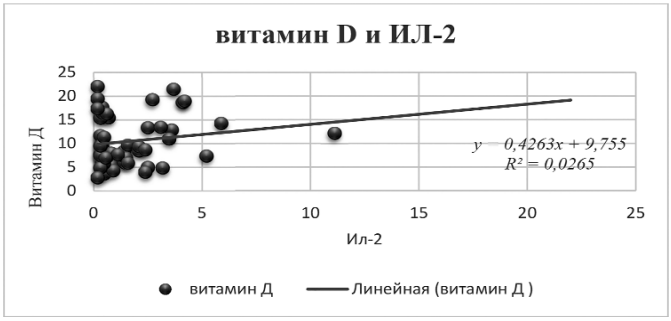


2.7. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем ТМ2-пируваткиназы.

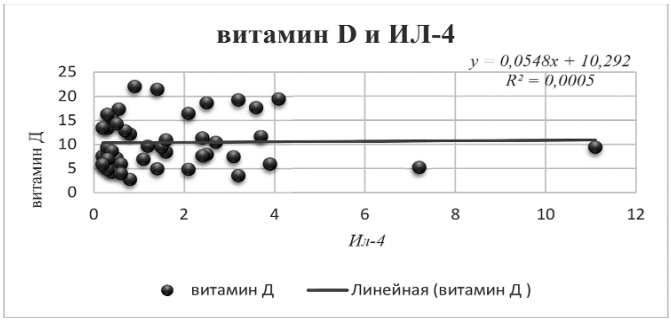
Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и некоторыми показателей активности воспаления при ВЗК (модель собрана на 200 больных с ВЗК).



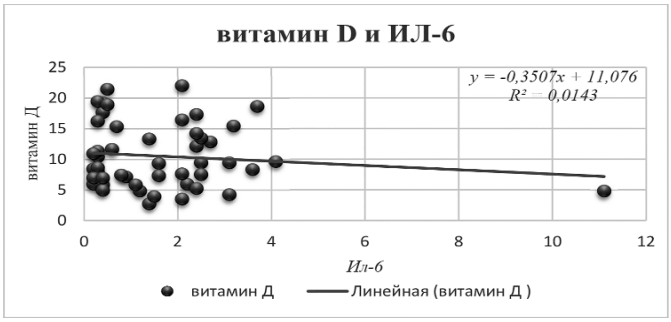
3.1. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем ИЛ-1β.



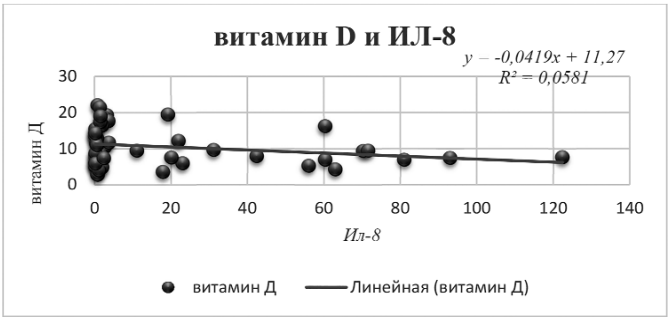
3.2. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем ИЛ-2.



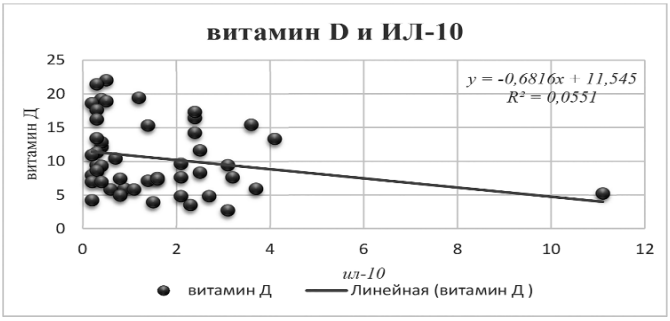
3.3. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем ИЛ-4.



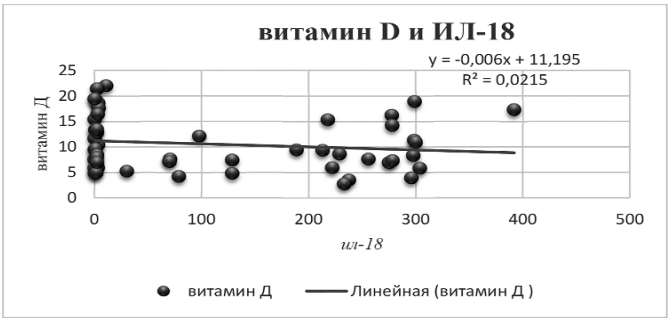
3.4. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем ИЛ-6.



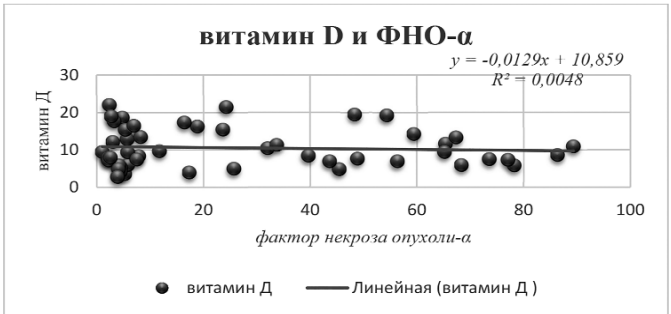
3.5. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем ИЛ-8.



3.6. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем ИЛ-10.



3.7. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем ИЛ-18.



3.8. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и уровнем ФНО-α.

Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи между изменением уровня витамина D и некоторыми маркерами воспаления при ВЗК (модель собрана на 50 больных с ВЗК).

На сегодняшний день имеет очень много вопросов, связанных как с физиологической ролью витамина D, так и с влиянием его дефицита на клинико-эндоскопическую активность течения ВЗК [16-19].

Как витамин D влияет на тяжесть ВЗК или его осложнений? Растущее количество литературы связывает тяжесть заболевания с низким уровнем витамина D. Например, Ananthakrishnan AN. (2016 г) исследовал группу из почти 3000 человек с БК и ЯК и изучил уровень витамина D и будущий риск хирургического вмешательства и госпитализации: у больных с недостаточным уровнем витамина D (20-30 нг/мл) был более высокий риск хирургического вмешательства и госпитализации, а пациенты с уровнем ниже 20 нг/мл имели еще более высокий риск хирургического вмешательства и госпитализации [20-23].

Низкие уровни витамина D могут влиять на ВЗК, причем не только влиянием на активность заболевания, но и другими осложнениями. Витамин D давно считается гормоном, который оказывает ряд воздействий на иммунную систему и отвечает за восприимчивость к инфекциям и, возможно, злокачественным новообразованиям. Исследования показали, что уровень витамина D может быть важен для реакции пациентов на патогенные микроорганизмы. Исследования связывают низкий уровень витамина D с повышенным риском развития рака, особенно рака толстой кишки, у людей с ВЗК. Также было показано, что низкие уровни витамина D связаны с более высоким риском инфекции Clostridium difficile в популяции ВЗК, что является серьезной проблемой у этих пациентов [24].

Хотя некоторые из этих данных являются предварительными, существуют лабораторные механизмы, поддерживающие биологическую возможность каждой из этих ассоциаций. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы продемонстрировать последовательность этих ассоциаций, прежде чем начинать коррекцию вит D.

Можно ли при помощи витамина D предотвратить рецидив или поддерживать ремиссию у пациентов с ВЗК? Наше исследование и несколько других исследований показали влияние витамина D у больных с ВЗК в состоянии рецидива [25]. Скандинавское исследование рандомизировало людей с БК с ремиссией на витамин D и плацебо. В конце года наблюдалась тенденция к снижению частоты рецидивов у людей, получавших витамин D, по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Частота рецидивов в группе с витамином D составила 13% по сравнению с 29% у пациентов, получавших плацебо, что позволяет предположить, что витамин D может играть роль в предотвращении рецидива [26].

Другие исследования изучали уровни витамина D во время ремиссии и предполагали, что существует более высокий риск рецидива у пациентов с низким уровнем витамина D. Например, в исследовании, проведенном Gubatan и его коллегами, у пациентов с клинической ремиссией с уровнем витамина D ниже 35 нг/мл риск рецидива в течение последующих 12 месяцев был на 25% выше, независимо от даже эндоскопической и гистологической активности [26-29]. К сожалению большинство исследований до сих пор рассматривают плотность костной ткани как конечную точку дефицита вит D [20]. Однако, вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что пора менять этот взгляд и следует сосредоточиться на более системных эффектах витамина D.

Должны ли все пациенты с ВЗК получать витамин D и какая доза необходима пациентам с ВЗК? По нашему мнению, все пациенты с ВЗК должны быть оценены на дефицит витамина D минимум один раз в год в состоянии ремиссии и дважды в год при сохранении даже минимальной активности воспаления. Все пациенты, которые имеют дефицит или недостаточный уровень витамина D, должны получать не алиментарную, а медикаментозную коррекцию (рис. 4). Дозировка и частота приема должна назначаться посредством персонализированного подхода и зависит от того, имеется ли у пациента дефицит или недостаточность по витамину D. Для пациентов с недостаточностью рекомендуется от 1000 до 2000 единиц витамина D в день [28]; данным пациентам мы склонны рекомендовать более высокие дозы, от 2000 до 4000 единиц в день, пока у пациентов не будет достигнут

нормальный уровень витамина D с дальнейшим приемом по 1000-2000 единиц в день в качестве поддерживающей терапии. Для пациентов с уровнем витамина D менее 20 нг/мл мы используем высокие дозы витамина D однократно в неделю, например, эргокальциферол по 50 000 единиц или холекалициферол по 50000-56000 единиц в один прием в течение от 10 недель до 12 недель.

Остается также открытым вопрос о минимальном уровне витамина D в крови, позволяющем говорить об отсутствии угрозы рецидива ВЗК. По нашим данным, достижение нормальных значений витамина D не является достаточным результатом и целевое значение данного показателя должно превышать 45,6 нг/мл.

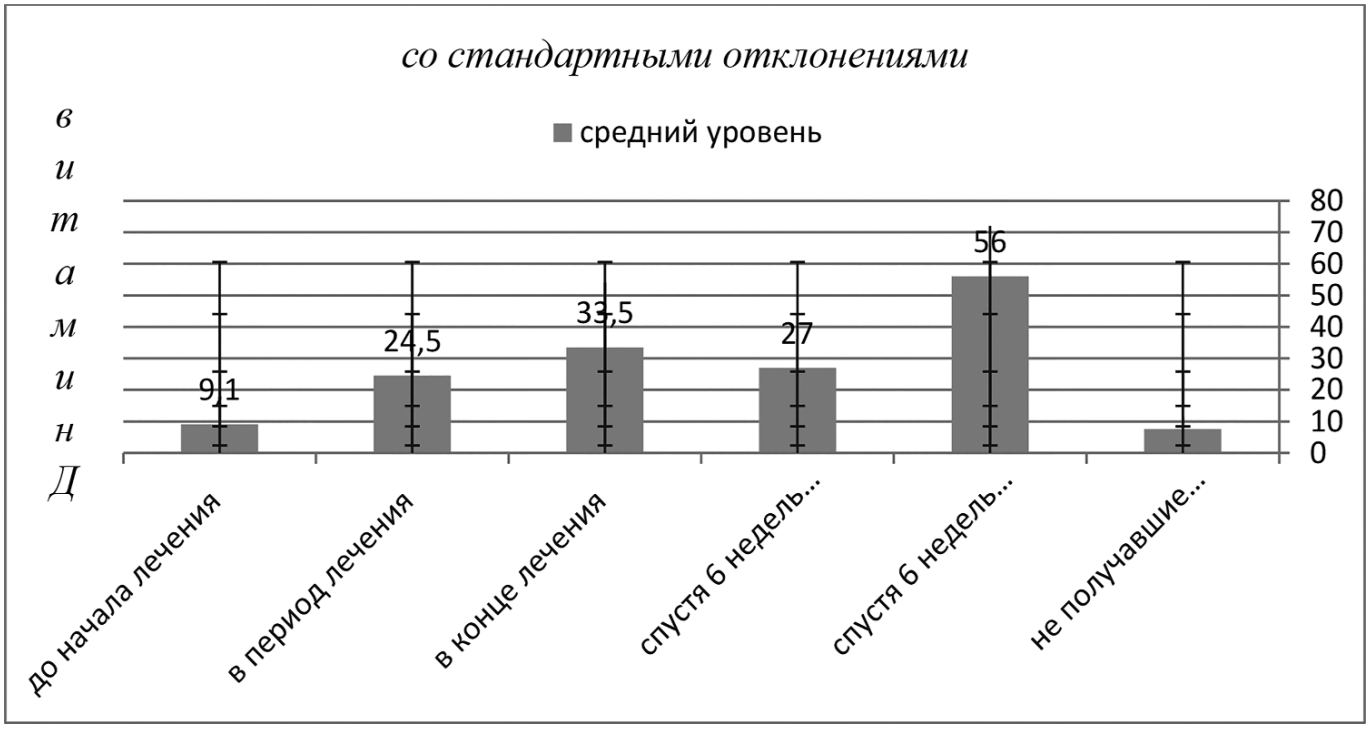


Рис. 4. Изменения уровня витамина D у больных с ВЗК на фоне лечения водным раствором холекальциферола и без медикаментозной профилактики (собственные данные).

Заключение. Нам представляется, что наиболее важным следующим шагом в исследованиях корреляционных связей содержания витамина D и активности воспаления при ВЗК является окончательная оценка, какой из данных факторов является первоначальным. Общепринято, что длительное нарушение всасывания в кишечнике, в том числе при ВЗК, приводит к дефициту витаминов и микроэлементов, что усугубляет тяжесть течения заболевания. С другой стороны, мы не должны игнорировать дефицит витамина D как триггер, запускающий механизм иммунного воспаления при ВЗК, особенно с учетом растущих данных, свидетельствующих о том, что витамин D является медиатором некоторых иммунных реакций.

Важно понимать роль витамина D в лечении самого ВЗК, а не только в устранении его дефицита. В частности, для этого требуются тщательные интервенционные испытания, направленные на достижение нормального уровня витамина D при условии рассмотрения активности заболевания в качестве «конечной точки». Только после этого возможно будет определить оптимальный режим приема и рациональную дозу витамина D.

ЛИТЕРАТУРА – ƏDƏBİYYAT – REFERENCES

1. Ng SC, Shi HY, Kaplan GG et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // Lancet.2018 Dec 23;390(10114):2769-2778. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0.

2. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part1/2 // J Crohns Colitis.2017 Jun 1;11(6):649-670. doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008

3. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management // J Crohns Colitis (2017) 11 (1):3-25. doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168
4. Шварц, Г.Я. Витамин D и D-гормон. – М.: Анахарсис, 2005. – 152 с.
5. Lim, W.C. Mechanisms of disease: vitamin D and inflammatory bowel disease // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.–2005;2:308–315.
6. Baeke, F.Vitamin D:modulator of the immune system // Curr.Opin.Pharmacol. 2010;10: 482-496.
7. Bikle, D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways // Curr. Osteoporos. Rep.2009;7:58–63.
8. Бабаева Г.Г., Самедова Т.А., Бабаев З.М., Гусейнова Ф.Р. О роли дефицита витамина D при некоторых патологических состояниях // Sağlamlıq № 2, 2018.c.23-32
9. Dini,C. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases // Ann. Ist. Super. Sanita. – 2012. –Vol. 48, № 3.– P. 319–327.
10. Gupta, V. Vitamin D: Extra-skeletal effects // J. Med. Nutr. Nutraceut.– 2012.– Vol. 1.-p.17–26.
11. Ardesia M, Ferlazzo G, Fries W. Vitamin D and inflammatory bowel disease // Biomed Res Int. 2015;2015:470805. doi: 10.1155/2015/470805.
12. Jantchou P., Clavel-Chapelon F., Carbonnel et al. High residential sun exposure is associated with a low risk of incident Crohn's disease in the prospective E3N cohort // Inflammatory Bowel Diseases, vol. 20, no. 1, pp.75–81, 2014
13. Wang T.T., Dabbas B., Laperriere D. et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxy-vitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease // The Journal of Biological Chemistry, vol. 285, no. 4, pp. 2227–2231, 2010
14. Wu S, Zhang YG, Lu R, Xia Y, et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis // Gut. 2015 Jul;64(7):1082-94. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307436.
15. Verway M., Behr M. A., White J. H.,Vitamin D, NOD2, autophagy and Crohn's disease // Expert Review of Clinical Immunology, vol. 6, no. 4, pp. 505–508, 2010.
16. Jun JC, Yoon H, Choi YJ, Shin CM, et al. The effect of vitamin D administration on inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease // Intest Res. 2019 Apr;17(2):210-217. doi: 10.5217/ir.2018.00081.
17. Lingna Ye, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated with Endoscopic Severity in Patients with Crohn's Disease // Gastroenterol Res Pract. 2017: 4869718. doi: 10. 1155/2017/4869718
18. Torki M. et al. Vitamin D deficiency associated with disease activity in patients with inflammatory bowel diseases // Dig Dis Sci. 2015.Vol. 60, № 10. P.3085–3091.
19. Suibhne T.N. et al. Vitamin D deficiency in Crohn's disease: prevalence, risk factors and supplement use in an outpatient setting // J Crohns Colitis.-2012. Vol. 6, № 2. P.182–188.
20. Jahnsen J. et al.Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease // Scand. J Gastroenterol. 2002. Vol. 37, № 2. P.192–199.
21. Ananthakrishnan AN.Vitamin D and inflammatory bowel disease // Gastroenterol Hepatol (NY) 2016;12:513-515.
22. Nielsen OH, Rejnmark L, Moss AC. Role of vitamin D in the natural history of inflammatory bowel disease // J Crohns Colitis 2018;12:742-752.
23. Jun JC, Yoon H, Choi YJ, et al. The effect of vitamin D administration on inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease // Intest Res 2019;17:210-217.
24. Ko KH, Kim YS, Lee BK, et al. Vitamin D deficiency is associated with disease activity in patients with Crohn's disease // Intest Res 2019;17:70-77
25. Gubatan J, Moss AC. Vitamin D in inflammatory bowel disease: more than just a supplement // Curr Opin Gastroenterol 2018;34:217-225.
26. Frigstad SO, Høivik M, Jahnsen J, Dahl SR, et al. Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a Norwegian outpatient population // Scand J Gastroenterol. 2017; Jan;52(1):100-106. doi: 10.1080/00365521.2016.1233577.
27. Narula N.et al. Impact of high-dose vitamin D3 supplementation in patients with Crohn's disease in remission: a pilot randomized double-blind controlled study // Dig Dis Sci., 2017;Vol. 62, № 2: p. 448–455.
28. Holick M.F.et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency:an Endocrine Society clinical practice guideline // J.Clin.Endocrinol.Metab.-2011.-Vol.96, № 7.-P.1911–1930.
29. Jorgensen S.P. et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease-a randomized double-blind placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther., 2010;Vol.32, №3: P. 377–383.

XÜLASƏ

BAĞIRSAĞIN İLTİHABİ XƏSTƏLİKLƏRİNDƏ VİTAMİN D-NİN ROLU VƏ KORREKSİYA İMKANLARI

Babayeva G.H.
Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, terapiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Xoralı kolit və Kron xəstəliyi daxil olan bağırsağın iltihabı xəstəlikləri (BİX) müasir tibbdə aktual bir problemdir. Hal-hazırda xəstəliyin laborator diaqnostikası əsasən C-reaktiv protein və kalprotektinin hesabına əsaslanaraq təyin edilir, müəllifə görə laborator diaqnostikasının genişləndirilməsinə və modernləşdirilməsinə ehtiyac var. Müəllif,

digər laborator markerlərə əsasən xəstənin vəziyyətini dəyərləndirilməsi üçün vahid qiymətləndirmə sistemi yaratmaq məqsədi ilə bəzi diqər iltihab göstəricilərinin araşdırmasını aparmışdır və D vitamini çatışmazlığı BİX-də iltihab göstəricilərindən biri olaraq seçilmişdir. D vitamini tərkibinin səviyyəsi ilə tədqiq olunan parametrlərin qalan hissəsi arasında mümkün korrelyasiya müəyyən edilmişdir. Müəllifə görə, BİX olan bütün xəstələr D vitamini çatışmazlığı üçün remissiya zamanı ildə ən azı bir dəfə və minimal iltihab aktivliyini qorunan residivlər zamanı ildə iki dəfə qiymətləndirilməlidirlər; D vitamini çatışmazlığı və kəskin defisiti olan xəstələr medikamentoz korreksiya almalıdırlar. Müəllifə görə, D vitamininin normal dəyərlərinə nail olmaq kifayət edən bir nəticə deyil və bu göstəricinin hədəf dəyəri 45,6 ng/ml-dən yüksək olmalıdır.
Açar sözlər: bağırsağın iltihabı xəstəlikləri, D vitamini, iltihab göstəriciləri, patoloji prosesin aktivliyi, interleykinlər.

SUMMARY

THE ROLE OF VITAMIN D IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION

Babayeva G.H.
Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev
Department of Therapy, Baku, Azerbaijan

Inflammatory bowel diseases (IBD), including ulcerative colitis and Crohn's disease, are an urgent problem in modern medicine. Now, laboratory diagnostics, based mainly on accounting for C-reactive protein and calprotectin, according to the author, needs to be expanded and modernized. The author attempted to study some inflammatory mediators to create a system for assessing the patient's condition based on other laboratory tests. Vitamin D deficiency was selected as one of some inflammatory mediators in IBD. Possible correlations between the level of vitamin D and other studied parameters were identified. According to the author, all patients with IBD should be evaluated for vitamin D deficiency at least once a year in remission and twice a year while maintaining even minimal activity of inflammation. All patients who have a deficiency or insufficient level of vitamin D should receive a medical correction. According to the author, achieving normal vitamin D values is not a sufficient result and the target value of this indicator should exceed 45.6 ng/ml.
Keywords: inflammatory bowel disease, vitamin D, markers of inflammation, activity of the pathological process, interleukins.

Redaksiyaya daxil olub: 06.07.2021
Çapa tövsiyə olunub: 29.07.2021
Rəyçi: dosent K.M.Kərimova

ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ И ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Тагиева М.Р.*

Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра неврологии, Баку, Азербайджан

Эпилепсия часто сопровождает церебральный паралич (ЦП). Настоящее исследование посвящено изучению характера эпилепсии и особенностей лечения судорог у пациентов с ЦП. Исследование носило проспективный характер, куда были включены 160 пациентов с детским церебральным параличом, получившие лечение в Детской Неврологической Больнице г. Баку с 2018 по 2020 гг. Эпилепсия затронула 110 (68,7%) детей с ЦП. Неонатальные судороги (OR=4,4) и перенесённые инфекционные заболевания матери во время беременности (OR=2,6) были выявлены в качестве фактора риска развития эпилепсии у пациентов с ЦП (p<0,05). Средний возраст начала судорог составил 16±21,5 месяцев. Среди типов приступов, в основном, наблюдались фокальные 40 (51,3%) и генерализованные тонико-клонические 22 (28,2%). Наиболее часто эпилептические приступы (55,5%) встречались при тетраплегической форме ЦП. Эпилептиформная активность была зарегистрирована у 60 (54,5%) пациентов, причём чаще всего регистрировалась фокальная эпилептиформная активность 35 (31,8%). Нормальная энцефалограмма встречалась у 4 (3,6%) детей. Изменения при нейровизуализации наблюдались у 99 (90%) пациентов: повреждение белого вещества (39,1%), повреждение серого вещества (20,9%) и сочетанные повреждения (25, 5%). У 10% изменений не выявлено. Политерапия (два ПЭП или более) использовалась у 55 (50%) пациентов, контроля над приступами удалось достигнуть у 13,6% пациентов. В качестве предиктора назначения политерапии в нашем исследовании у больных детским церебральным параличом и эпилепсии были выявлены наличие неонатальных судорог в анамнезе (OR=12,8; p=0,02) и гемиплегическая форма ЦП (OR=12,8; p=0,014). Эпилепсия при ЦП, как правило, плохо подается лечению и часто требуют применения нескольких антиконвульсантов с высоким риском рецидива судорог после отмены лекарства.

Ключевые слова: церебральный паралич, эпилепсия, ЭЭГ, противоэпилептические препараты.

Введение. Церебральный паралич (ЦП) является распространенным непрогрессирующим заболеванием детского возраста, связанным с нарушением развития центральной нервной системы [10]. Эпилепсия часто сопровождает церебральный паралич и, при отсутствии должного вмешательства, ухудшает основное заболевание, а также препятствует реабилитационной деятельности. Эпилепсия встречается почти у 15-55% пациентов с ЦП [2]. Причем судороги у этих детей, как правило, плохо подаются лечению и часто требуют применения нескольких антиконвульсантов с высоким риском рецидива судорог после отмены лекарства [8]. Поскольку эпилепсия является одним из наиболее важных факторов, влияющим на прогноз и смертность пациентов с ЦП, изучение взаимосвязи этих заболеваний занимает существенное место [12]. **Целью** данного исследования было изучение клинических аспектов эпилепсии и особенностей лечения судорог у пациентов с ЦП.

Материалы и методы исследования. Исследование носило проспективный характер, куда были включены 160 пациентов с детским церебральным параличом, получившие лечение в Детской Неврологической Больнице г. Баку с 2018 по 2020 гг. Диагноз ЦП был установлен в соответствии с рекомендациями по современной классификации ЦП и был определен как непрогрессирующее расстройство движения и позы из-за дефекта или повреждения развивающегося мозга [10]. Были выделены следующие виды ЦП: спастическая гемиплегическая, спастическая диплегическая, спастическая тетраплегическая, гиперкинетическая, атактическая и смешанная формы. Всем пациентам было проведено рутинное электроэнцефалографическое исследование на аппарате фирмы "НейроСпектр", 16 каналов с наложением электродов по международной системе 10/20. Эпилепсия была определена как отдельные случаи двух или более неспровоцированных припадков. Тип судорог определялся по классификации Международной лиги против эпилепсии [1]. Мы разделили эпилептические припадки на следующие четыре группы:

a) парциальные (фокальные) (в том числе простые парциальные, сложные парциальные и парциальные с вторичной генерализацией);
b) генерализованные тонико-клонические;
c) тонические спазмы;
d) абсансы;
e) миоклонии.

Всем пациентам была проведена магнитно-резо-

*e-mail: vagabova_medina@yahoo.com

нансная (МРТ) или компьютерная томография (КТ) головного мозга. Результаты были описаны радиологами. К радиологическим изменениям относились: преимущественное повреждение белого вещества, преимущественное повреждение серого вещества, пороки развития и прочие поражения (например, церебеллярная атрофия, задержка миелинизации, очаги в стволе мозга, кальцификаты).

Исследование одобрено этическим комитетом Азербайджанского Медицинского Университета.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS версии 16.0. Были использованы методы вариационного (независимые и зависимые выборки), дискриминантного (полихорические и тетрахорические показатели связи Пирсона) и регрессионного (логистические регрессии) анализов. Во всех тестах уровень статистической значимости был принят равным $p<0,05$, тем самым минимальная достоверность различий составляла 95%.

Результаты исследования. Эпилепсия затронула 110 (68,4%) детей с ЦП, которые составили основную исследуемую группу (таб. 1). Как видно из таб. 1. в большинстве случаев в анамнезе имели место перинатальные факторы. Надо отметить, что у 24 (21,8%) родителей пациентов был кровнородственный брак. У этих пациентов не исключено возможное влияние генетического фактора на развитие заболевания. Статистически достоверная разница между пациентами ЦП с и без эпилепсии была выявлена по показателям положительного семейного анамнеза эпилепсии, неонатальных судорог и перенесённых инфекционных заболеваний у матери во время беременности ($p<0,05$).

Таблица 1

Характеристика пациентов с ЦП и эпилепсией

	Диплегия	Гемиплегия	Тетрапарез	Экстрапирамидная	Атактическая	Общее количество
Пол м/ж	10/6	21/4	35/24	2/1	5/2	75 (68,2%)/ 35 (31,8%)
Вес при рожд. >2500	8 (50%)	19 (76%)	42 (71,2%)	2 (66,7%)	4 (57,1%)	74 (67,3%)
<2500	8 (50%)	6 (24%)	17 (28,8%)	1 (33,3%)	3 (42,9%)	35 (31,8%)
Гестация: Преждевременно (<37 нед)	8 (19,5%)	5 (12,2%)	23 (56,1%)	2 (4,9%)	3 (7,3%)	41 (100%)
Неонатальные судороги*	4 (16%)	5 (20%)	14 (56%)	1 (4%)	1 (4%)	25 (100%)
Многоплод. Беременность	2 (40%)	0	3 (60%)	0	0	5 (100%)
Гипоксическо-ишемическое поражение*	16 (14,5%)	21 (21,6%)	54 (55,7%)	2 (2,1%)	4 (4,1%)	97 (100%)
Время первого приступа (месяц)	37	20	17	6	19	16
Типы приступов тонико-клонические генерализованные	5 (18,5%)	8 (29,6%)	12 (44,4%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	27 (100%)
Парциальные сложные/простые	10 (16,9%)	14 (23,7%)	30 (50,8%)	1 (1,7%)	4 (6,8%)	59 (100%)
Миоклонии	0	1 (20%)	3 (60%)	0	1 (20%)	5 (100%)
Абсансы	0	0	2 (66,7%)	0	1 (33,3%)	3 (100%)
тонические спазмы	1 (6,7%)	2 (13,3%)	11 (73,3%)	1 (6,7%)	0	15 (100%)
различные	0	0	1 (100%)	0	0	1 (100%)

Примечание: * статистическая разница наблюдается по показателям неонатальные судороги и гипоксическо-ишемическое поражение ($p<0,05$)

Средний возраст начала судорог составил 16±21,5 месяцев. Среди типов приступов, в основном, наблюдались фокальные 40 (51,3%) и генерализованные тонико-клонические 22 (28,2%). Наиболее часто эпилептические приступы (55,5%) встречались при тетраплегической форме ЦП. Эпилептический статус наблюдался у 8 детей с эпилепсией (5%), чаще у детей с тетраплегической формой ЦП (37,5%).

Изменения на электроэнцефалограмме наблюдались у 106 (96%) больных с ЦП и эпилепсией. Эпилептиформная активность была зарегистрирована у 60 (54,5%) пациентов, причём чаще всего регистрировалась фокальная эпилептиформная активность 35 (31,8%). Нормальная энцефалограмма встречалась у 4 (3,6%) детей. Изменения при нейровизуализации наблюдались у 99 (90%) пациентов. При эпилепсии чаще были выявлены повреждение белого вещества (39,1%), повреждение серого вещества (20,9%) и сочетанные повреждения (25,5%). У 10% изменений не выявлено (таб. 2).

Таблица 2

Нейрофизиологические изменения у пациентов основной группы

	Количество пациентов N (%)
Изменения на КТ /МРТ	
Норма	11 (10%)
повреждение белого вещества	43 (39,1%)
повреждение серого вещества	23 (20,9%)
пороки развития	5 (4,5%)
сочетанные повреждения	28 (25,5%)
Изменения на ЭЭГ	
Норма	4 (3,6%)
генерализованные медленные волны	10 (9,1%)
фокальные медленные волны	18 (16,4%)
генерализованная эпилептиформная активность	24 (21,8%)
фокальная эпилептиформная активность	35 (31,8%)
мультифокальная эпилептиформная активность	1 (0,9%)
Гипсаритмия	3 (2,7%)
изменения при гипервентиляции/фотостимуляции	4 (3,6%)
нарушение фоновой активности	11 (10%)
Общее	110 (100%)

Все 110 пациентов во время исследования принимали противоэпилептические препараты (ПЭП). К основным используемым антиконвульсантам относились вальпроаты (73,6%) и карбамазепин (40,9%). Вигабатрин (44,4%) и клобазам (66,7%) чаще применялся при инфантильных спазмах в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами, топирамат больше использовался при генерализованных приступах (50%). Следует отметить, что 55 пациентов (50%) имели хорошо контролируемую эпилепсию с помощью монотерапии, причём наиболее часто, применялись вальпроаты (47,6%).

Политерапия (два ПЭП или более) использовалась у 55 (50%) пациентов основной группы. Для лечения эпилептических приступов у 35,4% больных применялись два антиконвульсанта. Три препарата были использованы у 14,5% больных при генерализованных тонико-клонических и фокальных приступах, а также при инфантильных спазмах. Монотерапия широко использовалась при спастической тетраплегии, то есть у 29 (52,7%), у девяти пациентов со спастической диплегией (12,5%) и гемиплегией (12,5%), у пяти пациентов с атактической формой (9,1%). Политерапия чаще использовалась у пациентов с тетраплегической формой ЦП, т.е. у 11 пациентов (68,8%). При спастической гемиплегии (16,4%) и диплегии (16,4%) у детей политерапия применялась в двух случаях, при атактической форме в одном случае (6,2%) (Рисунок).

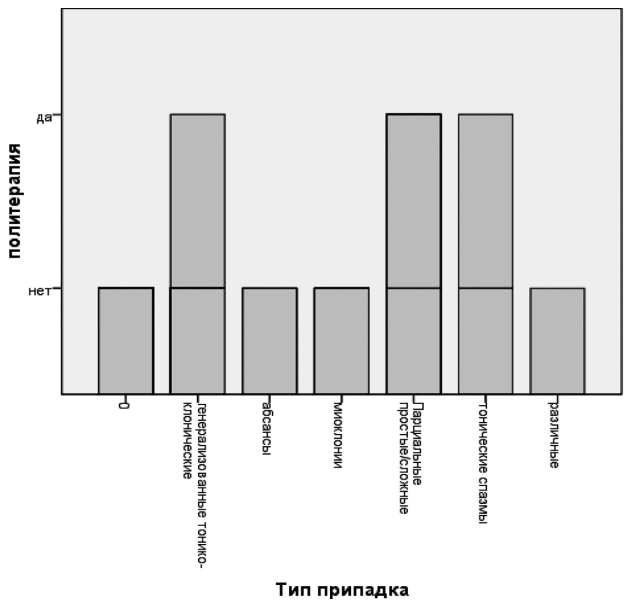


Рис. Применение политерапии в зависимости от типа приступов.

Были проанализированы возможные факторы риска назначения политерапии (2 или более ПЭП) у больных с ЦП и эпилепсией. С помощью метода логистической регрессии были оценены такие показатели, как наличие неонатальных судорог, микроцефалия, положительный семейный анамнез эпилепсии, тип судорог, форма ЦП, изменения на ЭЭГ и при нейровизуализации. Наличие неонатальных судорог в анамнезе (OR=12,8; p=0,02) и гемиплегическая форма ЦП (OR=12,8; p=0,014) в нашем исследовании были выявлены в качестве предиктора назначения политерапии у больных детским церебральным параличом и эпилепсии. В тоже время, анализ прочих переменных не обнаружил статистически достоверных данных (p>0,05).

Несмотря на лечение различными антиконвульсантами эпилептические приступы возникали очень часто (несколько раз в неделю/день) у 26 (23,6%) больных ЦП. Большинство случаев приходилось на долю тонических спазмов (38,5%). Интактная эпилепсия чаще отмечалась у детей со спастической тетраплегией (57,7%). Никто из детей с тоническими (инфантильными) спазмами не достиг периода без приступов более 1 года. 15 детей (13,6%) имели место контролируемые судороги.

Обсуждение. Частота эпилепсии среди пациентов с ЦП составила 68,7%. Схожие данные встречались в работах польских и итальянских исследователей [8, 9]. В данном исследовании частота эпилепсии варьировала в зависимости от формы ЦП (53,6% при спастической квадриплегии, 22,7% при спастической гемиплегии, 14,5% при спастической диплегии, 6,4% при атактической и 2,7% при экстрапирамидной форме). В литературе частота эпилепсии различается в зависимости от подтипа ЦП. При сравнении и анализе данных нескольких регистров, Gururaj и соавт. выявили, что спастическая тетраплегия была наиболее распространенной формой ЦП при сочетании с эпилепсией, а спастическая диплегия наиболее частым типом ЦП в группе больных без эпилепсии [7]. Сотрудники отдела наблюдения за церебральным параличом в Европе в своей работе обнаружили, что дети с спастической диплегической и тетраплегической формой ЦП были более подвержены эпилепсии [2].

Средний возраст начала приступов в нашем исследовании соответствовал 16 месяцам. Схожие данные у Singhi и соавт., которые изучили 105 детей с детским ЦП и эпилепсией в своей работе, где средний возраст возникновения первого эпилептического припадка у детей с ЦП составляет 18,9 месяцев [14]. Результаты настоящего исследования показывают, что эпилептические приступы дебютируют раньше у пациентов с тетраплегической формой при сравнении с гемиплегической и диплегической формами ЦП. Аналогичные результаты были получены и другими авторами [5, 8, 9].

Хотя и известно [3, 11, 13], что перинатальные и постнатальные факторы увеличивают риск развития ЦП, мы не смогли обнаружить достоверную связь между ними (OR <1), за исключением неонатальных судорог (OR=4,4), а также перенесённых инфекционных заболеваний у матери при беременности (OR=2,6) и риском развития эпилепсии.

В литературе известно много исследований, посвященных корреляции между данными ЭЭГ и клиническими проявлениями ЦП. В целом, изменения при проведении ЭЭГ обследований чаще встречаются у детей с более тяжелыми двигательными нарушениями [6,12]. Изменения на ЭЭГ, которые наиболее часто обнаруживаются у пациентов с ЦП и эпилепсией – очаговые эпилептические паттерны и генерализованное замедление [12]. Мы также наблюдали у наших пациентов с ЦП и эпилепсией больше фокальные припадки со вторичной генерализацией. У 96% наших пациентов выявлялись изменения на интериктальном ЭЭГ с преобладанием фокальной эпилептиформной активности (31,8%).

Нейровизуализация является важным инструментом для выявления изменений при ЦП. В данном исследовании изменения наблюдались у 90% пациентов. Согласно литературе, эпилепсия чаще встречается при повреждении серого вещества головного мозга [4, 5]. При изменениях белого вещества головного мозга эпилепсия развивается реже [4]. В нашем исследовании у пациентов с эпилепсией изменения серого вещества были выявлены чаще (20,9%) по сравнению с пациентами без эпилепсии (10%) (p=0,092). Частота повреждений белого вещества у наших пациентов в группах (p=0,91) не различалась (40,9 и 40%; p=0,91).

Политерапия была использована у 50% нашей основной группы, более низкие показатели встречаются в литературе [8,9]. Это наблюдение может быть частично связано с тем, что в нашем исследовании была более высокая доля пациентов с тетраплегией и резистентной эпилепсией. Большинству пациентов с тетраплегической формой ЦП и тяжелой эпилепсией необходим длительный приём противоэпилептических препаратов, и процент достижения ремиссии очень низкий.

Наличие неврологического дефицита было рассмотрено многими авторами как неблагоприятный фактор для ремиссии приступов [7, 15]. Степень ремиссии судорог у детей с ЦП еще не полностью определена. Недавние исследования [15] показали, что у некоторых пациентов с ЦП и эпилепсией можно достичь длительной ремиссии приступов. Среди наших пациентов ремиссии не удалось достичь пациентам с тоническими (инфантильными) спазмами. Прогнозирование резистентной эпилепсии у пациентов является важной задачей, поскольку быстрое выявление пациентов с высоким риском позволит врачам назначать им раннее лечение с утвержденными препаратами, а также другие хирургические и нехирургические методы лечения.

Заключение. Течение церебрального паралича часто осложняется эпилепсией, которая приводит к инвалидности и плохо поддаётся контролю. Неонатальные судороги и наличие эпилепсии в семейном анамнезе связаны с высоким риском развития эпилепсии. При сочетании ЦП с эпилепсией для клинического ведения детей достаточно часто применяется противоэпилептическая политерапия, даже если полный контроль над приступами достигается не всегда.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА – ƏDƏBİYYAT – REFERENS

1. Scheffer I.E., Berkovic S., Meletti S., Connolly M.B., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // Epilepsia, 2017; 58: 512–521. DOI: 10.1111/epi.13709.
2. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) // Dev Med Child Neurol. 2000 Dec;42(12):816-24. doi: 10.1017/s0012162200001511.
3. Carlsson M., Hagberg G., Olsson I. Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy // Dev. Med. Child Neurol. 2003; 45 (6): 371–376. DOI: 10.1017/s0012162203000719.
4. Cooper M.S., Mackay M.T., Fahey M., Reddihough D., et al. Seizures in Children with Cerebral Palsy and White Matter Injury // Pediatrics, 2017, 139, e20162975.
5. El-Tallawy H. N., Farghaly W. M., Shehata G. A., Badry R., Rageh T. A. Epileptic and cognitive changes in children with cerebral palsy: an Egyptian study // Neuropsychiatr Dis Treat. 2014; 10: 971–975.
6. Gajewska E., Sobieska M., Sambrowski W.Associations between manual abilities, gross motor function, epilepsy, and mental capacity in children with cerebral palsy // Iran J Child Neurol. 2014; 8 (2): 45–52.
7. Gururaj A.K., Sztriha L., Bener A. et al. Epilepsy in children with cerebral palsy // Seizure. 2003. V.12. №2: P.110–114
8. Kulak W., Sobaniec W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in North-Eastern Poland // Brain and Development. 2003; 25(7): 499–506. DOI: 10.1016/s0387-7604(03)00040-8.
9. Pavone P.; Gulizia, C.; Le Pira, A.; Greco, F.; Parisi, P.; Di Cara, G.; Falsaperla, R.; Lubrano, R.; Minardi, C.; Spalice, A.; Ruggieri, M. Cerebral Palsy and Epilepsy in Children: Clinical Perspectives on a Common Comorbidity // Children 2021, 8, 16.
10. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A., Goldstein M., Bax M., Damiano D., Dan B., Jacobsson B. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006 // Eur. J. Paediatr. Neurol. Suppl. 2007; 109: 8–14.
11. Sadowska M., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Evaluation of risk factors for epilepsy in pediatric patients with cerebral palsy // Brain Sci. 2020; 10: 481.
12. Sellier E., Uldall P., Calado E., Sigurdardottir S., Torrioli M.G., Platt M.J., Cans C. Epilepsy and cerebral palsy: characteristics and trends in children born in 1976-1998 // Eur. J. Paediatr. Neurol. 2012; 16 (1):48–55. DOI:10.1016/j.ejpn.2011.10.003.
13. Shevell MI, Dagenais L, Hall N, Consortium R. Comorbidities in cerebral palsy and their relationship to neurologic subtype and GMFCS level // Neurology. 2009;72(24):2090-2096.
14. Singhi, P., Jagirdar, S., Khandelwal, N., & Malhi, P. Epilepsy in Children With Cerebral Palsy // Journal of Child Neurology, 2003.18(3), 174–179.
15. Tokatly Latzer I, Blumovich A, Sagi L, Uliel-Sibony S, Fattal-Valevski A. Prediction of Drug-Resistant Epilepsy in Children With Cerebral Palsy. J Child Neurol. 2020 Mar;35(3):187-194.

XÜLASƏ

SEREBRAL İFLİCİ OLAN UŞAQLARDA EPİLEPSİYA VƏ MEDİKAMENTOZ MÜALİCƏSİNİN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Tağıyeva M.R.

Azərbaycan Tibb Universiteti, nevrologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Uşaq serebral iflici (USİ) epilepsiya ilə tez-tez ilə müşayiət olunur. Bu elmi iş, USİ olan xəstələrdə epilepsiyanı və onun mualicəsini öyrənməyə həsr edilmişdir. Bu prospektiv tədqiqat 2018-ci ildən 2020-ci ilədək Bakı Uşaq Nevroloji Xəstəxanasına yerləşdirilən 160 USİ xəstə iştirakı ilə aparılmışdır. Epilepsiya 110 (68,7%) xəstədə qeydə alinib. Neonatal qıcolmalar (OR=4,4) və ananın hamiləlik zamanı infeksion xəstəlikləri (OR=2,6) USİ olan xəstələrdə epilepsiya inkişafı üçün risk faktoru olaraq təyin edilmişdir (p<0,05). Tutmaların başlanğıc yaşı 16±21,5 ay təşkil edib. Epileptik USİ xəstələri arasında əsasən fokal (51,3%) və generalizə olmuş tonik-klonik (28,2%) növ tutmalar müşahidə edilmişdir. Tetraplegiya ilə olan uşaqlarda tutmalar daha tez-tez (55,5%) meydana gəlmişdir. Epileptiform aktivlik 60 (54,5%) xəstədə qeydə alındı və əsasən, fokal epileptiform aktivlik kimi (31,8%) qeydə olunmuşdur. 4 (3,6%) uşaqda normal EEQ yazılmışdır. 99 (90%) xəstədə neyrovizualizasiya zamanı dəyişikliklər aşkar olundu: ağ maddənin zədələnməsi (39,1%), boz maddənın zədələnməsi (20,9%) və müxtəlif dəyişikliklər (25,5%). Xəstələrin 10%-də heç bir dəyişiklik tapılmadı. Politerapiya (iki və ya daha çox antikonvulsant) 55 (50%) xəstədə istifadə edilmişdir; xəstələrin 13,6%-də tutmaların nəzarətinə nail olundu. Araşdırmamızda USİ və epilepsiya xəstələrində politerapiya proqnozlaşdırıcısı olaraq neonatal qıcolmalar (OR=12,8; p=0,02) və hemiplegik USİ (OR=12,8; p=0,014) ortaya çıxdı. Ümumiyyətlə, USİ xəstələrdə epilepsiya çətin müalicə olunur, bir neçə antikonvulsanlara ehtiyac duyulur və çox zaman dərman kəsildikdən sonra tutmalarin yenidən başlaması xasdır.

Açar sözlər: serebral iflic, epilepsiya, EEQ, antiepileptik dərmanlar.

SUMMARY

EPILEPSY IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY AND FEATURES OF DRUG THERAPY

Taghiyeva M.R.

Azerbaijan Medical University, Department of Neurology, Baku, Azerbaijan

Epilepsy often accompanies cerebral palsy (CP). The present study is devoted to the study of the nature of epilepsy and seizures managment in patients with CP. This prospective study was performed with the 160 children with CP admitted to the Children's Neurological Hospital in Baku from 2018 to 2020. Epilepsy affected 110 (68.7%) children with CP. Neonatal seizures (OR=4.4) and maternal infectious diseases during pregnancy (OR=2.6) were identified as a risk factor for the development of epilepsy in patients with CP (p<0.05). The mean age of seizures onset was 16±21.5 months. Among epileptic CP patients, mainly focal 40 (51.3%) and generalized tonic-clonic 22 (28.2%) types of seizures were observed. Seizures occurred significantly more often (55.5%) in children with tetraplegia. Epileptiform activity was recorded in 60 (54.5%) patients, presented mainly with focal epileptiform activity (31.8%). 4 (3.6%) children had normal EEG. Changes during neuroimaging observed in 99 (90%) patients: white matter damage (39.1%), gray matter damage (20.9%) and miscellaneous changes (25,5%). No changes were found in 10% patients. Polytherapy (two antiepileptic drugs or more) was used in 55 (50%) patients; seizure control was achieved in 13.6% of patients. Our study revealed a history of neonatal seizures (OR=12.8; p=0.02) and hemiplegic CP (OR=12.8; p=0.014) as a predictor of polytherapy in patients with CP and epilepsy. Epilepsy in CP is generally poorly treated and often requires multiple anticonvulsants with a high risk of seizure recurrence after drug withdrawal.

Keywords: cerebral palsy; epilepsy; EEG; antiepileptic drugs.

Redaksiyaya daxil olub: 04.05.2021
Çapa tövsiyə olunub: 01.06.2021
Rəyçi: Professor R.K.Şirəliyeva

ПРИМЕНЕНИЕ МАКРОЛИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО РИНОСИНУСИТА

[1]Талыбова Дж.Х.*, [2]Новрузова М.С.

[1]Детский Центр Восстановительного лечения, Баку, Азербайджан;
[2]Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра медицинской микробиологии и иммунологии, Баку, Азербайджан

Воспаление, вызванное бактериями, играет важную роль в патогенезе хронических риносинуситов. Было проведено несколько клинических исследований для улучшения влияния длительного лечения макролидами в низких дозах на течение хронических гнойных риносинуситов. Они показали хорошие клинические результаты, уменьшили количество микробов, также улучшили мукоцилиарный транспорт.

Ключевые слова: макролиды, хронический гнойный риносинусит, бактериальные клетки, резистентные микроорганизмы.

Хронический гнойный риносинусит (ХГРС) – часто встречаемая патология в оториноларингологии, выявляется у 12-14,5% населения [6]. Несмотря на применение различных методов лечения, результаты не всегда бывают удовлетворительными [4], а снижение роста числа больных ХГРС незначительно [3]. Исходя из этого, поиск новых высокоэффективных методов лечения данного заболевания является весьма актуальным.

Среди диагностических критериев выделяют главные (затруднение носового дыхания, выделения из носа, боль или давление в области проекции околоносовых пазух (ОНП), головная боль, нарушение обоняния) и второстепенные (нарушение общего самочувствия, лихорадка). Для постановки диагноза ХГРС достаточны проявления в течение 8 недель и более двух больших и одного малого признаков или одного большого и двух малых [2].

Развитие хронического воспаления приводит к гиперпластическим изменениям в слизистой оболочке ОНП, при этом основными действующими агентами воспалительного процесса становятся обильно инфильтрирующие слизистую оболочку эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки и нейтрофилы. Наибольшее значение в патогенезе данного заболевания имеют провоспалительные медиаторы – интерлейкины (IL) – 1, 2, 6, 8. Один из этих медиаторов – IL 1β, выделяемый моноцитами, фибробластами и макрофагами, регулирует секрецию молекул внутриклеточной адгезии-1 (1CAM-1) и Е-селектина в клетках эндотелия сосудов, тем самым воздействуя на экстраваскулярную миграцию эозинофилов и нейтрофилов. Важную роль в патогенезе ХГРС играют также IL 8, который регулирует активность нейтрофилов в слизистой оболочке, фактор некроза опухоли (ФНО-α), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и α2-макроглобулин, на генном уровне регулирующие выработку медиаторов воспаления [1, 5].

Роль инфекционного фактора в патогенезе ХГРС, можно считать доказанной, однако, его значение в механизме развития заболевания меняется в зависимости от стадии процесса. В начальной стадии патогенные микроорганизмы попадают в просвет ОНП, в частности в область их естественных отверстий. Длительная инфильтрация слизистой оболочки нейтрофилами, тучными и плазматическими клетками, эозинофилами, выделяющими в большом количестве медиаторы воспаления, способствуют развитию отека, окклюзии соустий, иногда присоединению грибковой флоры. Считается, что в стадии уже развившегося воспаления, бактерии и грибы действуют как иммунные стимуляторы или суперантигены [12]. В серии исследований установили повышенное содержание специфического İgE к золотистому стафилококку в тканях носовых полипов [10]. Предполагают, что энтеротоксин золотистого стафилококка может играть роль суперантигена, который провоцирует гиперимунную реакцию и вызывает бурный рост полипов, а также развитие сопутствующей бронхиальной астмы. Стимуляция Т-лимфоцитов на выработку медиаторов воспаления, таких как интерлейкины IL-5 и IL-8 подтверждается рядом клинических исследований [7]. Исследо-

*e-mail: talibova.jamilia@gmail.com

вание дает основания предположить наличие синергизма суперантигенов золотистого стафилококка и грибковых антигенов, а также подтверждает выраженное их влияние на периферические лимфоциты преимущественно за счет стимуляции выработки IL5.

Есть основания допустить, что бактериальное воспаление может длительно существовать не только в самой слизистой оболочке, но и вовлекать подлежащие периост и кость, что становится еще одним фактором, способствующим персистенции заболевания и пролиферативных изменений. Экспериментальные исследования многих авторов [8, 9] подтвердили возможность поражения костной ткани и появления очагов бактериального периостита и остеита при хроническом воспалительном процессе в ОНП.

До последнего времени фактически единственным методом лечения ХГРС с доказанной эффективностью была кортикостероидная терапия. Она может проводиться в виде длительных курсов топической терапии интраназальными формами кортикостероидов. В силу общеизвестных побочных эффектов, присущих, в первую очередь, системной кортикостероидной терапии, поиск не менее эффективных альтернативных методов медикаментозного лечения всегда был актуальным.

Макролидные антибиотики давно и широко используются в лечении острых и хронических воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Хорошо известно, что помимо антибактериального эффекта (преимущественно бактериостатическое действие), эта группа антибиотиков (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, эритромицин) обладает и собственной противовоспалительной активностью.

Изначально новые возможности терапии низкими дозами макролидов исследовались в плане лечения хронической обструктивной болезни легких и диффузного панбронхиолита. Поскольку макролиды являются одними из самых безопасных антибиотиков с точки зрения развития серьезных нежелательных реакций, первые попытки заключались в изучении возможности продления курса лечения терапевтическими дозами, первоначально до 1 месяца [11]. Одновременно проводился подбор минимальной эффективной дозы, которая постепенно уменьшалась от ½ до ¼ максимальной суточной дозы. Позднее продолжительность лечения была пролонгирована сначала до 3 месяцев, а затем до полугода и года.

Материалы и методы. В клиническом исследовании приняли участие 46 пациентов. Почти половине из них (44%) ранее проводились различные операции на ОНП (пункции ОНП, удаление полипов и т.д.). Больные были разделены на 2 группы. В первую (контрольную) группу были включены пациенты с ХГРС, получившие базисное лечение интроназальным кортикостероидами. Во вторую группу вошли пациенты с ХГРС, получившие базисную терапию эритромицином. Курс терапии эритромицином проводили в дозе 500 мг/сут., которая постепенно уменьшалась – от ½ до ¼ максимальной суточной дозы по схеме: 500 мг х 2 р. в сутки, первые 2 недели, затем по 250 мг 2 раза в сутки последующие недели. Продолжительность лечения составила 3 месяца.

Для оценки эффективности лечения больных с ХГРС были избраны следующие критерии:

1. Субъективные и объективные клинические проявления (характер отделяемого из носа, головная боль, повышение температуры тела);
2. Изменение бактериального состава отделяемого из полости носа;
3. Динамика функционального состояния слизистой оболочки носа;
4. Число проведенных в период лечения пункций верхнечелюстных пазух;
5. Число дней нетрудоспособности;
6. Частота рецидивов заболевания на протяжении года после завершения лечения.

Результаты и обсуждение. После проведенного лечения 100% пациентов отмечали исчезновение тяжести в голове, 60% – уменьшение заложенности носа и ринореи, 50% – стекания слизи по задней стенке глотки, а также значительное уменьшение головной боли, число больных с нарушением обоняния уменьшилось до 70%. У всех больных улучшение общего клинического состояния сопровождалось изменением риноскопической картины в положительную

сторону: уменьшением и исчезновением отека слизистой оболочки носа и улучшением двигательной функции мерцательного эпителия и обонятельной функции.

При микробиологическом исследовании из патологического секрета были высеяны следующие возбудители: Staphylococcus epidermidis у 28 (26,2%) больных, Haemophilus influenzae у 14 (22,4%), S. pneumoniae у 12 (18,9%), S. aureus у 12 (11,2%), Pseudomonas aeruginosa у 10 (9,3%), Steptococcus pyogenes у 5 (4,6%) больных, грибковая флора (Candida) высевалась у 6 (5,4%) больных. Следует отметить, что преимущественно высевалась смешанная флора. Динамика изменения количества бактериальных клеток в выделении из носа показана в таблице.

Таблица

Динамика изменений количества бактериальных клеток в выделении из носа в процессе традиционного медикаментозного лечения (1-я группа) и с применением эритромицина (2-я группа)

№	Этап лечения	Количество бактериальных клеток, млн./шт	
		1-я группа	2-я группа
1	До начала лечения	$(2,88\pm0,25)x10^4$	$(3,37\pm0,31)x10^4$
2	На 7-е сутки	$(5,42\pm0,49)x10^3$*	$(7,76\pm0,63)x10^3$*
3	На 30-е	$(4,69\pm0,26)x10^3$*	$(4,26\pm0,24)x10^3$*
4	На 90-е сутки	$(3,2\pm0,15)x10^2$*	$(0,38\pm0,004)x10^2$*

Примечание: * – $p<0,001$

Особый интерес представляют результаты бактериологического исследования отделяемого из носа: в контрольных посевах по окончании годичного курса лечения не было отмечено появления резистентных форм микроорганизмов. Ведь именно угроза развития резистентных штаммов на фоне длительного курса лечения низкими дозами антибиотиков является основным контраргументом противников данного метода. Полученные результаты позволили рекомендовать длительную низкодозную терапию макролидами, как альтернативный кортикостероидной терапии метод лечения ХГРС.

По нашим наблюдениям следует отметить, что комплексное лечение больных ХГРС с длительным применением эритромицина сократило число лечебных пункций на 28,4%, что соответственно уменьшало длительность пребывания в стационаре и возможность развития осложнений в отдаленные сроки после лечения в 2,6 раза по сравнению с результатами лечения в 1-й группе.

Заключение. Метод длительной терапии низкими дозами макролидов, безусловно, заслуживает внимания как один из потенциальных способов лечения ХГРС, рефрактерных к другим стандартным методам терапии, в том числе, и ранних рецидивов заболевания после хирургического лечения. Для подтверждения его эффективности требуются новые исследования, которые должны доказать преимущества и недостатки различных препаратов, предложить стандартные схемы лечения, оптимальные дозировки и продолжительность курсов лечения.

ЛИТЕРАТУРА – ƏDƏBİYYAT – REFERENCES

1. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Руководство по ринологии ООО изд. Вильнюс: «Литература», 2011; 959с.
2. Насыров В.А., Изаева Т.А., Исламов И.М. и др. Синусити. Клиника, диагностика и лечения. Бишкек, 2011;175с.
3. Крюков А.И. Студеный М.Е., Артемьев М.Е., с соавт. Лечение пациентов с риносинуситами, возможности консервативного и оперативного воздействия // Медицинский совет, 2012; №11: с. 92-96.
4. Шадыев Т.Х., Изотова Г.Н., Седункин А.А. Острый синусит // РМЖ (русский медицинский журнал), 2013; №3: с.567-573.
5. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации / под ред. С.В. Рязанцева. Москва – Санкт-Петербург: Полифорум групп, 2014; 40 с.
6. Полипозный риносинусит. КР 316. Клинические рекомендации. Национальная ассоциация оториноларингологов. М., 2016; с. 12.
7. Ragab S.M., Lund V.J., Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: A prospective, randomized, controlled trial // Laryngoscope.-2004.-Vol. 114: P. 923-930.
8. Seiberling K., Conley D., Tripathi A. et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis Detection of Staphylococcal exo-

toxins in nasal polyps // Laryngoscope- 2005; Vol. 115: P. 1580-1585.
9. Damm M., Quante G., Rosenbohm J., Rieckmann R. Proinflammatory effects of Staphylococcus Auereus exonoxin B on nasal epithelial cells // Otolaryngol. Head Neck Surg., 2006; Vol.134: P. 245-249.
10. Douglas R., Bruhn M., Lor-Wai Tan Ooi E. et al. Response of Peripheral Blood Lyvphocytes to Fungal Extracts and Staphylococcal Superantigen B in Chronic Rhinosinusitis // Laryngoscope, 2007; Vol. 117: P. 411-414.
11. Forrens W. Lund. Mullol et al, European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 / ep 3 09) // Rinology 2012. Vol 50 (23) p. 1-299.
12. Cleland Ej. Etal. Probiotic – manipulation of the chronic rinosinusitis microbiome // Int Forum Allergy Rhinol. 2014; №4: p.309-14.

XÜLASƏ

XRONİK İRİNLİ RİNOSİNUSİTLƏRİN MÜALİCƏSİNDƏ MAKROLİDLƏRİN TƏTBİQ EDİLMƏSİ

[1]Talıbova C.X., [2]Novruzova M.S.
[1]Uşaq Bərpa Müalicə Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan;
[2]Azərbaycan Tibb Universiteti, tibbi mikrobiologiya və immunologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Bakteriyalr vasitəsilə törənən itlihabi proses xronik rinosinusitlərin patogenezində əsas rol oynayır. Xronik irinli rinosinusitlərin gedişatında az dozalı makrolidlərlə uzun müddətli müalicənin yaxşılaşdırılması üçün bir neçə klinik tədqiqat aparılmışdır. Onlar yaxşı klinik nəticələr göstərmiş, mikrobların miqdarını azaltmış, eləcə də mukosilar nəqli yaxşılaşıdırmışdır.
Açar sözlər: xroniki irinli rinosinusit, bakterial hüceyrə, rezistent mikroorqanizmlər.

SUMMARY

MACROLIDE THERAPY IN CHRONIC PURULENT RHINOSINUSITIS.

[1]Talybova J.Kh., [2]Novruzova M.S.
[1]Children's Rehabilitation Center, Baku, Azerbaijan;
[2]Azerbaijan Medical University, Department of Medical Microbiology and Immunology, Baku, Azerbaijan

Bacteria-induced inflammation plays important role in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. Several clinical trials have been performed to investigate influence of longterm low-dose macrolide therapy on the course of chronic purulent rhinosinusitis. They showed good clinical results and tendency to normalization of the levels of proinflammatory mediators, neutrophils recruitment in the nasal mucosa as well as up requlation of mucociliary transport.
Keywords: Makrolide, chronic purulent rinosinusitis, bacterial cells, resistant microorqanisms.

Redaksiyaya daxil olub: 28.07.2021
Çapa tövsiyə olunub: 16.08.2021
Rəyçi: b.ü.e.d. F.X.Qəhrəmanova

ОЦЕНКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Агаев Р.М., Садыхов Ф.Г.*, Алиев Ф.Х.

Научный центр хирургии им. Академика М.А.Топчубашова, Баку, Азербайджан

Целью работы является изучение характера и динамики морфологических изменений щитовидной железы при больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), подвергшихся различным методам лечения. **Материал и методы.** Работа основана на изучении результатов лечения 481 больных, госпитализированных в клиническую базу НЦХ им. Академика М.А. Топчубашова. Нами исследован операционный материал: 207 препаратов щитовидных желез с 2008 по 2020 гг. У 4 (1,9%) из 207 пациентов гистологически верифицирован диагноз В-клеточной аденомы. Остальные наблюдения представляли препараты пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Лица мужского пола составили 26 (12,6%) человек, женщин было – 181 (87,4%). На основании данных тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) и цитологического исследования пунктата проведена оценка характера цитологических изменений щитовидной железы у больных, перенёсших различные методы лечения. **Результаты и обсуждение.** Диффузно-узловая форма АИТ у большинства больных характеризуется признаками аутоиммунного процесса в сочетании с зобными изменениями, которые проявляются узловыми и многоузловыми инкапсулированными образованиями. Имеют в основном коллоидное строение. Вне зобных изменений выявляются атрофические и склеротические изменения паренхимы и стромы железы, лимфоплазмоцитарная инфильтрация и оксифильноклеточная трансформация фолликулярного эпителия. В очагах окисифильноклеточной трансформации наблюдались более мелкие переходные формы В-клеток. При диффузно-псевдоузловой форме АИТ описанные изменения сохраняются у большинства пациентов, но встречались они с меньшей частотой (от 54,7% до 68%).

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, цитологические изменения, тонкоигольная аспирационная биопсия.

Введение. По данным литературы частота аутоиммунного тиреоидита (АИТ) составляет 25-35% среди всех заболеваний щитовидной железы (ЩЗ) и занимает второе место после сахарного диабета среди эндокринологических заболеваний [1, 4]. Чаще АИТ-ом страдают женщины в возрасте 35-65 лет Вопросы выбора метода лечения больных АИТ до настоящего времени далеки от окончательного решения. Несмотря на обоснованные показания к хирургическому лечению узловых форм АИТ, выбор метода лечения пациентов с диффузной формой заболевания остается открытым. Диффузная форма АИТ встречается примерно у 40-60% пациентов. Клиническая картина болезни определяется степенью выраженности и распространенностью патологических изменений щитовидной железы [2, 8, 11].

В большинстве наблюдений тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) позволяет определить природу узла. Однако, по цитологическим признакам не всегда возможно верифицировать диагноз АИТ. Иногда тиреоциты доброкачественных фолликулярных неоплазий по морфологическим характеристикам неотличимы от клеток фолликулярной карциномы [6, 7, 9, 10]. Эти же факты существенно затрудняют идентификацию патологических изменений клеток при аутоиммунном тиреоидите. Иногда под термином «фолликулярная опухоль» объединяются все узловые образования в ЩЖ, в том числе и образовавшиеся на фоне АИТ. На практике речь может идти о доброкачественной опухоли-фолликулярной или микрофолликулярной аденоме, нередко в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом, поэтому повышение чувствительности и специфичности способов диагностики АИТ важно с точки зрения дальнейшей тактики лечения этой категории больных [3, 5]. В связи с этим возникает проблема не только своевременной и точной диагностики заболевания, но и ясного прогноза в течении болезни, что весьма важно в выборе оптимального для каждого пациента варианта лечения АИТ. Несмотря на изучение основных патогенетических механизмов, критерии диагностики и морфологические изменения при АИТ до сих пор недостаточно ясны.

Цель работы. Изучить характер и динамику морфологических изменений щитовидной железы у больных аутоиммунным тиреоидитом, подвергшихся различным методам лечения.

Материалы и методы исследования. Работа основана на изучении результатов лечения 481 больных, госпитализированных в клиническую базу НЦХ им. академика М.А.Топчубашова. Нами изучены характер и динамика морфологических изменений ЩЗ больных АИТ, получив-

*e-mail: fetta.sadixov@gmail.com

шим различные методы лечения. Так же исследован операционный материал: 207 препаратов щитовидных желез с 2008 по 2020 гг. У 4 (1,9%) из 207 пациентов гистологически верифицирован диагноз В-клеточной аденомы. Остальные наблюдения представляли препараты пациентов АИТ. Лица мужского пола составили 26 (12,6%) человек, женщин было – 181 (87,4%).

Из 481 больного лечившихся в клинике, с учётом примененных методов лечения, мы выделили 3 группы пациентов. В первую группу вошли 129 больных, получавших курс консервативной терапии хронического АИТ в сочетании с сеансами внутривенного лазерного облучения крови низкоинтенсивным лазерным излучением (ВЛОК–НИЛИ). В сроки наблюдения от 1 года до 5 лет прослежено 103 (79,8%) пациента. Во вторую группу включено 106 пациентов, у которых лечение проводилось методом лазерной фотодинамической терапии (ФДТ) и сеансами ВЛОК-НИЛИ. В сроки 3-5 лет включительно прослежено 80 (75,5%) из 106 пациентов этой группы. Третью группу составили 202 пациента, которые перенесли оперативные вмешательства по поводу АИТ. В послеоперационном периоде все больные этой группы получили 7-8 курсов ВЛОК–НИЛИ. Среди больных первой группы мы проследили 157 (77,7%) из 202 пациентов на протяжении 3-5 лет после хирургического вмешательства.

Операционный материал исследован макроскопически и микроскопически. При макроскопическом исследовании определяли размер, массу, форму, цвет, консистенцию, состояние капсулы. Затем ткань железы разрезали на параллельные пластины толщиной до 0,5 см, осматривали поверхность разреза, определяли цвет, распространенность процесса (диффузный или очаговый), наличие очагов уплотнения, фокусов измененной ткани и кистозных полостей. При наличии узлов определяли их размеры, количество, цвет, консистенцию и характер поверхности. При наличии кистозных полостей описывали их содержимое и размеры. Особое внимание уделялось состоянию капсулы (наличие или отсутствие капсулы, наличие спаек капсулы с окружающими тканями, толщина капсулы и дефекты в ней). Все подозрительные участки маркировали, из них брали кусочки для гистологического исследования. Кусочки фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формалина, проводили через спирты возрастающей крепости и заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5-6 микрон. Гистологическое исследование проводили по стандартному методу на парафиновых срезах с окраской гемотоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, по Маллори в модификации Гейденгайна, толуидиновым синим. Для выявления коллоида использовали ШИК-реакцию по методу А.Л.Шабадаша, полуколичественным методом результат оценивали по интенсивности окрашивания коллоида, как слабо положительную, умеренную и выраженную реакцию. Срочное гистологическое исследование узловых образований ЩЖ и регионарных лимфатических узлов выполняли также по стандартному методу на основе получения замороженных срезов без фиксации, окрашенных гематоксилином (рис.).

Результаты. Пациенты в возрасте от 35 до 65 лет поступали в стационар в плановом порядке в различные сроки от начала заболевания. Мы проанализировали данные морфологического исследования. Наиболее характерным морфологическим признаком АИТ является лимфоплазмоцитарная инфильтрация стромы железы. Состав клеток всегда постоянен, в нем сочетаются клетки лимфоидного ряда, плазмоцитарная инфильтрация и макрофаги. Плазмоцитарная инфильтрация диффузная и, как правило, преобладает над лимфоидной. Интенсивность лимфоплазмоцитарной инфильтрации может быть выражена в различной степени и может быть неравномерной как в разных железах, так и в различных участках одной железы. При общем осмотре препаратов ткань щитовидной железы больных АИТ имеет характерный вид: на темном фоне густой лимфоплазмоцитарной инфильтрации ярко выделяются мелкие фолликулы, тяжи и отдельные клетки крупного светлого оксифильного эпителия (клетки Ашкенази-Гюртля). Наличие этих клеток является типичным признаком АИТ. Вид эти клеток очень характерен. Они в 3-4 раза крупнее обычных и имеют широкую оксифильную зернистую цитоплазму. Нередко эти клетки имеют уродливые

гигантские ядра. Разная величина клеток, гиперхроматоз и полиморфизм ядер может создавать ошибочное представление об опухолевом росте.

В отдельных участках железы среди плазмоцитарной инфильтрации можно наблюдать регенераторный рост эпителия; небольшие островки светлых клеток с микрофолликулами и пласты из базофильных клеток без образования фолликулов со множеством митозов.

Мы использовали классификацию Полякова А.В. (1997), в которой автор выделяет три основные степени морфологических изменений при этом заболевании (таб.).

Обсуждение. При диффузно-узловой форме тиреоидита лимфоплазмоцитарная инфильтрация и изменения эпителия занимают небольшие участки в ткани железы. Мелкие очаги представляют собой лимфоидные инфильтраты и лимфоидные фолликулы с центрами размножения. В крупных очагах можно обнаружить присоединившуюся плазмоцитарную инфильтрацию окружающей ткани.

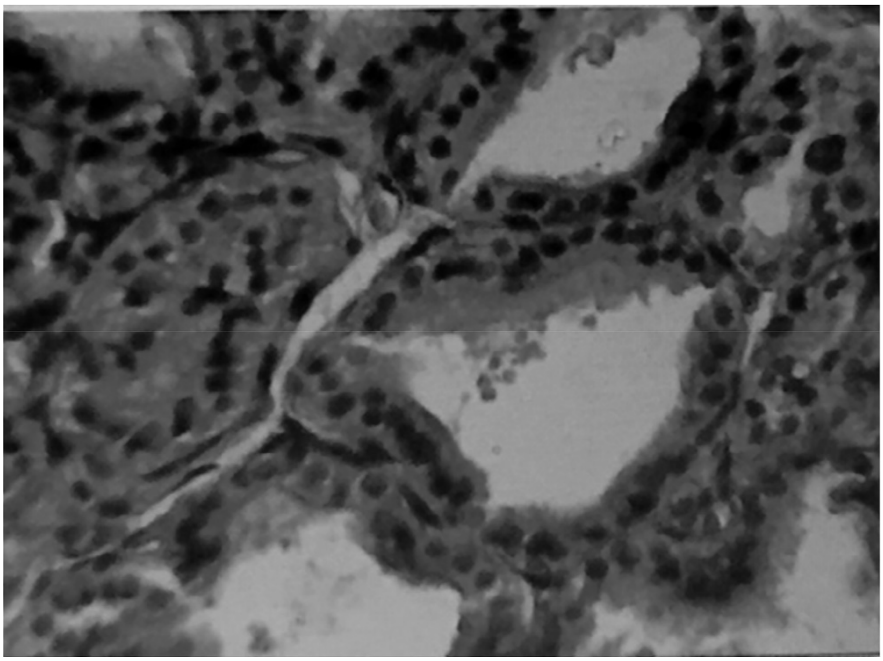


Рис. Тиреоциты щитовидной железы в норме. Окраска: гематоксилином и эозином х400.

Таблица

Частота морфологических изменений у больных при различных формах тиреоидита

Форма тиреоидита	Степень морфологических изменений			Всего больных
	I	II	III	
Гипертрофическая (n=257):				
Диффузная, n=76	20 (26,3%)	31 (40,8%)	25 (32,9%)	76 (100%)
Диффузно-ложноузловая, n=75	15 (20,0%)	19 (25,3%)	41 (54,6%)	75 (100%)
Диффузно-узловая, n=106	30 (28,3%)	19 (17,9%)	57 (53,8%)	106 (100%)
Атрофическая, n=63	19 (30,1%)	19 (30,1%)	25 (39,7%)	63 (100%)
Рецидивная, n=46	5 (10,9%)	10 (21,7%)	31 (67,4%)	46 (100%)
Диффузно токсический зоб, n=76	34 (44,7%)	25 (32,9%)	17 (22,4%)	76 (100%)
Рак щитовидной железы, n=39	11 (28,2%)	13 (25,6%)	15 (38,5%)	39 (100%)
Сводные данные	134 (27,3%)	136 (28,3%)	211 (43,9%)	481 (100%)

При атрофической форме АИТ с нарастанием склерозирования стромы, плазматические клетки исчезают, а лимфоидная инфильтрация сохраняется в виде небольших очагов. Постоянными являются изменения волокнистых структур. Одновременно с этим разрастаются междольковые соединительнотканные прослойки в строме железы, и таким образом формируются мощные фиброзные тяжи, разделяющие дольки железы на более мелкие участки.

Данные, представленные в таблице, позволяют отметить, что наиболее часто выраженные цитологические изменения выявлялись при гипертрофической форме АИТ, точнее при диффузно-узловой – 53,8% и при диффузно-псевдоузловой формах (54,6%).

Более чем в 2/3 наблюдений проявлялись тяжелые цитологические изменения у больных рецидивным тиреоидитом (67,4%). Среди пациентов диффузной формой АИТ у 56 (73,7%) из 76 человек отмечаются менее выраженные изменения (1-2 степени).

Заключение. Таким образом, наиболее выраженные цитологические изменения выявлялись при диффузно-узловой – 53,8% и диффузно-псевдоузловой формах тиреоидита – 54,6% больных. Наши исследования дают основание полагать, что такие морфологические изменения можно считать необратимыми и они вряд ли смогут подвергнуться регрессии под влиянием консервативной терапии. Исходя из этого, подобное течение заболевания нами трактовалось как осложненное и такого рода клинико-морфологические изменения АИТ является прямым показанием к хирургическому лечению пациента. Дальнейшее наблюдение за таким больными демонстрировало быстрое прогрессирование заболевания, иногда с развитием выраженных местных изменений. У пациентов отчетливо прослеживалась тенденция к росту и увеличению ЩЗ с формированием зоба больших размеров. Из 283 больных в 46 (16,3%) случаев отмечалось формирование зоба IV-V степени.

Таким образом, диффузно узловая форма АИТ у большинства больных характеризуется признаками аутоиммунного процесса в сочетании с зобными изменениями, которые проявляются узловыми и многоузловыми инкапсулированными образованиями, имеющимися в основном коллоидное строение. Вне зобных изменений выявляются атрофические и склеротические изменения паренхимы и стромы железы, лимфоплазмоцитарная инфильтрация и оксифильноклеточная трансформация фолликулярного эпителия. Однако по сравнению с атрофической или диффузной формами, лимфоплазмоцитарная инфильтрация встречается реже и она бывает менее выражена. В очагах окисифильноклеточной трансформации наблюдаются более мелкие переходные формы В-клеток. При диффузно-псевдоузловой форме АИТ описанные изменения сохраняются у большинства пациентов, но встречаются они с меньшей частотой – от 54,7% до 68% случаев.

Для диффузной формы АИТ характерны выраженная деформация и атрофия долек, врастание пучков соединительной ткани в дольки железы в виде тяжей с формированием сетчатого склероза. Оксифильноклеточная трансформация эпителия отсутствует. Очаговые лимфоциты в основном представлены Т-лимфоцитами, лимфоцитарные инфильтраты небольших размеров.

Атрофическая форма АИТ характеризуется выраженными атрофическими изменениями паренхимы железы, активацией десмопластических процессов с диффузными склеротическими изменениями в строме, оксифильноклеточной трансформацией тиреоидного эпителия и лимфоплазмоклеточной инфильтрацией.

ЛИТЕРАТУРА – ƏDƏBİYYAT – REFERENCES

1. Аристархов Р.В. и соавт. Сравнительные аспекты традиционной терапии и применения лазера для лечения подострого тиреоидита де Кервена // Лазерная медицина, 2016: Т.20 (4): С.19 – 24.
2. Дербенев В.А. и соавт. Лечение гнойных артритов с использованием лазерных технологий // Харизма моей хирургии. Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Новые технологии в хирургии». Под ред. проф. А.Б. Ларичева. Ярославль, 2018; С. 343 – 344.
3. Джикаев Г.Д. Морфологические критерии диагностики хронического аутоиммунного тиреоидита. Дис. … канд. мед. наук. 117 с. Волгоград, 2016.
4. Саприна Т.В. Общие закономерности и особенности дизрегуляции иммунной системы при эндокринных заболеваниях аутоиммунного генеза: Дис: … док. мед. Наук. Томск, 2014, 388 с.
5. Самсонова А.М., Левин А.В., Гаврилова Н.А., Компьютерная рефлексотерапия в восстановительном лечении пациентов хроническим аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал, 2016, №4, с.2-14.
6. Михайлова С.В., Зыкова Т.А. Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин // Сибирский Медицинский журнал, 2013: (8): - С. 26-31.
7. Толстых П.И. Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии ран различного генеза. Пролегомены // Под редакцией Толстых П.И. – Москва: Альтаир - 2012; С. 247-249.
8. Kim K.W., Park Y.J., Kim E.H., et al. Elevated risk of pap-

illari thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis // Head Neck. - 2011; Vol. 33(5): P. 691-695.
9. Saprina T.V., Prokhorenko T.S., Ryazantseva N.V. Immunological and morphological predictors of clinical heterogeneity in patients with Graves' disease (based on the results of a study of the operative material of the thyroid gland) // Bulletin of Siberian Medicine. – 2015; T. 14, -№ 1: P. 81-91. (in Russian)
10. Ruggeri R.M., Trimarchi F., Giuffrida G. et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence // Eur J Endocrinol., 2017; Feb. 176 (2): P.133-41.
11. Wiersinga W.M. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease // Endocrinol Metab. (Seoul), 2016; 31(2): P.213-22.

XÜLASƏ

AUTOİMMUN TİREOİDİT XƏSTƏLƏRİNDƏ QALXANABƏNZƏR VƏZİN PATOMORFOLOJİ DƏYİŞİKLİKLƏRİNİN QİYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

Ağayev R. M., Sadıxov F.Q., Əliyev F.X.
Akademik M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan

Tədqiqatın **məqsədi** autoimmun tireoidit diaqnozu ilə müxtəlif növ müalicə üsulları qəbul etmiş xəstələrdə qalxanabənzər vəzin morfoloji dəyişikliklərinin xarakterinin və dinamikasının öyrənilməsidir. **Material və metodlar.** Tədqiqat işi Akademik M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzinin klinik bazasında 481 xəstənin stasionar müayinə və müalicə məlumatlarına əsaslanır. Tərəfimizdən autoimmun tireoiditin müxtəlif formalarıyla 2008-ci ildən 2020-ci ilə qədər cərrahi əməliyyat olunan 207 xəstənin preparatları öyrənilmişdir. Onların dördündə (1,9%) histoloji olaraq B-hüceyrəli adenoma diaqnozu verifikasiya olunmuşdur. Digər müşahidələrdə isə müxtəlif formalı autoimmun tireoidit diaqnozu olan xəstələrin preparatları tədqiq olunmuşdur. Xəstələrin 12,6%-i (26 nəfər) kişi və 87,4%-i (181 nəfər) qadın cinsinə mənsub olmuşdur. İncə iynə ilə aspirasion biopsiyanın məlumatları və punktatın sitoloji müayinəsi əsasında müxtəlif növ müalicə üsulları qəbul etmiş xəstələrdə qalxanabənzər vəzin sitomorfoloji dəyişikliklərinin xarakterinin qiymətləndirilməsi aparılmışdır. **Nəticələr və onların müzakirəsi.** Əksər xəstələrdə autoimmun tireoiditin diffuz düyünlü forması düyünlü və çoxdüyünlü kapsullaşmış törəmələrlə özünü göstərən ur dəyişiklikləri ilə birlikdə autoimmun iltihabi prosesin əlamətləri ilə xarakterizə olunur. Əksər hallarda ur kolloidal quruluşa malikdir. Urun ətrafında, vəzin parenximasında və stromasında atrofik və sklerotik dəyişikliklər, limfoplazmasitar infiltrasiyası və follikulyar epitelin oksifil hüceyrə transformasiyası aşkar edilmişdir. Oksifil hüceyrə transformasiya ocaqlarında daha xırda keçid formalı B hüceyrələri müşahidə olunur. Autoimmun tireoiditlərin diffuz psevdodüyünlü formalarında əksər xəstələrdə qeyd olunan dəyişikliklər qorunur, lakin daha aşağı bir tezlikdə (54,7%-dən 68%-ə qədər) rast gəlinir.
Açar sözlər: autoimmun tireoidit, sitoloji dəyişikliklər, incə iynə ilə aspirasion biopsiya.

SUMMARY

EVALUATION OF PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES TO THE THYROID GLAND IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS PATIENTS

Aghayev R.M., Sadikhov F.Q., Aliyev F.K.
Scientific Surgery Center named after Acad. M.A.Topchubashov, Baku, Azerbaijan

The purpose of the research is to study the characteristics and dynamics of morphological changes to the thyroid gland in patients with an autoimmune thyroiditis diagnosis who received various treatment methods. **Materials and methods.** The research is based on the inpatient examination and treatment data of 481 patients in the clinic of Scientific Surgery Center named after M.A.Topchubashov. Materials of 207 patients, who received surgery with various forms of autoimmune thyroiditis, were studied. In four (1.9%) of them, the diagnosis of B-cell adenoma was histologically verified. In the other observations, materials of patients with diagnoses of various forms of autoimmune thyroiditis were studied. 26 (12.6%) patients were male and 181 (87.4%) patients were female. Based on the data of fine-needle aspiration biopsy and cytological examination of punctata, an evaluation of the characteristics of cytological changes to the thyroid gland in patients who received various treatment methods was carried out. **Results and their discussion.** In most patients, signs of an inflammatory autoimmune process characterize diffuse-nodular forms of autoimmune thyroiditis, together with goiter changes that reveal themselves via nodular and

multinodular encapsulated formations. In most cases, the goiter has a colloidal structure. Atrophic and sclerotic changes around the goiter, parenchyma and stroma of the gland, lymphoplasmacytic infiltration, and oxyphilic cell transformation of the follicular epithelium were observed. In oxydifilic cell transformation hearths, smaller transitional forms of B cells are observed. In the diffuse pseudonodular forms of autoimmune thyroiditis, the described changes persist in most patients, but they occur with a lower frequency (from 54.7% to 68%).
Keywords: autoimmune thyroiditis, cytological changes, fine-needle aspiration biopsy.

Redaksiyaya daxil olub: 04.08.2021
Çapa tövsiyə olunub: 25.08.2021
Rəyçi: Professor H.B.İsayev

KLİNİK HADİSƏ | **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ** | **CLINICAL CASE**

ATİPİK GEDİŞLİ REVMATOİD ARTRİT: KLİNİK HAL

Sultanova S.S.*, Aslan G.A., Qasımova F.N., Hüseynova N.N.

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, terapiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Təqdim olunan məqalədə orta yaşlı kişidə ətrafların iri oynaqlarında ağrılar, səhər buxovlanması, anemiya, bədən hərarətinin artması, arıqlama və qanda mənfi revmatoid faktor ilə təzahür edən atipik başlanğıclı seroneqativ revmatoid artritin debütü təsvir olunur. Diaqnozun erkən və düzgün qoyulmasına, xəstəliyin aktivliyini təyin etməyə və adekvat müalicənin başlanmasına müasir diaqnostik meyarların istifadə olunması zəruri hesab olunur.

Açar sözlər: revmatoid artrit, atipik gediş, diaqnostik meyarlar.

Revmatoid artrit (RA) – etiologiyası bilinməyən xroniki sistem immuniltihabi xəstəlikdir. Simmetrik proqressivləşən erozivdestruktiv poliartrit və oynaqdankənar əlamətləri ilə xarakterizə olunur.

Revmatoid artrit bütün dünyada 0,5%-dən 2%-ə qədər insanlarda rast gəlinən ağır xəstəlikdir. Bunların arasında qadınlar üstünlük təşkil edir: statistikaya görə onlar kişilərdən 5 dəfə çox xəstələnirlər [1]. Xəstə şəxsin birinci dərəcəli qohumlarında (3,5%), xüsusən qadınlarda (5,1%) xəstəliyin yüksək rastgəlmə tezliyi aşkara çıxarılmışdır.

Güman olunur ki, xəstəliyin üzə çıxması üçün təkanverici amillər bunlardır: genetik meyillilik, infeksiyalar – artrit əsasən keçirilmiş qızılca, herpetik infeksiya, hepatit B, parotitdən sonra üzə çıxır. RA-lı xəstələrin qanında Epşteyn Barr virusuna, Proteus Mirabilis bakteriyasına qarşı antitellərin yüksək titrini aşkar edirlər [2]. Xarici və daxili mühitin mənfi amillərinin təsiri – hipotermiya, toksik məhsulların təsiri, həmçinin, peşə təhlükələri, stress, hamiləlik, döşlə qidalandırma və menopauza.

RA zamanı 42% hallarda kardiovaskulyar fəsadlar rast gəlinir [3]. Bu yüksək riski ilə yanaşı osteoporotik sınıqlarla, erkən əlillik və ölümlə assosiasiya olunan təhlükəli xəstəlikdir. Xəstəliyin proqnozunu və nəticəsini yaxşılaşdırmaq yalnız erkən diaqnostika və xəstəliyin aktiv müalicəsi imkan verəcək.

Revmatoid artrit zamanı daha çox zədələnən (əlin və pəncənin kiçik oynaqları – II və III barmağın əldarağı-falanqa oynağı, proksimal falanqalararası, mil-bilək, ayaqdarağı-falanqa oynağı) və istisna oynaqlar vardır, hansı ki, praktik olaraq heç vaxt patoloji prosesə cəlb olunmur (distal falanqalararası, I barmağın əldarağı-falanqa oynağı, onurğanın döş və bel şöbəsinin oynaqları) [4].

İmmun sistem hüceyrələri oynaq kapsuluna miqrasiya edərək onun iltihabını və ya sinovit törədirlər. Sinovial hüceyrələr sürətlə bölünür və sinovial qişanın qalınlaşmasına gətirib çıxarır. Belə granulyasion toxumadan ibarət olan sinovial gişa pannus adlanır. Pannus sümük qığırdaq toxumaların daxilinə doğru inkişaf edir və oynağın deformasiyasına, sümüklərin eroziyaların (uzurlar) əmələ gəlməsinə, ağrının artmasına və hərəkətin məhdudlaşmasına gətirib çıxarır [4]. Hansı ki, oynaq funksiyalarının itirilməsi və əlilliyi ilə nəticələnir. Ağır hallarda daxili orqanlar da zədələnə bilər (ürək, qan damarları, böyrəklər, ağciyərlər, əzələlər və s.), hansı ki, bunlar da RA zamanı proqnozu pisləşdirir [5, 6].

Yuxarı ətraf oynaqlarının iltihabi ilə eyni zamanda pəncənin kiçik oynaqlarında da zədələnmə baş verir. RA zamanı intensiv ağrılardan başqa "səhər buxovlanması" simptomu xarakterikdir. Xəstəliyin formalaşmış mərhələsində əl və ayaq barmaqlarının dayanıqlı deformasiyası müşahidə olunur. Əsasən də, əl barmaqlarında "ulnar deviasiya" inkişaf edir. Oynaqlarda hərəkət məhdudlaşır. Adətən, xəstələrdə subfebril qızdırma, üşütmə, ümumi zəiflik, iştahasızlıq, yuxusuzluq qeyd olunur [7].

Rentgenoloji olaraq RA-da spesifik əlamətlər mövcuddur: oynaq yarığının daralması, eroziyalar, ağır hallarda isə oynağın sümüklərinin birləşməsi – ankiloz xarakterikdir. Son zamanlar artritin erkən diaqnostikasında sümüklərin, qığırdağın ultrasəs müayinəsi və maqnit-rezonans tomoqrafiya mühüm rol oynayır [8].

Laborator diaqnostikada kəskin fazalı iltihab göstəriciləri (CRZ, ASO, seromukoid, fibrinogen,

*e-mail: sekasultanova@gmail.com

sial turşusu və s.) artmış olur. Qanda EÇS artması müşahidə olunur. RA-nin spesifik əlaməti kimi müsbət revmatoid faktoru göstərmək olar [9]. Bundan başqa, yüksək spesifikliyə və həssaslığa malik olan anti-CCP-nin (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies) yoxlanılması vacibdir [10]. Bu seroloji marker erkən və tez proqressivləşən RA assosiasiya olunur və RA-nin diaqnostikası və proqnozu məqsədi ilə çox geniş istifadə olunur. Müalicənin effektivliyi anti-CCP müsbət yaxud mənfi olmasından asılıdır. Hər bir praktik həkim xəstədə RA ehtimal edirsə, diaqnozu təstiqləmək üçün qanda anti-CCP mütləq yoxlanılmalıdır [11, 12]. Seropozitiv RA-nın klassik klinikasının digər oynaq xəstəliklərinin simptomları ilə səhv salmaq çətindir. Lakin, bir sıra xəstələrdə, əsasən kişilərdə, bu xəstəliyin başlanğıcı atipik ola bilər. Yəni, ətrafların iri oynaqları zədələnir, "səhər buxovlanması" simptomu və revmatoid faktor olmaya bilər.

Bügünkü gündə bu patologiyanın müalicəsinə dair uğurlu farmakoloji yanaşmalar mövcuddur. Tibb elminin uğurlu inkişafına baxmayaraq, RA-nın diaqnostikasında problemlər hələ də qalmaqdadır. Bu xəstəlik müxtəlif cür təzahür edir, lakin hər zaman tipik təzahür etmir, ki, bu da onun diaqnostikasını çətinləşdirir.

Bizim klinik hal məhz revmatoid artritin erkən diaqnostikasının çətinliyini göstərir.

Klinik hal. Avropeoid irqinə məxsus 38 yaşlı kişi xəstə, rayon sakini, 2018-ci ilin oktyabr ayında diz oynağında ağrı, şişkinlik, hərəkətin məhdudluğu şikayətləri ilə rayon xəstəxanasına daxil olmuşdur.

Obyektiv olaraq: xəstənin çəkisi 68 kq, boyu 172 sm. Dəri təmiz, görünən selikli qişaları bir qədər avazımışdır. Dərialtı piy təbəqəsi normal inkişaf edib. Periferik limfa düyünləri böyüməyib. Aşağı ətraflarda ödem yoxdur. Diz oynağı şişkindir, palpasiyada ağrılıdır, yerli hərarət yüksəkdir, oynaqda hərəkət məhdudlaşıb. Xəstə bir qədər arıqlayıb (1 ayda 5 kq qədər). AT=130/70 mm c.s., Ürək tonları aydındır. Tənəffüs hərəkətlərinin sayı 18/dəq. Ağciyərlərin auskultasiyası zamanı vezikulyar tənəffüs eşidilir. Qarnı palpasiyada yumşaq və ağrısızdır. Qaraciyər və dalaq əllənmir. Stul qəbizliyə meyillidir. Döyəcləmə simptomu hər iki tərəfdə mənfidir. Diurez adekvatdır.

Qanın ümumi analizı. Hb – 106 q/l, eritrosit – 3,18×1012, trombosit – 210×109, leykosit – 8,2×109/l, EÇS – 35 mm/s.

Qanın biokimyəvi analizı. Ümumi zülal – 63 g/l, kreatinin – 94 mmol/l, ümumi bilirubin – 14,8 mkmol/l, bilirubin sərbəst – 4,1 mkmol/l, bilirubin sərbəst - 10,7 mkmol/l, ALT – 27 U/l, AST – 23 U/l, QF – 220 U/l, CRZ- 7 mq/l (+), RF- (mənfi), anti-CCP yoxlanılmayıb, sidik turşusu – yoxlanılmayıb.

İnstrumental müayinələrdən yalnız diz oynağının rentgenoqrafiyası aparıldı. Nəticə – oynaq yarığının daralması, osteoporoz.

Xəstəyə deformasiyaedici osteoartroz diaqnozu qoyuldu və qeyristeroid iltihabəleyhinə preparatlar, xondroprotektorlar və kalsium preparatları təyin edildi. Xəstə yaxşılaşma ilə evə yazıldı. Lakin 2018-ci ilin noyabr ayında xəstə artıq bütün oynaqlarında (iri və kiçik), əsasən də ayaq barmaqlarında ağrılardan, dirsək oynağının şişkinliyindən və bu nahiyədə dərialtı düyünlərin əmələ gəlməsindən, subfebril hərarətin (37,2ºC) olmasından şikayətlənərək təkrar xəstəxanaya qəbul olundu.

Rentgenoqrafiyanın nəticəsi eyni oldu – oynaq yarığının daralması, osteoporoz.

Bu dəfə xəstədə qanda sidik turşusunun miqdarı yoxlanıldı.

Laborator göstəricilər. ***Qanın ümumi analizı.*** Hb – 100 q/l, eritrosit – 3,7×1012, trombosit – 243×109, leykosit – 8,5×109/l, EÇS – 38 mm/s.

Qanın biokimyəvi analizi. Ümumi zülal – 65 q/l, kreatinin – 98 mmol/l, CRZ – 7,2 mq/l (+), RF – (mənfi), Anti-CCP – yoxlanılmayıb, sidik turşusu – 415 mkmol/l.

Nəticədə xəstəyə Podaqrik artrit diaqnozu qoyuldu. Müalicəyə allopurinol sutkada 300 mq əlavə olundu. Xəstə stabil vəziyyətdə evə yazıldı.

2018-ci ilin dekabr ayında xəstə M.Mirqasımov ad. Respublika Klinik xəstəxanasına hospitalizasiya olundu.

Şikayətləri: bütün oynaqlarda və əzələlərdə ağrı, zəiflik, oynaqlarda şişkinlik, dirsək oynağını tam açа bilməməsi, hərəkətin məhdudluğu, ümumi zəiflik, bədən hərarətinin artması (37,8ºC) müşahidə olundu.

Obyektiv olaraq: bütün iri və kiçik oynaqları ağrılı, əsasən də ayaq barmaqlarının ağrı və şişkinliyi üstünlük təşkil edirdi. Xəstə əlini yumruq şəklində sıxa (ağrıya görə) və dirsək oynağını tam açа bilmirdi, oynaqlarda hərəkət məhdudluğu, əzələ zəifliyi müşahidə olunurdu (Şək.).

a) b)

Şək. Xəstənin dirsək (a) və diz oynaqlarının (b) görünüşü.

Laboratorator göstəricilər. Hb – 98 q/l, leykosit – 9,3×109/l, EÇS – 42 mm/s, CRZ – 7,30 mq/l (+), RF – (mənfi), Anti-CCP – 500 Ed/ml (>17 Ed/ml), sidik turşusu – 380 mkmol/l.

Bu dəfə xəstədə anti-CCP yoxlanıldı və bu göstəricinin bir neçə dəfə artıq olması qeydə alındı.

Rentgenoqrafiyanın nəticəsi eyni oldu: Oynaq yarığının daralması, osteoporoz

Revmatoid artrit diaqnozunu qoymaq məqsədi ilə ACR/EULAR 2010, 2016 diaqnostik meyarlarından istifadə olundu (cəd. 1).

Diaqnostik meyarlarə əsasən 6 baldan çox olduqda revmatoid artrit diaqnozı qoyula bilər. Bu xəstədə 10 bal hesablandı.

Cədvəl 1

ACR/EULAR 2010, 2016 diaqnostik meyarları

Oynaqlar	
1 iri oynaq	0
2-10 iri oynaq	1
1-3 kiçik oynaq	2
4-10 kiçik oynaq	3
>10 oynaq (ən az 1 kiçik oynaq)	5
Seroloji (ən az 1 test lazımdır)	
Mənfi RF və mənfi anti-CCP	0
Zəif müsbət RF və ya zəif müsbət anti – CCP	2
Yüksək müsbət RF və ya yüksək müsbət anti-CCP	3
Kəskin faza göstəriciləri (ən az 1 test lazımdır)	
Normal CRZ və ya normal EÇS	0
CRZ və ya EÇS-in artması	1
Simptomların müddəti	
6 həftədən az	0
6 həftədən çox	1

Xəstəliyin aktivliyi isə DAS28 şkalası vasitəsi ilə hesablandı (cəd. 2):

Bizim klinik məsələdə xəstəliyin aktivliyi 6,82 hesablandı (AOS: 24, ŞOS: 24, EÇS: 42 mm/saat, VAS: 6), yəni yüksək aktivlik kimi qiymətləndirildi.

Nəticədə son klinik diaqnoz qoyuldu: Revmatoid artrit, seroneqativ, çox erkən mərhələ, yüksək aktivlik, rentgenoloji mərhələ II (anti-CCP+), sistem əlamətləri ilə (revmatoid düyünlər), funksional sinif III. İkincili osteoartroz sinovit ilə.

Xəstəyə aşağıdakı müalicə təyin olundu: Metotreksat – 10 mq həftədə 1 dəfə; Fol turşusu 5

Cədvəl 2

DAS 28 şkalası (Disease Activity Score)

Şişkin Oynaq Sayı		ŞOS	
Ağrılı Oynaq Sayı		HOS	
Eritrositlərin Çökmə Sürəti		EÇS	
Ümumi Sağlamlıq Dəyərləndirilməsi (VAS)		ÜSD	
DAS28= (0,56 x $\sqrt{HOS}$)+(0,28 x $\sqrt{ŞOS}$)+(0,70ln EÇS)+(0,14 x ÜSD)			
Remissiya	**Az aktivlik**	**Orta aktivlik**	**Yüksək aktivlik**
≤2,6	2,6-3,2	3,2-5,1	≥5,1

mq həftədə 1 dəfə; Metipred – 8 mq/sut; Etorikoksib – 120 mq/sut; Pantoprazol 40 mq/sut; Ca preparatları, vitaminoterapiya.

Hal-hazırda xəstədə klinik remissiya alınıb və o, bazis terapiya ilə (Metotreksat 10 mq həftədə) müalicəni davam edir.

Beləliklə, göstərdiyimiz kliniki halda orta yaşlı kişidə atipik başlanğıclı seroneqativ revmatoid artritin debütü təsvir olunmuşdur. Diaqnozun erkən və düzgün qoyulmasına, xəstəliyin aktivliyini təyin etməyə və adekvat müalicənin başlanmasına müasir diaqnostik meyarların istifadə olunması zəruri hesab olunur.

ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo A.B. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014 // Rheumatol Int., 2017 Sep;37(9):1551-1557.
2. Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Влияние персистенции вируса Эпштейн-Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний // Российский Вестник перинатологии и педиатрии, 2018; 63:(1):22-27.
3. Friedwald V.E.Ganz P., Kremer J.M. et al. Rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease // Am. J. Cardiol., 2010; Vol 106: p442-447.
4. Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. RMD Open. 2017 Jan 5;3 (1)
5. Qiang Guo, Yuxiang Wang, Dan Xu, Johannes Nossent, Nathan J. Pavlos and Jiake Xu. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies // Bone Res., 2018; 6: p.15.
6. Croia C, Bursi R, Sutera D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I.. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol., 2019 May-Jun; 37(3):347-357.
7. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. Ann Intern Med. 2019 Jan 1;170 (1): ITC1-ITC16.
8. Ostrowska M, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M, Nieciecki M, Sudoł-Szopińska I. Cartilage and bone damage in rheumatoid arthritis. Rheumatology, 2018; 56(2): p.111-120.
9. Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016 // Научно-практическая ревматология, 2017; 55(2): p.138-150.
10. Tenstad HB, Nilsson AC, Dellgren CD, Lindegaard HM, Rubin KH, Lillevang ST. Predictive values of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in relation to serological aspects of the ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis // Scand J Rheumatol., 2019, Jul 2:1-3.
11. Noguchi A, Yasuda S, Hisada R, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Suzuki M, Matsumoto Y, Atsumi T. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titers decrease in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: A pilot study // Rheumatol., 2019; Feb 21:1-6.
12. Shafrin J, Tebeka MG, Price K, et al. The Economic Burden of ACPA-Positive Status Among Patients with Rheumatoid Arthritis // J Manag. Care Spec Pharm. 2018 Jan; 24(1):4-11. doi: 10.18553/jmcp.2017.17129.

РЕЗЮМЕ

АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Султанова С.С., Аслан Г.А., Касумова Ф.Н., Гусейнова Н.Н.

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А.Алиева, кафедра терапии, Баку, Азербайджан

В данной статье приводится описание клинического случая дебюта серонегативного ревматоидного артрита у мужчины среднего возраста с атипичным началом заболевания, проявляющееся болями в крупных суставах конечностей, утренней скованностью, анемией, повышением температуры тела, похуданием и отрицательным РФ в крови. Для ранней и правильной постановки диагноза, оценке активности заболевания и начала адекватной терапии рекомендуется использование современных диагностических критериев.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атипичное течение, диагностические критерии.

SUMMARY

ATYPIC COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS: A CLINICAL CASE

Sultanova S.S., Aslan G.A., Gasimova F.N., Guseynova N.N.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev, department of therapy, Baku, Azerbaijan

This article describes the clinical case of the debut of seronegative rheumatoid arthritis in a middle-aged man with an atypical onset of the disease, manifested by pain in large joints of the limbs, morning stiffness, anemia, fever, weight loss and negative RF in the blood. For early and correct diagnosis, assessment of disease activity and the beginning of adequate therapy it is recommended to use modern diagnostic criteria.

Key words: rheumatoid arthritis, atypical course, diagnostic criteria.

Redaksiyaya daxil olub: 18.06.2021
Çapa tövsiyə olunub: 07.07.2021
Rəyçi: dos. N.R.İsmayılova

Müəlliflərin nəzərinə!

"Tibb və elm" Ə.Əliyev adına elmi-praktik jurnala tibbin bütün bölmələri barədə original materiallar qəbul olunur. Məqalələr əvvəllər heç bir nəşrlərdə dərc edilməməli və onlara təqdim olunmamalıdır (istisna hallar redaksiya heyəti tərəfindən müzakirə olunur). Məqalələr redaksiya heyəti tərəfindən müsbət rəy aldığı halda 1-6 ay ərzində dərc olunur. Məqalələr azərbaycan, rus və ingilis dillərində qəbul edilir, azərbaycan dilində yazılan məqalələrə üstünlük verilir. Məqalə iş yerinə yetirilmiş müəssisədən rəsmi məktubla müşaiyət olunmalıdır. Məqaləyə imzalanmış və möhürlənmiş rəhbər rəyi əlavə edilməlidir. Hər bir məqalə Microsoft World formatında iki nüsxədə çap olunmuş və CD variantlarında təqdim olunmalıdır (redaksiya heyətinin rəyindən asılı olmayaraq təqdim edilmiş materiallar geri qaytarılmır). Bütün dillərdə Times New Roman şriftindən istifadə edilməlidir. Məqalə A4 ölçülü kağızda çap olunur, şriftin ölçüsü 14pt, sətirarası məsafə 1,5 interval olmalıdır. Orijinal məqalələrin həcmi şəkil, cədvəl və ədəbiyyat siyahısı ilə birlikdə 8 səhifədən, ədəbiyyat icmalları və mühazirələrin həcmi isə 12 səhifədən artıq olmamalıdır. Hər bir məqalə aşağıdakı bölmələrdən ibarət olmalıdır:

- giriş və ya müqəddimə;
- material və tədqiqat metodları;
- tədqiqatın nəticələri və müzakirə;
- istifadə edilmiş ədəbiyyat siyahısı;
- xülasə və açar sözlər (azərbaycan, rus və ingilis dilində).

Ədəbiyyat siyahısı Vankuver sisteminə əsasən əlifba sırası ilə verilir (əvvəlcə azərbaycan, sonra rus, ingilis və digər dillər).

Redaksiya göndərilən materialları ixtisar etmək və düzəlişlər aparmaq hüququna malikdir və çap edilmiş materiallara görə məsuliyyət daşımır.

Information for authors!

“The Medicine and science” scientific-practical journal named by A.Aliyev publishes original articles in all sections of medicine. The articles must not been published or presented for publication in other editions (except the cases of Editorial board's decision). After Editorial Staff's approve articles will be published during 1-6 months. The article must be written in Azerbaijani, Russian and English languages, advantage will have an article on Azerbaijani language.

The official covering letter of Institution and teacher's stamped and signed comment must be applied to the manuscript. The articles must be presented in Microsoft Word format in duplicate printed versions and on CD (not depending on Editorial board's decision the manuscript is not sending back). For the articles in all languages must be used Times New Roman and be printed on A4 format, symbols size 14pt, line-to-line spacing 1.5. The amount of the original article including illustrations, tables and references must not be more than 8 pages, literatures reviews and lectures - 12 pages.

The articles must consist of the next sections:

- introduction
- investigation's material and methods
- results and discussions
- list of references
- abstract and key words (in Azerbaijani, Russian and English languages)

The references must be presented in alphabetical list according to the Vancouver's system (first Azerbaijani, then Russian, English and other languages).

Editorial board has the rights to cancel or edit the presented articles and is not responsible for published information.

К сведению авторов!

В “Медицина и наука” научно-практический журнал имени А.Алиева принимаются оригинальные материалы по всем разделам медицины. Статьи не должны быть опубликованы или предоставлены для публикации в другие издания (за исключением рассмотрения редакционной коллегией). После одобрения редакционной коллегией, статьи будут опубликованы в течение 1-6 месяцев. Статьи принимаются на азербайджанском, русском и английском языках, преимущество будут иметь статьи на азербайджанском языке.

Рукопись сопровождается официальным письмом учреждения, в котором выполнена работа. К статье должен быть приложен отзыв руководителя с подписью и печатью. Каждая статья должна быть представлена в формате Microsoft Word в двух печатных вариантах и на CD (вне зависимости от решения редакционной коллегии, предоставленные материалы не возвращаются). При оформлении статьи на всех языках должен быть использован шрифт Times New Roman. Статьи печатаются на бумаге формата А4 с размером символов 14pt и междустрочным интервалом 1,5. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы и список литературы, должен составлять не более 8 страниц, обзоров литературы и лекций - 12 страниц. Каждая статья должна состоять из следующих разделов:

- введения или предисловия;
- материалов и методов исследования;
- результатов исследования и обсуждения;
- списка использованной литературы;
- резюме и ключевых слов (на азербайджанском, русском и английском языках).

Список литературы должен быть представлен по алфавитному списку согласно Ванкуверской системе (сначала азербайджанском, затем русском, английском и др. языках).

Редакция оставляет за собой право аннулировать или редактировать представленные статьи и не несет ответственности за опубликованную информацию.

MÜNDƏRİCAT

Ədəbiyyat icmalı

Hətəmzadə E.M., İsgəndərova G.N. Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi biomarkerləri **8**

Fərəcova N.A., Rəhimova T.N. Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi və arterial hipertenziya komorbidliyi: problemiin epidemioloji və etiopatogenetik aspektləri **16**

Axundov P.Y., Hüseynova S.Q. COVID-19 keçirən xəstələrin tibbi reabilitasiyası **23**

Orijinal məqalələr

Mütəlibova N.F., Quliyeva M.Z. Müxtəlif mənbələrdən ayrılmış törədicilərin etioloji strukturu və antibiotiklərə qarşı rezistentliyinin müqayisəli analizi **29**

Bayramov B.İ. Yoğun Bağırsaq xərçəngində *miRNT-149* Geninin Tranzisiya Tipli C>T Polimorfizminin Tədqiqi **33**

Abdullayeva S.R. Xroniki parodontitli xəstələrin oral mayesində iltihab və iltihabəlehyinə sitokinlərin səviyyəsinin qiymətləndirilməsi **38**

Aslanova V.Ə. Kompüter-görmə sindromu fonunda quru gözün müalicəsinin bir sıra aspektləri **43**

Əhmədbəyli C.R. Xlorheksidin və hialuron turşusu tərkibli antiseptik vasitələrin bərpaedici xüsusiyyətlərinin eksperimental qiymətləndirilməsi **52**

Babayeva G.H. Bağırsağın iltihabi xəstəliklərində vitamin D-nin rolu və korreksiya imkanları **60**

Tağıyeva M.R. Serebral iflici olan uşaqlarda epilepsiya və medikamentoz müalicəsinin xüsusiyyətləri **69**

Talıbova C.X., Novruzova M.S. Xronik irinli rinosinusitlərin müalicəsində makrolidlərin tətbiq edilməsi **75**

CONTENTS

Literature reviews

8 Hatamzada E.M., Isgandarova G.N. Biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease

16 Farajova N.A., Rahimova T.N. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: epidemiological and etiopathogenetic aspects of the problem

23 Akhundov P.Y., Huseynova S.G. Medical rehabilitation in COVID-19

Original articles

29 Mutalibova N.F., Guliyeva M.Z. Comparative analysis of the etiological structure and antibiotic resistance of infectious agents isolated from various sources

33 Bayramov B.I. Investigation of Transient Type C>T Polymorphism of the MiRNA-149 Gene in Colorectal Cancer

38 Abdullayeva S.R. Assessment of the level of pro and anti-inflammatory cytokines in the oral fluid of patients with chronic periodontitis

43 Aslanova V.A. Some aspects of the treatment of "dry eye" on the background of computer-visual syndrome

52 Ahmedbeyli C.R. Experimental evaluation of the reparative properties of antiseptics containing chlorhexidine and hyaluronic acid

60 Babayeva G.H. The role of vitamin D in inflammatory bowel disease and the possibility of its correction

69 Taghiyeva M.R. Epilepsy in children with cerebral palsy and features of drug therapy

75 Talybova J.Kh., Novruzova M.S. Macrolide therapy in chronic purulent rhinosinusitis.

Ağayev R.M., Sadıxov F.Q., Əliyev F.X. Autoimmun tireoidit xəstələrində qalxanabənzər vəzin patomorfoloji dəyişikliklərinin qiymətləndirilməsi **79** Aghayev R.M., Sadikhov F.Q., Aliyev F.K. Evaluation of pathomorphological changes to the thyroid gland in autoimmune thyroiditis patients

Klinik hadisə **Clinical case**

Sultanova S.S., Aslan G.A., Qasımova F.N., Hüseynova N.N. Atipik gedişli revmatoid artrit: klinik hal **85** Sultanova S.S., Aslan G.A., Gasimova F.N., Guseynova N.N. Atypic course of rheumatoid arthritis: a clinical case

Müəlliflərin nəzərinə! **90** **Information for authors!**

Bakı - RedNLine - 2021, 95 səh
Çapa imzalanmışdır: 29.10.2021
Format 60x84 1/8
Tiraj: 200

Ünvan: Bakı, Mətbuat prospekti 529-cu məhəllə