

# **Azərbaycan Allergologiya və Klinik İmmunologiya Jurnalı**

Elmi-praktik jurnal Cild 6; № 2, 2018

## **Journal of Azerbaijan Allergy and Clinical Immunology**

Scientific-practical journal Vol. 6; № 2, 2018

### **Baş redaktor**

Azərbaycan Respublikasının əməkdar həkimi, tibb elmləri doktoru, professor  
**Lalə Allahverdiyeva**

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının (AAK) Rəyasət Heyətinin 16 may 2014-cü il tarixli (protokol № 07-R) qərarına görə "Azərbaycan allergologiya və klinik immunologiya" jurnalı elmi-praktik nəşrlərin siyahısına əlavə edilmiş və Azərbaycan Respublikasında tibb elmləri üzrə fəlsəfə doktoru və tibb elmləri doktoru elmi dərəcələrinə iddia üçün yazılan dissertasiyaların əsas nəticələrinin nəşri üçün tövsiyə olunur.

İldə 2 dəfə çıxan elmi-praktik jurnal,  
may 2013-cü ildə təsis olunub.

**Baş redaktor**

**Lalə Allahverdiyeva**

*Baş redaktorun müavini*

**Cəbrayıl Məmmədov**

*Məsul katib*

**Aynur Ağayeva**

*Elmi redaktor*

**Nazilə Ələkbərova**

**Redaksiya Şurası**

Amaliya Eyyubova (Azərbaycan)

Revaz Sepiaşvili (Rusiya)

Cezmi Akdis (İsveçrə)

Mübeccl Akdis (İsveçrə)

Amiran Qamkrelidze (Gürcüstan)

Ayfer Tuncer (Türkiyə)

Todor Popov (Bolqarıstan)

Allen Kaplan (ABŞ)

Kamal Hacıyev (Azərbaycan)

Sabir Əliyev (Azərbaycan)

Sahib Musayev (Azərbaycan)

Aslan Həsənov (Azərbaycan)

Cansın Saçkesen (Türkiyə)

C. Kristian Virxov (Almaniya)

Gülnarə Nəsrullayeva (Azərbaycan)

Hüseyn Qəbulov (Azərbaycan)

Kaxa Vaxaradze (Gürcüstan)

Vasiliy Trofimov (Rusiya)

Səxavətdin Axundov (Azərbaycan)

İlqar Mustafayev (Azərbaycan)

Əlizamin Sadıxov (Azərbaycan)

**Editor in-Chief**

**Lala Allahverdiyeva**

*Associate Editor in Chief*

**Cabrayil Mammadov**

*Assistant to the Editor in-Chief*

**Aynur Agayeva**

*Scientific Editor*

**Nazila Alakbarova**

**Editorial Board**

Amaliya Eyyubova (Azerbaijan)

Revaz Sepiashvili (Russia)

Cezmi Akdis (Switzerland)

Mubeccl Akdis (Switzerland)

Amiran Gamkrelidze (Georgia)

Aypher Tuncer (Turkey)

Todor Popov (Bulgaria)

Allen Kaplan (USA)

Kamal Hacıyev (Azerbaijan)

Sabir Aliyev (Azerbaijan)

Sahib Musayev (Azerbaijan)

Aslan Hasanov (Azerbaijan)

Cansin Sachkesen (Turkey)

J. Christian Virchow (Germany)

Gulnara Nasrullayeva (Azerbaijan)

Huseyn Gabulov (Azerbaijan)

Kakha Vaxharadze (Georgia)

Vasiliy Trophimov (Russia)

Sakhavatdin Akhundov (Azerbaijan)

Ilgar Mustaphayev (Azerbaijan)

Alizamin Sadikhov (Azerbaijan)

**TƏSİSÇİ**

Azərbaycan Tibb Universiteti

Allergologiya və İmmunologiya kafedrası

**Azərbaycan Respublikası Ədliyyə Nazirliyində qeydə alınmışdır**

(qeydiyyat nömrəsi: 3709)

Ünvan: Bakı şəhəri, AZ 1022, Azərbaycan Tibb Universiteti, Ə.Qasımsadə 14,

tel.: (+99412) 564 84 73

Адрес: г. Баку, AZ 1022, Азербайджанский Медицинский Университет, ул. Э.Гасымзаде 14,

тел.: (+99412) 564 84 73

Adress: AZ 1022, Baku, Azerbaijan Medical University, A.Gasimzade 14,

phone: (+99412) 564 84 73

www.acijournal.az

## MÜNDƏRİCAT

**M.C.Alcanova, H.F.Bağirova, K.H.Qasımova**

Uşaqlıq miomasının adjuvant terapiyasında ulipristal asetatın tətbiqi təcrübəsi ..... 5

**G.M.Nəsrullayeva, L.İ.Allahverdiyeva, Ş.H.İbrahimova, V.R.Məmmədova**

Autoiltihab sindromlu xəstədə nadir rast gəlinən LRBA gen mutasiyasının  
kliniki xüsusiyyətləri ..... 11

**M.K.Исмайлова**

Роль антигенов главного комплекса гистосовместимости и иммуноцитотерапии  
в успешной реализации программы экстракорпорального оплодотворения ..... 17

**A.Y.Qazıyev, İ.A.Səfərova, R.Ş.Hənifəyeva**

Uşaqlıq boynu leykoplagiyalarının patogenezinə sitokinlərin və antimikrob peptidlərin  
rolunun araşdırılması ..... 25

**И.А.Мустафаев, Л.И.Аллахвердиева, А.В.Богданова**

Особенности иммунного ответа при бронхолегочной дисплазии в зависимости от  
возраста больных ..... 33

**Ş.Y.İsrafilova, S.N.Axundov, S.Ə.Cəfərova, S.H.Şahsuvarova**

İrsi angionevrotik ödem və övrə ..... 38

**Л.И.Аллахвердиева, Г.П.Ахмедова, С.Х.Шахсуварова**

Современные аспекты диагностики лекарственной аллергии ..... 44

**R.Ə.Əliyeva, F.M.Axundova, R.K.Tağı-zadə, G.V.İbrahimova**

Sümük iliği çatışmazlığı olan xəstələrdə patoloji hüceyrə klonlarının deteksiyası ..... 53

**XRONİKA** ..... 57

**TƏQVİM** ..... 65

## CONTENTS

<b>M.C.Aljanova, H.F. Bagirova, K.H.Gasimova</b> The experience with the use of ulcuret acetate in the adjuvant therapy of uterine myoma .....	5
<b>G.M.Nasrullayeva, L.I.Allahverdiyeva, Sh.H.Ibrahimova, V.R.Mammadova</b> Clinical features of the new LRBA gene mutation in patient with Autoinflammatory syndrome	11
<b>M.K.Ismayilova</b> Role of the HLA antigens and immunosytherapy in successful realization in IVF program .....	17
<b>A.Y.Qaziyev, I.A.Safarova, R.Sh.Hanifayeva</b> The role of cytokines and antimicrobial peptides in the pathogenesis of cervical leukoplakia .....	25
<b>I.A.Mustafayev, L.I.Allahverdiyeva, A.V.Bogdanov</b> Features of the immune response in bronchopulmonary dysplasia, depending on the age of patients .....	33
<b>Sh.Y.Israfilova, S.N.Akhundov, S.A.Cafarova, S.H.Shahsuvarova</b> Hereditary angioedema and urticaria .....	38
<b>L.I.Allahverdiyeva, G.P.Ahmadova, S.H.Shahsuvarova</b> Modern aspects of diagnostics of drug allergy .....	44
<b>R.A.Aliyeva, F.M.Akhundova, R.K.Tagı-zade, G.V.Ibrahimova</b> Detection of pathological clones in patients with bone marrow failure .....	53
<b>CHRONICS</b> .....	57
<b>CALENDAR</b> .....	65

## UŞAQLIQ MIOMASININ ADYUVANT TERAPİYASINDA ULIPRİSTAL ASETATIN TƏTBİQİ TƏCRÜBƏSİ

**M.C.Alcanova, H.F.Bağirova, K.H.Qasımova**

*Azərbaycan Tibb Universiteti, II mama-ginekologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

*Açar sözlər: uşaqliq mioması, adyuvant terapiya, ulipristal asetat*

Uşaqliq mioması anomal uşaqliq qanamalarının, ikincili dəmirdefisitli anemiyanın, çanaq ağrıların, dismenoreyanın, tezlaşmış sidik ifrazının, disparyuniyanın, kompression dəyişikliklərin, sonsuzluğun və düşüklərin başlıca səbəblərindən biridir [1]. Uşaqliq mioması pasiyentlərin həyat keyfiyyətini və fertilliyini aşağı salır. Qadınların sağlamlıq vəziyyətinin və onların həyat keyfiyyətinin pisləşməsi nəticəsində uşaqliq mioması çox vaxt histerektomiyaya gətirib çıxarır [2]. Pasientlər əksər hallarda uşaqliqın kənar edilməsinə və fertilliyi saxlamağa çalışırlar, ona görə uşaqliq miomasının orqanqoruyucu müalicə metodlarının tətbiqi bu sahədə prioritet istiqamət sayılır [3].

Uşaqliq miomasının yayılması səviyyəsi bütün ginekoloji xəstəliklərin 12-25%-ni təşkil edir [4]. Uşaqliq miomasının operativ müalicəsi müasir dövrdə cərrahi texnologiyalar və farmakoterapiya sayəsində qadına nəinki aybaşı-ovulyator funksiyasını, həmçinin reproduktiv funksiyasını saxlamağa imkan verir. Miomektomiyadan sonra uşaqliq miomasının residivinin baş verməsi ehtimalını (5 il ərzində 45-55%) nəzərə alaraq, reproduktiv yaşlı qadınların vaxtında orqanqoruyucu operativ müalicəsinin aparılması və

sonradan onun fərdi seçilmiş farmakoterapiya ilə dəstəklənməsi ehtiyacı aydın nəzərə çarpır [1, 3, 4, 5].

Bu, miometriumun reseptor aparatına seçici təsir göstərən yeni qrup preparatların axtarılmasına səvq edir ki, bu da miomatoz düyünlərin ölçülərinin azalmasına və gələcəkdə böyüməsinin stabilləşməsinə gətirib çıxarmışdır.

Uşaqliq miomasının dərman müalicəsinin ən perspektiv üsullarından biri ulipristal asetat preparatıdır [6,7]. Ulipristal asetat (Esmiya) – progesteron reseptorlarının peroral selektiv modulyatoru olub, endometriuma və miomatoz düyünlərə spesifik və birbaşa təsir göstərir. Preparat bir sıra mexanizmlər vasitəsilə onların ölçülərinin azalmasına səbəb olur ki, buraya hüceyrələrin proliferasiyasının dəf olunması və apoptozun induksiyası aiddir [8, 9, 10]. Hazırda uşaqliq miomasının terapiyası qismində ulipristal asetatın tətbiqi imkanı orqanqoruyucu müalicənin diapazonunu genişləndirmişdir.

Ulipristal asetatın qəbulu həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırır və hiposterogen mənşəli əlavə təsirlər göstərmir ki, bu da aybaşı siklinin follikulyar mərhələsinin orta dərəcəsində estrogenlərin hasilinin saxlanması ilə

əlaqədardır. Preparat həm miomanın çıxarılmasına hazırlıq, həm də müstəqil müalicə zamanı istifadə edilə bilər [11, 12, 13].

Klinik tədqiqatlarda qonadotropin rili-zinq-hormonunun aqonistlərinin inyeksiyaları ilə müqayisədə bu preparatın qəbulu uşaqlıq qanamalarının dayanmasına, anemiyanın korreksiyasına və miomanın həcmnin kiçilməsinə imkan vermişdir [11, 12]. Ulipristal asetat həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırmış və əlavə təsirlər göstərməmişdir [6, 7, 13].

**Tədqiqatın məqsədi** – əməliyyatdan sonrakı dövrdə uşaqlıq miomasının adyuvant terapiyasında ulipristal asetatın tətbiq edilməsi.

**Material və metodlar.** Müayinəyə uşaqlıq mioması olan 35 qadın (əsas qrup) cəlb edilmişdir ki, onlarda miomatoz düyünlərin enukleasiyasından sonra baş verən residivlərin profilaktikası məqsədi ilə adyuvant terapiya aparılmışdır. Bütün pasiyentlər əməliyyatdan 16 gün sonra ulipristal asetat (Esmiya) preparatını gündə 5 mq sutkalıq dozada qəbul etmişlər. Preparatın qəbul müddəti 6 ay təşkil etmişdir. Nəzarət qrupunu 30 sağlam qadın təşkil etmişdir. Əsas qrupda olan pasiyentlərdə orta yaş  $36,4 \pm 0,81$  il, nəzarət qrupundakı qadınlarda –  $36,6 \pm 1,13$  il təşkil etmişdir.

Laborator göstəricilərə qanın klinik müayinəsi və hormonal profilin tədqiqi daxildir. Xəstələrin ultrasəs müayinəsi (USM) çoxtezlilikli ötürücü dəsti ilə təchiz olunmuş ER7-4D ultrasəs aparatında aparılmışdır. Transabdominal konveks (3,5 MHz tezlikli) və transvaginal (6,5 və 7 MHz) ötürücülərdən istifadə edilmişdir ki, bunlar «real zaman»da skanlama rejimini və impuls-dalğa dopple-

rinin funksiyasını birgə tətbiq etməyə imkan verir.

Məlumatların statistik təhlili variasion statistika metodu ilə aparılmışdır ki, bu zaman orta rəqəm, orta xəta, standart fərq ( $M \pm m$ ,  $M \pm \sigma$ ) hesablanmışdır. Orta göstəricilərin müqayisə edilməsi zamanı parametrik dürüstlük kriteriyaları – Studentin t kriteriyası,  $\chi^2$  kriteriyası, Vilkokson-Manna-Uitni kriteriyası tətbiq edilmişdir. Müqayisələr  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  etibarlılıq səviyyələrində aparılmışdır.

**Nəticələr və onların müzakirəsi.** Müalicənin məlumatlarının təhlili laborator və instrumental müayinə metodlarının əsasında aparılmışdır. Bütün pasiyentlərdə orqanqoruyucu operativ müalicə aparılmışdır. Müayinə vaxtı xəstələrin yaşı 19 yaş ilə 49 yaş arasında dəyişmişdir, xəstələrin orta yaşı  $35,6 \pm 1,17$  yaş təşkil etmişdir. Onların arasında 40 yaşdan yuxarı olan pasiyentlər üstünlük təşkil etmişdir – 12 (34,3%). 30 yaşa qədər olan pasiyentlər 6 (17,1%), 30 yaşdan 34 yaşa qədər – 8 (22,9%), 35 yaşdan 39 yaşa qədər – 9 (25,7%) nəfər təşkil etmişdir.

Ulipristal asetat (Esmiya) preparatı ilə müalicə alan pasiyentlərdə adyuvant terapiyadan sonra hemoqlobinin səviyyəsinin yüksəlməsi nəzərə çarpmışdır. Müalicə dinamikasında bu göstəricinin orta qiyməti  $9,9 \pm 0,29$  mg/dl təşkil etmişdir, halbuki müalicədən əvvəl orta qiymət –  $9,2 \pm 0,32$  mg/dl ( $p > 0,05$ ), nəzarət qrupunda isə orta qiymət –  $13,0 \pm 0,10$  mg/dl bərabərdir ( $p < 0,01$ ) (cədvəl 1). Anemiyanın korreksiyası preparatın qəbulu zamanı 32 (91,4%) xəstədə qeyd olunmuşdur. Bütün müalicə dövrü ərzində yeni anemiya hallarını biz qeydə almamışıq.

**Müalicə dinamikasında uşaqlıq mioması olan qadınlarda hematoloji göstəricilər (M±m)**

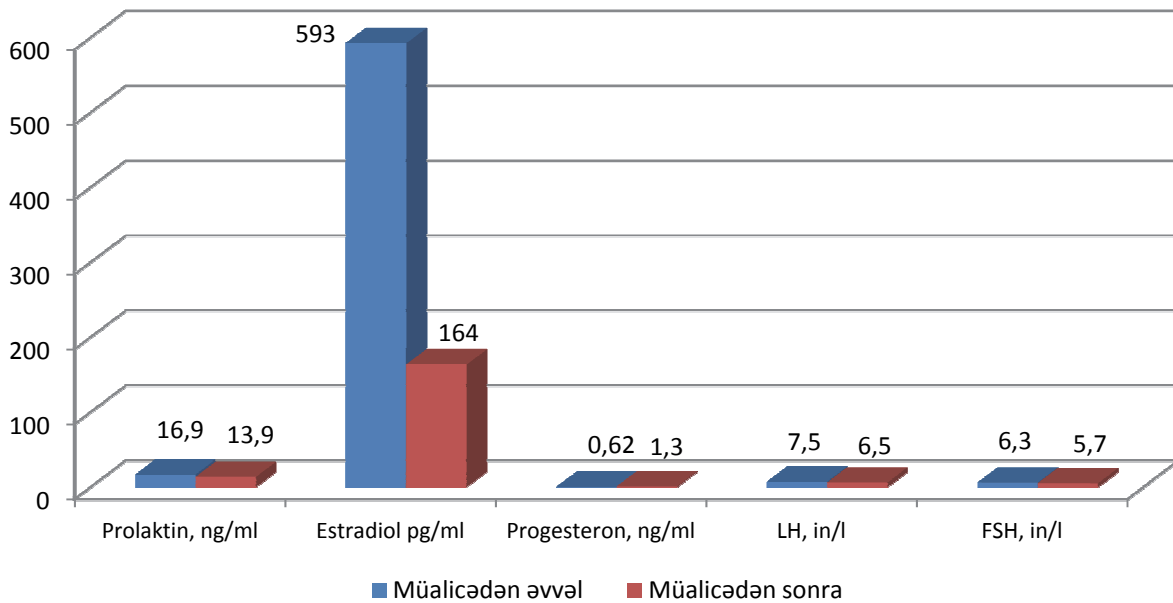
Göstəricilər	Kontrol qrupu (n=30)	Ulipristal asetat (Esmiya) (n=35)	
		müalicədən əvvəl	müalicədən sonra
RBC (eritrositlər), $\times 10^6/\text{mkl}$	4,3±0,03	3,6±0,11	5,0±0,88
HGB (Hemoglobin), mg/dl	13,0±0,10	9,2±0,32	9,9±0,29
HCT (Hematokrit), %	36,7±0,37	32,3±0,63	34,8±0,35*
WBC (Leykositlər), $\times 10^3/\text{mkl}$	7,2±0,12	11,5±0,55	9,0±0,41*
EÇS (Eritrositlərin çökmə sürəti), mm/s	9,9±0,36	26,2±1,26	15,4±1,20*

Qeyd: müalicədən əvvəlki göstəriciyə nəzərən fərqin statistik dürüslüyü: \* -  $p<0,01$

Aparılan adyuvant terapiyadan sonra hemoqlobinin səviyyəsinin yüksəlməsi ilə bərabər, hematokrit göstəricisinin yüksəlməsi nəzərə çarpmışdır ki, o, orta hesabla  $34,8\pm 0,35\%$  (müalicədən əvvəl  $32,3\pm 0,63\%$ ) təşkil etmişdir ( $p<0,01$ ). Müşahidə olunan pasiyentlərdə aparılan müalicədən sonra həmçinin periferik qanda eritrositlərin sayının artması qeyd olunmuşdur. Esmiya preparatı ilə müalicə alan qadınlarda bu göstəricinin orta qiyməti  $5,0\pm 0,88 \times 10^6/\text{mkl}$ , müalicədən əvvəl isə orta qiymət  $3,6\pm 0,11 \times 10^6/\text{mkl}$  təşkil etmişdir ( $p>0,05$ ), nəzarət qrupunda isə orta qiymət –  $4,3\pm 0,03 \times 10^6/\text{mkl}$  bərabər olmuşdur. Müşahidə olunan pasiyentlərdə də həmçinin müalicə dinamikasında periferik qanda leykositlərin mütləq sayının dürüst azalması nəzərə çarpmışdır. Belə ki, bu göstəricinin orta qiyməti  $9,0\pm 0,41 \times 10^3/\text{mkl}$  olmuş, müalicədən əvvəl orta qiymət –  $11,5\pm 0,55 \times 10^3/\text{mkl}$  ( $p<0,01$ ), nəzarət qrupunda isə orta qiymət –  $7,2\pm 0,12 \times 10^3/\text{mkl}$  ( $p<0,01$ ) bərabər olmuşdur. Müalicə

dinamikasında eritrositlərin çökmə sürəti  $15,4\pm 1,2$  mm/s təşkil etmişdir, halbuki müalicədən əvvəl orta qiymət –  $26,2\pm 1,26$  mm/s ( $p<0,01$ ), nəzarət qrupunda isə orta qiymət –  $9,9\pm 0,36$  mm/s ( $p<0,01$ ) bərabər olmuşdur.

Müalicə dinamikasında hormonal profilin göstəricilərinin müayinəsi aşağıdakıları üzə çıxarmışdır. Uşaqlıq mioması olan müayinə edilən qadınlarda ulipristal asetatın qəbulu fonunda prolaktinin ( $16,9\pm 0,89$  nq/ml-dən  $13,9\pm 0,46$  nq/ml-ə qədər,  $p<0,01$ ) və estradiolun səviyyəsinin azalması ( $593,0\pm 32,83$  pq/ml-dən  $164,0\pm 15,92$  pq/ml-ə qədər,  $p<0,001$ ) aşkar edilmişdir ki, bu, progesteronun orta səviyyəsinin yüksəlməsi ( $0,62\pm 0,12$  nq/ml-dən  $1,3\pm 0,20$  nq/ml-ə qədər,  $p<0,01$ ) fonunda baş vermişdir. Müalicə dinamikasında LH ( $7,5\pm 0,49$  in/l-dən  $6,5\pm 0,28$  in/l-ə qədər) və FSH orta səviyyəsinin dəyişməsi ( $6,3\pm 0,41$  in/l-dən  $5,7\pm 0,29$  in/l-ə qədər) qeyri-dürüst xarakter ( $p>0,05$ ) almışdır (şəkil 1).



**Şəkil 1.** Ulipristal asetat ilə müalicə fonunda hormonal profilin dəyişiklərinin dinamikası

Esmiya preparatı ilə aparılan adyuvant terapiyanın effektivliyinin qiymətləndirilməsi üçün uşaqlığın xətti ölçülərinin və ümumi həcmnin dəyişməsi dinamikası dəyərləndirilmişdir. Uşaqlığın uzunluğunun orta qiyməti USM-nin məlumatlarına görə, müalicədən əvvəl  $62,3 \pm 1,41$  mm, eni -  $57,9 \pm 1,72$  mm, ön-arxa ölçüsü -  $52,8 \pm 1,64$  mm təşkil etmişdir ki, bu da nəzarət qrupundakı qadınlarda normativ qiymətlərdən xeyli yüksək olmuşdur - müvafiq olaraq  $54,1 \pm 1,12$  mm,  $43,8 \pm 1,14$  mm və  $36,4 \pm 1,18$  mm ( $p < 0,01$ ). Esmiya preparatı ilə aparılan 6 aylıq müalicə kursu başa çatdıqda uşaqlığın ölçüləri bir qədər azalmış və uzunluğu -  $59,7 \pm 1,32$  mm, eni -  $53,9 \pm 1,49$  mm, ön-arxa ölçüsü -  $49,8 \pm 1,55$  mm təşkil etmişdir ki, bu da müalicədən əvvəlki göstəricilərdən dürüst fərqlənməmişdir ( $p > 0,05$ ). Uşaqlığın orta həcmi müalicədən əvvəl  $87,0$  mm<sup>3</sup> təşkil etmişdir ki, bu da nəzarət qrupundakı göstəricidən yüksək olmuşdur -  $39,4$  mm<sup>3</sup> ( $p < 0,01$ ). Esmiya preparatı ilə aparılan müalicə kursundan sonra bu xəstələrdə uşaqlığın həcmi 1,2 dəfə azalmış

və  $73,2$  mm<sup>3</sup> təşkil etmişdir.

Ulipristal asetat ilə aparılan adyuvant terapiyanın uşaqlığın qan təchizatına təsirini biz rəngli doppler xəritələmə rejimində uşaqlıq arteriyalarında rezistentlik indeksinin ölçülməsi yolu ilə qiymətləndirmişik. Pasiyentlərin hər birində sağ və sol uşaqlıq arteriyasında rezistentlik indeksinin ölçülməsi həyata keçirilmiş, sonra isə onlar arasındakı orta rəqəm hesablanmışdır. Esmiya preparatı ilə adyuvant müalicə alan pasiyentlərin uşaqlıq arteriyalarında rezistentlik indeksi azalmış və  $0,72$  vahid təşkil etmişdir. Müalicə başa çatdıqda rezistentlik indeksinin qiyməti  $0,93$  vahidə qədər artmışdır ( $p < 0,05$ ).

Preparata qarşı yaxşı dözümlülüğün olmasını qeyd etmək lazımdır. Kəskin əlavə təsirlər nəzərə çarpmamışdır. Əlavə təsirlər yalnız 5 (14,3%) pasiyentdə dövrü baş ağrıları və ürəkbulanma şəklində qeydə alınmışdır. Dəri örtüklərinin quruluşuna 9 (25,7%) pasiyent diqqət vermişdir. Farmakoterapiya başa çatdıqdan sonra bu şikayətlərin qarşısı özbaşına alınmışdır.



Beləliklə, Ulipristal asetat anemiyanın korreksiyasına, miomatoz düyünlərin ölçülərinin azalmasına imkan verir. Preparat hipoestrogen əlavə təsirlər göstərmir və uşaqlıq mioması olan qadınların həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırır. Cərrahi miomek-

tomiyanın və Ulipristal asetat ilə dərman müalicəsinin vaxtında, mərhələli şəkildə təyin edilməsi reproduktiv yaşlı qadınlarda fərdi və orqanqoruyucu terapiyanın diapazonunu genişləndirməyə imkan verir.

## ƏDƏBİYYAT

1. Бабаджанова Г.С., Тухтамишева Н.О. Современный взгляд на диагностику и лечение миомы матки у женщин репродуктивного возраста // Биология и интегративная медицина. 2017. № 2. С. 64-79.
2. Кичигин О.В., Арестова И.М., Занько Ю.В. Факторы риска развития миомы матки и качество жизни пациенток, оперированных по поводу миомы матки//Охрана материнства и детства. 2013. № 2 (22). С. 36-41
3. Агеев М.Б., Сидорова И.С. Эффективность методов органосохраняющего лечения миомы матки // Врач-аспирант. 2017. Т. 82. № 3. С. 4-9.
4. Дикарева Л.В., Шварёв Е.Г., Уханова Ю.Ю. Инновационный подход к популяционному скринингу миомы матки // Исследования и практика в медицине. 2017. № S2. С. 43-44.
5. Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Лебедева Я.А. Клинико-фармакологическое обоснование применения улипристала ацетата в терапии миомы матки // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017. Т. 7. № 2. С. 119-126.
6. Biglia N., Carinelli S., Maiorana A. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. Drug Design Development and Therapy 2014; 8: 285—292.
7. Croxtall J.D. Ulipristal acetate in uterine fibroids. Dugs. 2012; 72: 8: 1075—1085.
8. Битемирова Ш.К., Исакаев С.С.Эффективность применение улипристала ацетата для предоперационной подготовки при миомэктомиях // Здоровье семьи - 21 век. 2015. № 1. С. 77-78.
9. Тигиева А.В. Улипристала ацетат в лечении миомы матки // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2014. № 3. С. 86-88.
10. Цыпурдеева А.А., Ярмолинская М.И., Толибова Г.Х., Горелова М.А. Применение селективного модулятора прогестероновых рецепторов для предоперационной подготовки у больных с миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 5. С. 71-72
11. Тихомиров А.Л. Эсмия - новые возможности в лечении миомы матки // Репродуктивная медицина. 2014. № 1-2 (18). С. 46-48.
12. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В. Первые клинико-морфологические результаты лечения больных миомой матки с использованием улипристала ацетата // Гинекология. 2014. Т. 16. № 2. С. 29-33.
13. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В., Манухин И.Б. Курсовое лечение миомы матки улипристала ацетатом // Проблемы репродукции. 2014. № 5. С. 63-65.

## РЕЗЮМЕ

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА В АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ

**М.Дж.Алджанова, Х.Ф.Багирова, К.Х.Касумова**

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства-гинекологии II, Баку, Азербайджан*

Целью исследования явилось изучение применения улипристала ацетата в адьювантной терапии миомы матки в постоперационном периоде. Под наблюдением находились 35 женщин с миомой матки, которым после энуклеации миоматозных узлов была проведена адьювантная терапия с целью профилактики послеоперационных рецидивов. Все пациентки на 16-й день после операции получали улипристал ацетат в суточной дозе 5 мг в день. Длительность приема препарата составила 6 месяцев.

После адьювантной терапии препаратом улипристал ацетат у обследованных пациенток отмечалось повышение уровня гемоглобина, значений гематокрита, количества эритроцитов, а также снижение абсолютного числа лейкоцитов в периферической крови. У обследованных женщин с миомой матки на фоне приема улипристала ацетата было выявлено снижение уровней пролактина и эстрадиола при повышении среднего уровня прогестерона. После курса лечения объем матки у больных уменьшился в 1,2 раза, значение индекса резистентности маточных артерий возросло до 0,93 единиц.

Таким образом, улипристал ацетат способствует коррекции анемии, уменьшению размеров миоматозных узлов. Препарат не оказывает гипоэстрогенных побочных эффектов и улучшает качество жизни женщин с миомой матки.

**Ключевые слова:** *миома матки, адъювантная терапия, улипристала ацетат*

### **SUMMARY**

#### **The experience with the use of ulipristal acetate in the adjuvant therapy of uterine myoma**

**M.C.Aljanova, H.F.Bagirova, K.H.Gasimova**

*Azerbaijan Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology II, Baku, Azerbaijan*

The purpose of the study - was the use of ulipristal acetate in the adjuvant treatment of uterine myoma in the postoperative period. The study involved 35 women with uterine myoma. The women participating in the study underwent adjuvant therapy to prevent relapse after enucleation of myomatous nodes. All patients starting from the 16th day after the operation taking daily 5 mg of ulipristal acetate. The period of taking the drug was 6 months.

In patients who took the drug vilified Acetate (Esmia), following adjuvant therapy, the following indicators were noted: hemoglobin level, hematocrit and erythrocyte counts increased, and the number of leukocytes in the peripheral blood decreased markedly. In women with uterine myoma on the background of taking the drug viperprest acetate, there was a decrease in the level of prolactin and estradiol and an increase in the average level of progesterone. After the course of treatment, the volume of the uterus decreased by 1.2 times in the studied patients, and the unit of the index of resistance of the uterine arteries increased to the value of 0.93.

Thus ulipristal acetate allows for correction of anemia and reduction of fibroids sizes. The drug has no hypestrogenic side effects and thus improves the quality of life of women with uterine myoma.

**Keywords:** *uterine myoma, adjuvant therapy, ulipristal acetate*

## AUTOİLTİHAB SİNDROMLU XƏSTƏDƏ NADİR RAST GƏLİNƏN LRBA GEN MUTASIYASININ KLİNİKİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

G.M.Nəsrullayeva, L.İ.Allahverdiyeva, Ş.H.İbrahimova, V.R.Məmmədova

*Azərbaycan Tibb Universiteti, Allergologiya və immunologiya kafedrası,  
Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat İmmunologiya laboratoriyası, Bakı, Azərbaycan*

*Açar sözlər: autoiltihab sindromu, LRBA geni, autoimmun patologiya*

XX əsrin sonunda özündə monogenik və poligenik xəstəlikləri birləşdirən və əsas kliniki əlamət kimi təkrarlanan temperaturla müşayiət olunan xəstəliklər həkimlərin diqqətini cəlb etdi. Bu anadangəlmə immun sistemdə baş verən patologiyaların yeni bir növü Autoiltihab sindromu adlanır (Autoinflammatory disease – AIDS). Müəyyən genetik mutasiya nəticəsində immun sistemində autoəkscisimlərin və auto-reaktiv T-limfositlərin iştirakı olmadan baş verən bu autoiltihab sindromu, mütəmadi təkrarlanan sistemli iltihab şəklində gedən prosesdir [1, 2]. Bu xüsusiyyət onu revmatoid artrit, sistem qırmızı qurd eşənəyi və digər klassik autoimmun xəstəliklərdən patogenetik cəhətdən fərqləndirir. Autoiltihab sindromunun HLA sistemi ilə əlaqəsi indiyədək tam izah olunmayıb [1].

Bu patologiya anadangəlmə immun sistemin hüceyrə elementləri, xüsusilə monositlər və makrofaqlarda baş verən spontan aktivləşmə və yaranmış iltihab proseslərinin illərlə saxlanması hesabına meydana çıxır. İmmun sistemdə autoimmun xəstəliklərin yaranmasında mühüm rola malik olan autoəkscisimlərin sintezinə səbəb olan T- və B-limfositlər isə ikinci dərəcəli rola

malik olur. Bu da autoimmun və autoiltihab sindromları arasındakı fərqi izah edir. Autoiltihab sindromu terminini elmə ilk dəfə 1999-cu ildə D.Kastner və J.Osheha gətirmişlər [1]. Lakin hələ 1948-ci ildə H.A.Reiman uşaq yaşlarından başlayan və uzun illər temperaturu mütəmadi olaraq təkrarlanan bir xəstəni təsvir edərək bu patologiyaya “periodik xəstəlik” adı verməyi təklif etmişdir [2].

Monogenik autoiltihab xəstəliklər qrupuna əsas aşağıdakılar aiddir:

- Ailəvi Aralıq dənizi Qızdırması (AAQ) (Familial Mediterranean Fever-FMF). Autosom-ressesiv yolla ötürülən bu xəstəlik ilk dəfə 1945-ci ildə aşkar olunmuşdur. Proses purin zülalını kodlaşdıran 16p13.3 xromosomun *MEFV* genində baş verən mutasiya səbəbindən yaranır.

- Şiş nekroz faktoru ilə assosiasiya olunmuş Periodik sindrom 1982-ci ildə kəşf olunub (TRAPS-Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome).

- Melavonat kinaza çatışmazlığı sindromu (MKD-Mevalonate Kinase Deficiency). Təkrarlanan temperatur və yüksək miqdarda IgD müəyyən edilərək “hiper IgD/periodik qızdırma sindromu” adlandırılmışdır.

- Blau sindromu və ya sarkoidozun başlanğıcı; xronik residivləşən multifokal osteomyelit;

- PAPA-sindromu (periodik qızdırma, aftoz stomatit, faringit, boyun limfadeniti);

- Kriopirinlə assosasiya olunmuş Periodik sindrom (CAPS) özündə üç xəstəliyi birləşdirir:

- Ailəvi soyuq autoiltihab sindromu (FCAS);

- Muckle-Wells sindromu (MWS) və xroniki infantil nevroloji dəri və oynaq sinromu (CINCA) - bu sindrom həmçinin yenidə doğulmuşların multisistem autoiltihabi xəstəliyi (NOMID) də adlandırılmışdır və 1981-ci ildə kəşf olunmuşdur [4, 8].

XXI əsrdə autoimmun iltihabi xəstəliklərə proteasom səbəbindən yaranan daha bir neçə xəstəlik əlavə olundu. Proteasom-multiproteaza komplekslərinə malik, antigen təqdim edən hüceyrələrin hüceyrədaxili sitoplazmatik törəməsidir. Proteasom sistemi DNT-nin reparasiyası, immun cavab, hüceyrə tsiklinin tamamlanması, genlərin transkripsiyası və s. vacib proseslərdə iştirak edir [2].

İmmunproteasomları kodlaşdıran *PSMB8* genində baş verən mutasiya səbəbindən yaranan xəstəliklər aşağıdakılardır [9]:

- Nakadjo-Nişamura sindromu (NNS) - erkən yaşda müşahidə olunan, təkrarlanan temperatur, dərialtı düyünlər, əsasən yuxarı ətraflarda və üzdə meydana çıxan lipodistrofiya və oynaqlarda kontrakturalar ilə xarakterizə olunur.

- Lipodistrofiya ilə assosasiya olunmuş oynaq kontrakturaları, əzələ atrofiyası, mikrositar anemiya və pannikulit sindromu (JMP syndrome – Joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy)

- Lipodistrofiya və temperaturun yüksəl-

məsi ilə assosasiya olunmuş xroniki atipik dermatoz sindromu-CANDLE sindromu (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatositis with Lipodystrophy and Elevated Temperature Syndrome). Xəstəlik *PSMB8* genində baş verən mutasiya səbəbindən yaranır, irsən ötürülməsi haqqında heç bir məlumat yoxdur [4, 5, 7].

Qeyd etdiyimiz xəstəliklərlə yanaşı bütün dünyada autoiltihab xəstəliklərin yeni-yeni kliniki formaları aşkar edilir. Kliniki simptomlar oxşar olsa da, onların əsas səbəbi olan genetik mutasiyalar bir-birindən fərqlənir. Bizim müşahidəmizdə olan xəstə uşaqlarda yeni mutasiya aşkarlanıb.

### Klinik müşahidə

Autoiltihab xəstəliyinin klinik əlamətlərinə malik olan qız uşağı - Ə.M. 1 yaş 5 aylığında bizim tərəfimizdən müayinə olunmuşdur. Doğum evində peyvəndlər olunaraq 4-cü gün evə yazılıb. Ailə anamnezində heç bir autoimmun patologiya qeyd olunmayıb. Xəstənin qardaşı sağlamdır.

II hamiləlik II doğuşdan olan qızda həyatının ilk ayından başlayaraq yüksək temperaturun təkrarlanması meydana çıxıb. 2 ayından dəridə səpgilər və düyünlər əmələ gəlməyə başlayıb. Müayinələr zamanı anemiya, eritropeniya, nəcisin, qanın, sidiyin əkilməsində müvafiq olaraq *Staphylococcus epidermis*, *Candida* və *Klebsiella* təyin edilmişdir. Xəstəyə müxtəlif diaqnozlar (vaskulit, toksiko-allergik çox formalı eksudativ eritema) qoyulmuş və prednizolon preparatı ilə aparılan müalicə nisbi və müvəqqəti yaxşılaşma yaratmışdır. Tədricən hepatomeqaliya, anemiya (Hb-70q/l, eritrosit- $2,7 \times 10^{12}/l$ , EÇS-42 mm/saat), iri ölçülü dərialtı düyünlər, bədəninin bəzi hissələrində lipodistrofiya əlamətləri qeyd olunur, ətraflarda ağırlardan əziyyət çəkirdi.

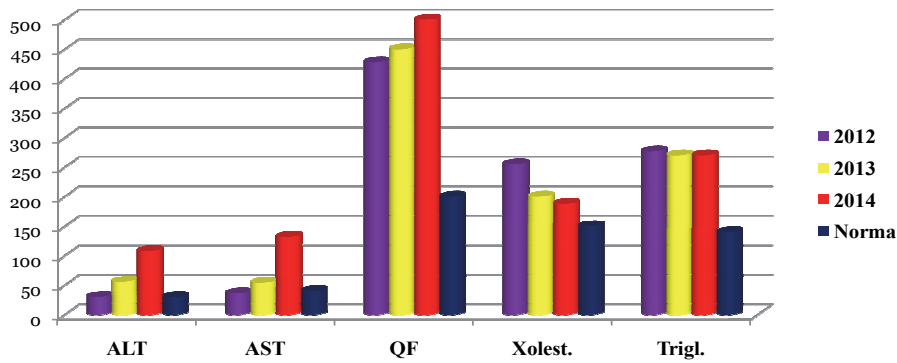


Şəkil 1. Xəstənin ilkin dəri əlamətləri (2 aylığında və 12 aylığında)

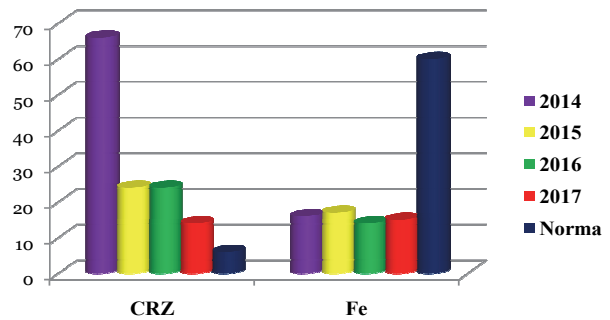
ANA, Anti-dsDNA və Anti-ssDNA autoəksisimləri və spesifik EBV IgG və IgM əksisimləri aşkar edilməmişdir. Periferik qanda eritrosit və trombosit sayı, xolesterin, LDL, triqliserid, transferrin, eritropoetin, ASO və CRZ göstəriciləri yüksək, Hb, limfositlərin həm nisbi, həm də mütləq miqdarı, Fe və onun absorpsiyası, ferritin səviyyəsi

normadan 2,5-3 dəfə, HDL, kreatinin və vitamin D normadan aşağı olmuşdur. Biokimyəvi laborator müayinələrin nəticələri illər üzrə şəkil 2-də göstərilib.

İmmunoloji göstəricilərdən əsas dəyişiklik IgA və IgG-nin səviyyəsinin tədricən azalması (müvafiq olaraq 0,4 – 0,2 q/l və 5,0 - 2,4 q/l-dən aşağı), ümumi limfopeniya, CD4+



- EBV İgM-negativ
- EBV İgG-negativ
- ANA- negativ



Şəkil 2. Xəstənin biokimyəvi göstəriciləri illər üzrə

helper hüceyrələrinin nisbi və mütləq sayının azalması (14%), CD8+ supressorların isə artması (39%) qeyd olunub. CD 19+ B-limfositlərin sayı nəzərə çarpacaq dərəcədə azalmışdır (1,6%; 10/uL). Xəstədə nadir rast gəlinən Candle sindromuna şübhə yarandıqından 2014-cü ABŞ-da genetik müayinə aparılmış və səciyyəvi olan PSMB4, PSMB8, PSMB9 və PSMA3 genlərində mutasiya aşkar olunmasa da, kliniki olaraq xəstəyə dəqiq differensiasiya olunmamış Autoiltihab

xəstəliyi, Candle-bənzər sindromu diaqnozu qoyulmuşdur.

Xəstəyə autoiltihab sindromuna uyğun müalicə kimi immun supressiv təsirli Metotreksat və əvəzedici İVİG müalicə təyin edilmişdir və ümumi vəziyyəti yaxşılaşmışdır. Daha sonra Cellcept, prednizolon (sxem üzrə), baktrim (infeksiyaların profilaktikası), amlodipin, ibuprofen (temperatur olduqda), dəmir preparatı uzun müddətli təyin edilmişdir.

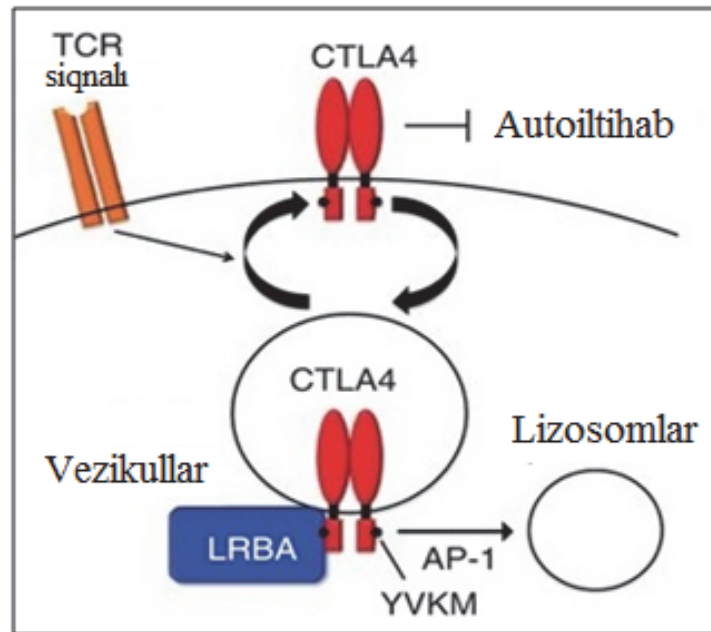


**Şəkil 3. “Candle”-bənzər autoiltihab sindromlu xəstənin şəkli (hepatomeqaliya, tüklənmə və lipodistrofiya)**

İndiyə kimi xəstə ildə iki dəfə mütəmadi olaraq ABŞ-da National Institute of Health mərkəzinə müalicə kursunu almaq məqsədilə gedir. Qaraciyərin ölçüsü 5 sm kiçilərək norma daxilinə çatmışdır.

2016-cı ildə xəstədə yeni LRBA genin mutasiyası aşkar edilib və onun autoiltihab prosesin yaranmasında rolu öyrənilib. LRBA - «Lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor» protein olub, 4-cü xromosomda yerləşən LRBA geni ilə kodlaşdırılır. LRBA geninin mutasiyası ilk dəfə 2012-ci ildə aşkar edilmişdir [6]. Hazırda dünyada bu gen patologiyası olan 23 xəstə qeydə alınıb.

LRBA-züalalı «sitotoksik T-limfositlə assosiasiya olunmuş 4-CTLA4» zülalının ekspressiyasında və fəaliyyətində immun tənzimləyici rola malikdir. CTLA4 zülalı requlyator T-limfositlərin hüceyrədaxili vezikullarında və ya endosomunda yerləşərək immun cavabın supressiyasında vacib rol oynayır. TCR vasitəsilə stimulyasiyadan sonra CTLA4 zülalı Treg-in səthinə ekspressiya olunur və immun cavabın supressiyası baş verir. LRBA-nın çatışmazlığı zamanı CTLA4-ün ekspressiyası zəifləyir, immun cavabın supressiyası pozulur. Bu da autoimmunitetə səbəb olur [3, 6].



Şəkil 4. LRBA zülalının təsirinin sxematik təsviri

Hal-hazırda xəstə ABŞ-da National Institute of Health və National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases xəstəxanasında müalicə olunur. Pasiyent daimi olaraq immunoloq, kardioloq,

hematoloq, endokrinoloq, otolaringoloq, hepatoloqun nəzarətindədir, ayda 1 dəfə bizim laboratoriyamızda müayinələr aparılır və nəticələr Amerika həkimləri ilə müzakirə olunur.

#### ƏDƏBİYYAT

1. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей / ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ, 2014,ТОМ 13,№ 2,с : 55–64
2. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Аутовоспалительные синдромы: что необходимо знать ревматологу / Современная ревматология, 2012,№2, с: 49-59
3. Alroqi F.J., Charbonnier L.M., Baris S. et al. Exaggerated follicular helper T-cell responses in patients with LRBA deficiency caused by failure of CTLA4-mediated regulation // J Allergy Clin Immun, March 2018 Volume 141, Issue 3, Pages 1050–1059.e10
4. Canna S., Goldbach-Mansky R. New monogenic autoinflammatory diseases-a clinical overview // Seminars in Immunopathology, Springer-Verlag Berlin, May, 2015
5. Insalaco A., Prencipe G., Pardeo M. et al. Involvement of the IFN-gamma pathway in a patient with candle syndrome carrying a novel variant of PSMB8 gene // Pediatric Rheumatology, 2014, 12(Suppl 1):P249
6. Lopez-Herrera G., Tampella G., Pan-Hammarström Q. et.al // Deleterious Mutations in LRBA Are Associated with a Syndrome of Immune Deficiency and Autoimmunity /Am J Hum Genet., 2012 Jun 8; 90(6): 986–1001.
7. Messia V., Pardeo M., Nicolai R., et al. P02-016 - A novel PSMB8 mutation causing candle syndrome // Pediatric Rheumatology, 2013, 11(Suppl 1):A123
8. Moghaddas F., Masters S.L., The classification, genetic diagnosis and modelling of monogenic autoinflammatory disorders // Clinical Science, Sep 05, 2018,132(17)1901-1924;
9. Yamazaki K., Miyamae T., Yokota S. et al. PW02-024 -A case of candle syndrome treated with thalidomide // Pediatric Rheumatology 2013, 11(Suppl 1):A164

**РЕЗЮМЕ**

**Клинические особенности редкой мутации гена LRBA у пациента с аутовоспалительным синдромом**

**Г.М.Насруллаева, Л.И.Аллахвердиева, Ш.Г.Ибрагимова, В.Р.Мамедова**

*Азербайджанский медицинский университет, Кафедра аллергологии и иммунологии,  
Научно-исследовательская иммунологическая лаборатория  
Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан*

К аутовоспалительным заболеваниям относится группа заболеваний, характеризующиеся повторными эпизодами воспалительной реакции без участия аутореактивных Т-клеток и аутоантител.

В статье представлена информация о новом клиническом наблюдении: впервые в 2012 году мы обследовали девочку в возрасте 18 месяцев с следующими симптомами: начиная с 2 месяцев отмечались регулярные подъемы температуры до высоких цифр, эритематозная сыпь и подкожные болезненные узлы. Основными изменениями в иммунном статусе явились стойкая лимфопения, снижение числа CD4+ хелперных клеток, CD 19+ В лимфоцитов, а также увеличение числа CD8+ супрессоров, снижение уровней IgA и IgG антител в сыворотке крови.

На основании ведущих клинических симптомов у больной поставлен предположительный диагноз - Candle syndrome, но проведенные в 2014 году в США генетические анализы не обнаружили мутаций в PSMB4, PSMB8, PSMB9 и PSMA3 генах, в связи с чем диагноз Candle –подобный синдром требовал дальнейшего изучения. В 2016 году у больной был выявлен новый вид мутации, связанной с LRBA геном. Этот ген и его роль в развитии аутовоспалительных заболеваний все еще изучается.

Пациент находится под мониторингом иммунолога, ежемесячно проводятся необходимые лабораторные тесты. В настоящее время состояние больной стабильное, новые эпизоды болезни не наблюдаются, она начала посещать школу.

**Ключевые слова:** аутовоспалительный синдром, LRBA ген, аутоиммунные патологии

**SUMMARY**

**Clinical features of the new LRBA gene mutation in patient with Autoinflammatory syndrome**

**G.M.Nasrullayeva, L.I.Allahverdiyeva, Sh.H.Ibrahimova, V.R.Mammadova**

*Azerbaijan Medical University, Allergology and Immunology department,  
Scientific-Research Immunology Laboratory of Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

Autoinflammatory syndromes (AIS) are a group of clinical conditions which are characterized by recurrent inflammatory episodes, without involvement of autoreactive T cells and autoantibodies.

Case was presented in this article describes the 18 month girl first observed in 2012. From the first months of life she displayed the following symptoms: high temperature, rashes and nodules in the skin. The main changes in immunological indicators were lymphopenia, decreased level of IgA and IgG antibodies, CD4+ helper cells and CD 19+ B cells, as well as increased amount of CD8+ suppressor cells.

Based on the main clinical symptoms we suspected the Candle syndrome but the genetical analysis performed in the United States in 2014 did not show any mutations in the significant PSMB4, PSMB8, PSMB9, and PSMA3 genes, so patient was diagnosed with Candle-like syndrome. In 2016 a mutation of the new LRBA gene was discovered in the patient. This is new gene and its role in the process of Autoinflammatory process is still being studied. The patient is constantly monitored by immunologist, each month the laboratory analysis of blood are performed in our laboratory. Currently the condition of patient is stable, there are no new symptoms, she started the school.

**Keywords:** autoinflammatory syndrome, LRBA gene, autoimmun pathology



## **РОЛЬ АНТИГЕНОВ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ И ИММУНОЦИТОТЕРАПИИ В УСПЕШНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

**М.К.Исмайлова**

*Центральная Клиника, Баку, Азербайджан*

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение, HLA типирование, иммуноцитотерапия, HLA антигены II класса

Согласно статистике, возможность забеременеть при экстракорпоральном (ЭКО) оплодотворении составляет приблизительно 40%, наступление клинической беременности и доведение до рождения здорового ребенка 35-38%. На результаты ЭКО влияют много факторов, в том числе возраст женщин, форма бесплодия, состояние эндокринного, инфекционного, гормонального и иммуногенетического статуса. Необходимо отметить тот факт, что прерывание беременности после применения методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) составляет 15-20% и большая часть этих выкидышей приходится на первые три месяца беременности [4, 23, 25].

Нарушение процесса иммуногестации эмбриона и потеря беременности при ЭКО могут быть связаны не только с генетическими, эндокринными, инфекционными, тромбофилическими факторами, но и с иммунологическими (ауто-аллоиммунными) нарушениями в организме супружеских пар [20, 26].

К аллоиммунным нарушениям относится гистосовместимость родителей, то есть наличие у обоих супругов более 3-х идентичных антигенов II класса системы HLA. Повышение числа совпадений в супружеских парах по антигенам HLA, является причиной недостаточной антигенной стимуляции иммунной системы матери, в результате чего реакции для продолжения беременности не запускаются, эмбрион воспринимается не как плод, а как изменённые клетки организма и начинается процесс уничтожения этих клеток.

В последние годы появились новые исследования, посвященные изучению роли системы HLA в возникновении бесплодия неясного генеза и в неудачных попытках ЭКО. Также получены данные о роли HLA – совместимости в патогенезе преэклампсии, задержке внутриутробного развития плода и преждевременных родах [2, 17, 22].

Известно, что HLA - антигены II класса (локусы DR, DP и DQ) присутствуют на

поверхности тех клеток, которые принимают участие в иммунологических реакциях. К ним относятся активированные Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты, дендритные клетки и макрофаги. По данным многих авторов имеются ассоциации HLA - антигенов со многими заболеваниями, обусловленными иммунными взаимодействиями [3, 7, 8, 11, 24, 26]. В мировой литературе имеются сведения, указывающие на то, что хронические воспалительные поражения плаценты могут быть результатом не только различных инфекций (вирусных, бактериальных), но и иметь иммунное происхождение, то есть речь идет о поражении анти-HLA антителами [1, 6, 11, 16, 23].

Учитывая выше изложенное, целью работы стало изучение роли HLA антигенов II класса - DRB<sub>1</sub>, DP, DQA<sub>1</sub>, DQB<sub>1</sub>, встречающихся у обоих супругов, в процессе имплантации и успешном течение беременности посредством метода ЭКО.

#### **Материалы и методы исследования.**

Были изучены 155 супружеских пар, разделенных на основную и контрольную группы. В основную группу вошли женщины, которым перед проведением ЭКО проводилась иммуноцитотерапия (ИЦТ), а в контрольную – женщины, которым перед проведением процедуры ЭКО ИЦТ не проводилась. Все женщины участвовавшие в исследовании наблюдались у врача до проведения ЭКО и были разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа – 45 женщин с 3-мя неудачными попытками ЭКО в анамнезе, 28 из которых получили ИЦТ, а 17 ИЦТ не получили; 2-я подгруппа – 60 женщин с привычным невынашиванием беременности, среди которых 37 до

проведения ЭКО получавшие ИЦТ, а 23 женщины - не получавшие; 3-я подгруппа – 50 пациенток с идиопатическим бесплодием, 30 из которых получившие курсы ИЦТ, 20 - курсы ИЦТ не получившие. Перед проведением ЭКО, всем пациенткам были назначены такие рутинные обследования как ультразвуковое исследование (УЗИ) и гистеросальпингография (ГСГ); проверялся гормональный профиль, наличие инфекции TORCH панелью, выявлялись инфекции уrogenитального тракта и забирался мазок по Папаниколау. У супругов всех пациенток исследовалась спермограмма с морфологическим изучением эякулята; проводилось кариотипирование. Обследуемые женщины направлялись на гистероскопию с патогистологическим исследованием биоптата эндометрия. Всем пациентам проводилось HLA – типирование, осуществлявшееся на выделенных клеточных популяциях.

**Статистический метод.** Статистический анализ данных проведен в пакете статистических программ Statistica 10 (США).

**Результаты собственных исследований.** Возраст женщин, включенных в исследование, колебался от 18 до 48 лет. Первичное бесплодие было у 85 (54,8%) женщин, вторичное – у 70 (45,2%).

Длительность бесплодия составила в среднем  $8,4 \pm 5,2$  лет. Основные причины бесплодия были распределены следующим образом: женский фактор – 40%, мужской – 30%, комбинированное бесплодие – 20%, идиопатическое – 10,0%. Согласно мнению многих авторов антигены HLA II класса имеют ассоциацию со многими заболеваниями, особенно обусловленными иммунными взаимодействиями. R.Romero

и соавторы выявили, что хронические воспалительные поражения плаценты могут быть не только результатом бактериальных, вирусных или паразитарных инфекций, но и иметь иммунное происхождение – поражение анти-HLA – антителами [5, 7, 22, 24], в результате чего выкидыши и преждевременные роды могут стать привычными. Учитывая этот фактор, всем пациенткам до проведения ЭКО проводилась диагностическая гистероскопия, с последующим патогистологическим исследованием биоптата эндометрия.

Как видно из рисунка 1, наибольший процент внутриматочной патологии составил воспалительный процесс в эндометрии.

Нами были изучены перенесенные гинекологические операции в анамнезе обследованных женщин: случаи сальпингоовариэктомии составили 15%, тубэктомии - 19,6%, кистэктомии - 22,5%,

оварэктомии 3,4%; клиновидная резекция яичников имела место среди 12,5% обследуемых, выскабливания полости матки после самопроизвольных выкидышей и диагностические выскабливания полости матки у 27%. У 61-ой пациентки (34%) имелась беременность в анамнезе, у 9,1% пациенток было прерывание беременности в различные сроки, у 15% отмечалась неразвивающаяся беременность, у 9% - внематочная беременность.

Наши исследования показали, что при совпадении по 2 аллелям неудачные попытки ЭКО в анамнезе отмечались в 28,9% случаях, привычное невынашивание беременности в 30,0%, идиопатическое бесплодие в 30%. При совпадении по трем аллелям одинаково часто наблюдались три неудачные попытки ЭКО в анамнезе (40,0%), привычное невынашивание беременности (41,7%) и идиопатическое бесплодие (40,0%). При совпадении по четырем аллелям – в 17,8% три неудачные

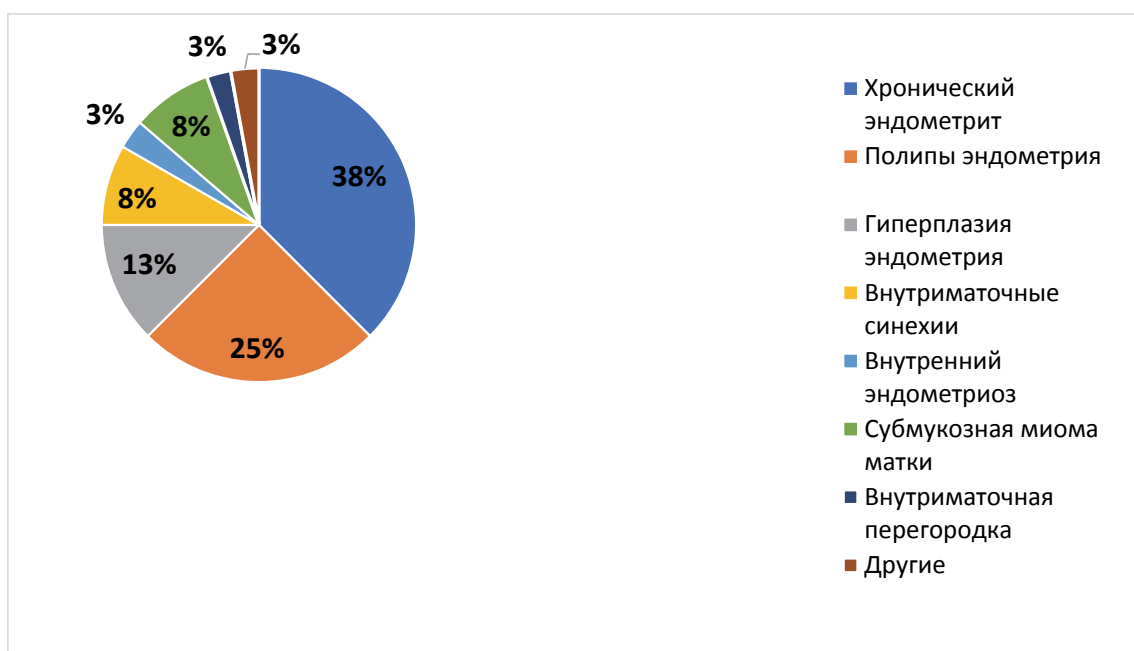


Рисунок 1. Виды внутриматочной патологии в исследуемых группах

Таблица 1

## Результаты HLA типирования супружеских пар в основной и контрольной группах

Совместимость по HLA антигенам II класса	Подгруппы основной группы n=155					
	I с 3-мя неудачными попытками ЭКО в анамнезе 45 (29%) абс                    %		II с привычным невынашиванием беременности 60 (38,7%) абс                    %		III с идиопатическим бесплодием 50 (32,3%) абс                    %	
по 2 аллелям	13	28,9	18	30,0	15	30,0
по 3 аллелям	18	40,0	25	41,7	20	40,0
по 4 аллелям	8	17,8	10	16,7	11	22,0
по 5 и выше аллелям	6	13,3	7	11,7	4	8,0

попытки ЭКО, 16,7% - привычное невынашивание беременности и в 22% идиопатическое бесплодие. В случаях совпадений по 5 аллелям и выше отмечались в 13,3% неудачные попытки ЭКО в анамнезе, в 11,7% - привычные невынашивания беременности и в 8% идиопатическое бесплодие. Выявленная разница между исследуемыми подгруппами статистически не достоверна. Не установлено достоверной разницы между исследуемыми подгруппами женщин при совпадении между супругами по трем, четырем, пяти и более аллелям. Результаты исследования HLA антигенов бесплодных женщин приведены в таблице 1.

Результаты проведенной иммуноцитотерапии приведены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, после ИЦТ клиническая беременность была установлена у 57,9% женщин основной группы, что достоверно выше показателя в контрольной группе – 7,3%,  $p < 0,001$ . Отрицательный результат ИЦТ (то есть нет беременности) наблюдался у 42,1% женщин. Без ИЦТ беременность не наступила

у 92,7% женщин,  $p < 0,01$ .

У женщин 1-й подгруппы (с тремя неудачными попытками ЭКО в анамнезе) ИЦТ способствовала беременности у 53,6% лиц, не наступило беременности у 46,4%. У женщин первой подгруппы, кому не была проведена ИЦТ не отмечалось ни одного случая беременности. Во 2-й подгруппе (с привычным невынашиванием беременности), после ИЦТ у 54,1% женщин была установлена беременность, что было значительно выше показателя контрольной группы, где беременность наступила всего у 2 женщин (8,7%),  $p < 0,001$ . У 91,3% женщин с привычным невынашиванием беременности без проведения ИЦТ перед ЭКО не наступило беременности. В подгруппе с идиопатическим бесплодием – 3-я подгруппа, после ИЦТ беременность наступила у 66,7% женщин, без ИЦТ беременность наблюдалась только у 10% женщин ( $p < 0,001$ ). В 90% случаев женщины данной подгруппы без ИЦТ перед курсами ЭКО не беременели, что было значимо выше, чем у женщин получавших ИЦТ.

Таблица 2

## Эффективность иммуноцитотерапии в исследуемых подгруппах

Беременность	Основная группа (ИЦТ)	Контрольная группа (наблюдение)	Всего в
	Всего в подгруппах		
Беременность	N = 95	N = 55	N = 155
Есть (абс %)	55 57,9*	4 7,3	59 38,1
Нет (абс %)	40 42,1*	51 92,7	91 58,7
1-я подгруппа			
Беременность	n = 28	n = 17	n = 45
Есть (абс %)	15 53,6*	0	15 33,3
Нет (абс %)	13 46,4*	17 100	30 66,7
2-я подгруппа			
Беременность	n = 37	n = 23	n = 60
Есть (абс %)	20 54,1*	2 8,7	22 36,7
Нет (абс %)	17 45,9	21 91,3	38 63,3
3-я подгруппа			
Беременность	n = 30	n = 20	n = 50
Есть (абс %)	20 66,7*	2 10,0	22 44,0
Нет (абс %)	10 33,3	18 90,0	28 56,0

$P < 0,05-0,001$  по сравнению с контрольной группой

**Обсуждение полученных результатов.** У каждой четвертой больной имелись указания на послеабортные и после родовые осложнения в виде эндометрита. У каждой пятой были остатки плодного яйца или плаценты после прерывания беременности.

Известно, что осложнения внутриматочных вмешательств в 48-49% случаев служат пусковым механизмом в развитии хронического эндометрита.

С другой стороны, повторные попытки ЭКО в анамнезе тоже можно рассматривать как предрасполагающий фактор в поддержание воспалительного процесса в эндометрии. При хроническом эндометрите эндометрий не претерпевает полноценных физиологических изменений в позднюю лютеиновую фазу, что отри-

цательно влияет на глубину инвазии и контакт с бластоцистом. В результате недостаточной глубины инвазии происходит элиминация зародыша в первые недели беременности [8, 23].

Наряду с этим, повышение уровня провоспалительных цитокинов в эндометрии и децидуальной ткани, а также увеличение количества эмбриотоксических факторов приводит к неадекватному иммунному ответу на антигены трофобласта. Таким образом, рассматриваемая нами гистосовместимость родителей, (то есть наличие у супругов более 3 идентичных антигенов системы HLA), является причиной нарушения процессов имплантации и плацентации, а также способствует развитию плацентарной недостаточности, которая осложняет вторую половину бере-

менности и приводит к досрочному родоразрешению.

Анализ мировой литературы показал немаловажную роль HLA-совместимости в патогенезе преэклампсии и задержки внутриутробного развития плода.

В иммунных механизмах прерывания беременности важное место занимают естественные киллеры (NK-клетки), распознающие клетки – мишени, не экспрессирующие или содержащие измененные молекулы HLA II класса. Уменьшающиеся к середине и полностью исчезающие к концу беременности NK-клетки, на ранних ее сроках образуют плотный инфильтрат вокруг клеток трофобласта. Прерыванию беременности и мертворождению способствует и уменьшение активности ингибирующих рецепторов киллерных клеток (KIR) [16,18, 19].

Результаты наших исследований показали, что совпадение между HLA-антигенами супружеских пар является одной из важных причин бесплодия и повышение количества этих совпадений увеличивает относительную частоту неудачных ЭКО. Данная закономерность имеет место независимо от причины бесплодия.

По данным многих авторов на сегодняшний день с целью иммунотерапии аллоиммунных нарушений применяют 3 метода коррекции: внутривенное введение иммуноглобулинов, назначение препаратов прогестерона и проведение иммунотерапии клетками полового партнера [1, 6, 9, 10, 12].

Несмотря на противоречивые мнения специалистов, иммунно-цитотерапию (ИЦТ) продолжают применять во многих странах для коррекции распознавания

материнской иммунной системой антигенов партнера. Проведение ИЦТ вызывает снижение агрессивной реакции иммунной системы матери на отцовские аллоантигены плода и способствует вынашиванию беременности. Существуют разные клинические протоколы проведения ИЦТ [6, 14]. В нашем исследовании иммунотерапию проводили до проведения ЭКО, а также в первом триместре беременности. Результаты проведенного лечения оценивали по эффективности повторной попытки ЭКО (доля беременности и родов на повторную подсадку эмбрионов).

Полученные нами результаты показали, что после применения иммунотерапии во всех исследуемых подгруппах отмечается высокий процент клинической беременности. В подгруппах с применением ИЦТ беременность после проведения ЭКО наблюдалась у 57,9 % женщин, в то время как в подгруппах без ИЦТ беременность отмечалась у 38,1 % лиц.

Многие исследования, в том числе и наши, показывают, что ИЦТ дает наилучший результат при применении комплексных методов лечения бесплодия и невынашивания беременности аллоиммунного генеза [11,13, 14].

Следует отметить, что положительный результат ИЦТ наблюдается независимо от причины бесплодия. И в 1-й подгруппе – у женщин с тремя неудачными попытками ЭКО в анамнезе, и во 2-й подгруппе – с привычным невынашиванием беременности, и в 3-й подгруппе – у женщин с идиопатическим бесплодием ИЦТ достоверно повышала частоту наступления беременности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Winger E.E., Reed J.L. Debate: Should immunotherapy be used? Lymphocyte immunization therapy: yes. In: Carp H.I.A., ed. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment. 2nd ed. CRC Press; 2014: 249.
2. Brownfoot F.C., Tong S., Hannan N.J., Binder N.K., Walker S.P., Cannon P. et al. Effects of pravastatin on human placenta, endothelium, and women with severe preeclampsia. *Hypertension*. 2015; 66(3): 687-97.
3. Kheshtchin N., Gharagozloo M., Andalib A., Ghahiri A., Maracy M.R., Rezaei A. The expression of Th1-and Th2-related chemokine receptors in women with recurrent miscarriage: the impact of lymphocyte immunotherapy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 64(2): 104-12.
4. Малышкина А.И., Можяева А.И., Воронин Д.Н. Особенности реакций врожденного иммунитета у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках. *Российский иммунологический журнал*. 2010; 4: 407-8. [Malyishkina A.I., Mozhaeva A.I., Voronin D.N. Features of innate immune responses in women with threatened miscarriage in early pregnancy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2010; 4: 407-8. (in Russian)]
5. Katano K., Suzuki S., Ozaki Y., Suzumori N., Kitaori T., Sugiura-Ogasawara M. Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: A large cohort study. *Fertil. Steril.* 2013; 100(6): 1629-34.
6. Liang P., Mo M., Li G.G., Yin B., Cai J., Wu T. et al. Comprehensive analysis of peripheral blood lymphocytes in 76 women with recurrent miscarriage before and after lymphocyte immunotherapy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012; 68(2): 164-74.
7. Lee S.K., Kim J.Y., Lee M., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. Th17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012; 67(4): 311-5.
8. Kwiatek M., Geca T., Krzyzanowski A., Malec A., Kwasniewska A. Public Peripheral dendritic cells and CD4+CD25+Foxp3+regulatory T cells in the first trimester of normal pregnancy and in women with recurrent miscarriage. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0124747.
9. Haas D.M., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (2): CD003511.
10. Карп Г. Систематический обзор применения дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности. *Здоровья женщины*. 2013; 1: 46-56. [Carp H. A systematic review of progesterone for treatment of threatened abortion. *Zdorove zhenschinyi*. 2013; 1: 46-56 (in Russian)].
11. Khonina N.A., Broitman E.V., Shevela E.Y., Pisman N.M., Chernykh E.R. Mixed lymphocyte reaction blocking factors (MLR-Bf) as potential biomarker for indication and efficacy of paternal lymphocyte immunization in recurrent spontaneous abortion. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 288(4): 933-7.
12. Nonaka T., Takakuwa K., Ookil., Akashi M., Yokoo T., Kikuchi A., Tanaka K. Results of immunotherapy for patients with unexplained primary recurrent abortions -- prospective non-randomized cohort study. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; 58(6): 530-6.
13. Wilczynski J.R., Radwan P., Tchorzewski H., Banasik M. Immunotherapy of patients with recurrent spontaneous miscarriage and idiopathic infertility: does the immunization-dependent Th2 cytokine overbalance really matter? *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2012; 60(2): 151-60.
14. Raj Rai. Debate: Should immunotherapy be used? No. In: Carp H.I.A., ed. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment. 2nd ed. CRC Press; 2014: 265.
15. Nowak I., Malinowski A., Tchorzewski H., Barcz E., Wilczyński J.R., Banasik M. et al. HLA-C C1C2 heterozygosity may protect women bearing the killer immunoglobulin-like receptor AA genotype from spontaneous abortion. *J. Reprod. Immunol.* 2011; 88(1): 32-7.
16. Meuleman T., Lashley L.E., Dekkers O.M., van Lith J.M., Claas F.H., Bloemenkamp K. W. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Immunol.* 2015; 76(5): 362-73.
17. Hiby S.E., Regan L., Lo W., Farrell L., Carrington M., Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum. Reprod.* 2008; 23(4): 972-6.
18. Faridi R.M., Agrawal S. Killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) and HLA-C allorecognition patterns implicative of dominant activation of natural killer cells contribute to recurrent miscarriages. *Hum. Reprod.* 2011; 26(2): 491-7.
19. Dambaeva S.V., Lee D.H., Sung N., Chen C.-Y., Bao S., Gilman-Sachs A. et al. Recurrent pregnancy loss in women with killer cell immunoglobulin-like receptor KIR2DS1 is associated with an increased HLA-C2 allelic frequency. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75(2): 94-103.
20. Ober C., Hyslop T., Elias S., Weitkamp L.R., Hauck W.W. Human leukocyte antigen matching and fetal loss: results of a 10 year prospective study. *Hum. Reprod.* 1998; 13(1): 33-8.
21. Hiby S.E., Apps R., Chazara O., Farrell L.E., Magnus P., Trogstad L. et al. Maternal KIR in combination with paternal HLA-C2 regulate human birth weight. *J. Immunol.* 2014; 192(11): 5069-73.
22. Lee J., Romero R., Xu Y., Miranda J., Yoo W., Chaemsaihong P. et al. Detection of anti-HLA antibodies in maternal blood in the second trimester to identify patients at risk of antibody-mediated maternal anti-fetal rejection and spontaneous preterm delivery. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 70(2): 162-75.

23. Kim C.J., Romero R., Chaemsaitong P., Kim J.S. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(4, Suppl.):S53-69.
24. Vargas R.G., Bompeixe E.P., Franca P.P., de Moraes M.M., Bicalho M.G. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor genes association with recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009; 62(1): 34-43.
25. Болдырева М.Н., Хайтов Р.М., Барцева О.Б., Гузов И.И., Барков И.Ю., Померанцева Е.И., Богатова О.В., Гуськова И.А., Янкевич Т.Э., Хромова Н.А., Сергеев И.В., Филиппова Е.В., Алексеев Л.П. Исследование роли HLA-DRB1-генов при невынашивании беременности неясного генеза. *Иммунология.* 2004; 1: 4-8. [Boldyireva M.N., Haitov R.M., Bartseva O.B., Guzov I.I., Barkov I.Yu., Pomerantseva E.I., Bogatova O.V., Guskova I.A., Yankevich T.E., Hromova N.A., Sergeev I.V., Fillipova E.V., Alekseev L.P. Study the role of HLA-DRB1-genes for miscarriage of unknown origin. *Immunologiya.* 2004; 1: 4-8. (in Russian)]
26. Alecsandru D., Garcia-Velasco J.A. Immunology and human reproduction. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015; 27(3): 231-4.

## XÜLASƏ

### **Ekstrakorporal mayalanma proqramının müvəffəqiyyətlə həyata keçirilməsində histouyğunlaşma kompleksinin əsas antigeninin və immunositoterapiyanın rolu**

**M.K.İsmayılova**

*Mərkəzi Klinika, Bakı, Azərbaycan*

Qarşımızdakı məqsəd II sinif HLA antigeninin rolunu öyrənməkdir. EKO ilə hamiləliyin müvəffəqiyyətlə gedişatını və implantatın hazırlanma mərhələsində immunositoterapiyanın və DRB1, DQA1, DQB1 əhəmiyyətini müəyyən etməkdir. Bu 155 cütlüklər arasında öyrənilmişdir, hansı ki, bunlar da 2 qrupa bölünür: əsas EKM-dan öncə immunositoterapiya (İST) keçmiş qadınlar və kontrol - EKM prosedurundan öncə immunositoterapiya (İST) keçməmiş qadınlar. Yuxarıda göstərilən qadın qrupları 3 yarımqrupa bölünmüşdür: 1 - anamnezində 3 uğursuz EKO olan qadınlar (45 nəfər), hansı ki, onlardan 28 nəfər immunositoterapiyadan keçmişdir, 17-si isə immunositoterapiyadan keçməmişdir. 2-ci yarımqrupa -hamiləliyi sona qədər çatmayan qadınlar (60 nəfər) - 37 nəfər EKM-dan öncə immunositoterapiyadan keçmiş, 23 nəfər isə EKM-dan qabaq immunositoterapiyadan keçməmiş qadınlar. 3-cü yarımqrupa idiopatik sonsuzluq (50 nəfər) daxildir, 30 nəfər immunositoterapiya kursundan keçmişdir, 20 qadın isə immunositoterapiya kursundan keçməmişdir. Aparılan tədqiqatlar onu göstərir ki, alloimmun pozğunluqlar, ər və arvadın HLA sisteminin histouyğunluğu implantasiya və plasentasiya proseslərinin pozulmasının səbəbidir, hansı ki, EKM nəticələrinə təsir edir. İmmunositoterapiya isə digər üsullar kompleksi ilə birgə sonsuzluğun müalicəsində və alloimmun genəzə malik tamamlanmamış hamiləliklərin müalicəsində istifadə oluna bilər.

**Açar sözlər:** ekstrakorporal mayalanma, HLA – tipləşdirmə, immunositoterapiya, HLA II sinif antigenləri

## SUMMARY

### **Role of the HLA antigens and immunosyotherapy in successful realization in IVF program**

**M.K.Ismayılova**

*Central Clinic, Baku, Azerbaijan*

The aim of the research was to study role of the HLA antigens of the second class: DRB1, DQA1, DQB1 (of high resolution), and also immunocytotherapy in process of preparation of implantation and successful course of pregnancy by IVF procedure. In total, 155 married couples were examined, which were divided into 3 subgroups: 1 subgroup- women with three failed attempts in anamnesis (45 patients), 2 subgroup- women with casual lost pregnancy (60 patients), 3 subgroup- women with idiopathic infertility (50 patients). Conducted researches demonstrated that alloimmune disruptions, particularly histocompatibility of spouses in HLA system are the reason of disruptions in implantation and placentation processes, which affect results of IVF. Immunocytotherapy in a bundle with other methods could be used for treating infertility and lost pregnancies of alloimmune genesis.

**Keyword:** *in vitro fertilization, HLA typing, HLA antigens of the II class, immunocytotherapy*



## UŞAQLIQ BOYNU LEYKOPLAGİYALARININ PATOGENEZİNDƏ SİTOKİNLƏRİN VƏ ANTİMİKROB PEPTİDLƏRİN ROLUNUN ARAŞDIRILMASI

A.Y.Qaziyev, İ.A.Səfərova, R.Ş.Hənifəyeva

*Azərbaycan Tibb Universiteti, Onkologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

*Açar sözlər: sitokinlər, antimikrob peptidlər, uşaqıq boynu leykoplagiyaları*

Leykoplagiyalar uşaqıq boynunun (UB) geniş yayılmış xəstəliklərindən biri olub, uşaqıq boynu xərçənginin (UBX) yaranmasında əsas fon xəstəliyi hesab edilir. Leykoplagiyalar selikli qişaların patoloji buynuzlaşma prosesi nəticəsində inkişaf edir və UB xəstəlikləri arasında rastgəlmə tezliyi 5,2% təşkil edir. Ümumiyyətlə, leykoplagiyaların xoşxassəli və ya bədxassəli gedişi barədə olan məlumatlar ziddiyyət təşkil edir [1,7]. Statistik məlumatlara əsasən sadə leykoplagiyalar maliqnezasiya etmir, lakin atipiya ilə olan formaların 75% hallarda bədxassəli şişə çevrilmə ehtimalı yüksək olaraq qalır. Sadə formalar fon proseslərinə aid edilir, atipiya ilə olan leykoplagiyalar isə xərçəngönü xəstəlik kimi qəbul edilmişdir. Leykoplagiyalı xəstələrin 31,6%-də səthi epitel qatın bədxassəli dəyişkənlikləri aşkar edilir [7,8]. Bu baxımdan leykoplagiyaların erkən diaqnostikası və profilaktikası UBX ilə xəstələnmə göstəricilərini azalda bilər.

Son zamanlar müəyyən edilmişdir ki, UB leykoplagiyaların inkişafında iltihab proseslərinin aktivləşməsi mühüm rol oynayır. UB epitelisində hər hansı zədələnmə ocağı iltihab prosesinin inkişafına səbəb ola bilər. Bu zaman həmin sahənin qanla təchizatı güclənir,

endotelial hüceyrələrin yığılması nəticəsində kapilyarların keçiriciliyi artır və iltihab ocağına immun sistemi hüceyrələrinin sürətli miqrasiyası və onlarda sintez edilən amillərin həmin sahədə cəmləşməsi baş verir. Endotelial baryeri keçən leykositlər xemotoksis amillərinin təsiri nəticəsində iltihab ocağına doğru hərəkət edirlər. İltihabın ilk mərhələlərində buraya neytrofillər, sonra isə monositlər və limfositlər toplanır. İltihab ocağına toplanan immun hüceyrələrdə, eləcə də endotelial hüceyrələrdə iltihab törədici sitokinlərin və antimikrob peptidlərin (AMP) sintezi sürətlənir [4,14,15].

Məlumdur ki, sitokinlər və AMP sistem və yerli immun cavabın müxtəlif mərhələlərində sintez və ekskresiya olunan geniş spektrli mediatorlardır. Belə ki, sitokinlər hüceyrələrin, o cümlədən immun hüceyrələrin böyümə və diferensiasiyasında, aktivləşməsində, apoptozunda, endokrin, sinir və immun sistemləri arasında əlaqənin yaradılmasında, şiş antigenlərinin tanınmasında, adheziya molekullarının və xemokinlərin ekspresiyasında iştirak edirlər. Sitokinlərlə tənzimlənmə kaskad şəklində baş verir – hüceyrədə bir sitokininin aktivləşməsi digərinin sintezinə səbəb olur. Sitokinlərin hiperproduksiyası

sistem iltihabi xəstəliyin inkişafına və septiki şoka səbəb ola bilər [4,5].

AMP neytrofillərin, makrofaqların, yetişməmiş dendrit hüceyrələrinin xemotaksisini, tosqun hüceyrələrin deqranulyasiyasını təmin edir, qan damarlarının keçiriciliyini artırır, trombositlərin funksional aktivliyinə və metabolizminə təsir edir. Yuxarıda qeyd olunan xüsusiyyətlər bu peptidlərin anadangəlmə və qazanılmış immunitetin qarşılıqlı təsir mexanizmində tənzimədiçi rol oynadığını göstərir. Bu peptidlər stress, infeksiyalar və müxtəlif əlverişsiz mühit amillərinin təsirinə qarşı orqanizmin müdafiə reaksiyalarının tənzimində antiendotoksin və immunoprotektiv aktivlik göstərilir. AMP-in bəziləri daimi sintez olunsada, digər qrup peptidlər infeksiya və iltihaba cavab olaraq sekresiya olunurlar [2,3].

**Tədqiqat işinin məqsədi.** UB leykoplasiyaları zamanı qan serumunda bəzi sitokinlərin (İL-2, İL-6, İL-10, TNF- $\alpha$ ), AMP-in (endotoksin, endotelin, L-FABP və laktoferrin) qatılığının dəyişilməsinin öyrənilməsidir.

**Material və metodlar.** Tədqiqat işinin materiallarına 25 nəfər UB leykoplasiyası olan xəstənin və 12 nəfər praktiki sağlam qadınların qan nümunələri daxil edilmişdir. Sağlam qadınların orta yaş həddi 26 və 60 yaş hədlərində dəyişmiş, orta riyazi yaşı isə  $36,9 \pm 2,9$  təşkil edir. Leykoplasiyası olan xəstə qadınların yaş həddi 23 və 69 yaş arasında dəyişir, orta yaş həddi isə  $42,4 \pm 2,4$  yaş təşkil edir.

UBL diaqnozu müvafiq instrumental və histoloji müayinələr əsasında qoyulmuşdur. UBL olan xəstələrdən 7 nəfərdə sadə (28,0%), 13 nəfərdə proliferativ (52,0%), 5 nəfərdə atipik (20,0%) forma aşkarlanmışdır.

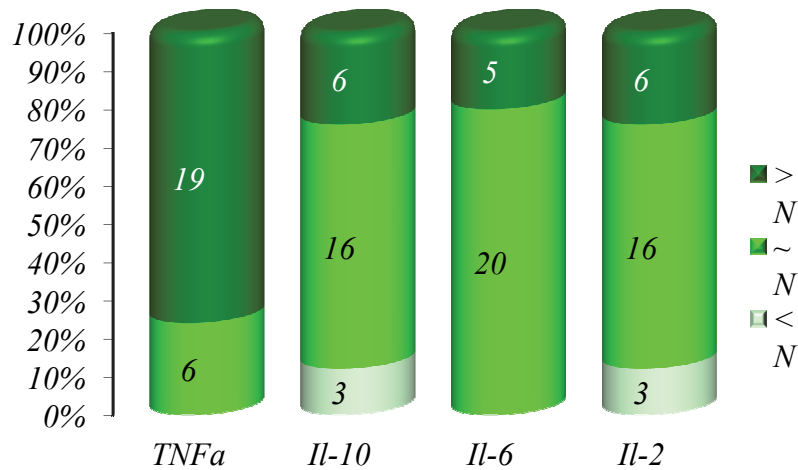
Kontrol qrupa daxil olan sağlam in-

sanların və xəstələrin qan serumunda İL-2, İL-6, İL-10 və TNF $\alpha$  sitokinlərinin qatılığı "VEKTOR-BEST" (Rusiya Federasiyası) firmasının, endotelin, endotoksin, L-FABP və laktoferrinin qatılığı isə "Diaqnostikum" (Macarıstan) reaktiv dəstinin vastəsilə heterogen İFA (ELİSA) metodu ilə təyin edilmişdir. Analizin nəticələri STATFAX 303 PLUS (ABŞ) İFA aparatında 450 nm dalğa uzunluğunda ölçülmüşdür (diferensial filtr-650 nm).

Alınan nəticələrin statistik dürüstlüyü qeyri-parametrik Styudent və parametrik Uilkokson-Manna-Uitni statistik analiz üsulları əsasında təyin edilmişdir.

**Alınan nəticələr və müzakirəsi.** Aparılmış tədqiqatlardan görünür ki, UBL olan xəstələrin qan serumunda iltihab törədici sitokinlərin qatılığı əhəmiyyətli dərəcədə artır. Bu qrupda İL-2-nin qatılığı xəstələrin 6 nəfərində (24%) kontrol qrupu göstəricisindən yüksəkdir, 16 nəfərində norma hədlərində (64%), 3 nəfərdə isə əksinə olaraq (12%) aşağıdır ( $\chi=8,525$ ,  $p<0,05$ ). İL-2-nin orta qatılığı bu qrupda  $8,1 \pm 0,8$  pq/ml təşkil edir, qrup daxilində isə  $3,6-14,2$  pq/ml hədlərində dəyişir. Kontrolla müqayisədə 2 dəfə ( $p<0,01$ ) artması müşahidə edilir (şəkil 1). İL-2-nin qatılığı UBL-nin sadə formasında  $6,9 \pm 1,5$  pq/ml ( $\sigma=4,1$ ), proliferativ formasında  $8,1 \pm 1,1$  pq/ml ( $\sigma=3,9$ ), atipik formasında isə  $9,8 \pm 2,2$  pq/ml ( $\sigma=4,8$ ) təşkil edir ( $F=0,724$ ,  $p<0,496$ ) (cədvəl 1).

İL-6-nin qatılığının da kontrollla müqayisədə 1,4 dəfə (40,4%,  $p<0,01$ ) artması müəyyən edilmişdir. Bu xəstələrin 5 nəfərində (20%) İL-6-nin qatılığı kontrolun orta həddindən yuxarı, 20 nəfərində isə (80%) kontrol hədlərində dəyişir ( $\chi=2,775$ ). Bu interleykinin qatılığının minimal göstəricisi 2,2 pq/ml, maksimal göstəricisi 5,1 pq/ml, orta qatılığı isə  $3,11 \pm 0,15$



Şəkil 1. UBL olan xəstələrin qan serumunda sitokinlərin qatılığının dəyişməsi

Cədvəl 1

## UBL olan xəstələrin müxtəlif histoloji formalarında immunoqlobulinlərin və sitokinlərin göstəriciləri

Göstəricilər	UBL (histoloji qruplar)	N	Orta göstərici (M)	Standart xəta (σ)	Orta kvad. standart xəta (m)	95%-lik intervalda sərhəd		Minimum	maksimum	Fişer	Dürüstlük, p
						Aşağı aşağı	Yuxarı yuxarı				
IL-2, pq/ml	Sadə	7	6,9	4,1	1,5	3,2	10,7	4,2	13,8	0,724	0,496
	proliferativ	13	8,1	3,9	1,1	5,8	10,4	3,6	14,2		
	atipik	5	9,8	4,8	2,2	3,8	15,8	4,2	14,1		
İL-6, pq/ml	sadə	7	2,51	0,34	0,13	2,20	2,83	2,2	3,0	4,283	0,027
	proliferativ	13	3,25	0,54	0,15	2,92	3,57	2,4	4,0		
	atipik	5	3,60	1,22	0,54	2,09	5,11	2,2	5,1		
İL-10, pq/ml	sadə	7	11,6	2,8	1,1	9,0	14,2	8,8	16,7	1,740	0,199
	proliferativ	13	11,6	2,5	0,7	10,1	13,2	8,3	16,1		
	atipik	5	14,0	2,2	1,0	11,3	16,7	11,4	16,5		
TNF-α, pq/ml	sadə	7	4,6	1,5	0,6	3,2	6,0	3,5	7,7	7,190	0,004
	proliferativ	13	6,5	1,2	0,3	5,7	7,2	4,6	8,5		
	atipik	5	7,1	0,7	0,3	6,2	7,9	6,3	7,9		

pq/ml təşkil edir. İL-6-nın qatılığı UBL-nın sadə formasında  $2,51 \pm 0,13$  pq/ml ( $\sigma=0,34$ ), proliferativ formasında  $3,25 \pm 0,15$  pq/ml ( $\sigma=0,54$ ), atipik formasında isə  $3,60 \pm 0,54$  pq/ml ( $\sigma=1,22$ ) olub, statistik dürüst etibarlıdır ( $F=4,283$ ,  $p<0,027$ ) (cədvəl 1).

TNF-α-nın qatılığının xəstələrin 19 nəfərində (76%) kontrolun orta həddinə nisbətən artması, 6 nəfərdə isə (24%) kontrol hədlə-

rində dəyişməsi müşahidə edilir ( $\chi=18,75$ ,  $p<0,001$ ). Alınmış nəticələr göstərir ki, TNF-α-nın qatılığı tədqiq edilən bu qrup xəstələrin qan serumunda kontrol göstəriciləri ilə müqayisədə 1,7 dəfə (69,2%) artır, belə ki, onun orta qatılığı  $6,0 \pm 0,3$  pq/ml təşkil edir. Qrup daxilində TNF-α-nın qatılığı 3,5-8,5 pq/ml hədlərində dəyişir (şəkil 1). TNF-α-nın qatılığı UBL-nın sadə formasında

4,6±0,6 pq/ml ( $\sigma=1,5$ ), proliferativ formasında 6,5±0,3 pq/ml ( $\sigma=1,2$ ), atipik formasında isə 7,1±0,3 pq/ml ( $\sigma=0,7$ ) təşkil edir ( $F=7,190$ ,  $p<0,004$ ) (cədvəl 1).

Alınmış nəticələrdən görüldüyü kimi, UBL olan xəstələrin qan serumunda iltihab əleyhinə sitokin olan İL-10-nun qatılığı kontrol hədlərindən çox az fərqlənir, belə ki, onun qatılığı 6 nəfərdə (24%) kontrolun orta göstəricisindən yuxarı olmuş, 16 nəfərində kontrol hədlərində (64%), 3 nəfərində (12%) isə aşağıdır ( $\chi=5,709$ ). Bu qrupda İL-10-nun qatılığı 8,3 pq/ml ilə 16,7 pq/ml arasında variasiya edir, orta qatılığı isə 12,1±0,5 pq/ml təşkil edir. İL-10-nun qatılığı UBL-nın sadə formasında 11,6±1,1 pq/ml ( $\sigma=2,8$ ), proliferativ formasında 11,6±0,7 pq/ml ( $\sigma=2,5$ ), atipik formasında isə 14,0±1,0 pq/ml ( $\sigma=2,2$ ) olub, statistik baxımdan etibarlı dəyişmiş ( $F=1,740$ ,  $p<0,199$ ).

Beləliklə, UBL olan qadınların qan serumunda İL-2, İL-6 və TNF- $\alpha$ -nın qatılığı kontrol qrupu göstəriciləri ilə müqayisədə statistik etibarlı olaraq artır.

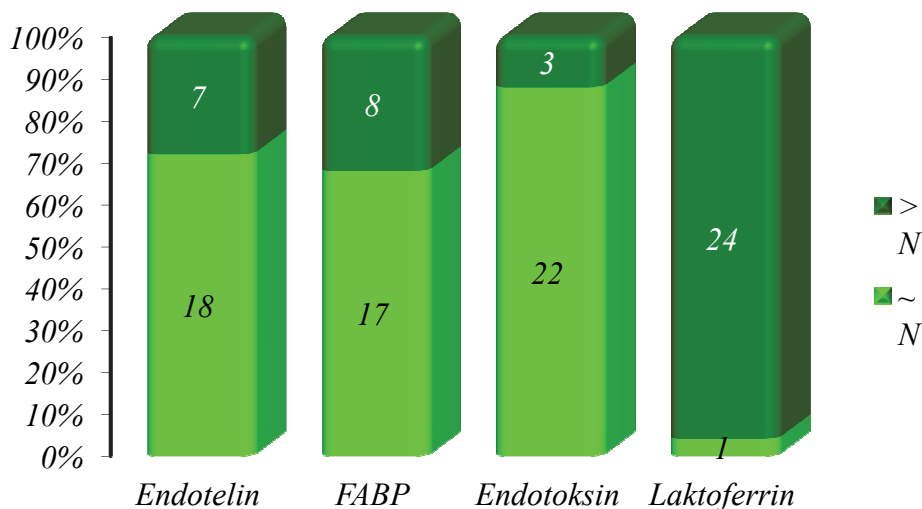
İL-2, İL-6 və TNF- $\alpha$  iltihabtörədici sitokinlər olub, makrofaqlarda sintez edilir və iltihab prosesinin mühüm nizamlayıcılarına

aidir. İltihab sitokinlərinin təsiri nəticəsində endotelial hüceyrələrin səthində adheziya molekullarının ekspresiyası sürətlənir. Adheziya molekulları neytrofillərin, monosit və makrofaqların endotelial hüceyrələrlə qarşılıqlı təsirini həyata keçirir [4,5,12,14,15].

Qruplar arasında müqayisəli analiz nəticələrinə əsasən İL-2, İL-6, İL-10 və TNF- $\alpha$ -nın qatılığı atipik formalı leykoplaxiyalar zamanı digər formalara nisbətən daha yüksəkdir.

İL-10 immunosupresor (iltihabəleyhinə) sitokin olub, T-hüceyrələrin proliferasiyası və aktivliyini söndürür, bir sıra sitokinlərin sintezini zəiflədir, monosit və makrofaqların aktivliyini azaldır. Ehtimal edilir ki, İL-10 hüceyrə tipli immun cavabı zəiflədərək, UBL-nun selikli qişasında yaranmış patoloji hüceyrələrin artmasını stimulyasiya edir. Müəyyən edilmişdir ki, İL-10-nun, xüsusən də, atipik formada artması xronik iltihabın aktivləşməsinə səbəb ola bilər [9,13].

Tədqiqat kontingentinə daxil olan uşaqılıq boynu leykoplaxiyası olan xəstələrin qan serumunda endotelin, L FABP, laktoferrin və endotoksinin qatılığı öyrənilmişdir (şəkil 2).



Şəkil 2. UBL olan xəstələrin qan serumunda AMP-in dəyişilməsi

Aparılmış analizlər nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, UBL olan xəstələrin qan serumunda endotelinin qatılığı 7 nəfər (28%) xəstədə kontrol həddindən yuxarı, 18 nəfərdə (72%) isə kontrol həddlərində dəyişir ( $\chi=4,144$ ,  $p<0,05$ ). Endotelinin qatılığı kontrol göstəriciləri ilə müqayisədə 1,2 dəfə (20,9%,  $p<0,001$ ) artır. Onun qatılığı qrup daxilində 6,4 pç/ml ilə 9,4 pç/ml arasında dəyişir və ümumi qatılığı  $7,62\pm 0,17$  pç/ml təşkil edir. Endotelinin qatılığı UBL-nın sadə formasında  $7,0\pm 0,17$  pç/ml ( $\sigma=0,44$ ), proliferativ formasında  $7,82\pm 0,18$  pç/ml ( $\sigma=0,58$ ), atipik formasında isə  $8,0\pm 0,64$  pç/ml ( $\sigma=1,43$ ) olub, statistik dürüst nəticə göstərmir ( $F=3,219$ ,  $p<0,059$ ).

Endotelin vazokonstruktiv və mitogen xüsusiyyətlərə malik olub, damar keçiriciliyini artıraraq bura müxtəlif iltihab mediatorlarının, o cümlədən adheziya molekulları və

xemotaksis amillərini cəlb edərək iltihab prosesində iştirak edir [10].

Bu xəstələrdə L-FABP-in qatılığının da kontrola nisbətən statistik etibarlı artması müşahidə edilir, belə ki, bu artım 1,7 (68,8%,  $p<0,01$ ) təşkil edir. L-FABP-in qatılığı  $0,76\pm 0,06$  pç/ml təşkil edir, minimal göstəricisi 0,06 pç/ml, maksimal göstəricisi isə 1,12 pç/ml-ə bərabərdir. Nəticələr göstərir ki, L-FABP-in qatılığı 8 xəstədə (32%) kontroldan yuxarı, 17 xəstədə (68%) isə kontrol həddlərindədir ( $\chi=4,899$ ,  $p<0,05$ ). L-FABP-in qatılığı UBL-nın sadə formasında  $0,43\pm 0,11$  pç/ml ( $\sigma=0,28$ ), proliferativ formasında  $0,82\pm 0,04$  pç/ml ( $\sigma=0,14$ ), atipik formasında isə  $1,03\pm 0,03$  pç/ml ( $\sigma=0,08$ ) təşkil edir. Alınan nəticələrin statistik etibarlı olması ( $F=17,159$ ,  $p<0,001$ ) L-FABP-in törəmənin bədxassəli şişə transformasiyasında rolu olduğunu ehtimal edir (cədvəl 2).

Cədvəl 2

UBL olan xəstələrin müxtəlif histoloji qruplarında AMP-in göstəriciləri

Göstəricilər	UBL (histoloji qruplar)	N	Orta göstərici (M)	Standart xəta ( $\sigma$ )	standart xəta (m)	95%-lik intervalda sərhəd		minimum	maksimum	Fişer	Dürüstlük, p
						Aşağı aşağı	Yuxarı yuxarı				
endotelin	sadə	7	7,00	0,44	0,17	6,59	7,41	6,5	7,8	3,219	0,059
	proliferativ	13	7,82	0,58	0,16	7,47	8,16	7,1	8,8		
	atipik	5	8,00	1,43	0,64	6,22	9,78	6,4	9,4		
L-FABP	sadə	7	0,43	0,28	0,11	0,17	0,70	0,06	0,87	17,159	0,001
	proliferativ	13	0,82	0,14	0,04	0,74	0,91	0,57	1,08		
	atipik	5	1,03	0,08	0,03	0,94	1,13	0,93	1,12		
endotoksin	sadə	7	0,041	0,007	0,003	0,035	0,048	0,03	0,05	9,109	0,001
	proliferativ	13	0,059	0,006	0,002	0,055	0,063	0,05	0,07		
	atipik	5	0,060	0,017	0,008	0,038	0,082	0,05	0,09		
laktoferrin	sadə	7	1,461	0,226	0,085	1,252	1,671	1,21	1,76	0,709	0,503
	proliferativ	13	1,654	0,425	0,118	1,397	1,911	0,95	2,37		
	atipik	5	1,664	0,357	0,160	1,220	2,108	1,33	2,24		

L-FABP – yağ turşularını birləşdirən zülallar qrupunun qaraciyər izoformasındadır. Ehtimal edilir ki, bu protein apoptoz və immun mexanizmlərin nizamlanmasında, eləcə də, metastaz vermədə mühüm rol oynayır [16].

Endotoksinin qatılığı UBL olan xəstələrin 3 nəfərində (12%) kontrolun orta həddindən yüksək, 22 nəfərdə (88%) isə kontrola yaxınlaşır ( $\chi=1,567$ ). Endotoksinin qatılığı qrup daxilində 0,03-0,09 pq/ml arasında dəyişir, orta qatılığı isə  $0,054\pm 0,002$  pq/ml təşkil edir. Göründüyü kimi, endotoksinin qatılığı kontrol qrupu göstəriciləri ilə müqayisədə 1,7 dəfə (67,4%,  $p<0,001$ ) statistik etibarlı artır. Endotoksinin qatılığı UBL-nın sadə formasında  $0,041\pm 0,003$  pq/ml ( $\sigma=0,007$ ), proliferativ formasında  $0,059\pm 0,002$  pq/ml ( $\sigma=0,006$ ), atipik formasında isə  $0,060\pm 0,008$  pq/ml ( $\sigma=0,017$ ) təşkil edir. Alınan nəticələr statistik etibarlı olub, dürüslük əmsalı  $p<0,001$  hesablanır ( $F=9,109$ ) (cədvəl 2).

Endotoksin - qram mənfi mikroorqanizmlərin hüceyrə membranının xarici hissəsinin termostabil komponenti olub, onların dağılması nəticəsində xaricə çıxan lipopolisaxaridlərdir. Endotoksin virusəleyhinə və antibakterial immuniteti stimulyasiya edir, o cümlədən pirogen və virusəleyhinə təsirə malikdir. Endotoksin isə öz növbəsində antitellərin və immun komplekslərin əmələ gəlməsini stimulyasiya edir. Bu immun komplekslər makrofaqın Fc-reseptoruna təsir etmək yolu ilə İL-1 və TNF- $\alpha$  sitokinlərinin sintezinə səbəb olur [6,11].

Laktoferrinin qatılığı UBL olan xəstələrin 24 nəfərində (96%) kontroldan yuxarı, 1 nəfərində (4%) isə kontrol səviyyəsindədir ( $\chi=32,79$ ,  $p<0,001$ ). Nəticələrdən laktofer-

rinin qatılığının kontrol göstəricilərinə nisbətən 1,9 dəfə (85,4%,  $p<0,001$ ) artması müşahidə edilir, belə ki, onun qatılığı 0,95 - 2,37 pq/ml hədlərində dəyişərək, orta statistik rəqəmi  $1,602\pm 0,073$  pq/ml təşkil edir. Laktoferrinin qatılığı UBL-nın sadə formasında  $1,461\pm 0,085$  pq/ml ( $\sigma=0,226$ ), proliferativ formasında  $1,654\pm 0,118$  pq/ml ( $\sigma=0,425$ ), atipik formasında isə  $1,664\pm 0,160$  pq/ml ( $\sigma=0,357$ ) olub, statistik baxımdan etibarlı fərqlənmir ( $F=0,709$ ,  $p<0,503$ ).

Laktoferrin – dəmirbirləşdirici zülalların transferrin ailəsinə aid olub, əsasən polimorf nüvəli neytrofillərin ikincili (spesifik) qranullarında sintez olunur. Laktoferrinin plazmada qatılığı neytrofillərin sayı və onların dövr etmə səviyyəsi ilə korrelyasiya təşkil edir, belə ki, N-terminal domen vasitəsilə neytrofillərin faqositar aktivliyini artırır. Bir sıra hüceyrələrin səthində laktoferrin reseptorları vardır, bu reseptorlar vasitəsilə laktoferrin immunomodulyator aktivliyi reallaşdırılır. Müəyyən edilmişdir ki, laktoferrin iltihab-törədici sitokinlərin (İL-6, İL-10 və TNF- $\alpha$ ) sintezini sürətləndirir [2,3].

Beləliklə, alınan nəticələr göstərir ki, UBL zamanı AMP-in, xüsusən də L-FABP, endotoksin və laktoferrinin qatılığı əhəmiyyətli dərəcədə artır. Qruplar arasında müqayisəli analizin nəticələrinə əsasən bu artım atipik leykoplaxiyalı xəstələrdə daha nəzərə çarpacaqdır. UBL zamanı, xüsusən də atipik formalarda sitokinlər və AMP-in sintezinin sürətlənməsi, onların xəstəliyin patogenetik mexanizmlərində mühüm rol oynadığını sübut edir, bu xəstəliklərin erkən diaqnostikasi və düzgün müalicəsində tətbiqini şərtləndirir.

## ƏDƏBİYYAT

1. Əliyeva Ş.E., Həsənov Ə.B. Uşaqlıq boynunun xərçəngünü xəstəliklərinin diaqnostik meyarlarının öyrənilməsi //Sağlamlıq jurnalı, Bakı,2017, № 2,s 197-201.
2. Orucova İ.N., Məmmədova Ü.F.,Orucov A.H. Endogen antimikrob peptidlər: Əsas nümayəndələri və onların tibbi praktikada istifadəsinin prespektivləri.// Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2014, № 4, s.106-112.
3. Алешина Г.М., Кокряков В.Н., Шамова О.В., Орлов Д.С. и др. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета // Медицинский академический журнал, 2010, № 4,с.149-160
4. Белокриницкая Т. Е., Витковский Ю.А., Пономарева Ю.Н. Роль цитокинов в патогенезе нарушений иммунитета и гемостаза у больных с тяжелыми дисплазиями и раком шейки матки // Вопр. Онкологии, 2003, № 1, с. 51–54.
5. Кадагидзе З.Г. Цитокины. //Практич. онкол., 2003., т. 4, №3., с. 131-139.
6. Опарина О.Н. Биологические свойства эндотоксина кишечной микрофлоры // Современные научные исследования и инновации, 2014, № 1, с.135-9.
7. Прилепская В.Н., Ежова Л.С., Новикова М.Ю. Лейкоплакия шейки матки // Акушер, и гинекол, 1995, №3, с. 24-26.
8. Сидорова И.С., Леваков С А. Фоновые и предраковые процессы шейки матки // М: «МИА», 2006, 96 с.
9. Azar KK, Tani M, Yasuda H, Sakai A, Inoue M, Sasagawa T. Increased secretion patterns of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha in cervical squamous intraepithelial lesions// Hum Pathol, 2004, No 35(11), p.1376–84.
10. Bagnato A, Rosanò L. The endothelin axis in cancer //Send to Int J Biochem Cell Biol., 2008, No 40(8), p.1443-5.
11. Boffetta P. Endotoxins in lung cancer prevention. J Natl Cancer Inst 2007; 99(5):339.
12. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease // J. Pathol., 2008, v. 214, p. 149-160.
13. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection//J Immunol. 2008, No180, p.5771–7.
14. Hwang LY, Scott ME, Ma Y, Moscicki AB. Higher levels of cervicovaginal inflammatory and regulatory cytokines and chemokines in healthy young women with immature cervical epithelium //J Reprod Immunol., 2011, No 88, p.66–71.
15. Pardo-Govea T, Callejas D, Nunez-Troconis J, et al. Gamma interferon (IFN-gamma), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukins 2, 4 and 6 (IL-2, IL-4, IL-6) in cervical-uterine cells of intraepithelial neoplasia: a preliminary report.// Invest Clin, 2005, No 46, p.5-13.
16. Storch J, McDermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins// J Lipid Res., 2009, No50, p.126–131.

## РЕЗЮМЕ

### Изучение роли цитокинов и антимикробных пептидов в патогенезе лейкоплакии шейки матки

А.Я.Газыев, И.А.Сафарова, Р.Ш.Ганифаева

*Азербайджанский медицинский университет, Кафедра Онкологии, Баку, Азербайджан*

В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью сравнительного изучения роли цитокинов и некоторых антимикробных пептидов у 25 больных с лейкоплакией шейки матки. У 7 пациентов была диагностирована простая (28,0%), у 13 пролиферативная (52,0%) и атипичная форма (20,0%) лейкоплакии. У всех пациентов определяли концентрацию ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа, эндотелина, L-FABP, эндотоксина и лактоферрина в сыворотке крови иммуноферментным методом. Выявлено достоверное увеличение содержания ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у больных лейкоплакией шейки матки в 2 раза, в 1,4 раза и 1,7 раза соответственно по сравнению с показателями контроля. Также у всех пациенток обнаружено повышение содержания эндотелина, L-FABP, эндотоксина и лактоферрина в 1,2; 1,7; 1,7 и 1,9 раза соответственно по сравнению с данными контрольной группы. Наиболее повышенные значения наблюдалось у больных с атипичной формой лейкоплакии. Таким образом, как видно из полученных результатов, взаимосвязь между секрецией цитокинов и АМП играет огромную роль в патогенезе лейкоплакии шейки матки.

**Ключевые слова:** цитокины, антимикробные пептиды, лейкоплакии шейки матки

**SUMMARY**

**The role of cytokines and antimicrobial peptides in the pathogenesis of cervical leukoplakia**

**A.Y.Qaziyev, I.A.Safarova, R.Sh.Hanifayeva**

*Azerbaijan Medical University, Oncology Department, Baku, Azerbaijan*

The article presents the results of a study conducted to compare the role of cytokines and some antimicrobial peptides in 25 patients with cervical leukoplakia. In 7 patients, simple (28.0%), 13 proliferative (52.0%) and atypical (20.0%) leukoplakia were diagnosed. In all patients, the concentration of IL-2, IL-6, IL-10, TNF-alpha, endothelin, L-FABP, endotoxin and lactoferrin in serum was determined by an enzyme immunoassay. A significant increase in the content of IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  in serum in patients with cervical leukoplakia was observed 2, 1,4 and 1,7, respectively, compared with the control indicators. Also, in all patients an increase in endothelin, L-FABP, endotoxin and lactoferrin by 1,2 was found; 1,7; 1,7 and 1,9, respectively, compared with the data of the control group. The most elevated values were observed in patients with atypical form of leukoplakia. Thus, as can be seen from the obtained results, the interrelation between the secretion of cytokines and AMP plays a huge role in the pathogenesis of cervical leukoplakia.

**Keywords:** *cytokines, antimicrobial peptides, cervical leukoplakia*



## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ

И.А.Мустафаев, Л.И.Аллахвердиева, А.В.Богданова

*НИИ Легочных Заболеваний, Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан  
НИИ Пульмонологии ГМУ им. акад. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет

**Актуальность проблемы.** Бронхолегочная дисплазия – это полиэтиологическое заболевание, которое формируется на фоне воздействия различных этиологических факторов: баротравма при нерациональной ИВЛ, токсическое воздействие высоких концентраций кислорода, морфологическая незрелость паренхимы легкого, системы сурфактанта и антиоксидантной системы, инфекции, отек легких различного генеза, генетическая склонность [3,4,5]. Несмотря на определенные достижения в изучении механизмов возникновения, вариантов течения, лечения и исходов бронхолегочной дисплазии (БЛД), остается значительный круг вопросов, требующих дальнейшего изучения [1, 6, 8]. Так, клинические критерии определения степени тяжести БЛД, неоднократно пересматривавшиеся за рубежом и по сей день не отвечают требованиям практического здравоохранения полностью. [2, 4, 7]. Не до конца изученными остаются вопросы, касающиеся иммунного ответа организма при БЛД [5, 8].

**Цель исследования.** Изучить особенности иммунного статуса больных с БЛД в зависимости от возраста ребенка.

**Материалы и методы.** В исследование были включены и проанализированы истории болезней и амбулаторные карты 103 детей в возрасте от первого дня жизни до 14 лет. Из них мальчиков - 58, девочек - 45. Проводилось ежедневное обследование больных, находившихся в стационаре (48 детей) и плановый осмотр пациентов на амбулаторном этапе [27]. Ретроспективный анализ историй болезней и амбулаторных карт был проведен в 28 случаях. Оценка иммунного статуса проводилась на основании изучения клеточного (CD3, CD4, CD8, İRİ, CD20), гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG), и цитокинового статуса (IL4, IL8,  $\gamma$ -interferon, TNF, ЦИК). Проверка статистически значимых различий между периодом обострения и ремиссии проводилась с использованием критерия Стьюдента для связанных выборок.

**Результаты исследования.** Как известно, диагноз БЛД ставится до 3-х лет

жизни ребенка. В последующем, при сохранении клинко-рентгенологической картины заболевания, выставляется диагноз БЛД в анамнезе. На данном этапе у ребенка возможны формирование бронхиальной астмы (БА), облитерирующего бронхолита (ОБ) или рецидивирующего бронхита (РБ). В настоящем исследовании БЛД в анамнезе имело место в 35 наблюдениях. Из них у 17 больных наблюдалась трансформация в ОБ, в 8 случаях - РБ и у 10 детей развилась БА. Следует отметить, что у детей с БА аллергологический анамнез был отягощен (наличие атопии в семье в 8 случаях, аллергический дерматит грудного периода у 7 детей, симптомы аллергического ринита в 3-х наблюдениях).

Гестационный возраст недоношенных составлял  $31.3 \pm 1,4$  ( $p < 0,05$ ) при среднем весе –  $2050 \pm 0,450$  гр. Стремительное развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности с первых дней жизни у всех детей явилось показанием для искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с использованием высоких доз кислорода в 83 случаях. СИПАП-терапия (режим ИВЛ постоянным положительным давлением) применялась у 20 детей. Тяжелое течение заболевания с частыми обострениями до 6-8 раз в год наблюдалось в 64% случаях у детей до 3-х лет. Среднетяжелое течение с частотой обострений до 3-4 раз в год имело место у 36% детей. Основной причиной обострений была вирусная и вторичная бактериальная инфекция. В клиническом течении заболевания на первый план выступал бронхообструктивный синдром (БОС), проявляющийся экспираторной одышкой, свистящим дыханием и спастическим кашлем. Такие признаки как

интоксикация, гипертермия, озноб, снижение или потеря аппетита, недомогание, тошнота, вялость имели место в 73% случаев. В периоде обострения при аускультации выслушивались диффузные сухие свистящие и жужжащие, а также разнокалиберные влажные хрипы. Для стадии ремиссии было характерно значительное уменьшение, но сохранение БОС у 88% наблюдаемых детей.

Катамнестическое наблюдение за детьми старше 3-х лет в течение 5 лет выявило значительное улучшение клинического течения заболевания, с оценкой степени тяжести болезни как легкая в 19 случаях: из них 7 детей с ОБ, 8 больных с РБ и 4 детей с БА. Среднетяжелое течение отмечалось у 6-ти больных с ОБ и 4-х детей с БА. У одного больного с ОБ и 2-х больных с БА отмечалось тяжелое течение болезни с частыми и длительными обострениями.

Оценка показателей клеточного иммунитета в период обострения у больных до 3-х лет выявила достоверное снижение содержания CD3 по сравнению с нормативными показателями ( $48,6 \pm 0,7$  при  $p < 0,01$ ). Фаза ремиссии характеризовалась определенным увеличением, но не нормализацией числа CD3 в сравнении с фазой обострения ( $55,2 \pm 0,6$  при  $p < 0,01$ ). Сравнительный анализ CD4- маркеров показал, что в фазе обострения хелперная активность Т-лимфоцитов находилась на нижней границе нормы ( $42,1 \pm 0,9$ ) и достоверно повышалась в фазе ремиссии ( $52,6 \pm 0,8$ ), не превышая нормативные показатели. Изучение числа CD8-лимфоцитов выявило незначительное повышение супрессорной активности клеточного

иммунитета ( $25,4 \pm 0,7$ ) в период обострения и сохранении его в пределах нормы ( $30,4 \pm 0,1$ ) в фазе ремиссии. Ведущее значение в оценке состояния иммунной системы имеет анализ соотношения хелперов и супрессоров (CD4/CD8) в периферической крови — иммунорегуляторный индекс (ИРИ), который выявил досто-

верное повышение ИРИ в фазе обострения и незначительное снижение в период ремиссии. Изучение состояния клеточного иммунитета у детей с БЛД в анамнезе выявило аналогичные изменения в показателях CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 как в период обострения так и в фазе ремиссии (Таб.1).

Таблица 1

## Состояние клеточного иммунитета в зависимости от стадии заболевания и возраста ребенка

Показатели	Дети до 3-х лет (n=32) (обострение)	Дети до 3-х лет (n=32) (ремиссия)	БЛД в анамнезе (n=35) (обострение)	БЛД в анамнезе (n=35) (ремиссия)
CD3	<b>48,6±0,7</b>	55,2±0,6*	49,5±0,5	57,1±0,2*
CD4	42,1±0,9	52,6±0,8*	43,1±0,9	53,6±0,5*
CD8	25,4±0,7	30,4±0,1	25,1±0,2	31,4±0,4
CD4/CD8	<b>1,89±0,1</b>	1,79±0,06*	1,71±0,1	1,70±0,06*
CD20	16,4±0,7	16,9±0,4	16,6±0,5	16,7±0,2

**жирный шрифт** - достоверность различий с нормативными показателями

\* - достоверность различий между группами обострения и ремиссии

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с БЛД и у детей с БЛД в анамнезе не имеет место выраженная иммуносупрессия по клеточному типу.

Изучение состояния гуморального иммунитета у больных с БЛД в стадии обострения выявило незначительное снижение уровня IgA, близкое к нижней границе нормы ( $135,0 \pm 6,2$ ) с тенденцией к нормализации в фазе ремиссии ( $278,0 \pm 11,5$ ). Такая же динамика наблюдалась и в группе БЛД в анамнезе ( $141,0 \pm 5,2$  и  $291,0 \pm 9,5$ ). Отмеченное указывает на то, что в период обострения имеет место восприимчивость организма к инфекции, что проявляется в частых простудных заболеваниях респираторного тракта.

Таблица 2

## Состояние гуморального иммунитета в зависимости от стадии заболевания и возраста ребенка

Показатели	Дети до 3-х лет (n=46) (обострение)	Дети до 3-х лет (n=46) (ремиссия)	БЛД в анамнезе (n=35) (обострение)	БЛД в анамнезе (n=35) (ремиссия)
IGA	135,0±6,2	278,0±11,5*	141,0±5,2	291,0±9,5*
IGG	1195,3±28,9	1191,9±25,4	1196,3±28,2	1194,5±25,5
IGM	198,6±13,2	156,3±7,4	199,4±9,2	155,3±8,4
ЦИК	109,5±6,6*	54,4±2,2	102,5±6,6*	55,2±2,4

\* - достоверность различий между группами обострения и ремиссии

У больных с БЛД и БЛД в анамнезе концентрация IgG-класса иммуноглобулинов, обеспечивающих длительный гуморальный ответ при инфекционных заболеваниях, как в период обострения ( $1195.3 \pm 28.9$  и  $1196.3 \pm 28.2$ ), так и в фазе ремиссии ( $1191.9 \pm 25.4$  и  $1194.5 \pm 25.5$ ) была несколько понижена и приближалась к нижней границе нормы, что указывало на слабый антительный ответ. Колебания концентрации IgM в обеих группах в фазе обострения и ремиссии были минимальны и находились в пределах нормативных показателей. Однако, в периоде обострения его концентрация во всех случаях наблюдения повышалась в пределах нормативных показателей, что свидетельствовало об активном участии его в антительном ответе (таб. 2). При БЛД и БЛД в анамнезе стадия обострения характеризовалась достоверным повышением уровня ЦИК в 2,5 раза ( $109.5 \pm 6.6$  и  $102.5 \pm 6.6$ ), что являлось результатом активного участия в генезе обострения

вирусно-бактериальной инфекции. В периоде ремиссии наблюдалась нормализация ЦИК по мере угасания активности воспалительного процесса ( $54.4 \pm 2.2$  и  $55.2 \pm 2.4$ ).

**Заключение.** Проведенный клинико-иммунологический анализ течения заболевания в фазах обострения и ремиссии, в различных возрастных периодах жизни больных, позволил выявить незначительные колебания показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета в пределах нормативных показателей. Наблюдающаяся в период обострения незначительная Т-клеточная иммуносупрессия с тенденцией к нормализации в фазе ремиссии, а также повышение концентрации ЦИК, указывают на наличие в генезе патологического процесса инфекционного фактора. Т.е. имевший место в период обострения заболевания иммунный ответ является адекватной реакцией организма на вирусно-бактериальную инфекцию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Н.С.Антонов, Г.М.Сахарова, Н.А.Мокина и др. Сравнительный анализ факторов риска развития бронхолегочных нарушений у подростков. Пульмонология, №4, 2011, стр.44-48
2. Е.В.Бойцова, О.Н.Титова, Д.Ю.Овсянников, А.В.Богданова. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых. Пульмонология. том27, №1, 2017, стр.87-96
3. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль// Педиатрия, №1, 2011, стр.142-150
4. Панченко А. С., Гаймоленко И.Н., Тихоненко А.В. и др. Бронхолегочная дисплазия у детей: клиника, диагностика, исходы. // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. №1. 2013. стр.175-183
5. Панченко А. С., Гаймоленко И.Н., Игнатъева А.В. Бронхолегочная дисплазия у детей: факторы риска и иммунобиохимические маркеры. Пульмонология. Том 25, №1, 2015, стр. 86-92
6. Landry J.S., Chan T., Lands L., Menzies D. Longterm impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. Can. Respir. J. 2011; 18 (5): 265–270. 27.
7. Konefał H., Czeszyńska M.B., Merritt T.A. Schoolage spirometry in survivors of chronic lung disease of prematurity in the surfactant era. Ginekol. Pol. 2013; 84 (4): 286–292.
8. Kwinta P., Lis G., Klimek M. et al. The prevalence and risk factors of allergic and respiratory symptoms in a regional cohort of extremely low birth weight children. Italian J.Pediatric.2013. 39(4), DOI: 10.1186/1824- 7288-39-4

XÜLASƏ

**Bronxopulmonar displaziyalı xəstələrin yaşından asılı olaraq immun cavabın xüsusiyyətləri**

**İ.A.Mustafayev, L.İ.Allahverdiyeva, A.V.Boqdanova**

*Elmi Tədqiqat Ağciyər Xəstəlikləri İnstitutu, ATU, Bakı, Azərbaycan  
Pavlov adına I Dövlət Tibb Universiteti, Pulmonologiya ETİ, Sankt-Peterburq, Rusiya*

Tədqiqatda Bronxopulmonar displaziya (BPD) ilə doğulan, 1-ci gündən - 14 yaş arasında olan 103 uşaq nəzarət altında olub. Onlardan 3 yaşa qədər BPD diaqnozu ilə 68 xəstə, 3-14 yaş arasında anamnezdə BPD olan 35 uşaq olub. Tədqiqatda xəstələrin yaşından və xəstəliyin mərhələlərindən asılı olaraq hüceyrəvi və humoral immunitet göstəricilərinin dinamik analizi aparılmışdır. Müşahidənin nəticəsi göstərdi ki, xəstənin yaşından asılı olmayaraq immunoloji şəkildə az nəzərə çarpan dəyişikliklər qeyd olunur. DİK-lərin miqdarının artması xəstəliyin genezində infeksiya faktorunun yer almasını göstərir.

**Açar sözlər:** *bronxopulmonar displaziya, hüceyrəvi immunitet, humoral immunitet*

**SUMMARY**

**Features of the immune response in bronchopulmonary dysplasia, depending on the age of patients**

**I.A.Mustafayev, L.I.Allahverdiyeva, A.V.Bogdanov**

*Research Institute of Lung Diseases, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan  
Pavlov I State Medical University, Research Institute of Pulmonology, Saint Petersburg, Russia*

103 children with BPD in age from the first days of life to 14 years were under of control. In 68 children of them under 3 years old were diagnosed BPD; 35 children older than 3 years had a history of BLD. Dynamic analysis of cellular and humoral immunity was carried out depending on the age of the child and the period of the disease. Observations showed that minor fluctuations in immunological parameters occur regardless of the age of the child. Increasing of concentration of circulating immune complexes indicate the presence in the genesis of the pathological process an infectious factor.

**Keywords:** *bronchopulmonary dysplasia, cellular immunity, humoral immunity*

## İRSİ ANGIONEVROTİK ÖDEM VƏ ÖVRƏ

Ş.Y.İsrafilova, S.N.Axundov, S.Ə.Cəfərova, S.H.Şahsuvarova

Azərbaycan Tibb Universiteti, Allergologiya və immunologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

**Açar sözlər:** irsi angionevrotik ödem, urticaria, C1 inhibitorun defisiti

**Giriş.** İrsi angionevrotik ödem – C1 inhibitor plazma proteinin (C1-INH) aşağı səviyyəsi səbəbindən yaranan autosomal dominant xəstəlikdir. C1-INH C1-in və komplementin sonrakı klassik yolunun aktivləşməsini blokada edir. C1-inhibitoru olmayan şəraitdə, C1, C2, və C4-ün nəzarətsiz aktivləşməsi baş verir. Komplementin birinci komponentinə təsirinə görə C1 esteraza adlandırılırsa da, C1-INH həmçinin fibrinolitik, laxtalanma və kinin yollarını inhibisiya edir. Xüsusi olaraq, C1-INH plazminlə aktivləşən Hageman faktorunu (faktor XII) və kallikreinin aktivləşməsini inhibisiya edir. Kinin sisteminin aktivləşməsi qanda bradikininin səviyyəsini artırır. Bradikininin vacib iltihab mediatorudur, kallikreinin kininogenə təsiri nəticəsində əmələ gəlir. Kininogen saya əzələlərin relaksasiya, neytrofillərin xemotaksisi, kapillyarların genişlənməsi və plazmaya keçiriciliyinin artmasına və nəticədə angioedemə səbəb olur [1, 2].

C1-INH defisiti klassik komplement yolunun və bradikinin sisteminin nəzarətsiz aktivləşməsinə imkan yaradır. Pasiyentlərdə ağrısız qaşınmayan dəri şişkinliyi, ağır abdominal ağrı və ya tənəffüs yollarının kəskin obstruksiyası ola bilər.

İrsi angionevrotik ödemdə təhlükəli ödem atakları olur. Qırtlağın ödemi asfiksiyaya; abdominal ödem lazımsız cərrahi müdaxiləyə, həmçinin ciddi ağrılara görə narkotiklərdən

asililiyə; dəri atakları isə kosmetik problemlərə səbəb olur.

Simptomları. Dəri və selikli qişaların qabarıqlı, qeyri-iltihabi şişkinlikləri aşağıdakı yerlərdə olur:

- Dərialtı toxumalarda: Üz, əllər, qollar, ayaqlar, cinci orqanlar, sarğı

- Abdominal orqanlar: mədə, bağırsağ, sidik kisəsi və uretra; qusma, diareya, ya sancılı qarın ağrıları kimi təzahür edib yanlış cərrahi müdaxiləyə səbəb ola bilər

- Yuxarı tənəffüs yolları (qırtlaq) və dil: qırtlağın ödemi və yuxarı tənəffüs yollarının obstruksiyasına səbəb ola bilər.

İrsi angioödemdə adətən, yuxarı və aşağı ətraflar, ağız-udlaq cəlb olunur. Zədələnmələr eritemasız, övrəsiz olur və dəriyə təzyiq vaxtı çuxur izi qoymur. İrsi angioödem diaqnozu adətən angioödem övrəsiz olanda və dəri ya qırtlaq atakları standart müalicəyə cavab verməyəndə düşünülür. Ailə anamnezi olan xəstədə dəri, mədə-bağırsağ traktı, respirator trakt və selikli qişaların təkrarlanan övrəsiz angioedem atakları ilə xarakterizə olunan hallarda irsi angioedem diaqnozu düşünülür.

İrsi angioödemdə övrə nadir rast gəlir, ədəbiyyatda bir neçə hadisələr təsvir edilib [3, 4, 5]. 25% xəstələrdə ödemdən əvvəl övrəyə bənzəyən *erythema marginatum* görünə bilər [6, 7].

**Kliniki hadisənin nümayişi:** 33 yaşlı

qadında bir neçə il ərzində səbəbi olmayan, adətən mil-bilək və ya əl barmaqları nahiyəsində, son zaman həmçinin ayaqlarda, üzdə də şişkinlik olur. Şişkinlik adətən, bir ətrafda, bəzən hər iki ayaqda, dizə yaxın və pəncədə olur. Şişkinlik əvvəllər ildə 2-3 dəfə, son vaxtlar daha tez-tez olur, 2-3 günə öz-özünə keçir. Müxtəlif diaqnozlar qoyulub – həşərat sancmaları, artrit. Xəstədə oynaq ağrıları heç vaxt olmayıb. Həmçinin, sinənin, əllərin, qarın nahiyəsinin dərisində çox vaxt halqa formasında övrə qeyd olunur, elementlərə təzyiq etdikdə bir qədər sönür, sonra yenidən görünür. Övrə elementləri hər ay əllərdə, kürəkdə, qarında, sinədə, boyunda, bud nahiyələrində əmələ gəlir. Müddətini dəqiq deyə bilmir, adətən 3-4 gün qeyd olunur. Övrə elementləri narahat etmir, yalnız kosmetik cəhətdən, məs. hovuzda çiməndə görünür.

Ödem adətən 2 günə keçir, ilk gün narahat edir. Ödemlərin uzun müddət təzyiq olan yerlərlə, travma ya kəsik yerlərində, ya digər faktorlarla əlaqəsi qeyd olunmur. Əldə şişkinlik bəzən buzlu sudan sonra olur. Qaşıntı olmayıb. Ödemlər ara-sıra əllərdə, pəncələrdə, dizdə, dirsəkdə, bir dəfə qasıq nahiyəsində, bir dəfə üzdə qeyd olunub. Ödemlər 1-2 gün qalır, dərmansız öz-özünə keçib gedir. Dəri şişkin olan müddətdə bərk dartılır, ona görə qaşıntı hiss olunur. Xəstə heç bir dərman qəbul etmir. Ödemlərə görə antihistamin ya başqa preparatlar qəbul etməyib.

Xəstənin atasının əllərində, bəzən üzündə ara-sıra oxşar əlamətlər olur. İş yerində təmasda olduğu sinkə qarşı allergiya kimi qiymətləndirib və həkimlərə müraciət etməyib. Xəstənin atasında övrə elementləri uşaqlıqdan qeyd olunub, ödemlər ilk dəfə hərbi xidmətdə, yəni 18-20 yaşda başlayıb.

Xəstənin 20 yaşlı qardaşı bu yaxında əllərin şişkinliyinə görə xəstəxanaya daxil olub, ödemlər keçəndən sonra evə buraxılıb.

Son zamanlar xəstənin 10 yaşlı qızının sinəsinin, kürəyinin dərisində də övrə elementləri qeyd olunur.

Son müraciət etdiyi həkim-dermatoloqlardan biri övrənin fotolarına əsasən xroniki allergik övrə diaqnozu qoyub. 6 ay müddətində gündə 1 tablet antihistamin (erius) təyin edib. Xəstə uşaq əmizdirdiyinə görə eriusu qəbul etməyib.

Qanın və sidəyin ümumi analizi, ALT, AST, qamma-qlutamil transpeptidaza, tireoglobulinə və tireoperoksidazaya qarşı anticismlər, tireotrop hormon, proteinlərin elektroforezi normadadır. Qanda İgE miqdarı 166 İU/ml (norma).

Xəstədə övrənin mövcudluğuna baxmayaraq, Kvinke ödemi epizodlarının qohumlarda olmasına görə irsi angionevrotik ödem düşünülüb. Qanda C1 inhibitorun miqdarı və aktivliyi, C4 komplement komponentinin kliniki təzahürləri (ödemlər) olan zaman götürülməsi tövsiyə olunub.

Kvinke ödeminin irsi və qazanılmış formaları övrəylə nadir hallarda olsa da, belə hadisələrə rast gəlmək olur. Digər tərəfdən, komplement sistemində olan bəzi irsi defektlər irsi övrəyə, ya urtikar vaskulitə səbəb ola bilər. Xəstənin ailəsində isə övrə və Kvinke ödemi anamnezi mövcuddur (atasında, qardaşında, qızında).

Ödemlərdən 1 həftə sonra edilən müayinələrin nəticələri: xəstədə C3 komplement komponentinin və komplementin ümumi hemolitik aktivliyinin (CH 50 hemolitik total - 15 U/ml; norma - 35-69 U/ml) azalmışdır, C4 komplement komponentinin miqdarı normalın aşağı sərhədindədir.

Övrə və Kvinke ödeminin atakları olmayan hallarda belə xəstənin müayinəsində komplement sisteminin dəyişiklikləri qeyd olunur. Ona görə, bu dəyişikliklərin nə dərəcədə diaqnostik əhəmiyyətinin olub-olmaması üçün, qanda C1 inhibitorun miqdarı və aktivliyi, təkrar C4 komplement komponentinin təyini vacibdir.

İrsi və qazanılmış angioödem formalarının çoxu komplementdən asılı övrənin, urtikar vaskulitin, komplement komponentinin defisiti, xüsusən də, C1 inhibitorun miqdarı və aktivliyinin defisiti ilə bağlıdır (özəlliklə ataklar zamanı).

C1 inhibitorun çatmamazlığında hemostazın aktivləşməsi haqqında məlumat son 15-

20 ildə çap olunur [8]. Övrə zamanı isə belə dəyişikliklər son zamanlar aşkar olunub [9].

Həkim-dermatoloq bu növbəti kəskinləşməni xəstədə həmin zaman olan sinusit və parasetamol qəbulu ilə əlaqələndirib və xəstədə bu atakların 10 il davam etməsini, xəstənin 10 yaşlı qızında övrə elementlərinin olmasını nəzərə almayıb. Təyin olunan 6 ay müddətində erius qəbulundan xəstə imtina edib və ehtiyac görməyib.

Sonuncu ödem atakını nəzərə alaraq, diaqnostika üçün, C1 inhibitorun miqdarı və aktivliyinin, C2 komplement komponentinin, təkrar mümkünsə, ödemlər zamanı C4 komplement komponentinə qanın analizi götürülməlidir.



**Şəkil 1.** Ödem ataklarından biri (həmçinin, qasıq nahiyəsində birtərəfli ödem, əllərdə, kürəkdə, qarında, budlarda övrə elementləri müşahidə olunub)



Xəstədə 3-cü estrogendən-asılı angio-nevrotik ödem də ola bilər – komplement həm kəmiyyət, həm keyfiyyət baxımından normaldır. Üçüncü tip XII faktorun mutasiyasıyla bağlıdır və bu göstərici komplementin miqdarının normal olduğu hallarında müayinə olunur. Xəstədə C4 miqdarının normal olması irsi angioödem 1-ci və 2-ci tiplərini də istisna etmir.

Növbəti dəfə götürülən müayinələr övrənin kəskinləşməsi zamanı edilib:

C1 inhibitorun müayinəsi: miqdarı 43 mq/l (norma 210-345), funksiyası – aktiv inhibisiya: 3,4 U/ml (17,2-27,4); aktiv spesifik: 79,1 U/ml (67,4-93,8).

Beləliklə, söhbət irsi angio-nevrotik ödem 1-ci formasından gedir. Qanın bir hissəsi təsdiq üçün digər ixtisaslaşdırılmış laboratoriyaya göndərilib, çünki diaqnoz C1 inhibitorun miqdarı və aktivliyi, C1q, C2, C3, C4 komplement komponentlərinin təkrar müayinəsində təsdiqlənir.

Diaqnoz qoyulandan sonra, xəstə xatırladı ki, 2001-2002-ci illərdə tez-tez abdominal ağrılar baş vermiş, o səbəbdən üç dəfə xəstəxanaya daxil olub. Hadisələrin birində xəstəyə hətta appendektomiya edilib. Epizodlardan biri fiziki gərginlikdən sonra başlanıb – ailəsi ilə parkda gəzinti vaxtı turnikdə 2 dəfə məşq edib, evə çatanda ödlə qusma baş verib. Xəstəxanada venadaxili fizioloji məhlul və s. damcı ilə vurulub, qarın boşluğu USM-də patologiya aşkar olunmayıb, laborator müayinələr normal olub və bir gündən sonra xəstə diaqnoz təyin olunmadan evə yazılıb. Daha sonrakı epizodda xəstə infeksiyon şöbəyə yerləşdirilmiş (iki körpə uşağını tez-tez qucaqda gəzdirirmiş).

Təkrar müayinələrin nəticəsi: qanda C1 inhibitorun 16%-a qədər kəmiyyət və key-

fiyyət defisiti qeyd olunur (norma 275-280 mq/l, nəticə normanın 16%-ni təşkil edir). C1 inhibitorun aktivliyi onun konsentrasiyası azaldıqca azalır. İmmunoblot qanda funksional zülalın olub-olmamasını göstərəcək. Deməli, xəstəliyin səbəbi böyük ehtimalla 12-ci faktorun yüksək aktivliyindədir. 12-ci faktor həddən artıq miqdarı C1 inhibitoru dağıdır. Bu bioloji anomaliya C1 inhibitorun defisitinə uyğundur (əllərin və ayaqların ödemi). Patologiya irsi sayıla bilər, çünki xəstənin atasında və qardaşında da ödemlər olub. Xəstəyə müvafiq məsləhətlər verilməlidir – kontrasepsiya, yüngül və ağır atakların müalicəsində, cərrahi müdaxilələrə ehtiyac olduqda. Xəstənin uşaqlarını müayinə etmək lazımdır (C1, CH50, C3, C4, kininaz, kininogenaz).

İmmunobottinqin nəticəsi: C1 inhibitor zülalı tam parçalanmış halda, qeyri-funksional. Nəticə I-ci tip defisitə uyğundur.

*Kininogenases* spontan aktivliyi 319,9 (norma 2,4-10,7);

proenzimlərin aktivləşmə potensialı 771 (norma 2422-4560);

spontan kininogenazın potensialı % 29,32 ((norma 0,07-0,29)

Nəticə: C1 inhibitorun funksional defisiti.

Böyük ehtimalla, patologiyanın səbəbi 12-ci faktorun mutasiyasıdır (F12 gen). 12-ci faktor, C1 inhibitor tərəfindən blokada olunmaq əvəzinə, onu psevdosubstrat kimi qəbul edib parçalayır. Genetik analiz (*F12 gene*, və *serping1 gene* - C1 inhibitor geninin mutasiyası) bu ehtimalı təsdiq edə bilər.

C1 inhibitora, C3, C4-ə təkrar müayinələr C1 inhibitorun defisitini təsdiq edib.

Xəstə profilaktik olaraq danazol dərmanının qəbulundan imtina edib, çünki kəskinləşmələr tez-tez və ağır olmur. Tutmaların

medikamentoz nəzarəti üçün, ciddi kəskinləşmə zamanı Exacyl (traneksam turşusu) təyin edilib.

Komplement sisteminin hemolitik aktivliyi CH50, skrining testidir; komplement sisteminin komponentlərinin defisitinə şübhə olanda yoxlanılır. Komplement sisteminin komponentlərinin birinin olmamasında CH50 testdə aktivlik təyin olunmur; bir ya bir neçə komponentin səviyyəsinin azalmasında isə ölçülən aktivlik azalır. Testin nəticəsi anomal komponenti dəqiqləşdirmir, komplement faktorlarının ümumi funksional qabiliyyətini göstərir.

C3 — komplement sisteminin mərkəzi komponentidir; onun miqdarı komplement sisteminin klassik və alternativ yolla aktivləşmənin istifadəsində azalır. C4 ağciyərlərdə və sümüklərdə sintez olunur, komplement sisteminin yalnız klassik yolla aktivləşməsində iştirak edir.

C1-esterazanın inhibitorunun təyini (C1-Esterase Inhibitor, C1-INH) - irsi angionevrotik ödem diaqnostikasında istifadə olunur. C1-esterazanın inhibitoru zülaldır, kallikreinin sistemində kallikreinin aktivləşməsində inhibitor kimi təsir edir. C1-inhibitorun kəmiyyət çatmamazlığı və ya aktivliyin azalmasıyla bağlı funksional defisiti – komplement sisteminin ən çox rast gəlinən irsi defektidir, irsi angionevrotik ödem səbəbidir. İrsi angionevrotik ödem tənəffüs yollarının, həzm traktının və dərialtı toxumanın cəlb olunmasıyla, damar genezli epizodlarla

təzahür edir. Ən təhlükəli qırtlağın ödemidir. Bir çox hallarda xəstəlik uşaqlıqda üzə çıxır, daha nadir hallarda - böyüklərdə rast gəlinir.

C1-INH irsi defisitində baş verən təzahürlərin səbəbindən biri komplement sisteminin klassik yolla həddən artıq qeyri-adekvat aktivləşməsidir ki, anafilaktik, xemotaksik və vazoaktiv peptidlərin istehsalına gətirir. Digər səbəb - bradikinin artması nəticəsində yaranan damar keçiriciliyinin yüksəlməsidir. Bradikinin, kallikreinin səviyyəsinin yüksəlməsi nəticəsində artır (inhibitorun defisiti şəraitində prekallikreinin kallikreində dönməsi).

**İrsi angioedemin müalicəsi.** İrsi angioedemin I və II tipində kəskin atakların seçim müalicəsi C1 inhibitorun konsentratları (ecallantid ya icatibant), ya kallikrein inhibitoru, ya yeni dondurulmuş plazmadır.

Antifibrinolitiklər, aminokapron turşusu və ya traneksam turşusu kimi, profilaktika üçün istifadə olunur, androgen vasitələr kimi (danazol) effektiv deyil; onların istifadəsi hamilələrdə məqsədə uyğundur.

Cərrahi, məs. dental prosedurların qısa müddətli profilaktikası vacibdir. C1-INH infuziyası prosedurdan 24 saat ya daha qısa müddət əvvəl edilməlidir. Alternativlər istifadə oluna bilər, antifibrinolitiklər ya androgenlər kimi - prosedurdan 5 gün əvvəl başlanmalı və daha sonra 2 gün verilməli.

2018-ci ilin avqustunda FDA irsi angioedemin profilaktikası üçün kallikreinə hədəflənən monoklonal anticismlər qəbul edib (lanadelumab) [10].

## ƏDƏBİYYAT

1. <http://www.jacionline.org/article/PI...17464/fulltext>
2. <http://www.ingentaconnect.com/conten...f10ms.victoria>
3. Hereditary Angioedema and Chronic Urticaria: Is there a Possible Association? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; Vol. 19(4): 321-339 <http://www.jiaci.org/issues/vol19issue4/11-24.pdf>
4. Urticaria and angioedema G Spickett *J R Coll Physicians Edinb* 2014; 44:50-4 <http://dx.doi.org/10.4997/JRCPE.2014.112>

5. Urticaria as a Presenting Prodromal Manifestation of Attacks of Hereditary Angioedema Ludovic Martin<sup>1,2</sup>, Thomas Renné<sup>3,4</sup> and Christian Drouet<sup>2</sup>, *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 574–575
6. Urticaria and Prodromal Symptoms Including Erythema Marginatum in Danish Patients with Hereditary Angioedema Eva Rye Rasmussen<sup>1</sup>, Priscila Valente de Freitas<sup>2</sup> and Anette Bygum<sup>2</sup> <https://www.medicaljournals.se/acta/content/html/10.2340/00015555-2233>
7. Starr JC, Brasher GW, Rao A, Posey D. Erythema marginatum and hereditary angioedema. *South Med J.* 2004 Oct. 97(10):948-50. [Medline].
8. *Blood.* 1997 May 1;89(9):3213-8. Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, Agostoni A.
9. *Intern Emerg Med.* 2010 Apr;5(2):97-101. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. <http://www.springerlink.com/content/...2/fulltext.pdf>
10. Hereditary Angioedema Clinical Presentation <https://emedicine.medscape.com/article/135604-clinical#b3>

### **SUMMARY**

#### **Hereditary angioedema and urticaria**

**Sh.Y.Israfilova, S.N.Akhundov, S.A.Cafarova, S.H.Shahsuvarova**

*Azerbaijan Medical University, Department off Allergy and immunology, Baku, Azerbaijan*

The article review hereditary angioedema (HAE), rare genetic disease with an autosomal dominant inheritance pattern caused by C1 inhibitor (C1INH) deficiency. Urticaria is not typically associated with HAE but it can occur in some patients, although in mild forms and for short periods of time. For decades patients with HAE were considered not to have urticaria. Several patients have been seen with prodromal manifestations of attacks of angioedema presenting as erythematous and oedematous pitting rather than pruritic papules. There is a lack of data on the incidence of urticaria compared with other prodromal skin rashes in patients with HAE.

**Keywords:** *hereditary angioedema; urticaria; C1 inhibitor deficiency*

### **РЕЗЮМЕ**

#### **Наследственный ангионевротический отек и крапивница**

**Ш.Ю.Исрафилова, С.Н.Ахундов, С.А.Джафарова, С.Г.Шахсуварова**

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра Аллергологии и Иммунологии, Баку, Азербайджан*

Ранее практически во всех международных руководствах, книгах и статьях считалось, что ангионевротический отек сочетанный с хронической крапивницей и изолированный наследственный ангионевротический отек протекают по разным механизмам. Первые связаны с выделением гистамина и других медиаторов из тучных клеток, что приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки, расширению сосудов, образованию волдырей и эритемы, а последний связан с патологией системы комплемента. Сочетание наследственного ангионевротического отека с хронической крапивницей встречается крайне редко и в литературе имеется всего несколько описаний подобных случаев. В случаях семейного анамнеза ангионевротического отека, и несмотря на наличие крапивницы, необходимо исключать один из типов наследственного ангионевротического отека.

**Ключевые слова:** *наследственный ангионевротический отек, крапивница, дефицит C1-ингибитора*

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Л.И.Аллахвердиева, Г.П.Ахмедова, С.Х.Шахсуварова

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра Аллергологии и Иммунологии,  
Баку, Азербайджан*

**Ключевые слова:** лекарственная аллергия, диагностика, бета-триптаза, генетический тест

Несмотря на многочисленные исследования, лекарственная аллергия (ЛА) продолжает оставаться актуальной проблемой современной аллергологии. Учитывая спектр причинно-значимых препаратов выбор оптимальной схемы лечения пациентов с лекарственной гиперчувствительностью (ЛГ) представляет большую сложность. В настоящее время абсолютно точных безопасных методов для диагностики ЛА, к сожалению, не существует. «Золотым стандартом» считается провокационный дозируемый тест (ПДТ).

В алгоритме диагностики ЛА на первом месте стоит сбор фармакологического анамнеза, на основании которого мы должны постараться определить лекарственное средство (ЛС) или группу ЛС, которые могли быть причинно-значимыми препаратами. Необходимо установить четкую связь развития реакции с приемом ЛС, поэтому надо остановиться на следующих вопросах:

1. какой именно препарат вызвал реакцию (или какие препараты принимались на момент развития реакции) и на какой день приема;

2. путь введения препарата и его доза;
3. клинические проявления реакции и чем она купировалась;
4. были ли ранее реакции на ЛС и принимал ли пациент препараты из этой группы;
5. какие препараты принимает пациент и хорошо переносит [1].

После сбора фармакологического анамнеза переходят к диагностическим методам *in vitro* и *in vivo* с причинно-значимыми ЛС.

**Тесты *in vitro*:** При низкой информативности этих методов, преимуществом тестов *in vitro* является их безопасность. Выбор теста зависит от фазы реакции и от ее предполагаемого механизма.

В острую фазу генерализованной немедленной реакции (анафилаксия) целесообразно проводить определение уровня гистамина,  $\beta$ -триптазы, определение специфических IgM или IgG и тесты активации базофилов: CAST и Flow-CAST (FAST). Ниже приводится краткое описание этих методов.

*Определение уровня гистамина* целесообразно в течение 15–60 мин после начала реакции. Однако, повышенный уровень

гистамина может выявляться не только при аллергической гиперчувствительности, в то время как его нормальный уровень не исключает развитие анафилаксии. Данный метод не позволяет выявить причинно-значимое ЛС.

*Определение уровня  $\beta$ -триптазы* проводится в период от 15 мин до 3 часов и не позднее 6 часов. Необходимо учитывать, что уровень  $\beta$ -триптазы может также повышаться при инфаркте миокарда, травме, эмболии околоплодными водами, синдроме внезапной смерти младенцев и других состояниях. Нормальный уровень  $\beta$ -триптазы также не исключает анафилаксию [2, 3]. Как и предыдущий метод, не позволяет выявить причинно-значимое ЛС.

*CAST (Cellular allergen stimulation test)* применяется для диагностики IgE-опосредованных аллергических реакций (например,  $\beta$ -лактамы антибиотики, НПВС, мышечные релаксанты и пр.).

*Flow-CAST (FAST) (flow-cytometric allergen stimulation test)* (сульфаниламиды, миорелаксанты,  $\beta$ -лактамы антибиотики, метамизол натрия и пр.) применяется для диагностики IgE-опосредованных аллергических реакций и неаллергической гиперчувствительности [5];

*Определение специфических IgM или IgG* применяется при ЛА с определенными проявлениями, индуцированными ЛС (цитопения, сывороточная болезнь и т. п.). Однако чувствительность этих тестов неизвестна, и они недоступны в широкой практике.

Определение специфических иммуноглобулинов E - IgE (ImmunoCAP-FEIA, RAST), радиоаллергосорбентный метод применяющийся в диагностике лекар-

ственной аллергии, протекающей по немедленному типу (ЛАНТ) (крапивница, анафилаксия и т. п.). Оптимальные сроки применения данного метода наступают через 4-8 недель после перенесенной реакции. Чаще всего применяется для диагностики ЛА на препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины, миорелаксанты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [4]. Для многих ЛС данный тест не разработан. После тяжелых аллергических реакций целесообразно начинать обследование с определения специфических IgE к предполагаемым причинно-значимым ЛС или обладающими перекрестными аллергенными детерминантами ЛС. Отсутствие специфических IgE к ЛС не исключает возможности развития ЛА.

Для диагностики ЛА, протекающей по замедленному типу (ЛАЗТ) рекомендуется использовать такие методы, как тест трансформации лимфоцитов, определение уровня экспрессии CD69 и цитокинов, а также проведение тестов на определение цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров в пораженных тканях.

*Тест трансформации лимфоцитов (ТТЛ)* основан на активации и пролиферации Т-сенсibilизированных лимфоцитов под воздействием причинно-значимого препарата ( $\beta$ -лактамы и другие группы антибиотиков, НПВС, противосудорожные препараты). По данным некоторых исследований можно сделать вывод, что чувствительность и специфичность ТТЛ зависят не только от причинно-значимого ЛП и клинической картины перенесенной реакции, но также и от сроков проведения тестирования [6-10].

ТТЛ рекомендовано проводить не позже чем через 2–3 года после перенесенной реакции [8]. Недостатками ТТЛ являются сложность его выполнения, большие сроки исполнения (6–7 суток), необходимость наличия дорогостоящего оборудования, высококвалифицированный персонал и радиоактивные реактивы. Как и в других тестах *in vitro*, в результате проведения ТТЛ возможно получение как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов.

*Определение уровня экспрессии CD69* является более быстрой, простой и доступной альтернативой ТТЛ. После активации Т-сенсibilизированных лимфоцитов причинно-значимым препаратом на поверхности лимфоцитов экспрессируются такие молекулы, как CD25, CD69, CD40L и, позднее, CD71, HLA-DR [11]. Их можно определять методами проточной цитометрии или иммунофлуоресценции. В одном из исследований была показана одинаковая информативность данного теста и ТТЛ, но результаты тестирования с определением экспрессии CD69 были получены через 2 дня, а ТТЛ — через 6 дней [12];

*Определение цитокинов* – данный метод основан на определении интерферон- $\gamma$ , интерлейкинов (ИЛ-5, ИЛ-2, ИЛ-13, ИЛ-8) которые вырабатываются сенсibilизированными Т-лимфоцитами после их активации в результате попадания в организм причинно-значимого препарата [13–16];

*Тесты, основанные на определении в пораженных тканях цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и натуральных киллеров (NK-клеток)* – доказали свою эффективность в исследованиях, где было показано, что при различных видах воспаления

при реакциях лекарственной аллергии замедленного типа преобладают различные виды цитотоксических Т-лимфоцитов. В частности: CD4+ Т-лимфоциты при макуло-папулезных экзантемах, CD8+Т-лимфоциты и NK-клетки при буллезных дерматозах [17, 18].

Рассматривая все эти методы можно сделать вывод, что сегодня генетическое тестирование – это единственный метод обследования, благодаря которому можно как предвидеть, так и провести профилактику развития ЛА. В настоящее время описаны следующие ассоциации HLA-I класса с развитием тяжелых реакций ЛА:

HLA-B\*5701 – развитие жизнеугрожающих реакций на абакавир у ВИЧ-инфицированных больных европеоидной расы [19].

HLA-B\*5801 – синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН) на аллопуринол у тайцев [20], ханьцев [21], японцев [22], европейцев [23]

HLA-B\*1502 – развитие ССД/ТЭН на карбамазепин и фенитоин у ханьцев [24], тайцев [25], на карбамазепин у индусов [26].

HLA-A\*3101 – развитие реакций на карбамазепин, таких как ССД/ТЭН, DRESS-синдром (drug reaction with eosinophil and systemic symptoms – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) у северных европейцев [27].

Таким образом, проведение генетического тестирования является единственным видом обследования, которое целесообразно проводить, для профилактики развития тяжелых реакций на такие

препараты, как карбамазепин, фенитоин и аллопуринол у определенных этнических групп.

**Тесты in vivo:** К диагностическим тестам in vivo относятся *провокационные тесты* - кожные тесты (КТ) и провокационный дозированный тест (ПДТ). Они просты в исполнении и не требуют значительных материальных затрат, однако необходимо помнить, что при проведении этих тестов могут развиваться тяжелые системные реакции, особенно при немедленных аллергических реакциях. Перед проведением обследования in vivo следует обязательно подписывать информированное согласие.

**Кожные тесты:** К таковым относятся: прик-тест, аппликационный и внутрикожные (в/к) тесты. Следует отметить, что кожный тест (КТ) с ЛС может проводить только обученный персонал с обязательным соблюдением методики проведения. Проводить его целесообразно через 4–6 недель после перенесенной реакции [28]. Выбор способа КТ зависит от предполагаемого механизма перенесенной реакции. Данные о чувствительности и специфичности КТ противоречивы. Информативность кожного тестирования может зависеть как от механизма развития реакции и ее клинических проявлений, так и непосредственно от причинно-значимого ЛС. В настоящее время нет доступных сертифицированных реагентов для КТ при ЛА, за исключением препаратов пенициллинового ряда и True test-а для исключения лекарственной аллергии замедленного типа (неомицин, хинолоны, смесь местных анестетиков (бензокаин, тетракаина гидрохлорид, дибукаина гидрохлорид). По

международным данным показана высокая диагностическая значимость КТ при лекарственной аллергии немедленного типа (ЛАНТ) на  $\beta$ -лактамы антибиотики, миорелаксанты, производные платины и гепарины. Для большинства других препаратов информативность КТ значительно ниже [28]. При лекарственной аллергии замедленного типа (ЛАЗТ) показаны высокая чувствительность и специфичность КТ для  $\beta$ -лактамов антибиотиков (особенно пенициллины, аминопенициллины, цефалоспорины), метамизол натрия, карбамазепин, фенитоин, йодсодержащие рентгенконтрастные препараты и пр. [29–32].

При ЛАНТ КТ начинают с прик-тестов, которые относятся к первичному скринингу и более безопасны по сравнению с в/к тестами. Однако прик-тесты являются менее информативными и ложноотрицательные результаты могут встречаться очень часто. При в/к тестах риск развития системных реакций достаточно высок, но и эти тесты могут показать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Как при прик-, так и при в/к тестировании используются ЛС в виде стерильных растворов. Результаты КТ при ЛАНТ оценивают через 20–60 мин, но следует учитывать, что крайне редко реакция может проявиться и через 6 ч. Чувствительность КТ выше, чем при специфических IgE.

При ЛАЗТ кожные тесты начинают с аппликационных (пэтч) тестов. Применяются нативные ЛС или в виде раствора, или в виде таблетки разведенной либо в физиологическом растворе, либо в вазелиновом масле. Как правило, положительный результат получают через 24 часа, но

следует учитывать возможность развития положительной реакции через 48 и 72 часа, а в некоторых случаях (острый генерализованный экзантематозный пустулез) даже через 96 часов и позже [33].

Если результат аппликационного тестирования отрицательный, то следующим этапом будет в/к тест, который можно проводить, как уже сказано выше, только с ЛС в виде стерильных растворов. При ЛАЗТ результат в/к тестирования оценивают в те же временные интервалы, что и аппликационные тесты.

Аппликационные тесты имеют меньшую чувствительность, чем в/к тесты, но при этом они, как правило, не обладают раздражающим действием и безопасны. Кроме того, применение в/к тестов ограничено у детей из-за болезненности.

К недостаткам кожных тестов можно отнести следующие: риск развития системных реакций (особенно в/к тесты), отсутствие стандартизованных диагностикумов, раздражающее действие (в/к пробы), невозможность оценить реакцию на метаболит (особенно при аппликационных тестах). Среди противопоказаний к проведению КТ - острая фаза реакции и состояния после перенесенных тяжелых реакций. Согласно международным рекомендациям, при ЛАНТ тестирование рекомендуется проводить:

- через 5 дней после отмены антигистаминных препаратов и  $\beta$ -адренергических средств,

- через 3 недели после отмены системных глюкокортикостероидов (сГКС) длительного действия,

- через 1 неделю после отмены сГКС короткого действия применяемого в высо-

ких дозах (>50 мг по преднизолону) и через 3 дня после отмены короткодействующих сГКС в дозах <50 мг по преднизолону,

- не ранее чем через 14 дней, если в местах постановки тестов использовали местные ГКС.

При этом при ЛАЗТ отмена антигистаминных препаратов,  $\beta$ -адренергических средств, короткодействующих сГКС в дозах <50 мг по преднизолону не рекомендуется [33].

**Провокационный дозируемый тест:** ПДТ является «золотым стандартом» диагностики ЛГ. Проводится после получения отрицательных результатов предшествующего тестирования (тесты *in vitro*, КТ). Следует помнить, что ПДТ проводится только при невозможности замены препаратом, не обладающим перекрестными аллергенными свойствами или если на момент развития реакции применялось большое количество препаратов, т. е. ПДТ проводится не только для того, чтобы подтвердить ЛГ, но, в большей степени, чтобы ее исключить. ПДТ противопоказан после перенесенных токсического эпидермального некролиза (ТЭН), синдрома Стивенса-Джонсона (ССД), тяжелых поражений внутренних органов, анафилактического шока, при тяжелой или неконтролируемой сопутствующей патологии, во время беременности. Исключениями являются ситуации, когда назначение ЛС необходимо по жизненным показаниям.

Согласно международному консенсусу, показания для проведения ПДТ можно разделить на 4 группы:

1. Для исключения ЛА в случаях с сомнительным анамнезом, нехарактерной клинической картиной и неспецифи-



ческими симптомами перенесенной реакции, т. е. когда диагноз ЛА маловероятен.

2. В группе пациентов, у которых ЛА на определенную группу ЛС подтверждена и имеются фобические реакции на применение других ЛС, с целью доказательства безопасности приема альтернативных ЛС, не обладающих перекрестной реактивностью. Например, пациентам с подтвержденной аллергией на  $\beta$ -лактамы проводят ПДТ с антибактериальным препаратом другой фармакологической группы, который он боится принимать без доказательства его переносимости.

3. Для исключения лекарственной аллергии на ЛС с возможной перекрестной реактивностью за счет схожей химической структуры в случаях подтвержденной ЛА. Например, ПДТ с цефалоспорином у пациентов с ЛА на аминопенициллины.

4. Для установления точного диагноза в случаях с нетяжелыми реакциями в анамнезе и подозрением на ЛА, но с отрицательными или сомнительными результатами тестов *in vitro* и/или КТ *in vivo* с высокой чувствительностью к определенным препаратам, или при отсутствии возможности их проведения [34].

Методика проведения ПДТ зависит как от тяжести и предполагаемого механизма развития перенесенной реакции, так и от формы ЛС. Начальная доза, с которой начинают ПДТ, зависит от тяжести перенесенной реакции: чем тяжелее была реакция, тем с меньшей дозы рекомендуется начинать ПДТ. Дозу ЛС постепенно наращивают до максимальной терапевтической. Время, через которое увеличивают дозу препарата, зависит от предполагаемого механизма перенесенной реакции и

от фармакокинетики тестируемого ЛС. При появлении первых симптомов реакции ПДТ останавливают. Предпочтительно тестирование с той же формой ЛС, на которую развилась реакция. Однако при ЛАНТ тестирование с пероральной формой препарата более безопасно с точки зрения риска развития тяжелой системной реакции.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации клинических иммунологов и аллергологов, для оптимального проведения ПДТ показана отмена определенных препаратов, которые могут влиять на его результат: отмена топических ГКС за 4 недели, пролонгированных ГКС - за 3 недели, короткодействующих ГКС в высоких дозах (преднизолон >50 мг) - за 1 неделю,  $\beta$ -блокаторов и ингибиторов АПФ - за 1 сутки. При этом считается, что отмена антигистаминных препаратов или короткодействующих ГКС в низких дозах (<50 мг/сут) на информативность ПДТ не оказывают влияния [35].

Несмотря на то, что ПДТ считается самым информативным методом обследования, тем не менее, развитие ложноотрицательных результатов остается возможным из-за ряда причин: отсутствия кофакторов (вирусные, бактериальные инфекции, физическая нагрузка и т. д.), приема противоаллергических препаратов, короткого времени экспозиции и наблюдения, низкой дозировки и т. д., в то время как возникновение ложноположительных реакции возможно на фоне некомпенсированной аллергопатологии (например, крапивница, бронхиальная астма и т. д.). Необходимо учитывать, что пациенты с фобическими реакциями в процессе тестирования, предъявляют множество субъективных

жалоб и дают неспецифические реакции, поэтому необходимы как объективизация жалоб, так и психологическая работа с пациентом.

При получении положительного результата ПДТ можно говорить только о лекарственной гиперчувствительности (ЛГ), т. к. определить механизм реакции не представляется возможным.

Проводить ПДТ рекомендуется не ранее чем через 4 недели, после перенесенной реакции, однако четких рекомендаций на этот счет нет.

Резюмируя все вышесказанное, следует отметить, что пациенты с ЛГ – особый контингент больных, при обследовании которых необходим скрупулезный сбор фармакологического анамнеза. При направлении

таких пациентов к аллергологу-иммунологу необходимо указать лекарственные средства, которые показаны для применения у данного пациента, поскольку проведение тестирования со всеми фармакологическими препаратами без учета показаний к их применению нецелесообразно. Если в процессе лечения у пациента отмечена реакция, то в медицинской документации необходимо фиксировать препараты принимаемые как на момент ее развития, так и после; описать клинические проявления возникшей реакции и указать ЛС применяемое для купирования. После этого аллерголог-иммунолог определяет показания к тестированию и выбирает метод обследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственная аллергия: Методические рекомендации для врачей / под ред. акад. РАН и РАМН Р. М. Хайтова. М., 2012. 73 с. [Metodicheskiye rekomendatsii dlya vrachey / pod red. akad. RAN i RAMN R. M. Khaitova. M., 2012. 73 s. (in Russian)].
2. Simons R., Arduso L., Bilo B. et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis // WAO Position Paper. 2011. Vol. 4 (2). P. 13–36. doi: 10.1097/wox.0b013e318211496c.
3. Lieberman P., Nicklas R., Oppenheimer J. et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126 (3). P. 477–480. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022.
4. Thong B. Y., Mirakian R., Castells M. et al. A World Allergy Organization International Survey on Diagnostic Procedures and Therapies in Drug Allergy/Hypersensitivity // WAO Journal. 2011. Vol. 4. P. 257–270. doi:10.1097/WOX.0b013e31823dc02c.
5. Ebo D., Leysen J., Mayorga C. et al. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives // Allergy. 2011. Vol. 66 (10). P. 1275–1286. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02661.x.
6. Kano Y., Hirahara K., Mitsuyama Y. et al. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption // Allergy. 2007. Vol. 62 (12). P. 1439–1444. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01553.x.
7. Nyfeler B., Pichler W. J. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity // Clin. Exp. Allergy. 1997. Vol. 27. P. 175–181. doi: 10.1111/j.1365-2222.1997.tb00690.x.
8. Pichler W. J., Tilch J. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug hypersensitivity // Allergy. 2004. Vol. 59 (8). P. 809–820. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00547.x.
9. Elzagallaai A. A., Knowles S. R., Rieder M.J. et al. In vitro testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review // Mol Diagn Ther. 2009. Vol. 13 (5). P. 313–330. doi: 10.1007/bf03256336.
10. Schnyder B., Pichler W. J. Skin and laboratory tests in amoxicillin and penicillin-induced morbilliform skin eruption // Clin. Exp. Allergy. 2000. Vol. 30 (4). P. 590–595. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00787.x.
11. Beeler A., Pichler W. J. In vitro Tests of T-Cell-Mediated Drug Hypersensitivity. Drug Hypersensitivity. Basel, Karger, 2007. P. 380–390. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01516.x.
12. Porebski G., Gschwend-Zawodniak A., Pichler W. J. In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy // Clin. Exp. Allergy. 2011. Vol. 41 (4). P. 461–470. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03701.x.
13. Halevy S., Cohen A. D., Grossman N. Clinical implications of in vitro drug-induced interferon gamma release from peripheral blood lymphocytes in cutaneous adverse drug reaction // J. Am. Acad. Dermatol. 2005. Vol. 52 (2). P.

- 254–261. doi:10.1016/j.jaad.2004.05.006.
14. Naisbitt D. J., Farrell J., Wong G. et al. Characterizations of drug-specific T-cell in lamotrigine hypersensitivity // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 111 (6). P. 1393–1403. doi:10.1067/mai.2003.1507.
  15. Khalil G., EL-Sabban M., Al-Ghadban S. et al. Cytokine expression profile of sensitized human T lymphocytes following in vitro stimulation with amoxicillin // *Eur. Cytokin. Netw.* 2008. Vol. 19 (3). P. 131–141. doi: 10.1684/ecn.2008.0132.
  16. Lochmatter P., Beeler A., Kawabata T.T. et al. Drug-specific in vitro release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN- $\gamma$  in patients with delayed-type drug hypersensitivity // *Allergy.* 2009. Vol. 64 (9). P. 1269–1278. doi: 10.1111/j.1398–9995.2009.01985.x.
  17. Yawalkar N., Egli Y., Hari Y. et al. Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions // *Clin. Exp. Allergy.* 2000. Vol. 30 (6). P. 847–855. doi: 10.1046/j.1365–2222.2000.00847.x.
  18. Hari Y., Frutig-Schnyder K., Hurni M. et al. T-cell involvement in cutaneous drug eruptions // *Clin. Exp. Allergy.* 2001. Vol. 31. P. 1398–1408. doi: 10.1046/j.1365–2222.2001.01164.x.
  19. Mallal S., Nolan D., Witt C. et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir // *Lancet.* 2002. (359). P. 727–732. doi: 10.1016/S0140–6736(02)07873-X.
  20. Tassaneeyakul W., Jantararungtong T., Chen P. et al. Strong association between HLA-B\*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population // *Pharmacogenet. Genomics.* 2009. Vol. 19. P. 704–709. doi: 10.1097/fpc.0b013e328330a3b8.
  21. Hung S. I., Chung W. H., Liou L. B. et al. HLA-B\*5801 allele as genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. P. 4134–4139. doi: 10.1073/pnas.0409500102.
  22. Kaniwa N., Saito Y., Aihara M. et al. HLA-B locus in Japanese patients treated with anti-epileptic and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis // *Pharmacogenomics J.* 2008. Vol. 9. P. 1617–1622. doi: 10.2217/14622416.9.11.1617.
  23. Lonjou C., Thomas L., Borot N. et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters // *Pharmacogenomics J.* 2006. Vol. 6. P. 265–268. doi: 10.1038/sj.tpj.6500356.
  24. Chung W. H., Hung S. I., Hong H.S. et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome // *Nature.* 2004. Vol. 428. P. 486. doi: 10.1038/428486a.
  25. Locharearnkul C., Loplumlert J., Limotai C. et al. Carbamazepin and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with the HLA-B\*1502 allele in a Thai population // *Epilepsia.* 2008. Vol. 49. P. 2087–2091. doi: 10.1111/j.1528–1167.2008.01719.x.
  26. Metha T. Y., Prajapati L. M., Mittal B. et al. Association of HLA-B\*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2009. Vol. 75. P. 579–582. doi: 10.4103/0378–6323.57718.
  27. McCormack M., Alfircvic A., Bourgeois S. et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 64. P. 1134–1143. doi:10.3410/f.9454964.10254054.
  28. Demoly P., Adkinson N., Brockow K. et al. International consensus on drug allergy // *Allergy.* 2014. Vol. 69. P. 420–437. doi: 10.1111/all.12350.
  29. Romano A., Viola M., Mondino C. et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests // *In Arch. Allergy Immunol.* 2002. Vol. 129. Vol. 169–174. doi:10.1159/000065876.
  30. Lammintausta K., Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin test to prove drug hypersensitivity // *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 152 (5). P. 968–974. doi:10.1111/j.1365–2133.2005.06429.x.
  31. Macías E., Ruiz A., Moreno E. et al. Usefulness of interdermal test and patch test in the diagnosis of nonimmediate reactions to metamizol // *Allergy.* 2007. Vol. 62 (12). P. 1462–1464. doi: 10.1111/j.1398–9995.2007.01487.x.
  32. Brockow K., Romano A., Aberer W. et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media — a European multicenter study // *Allergy.* 2009. Vol. 64 (2). P. 234–241. doi: 10.1111/j.1398–9995.2008.01832.x.
  33. Brockow K., Romano A., Blanca M. et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity // *Allergy.* 2002. Vol. 57. P. 45–51. doi: 10.1046/j.0105–4538.2001.00001.x-i8.
  34. Aberer W., Bircher A., Romano A. et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations // *Allergy.* 2003. Vol. 58 (9). P. 854–863. doi: 10.1034/j.1398–9995.2003.00279.x.

**XÜLASƏ**

**Dərman allergiyasının diaqnostikasının müasir aspektləri**

**L.İ.Allahverdiyeva, G.P.Əhmədova, S.H.Şahsuvarova**

*Azərbaycan Tibb Universiteti, Allergologiya və immunologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

Məqalədə dərman allergiyasının *in vivo* və *in vitro* diaqnostika üsullarına baxılır. Avropa klinik immunoloqlar və allergoloqlar cəmiyyətinin tövsiyəsinə əsasən ən aktual və etibarlı üsulları təhlil edilir. Həm dərman allergiyasının təyin edilməsində, həm də qarşısının alınmasında genetik testin yeganə müayinə üsulu olduğu əsaslandırılır.

**Açar sözlər:** *dərman allergiyası, diaqnostika, beta-triptaza, genetik test*

**SUMMARY**

**Modern aspects of diagnostics of drug allergy**

**L.I.Allahverdiyeva, G.P.Ahmadova, S.H.Shahsuvarova**

*Azerbaijan Medical University, Department of Allergology and Immunology, Baku, Azerbaijan*

The methods of diagnostics of drug allergy *in vivo* and *in vitro* are examined in the article. The most actual and reliable methods are analysed, according to recommendations of the European association of clinical immunologists and allergists. Grounded, that the genetic testing is an only method of inspection due to that it is possible to foresee and the same profilactic development of drug allergy.

**Keywords:** *drug allergy, diagnostic of drug allergy, beta-triptaza, genetic testing*

## SÜMÜK İLİYİ ÇATIŞMAZLIĞI OLAN XƏSTƏLƏRDƏ PATOLOJİ HÜCEYRƏ KLONLARININ DETEKSİYASI

R.Ə.Əliyeva, F.M.Axundova, R.K.Tağı-zadə, G.V.İbrahimova

*B.Eyvazov adına Elmi Tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan*

*Açar sözlər: aplastik anemiya, mielodisplastik sindrom, paroksizmal gecə hemoqlobinuriya klonu*

Klonal hematopoez zamanı daim müxtəlif somatik mutasiyalar baş verir. Müəyyən mutasiyalar mutant hüceyrənin və onun nəslinin sağ qalmasını təmin edən üstünlüyə malik olur və klonal genişləndirməyə imkan yaradır. Genişləndirilmiş klondakı müvəffəqiyyətli mutasiyalar xəstəliyin fenotipinə və kəskin leykoz, xroniki mieloleykoz, mielodisplastik sindrom və müxtəlif hematoloji xəstəliklərə gətirib çıxarır. Sümük iliyində əmələ gələn patoloji klonların immunofenotipi normal hüceyrələrin antigen profilindən fərqlənir və bu hal öz növbəsində klonal xəstəliklərin diaqnostikasında geniş istifadə olunur [1,2].

Paroksizmal gecə hemoqlobinurisiyası (PGH) – hemopoetik kök hüceyrənin klonal xəstəliyi olaraq, klinik triada - intravaskulyar hemoliz, tromboza meyillilik və sümük iliği çatışmazlığı ilə xarakterizə edilir. PGH-klonu – PİG-A genində mutasiya baş verən kök hüceyrə klonudur. Bu mutasiya nəticəsində hüceyrə membranlarına QFİ-kompleksinin zülallarının birləşməsinə təmin edən və hüceyrəni komplement sisteminin terminal komponentlərindən qoruyan qlikolipid – qlikozilfosfatidinilinozitol (QFİ) sintezi pozulur [3]. Axınlı sitometriya üsulu PGH-klonunun

diaqnostikasının qızıl standartıdır. Üsulun əsasını periferik qanda PGH fenotipi daşıyan eritrosit, monosit, qranulositlərin aşkar olunması təşkil edir. Leykositlərdə PGH klonunu aşkarlamaq üçün əsas şərtlərdən biri də FLAER reagentinin istifadəsidir. FLAER QFİ-reseptorlarla birləşmə yaradır, birləşmə yaranmadıqda isə PGH klonu mövcudluğunu sübut edir. Daha dəqiq nəticənin əldə edilməsi üçün əlavə olaraq QFİ-zülallarına qarşı spesifik ekspressiya olunan anticismlər istifadə olunur, hansı ki, qranulositlərdə - CD24, monositlərdə - CD14, eritrositlərdə - CD59-dur. Analiz zamanı eyni anda QFİ-birləşmiş anticismlərin və FLAER-in yoxluğu PGH klonunun dəqiq aşkarlanmasını təmin edir. Beləliklə PGH klonunun ölçüsündən asılı olaraq QFİ-kompleksin zülallarının qismən yoxluğu II tip, tam yoxluğu isə III tip PGH-klonu kimi qiymətləndirilir [4,5,9].

PGH klonu 3 halda aşkarlanı bilər:

1. damar daxili hemoliz ilə müşahidə olunan klassik paroksizmal gecə hemoqlobinurisiyası zamanı;

2. sümük iliği çatışmazlığı ilə bağlı aplastik anemiya (AA) və mielodisplastik sindrom (MDS) zamanı damar daxili hemolizin kliniki və ya laborator göstəriciləri

olduğu halda;

3. AA, MDS fonunda damar daxili hemolizin kliniki və ya laborator göstəriciləri olmadığı halda PGH fenotipli minor klon (adətən, <1%) şəklində.

Ölçüsü 1%-dən kiçik olan PGH klonu adətən klinik əhəmiyyət daşımır və klinik-laborator göstəricilərdə büruzə vermir, klonun ölçüsü 10%-dən yuxarı olduğu halda paroksizmal gecə hemoqlobinuriyasına xas kliniki və laborator əlamətlər üzə çıxır. Xroniki intravaskulyar hemoliz patoloji klonun ölçüsü 20-25%-dən çox olduqda üzə çıxır. Hemolizin kliniki manifestasiyası – dəri və sidiyin rənginin dəyişməsi, bilirubinemiya, LDH səviyyəsinin 3-5 dəfə artması adətən PGH klonun ölçüsü 70-80% təşkil etdikdə müşahidə olunur.

**Tədqiqatın məqsədi** Azərbaycanda aplastik anemiya, mielodisplastik sindrom zamanı rast gəlinən patoloji klonların öyrənilməsidir.

**Material və metodlar:** Tədqiqatın obyekti 13 nəfər aplastik anemiya, 15 nəfər mielodisplastik sindroma düçar olan şəxslərdir. Tədqiqat BD FACS CANTO II (ABS istehsalı, Beckton Discinson şirkəti) cihazında aparılır.

PGH klonu aşkarlanması üçün istifadə olunan monoklonal anticismlər: CD55, CD59, CD235a, CD14, CD64, CD48, CD24, CD66b, FLAER.

Nümunənin hazırlanması: Material olaraq K2 EDTA ilə standart stabilizə edilmiş sümük iliği və periferik qan nümunələri götürülürdü. Hüceyrələrin fluoroxromla işarələnmiş monoklonal anticisimlərlə rənglənməsi lizis mərhələsindən sonra aparılırdı. Nümunələrin analizi Facs Diva proqramında aparılıb. 20%-dən yüksək olan ekspressiya müsbət sayılırdı.

PGH klonunun aşkarlanması üçün periferik qan nümunəsindən 20 mkl götürülür, Cellwash BD məhlulu ilə 10 dəfə durulaşdırılır. Hazırlanan nümunədən 20 mkl götürülür, üzərinə 20 mkl 235a və ya CD55, CD59 əlavə edilir, 20 dəqiqə qaranlıqda inkubasiya edilir, 2 dəfə Cellwash ilə yuyulur (5 dəq/1000 dövr).

Leykositlər üçün nümunə hazırlanması məqsədilə periferik qandan 50 mkl götürülür, əvvəlcə eritrositlərin lizisi aparılır, sonra 20 mkl sira anticismləri və FLAER əlavə olunur 20 dəq qaranlıqda inkubasiya edilir, daha sonra Cellwash məhlulu ilə yuyulur. Axınlı sitometriya ilə qiymətləndirmə nəticəsində CD55, CD59 ekspressiyasına görə aşağıdakı eritrosit populyasiyalarını təyin etmək mümkün oldu:

- tip I - bu markerləri yüksək ekspressiya edən normal;
- tip II - ekspressiyanı qismən itirmiş PGH-eritrositləri;
- tip III - ekspressiyanı tam itirmiş PGH-eritrositləri.

Eritrositlərdə PGH klonunun tam ölçüsü tipII + tipIII populyasiyaların cəmi təşkil edir. Qranulositar qeydin seçilməsi SSC/CD45; CD45/CD15 paylanmasına əsasən aparıldı. PGH-qranulositlər normal qranulositlərlə müqayisədə CD24 və FLAER ekspressiyasını tam və ya qismən itirirlər. Monositlər SSC/CD45; CD45/64 paylanmasına əsasən qeydə alınır. CD14 və FLAER birgə dotplotunda, spesifik antigenlərin ekspressiyasının itməsi PGH pozitiv monositləri aşkar edir.

**PGH klonun aplastik anemiya zamanı aşkar edilməsi.** Aplastik anemiya – qan yaranma immün idarə olunma mexanizmlərinin pozulması, hemopoetik kök hüceyrələrinin çatışmazlığı və funksional qüsurları

nəticəsində yaranan sümük iliynin aplaziyası ilə nəticələnən qan sisteminin xəstəliyidir. Paroksizmal gecə hemoqlobinuriya klonunu aşkarlanması paroksizmal gecə hemoqlobinuriya diaqnozuna bərabərləşdirilmir. Paroksizmal gecə hemoqlobinuriyası – hemopoetik kök hüceyrənin klonal xəstəliyi olaraq, klinik triada – intravaskulyar hemoliz, tromboz tendensiyası və sümük iliği çatışmazlığı ilə xarakterizə edilir. Müxtəlif mənbələrə əsasən aplastik anemiyalı xəstələrdə 9-15% halda paroksizmal gecə hemoqlobinuriyası inkişaf edir. Diaqnoz zamanı aplastik anemiya xəstələrinin 24,7-78,3%-ində paroksizmal gecə hemoqlobinuriya klonu aşkar edilə bilər [6,7]. Tədqiqatımıza 13 aplastik anemiyalı xəstə daxil edilmişdir. Aplastik anemiyalı xəstələrin 6-da (46%) PGH klonu aşkarlandı. PGH-klonunun olması ilk öncə qranulositlər arasında və əlavə olaraq eritrosit və monosit populyasiyalarında identifikasiyası ilə təsdiq edilir. Sonradan, PGH klonunun ölçüsü qranulositlərə əsasən hesablanır, çünki PGH çatışmazlığı olan hüceyrələrin faizini daha dəqiq əks etdirir. PGH pozitiv xəstələr arasında minor (1%-dən aşağı) klonlu xəstələrin sayı 2 (15%) təşkil etdi. Xəstələrin əksəriyyətində 3 (23%) PGH klonun ölçüsü 10% təşkil etdi. Yalnız bir xəstədə (7,7%) PGH klonun ölçüsü 40% təşkil etdi. Aplastik anemiyalı bütün xəstələrə diaqnozun təsdiqlənməsi zamanı PGH klonu testi aparılması məqsədə uyğundur. PGH inkişafının erkən göstəricisi kimi periodik olaraq LDH səviyyəsi yoxlanılmalıdır.

**PGH klonun mielodisplastik sindrom zamanı aşkar edilməsi.** Mielodisplastik sindrom – sümük iliynin klonal bədxassəli heterogen qrup pozğunluğu olaraq, sümük iliği və periferik qanda displaziya əlamətləri,

sümük iliği çatışmazlığı və sitopeniya ilə nəticələnən qeyri-effektiv hematopoez və 25% halda kəskin leykoza progressiya ilə xarakterizə olunur. Adətən MDS hipersellularlıq müşahidə olunur, lakin 10% halda sümük iliği hiposellular olur və hiposellular MDS kimi adlandırılır, kliniki və patoloji aplastik anemiyaya bənzəyir və immunodepressiv müalicəyə analogi olaraq cavab verir [8,11]. 2017-2018-ci illər ərzində MDS diaqnozu təsdiqlənmiş 15 xəstədən 4-də (27%) PGH klonu aşkarlandı. Xəstələrin 3-də (20%) PGH klonunun ölçüsü 10% təşkil etdi, yalnız 1 (6,7%) xəstədə PGH klonu 40% miqdarında aşkarlandı. PGH klonu olan MDS-li xəstələrdə PGH klonunun artımı xəstəliyin damar daxili hemoliz ilə ağırlaşmasına gətirib çıxarır. Belə ağırlaşmaların qarşısını almaq üçün PGH+MDS-li xəstələrdə PGH klonunun monitorinqi vacibdir. PGH klonu aşkarlanmış MDS-in leykemiya transformasiya ehtimalının çox az olduğundan, MDS-li pasiyentlərdə diaqnozun təsdiqlənməsi zamanı xəstəliyin proqnozunun yaxşılaşdırılması baxımından PGH klonunun yoxlanılması məqsədəuyğundur [12,13]. PGH-klonu mövcud sümük iliği çatışmazlığı olan xəstələrdə müasir immunosupressiv terapiyanın effektivliyinin dəyərləndirilməsi əsnasında PGH klonu pozitiv olan xəstələrdə immunosupressiv terapiyaya daha tez müsbət cavab müşahidə olundu. PGH klonu pozitiv olan aplastik anemiyalı xəstələrdə immunosupressiv terapiya nəticəsində müalicəyə müsbət cavab fonunda PGH klonun kiçilməsi qeydə alındı. Beləliklə, aplastik anemiya və mielodisplastik sindromun müalicə effektivliyinin dəyərləndirilməsi və proqnozunun yaxşılaşdırılması üçün bu xəstəliklər zamanı PGH klonunun təyini önəmlidir.

## ƏDƏBİYYAT

1. Mackey, M.C., 1996. Mathematical models of hematopoietic cell replication and control. In: Othmer, H., Adler, F., Lewis, M., Dallon, J. (Eds.), *The Art of Mathematical Modeling: Case Studies in Ecology, Physiology and Biofluids*. Prentice-Hall, New York, pp. 149–178.
2. Guidetti F, Grazioli S, Capelli F, Marini C, Gallicchio M, De Micheli D, et al. Primitive hematopoietic stem cells show a polyclonal pattern in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004;89:21-8.
3. BOROWITZ, M. J. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*, v. 78, n. 4, p. 211-30, 2010.
4. BATTIWALLA, M. et al. Multiparameter flow cytometry for the diagnosis and monitoring of small GPI-deficient cellular populations. *Cytometry B Clin Cytom*, v. 78, n. 5, p. 348-56, 2010
5. Наумова Е.В. Стандартизация диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии с помощью проточной цитометрии / Наумова Е.В., Почтарь М.Е., Кисиличина Д.Г., Плеханова О.С., Сипол А.А. и др. // Клиническая и 81 лабораторная диагностика – 2013. – № 7 – 54–58с
6. OKAMOTO, M. et al. High frequency of several PIG-A mutations in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia*, v. 20, n. 4, p. 627-34, 2006.
7. SUGIMORI, C. et al. Minor population of CD55- CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood*, v. 107, n. 4, p. 1308-14, 2006.
8. WANG, S. A. et al. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes and related bone marrow diseases, with emphasis on diagnostic pitfalls and caveats. *Haematologica*, v. 94, n. 1, p. 29-37, 2009.
9. RICHARDS, S. J.; RAWSTRON, A. C.; HILLMEN, P. Application of flow cytometry to the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry*, v. 42, n. 4, p. 223-33, 2000
10. ISHIYAMA, K. et al. Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood*, v. 102, n. 4, p. 1211-6, 2003.
11. Fohlmeister I, Fischer R, Madder B, Rister M, Schaefer H-E Aplastic anaemia and the hypocellular myelodysplastic syndrome: Histomorphological, diagnostic, and prognostic features. *J Clin Pathol* 38:1218, 1985
12. Nakao S, Sugimori C, Yamazaki H. Clinical significance of a small population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in the management of bone marrow failure. *Int J Hematol* 2006;84:118-22.
13. Schrezenmeier H. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: A report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party / H. Schrezenmeier, P. Marin, A. Raghavachar, S. McCann, J. Hows, E. Gluckman, C. Nissen, E. T. Van't Veer-Korthof, P. Ljungman, W. Hinterberger, M. T. Van Lint, N. Frickhofen, A. Bacigalupo // *Br. J. Haematol.* – 1993. – Т. 85 – № 2 – 371–377с.

## РЕЗЮМЕ

### Детекция патологических клонов у больных с костномозговой недостаточностью

Р.А.Алиева, Ф.М.Ахундова, Р.К.Таги-заде, Г.В.Ибрагимова

*НИИ Гематологии и Трансфузиологии им.Б.Ейвазова, Баку, Азербайджан*

Показано что, ПНГ (пароксизмальная ночная гемоглобинурия) – клон может сопровождать синдромы костномозговой недостаточности. Детекция ПНГ клона проводилась с помощью проточной цитометрии, путем обнаружения ГФИ (гликозилфосфотинилинозитол) дефектных эритроцитов, моноцитов, гранулоцитов. На наличие ПНГ клона были обследованы больные с апластической анемией, миелодиспластическим синдромом. Приводится частота встречаемости ПНГ клона при этих заболеваниях и проведена оценка эффективности иммуносупрессивной терапии у ПНГ позитивных больных.

**Ключевые слова:** *апластическая анемия, миелодиспластический синдром, клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии*

## SUMMARY

### Detection of pathological clones in patients with bone marrow failure

R.A.Aliyeva, F.M.Akhundova, R.K.Tagı-zade, G.V.Ibrahimova

*B.A.Eyvazov behalf of Hematology Research and Transfuziologi, Baku, Azerbaijan*

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) clone may accompany bone marrow failure syndromes. Detection of PNH clone was performed using flow cytometry, by detecting GPI (Glycosylphosphatidylinositol) defective erythrocytes, monocytes, granulocytes. Patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome were examined for the presence of PNH clone. The frequency of occurrence of PNH clone in these diseases was shown and the effectiveness of immunosuppressive therapy in PNH positive patients was evaluated.

**Keywords:** *aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone*



## X R O N İ K A

### Azərbaycanda “Dünya Birincili İmmun Çatışmazlıq həftəsi”

Bir çox ölkələrdə olduğu kimi Azərbaycanda 2011-ci ildən etibarən Azərbaycan Tibb Universitetinin professor-müəllim heyətindən ibarət bir qrup mütəxəssis İmmun çatışmazlıqdan əziyyət çəkən xəstələrin erkən aşkarlanması, diaqnostikası və müalicəsi ilə məşğuldurlar.

Peşəkar mütəxəssislərin göstərdiyi səy nəticəsində respublikamızda belə xəstələrin qeydiyyatı və monitorinqi təşkil olunub. Bunun sayəsində qeydiyyata alınmış xəstələrin sayı ilbəl artır və hal-hazırda 105 nəfər təşkil edir. Artıq 15 ildir ki, Azərbaycanda “Dünya Birincili İmmun çatışmazlıq həftəsi” hər il 22-29 aprel tarixlərində qeyd olunur. Hər il olduğu kimi bu il də tədbir ATU-nun “Allergologiya və İmmunologiya” kafedrasının və “Elmi-Tədqiqat İmmunologiya laboratoriyasının” əməkdaşlarının təşkilatçılığı ilə 27 aprel 2018-ci il tarixində keçirilib. Tədbirdə “Allergologiya və İmmunologiya” kafedrasının müdiri, professor Lalə Allahverdiyeva, kafedranın professoru Gülnarə Nəsrullayeva və Uşaq xəstəlikləri kafedrasının professoru Amaliya Əyyubova, dosent və müəllim

heyəti iştirak edərək Birincili İmmun Çatışmazlıq xəstəliyindən danışaraq öz tövsiyələrini xəstələrin valideynlərinə çatdırdılar. Belə ki, Birincili İmmun Çatışmazlıq - immün sistemin anadangəlmə patologiyasıdır. Anadangəlmə immunodefisitlər zamanı immün sisteminin çatışmazlığı erkən yaşlarda özünü biruzə verir. Belə xəstələr tez-tez təkrərlənən infeksiyalardan əziyyət çəkirlər. Hətta sağlam insanlara təsir edə bilməyən infeksiyalar bu xəstələrin ölümünə səbəb ola bilər. Mütəxəssislər valideynlərlə söhbət edərək, onların suallarını ətraflı şəkildə cavablandırdılar. Belə xəstələrin mütəmadi olaraq mütəxəssis nəzarəti altında olması, onların innovativ diaqnostika üsulları ilə müayinə olunması, müasir müalicəsindən və müalicədən sonra müntəzəm aparılan innovativ laborator-monitorinqdən danışaraq xəstələri maarifləndirdilər. Tədbirin sonunda hər bir uşağa xüsusi hədiyyələr bağışlandı. Uşaqlar arzu və diləklərini tutaraq rəngli şarları havaya uçurdular və beləliklə öz ismarıqlarını dünyaya çatdırdılar. Tədbirdən sonra uşaqlar əyləncə mərkəzinə yollandılar və orada onların əyləncəsi davam etdi.



ATU-nun "Allergologiya və İmmunologiya" kafedrasının müdiri, t.e.d., prof. L.İ.Allahverdiyeva, "Uşaq xəstəlikləri" kafedrasının professoru A.A.Əyyubova, "Allergologiya və İmmunologiya" kafedrasının professoru G.M.Nəsrullayeva





## “SAĞLAM UŞAQLIĞA APARAN YOLDA ADDIMLAR”, 1 İYUN 2018

1 iyun 2018-ci il Uşaqların Beynəlxalq Müdafiə Günü tarixində Bakıda ATU-nun Tibbi Terapevtik Klinikasının konfrans zalında “Sağlam uşaqlığa aparan yolda addımlar” layihəsi çərçivəsində “Pediatriya və respirator tibbin aktual məsələləri. Sağlamlığa addımlar” adlı maarifləndirici konfrans keçirilmişdir. Konfransda I Seçenov adına Moskva Dövlət Tibb Universitetinin “Uşaq xəstəlikləri” kafedrasının professor-müəllim heyəti iştirak edirdi. ATU-nun rektoru, professor Gəray Gəraybəyli giriş sözü deyərək Rusiyadan gələn qonaqları və konfrans iştirakçılarını salamladı və konfransı açıq elan etdi. Sonra akademik Ədilə Namazova çıxış etdi. Konfransın Cümhuriyyətimizin 100 illiyinə yaxın bir tarixdə təsadüf etdiyini dedi. Prof.Əyyubova Amaliya konfrans iştirakçılarını salamladı. Rusiyadan təşrif buyurmuş qonaqlar prof. Qeppe N.A., prof. Kozlova L.V. konfrans iştirakçılarını salamladılar və belə konfransda azərbaycanlı həmkarları ilə elmi mübadilədə iştirak etməkdən məmnun olduqlarını dedilər. Konfrans 2 hissədən təşkil olunmuşdu. Konfransın həmsədrləri Rusiyadan prof. Qeppe N.A., prof. Kozlova L.V., Azərbaycandan prof. Eyyubova A.A., prof.Qəbulov H.Q., prof. Allahverdiyeva L.İ., prof. Quliyev N.D. idilər. I hissədə Seçenov adına Moskva Dövlət Tibb Universitetinin “Uşaq xəstəlikləri” kafedrasının müdiri, prof. Qeppe Natalya Anatolyevna “Obstruktiv bronxitdən bronxial astmaya qədər: vətən və xarici kliniki rəhbərliklərin

materialları üzrə” adlı məruzə ilə çıxış etdi. II məruzəni “Uşaqlarda xəstəxanadan kənar pnevmoniyanın müalicəsi zamanı olan səhvlər və onların korreksiyası” mövzusunda professor Kozlova Lyudmila Vyaçeslavovna etdi.

Növbəti məruzə ATU-nun “Allergologiya və immunologiya” kafedrasının müdiri, prof. Lalə Allahverdiyeva tərəfindən “Respirator patologiyalı uşaqlarda sublinqval immunterapiyanın klinik-immunoloji effektivliyi” mövzusunda edildi. Məruzə auditoriya tərəfindən maraqla qarşılandı.

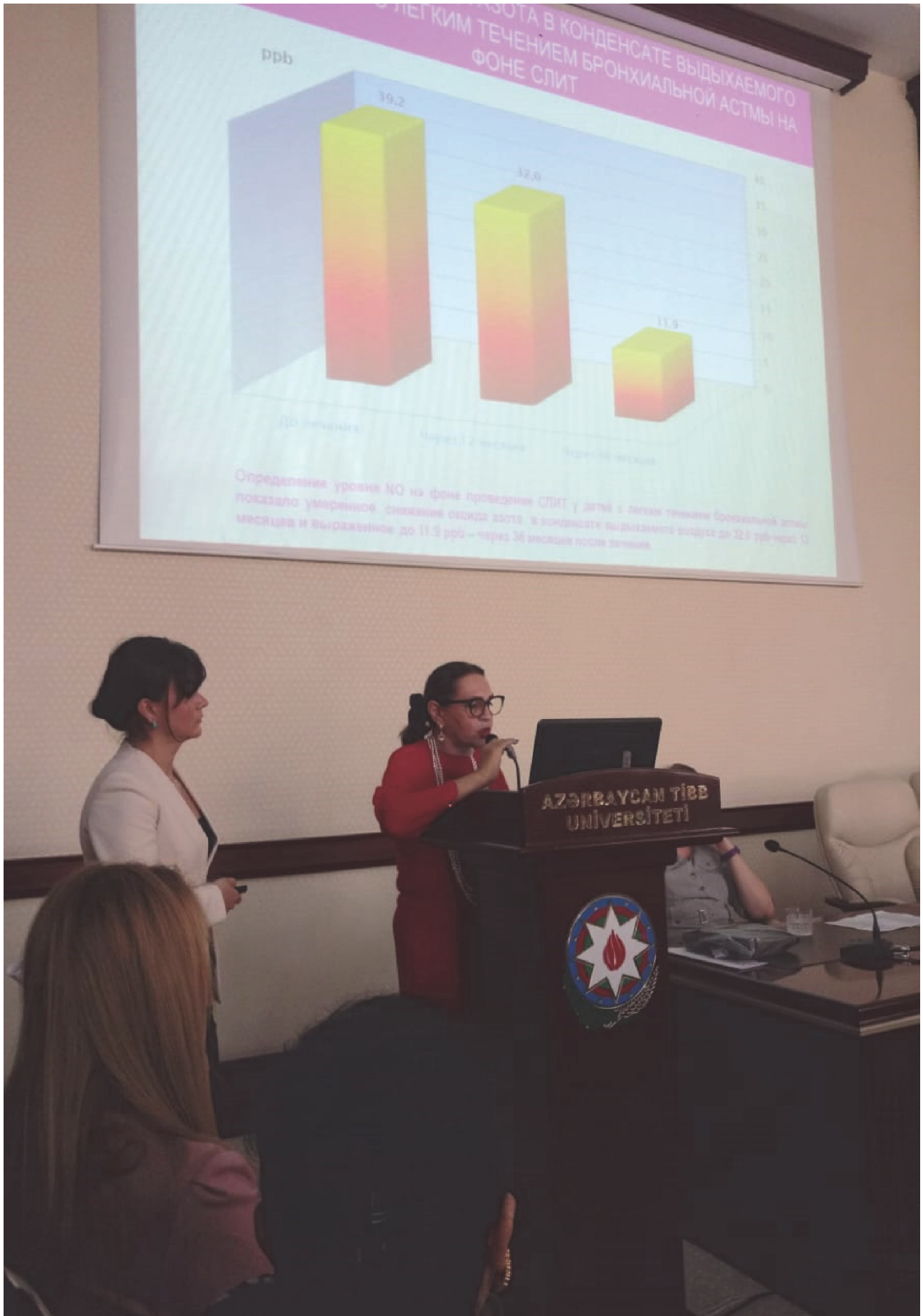
I hissə Moskvadan prof. Malaxov Aleksandr Borisoviçin “Bronxitlər və xəstəxanadan kənar pnevmoniya: diaqnozdan müalicəyə” məruzəsi ilə yekunlaşdı.

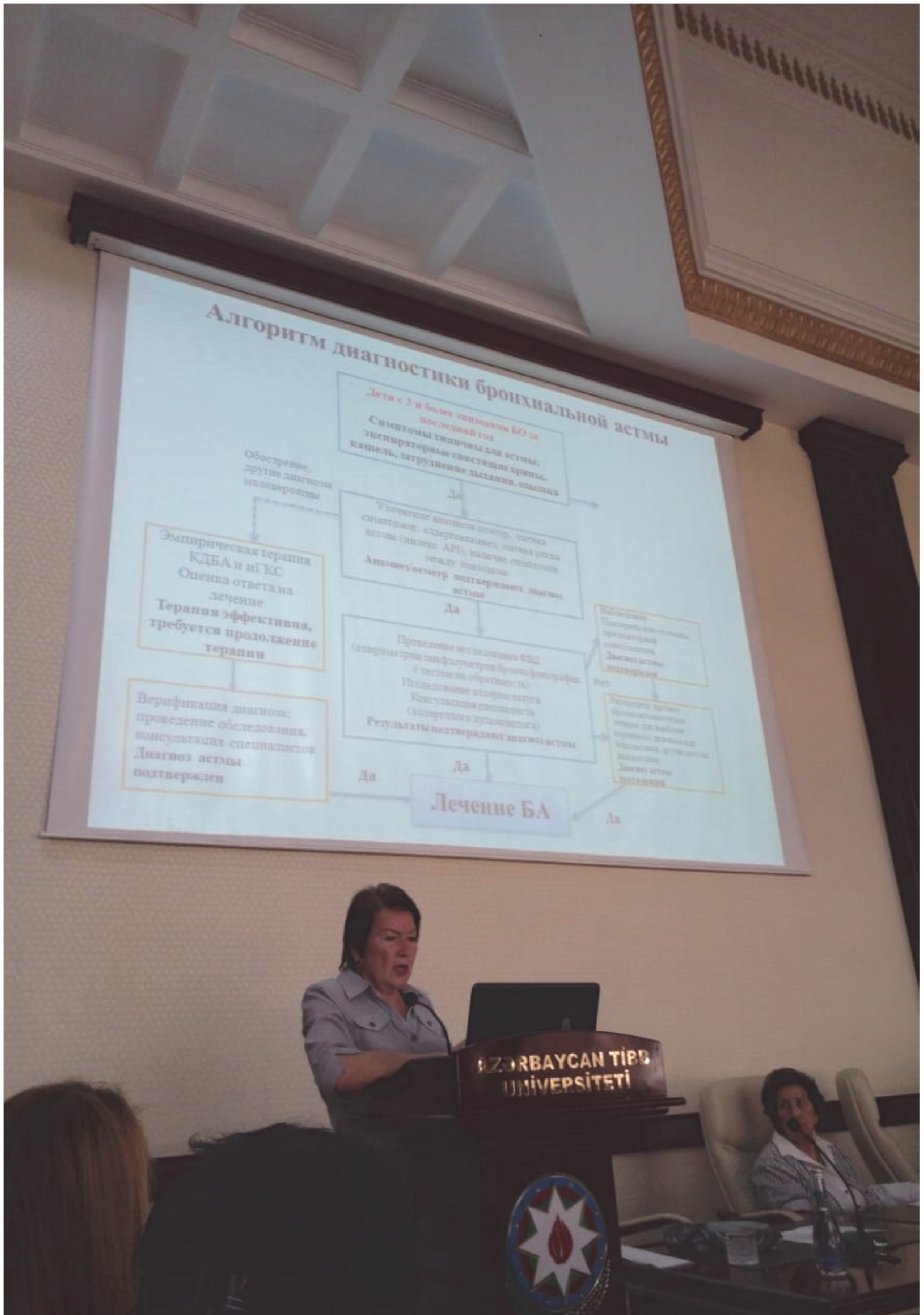
II hissədə Moskvadan prof. Deqtyarev Dmitriy Nikolayeviç, dos. Dronov İvan Anatolyeviç, dos. Yablokova Yekaterina Aleksandrovna müvafiq olaraq “Yarımcıq doğulmuş uşaqlarda bronx-ağciyər displaziyasının qarşısının alınması və müalicəsinin müasir prinsipləri”, “Artan antibakterial rezistentlik şəraitində rasional antibiotik müalicəsi”, “Mədə-bağırsaq traktının normal və patoloji mikrobiotası haqqında təsəvvür. Uşaqlarda helikobakter infeksiyanın müalicə prinsipləri” mövzularında çıxış etdilər. Bakıdan isə t.e.f.d. Əsədova Sevda İsmayıl qızı “Yenidoğulmuş uşaqlarda respirator distress sindromun müalicəsinin müasir taktikası” mövzusunda son yenilikləri auditoriyaya məruzə etdi.

Auditoriyadan gələn suallar məruzəçilərlə maraqlı diskussiyaya səbəb oldu.

**“Allergologiya və İmmunologiya” kafedrasının  
baş laborantı Ələkbərova N.A.**









## Систематизация мукоактивных средств

Муколитики	Мукопротекторы	Муколитики	Секретолитики
Разжижение вязкого секрета	Изменение состава продуцируемого секрета	Стимуляция активности мерцательного эпителия	Рефлекторная стимуляция секреции и перестальтики
<ul style="list-style-type: none"><li>• Классические (N-ацетилцистеин, эрдостеин)</li><li>• Пептидные (дорназа альфа, др. ферменты)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Карбоцистеин и лизиновая соль карбоцистеина</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Амброксол</li><li>• Бромгексин</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Секретомоторные</li><li>• Гипертонические растворы</li><li>• Гвайфенезин</li><li>• Фитопрепараты</li></ul>
Другие препараты с опосредованным мукоактивным действием		Комбинированные препараты Гвайфенезин+Сальбутамол+Бромгексин	
		ГКС, фенспирид Бронхолики Сурфактант Релиз-активные противокашлевые Противокашлевые гомеопатические Макролиды	

Из резолюции Экспертного Совета, Москва, 2017



# TƏQVİM

**GUF 2018**

**5-6 December 2018**

**Berlin, Germany**

**4th GA<sup>2</sup>LEN GLOBAL URTICARIA FORUM EUROPEAN**



**Network of Excellence**



**WISC 2018**

**6-9 December 2018**

**Florence, Italy**

**Personalized Medicine In Allergy**

**Biologics & Immunotherapy**



**AAAAI 2019**

**22-25 February 2019**

**San Francisco, California, USA**



**AAAAI** American Academy of  
Allergy Asthma & Immunology  
**ANNUAL MEETING**  
SAN FRANCISCO, CA · FEBRUARY 22-25, 2019



**EAACI 2019**

**1-5 June 2019**

**Lisbon, Portugal**

**EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL  
IMMUNOLOGY 2019**

**<http://www.eaaci.org/eaaci-congresses/eaaci-2019>**



**European Academy of Allergy  
and Clinical Immunology  
1 – 5 June 2019  
Lisbon, Portugal**



**EAACI Congress 2019**

**Mapping the new world  
of allergy**



**[www.eaaci.org](http://www.eaaci.org)**

**#eaaci2019**

# YALNIZ BİR BAXIŞ...

...VƏ ÖZ HƏYATINA  
DAVAM ET



## Airflusal®

### Forspiro®

50 mq/250 mq

Salmeterol Fluticasone propionate

## Həyatını astma və ya ACXOX-dan asılı etmə.....

AZ1810911745

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə qısa təlimat

**ERFLÜSAL®FORSPIRO®** inhalyasiya üçün dozalara bölünmüş toz

**Tərkibi:** 50mq/250mq ErFlüSal Forspiro-nun bir dozasında 50mq salmeterol (salmeterol ksinafoat şəklində) və 250mq flutikazon propionat vardır. 50mq/500 mq ErFlüSal Forspiro-nun bir dozasında 50mq salmeterol (salmeterol ksinafoat şəklində) və 500mq flutikazon propionat vardır. **İstifadəsinə göstərişlər:** Uzunmüddətli təsir göstərən  $\beta_2$ -aqonist və inhalyasyon qlükokortikoidlərlə kombinasiya olunmuş müalicə göstərilən xəstələrdə bronxial astmanın daimi müalicəsi; "talab üzrə" qısamüddətli təsir göstərən  $\beta_2$ -aqonistlərin istifadəsində inhalyasyon qlükokortikoidlərlə daimi müalicə fonunda xəstəliyin kifayətsiz nəzarəti olan xəstələrdə; və ya uzunmüddətli təsir göstərən  $\beta_2$ -aqonist və inhalyasyon qlükokortikoidlərlə müalicə fonunda xəstəliyin adekvat nəzarəti olan xəstələrdə; birinci saniyədə sürətli nəfəs vermənin həcmnin(SNH1) lazımı rəqəmlərdən (bronxodilatatorun inhalyasiyasından əvvəl) < 60% göstəricisi və anamnezdə təkrar şiddətlənmələr olan xəstələrdə, bronxodilatatorlarla daimi müalicə almasına baxmayaraq xəstəliyin nəzərə çarpan simptomları saxlanıldıqda ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyin (AXOX) dəstəkləyici müalicəsi. **Əks göstərişlər:** Preparatın tərkibində olan təsiredici maddələrə və ya hər hansı bir köməkçi maddəyə qarşı yüksək həssaslıq (allergiya). **İstifadə qaydası və dozası:** Astma-Böyükklər, 12 yaş və yuxarı yeniyetmələr Gündə iki dəfə 50mq salmeterol və 250mq flutikazon propionatın bir inhalyasiyası və ya gündə iki dəfə 50mq salmeterol və 500mq flutikazon propionatın bir inhalyasiyası. AXOX- Böyükklər

Gündə iki dəfə 50mq salmeterol və 500mq flutikazon propionatın bir inhalyasiyası. **İstifadə qaydası:** Xəstələrə Forspiro inhalyatordan istifadəetmə qaydasını göstərmək lazımdır. inhalyatordan düzgün istifadəyə müntəzəm olaraq nəzarət etmək lazımdır. Inhalyatorun tərkibində folqadan yuvalı qablaşdırmada toz şəklində preparatın 60 dozası vardır. Inhalyator içində qalan dozaların sayını göstərən indikatorla təmin edilib; sayı 60-dan 0 qədər aparılır. Son 10 dozaları istifadə etdikdə indikatorun üzərindəki rəqəmlər qırmızı rəngində olur. **Inhalyatoru təkrar istifadə etmək olmaz.** İçindəki preparat bitdikdə inhalyatoru utillizasiya edib, onu yeni inhalyatorla əvəz edin. **Əlavə təsirləri:** ağız boşluğun və udlağın kandidozu; respirator simptomlar (dispnoe), yüksək həssaslıq dəri reaksiyaları. Tremor, güclü ürək döyünməsi və baş ağrısı kimi  $\beta_2$ -aqonistlərin farmakoloji əlavə effektləri tranzitor olub, müalicə davam etdikcə zəifləyir. **Preparatı istifadə etməzdən əvvəl tam təlimatla tanış olun!**

"Sandoz d.d. Pharmaceuticals SC" şirkətinin  
Azerbaycan Respublikasındakı Nümayəndəliyi  
Winterpark Plaza Premium Offices  
Rəsul Rza küç.75, Nəsimi rayonu, Bakı, Azerbaycan  
Tel.: (+994) 12 599-83-89/90

Həkimlər üçün

**SANDOZ** A Novartis  
Division