

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**UŞAQLARDA ATOPIK FORMA BRONXIAL
ASTMANIN PATOGENEZ VƏ MÜALİCƏSİNDƏ
VİTAMİN D-NİN ROLU**

Ixtisas: 3220.01 – Pediatriya
Elm sahəsi: Tibb
İddiaçı: **Aytən Olman qızı Cəfərova**

**Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş
dissertasiyanın**

AVTOREFERATI

Bakı – 2023

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin «II Uşaq xəstəlikləri» kafedrasında yerinə yetirilmişdir

Elmi rəhbər : Tibb elmləri doktoru, professor
Nailə Həsən qızı Sultanova

Elmi məsləhətçi: Əməkdar elm xadimi,
Tibb elmləri doktoru, professor
Lalə İsmayıl qızı Allahverdiyeva

Rəsmi opponentlər: Əməkdar elm xadimi,
Tibb elmləri doktoru, professor
İbrahim İsa oğlu İsayev
Tibb elmləri doktoru, professor
Aslan İsmayıl oğlu Həsənov
Tibb üzrə fəlsəfə doktoru
Yeganə Aydın qızı Qasımova

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.27 Dissertasiya şurası

Dissertasiya Şurasının sədri:
_____ Tibb elmləri doktoru, professor
Vəsadət Əli oğlu Əzizov

Dissertasiya Şurasının elmi katibi:
_____ Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Törə Akif qızı Sadıqova

Elmi seminarın sədri:
_____ Əməkdar elm xadimi,
Tibb elmləri doktoru, professor
Nəsib Cəfər oğlu Quliyev

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Tədqiqatın aktuallığı. Müasir dövrdə dünya səviyyəsində bronxial astmanın rast gəlmə tezliyinin artması tendensiyası müşahidə edilir. Aparılmış epidemioloji tədqiqatlar göstərdi ki, dünyada təxminən 350 milyon bronxial astmalı xəstə vardır.¹ 2025–ci ilə qədər bu göstərici 400 milyona qədər arta bilər². Bu xroniki xəstəlik düzgün müalicə edilmədikdə, o bütün yaş qruplarında olan uşaqların həyat keyfiyyətini əhəmiyyətli dərəcədə aşağı salmaqla, onlar arasında erkən əlilliyin yaranmasına və hətta ölümə səbəb olur. Bu nöqtəyi nəzərdən bronxial astma xəstəliyi səhiyyə sisteminin qlobal bir problemi olaraq qalmaqdadır.

Epidemioloji tədqiqatların məlumatlarına görə, müxtəlif ölkələrdən olan uşaqlar arasında bronxial astmanın rast gəlmə tezliyi 1,5%–dən 20%–ə qədər dəyişir. Azərbaycanda aparılan epidemioloji göstəricilərə əsasən uşaqlar arasında bronxial astmanın yayılması 3,2% təşkil edir³. Hal–hazırda, uşaqlar arasında bronxial astmanın atopik forması daha geniş yayılmışdır. Uşaqlarda bronxial astmanın yayılma riskinin artması, xəstəliyin patogenezinin geniş heterogen xarakter daşması ilə və klinik gedişatının polimorfluğu ilə səciyələninir⁴

Son onillikdə dünyada ağır gedişli bronxial astma olan uşaqların sayının artması qeyd olunur. Atopik forma bronxial astmalı xəstələrin əksəriyyətində xəstəlik üzərində tam nəzarətə nail olmaq həmişə mümkün olmur. Buna səbəb, onlarda bazis terapiyanın effek-

¹Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: Updated 2019 [Electronic resource] - 1 December 2022 – 200 p. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA2019-main-report-June-2019-wms.pdf>–

²Фассахов, Р.С. Терапия бронхиальной астмы в режиме SMART: исследования в реальной клинической практике // - Москва: Медицинский совет, - 2016. №15, - с. 23-26.

³Эюбова, А.А. Клинико-эпидемиологические особенности бронхиальной астмы у детей в различных регионах Азербайджана / А.А. Эюбова, Г.Г. Кабулов // Аллергология и иммунология, - Москва: - 2007. т. 8, №2, - с.191-192.

⁴ L.İ. Uşaqlarda bronxial astma. metodik vəsait / L.İ. Allahverdiyeva, - 2010.

tivliyinə təsir göstərə bilən əlavə risk faktorlarının və ya yanaşı xəstəliklərin olmasıdır. D vitamininin defisiti də, bu cür yanaşı gedən vəziyyətlərdən biridir⁵.

Bu günkü gündə vitamin D – nin immun sisteminə, apoptoza, ürək-damar sisteminə, reproduktiv sistemə və s. sistemlərə molekulyar olaraq təsir mexanizminin öyrənilməsi son illərin nailiyyətləri kimi qiymətləndirilir. Müasir ədəbiyyatlarda uşaqlar arasında D vitamini çatışmazlığı, bir çox xəstəliklərin ağırlaşmasına səbəb olduğu kimi açıqlanılır. Dünya əhalisinin 50%–ə qədəri müxtəlif dərəcəli D vitamini defisitindən əziyyət çəkir⁶.

Hal–hazırda uşaqlarda D vitamininin defisitinin öyrənilməsi aktual problemə çevrilmişdir. İndiyə qədər D vitamini yalnız orqanizmdə kalsium və fosfor mübadiləsinin tənzimləyicisi kimi qəbul edilirdi, lakin son illərdə onun bir çox digər bioloji proseslərdə, o cümlədən immun sisteminin tənzimlənməsində rolu olduğu bildirilir. Belə ki, D vitamininin müxtəlif orqan və sistemlərə olan «qeyri – klassik» təsirləri geniş müzakirə olunur. D vitamininin və onun defisitinin müxtəlif xəstəliklərə, o cümlədən bronxial astmaya təsirinin öyrənilməsinə xüsusi diqqət yetirilir⁷.

ABŞ Pensilvaniya Universitetinin alimləri vitamin D – nin bronxial astmanın patogenezinə əsas rolunu Th1 və Th2 limfositlərinin differensə olunmasında iştirak etməsi ilə yanaşı onlar arasında yaranan disbalansı korreksiya etməsində rolu ilə əlaqələndirirlər. Vitamin D – nin limfositlərdə identifisə olunmuş reseptorları (VDR), Th2 hüceyrələrin proleferasiyasına təsir göstərərək, ondan sintez olunan interleykinləri (İL13,İL17,İL10,İL4) stimule etmiş olması ədəbiyyatlarda nəzəri olaraq açıqlanılır. Bununla yanaşı D vitamini

⁵Leiter, K. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with severity of wheezing illnesses and asthma exacerbations in children / K. Leiter, K. Franks, M. L. Borland // J. Steroid BiochemMol Biol., – 2020. no 201, – p. 105–692.

⁶Захарова, И.Н. Известные и неизвестные эффекты витамина Д / И.Н. Захарова, С.В. Яблочкова, Ю.А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии, - 2013, 12 (2), - с. 20-25.

⁷ Ашерова, И.К. Нарушение метаболизма витамина D у детей и подростков с муковисцидозом / И.К. Ашерова, О.Б. Ершова, Е.А. Охупкина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского, – 2016. 91 (2), – с. 34–39.

B limfositlərin funksional aktivliyini zəiflətməklə Th1 limfositlərin fəaliyyətini artıraraq İL2- nin sintezini artırmış olur.

D vitamini T–helper hüceyrələrin Th–17 subpopulyasiyasına differensasiya etmə yolunu blokada etməklə, bronxların selikli qişasında neytrofil iltihabını inhibə edir ki, bu da klinik olaraq ağır gedişli bronxial astmanın ağırlığını azaltmış olur. D vitamininin çoxsahəli funksiyasının olması, xüsusən də bronxial astma zamanı immun cavabın tənzimləməsində iştirak etməsi, onun xəstəliyin ağırlığına təsir göstərə bilən mühüm amil olduğuna zəmin yaradır⁸.

Son illərin immunoloji tədqiqatları bronxial astma zamanı qanda sitokinlərin təyini proqnostik əhəmiyyətə malik olması kimi açıqlanılır. Xəstəliyin inkişaf dinamikasında ağırlıq dərəcəsini və proqnozunu qiymətləndirmək üçün iltihabəleyhinə və iltihabyönlü sitokinlərin səviyyəsinin təyin edilməsi aparılan müalicənin effektivliyini bilmək üçün vacib sayılır.

Bronxial astma zamanı qan zərdabında sitokinlərin səviyyəsinin öyrənilməsinə aid bir sıra elmi tədqiqat işlərinin olmasına baxmayaraq, onların təsir mexanizmində aydın olmayan cəhətlər qalmaqdadır. Belə ki, ədəbiyyatlarda astmanın kəskinləşməsi və ağır gedişində İL – 13, İL – 17 və İL – 2 – nin səviyyələrində olan disbalans, astmanın patogenetik və effektiv müalicə növünün seçimli aparılmasına zəmin verilməsini açıqlayır.

Beləliklə, bronxial astmada D vitaminin çatışmazlığı zamanı sitokinlərdə yaranmış disbalans kompensator xarakter daşıyaraq, yarana biləcək allergik iltihabi prosesin daha da kəskinləşməsinə və xronik hal daşmasına zəmin vermiş olur.

Bronxial astmalı uşaqların müalicə modifikasiyasının effektivliyinin genişləndirilməsi müasir pediatriyanın və allerqologiyanın əsas problemlərindən birini təşkil edir. Belə ki, müəyyən olunmuşdur ki, bronxial astmanın müalicə prinsiplərinin müxtəlifliyi xəstəliyin patogenezinin mürəkkəbliyi ilə izah olunur. Bu nöqteyi-nəzərdən uşaqlarda bronxial astmanın müalicəsinə patogenetik yanaşılma

⁸Chambers, E.S. The impact of vitamin D on regulatory T cells / E.S. Chambers, C.M. Hawrylowicz // Curr Allergy Asthma Rep., - 2011. v.11, - p.29-36.

prinsipini həyata keçirməklə davamlı remissiyanın əldə olunmasına şərait yaranması, xəstəliyin bu istiqamətdə bəzi amillərinin aydınlaşdırılmasına ehtiyac olduğunu bildirir. Getdikcə, daha çox tədqiqatçılar bronxial astmanın bazis müalicəsi ilə yanaşı, D vitamininin istifadəsinin perspektivli olduğu xəstəliklərə aid edirlər⁹.

Beləliklə, D vitamini defisitinin və atopik forma bronxial astmanın müştərək gedişində olan problemin aktuallığı, ilk növbədə bu iki patoloji vəziyyətlərin birlikdə çox geniş yayılması ilə bağlıdır. Əldə edilmiş məlumatlar uşaqlarda bronx-ağciyər xəstəliklərinin patogenetik aspektlərində D vitamininin perspektiv marker kimi rolunu öyrənməklə yanaşı, bu cür xəstəliklərin müalicə modifikasiyasına D vitamininin təyin edilməsinin optimallaşdırmasına əsas verir.

Tədqiqatın obyektı və predmeti. Tədqiqatda 85 nəfər atopik forma bronxial astma diaqnozlu xəstə tədqiqatın obyektı, bu xəstələrdə xəstəliyin müalicə və patogenezinə vitamin D – nin klinik – immunoloji xüsusiyyətləri tədqiqatın predmeti kimi öyrənilmişdir.

Tədqiqatın məqsədi atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda vitamin D- nin klinik- immunoloji xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi ilə yanaşı onun müalicəvi effektivliyinin qiymətləndirilməsindən ibarət olmuşdur.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Ağırliq dərəcəsindən asılı olaraq, atopik forma bronxial astmalı uşaqların qan zərdabında vitamin D – nin təyin edilməsi və klinik qiymətləndirilməsi.

2. Bronxial astmanın ağırılığına təsir göstərən sitokin kaskadları arasında İL-2, İL-13 , İL-17 sitokinlərin qan zərdabında təyin edilməsi.

3. Bronxial astmalı uşaqların qan zərdabında dinamikada hüceyrə (CD-lər) və humoral (A,M,G,E) immunitet göstəricilərinin yoxlanılması.

4. Bronxial astmalı uşaqlarda xolekalsiferol tərkibli vitamin D preparatının klinik-immunoloji effektivliyinin qiymətləndirilməsi.

⁹ Mathyssen, C. Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials / C. Mathyssen, G. Gayan-Ramirez, R. Bouillon // JanssensPol Arch Intern Med., – 2017. 127 (11), – p. 775–784.

5. Bronxial astmalı uşaqların immun göstəriciləri ilə vitamin D arasında korrelyasion asılılığın öyrənilməsi.

Tədqiqatın metodları.

Tədqiqatın metodlarını klinik, laborator, instrumental, statistik üsullar təşkil etmişdir.

Müdafiyyə çıxarılan əsas müddəalar:

- Atopik forma bronxial astmalı uşaqların qan zərdabında D vitamininin aşağı səviyyədə olması, xəstəliyin kəskinləşməsinin inkişafı üçün risk amillərindən biri hesab edilir.

- D hipovitaminozunun fonunda inkişaf edən atopik forma bronxial astmalı xəstələrdə baş verən immunoloji dəyişikliklər hüceyrə və humoral immunitetinin göstəricilərinin dəyişilməsi ilə təzahür edir.

- D hipovitaminozunun fonunda inkişaf edən atopik forma bronxial astmalı xəstələrdə sitokin profilinin dəyişiklikləri həm iltihabönlü və həm də iltihabəleyhinə sitokinlərin miqdarının kəskin dəyişilməsi ilə özünü büruzə verməklə sitokin disbalansın korreksiya olunmasını tələb edir.

- Atopik forma bronxial astma olan uşaqlarda D vitamininin müvafiq defisitinin xolekalsiferol tərkibli vitamin D preparatı ilə korreksiyası, xəstəliyin bazis terapiyasının klinik-laborator effektivliyini yüksəldir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi:

- Atopik forma bronxial astmalı xəstələrin diaqnostikasında vitamin D- nin immun göstəriciləri ilə əlaqəsinin olması və onun xəstəliyin klinik olaraq, ağırlıq dərəcəsinə və dövrlərinə təsirinin öyrənilməsi ilk dəfə olaraq açıqlanmışdır.

- Tətbiq olunan elmi tədqiqat işində bronxial astma zamanı iltihabı prosesin persistə etməsinə İL-2 , İL-17, İL- 13 arasında yaranmış çatışmazlığın olması aşkar edilmişdir.

- Atopik forma bronxial astmalı uşaqların vitamin D göstəricisi ilə bəzi sitokin kaskadlarındakı yaranmış disbalansın öyrənilməsi, onlar arasında olan kompensator çatışmazlığın korrelyasiya xarakterli olması öyrənilmişdir.

- Atopik forma bronxial astmalı uşaqların müalicəsində ilk dəfə olaraq xolekalsiferol tərkibli vitamin D preparatının immunoterapevtik effektivliyi öyrənilmişdir.

Tədqiqatın nəzəri və praktik əhəmiyyəti:

Atopik forma bronxial astmalı uşaqların erkən diaqnostikasında vitamin D ilə immunoloji göstəricilərin öyrənilməsi və onlar arasında olan əlaqənin korrelyasion qiymətləndirilməsi əlavə diaqnostik meyar sayılaraq, xəstəliyin adekvat müalicə prinsipinə fərdi yanaşılmasına zəmin verəcəkdir.

Tədqiqat işində atopik forma bronxial astmalı xəstələrdə D hipovitaminozunun korreksiyasının aparılması müalicənin effektivliyinin yüksəldilməsi məqsədilə planlaşdırılmış və həyata keçirilmişdir.

Müalicəyə iltihabəleyhinə bazis müalicə və D vitamininin çatışmazlığı dərəcəsindən asılı olaraq, D vitamini preparatı daxil edilmişdir. Tədqiqat işinin nəticələrinə əsasən, bazis müalicəsi ilə yanaşı, D vitamini əlavə etməklə, atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda klinik effektivliyin yüksəldilməsi müalicəyə fərdi yanaşmağa imkan verir.

Tədqiqatın aprobasiyası və təcrübədə tətbiqi:

Dissertasiyanın əsas müddəaları 1-4 iyul 2016 – cı ildə «IX World Asthma Allergy & Copd Forum. X Cis Congress on Allergology and Immunology » (poster, Saint Peterburg, Russia) konfransında, 23 noyabr 2018-ci il « Azərbaycan Respublikası Allerqologiya, İmmunologiya və İmmunoreabilitasiya Cəmiyyətinin » iclasında, 23 noyabr 2019 – cu il «Allerqologiya və kliniki immunologiyanın müasir aspektləri» beynəlxalq konfransında, 3 dekabr 2019 – cu il « İmadəddin Nəsiminin 650 illik yubileyinə həsr olunmuş doktorant və gənc tədqiqatçıların XIII Respublika Elmi Konfransında » dinlənilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri ATU – nun Tədris Terapevtik Klinikasında , 6 saylı Uşaq Klinik Xəstəxanasının praktik işində və «II Uşaq xəstəlikləri » kafedrasının müalicə - diaqnostik və tədris prosesində tətbiq edilir.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı.

Tədqiqat Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik Klinikası və 6 saylı Uşaq Klinik Xəstəxanasında yerinə yetirilmişdir.

Dərc olunmuş elmi işlər:

Tədqiqatın nəticələrinə görə, 17 elmi iş dərc olunmuş, onlardan 7– si məqalə, 10 – u tezisdir.

Dissertasiyanın həcmi və strukturu.

Dissertasiya işi girişdən (10412 işarə), 5 fəsildən, nəticələrdən (3164 işarə), praktik tövsiyələrdən (520) və ədəbiyyat siyahısından təşkil olunmuşdur. I fəsil - ədəbiyyat icmalına (47669 işarə), II fəsil – tədqiqatın material və metodlarına (17743 işarə), III fəsil – tədqiqatdan alınan nəticələrə (20001 işarə), IV fəsil – tədqiqatın nəticələrinin müzakirəsinə (18217 işarə), V fəsil – tədqiqatın yekununa (54072 işarə) həsr olunmuşdur. Dissertasiyanın işarə ilə ümumi həcmi (ədəbiyyat siyahısı, şəkil və cədvəllər istisna olmaqla) 166277 işarə təşkil etmişdir. Dissertasiya 144 səhifədə kompüterdə yığılmış, 21 cədvəl və 30 şəkillə təsvir edilmişdir. Ədəbiyyat siyahısı 226 bibliografik mənbəni əhatə etmişdir (onlardan 2-si Azərbaycan, 1-i türk, 41-i rus, 182-si ingilis dilində).

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Qarşıya qoyulmuş məqsəd və vəzifələrə uyğun olaraq, tədqiqat Bakı şəhərində 6 saylı Uşaq Klinik Xəstəxanasında və Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik Klinikasında aparılmışdır. Tədqiqat üçün 4 nəfər yüngül və 81 nəfər orta ağır persiste edən atopik forma bronxial astmalı uşaq nəzarətə götürülmüşdür. Götürülən xəstələrin xəstəlik tarixləri araşdırılmış və tədqiqata 4-17 yaş arası tez-tez bronxial astma tutmaları təkrarlanan 85 uşaq (60 (70,6%) oğlan, 25 (29,4%) qız) daxil edilmişdir. 20 nəfər praktik sağlam uşaq (12 (60,0%) oğlan , 8 (40,0%) qız) nəzarət qrupuna daxil edilmişdir.

Bronxial astma diaqnozu düzgün toplanmış ümumi və allerqoloji anamnezə, klinik laborator və instrumental müayinələrə əsasən qoyulmuşdur. Kompleks müayinə proqramının əsasını anamnestic məlumatların analizi, xəstəliyin klinik təzahürləri, laborator və instrumental müayinə metodlarının nəticələri təşkil edib. Qan zərdabında sitokinlərin (İL2, İL13, İL17), immunkompetent hüceyrələrin membran markerlərinin (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD8), vitamin D – nin (25(OH)D3) səviyyəsinin müəy-

yənləşdirilməsi, döş qəfəsi orqanlarının rentgenoqrafiyası, xarici tənəffüs funksiyasının müayinəsi daxil edilmişdir.

Tədqiqata daxil edilən xəstələrin ümumi meyarlarını təsdiqlənmiş bronxial astma diaqnozunun olması, yaş həddinin 4–17 yaş arası olması təşkil edir. Bütün uşaqlar daxil edilmə/xaric edilmə meyarlarına uyğun olaraq seçim edilmişdir.

Tədqiqata daxil edilən bronxial astmalı uşaqlar aşağıdakı meyarlar üzrə seçilmişlər:

- Persistə edən yüngül və orta ağır gedişli atopik forma bronxial astmalı uşaqlar;

- Xəstələrin yaş sərhədinin 4 yaşla 17 yaş arası olması;

- Xəstəliyin davam etmə müddətinin 2 ildən az olmaması;

- BA diaqnozunun funksional müayinələrə əsasən təsdiqlənməsi;

- Atopik forma bronxial astmalı uşaqların qan zərdabında ümumi İgE-nin artması, allergen - spesifik İgE –nin yoxlanma nəticələrinə əsasən təsdiqlənməsi

Tədqiqata daxil edilən bronxial astmalı uşaqlar aşağıdakı meyarlar üzrə xaric edilmişdir:

- Atopik forma persistə edən ağır gedişli bronxial astmalı uşaqlar;

- Müayinədən əvvəlki son 6 ay ərzində vitamin D –nin və hər hansı multivitamin kompleksinin qəbulu;

- Xronik somatik xəstəliklərin olması;

- Sümük sistemində patologiyanın olması;

- Tədqiqat başlamazdan əvvəlki 12 ay ərzində baş vermiş sümük sınıqları.

Nəzarət qrupuna daxil edilən uşaqlar aşağıdakı meyarlar əsasında seçilmişdir:

- Yaş sərhədinin 6 yaşla 17 yaş arası olması;

- Bronxial astma diaqnozunun inkar olunması;

- Anamnezdə allergik xəstəliklərin inkar olunması;

- Sümük sistemində patologiyanın olmaması;

- IgE <100 BV/ml olması.

Bronxial astmanın ağırlıq dərəcəsi təklif edilmiş Bronxial astmanın müalicə və profilaktikasının Qlobal Strategiyasına (GINA 2017) əsasən qiymətləndirilmişdir.

Bronxial astma diaqnozunun qoyulması üçün olan meyarlar:

– şikayətlər və anamnestik məlumatlar (öskürək, təngnəfəslik, çətinləşmiş tənəffüs, təkrarlanan boğulma tutmaları, distansion xırıltılar, trigger ilə kontaktdan sonra simptomların əmələ gəlməsi və ya güclənməsi, müsbət allergik anamnez);

– klinik–funksional məlumatlar (auskultasiya zamanı nəfəs vermə aktında fitverici xırıltılar, geridönən xarakterli bronxial obstruksiya);

– allerqoloji müayinənin məlumatları.

Bronxial astmanın atopik formasının təsdiqlənməsi qan zərda-bında ümumi İgE-nin artması, allergen – spesifik İgE – nin yoxlan-ma nəticələrinə əsasən aparılmışdır.

Xəstəliyin klinik forması, ağırlıq dərəcəsi və müddəti bronxial astmanın GINA (2017) təsnifatının meyarlarına əsasən müəyyən edilmişdir. Qəbul olunan bronxolitiklərə tələbata, gecə tutmalarının sayına və ağciyərlərin funksiyasının göstəricilərinə görə xəstələr yüngül (4 nəfər) və orta ağır (81 nəfər) formalara bölünmüşlər. Bronxial astmalı xəstələrdə aparılan klinik, funksional və laborator müayinələr ümumi qəbul olunmuş metodlara əsasən aparılmışdır.

Astmanın yüngül dərəcəsi aşağıdakı əlamətlərə əsasən təyin edilmişdir:

- simptomların həftədə 1 dəfədən çox, lakin gündə 1 dəfədən az müşahidə olunması;

- gecə simptomlarının ayda 1–2 dəfə;

- kəskinləşmələrin fiziki aktivliyin aşağı düşməsinə və yuxunun pozulmasına səbəb olması;

- FEV1 və ya PEF \geq 80% təşkil etməsi.

Yüngül persistədən bronxial astmalı 4 nəfər uşağın xəstəliyinin klinikasında boğulma tutmalarının həftədə 1 dəfə, gecə tutmalarının isə ayda 1 dəfə residiv verməsi, NZS və OFV₁ \geq 80% olması səciyyəvi idi. Yüngül persistədən bronxial astma xəstələrinə müalicənin 1-2 – ci pilləsində yaxşı nəzarət olunur.

Astmanın orta ağır dərəcəsi aşağıdakı əlamətlərə əsasən təyin edilmişdir:

- simptomların hər gün olması;
- kəskinləşmələrin fiziki aktivliyin məhdudlaşmasına və yuxunun pozulmasına səbəb olması;
- gecə simptomlarının həftədə 1 dəfədən çox müşahidə olunması;
- qısa təsirli inhalyasiyon β_2 -aqonistlərin gündəlik istifadəsi;
- FEV₁ və ya PEF – in lazımı göstəricisinin 60–80% –ni təşkil etməsi.

Orta-ağır persistəedən bronxial astmalı 81 nəfər uşaqların klinikasında ekspirator tip tənəffüsliyin olması, tənəffüsdə vidacı çuxurun və köməkçi əzələlərin iştirak etməsi, ağciyərlərin auskultasiyasında fitverici fonda müxtəlif kolibrli xırıltıların eşidilməsi, boğulma tutmalarının həftədə 1-2 dəfə, gecə tutmalarının isə ayda 2 dəfə residiv verməsi NZS-nin normal göstəricisinin 60-80%, OFV₁ 80%-dən az olması ilə müşahidə edilmişdir. Orta ağır persistəedən bronxial astma müalicənin 3- cü pilləsində yaxşı nəzarət olunur.

Bütün uşaqlarda anamnez məlumatlarının təhlili aparılmışdır. Həyat, xəstəlik, allerqoloji və ailə anamnezləri dəqiqləşdirilmişdir. Xəstəliyin müddəti, təhrikeci amillər, əvvəlki müalicə və onun effektivliyi qeyd edilmişdir. Həyat və xəstəlik anamnezləri araşdırılmış və həmçinin tibbi sənədlərin retrospektiv qiymətləndirilməsi toplanılmışdır. Xəstəliyin başlama müddəti , xəstəni müşahidə edən həkim-allerqoloq tərəfindən xəstəliyin diaqnozunun qoyulduğu il hesab edilmişdir. Xəstələrdə xəstəliyin müddəti 2 ildən 5 ilə qədər (3,7±0,9) təşkil etmişdir.

Bütün göstəricilər üçün laborator müayinənin materialı səhər acqarına dirsək venasından götürülmüş venoz qan olmuşdur. Qan, Vacuette tipli vakuum sisteminin qırmızı qapaqlı steril sınaq şüşəsinə toplanmışdır. Bu sınaq şüşəsinədə EDTA tərkibli zərdab üçün laxtalanma aktivatoru və gel olur.

Tədqiqat üçün tətbiq olunan immun müayinələri Azərbaycan Tibb Universitetinin «İmmunoloji»laboratoriyasında aparılmışdır.

Limfosit subpopulyasiyalarının öyrənilməsi avtomatik proqram təminatından istifadə etməklə axın sitofluorimetriya üsulu vasitəsilə

«Coulter Epix XL» cihazında (Beckton Dickinson, ABŞ) aparılmışdır. Tədqiqat mononuklear hüceyrələrin ümumi fraksiyasında standart üsuldan istifadə etməklə, həyata keçirilmişdir. Hüceyrələrin səthi fenotipi monoklonal anticisimlərin köməyi ilə təyin edilmişdir. Flüoroxrom nişan qismində flüoresin izotiyosiyanatı (FITC) istifadə edilmişdir. Hüceyrələrin boyanması və fiksasiyası proseduru istehsalçı şirkətin göstərişlərinə uyğun olaraq, standart üsulla həyata keçirilmişdir. Standart dəstlərdən (Beckton Dickinson, ABŞ) istifadə edərək, limfositlərin T- (CD3⁺) və B-populyasiyalarının (CD19⁺), limfositlərin T-helper/induktor (CD4⁺), T-supressor/sitotoksik (CD8⁺) subpopulyasiyalarının mütləq və nisbi miqdarı, T-killerlərin (CD16/56⁺) göstəriciləri təyin edilmişdir. Nəticələri işləmək üçün düz (FSC), yan (SSC) işıq səpələnməsi parametrlərindən istifadə edərək, CellQuest proqramından (Becton Dickinson, ABŞ) istifadə edilmişdir. Qan zərdabında A, M, G sinif immunoqlobulinlərin konsentrasiyalarını «Бектор – Бест» QSC-nin (Rusiya) istehsalı olan «ИФА – БЕСТ» test sistemləri vasitəsi ilə, sərtfazlı immunoferment analiz üsulu ilə təlimat qaydalarına uyğun olaraq təyin olunmuşdur. İmmunoqlobulin E-nin (ümumi IgE) kəmiyyət təyini «İgE – ИФА – БЕСТ – стрип» (istehsalçı – «Бектор БЕСТ» QSC, Rusiya) standart kommərsiya dəstlərindən istifadə edərək, sərtfazlı immunoferment analiz üsulu ilə həyata keçirilmişdir. Tədqiqatın bütün iştirakçılarından «Бектор Бест» QSC (Rusiya) şirkətinin istehsalı olan "ИФА– Бест" kommərsiya test-sistemlərindən istifadə etməklə, sərtfazlı immunoferment analizinin «sendviç» variantını aparmaq üçün EDTA-lı steril sınaq şüşələrinə venoz qan nümunəsi götürülməklə İL-2, İL-13 və İL-17 təyin tədqiq edilmişdir.

Qan zərdabında 25 (OH) D3-ün konsentrasiyasının təyini Roche Diagnostics firmasının (Almaniya) analizatorunda immunoferment üsulundan istifadə etməklə həyata keçirilmişdir. D vitamininin səviyyəsi aşağıdakı göstəricilər əsasında seçim edilmişdir : 25 (OH) D3-ün miqdarının 30–100 nq/ml -normal; 20–29 nq/ml - yüngül çatışmazlıq; 10–19 nq/ml - orta çatışmazlıq, 10 nq/ml-dən az olması isə ağır çatışmazlıq (defisit) kimi qiymətləndirilmişdir. 100 nq/ml-dən yuxarı səviyyəsi D hipervitaminozu qəbul edilmişdir. D vitamininin çatışmazlığına müvafiq olaraq farmakoloji korreksiyası məqsə-

dilə 40 nəfər xəstəyə 1 ay müddətində gündəlik 2 – 4 damcı (sutkalıq 1500 – 3000 BV; kurs müalicə dozası 45000-90000 BV) D vitamini tərkibli Tridrop preparatı təyin olunmuşdur. D vitamininin qan zərdabında səviyyəsi aparılmış müalicə kursundan əvvəl və müalicədən 3 ay sonra təyin edilmişdir.

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri müasir tövsiyələr nəzərə alınmaqla, statistik təhlil olunmuşdur. Statistik analiz variasiya, diskriminant, dispersiya və korrelyasiya üsullarının tətbiqi ilə aparılmışdır. Bütün hesablanmışlar EXCEL – 2016 elektron cədvəlində SPSS – 22 paket proqramında aparılmış, nəticələr cədvəllərdə və diaqramlarda cəmləşdirilmişdir.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Bizim müşahidəmiz altında persistə edən atopik forma yüngül və orta-ağır gedişə malik bronxial astmalı 85 uşaq olmuşdur. Xəstəliyin davam etmə müddəti 2 ildən 5 ilə qədər (orta hesabla $3,7 \pm 0,9$ il) təşkil etmişdir. Xəstəliyin yüngül gedişə malik xəstələr qrupunda 4-7 yaşda uşaqlar – 50,0% (n=2), 7-12 yaşda – 50,0% (n=2) təşkil etmişdir. Orta-ağır gedişə malik bronxial astması olan xəstələr qrupunda 4-7 yaşda uşaqlar – 24,7% (n=21), 7-12 yaş – 49,4% (n=42), 12-17 yaşlı uşaqlar – 21,2% (n=18) təşkil etmişlər. Bronxial astması olan uşaqların orta yaşı ($M \pm m$) $10,2 \pm 0,4$ təşkil etmişdir. Nəzarət qrupunda uşaqların orta yaşı $10,1 \pm 0,8$ təşkil etmişdir.

Anamnez məlumatlarının təhlili zamanı ailəvi allerqoloji anamnezə xüsusi diqqət yetirilmişdir. İrsiyyətdə allergik xəstəlikləri olan 75 (85,8%) uşaq qeydə alınmışdır. Onlardan hər iki valideyn və yaxın qohumlarda allergik reaksiyaların olması 26 (30,6%) uşaqda qeydə alınmışdır. 28 (32,9%) xəstənin anamnezində irsi olaraq ata xətti üzrə, 21 (24,7%) xəstədə isə ana xətti üzrə ağırlaşma qeydə alınmışdır.

Anamnestik məlumatlara və müayinənin nəticələrinə əsasən, demək olar ki, bütün uşaqlarda polivalent sensibilizasiya qeydə alınmışdır. 17 nəfər (20,0%) uşaqda məişət allergenlərinə (məişət allergenlərinə daxil olan 11 nəfər (12,9%) uşaqda – toz allergenləri, 6 nəfər (7,1%) uşaqda – epidermal allergenləri) qarşı sensibilizasiya

nəzərə çarpmışdır. Müayinə olunan xəstələrdən 55 nəfər (64,7%) uşaqda qida allergiyası müşahidə edilmişdir.

Müayinə olunan xəstələrdən 68 nəfər (92%) uşaqda ümumi immunoqlobulin E – nin yüksəlməsi qeyd edilmişdir. Ümumi IgE-nin orta səviyyəsi $597,4 \pm 103,8$ Vah/ml təşkil etmişdir.

Bronxial astma olan uşaqlarda yanaşı gedən allergik xəstəliklərin rast gəlinmə səviyyəsi yüksək olmuşdur. Allergik patologiyanın təhlili zamanı, 39 (45,9%) uşaqda atopik mənşəli komorbid xəstəliklər aşkar edilmişdir. Bronxial astma olan uşaqların anamnezində rast gəlmə tezliyinə görə birinci komorbid xəstəlik allergik rinit olmuşdur (32 nəfər; 37,65%). Atopik dermatit bronxial astması olan 7 nəfər (8,25) xəstədə rast gəlinmişdir. 46 nəfər (54,1%) xəstədə komorbid allergik xəstəlik müşahidə edilməmişdir. Bronxial astma olan xəstələrdə komorbid patologiyanın müəyyənləşdirilməsi xəstəliyin kompleks terapiyasına düzgün yanaşmanı təyin etməyə, yanaşı gedən patologiyanın kəskinləşməsinin azaldılmasına yönəldilmiş profilaktik tədbirlərin hazırlanmasına və bununla da bronxial astma üzərində nəzarəti artırmağa imkan verir.

Xəstəliyin klinik mənzərəsi tədqiq olunan patologiya üçün tipik olmuşdur. Bir qayda olaraq, xəstə uşaqlar və onların valideynlərini çətinləşmiş tənəffüsün təkrarlanan, ötüb keçən epizodları narahat edirdi. Klinikaya ekspirator tip tənəffüs, döş qəfəsində ağırlıq hissənin olması, öskürək (əzabverici quru və ya yaş öskürək-dən çətin xaric olunan bəlgəmli öskürəyə qədər) də daxildir. Bu simptomatika axşam və erkən səhər saatlarında intensivləşərək, tutma sayının sutka ərzində ağırlaşmalarla bərabər dəyişkən xarakter daşıyırdı. Tədqiqata götürülmüş uşaqlar öskürək, tez yorulma və tənəffüslə özünü göstərən fiziki aktivlik dözümsüzlüyü kimi şikayətlərlə stasionara qəbul edilmişlər. Xəstələr gecə simptomları arasında tutmaşəkilli öskürək səbəbindən gecə yuxudan oyanma və yuxuya getməkdə olan çətinliyi qeyd etmişlər. Tənəffüslük və az miqdarda bəlgəm ilə müşayiət olunan tutmaşəkilli öskürək xəstəliyin ilk günündə meydana çıxmışdır.

Klinik müayinə zamanı allergik əlamətlər müşahidə edilmişdir: dərinin quru olması (31 nəfər -36,5%), burnun tutulması (67 nəfər - 78,8%), periorbital kölgələr (20 nəfər - 23,5%), persistədən

konyunktivit (56 nəfər - 65,9%). Nazal obstruksiya yüngül dərəcədən (28 nəfər - 32,9%) yuxunu pozan ağır dərəcəyə qədər (21 nəfər - 24,7%) dəyişmişdir. Xəstələrdə həmçinin burunda qaşınma və asqırma kimi şikayətlər qeydə alınmışdır (64 nəfər - 75,3%). Stasionara qəbul olunan uşaqlarda tutma dövründə döş qəfəsinin forması normal silindrik formadan (79,4%) emfizematoz şişkin formaya (20,6%) qədər dəyişmişdir. Bütün uşaqlarda köməkçi əzələnin iştirakı ilə ekspirator tənəffüs qeydə alınmışdır. Perkutor olaraq xəstələrin əksəriyyətində (71 nəfər; 83,5%) qutu çalarlı ağciyər səsi qeydə alınmışdır. Ağciyərlərin auskultasiyası zamanı sərt tənəffüs fonunda quru fitverici xırıltılar eşidilmişdir, bütün uşaqlarda nəfəsvərmə uzanmışdır və 63 nəfər(74,1%) uşaqda müxtəlif kalibrli yaş xırıltılar müşahidə edilmişdir. Tənəffüsün sayı normadan 30%-dən çox artması 39 (45,9%) uşaqda, 30-50% - dən çox artması 35 (41,2%) uşaqda və 50%-dən çox artması 10 (11,8%) uşaqda qeydə alınmışdır. Tutma zamanı 39 nəfər(45,9%) uşaqda hipoksiyanın qeyri-spesifik əlaməti qismində taxikardiya müşahidə edilmişdir. Tutmadan kənar dövrdə ürək-damar sistemi tərəfindən əhəmiyyətli dəyişikliklər qeydə alınmamışdır. Qanda oksigenin saturasiyası (SpO₂) 35 nəfər(41,2%) uşaqda $\geq 95\%$, 13 nəfər(15,3%) uşaqda 90%-dən 94%-ə qədər müşahidə edilmişdir.

Döş qəfəsi orqanlarının rentgenoqrafiyasının aparılması zamanı ağciyər toxumasının şəffaflığının artması, medial sahələrdə ağciyər şəklinin güclənməsi, bronxların köklərinin genişlənməsi və strukturunun dəyişməsi, qabırğaarası sahələrin genişlənməsi, qabırğaların üfüqi yerləşməsi qeydə alınmışdır.

Bronxial astma olan xəstələrdə periferik qanda eozinofillərin və monositlərin mütləq sayının artması və EÇS-in səviyyəsinin yüksəlməsi müşahidə edilmişdir.

Qanın eozinofiliyası bronxial astmanın fenotipində mühüm rol oynayır və atopiyanın mühüm markeri hesab edilir. Bronxial astmalı xəstələrdə eozinofiliya 80 (94,1%) xəstədə aşkar edilmişdir. Nəzarət qrupunda eozinofillər periferik qanda aşkar edilməmişdir. Allergik xəstəliklərdən şikayətlənməyən uşaqların nəzarət qrupunda qanda eozinofiliyanın səviyyəsi $0,07-0,22 \times 10^9/l$ diapazonda dəyişmişdir. Xəstələr qrupunda göstəricinin dəyişməsi həddi 0 -dan $2,14 \times 10^9/l$ -ə

qədər təşkil etmişdir. Bronxial astma olan xəstələrdə eozinofillərin orta qiyməti $0,84 \times 10^9/l$, nəzarət qrupunda $0,13 \times 10^9/l$ təşkil etmişdir. Hər iki qrupu müqayisə etdikdə, fərqlər dürüst qeyd olunmuşdur ($p < 0,001$).

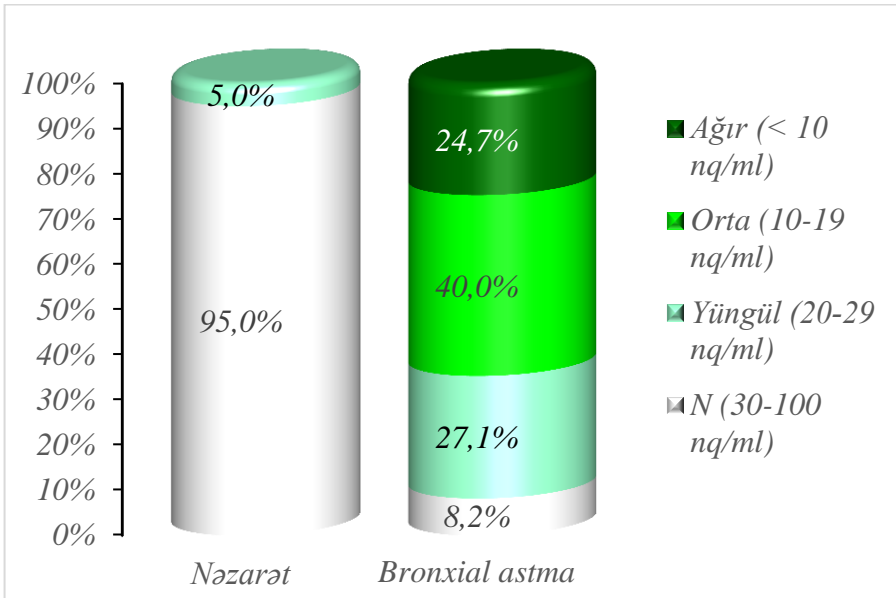
Allergenlərin əsas siniflərinə qarşı spesifik IgE-nin təyin edilməsindən başqa, bronxial astma olan 74 uşaqda və nəzarət qrupundan olan 20 uşaqda ümumi IgE-nin səviyyəsinin qiymətləndirilməsi həyata keçirilmişdir. Bronxial astma olan xəstələr qrupunda ümumi IgE-nin dəyişilməsi 21,0-2830 BV/ml diapazonda baş vermişdir. Bu göstərici nəzarət qrupundan dürüst fərqlənmişdir ($p = 0,002$), nəzarət qrupunda 1,0-94,0 BV/ml diapazonda dəyişməklə ümumi IgE-nin orta qiyməti $33,0 \pm 5,5\%$ təşkil etmişdir.

Periferik qanda ümumi IgE-nin səviyyəsi və eozinofillərin miqdarı arasında müsbət korrelyasiya əlaqəsi təyin edilmişdir ($p = 0,935$). Beləliklə, qanda eozinofiliyanın olmasına və ümumi IgE-nin səviyyəsinə görə xəstələr qrupunu nəzarət qrupu ilə müqayisə etdikdə qruplar arası statistik əhəmiyyətli fərqlər əldə edilmişdir ($p < 0,001$).

Qruplarda D vitaminin qiymətlərinin təhlilinin aparılması göstərmişdir ki, uşaqların nəzarət qrupunda vitaminin normal miqdarı 19 nəfər (95,0%) uşaqda, yüngül çatışmazlığı – 1 nəfər (5,0%) uşaqda aşkar edilmişdir. Bronxial astma olan xəstələr qrupunda D vitaminin ağır çatışmazlığı 21 nəfər (24,7%) xəstədə, orta ağır (ciddi) çatışmazlığı – 34 nəfər (40%) xəstədə, yüngül çatışmazlığı 23 nəfər (27,1%) xəstədə müşahidə edilmişdir. 7 nəfər (8,2%) atopik forma bronxial astmalı uşaqda vitamin D normasının aşağı sərhədlərində qeyd edilmişdir. (şəkil 1)

Nəzarət qrupunda D vitaminin orta miqdarı $45,3 \pm 2,2$ nq/ml təşkil etmişdir. Qrupda minimal və maksimal qiymət – müvafiq olaraq 28,0 və 61,0 nq/ml təşkil etmişdir.

Bronxial astma olan uşaqlar qrupunda 25(OH) D3-ün orta qiyməti $17,4 \pm 0,9$ nq/ml təşkil etmişdir. Qrupda maksimal və minimal qiymət müvafiq olaraq 5,9 və 38,6 nq/ml bərabər olmuşdur. Bu zaman bronxial astmalı xəstələrdə D vitaminin minimal miqdarı 5,9 nq/ml təşkil etmişdir ki, bu da D vitamininin ağır çatışmazlığı sayılır və farmakokorreksiyanın aparılmasını tələb edir.



Şəkil 1. Atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda D vitamininin səviyyəsi.

Hüceyrə immunitetinin göstəricilərinin tədqiqi zamanı periferik qanda CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/ CD56+, CD19+ diferensiasiya markerlərinin təyin edilməsi nəzərdə tutulur ki, bu göstəricilər 34 xəstədə öyrənilmişdir. Bu uşaqlarda identifikasiya olunmuş membran markerlərinin mononuklear antigenlərin (CD markerlər) göstəricilərinin müqayisəli xarakteristikası öyrənilmişdir. Tədqiqat nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, bronxial astmalı xəstələrin qan zərdabında CD3+ limfositlərin nisbi miqdarının göstəricilərinin müqayisəsi göstərmişdir ki, onlarda bu göstəricinin səviyyəsi $68,1 \pm 1,3\%$ təşkil etmişdir, bu da nəzarət qrupunun göstəricilərindən ($70,4 \pm 0,7\%$) dürrüst olaraq aşağı olması ilə fərqlənmişdir ($p > 0,05$). Atopik bronxial astma xəstələrin qan zərdabında T–helperlərin (CD4⁺) səviyyəsi $37,6 \pm 0,6\%$, nəzarət qrupu ilə müqayisədə ($40,0 \pm 1,2\%$) ($p < 0,05$) aşağı olmaqla yanaşı, T–supressorların (CD8⁺) da ümumi sayının ($29,5 \pm 0,6\%$) nəzarət ilə müqayisədə $32 \pm 0,8\%$ aşağı olmuşdur ($p < 0,05$). Xəstələrdə CD4⁺/CD8⁺ T–limfositlərinin nisbətinin göstəri-

ciləri ($1,18 \pm 0,05\%$) normanın orta dəyərlərinə uyğun gəlirdi (nəzarət qrupu $1,23 \pm 0,02$, $p > 0,05$).

Limfositlərin başqa bir populyasiyasını təşkil edən və təbii killer (NK – hüceyrələr) adlandırılan hüceyrələrin öyrənilməsində xüsusi maraq doğururdu. NK–hüceyrələr T– və B –limfositlərdən tək cə mənşəyinə görə deyil, həm də yerinə yetirdikləri funksiyalara görə də fərqlənirlər. İlk olaraq NK–hüceyrələr yad və dəyişilmiş hüceyrələrə qarşı orqanizmin müdafiəsinə hazırlaşırlar. NK– hüceyrələrin markeri qismində $CD16^+$ səthi reseptoru istifadə edilir və bu reseptor NK–hüceyrələrin ümumi sayını əks etdirir. Aktivləşdirilmiş təbii killer hüceyrələrin sayı haqqadığər bir antigenin – $CD56^+$ – nın ekspressiyasına görə görünəcə çıxarılır. Bronxial astmalı xəstələrin periferik qanında təbii killer hüceyrələrin ($CD16^+/CD56^+$) nisbi miqdarının qiymətləndirilməsi zamanı nəzarət qrupundakı göstəricilərlə müqayisədə, əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilmədi. Xəstələrdə bu göstəricinin dəyəri $12,7 \pm 0,9\%$ nəzarət qrupun uşaqlarında isə $12,8 \pm 0,3\%$, ($p > 0,05$) təşkil etmişdir.

Bronxial astma ilə xəstələrin qanında B-limfositlərin ($CD19^+$) nisbi miqdarının müqayisə edilməsi göstərmişdir ki, xəstə qruplarında bu göstəricinin qiyməti $19 \pm 1,0\%$, sağlam şəxslər qrupunda $16,4 \pm 0,7$ ($p > 0,05$) təşkil etmişdir.

Beləliklə, yüngül və orta-ağır gedişə malik atopik forma bronxial astmalı xəstələrdə D vitamini çatışmazlığı zamanı immun sistemin hüceyrə həlqəsində aşkar edilmiş dəyişikliklər $CD8^+$ limfositlərin və müəyyən dərəcədə təbii killerlərin $CD16^+/CD56^+$ limfositlərin sayəsində olan dəyişkənliklər immun sistemin sitotoksik vəziyyətinin yüksəlməsinə səbəb olmaqla, $CD3^+$ limfositlərin səviyyələrinin isə aşağı olmasına səbəb olmuşdur. Bunların əksi olaraq isə $CD19^+$ səviyyəsi artmışdır.

Humoral immunitetin göstəricilərinin müqayisə edilməsi göstərmişdir ki, tədqiqata götürülmüş bronxial astma olan xəstələrin hamısında qan zərdabında IgA-nin səviyyəsi $1,24 \pm 0,06$ q/l olmuşdur ki, bu göstəricinin qiyməti nəzarət qrupu ilə müqayisədə aşağı olmuşdur ($1,74 \pm 0,11$ q/l ($p < 0,05$)). IgM səviyyəsinin qiymətləndirilməsi zamanı əldə edilən göstərici $1,21 \pm 0,07$ q/l təşkil etmişdir. Bu göstəricinin də qiyməti nəzarət qrupuna nisbətən dərüst aşağı

olmuşdur ($1,78 \pm 0,21$ q/l ($p < 0,05$)). IgG-nin səviyyəsinin müqayisə edilməsi göstərmişdir ki, BA ilə xəstələrdə bu göstəricinin qiyməti $5,9 \pm 0,1$ q/l təşkil etmişdir. Bu göstəricinin qiyməti nəzarət qrupuna nisbətən ($p < 0,05$) dürüst aşağı olmuşdur ($10,6 \pm 0,5$ q/l). Beləki, İgA-nın əsas funksiyası mikrobəleyhinə və virusəleyhinə olduğu üçün onun miqdarının azalması virusların hüceyrə daxilinə kecməsinə və mikroorqanizmlərin bronx ağacının selikli qişasında fiksasiyasına səbəb olur. İmmun cavabın tam formalaşmasında və effektiv olmasında iştirak edən əsas immunoqlobulinlərdən sayılan İgG və İgM –in miqdarının da nəzarət qrupuna nisbətdə aşağı olması kompensator olaraq immün həlqəsinin aktivliyinin azalması ilə xarakterizə olunurlar.

Tədqiqatın gedişində daha sonra atopik forma bronxial astma və D vitaminin çatışmazlığı olan uşaqların sitokin profilinin (İL2;İL13;İL17) xüsusiyyətləri təhlil edilmişdir. Bronxial astmalı uşaqların qan zərdabında sitokinlərin miqdarının təhlili zamanı nəzarət qrupundakı uşaqların göstəriciləri ilə müqayisədə dürüst fərqlər aşkar edilmişdir. İL-2-nin miqdarının müqayisəsi göstərmişdir ki, D vitamininin çatışmazlığı olan bronxial astmalı xəstələrdə onun səviyyəsi sağlam uşaqlarla müqayisədə dürüst azalmışdır ($p < 0,001$). Belə ki, nəzarət qrupundakı uşaqların qan zərdabında bu sitokinin konsentrasiyasının orta qiyməti $10,8 \pm 0,7$ pg/ml təşkil etmişdir, halbuki xəstələrdə bu göstərici $2,5 \pm 0,3$ pg/ml bərabər olmuşdur.

İL-13 səviyyəsi atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə dürüst yüksək olmuşdur ($p < 0,01$). Xəstələrin qan zərdabında bu sitokinin konsentrasiyasının orta qiyməti $13,8 \pm 0,8$ pg/ml təşkil etmişdir, halbuki nəzarət qrupunda bu göstəricinin qiyməti dürüst aşağı olmuşdur – $5,3 \pm 0,7$ pg/ml.

İL-17 konsentrasiyasının tədqiqi zamanı aşkar edilmişdir ki, bronxial astma olan xəstələrdə onun səviyyəsi həmçinin sağlam şəxslərə nisbətən yüksək olmuşdur. Bu zaman xəstələrin qan zərdabında bu sitokinin konsentrasiyası $9,4 \pm 0,8$ pg/ml təşkil etmişdir, halbuki nəzarət qrupunda bu göstəricinin səviyyəsi $5,0 \pm 0,4$ pg/ml bərabər olmuşdur ($p < 0,05$).

Beləliklə, biz müəyyən etdik ki, D vitamininin çatışmazlığı olan atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda iltihabyönlü sitokin

potensialının artmasının – bronx-ağciyər sistemində iltihabi prosesin xronikləşməsinin və kəskinləşməsinin patogenetik mexanizminin mühüm amili sayılır.

Tədqiq olunan sitokinlər arasında həm iltihabyönlü (IL-13,IL-17), həm də iltihabəleyhinə (IL-2) interleykinlər olduğu üçün orqanizmdə sitokin balansının kompleks qiymətləndirilməsi zamanı biz inteqral sitokinin indeksini: iltihabyönlü və iltihabəleyhinə sitokinlərin orta riyazi qiymətlərinin cəminin nisbətini hesablamışıq. Bunun üçün interleykinlərin indekslərinin (İLİ) qiymətini xəstələrdə onların konsentrasiyasının orta kontrol qiymətlərə nisbəti kimi hesablamışıq:¹⁰

$$\text{İLİ} = \text{İLxəstə} / \text{İL nəzarət}$$

İnteqral sitokin indeksi (İSİ) aşağıdakı düstur üzrə şərti vahidlərlə hesablanmışdır:

$$\text{İSİ} = \text{İ1} + (\text{İ2}-1),$$

Burada İ1 – iltihabyönlü interleykinlərin indekslərinin orta riyazi qiymətidir;

İ2 – iltihabəleyhinə interleykinlərin indekslərinin orta riyazi qiymətidir.

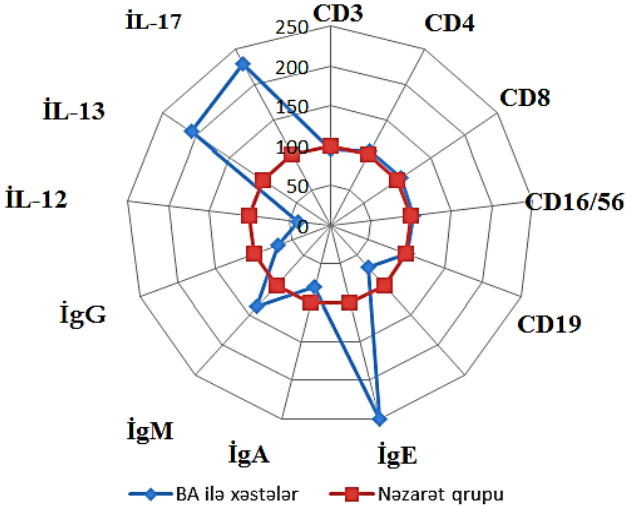
İSİ – nin qiymətinə əsasən sitokin balansı müəyyən edilmişdir: İSİ-nin qiyməti ≤ 1 olduqda - bu, sitokinlərin normal balansı, İSİ > 1 olduqda – onun pozulması kimi qəbul edilmişdir.

Müəyyən edilmişdir ki, atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda D vitamininin çatışmazlığı fonunda sitokinlərin normal balansı olmamışdır və onun yerdəyişməsi qeydə alınmışdır: İSİ-nin qiyməti =1,58 olmuşdur ki, bu, sağlam uşaqlarda olan göstəricidən yüksəkdir (İSİ=1, $p<0,05$).

Tədqiq olunan müayinələr sayəsində atopik forma bronxial astması olan xəstələr üçün koordinatların qütb sistemində immun statusun modelinin qrafik təsviri qurulmuşdur ki, burada hər bir vektor immun sistemin ayrı-ayrı parametrinə müvafiq gəlir (şəkil 2).

¹⁰Юдина, Т.В. методические рекомендации / Т.В.Юдина, Халеппо Е. М. - Изд-во "Самар. ун-т" 2012

Atopik forma bronxial astması olan uşaqlarda humoral müdafiə mexanizmləri IgE (+1075) səviyyəsinin yüksəlməsi, IgA (-20), IgM – in (-35) və IgG - nin (-31) çatışmazlığı ilə səciyyələnir.



Şəkil 2. Atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda immun statusun modellərinin qrafik təsviri.

Sitokin mexanizmi IL-13 (+107) və IL-17 (+130) iltihabyönlü sitokinlərin səviyyəsinin normadan yüksək qiymətləri və IL-2 (-60) iltihabəleyhinə sitokinlərin normadan aşağı qiymətləri ilə səciyyələnmişdirlər . Bu göstəricilərə əsasən müəyyən olunmuşdur ki, uzun müddətli allergik iltihab prosesi iltihabyönlü sitokinlər tərəfindən daha aktiv reaksiyanı şərtləndirir və immun səlahiyyətli hüceyrələrin proliferasiyasını və differensiasını sürətləndirir.

Atopik forma bronxial astmalı xəstələrdə D vitamini ilə immun sistemin göstəriciləri arasında korellasion asılılıq öyrənilmişdir. Bu zaman müayinə edilən uşaqlarda D vitamininin səviyyəsi və immun sistemi arasında kifayət qədər sıx qarşılıqlı əlaqənin olduğu müşahidə olunmuşdur. Atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda D vitamininin səviyyəsi ilə İgA ($\rho = 0,353$, $p = 0,002$) IgM ($\rho = 0,131$, $p = 0,265$) və İgG ($\rho = 0,597$, $p = 0,000$) göstəriciləri arasında düz

müsbət korrelyasiya əlaqəsi olmuşdur, yəni qan zərdabında D vitamininin azalması ilə bərabər bu immunoqlobulinlərin səviyyəsi statistik dürüst azalmışdır. D vitamini ilə ümumi İgE – nin göstəriciləri arasında dürüst mənfi korrelyasiya əlaqəsi olmuşdur, yəni qan zərdabında D vitamininin konsentrasiyasının azalması ilə ümumi İgE – nin səviyyəsi ($\rho = - 0,404$, $p = 0,000$) statistik dürüst yüksəlmişdir. Vitamin D ilə İgE arasında olan tərs korrelyasion əlaqə D hipovitaminozu ilə atopik forma bronxial astma arasında əlaqənin olmasını göstərir. Qan zərdabında D vitamininin miqdarının hüceyrə immunitetinin göstəriciləri ilə qarşılıqlı əlaqəsinin təhlili cədvəl 1-də təqdim edilmişdir.

Cədvəl 1.

Müayinə edilən uşaqların qan zərdabında T- və B - limfositlərin subpopulyasiyalarının səviyyələri ilə D vitamininin konsentrasiyası arasında korrelyasion qarşılıqlı əlaqə

		VitD	CD3%	CD4%	CD8%	CD19%	CD16/56%	IRI
VitD	ρ	1,000	0,032	0,325**	0,127	-0,182	0,159	0,118
	p		0,802	0,008	0,312	0,146	0,207	0,348
CD3%	ρ	0,032	1,000	0,168	0,362**	-0,123	0,021	0,057
	p	0,802		0,181	0,003	0,329	0,867	0,650
CD4%	ρ	0,325**	0,168	1,000	0,154	-0,223	-0,082	0,213
	p	0,008	0,181		0,221	0,074	0,516	0,088
CD8%	ρ	0,127	0,362**	0,154	1,000	-0,249*	0,070	-0,048
	p	0,312	0,003	0,221		0,046	0,579	0,706
CD19%	ρ	-0,182	-0,123	-0,223	-0,249*	1,000	-0,005	0,017
	p	0,146	0,329	0,074	0,046		0,968	0,892
CD16/56%	ρ	0,159	0,021	-0,082	0,070	-0,005	1,000	0,111
	p	0,207	0,867	0,516	0,579	0,968		0,379
IRI	ρ	0,118	0,057	0,213	-0,048	0,017	0,111	1,000
	p	0,348	0,650	0,088	0,706	0,892	0,379	

Biz həmçinin müayinə edilən atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda D hipovitaminozu ilə iltihabəleyhinə (İL2) və iltihabyönlü sitokinlərin (İL-13, İL-17) göstəriciləri arasındakı asılılığı öyrənmişik. Müayinə edilən uşaqların göstəricilərinin korrelyasiya təhlili zamanı D vitamini çatışmazlığı ilə İL2 – nin səviyyəsi ($\rho = 0.363$, $p = 0.003$) arasında dürüst düz korrelyasiya müşahidə olunmuşdur. D vitamininin səviyyəsi ilə İL13 ($\rho = - 0.247$, $p =$

0.049) və İL17 ($\rho = -0.340$, $p = 0.006$) sitokinlərinin səviyyəsi arasında isə dürrüst tərs korrelyasiya asılılığı aşkar olunmuşdur. Vitamin D – nin limfositlərdə identifikə olunmuş reseptorları (VDR) , Th2 hüceyrələrin proliferasiyasına təsir göstərərək, ondan sintez olunan interleykinləri (İL13,İL17) stimulə etmiş olur.

Beləliklə, alınan korrelyasiya asılığına görə demək olar ki, vitamin D – nin hipervitaminozu zamanı Th1 limfositlərin fəaliyyəti artdığından İL2- nin sintezi də artırmış, eyni zamanda Th2 limfositlərin fəaliyyəti azaldığından İL13, İL17-nin səviyyəsinin azalması müşahidə olumuşdur. Bu nöqteyi nəzərdən, atopik forma bronxial astmanın kəskinləşməsi zamanı İL13, İL17-nin səviyyəsinin artması, İL2 – nin səviyyəsinin isə azalması astmanın patogenetik və effektiv müalicə növünün seçimli aparılmasına zəmin verilməsini açıqlayır.

Tədqiqat işinin sonrakı mərhələsində allergik iltihab prosesinin qarşısının alınması, eyni zamanda D vitamini çatışmazlığının korreksiyası məqsədi ilə aparılan bazis müalicəsinə D vitamini əlavə olunması təşkil etmişdir. Tədqiqata daxil edilən xəstələrin müalicəsi bronxial astmanın pilləli müalicəsi kimi aparılmışdır : 1-ci pillə (bazis terapiyası aparılmadan), 2-ci pillə (İKS-nin aşağı dozaları), 3-cü pillə (5 yaşa qədər uşaqlar üçün İKS ikiqat aşağı dozada, 5 yaşdan yuxarı uşaqlar üçün İKS orta/yüksək dozada).

Hipovitaminozun korreksiyası məqsədilə 40 uşaq tərkibində D vitamini olan Tridrop preparatını, D vitamininin çatışmazlığının dərəcəsiindən asılı olaraq, sutkada 2-4 damcı (1500-3000 BV gündəlik) olmaqla 1 ay ərzində (45000-90000 BV kurs müalicə dozası) qəbul etmişlər.

Müalicədən əvvəl gündüz simptomlarının tezliyi (boğulma tutmalarının) xəstələrin birinci və ikinci qrupları üçün müvafiq olaraq $3,31 \pm 0,30$ və $3,25 \pm 0,29$ təşkil etmişdir (cədvəl 2).

Cədvəl 2. –dən görüldüyü kimi müqayisə qrupları müalicədən əvvəl gecə tutmalarının tezliyinə görə də həmçinin bir-biri ilə müqayisə edilmişlər – birinci və ikinci qrupda müvafiq olaraq, həftədə boğulma tutmalarının tezliyi $1,20 \pm 0,12$ və $1,33 \pm 0,12$ təşkil etmişdir .

Atopik forma bronxial astmalı uşaqların müalicə qruplarında klinik simptomların dinamikası

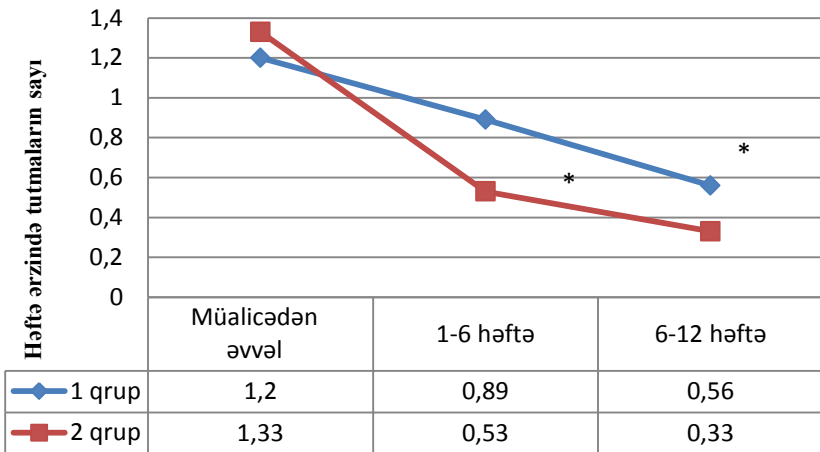
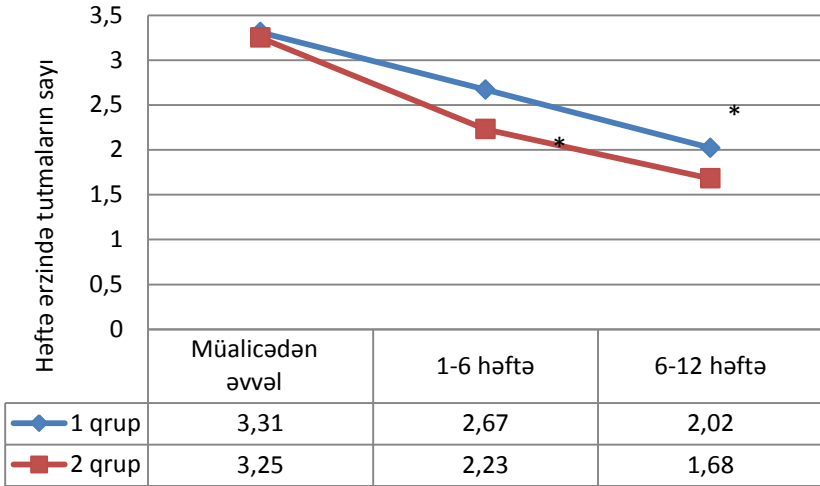
Parametr	Müayinənin mərhələsi	Ölçmə vahidi	1 qrup (bazis terapiyası)	2 qrup (bazis terapiyası + Tridrop)	P
Gündüz simptomları	Müalicədən əvvəl	Həftə ərzində sayı	3,31±0,30	3,25±0,29	>0,05
	1-6 həftə		2,67±0,29	2,23±0,27	>0,05
	6-12 həftə		2,02±0,22*	1,68±0,25*	<0,05
Gecə simptomları	Müalicədən əvvəl	Həftə ərzində sayı	1,20±0,12	1,33±0,12	>0,05
	1-6 həftə		0,89±0,09	0,53±0,09	>0,05
	6-12 həftə		0,56±0,07	0,33±0,08	<0,05

*Qeyd: p – qruplararası fərqlərin statistik əhəmiyyəti; * – müalicənin əvvəlinə nisbətə statistik əhəmiyyətli fərqlər*

Hər bir müşahidə qrupunda 12 həftə ərzində aparılan bazis terapiya fonunda gündüz simptomlarının statistik əhəmiyyətli azalması nəzərə çarpmışdır ($p < 0,05$). Bu zaman qruplar arasındakı bu dəyişikliklərin dinamikası fərqlənmişdir. Beləki, müşahidənin 6-cı həftəsində bazis terapiyası fonunda Tridrop preparatını qəbul edən xəstələrin ikinci qrupunda gündüz simptomlarının tezliyi birinci qrupla müqayisədə statistik əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olmuşdur (şəkil 3).

Beləliklə, ikinci qrupdakı xəstələrdə bazis terapiyasına əlavə olaraq D vitamini çatışmazlığına uyğun olan dozada təyin edilmiş Tridrop preparatı ilə korreksiyası zamanı gündüz tutmalarının tezliyi 41,0% və gecə tutmalarının tezliyini isə 63,4%-ə qədər azalması ilə müşayət edilmişdir (birinci qrupda – müvafiq olaraq 28,4% və 39,3%). Müayinə qruplarında gecə və gündüz simptomlarının sayını azalması simptomsuz günlərin sayının artmasına gətirib çıxarmışdır.

Tədqiqatın növbəti mərhələsində hər iki qruplarda 12 həftədən sonra başlanğıc göstəricilərlə müqayisədə qan zərdabında 25(OH) D3 yoxlanılmışdır. Başlanğıcda və müalicədən 12 həftədən sonra qan zərdabında 25(OH) D3 hər iki qrupda bir-biri ilə dürüst fərqlənməmişdir.



Şəkil 3. Atopik forma bronxial astmalı uşaqların gündüz və gecə simptomlarının dinamikası

Birinci qrupda olan uşaqlarda bronxial astmanın bazis terapiyasının fonunda 25 (OH) D3-ün səviyyəsinin qismən artması nəzərə çarpmışdır. Belə ki, əgər qan zərdabında D vitamininin səviyyəsi müalicədən əvvəl nəzarət qrupuna nisbətə $17,1 \pm 1,1$ nq/ml ($p < 0,001$) təşkil etmişdirsə, onda terapiyanın 12 həftəsindən sonra

onun orta hesabla $17,2 \pm 1,2$ nq/ml-ə qədər artması ($p < 0,001$ nəzarət qrupuna nisbətə) qeyd olunmuşdur.

İkinci qrupa daxil olan uşaqlarda müalicədən əvvəl qan zərdabında D vitaminin səviyyəsi $17,8 \pm 1,4$ nq/ml təşkil etmişdir ki, bu da qəbul edilmiş təsnifata əsasən onun defisitinə uyğun gəlmişdir ($p < 0,001$ nəzarət qrupuna nisbətə). Tridrop preparatı ilə aparılan farmakokorreksiyanın 12 həftəsindən sonra təkrar müayinə zamanı qan zərdabında 25(OH) D3-ün orta hesabla 45%-ə qədər ($26,5 \pm 1,3$ nq/ml) ümumi artımı nəzərə çarpmışdır ki, bu da qəbul edilmiş təsnifata əsasən onun yüngül çatışmazlığına uyğun gəlmişdir ($p < 0,001$ nəzarət qrup ilə münasibətdə). Qeyd etmək lazımdır ki, D vitamini preparatını qəbul etdiyi müddət ərzində kəskinləşmə epizodları olan uşaqlarda D vitaminin artımı aşağı olmuşdur. Həmçinin müalicə dinamikasında periferik qanda eozinofillərin səviyyəsinin dinamikasında dəyişənliklər əldə edilmişdir ki, bu da ümumi IgE -nin göstəricilərindəki olan dəyişikliklər ilə üst-üstə düşür.

Tədqiqat nəticəsində təyin edilmişdir ki, birinci qrupda qan zərdabında T-limfositlərin ($CD3^+$) ümumi sayı (müalicədən əvvəl $68,9 \pm 1,8$ % , müalicədən sonra $70,4 \pm 1,2$ %) nəzarətlə müqayisədə ($70,4 \pm 0,7$ %) artmışdır. Birinci qrupdakı xəstələrin qan zərdabında müalicədən əvvəl T-helperlərin ($CD4^+$) (müalicədən qabaq $38,4 \pm 0,9$ %, müalicədən sonra $40 \pm 1,3$ %) nəzarətlə ($40 \pm 1,2$ %) müqayisədə ($p < 0,05$) və T-supressorların ($CD8^+$) (müalicədən qabaq $30,0 \pm 0,8$ %, müalicədən sonra $33,8 \pm 1,1$ %) nəzarətlə ($32,0 \pm 0,8$ %) müqayisədə ümumi sayı artmışdır ($p < 0,05$). Aparılmış müalicənin təsiri altında birinci qrupda $CD4^+/CD8^+$ -immunorequlyator indeksin (İRİ) dəyərləri nəzarətdəki ($1,24 \pm 0,09$ v.) göstəriciyə nisbətən bir qədər artaraq $1,31 \pm 0,06$ v. təşkil etmişdi ($p < 0,05$).

İkinci qrupdakı xəstələrdə müalicədən əvvəl qan zərdabında T-limfositlərin ($CD3^+$) ($67,1 \pm 1,8$ %) ümumi sayının nəzarətlə ($70,4 \pm 0,7$ %) müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə azalması müşahidə edilmişdir ($p < 0,05$). Müalicədən sonra bu göstərici artaraq $73,4 \pm 1,9$ % təşkil etmişdir.

İkinci qrupdakı xəstələrdə, müalicə dinamikasında T-helperlərin ($CD4^+$) (müalicədən qabaq $36,8 \pm 0,7$ %, müalicədən sonra $41 \pm$

0.6%, nəzarət qrupunda ($40 \pm 1,2\%$)) ($p < 0,01$), T-supressor ($CD8^+$) (müalicədən qabaq $28,9 \pm 0,9\%$, müalicədən sonra $36,4 \pm 1,2\%$) səviyyəsinin nəzarət qrupu ilə ($32 \pm 0,8\%$) müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə artmaları müşahidə edilmişdir ($p < 0,01$). Müqayisə olunan qruplarda $CD4^+/CD8^+$ nisbətinin göstəriciləri müalicə fonunda (müalicədən qabaq $1,11 \pm 0,06\%$, müalicədən sonra $1,38 \pm 0,04\%$, nəzarət qrupunda $1,23 \pm 0,02\%$) normanın orta qiymətlərinə uyğun gəlmişdir.

Vitamin D çatışmazlığı ilə gedən atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda aparılan bazis müalicə alan (I qrup) və bazis müalicəsi ilə yanaşı Tridrop preparatı alan (II qrup) qruplar arasında humoral immunitetin tədqiqi zamanı birinci qrupdakı uşaqların qan zərdabında IgA, IgM, IgG səviyyələrinin göstəricilərinə nisbətdə II qrup uşaqların göstəricilərində daha çox müsbət dinamika əldə edilmişdir ($p < 0,01$).

Müalicənin dinamikasında xəstələrin qan zərdabında sitokinlərin səviyyələrinin laborator müayinəsinin göstəriciləri cədvəl 3 –də təqdim edilmişdir.

Cədvəl 3

Atopik forma bronxial astmalı uşaqların müalicəsi zamanı qan zərdabında sitokinlərin müqayisəli dinamikası

Göstəricilər	Bazis müalicəsi (I qrup)		Bazis müalicəsi + Tridrop (II qrup)		Nəzarət qrupu
	Müalicədən əvvəl	Müalicədən sonra	Müalicədən əvvəl	Müalicədən sonra	
IL-2, pg/ml	$2,4 \pm 0,5^{***}$	$2,6 \pm 0,7^{**}$ *	$2,6 \pm 0,4^{***}$	$6,3 \pm 0,6^{***\wedge}$	$10,8 \pm 0,7$
IL-13, pg/ml	$13,8 \pm 1,0^{**}$	$12,3 \pm 0,8^*$	$13,8 \pm 1,4^{*\#}$	$10,3 \pm 1,7^{\wedge}$	$5,3 \pm 0,7$
IL-17, pg/ml	$9,2 \pm 0,8^*$	$7,9 \pm 0,7^{**}$ *	$9,4 \pm 1,6^{***\#\#}$	$5,3 \pm 0,7^{\wedge}$	$5,0 \pm 0,4$

Qeyd: $*p < 0,05$ $**p < 0,01$ $***p < 0,001$ nəzarət qrupu ilə müqayisədə; Müalicədən əvvəlki göstərici ilə müqayisədə $^{\wedge}p < 0,05$ $^{\wedge\wedge}p < 0,01$ $^{\wedge\wedge\wedge}p < 0,001$; Qruplar arası göstəricilər ilə müqayisədə $\#p < 0,05$ $\#\#p < 0,01$ $\#\#\#p < 0,001$.

Tədqiqat nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, I qrup xəstələrdə müalicədən əvvəl qanında İL-2 səviyyəsi $2,4 \pm 0,5$ pg/ml təşkil etmişdir ($p > 0,05$). Bazis müalicəsindən sonra bu göstərici qismən yüksəlsə də ($2,6 \pm 0,7$ pg/ml) nəzarət qrupunun göstəricisindən ($10,8 \pm 0,7$ pg/ml) 4 dəfəyə qədər aşağı olmuşdur.

Bazis müalicənin tərkibində Tridrop preparatı ilə farmakokorreksiya alan xəstələrin ikinci qrupunda qan zərdabında İL-2 orta səviyyəsi müalicədən əvvəl $2,6 \pm 0,4$ pg/ml təşkil etmişdir. Sağlam uşaqların qrupuna münasibətdə fərqlər statistik olaraq aşağı xarakter daşımışdır ($10,8 \pm 0,7$ pg/ml, $p < 0,001$). Bazis müalicəyə Tridrop əlavə edilən qrupda İL – 2 nin müalicədən sonrakı səviyyəsi $6,3 \pm 0,6$ pg/ml təşkil etmişdir ki, bu da I qrup ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlməsini açıqlayır.

İkinci qrupda olan xəstələrdə İL-13 – ün səviyyəsi müqayisə qrupundakı analoji göstəricidən ($5,3 \pm 0,7$ pg/ml, $p < 0,05$) 2,5 dəfəyə qədər yüksək olmuş və müvafiq olaraq $13,8 \pm 1,4$ pg/ml (I qrupda $13,8 \pm 1,0$ pg/ml) təşkil etmişdir ($p < 0,05$). Sağlam uşaqların qrupu ilə müqayisədə bu fərqlər statistik olaraq yüksək xarakter daşımışdır. II qrupda İL – 13 - ün müalicədən sonrakı səviyyəsi $10,3 \pm 1,7$ pg/ml təşkil etmişdir ki, bu da I qrup ilə müqayisədə (I qrupda müalicədən sonra $12,3 \pm 0,8$ pg/ml) əhəmiyyətli dərəcədə azalmış olmasını göstərir.

İL-17-nin səviyyəsi də hər iki müşahidə qruplarında fərqlənmişdir. Onun qiyməti birinci qrupda $9,2 \pm 0,8$ pg/ml və ikinci qrupda isə $9,8 \pm 1,6$ pg/ml təşkil edərək yuxarı göstərici olmasını göstərir ($p < 0,01$). Nəzarət qrupu ilə müqayisədə fərqlər statistik olaraq yüksək xarakter daşımışdır ($5,0 \pm 0,4$ pg/ml, $p < 0,05-0,01$).

II qrupda İL – 17 nin müalicədən sonrakı səviyyəsi $5,3 \pm 0,7$ pg/ml təşkil etmişdir ki, bu da I qrup ilə müqayisədə (I qrupda müalicədən sonra $7,9 \pm 0,7$ pg/ml) əhəmiyyətli dərəcədə azalmış olmasını göstərir.

Hər iki qrupda aparılan müalicədən sonra qan zərdabında sitokinlərin səviyyələrinin xəstələrin sayına görə əldə edilən nəticələri aşağıdakı göstəricilərə görə qiymətləndirilmişdir.

Qanda İL-2-nin səviyyəsini dinamikada müəyinə etdikdə o, 10 ($90,9 \pm 8,7\%$) uşaqda normal göstəriciyə çatmayaraq qismən aşağı

səviyyədə və 1 (9,1±8,7%) uşaqlarda normadan yuxarı olmuşdur. İkinci qrupda qanda İL-2-nin 9 uşaqlardan 3-də (33,3±15,7%) uşaqlarda normaya yaxın, 6 (66,7±15,7%) uşaqlarda isə yüksək olmuşdur.

Xəstələrin müalicədən sonrakı İL-13-ün müayinəsi zamanı 11 uşaqlardan 3-də (27,3±13,4%) onun qismən azalmasını və 8-də (72,7±13,4%) aşağı səviyyədə aşkar edilmişdir. İkinci qrupda İL-13, 5 (55,6±16,6%) nəfərində əhəmiyyətli dərəcədə azalması və 4 (44,4±16,6%) nəfərində isə bu göstərici normaya yaxın səviyyədə olması müşahidə edilmişdir.

İL-17 səviyyəsi ikinci qrupda 2 (40,0±21,9%) xəstədə azalması və 3 (60,0±21,9%) xəstədə isə dəyişilməmiş qalması nəzərə çarpmışdır. Birinci qrupda İL-17 səviyyəsinin dürüst dinamikası qeyd olunmamış və uşaqların hamısında yüksək olaraq qalmışdır ($p > 0,05$).

Əldə etdiyimiz məlumatlar atopik forma bronxial astmalı xəstələrə Tridrop preparatını tətbiq etməklə müalicə sxeminin istifadə edilməsi bronxial astmalı uşaqlarda sitokin disbalansını daha effektiv şəkildə korreksiya etmişdir.

Atopik forma bronxial astması olan uşaqlarda D vitamininin səviyyəsi ilə immunitetin sitokin həlqələrinin göstəriciləri arasında müalicədən sonra korrelyasiya əlaqələrinin öyrənilməsi zamanı dürüst asılıq müşahidə olunmuşdur. Belə ki, müalicədən sonra D vitamininin səviyyəsi artdıqca, İL-2 ($\rho = 0,363$, $p = 0,003$) artmış, eyni zamanda İL-13 ($\rho = -0,247$, $p = 0,049$) və İL-17-nin ($\rho = -0,340$, $p = 0,006$) miqdarı azalmışdır. Bronxial astma olan uşaqlarda korrelyasion asılılığın qiymətləndirilməsi zamanı vitamin D ilə İL-2 arasında dürüst müsbət, İL-13 və İL-17 ilə dürüst əks əlaqə qeydə alınmışdır. Bunun nəticəsi olaraq, atopik forma bronxial astmanın kompleks müalicəsinə D vitaminini əlavə etməklə, immun göstəricilərində əldə edilən dəyişikliklər, klinik olaraq da müsbət dinamika ilə nəticələnmişdir.

Beləliklə, atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda yanaşı gədən D vitamininin defisitinin Tridrop preparatı ilə vitaminin çatışmazlığına müvafiq dozada korreksiyası, allergik iltihabi proseslərin aktivliyini normallaşdırmağa imkan vermişdir ki, bu da tədqiqat işinin gedişində onun əlavə diaqnostik meyar kimi qiymətləndirilməsinə zəmin yaradır.

NƏTİCƏLƏR

1. Atopik forma bronxial astmanın ağırlıq dərəcəsiindən asılı olaraq, D vitamininin səviyyəsinin təyini zamanı müəyyən edilmişdir ki, yüngül persistədən bronxial astmalı xəstələr arasında D vitamininin səviyyəsi 25,1 (22,3-26,72) nq/ml , orta-ağır gedişə persistədən bronxial astmalı xəstələr arasında bu göstərici 17,0 (5,9- 38,60) nq/ml-ə bərabər olmuşdur ($p<0,01$). Bu zaman orta-ağır gedişə malik bronxial astmalı xəstələrdə D vitamininin minimal miqdarı 5,9 nq/ml təşkil etmişdir ki, bu da onun ağır çatışmazlığı sayılır və farmakokorreksiyanın aparılmasını tələb edir. [6, 14]

2. Atopik forma bronxial astmanın bazis müalicəsinə əlavə olunan Tridrop preparatı ilə korreksiyası zamanı gündüz tutmalarının tezliyi 41,0% və gecə tutmalarının tezliyini isə 63,4%-ə qədər azalması ilə müşayət edilmişdir (birinci qrupda – müvafiq olaraq 28,4% və 39,3%). Müayinə qruplarında gecə və gündüz simptomlarının sayının azalması simptomuz günlərin sayının artmasına gətirib çıxarmışdır ($p<0,05$). [1,2]

3. Atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda İL-2, İL-13, İL-17 kimi sitokin kaskadlarının öyrənilməsi, onlar arasında olan çatışmazlığın kompensator xarakter daşdığı aşkar edildi. Beləki, aparılan tədqiqat nəticəsində, atopik forma bronxial astmalı uşaqların nəzarət qrupu ilə müqayisədə xəstələrin qan zərdbində İL-2 səviyyəsinin dürüst olaraq azalmasının əksi olaraq ($p<0,001$), İL-13, İL-17 səviyyələrinin dürüst olaraq yüksək olduğu müəyyən edilmişdir ($p<0,01$). Tədqiq olunan sitokinlər arasında yaranmış bu cür dizbalans allergik iltihabi proseslərin xronikləşməsinə təkan vermiş olduğunu əsaslandırır . [11, 12]

4. Atopik forma bronxial astmalı uşaqların limfosit markerləri tərəfindən aşkar edilən göstəricilərin təhlili $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+/56^+$ limfositlərinin nisbi miqdarının statistik olaraq dürüst azalmasını, eyni zamanda nəzarət qrupu ilə müqayisədə, $CD19^+$ limfositinin faiz miqdarının artması müəyyən edilmişdir ($*p<0,05$). İgA; İgM; İgG-nin aşağı səviyyədə olması müşahidə edilmişdir. Bunun əksi olaraq, İgE yüksək konsentrasiyada aşkar olunub.

İmmun sistemdə aşkar edilmiş bu cür çatışmazlıq xəstəliyin klinik olaraq kəskinləşməsinə səbəb olmuşdur. [5, 8, 10]

5. Bronxial astmanın immunopatogenetik mexanizmində D vitaminin rolunu nəzərə almaqla, müalicə prinsipində bu vitamin tərkibli Tridrop preparatının bazis müalicəsinə daxil edilməsi nəticəsində klinik, immunoloji və funksional göstəricilərdə müsbət dinamika əldə edilmişdir. D vitamini Th1/Th2 limfositlərində yaranmış disbolansı tənzimləməklə bronxial astma zamanı mühüm protektiv əhəmiyyət daşıyan IL-13 və IL-17 sintezinin azalmasına, İL2 – nin səviyyəsini isə artmasına səbəb olur. Aparılan müalicənin klinik effektivliyi gecə və gündüz tutmaların sayı , β_2 - aqonistlərə tələbatın faiz göstəricilərinin aşağı olması ilə qiymətləndirilmişdir . [7, 9, 13]

6. Tədqiqat zamanı vitamin D ilə iltihabəleyhinə olan sitokin İL 2 – nin səviyyəsi arasında dürüst müsbət əlaqə aşkarlanmışdır. D hipovitaminozunun korreksiyası fonunda İL 2 –nin səviyyəsində artma müşahidə olunmuşdur ($\rho = 0,363$, $p = 0,003$) . D vitamini ilə IL-13 və İL-17 arasında asılılığın qiymətləndirilməsi zamanı dürüst əks əlaqə qeydə alınmışdır. Belə ki , müalicədən sonra D vitamininin səviyyəsi artdıqca İL-13 ($\rho = - 0,247$, $p = 0,049$) və İL-17 – nin ($\rho = - 0,340$, $p = 0,006$) miqdarı azalmışdır. Bunun nəticəsi olaraq atopik forma bronxial astmanın kompleks müalicəsinə D vitaminini əlavə etməklə bizim immün göstəricilərində əldə etdiyimiz dəyişikliklər, klinik olaraq müsbət dinamika ilə də nəticələnmişdir. [15, 16, 17]

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Atopik forma bronxial astmalı xəstələrin diaqnostikası və müalicə prinsipinin modifikasiyasında D vitaminin immün sistemi ilə əlaqəli olması nəzərə alınması məsləhət görülür.

2. Uşaqlarda D hipovitaminozunun daha dürüst diaqnostika metodu qismində qan zərdabında vitamin D – nin tədqiq olunması tövsiyə olunur.

3. Atopik bronxial astma olan xəstələrin qan zərdabında vitamin D-nin aşağı səviyyəsi aşkar edildikdə, D vitaminin çatışmayan səviyyəsinə uyğun olaraq müvafiq dozada, bazis müalicəsi ilə yanaşı

dövrü olaraq D vitamini preparatlarının qəbul edilməsi tövsiyə olunur.

DİSSERTASIYA MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP OLUNMUŞ ELMİ İŞLƏR

1. N.H.Sultanova, Cəfərova A.O. Иммуномодулирующая эффективность витамина Д у детей с atopической бронхиальной астмой / «Аллергология и иммунология» Том 17, N-2. Июнь 2016, стр. 139. A.A.Eyyubova,

2. A.A.Eyyubova, N.H.Sultanova, Cəfərova A.O. Atopik forma bronxial astmanın patogenezinə vitamin D rolu / «Allerqologiya, İmmunologiya və İmmunoreabilitasiya üzrə V Azərbaycan Milli Konqresi» 21 oktyabr 2016 materialları, səh. 31-34.

3. A.A.Eyyubova, N.H.Qabulov, N.H.Sultanova, Cəfərova A.O. Роль витамина Д в патогенезе заболеваний бронхолегочной системы // «Azərbaycan Allerqologiya və Klinik İmmunologiya» jurnalı. Cild 4; №2, səh. 38 – 43, 2016.

4. N.H.Sultanova, L.İ.Allahverdiyeva, Cəfərova A.O. Uşaqlarda bronxial astma və vitamin D: suala müasir yanaşma // «Azərbaycan Allerqologiya və Klinik İmmunologiya» jurnalı Cild 5; №2, 2017, səh.28 - 34.

5. N.H.Sultanova, L.İ.Allahverdiyeva, Cəfərova A.O. Иммунокорректирующий эффект витамина Д у больных бронхиальной астмой // «Медицинские новости», 2018, стр. 54 – 56.

6. Cəfərova A.O. Atopik forma bronxial astma olan uşaqlarda vitamin D-nin səviyyəsi və onun korreksiyası // «Azərbaycanın Təbabətinin müasir nailiyyətləri» jurnalı, № 4, 2018, səh. 107-1107.

7. L.İ.Allahverdiyeva, N.H.Sultanova, Cəfərova A.O. Влияние фармакологической коррекции витамином Д на цитокиновый ответ у детей с atopической бронхиальной астмой // «Казанский Медицинский Журнал», том с, 2019, №1, стр. 135 – 139.

8. Cəfərova A.O. Atopik forma bronxial astma xəstəliyi və vitamin D-nin çatışmazlığı olan uşaqlarda immun sistemin vəziyyətinin qiymətləndirilməsi və korreksiyası // «Sağlamlıq» jurnalı, № 1, 2019, səh. 117.

9. N.H.Sultanova, Cəfərova A.O. Atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda vitamin D ilə sitokin sistemi arasında əlaqənin qiymətləndirilməsi / Tibbin görünən gözü. Şüa diaqnostikasının aktual problemlərinə həsr olunmuş beynəlxalq praktik konfransın materialları, 30-31 mart 2019, səh. 117.

10. N.H.Sultanova, Cəfərova A.O. Влияние витамина D на иммунный статус у больных атопической бронхиальной астмой / XIV Ümumdünya Böyrək gününə həsr olunmuş «Müasir Nefrologiyanın aktual problemləri» adlı elmi-praktik konfransın materialları, 14 mart 2019, səh. 122 – 123.

11. Cəfərova A.O. Atopik forma bronxial astma xəstəliyi olan uşaqlarda vitamin D-nin çatışmazlığı ilə sitokin sistemi arasında əlaqənin qiymətləndirilməsi / İmadəddin Nəsiminin 650 illik yubiliyinə həsr olunmuş Doktorantların və gənc tədqiqatçıların XXIII Respublika elmi konfransının materialları, 2019, I cild, səh 121 – 122.

12. N.H.Sultanova, Cəfərova A.O. Uşaqlarda atopik forma bronxial asmanın müalicəsində vitamin D-nin rolu / 18 iyun 2022-ci il akademik M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzinin yaradılmasının 60 illiyinə həsr olunmuş elmi – praktiki konfransın toplusu, №2, 2022, səh. 102.

13. N.H.Sultanova, Cəfərova A.O. Atopik forma bronxial astmanın müalicəsinə müasir yanaşma / “Pediatriyanın aktual problemləri” XII Beynəlxalq Elmi – Praktiki Konqres toplusu, 2022, 11-13 oktyabr, səh. 23.

14. Cəfərova A.O. Uşaqlarda bronxial astmanın diaqnostikasında D vitamininin rolu / Azərbaycan Allerqoloq, İmmunoloq və İmmunoreabilitoloqların VI Milli Beynəlxalq Konqresinin toplusu, 2022, 4 noyabr, səh. 22.

15. N.H.Sultanova, Cəfərova A.O. Atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda sitokin göstəriciləri ilə D vitaminin göstəricisi

arasında korrelyasion əlaqənin xarakteristikası // Nəzəri, klinik və eksperimental morfolojiya jurnalı, 2022, cild 4, № 1-2, səh. 58-60.

16. N.H.Sultanova, Cəfərova A.O. Atopik forma bronxial astmalı uşaqlarda vitamin D – nin rolu / Professor Zərifə Ağarza qızı Zeynalovanın anadan olmasının 90 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları, 2023, 3 fevral, səh. 142-143.

17. N.H.Sultanova, Cəfərova A.O. Atopik forma bronxial astmalı uşaqların immun sisteminin tənzimlənməsində vitamin D – nin rolu / Ulu Öndər Heydər Əliyevin anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri-2023” elmi-beynəlxalq konqres toplusu, 2023, 3-6 may.

ŞƏRTİ İXTİSARLARIN SİYAHISI

BA	– bronxial astma
Eİ	– etibarlılıq intervalı
GINA	– Bronxial Astmanın Müalicə və Profilaktikasının Qlobal Strategiyası
İFN	– İnterferon
İg	– İmmunoqlobulin
İKS	– inhalyasion kortikosteroid
İL	– interleykin
İLİ	– interleykinlərin indeksləri
İSİ	– integral sitokin indeksi
KRİ	– kəskin respirator infeksiya
NK	– natural killerlər
NR	– nisbi risk
RXR	– retinoid-x reseptorları
SpO ₂	– qanda oksigenin saturasiyası
Th	– T helper hüceyrələr
Treg	– T-tənzimləyici hüceyrələr
UB	– ultrabənövşəyi şüalar
VDR	– vitamin D reseptorları

Disertasiyanın müdafiəsi «__» «_____» 2023 – cü il tarixində saat «__» Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED2.27 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan : Bakı şəhəri Ənvər Qasımzadə küç., 14, AZ 1022

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilibdir (www.amu.edu.az)

Avtoteferat «_____» «_____» 2023 – cü il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 28.09.23
Kağızın formatı: 60 x 84 ¹/₁₆
Həcm: 39 200
Tiraj: 70