

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

VƏFA RÜSTƏM QIZI MƏMMƏDOVA

**BİRİNCİLİ İMMUN ÇATIŞMAZLIĞI
OLAN XƏSTƏLƏRİN DİAQNOSTİK
ALQORİTMİNİN İŞLƏNMƏSİ**

3244.01 – allerqologiya və immunologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru alimlik dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2016

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin II uşaq xəstəlikləri kafedrasının nəzdində “İmmunologiya” kursunda yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər:

ATU-nun tibb elmləri doktoru,
professor

G.M.NƏSRULLAYEVA

Rəsmi opponentlər:

Tibb üzrə elmlər doktoru, professor
Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

M.Q.MƏMMƏDOV
A.Q.AĞAYEVA

Aparıcı müəssisə: Əziz Əliyev adına Həkimləri Təkmilləşmə İnstitutunun Mərkəzi Elmi-Tədqiqat Laboratoriyası

Dissertasiyanın müdafiəsi «_29_»_11____2016-cı il saat «__» Azərbaycan Tibb Universitetinin FD 03.012 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: Bakı, AZ 1007, Bakı şəhəri, Bakıxanov küç., 23 (inzibati bina, II mərtəbə, konfrans zalı)

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat «__»_____2016-cı il tarixində göndərilmişdir.

FD 03.012 Dissertasiya Şurasının
elmi katibi, tibb elmləri doktoru,

N.H.SULTANOVA

İŞİN ÜMUMİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Mövzunun aktuallığı. Birincili İmmun Çatışmazlıq (BİÇ) – anadangəlmə genetik defektlə bağlı nadir patoloji vəziyyətlərdir. Belə xəstələrdə ömür boyu infeksiyon xəstəliklərə qarşı normal immun reaksiyalar yaranmır və uşaqlarda həyatın ilk aylarından müxtəlif yoluxucu törədicilərə qarşı yüksək həssaslıq, infeksiyaların ağır gedişi, fəsadlaşması, hətta ölümlə nəticələnməsi halları da müşahidə olunur.

BİÇ haqqında ilk məlumat amerikalı həkim Ogden C.Bruton tərəfindən 1952-ci ildə verilmişdir. Hal-hazırda 140-dan artıq gen defektləri ilə bağlı BİÇ-in 200-dən artıq kliniki variantı öyrənilmişdir. Yeni formalarının aşkar edilməsi hələ də davam edir. Belə ki, yalnız 2011-ci ildə ESİD-in (European Society for Immunodeficiencies-Avropa İmmun Çatışmazlıqlar Cəmiyyəti) məlumatına görə 8 qrupda birləşən 18 yeni BİÇ xəstəliyi qeydə alınmışdır. 2004-ci ildən Avropa İmmun Çatışmazlıqlar Cəmiyyəti-ESİD-in qeydiyyatı göstərir ki, xəstəliyin rastgəlmə tezliyi ildən-ilə artır. Belə ki, 2004-cü ildə 154 xəstə olduğu halda, 2014-cü ildə xəstələrin sayı 19355 olmuşdur [ESİD Registry Working Party: S. Ehl, 2012]. Xəstəliyin gec aşkarlanması, vaxtında və düzgün diaqnozun qoyulmaması və ağır fəsadlar yüksək ölüm faizinə səbəb olur [Cochino A., Janda A. et.al, 2014].

BİÇ həm tibbi, həm də aktual sosial problem olaraq qalır. Belə xəstələrin qeydə alınması kliniki və laborator nəticələrə əsasən düzgün diaqnozun erkən qoyulması, istiqamətli immun korreksiya tədbirlərinin və əvəzedici terapiyanın vaxtında tətbiq olunması xəstələrin ömrünü uzatmağa və ayrı-ayrı hallarda hətta normal həyat sürmələrinə də imkan verir [N.Lanio, 2012].

Dünyada bu aktual problemlə məşğul olan bir çox elmi cəmiyyətlər fəaliyyət göstərir: CİS (Clinical Immunology Society), JMF (Jeffrey Model Foundation), İDF (Immune Deficiency Foundation) və s. Buna baxmayaraq, BİÇ-li xəstələrin vaxtında aşkar olunması və onlara düzgün müalicənin tətbiq olunmasında hələ də bir çox çətinliklər var. Xəstəlik adətən 3-15 yaşda, bəzi hallarda isə daha yuxarı yaşlarda müşahidə edilir və həyat üçün təhlükəli fəsadlar yaradır. Onları uzun müddət həkimə müraciət etməyə və davamlı müalicələr aparmağa məcbur edir [Holmes S., Condliffe A., Griffiths W. et al. 2015].

Azərbaycan yalnız 2010-cu ildən bu problemin öyrənilməsinə qoşulmuşdur. BİÇ genetik defektlə bağlı xəstəlik olduğundan qohum nigah əlaqələri bu xəstəliyin rastgəlmə tezliyini daha da artırır. Azərbaycan

əhalisi arasında belə evliliklərin çox olması, həkimə gec müraciət edilməsi Birincili İmmun Çatışmazlığın digər xəstəliklər adı altında gizlənməsinə və xəstənin ölümünə gətirib çıxarır [G.M. Nəsrullayeva və b., 2012]. Digər tərəfdən, belə patologiyayı aşkar etmək üçün xüsusi avadanlığı olan immunoloji və genetik laboratoriya və təcrübəli işçi heyət tələb olunur. Məhz bunlara görə, bu patologiya çox vaxt diqqətdən kənar qalır və düzgün diaqnoz gec qoyulur.

Tədqiqatın məqsədi:

Azərbaycanda Birincili İmmun Çatışmazlığı olan xəstələrin aşkarlanması, laborator və instrumental müayinə əsasında klinik formaların, tiplərin və ağırlıq dərəcələrinin ayırd edilməsi və BİÇ-in müasir diaqnostik alqoritminin hazırlanmasıdır.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. BİÇ-li xəstələri aşkarlamaq məqsədi ilə bu patologiyaya şübhəli şəxslər üçün xüsusi sorğu vərəqi hazırlamaq və BİÇ-in rast gəlmə tezliyini öyrənmək;
2. BİÇ-li xəstələrin müasir immunoloji metodlar vasitəsilə yerli və ümumi immunitetinin hüceyrə və humoral göstəricilərini müayinə etmək;
3. BİÇ-li xəstələrdə genetik analizlərə əsaslanaraq ayrı-ayrı fenotipləri ayırd etmək və dəqiq diaqnoz qoymaq;
4. BİÇ-in diaqnostik alqoritminin işlənməsi, xəstələrin mərkəzləşdirilmiş qeydiyyatını və monitorinqini təşkil etmək.

Tədqiqatın elmi yeniliyi:

- Bu patologiyaya şübhəli şəxslər (“risk qrupu”) üçün xüsusi sorğu vərəqi hazırlanıb və ona əsasən Birincili İmmun Çatışmazlığı olan xəstələrin ilkin aşkarlanma mərhələsi aparılıb (tədqiqat qrupu).
- İlk dəfə aşkar olunan xəstələrdə Birincili İmmun Çatışmazlıq növünə, tipinə və ağırlıq dərəcəsinə görə bölünərək xəstələrin monitorinqi təşkil edilib.
- Anadangəlmə immün çatışmazlığın diaqnozunu qoymaq üçün 4 mərhələli diaqnostik alqoritm işlənilib.

Tədqiqatın təcrübə əhəmiyyəti:

1. İlk dəfə uşaqlarda və yaşlılarda Birincili İmmun Çatışmazlığa şübhəli olan xəstələrin aşkarlanması həyata keçirilib.
2. Diaqnostik alqoritmə əsaslanaraq BİÇ-li xəstələrə diaqnoz anamnestik, kliniki, müasir immunoloji və genetik metodlar vasitəsilə qoyulub.

3. BİÇ xəstələrin ölkə üzrə ümumi qeydiyyatının aparılması və monitorinqi təşkil edilib.

Dissertasiyanın müdafiəyə çıxarılan əsas müddələri:

1. İlk dəfə Azərbaycanda Birincili İmmun Çatışmazlıqlı xəstələrin aşkarlanması tərtib olunmuş alqoritmə əsasən həyata keçirilmişdir. Xəstələrə diaqnoz anamnestik məlumatlara, kliniki simptomlara, geniş immunoloji və mümkün olduğu hallarda genetik müayinənin nəticəsinə əsasən qoyulmuşdur.
2. Birincili İmmun Çatışmazlıqlı xəstələr tipinə, növünə və ağırlıq dərəcəsinə görə qruplaşdırılmışdır. Ən çox xəstə Əkscisimdən asılı immün çatışmazlıq tipində (31%) rast gəlinmişdir. İkinci yerdə Yaxşı müəyyən olunmuş xəstəliklər tipidir ki, bu da 24%-ni təşkil edir. Ən nadir tip isə Faqositdən asılı və Autoimmün tipi olmuşdur (2%).
3. Bakı şəhərində BİÇ xəstələrinin qeydiyyatı və monitorinqi aparılmışdır. Avropa və Dünyadakı İmmun Çatışmazlıq Mərkəzi ilə əlaqə yaradılmışdır. Bütün BİÇ-li xəstələrdə ən səciyyəvi xüsusiyyət CD3+, CD4+ CD19+ limfositlərin, immunoqlobulinlərdən İgG və İgA-nın azalması, q/spesifik göstəricilərdən neytrofillərin faqositar aktivliyinin azalması və CD16/56+ limfositlərin miqdarının yüksəlməsidir.

Dissertasiyanın nəticələrinin tətbiqi: Əldə edilən nəticələrdən Azərbaycan Tibb Universitetinin TTK-da, Bakının 6 saylı Kliniki Uşaq Xəstəxanasında və Respublika Kliniki Uşaq Xəstəxanasında həkimlərin praktiki işində istifadə olunur.

Dissertasiyanın nəzəri əsaslarından və praktiki tövsiyələrindən “Uşaq xəstəlikləri”, “İmmunologiya” kursunun dərs proqramına əlavə edilmiş, tələbə və rezidentlərin təhsil prosesində istifadə olunur.

İşin aprobasiyası: Dissertasiya işinin ilkin müzakirəsi ATU-nun “İmmunologiya” kursunun, “II uşaq xəstəlikləri”, “Mikrobiologiya və immunologiya”, “I Uşaq xəstəlikləri” kafedralarının əməkdaşlarının birgə keçirdiyi iclasında (7 mart, 2016-cı il) və ATU-nun nəzdində FD 03.012 dissertasiya şurasının aprobasiya komissiyasının iclasında (26 aprel 2016-cı il) keçirilmişdir.

Dissertasiya işinin əsas fraqmentləri “15-th Biennial Meeting of the European Society for Immundeficiency” (İtaliya, Florence, 3-6 oktyabr 2012), “Allerqologiya, İmmunologiya və İmmunoreabilitasiya üzrə IV Azərbaycan Milli Konqresi” (Bakı, 19-20 oktyabr 2012), “15th İCİ İmmunitas vis Naturae Milan 2013 15th International Congress of

İmmunology” (İtaliya, Milan, 22-27 avqust 2013), “100th J Project Meeting” (Turkiyə, Antalya, 12-14 mart, 2014), “2nd MENAID meeting” (Mərakeş, 11-13 dekabr, 2014), “Primary immunodeficiencies ESID Estearn Spring School” (Çexiya Respublikası, Slvavonitse şəhəri, 13-17 May 2015), “İPIC 2015, İnternational Primary İmmunodeficiencies Congress” (Macarıstan, Budapeşt, 5-6 noyabr 2015), BİÇ-ə həsr olunmuş “Dəyirmi masa-2015”-də (Bakı, 11 dekabr 2015) məruzə edilmişdir.

Çap işləri: Dissertasiyanın materialları əsasında 14 elmi iş (6 jurnal məqaləsi və 8 tezis) nəşr olunub.

Dissertasiyanın həcmi və strukturu: Dissertasiya ənənəvi şəkildə 167 səhifədə kompüterdə yığılmış, giriş, ədəbiyyat icmalı, material və metodlar, 2 fəsil şəxsi klinik müşahidələrdən, yekun, nəticələr, praktik tövsiyələrdən ibarətdir. Ədəbiyyat siyahısında 213 mənbədən (9-u vətən, 204-ü xarici ölkə alimlərinin göstəriciləridir) istifadə edilmişdir. Dissertasiya 18 cədvəl, 40 şəkillə əyaniləşdirilmişdir.

MATERIAL VƏ METODLAR

Tədqiqat işi Azərbaycan Tibb Universitetinin II uşaq xəstəlikləri kafedarasının nəzdindəki “İmmunologiya” kursunda və onun laboratoriyasında, ATU-nun Tədris Terapevtik Klinikasında həyata keçirilmişdir. Tədqiqat zamanı 300 tez-tez xəstələnən uşaq və yaşlılar 2 mərhələli müayinədən keçmiş və onlardan Birincili İmmun Çatışmazlığa şübhəli 90 xəstə və 20 praktiki sağlam şəxs (kontrol qrup) müayinə olunmuşdur. Birinci mərhələdə xüsusi sorğu blanklarının doldurulması, qanın ümumi və biokimyəvi analizləri aparılmışdır. Şübhəli xəstələr ikinci mərhələdə geniş immunooloji və genetik müayinə olunaraq Avropa İmmun Çatışmazlıqlar Cəmiyyəti-ESİD-in 2013-cü il üçün təqdim etdiyi təsnifat üzrə qruplaşdırılmışdır. BİÇ-li xəstələri axtararkən tranzitor (müvəqqəti xarakter daşıyan) immuno çatışmazlıqlı xəstələri tədqiqata salmamışıq.

Müayinə olunanlardan 61-i oğlan, 29-u qız; kontrol qrupda isə 10-qız, 10-oğlan olmuşdur. Xəstələrin minimum yaşı-2 aylıq, maksimum yaşı 46, orta yaş isə 8,5 olmuşdur.

Tədqiqat olunan 90 xəstədə anamnestic, kliniki, ümumi laborator və geniş immunooloji müayinələr aparılaraq onlardan 58-i müxtəlif BİÇ tiplərinə ayrılmışdır (əsas qrup-I). Əsas qrupdakı xəstələrdən 41-i BİÇ-in müəyyən təsnifatına daxil edilmişdir. 10 xəstə Limfoproliferativ xəstəliklərdən (EBV-dən asılı olan və olmayan formalar) əziyyət çəkir. 7 xəstənin immunooloji analizində qeyri-müəyyənlik və tənzim pozulması aşkar etsək

də, onlar heç bir konkret tipə daxil olmamışlar. Bu səbəbdən də həmin xəstələri Dəqiqləşdirilməmiş tipə aid etmişik.

İmmunoloji müayinənin göstəricilərinə əsasən BİÇ xəstələr 7 müxtəlif tip üzrə birləşdirilmişdir.

1. Əksicisimdən asılı tipə 18 (31%) xəstə aid olmuşdur. Bu tipə Bruton sindromlu, CVID, Hiper İgM sindromlu, İgA-nın selektiv və sİgA-nın çatışmazlığı olan xəstələr daxil edilmişdir.
2. T hüceyrədən asılı tipdə 7 (12%) xəstəyə SCİD diaqnozu qoyulmuşdur.
3. Yaxşı müəyyən olunmuş xəstəliklər ümumi qrupun 24%-ni (14 xəstə) təşkil edir. Bu tipdə Di-Corci sindromu, Hiper İgE sindromu, WAS sindromu, Ataksiya-teleangioektaziya sindromu diaqnozları qoyulmuşdur.
4. Faqositdən asılı tipdə cəmi 1 xəstəmiz olmuşdur. O, ümumi xəstələrin 2%-ni təşkil edir.
5. Limfoproliferativ sindrom tipinə 10 (17%) xəstə daxil edilmişdir. Bu xəstələrdən 7-də EBV aşkar olunsa da, 3 xəstədə EBV aşkar olunmamışdır.
6. Autoiltihab sindromu tipində də 1 (2%) xəstə müəyyən olunmuşdur.
7. Dəqiqləşdirilməmiş immun çatışmazlıqlı xəstələr tipində 7 (12%) xəstə var.

II qrupa (müqayisə qrupuna) tez-tez xəstələnən 32 uşaq daxil edilmişdir. Bu şəxslər BİÇ qrupunu alqoritmə əsasən seçdiyimiz zaman tez-tez xəstələnmələri ilə fərqlənirdilər.

Heç bir patologiya olmayan 20 nəfər nəzarət qrupuna daxil edilib (III qrup).

Xəstəliklərin diaqnozunu qoymaq üçün qanın ümumi, biokimyəvi, geniş immunooloji və bəzi xəstələrə genetik müayinələr aparılmışdır.

Birincili immun çatışmazlıqlı xəstələrin immun statusunun qiymətləndirilməsi zamanı aşağıdakı müayinələr aparılmışdır: Qanda leykositlərin miqdarının, limfositlərin nisbi və mütləq miqdarının təyini. Periferik qan hüceyrələrinin fenotipləşdirilməsi: ümumi T hüceyrələrin (CD3⁺), T helperlərin (CD4⁺), T sitotoksik hüceyrələrin (CD8⁺), immun rəqulyator indeksin ($İRİ=CD4^+/CD8^+$), B limfositlərin (CD19⁺), aktivləşmiş T limfositlərin (HLA-DR), apoptoz hüceyrələrin (CD95⁺) FaxScan aparatında axın sitometriya üsulu ilə təyini. Zərdab immunoqlobulinlərindən İgA, İgG, İgM, İgE-nin, ağız suyunda sİgA-nın “Xema-Medika” şirkətinin istehsalı olan reaktivlər vasitəsilə StatFax

aparətında təyini. Əkscisimlər immun ferment analiz metodu ilə təyin olunmuşdur. Dövr edən immun kompleksin (DİK) 3,74%-li polietilenqlikolla, presipitasiya metodu ilə turbidimetrik üsulla təyini (Qrineviça Y.A. və Alferova A.E.). Bu zaman Humalyzer Junior aparatından istifadə olunmuşdur. Nitrobənövşəyi tetrazol (NBT)-testi vasitəsilə hüceyrələrin faqositar aktivliyinin təyini. Zərdab sitokinləri immunferment analiz üsulu ilə Chem Well aparatında təyin olunmuşdur. İstifadə olunan reaktivlər BIOSOURCE (İNVİTROGEN) firmasına məxsus olmuşdur.

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri müasir tövsiyələr nəzərə alınmaqla statistik təhlil olunmuşdur. Qruplardakı göstəricilər variasion sıraya düzülmüş və hər bir variasion sıra üçün orta hesabi göstərici (M), bu göstəricinin standart xətası (m), minimal (min) və maksimal (max) qiymətləri hesablanmışdır. Statistik analizin ilkin mərhələsində parametrik üsullardan istifadə edilmişdir. Sonradan, qruplardakı göstəricilərin sayını nəzərə alaraq, alınmış nəticələri dəqiqləşdirmək məqsədilə qeyri-parametrik üsullar tətbiq olunmuşdur. Qruplarda göstəricilər arasındakı fərqi müəyyən etmək üçün qeyri-parametrik üsuldən-Uilkokson (Manna-Uitni) meyarından (U) istifadə olunmuşdur. U_1 və U_2 kəmiyyətlərindən kiçiyi Uilkoksonun U-meyarlar cədvəlində n_1 sətirində və n_2 sütunundakı sərhəd qiymətləri ilə müqayisə olunaraq, fərqlərin statistik dürüslüyü haqqında qərar qəbul olunmuşdur.

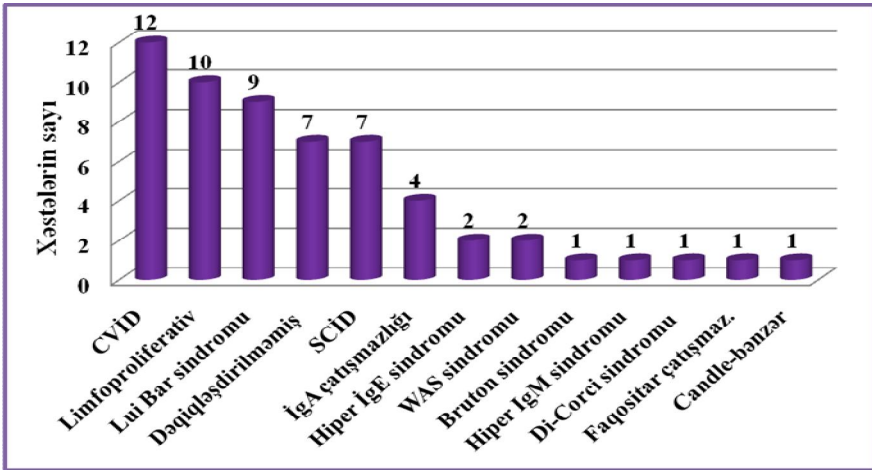
ALINMIŞ NƏTİCƏLƏRİN MÜZAKİRƏSİ

Azərbaycan əhalisi arasında Birincili İmmun Çatışmazlığı olan xəstələri aşkar etmək, onların monitorinqini aparmaq məqsədi ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin II uşaq xəstəlikləri kafedrasının nəzdində “İmmunologiya” kursunda bu yöndə elmi-tədqiqat işi aparılır. 2010-cu ildən başlayaraq Azərbaycanın müxtəlif şəhər və rayonlarından 300 BİÇ-ə şübhəli xəstələr klinik və immunoloji müayinələr nəticəsində seçilmiş, onların bir hissəsinə Birincili İmmun Çatışmazlıq diaqnozu qoyulmuşdur. Xəstələr Bakı, Gəncə, Sumqayıt şəhərlərindən və Azərbaycanın digər rayonlarından müraciət edən uşaq və yaşlılardır.

Tədqiqatın nəticəsi kimi qeyd etmək olar ki, 2010-cu ildə cəmi 6 xəstə aşkar edilmişdisə, 2014-cü ildə bu rəqəm 58-ə çatmışdır. Belə artım Azərbaycan əhalisi arasında genetik xəstəlik olan Birincili İmmun Çatışmazlıqların geniş yayıldığını, lakin vaxtında aşkar olunmadığını göstərir. Statistik işlənmə məhz 58 BİÇ-li xəstəni əhatə etsə də, tədqiqat işi

müdafiyyə hazırladığı müddətdə əlavə olaraq yeni 12 BİÇ xəstə qeydə alınmışdır.

Müayinə olunanlardan 12 xəstədə CVİD, 1 xəstədə əksicisimdən asılı digər xəstəlik-Bruton sindromu, 4 xəstədə İgA-nın selektiv çatışmazlığı, 1 xəstədə Hiper İgM sindromu qeyd olunmuşdur. T hüceyə çatışmazlıqlı xəstələrdən 6-sına SCİD, 1 xəstəyə isə Timoma diaqnozu qoyulmuşdur. Yaxşı müəyyən olunmuş xəstəliklər tipinə aid olan Lui-Bar sindromlu xəstələrin sayı 9, Hiper İgE və WAS sindromlu xəstələrin sayı 2, Di-Corci sindromlu 1 xəstə olmuşdur. Faqositar çatışmazlıqlara aid olan Anadangəlmə ağır neytropeniyalı cəmi 1 xəstə aşkar olunmuşdur. 1 xəstəmizdə genetik olaraq autoiltihab sindromlarından olan Candle sindromunun patoloji geni tapılmasa da, bütün klinik əlamətlər bu xəstəliyə aid olduğundan xəstəyə Candle-bənzər sindrom diaqnozu qoymuşuq. 10 xəstədə limfoproliferativ proseslər və EBV aşkar edilmişdir. 7 xəstəyə Dəqiqləşdirilməmiş immun çatışmazlıq diaqnozu qoyulmuşdur (şək.1).



Şək. 1. Birincili İmmun Çatışmazlığın müxtəlif kliniki variantları

Azərbaycanda qeydə alınmış BİÇ xəstələrdən ölənlərin sayı 17 nəfərdir. Onlardan 1-CVİD, 1-WAS sindromlu, 8-Lui-Bar sindromlu, 1-HİES sindromlu, 6-SCİD xəstə olmuşdur.

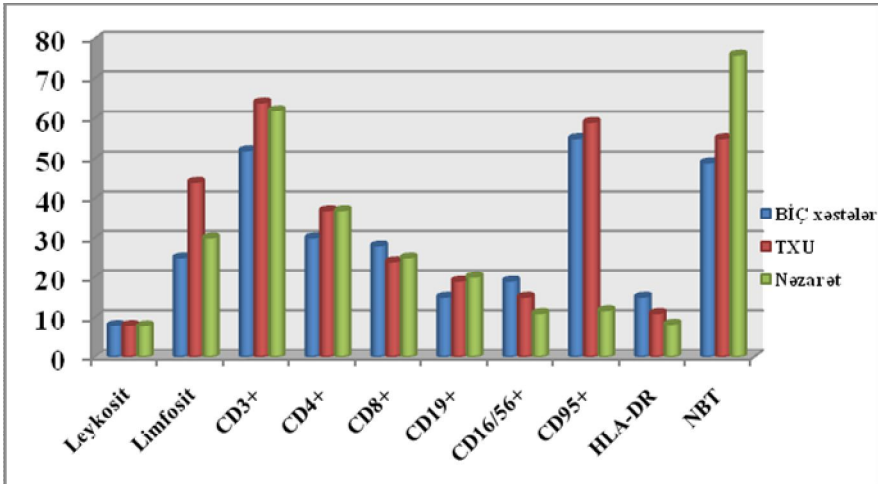
Xəstələrdən 12-nə (Rusiya, Macarıstan, Türkiyə, ABŞ, Avstriya) genetik müayinələr olunaraq 9-nun diaqnozu təsdiqlənmiş, 1-i inkar olunmuş, 2 xəstənin genetik analizi yoxlanma mərhələsindədir.

Birincili İmmun Çatışmazlıqlı xəstələrin laborator göstəriciləri.

Orqanizmin immunitet statusunun səviyyəsi hüceyrə və humoral göstəricilərdən asılı olaraq qiymətləndirilir. İmmunitet sistemindəki pozğunluqlar ağır və ya yüngül immunitet çatışmazlıqlarına səbəb olur. Statusun qiymətləndirilməsi zamanı zərərli əksicisimlərinin səviyyəsi, faqositlərin sayı və aktivliyi, T- və B-limfositlər, sitokinlər və s. elementlər tədqiq olunaraq xəstəyə düzgün diaqnoz qoyulmalıdır. Təkrar müayinələr zamanı immunitet göstəricilərdə nəzərə çarpan patologiya müşahidə olunarsa xəstədə BİÇ diaqnozuna şübhə yaranır.

İmmunitet sistemin pozğunluqlarının qiymətləndirilməsi üçün vahid formul təklif olunmuşdur. İmmunitet çatışmazlığının dərəcələri bu formulun köməyi ilə hesablanır: $((\text{xəstənin göstəricisi}:\text{normal göstərici})-1)\times 100$. Alınmış nəticə 1-33% arasında olarsa immunitet çatışmazlığı I dərəcə, 34-66% arasında II dərəcə, 66%-dən çox olarsa III dərəcə kimi qiymətləndirilir.

Xəstələrin laborator müayinəsi mərhələlər üzrə aparılmışdır. İlk əvvəl ümumi zülal yoxlanılmış və bu göstərici II qrupda normanın aşağı sərhədində, I qrupda isə normadan aşağı olmuşdur. Albumin həm əsas, həm də müqayisə qrupunda norma daxilində olsa da, qlobulin fraksiyası əsas qrupda normadan 31% aşağı olmuşdur. Bu göstərici immunitet çatışmazlığının I dərəcəsinə uyğundur.

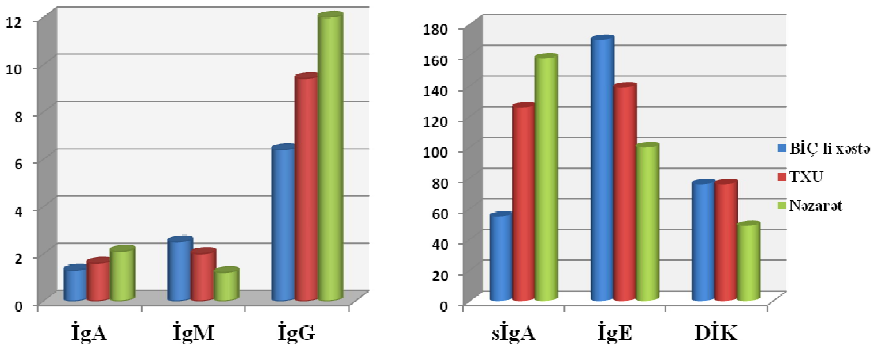


Şək. 2. Müayinə qruplarında hüceyrəvi göstəricilər

Hüceyrəvi immunitetin göstəricilərinə nəzər saldıqda ümumi limfositlərin, T limfositlər və onların subpopulyasiyasının, B limfositlərin, NK hüceyrələrinin, HLA-DR-in, İRİ indeksinin, neytrofillərin faqositar aktivliyinin kontrol qrupdan kifayət qədər fərqləndiyini görmək olar (şək 2).

BİÇ qrupunda limfositlərin ümumi miqdarının ($p<0,05$), CD3+ ($p<0,05$), CD4+ ($p<0,01$), CD19+ ($p<0,05$) limfositlərin, NBT aktivliyinin ($p<0,001$), İRİ indeksinin nəzarət qrupa nəzərən miqdarı azalmış, CD8+ limfositlərin ($p<0,05$), HLA-DR-in ($p<0,05$), CD95+ ($p<0,001$) və CD16/56+ ($p<0,05$) hüceyrələrin miqdarı artmışdır. TXU qrupunda bu göstəricilərdən HLA-DR, neytrofillərin faqositar aktivliyi və NK hüceyrələrinin (q\spesifik hüceyrələrin) miqdarı BİÇ qrupu ilə, digər göstəricilər isə nəzarət qrupdakı şəxslərin nəticələri ilə oxşardır.

Xəstələrin humoral immunitetin müayinəsi BİÇ qrupunda bu göstəricilərin nəzarət qrupdan xeyli fərqləndiyini göstərdi. Belə ki, zərđab İg-lərindən İgA nəzarət qrupundan 38% aşağı ($p<0,01$) (II dərəcə çatışmazlıq), sekretor İgA nəzarətdən 65% aşağı ($p<0,01$) (II dərəcə çatışmazlıq) olmuşdur. İgG nəzarət qrupundan 41% aşağı ($p<0,01$) (II dərəcə çatışmazlıq), İgE nəzarətdən 1,7 dəfə çox ($p<0,05$) olmuşdur. Xəstələrimizdə Lui-Bar sindromunun və autoimmun patologiyaların olması səbəbindən İgM 2 dəfə ($p<0,001$) və DİK 1,5 dəfə ($p<0,01$) yüksək göstəriciyə malik olmuşdur. Şəkil 3-də müayinə olunan qrupların humoral göstəriciləri müqayisəli formada verilmişdir.



Şək. 3. Müayinə qruplarında humoral göstəricilər

Tədqiq olunan xəstələrin qan zərđabında iltihab sitokinlərindən İL-6, İNF- γ , TNF- α , iltihabəleyhi sitokinlərdən İL-4 və İL-10, tənzimləyici sitokinlərdən İL-12 müəyyən edilmişdir. BİÇ qrupunda iltihab

sitokinlərindən TNF- α nəzarətə nəzərən 2,7 dəfə ($p < 0,01$), müqayisə qrupundan 3,2 dəfə ($p < 0,01$); İNF- γ kontrola nəzərən 2,2 dəfə ($p < 0,01$), müqayisə qrupundan 1,7 dəfə ($p < 0,05$) yüksək olmuşdur. İL-6 nəzarət qrupa nəzərən eynilik təşkil etmişdir.

İltihabəleyhi sitokinlər İL-10 nəzarətə nəzərən 6,5 dəfə ($p < 0,01$), müqayisə qrupundan 2 dəfə ($p < 0,05$); İL-4 5,6 dəfə ($p < 0,01$) nəzarətə nisbətdə yüksək olmuşdur. Tənzimləyici sitokin olan İL-12 kontroldan 1,4 dəfə, II qrupdan 1,2 dəfə yüksək olmuşdur.

Əsas qrupda (BİÇ qrupu) olan xəstələrin immun göstəricilərində daha dolğun məlumat almaq üçün müayinə olunan xəstələr müxtəlif tiplər üzrə statistik işlənmişdir.

Tədqiqatımızın nəticəsinə əsasən demək olar ki, Əkscisimdən asılı BİÇ, T-hüceyrədən asılı BİÇ, Yaxşı müəyyən olunmuş BİÇ və Limfoproliferativ tipə daxil olan xəstələrin immun göstəriciləri kontrol və müqayisə qrupuna nəzərən daha qabarıq şəkildə fərqlənmiş və dürüstlük vermişdir.

Hüceyrə immunitetinin tədqiqi zamanı T-limfositlər və onun subpopulyasiyası, B-limfositlərin, aktivləşmiş T limfositlərin, NK-hüceyrələrin, apoptoz hüceyrələrin həm nisbi, həm də mütləq miqdarı, İRİ- indeksi, neytrofillərin faqositar aktivliyi müəyyən edilmişdir. Hüceyrələrin nisbi miqdarını (%-lə miqdarını) monoklonal əkscisimlərin köməyi ilə axın sitometriya üsulu vasitəsilə periferik qan hüceyrələrinin fenotipləşməsi zamanı əldə etmişik. Mütləq miqdarını (ədədlə) isə riyazi hesablamalarla təyin etmişik. Bu məqsədlə biz qanın ümumi analizində leykosit (ml-də ədədlə) və limfositlərin (%-lə) miqdarından istifadə etdik. Belə ki, əvvəlcə periferik qandakı %-lə təyin edilmiş limfositlərin leykositlərin neçə hissəsi olduğunu müəyyən etdik. Daha sonra T- və B- limfositlərin aparatın bizə verdiyi %-lə miqdarının limfositlərin təyin edilmiş mütləq miqdarından neçə hissə olduğunu hesabladıq. Beləliklə, hüceyrələrin həm nisbi, həm də mütləq miqdarı haqqında fikir yürütmək olar.

BİÇ xəstələrdə daimi olaraq iltihabi proses olduğundan bizim xəstələrdə leykositlərin ümumi ($p < 0,05$) və limfositlərin həm nisbi, həm də mütləq miqdarının nəzart qrupuna ($p < 0,05$) nəzərən artdığını, müqayisə qrupuna nisbətdə isə aşağı qiymətdə olduğunu görmək olar.

T-limfositlər timusda differensasiya və proliferasiya edərək immun səlahiyyətli hüceyrələrə çevrilir. Bu səbəbdən də hüceyrə tipli immun çatışmazlıqlar, timusun hipo- və ya aplaziyası zamanı onun miqdarının azalması qeyd olunur. CD3+ limfositlərin analizi göstərdi ki, əkscisimdən asılı tip immun çatışmazlıq zamanı ümumi T limfositlərin həm nisbi, həm

də mütləq miqdarında nəzərə çarpan dəyişiklik olmamışdır. T-hüceyrədən asılı tipdə CD3+ limfositlər həm kontrola, həm də II qrupa nəzərən 54% aşağıdır (II dərəcə immün çatışmazlıq) ($p<0,001$). Yaxşı müəyyən olunmuş tipdə CD3+ limfositlər kontrola nəzərən 13% (I dərəcə immün çatışmazlıq) ($p<0,01$), II qrupa nəzərən 15% aşağı ($p<0,05$) olmuşdur. Limfoproliferativ tipə aid xəstələrdə isə bu göstərici kontrol qrupun göstəricisindən 1,2 dəfə yüksək, müqayisə qrupu ilə oxşar olmuşdur.

CD4+limfositlər (helper T limfositlər) immün cavabın formalaşmasında iştirak edir. Bu göstəricinin nisbi miqdarında 1-ci tip immün çatışmazlıqda nəzarət qrupuna və II qrupa nəzərən dəyişik qeydə alınmasa da, mütləq göstəricisi 32% aşağı (I dərəcə immün çatışmazlıq) ($p<0,05$) olmuşdur. 2-ci tip immün çatışmazlıqda kontrola və II qrupa nəzərən nisbi miqdar 62% aşağı (II dərəcə immün çatışmazlıq) ($p<0,001$), mütləq göstərici isə 67% aşağı (III dərəcə immün çatışmazlıq) ($p<0,001$) olmuşdur. 3-cü tip immün çatışmazlıqda nəzarət və müqayisə qrupuna nəzərən nisbi miqdarda 30% çatışmazlıq (I dərəcə immün çatışmazlıq) ($p<0,001$), mütləq miqdarda 61% çatışmazlıq (II dərəcə immün çatışmazlıq) ($p<0,001$) qeydə alınmışdır. 5-ci tip immün çatışmazlıqda I və II qrupa nəzərən nisbi miqdarında dəyişikliyin müşahidə olunmamış, mütləq miqdar isə 50% aşağı (II dərəcə immün çatışmazlıq) ($p<0,01$) olmuşdur.

İmmunitetin supressiyasını təmin edən CD8+ limfositlərin tədqiqi zamanı nisbi miqdarın nəzarət və müqayisə qrupuna nəzərən 1-ci və 3-cü tipdə 1,2 dəfə yüksək olduğunu ($p<0,05$), 5-ci tip immün çatışmazlıqda fərqlənmədiyini, T hüceyrədən asılı tipdə isə 28% aşağı olduğunu (I dərəcə immün çatışmazlıq) ($p<0,05$) müəyyən etmək olar. Bu göstəricinin mütləq miqdarı müqayisə qrupu, 1-ci, 2-ci və 3-cü qruplarda nəzarət qrupuna nəzərən I dərəcə immün çatışmazlıq ($p<0,05$), limfoproliferativ tipə daxil olan xəstələrdə isə nəzarət və müqayisə qrupuna nəzərən II dərəcəli immün çatışmazlıq ($p<0,001$) səviyyəsindədir.

CD19+ B limfositlərin səthi reseptoru olub, onun təyini zamanı istifadə olunur. Bu göstəricinin nisbi miqdarı əksicisimdən asılı tipdə nəzarətə nisbətə 25% ($p<0,05$), II qrupla müqayisədə 22% aşağı, mütləq miqdarı isə nəzarətə nisbətə 13% ($p<0,05$), müqayisə qrupuna nəzərən 27% aşağı (I dərəcə immün çatışmazlıq) olmuşdur. 2-ci tipə daxil olan xəstələrdə nisbi miqdar I və II qrupa nəzərən eynilik təşkil etmiş, mütləq miqdarı 1,6 dəfə yüksək ($p<0,01$) olmuşdur. 3-cü tip immün çatışmazlıqda nisbi miqdarda kontrola və II qrupa nəzərən 30% çatışmazlıq (I dərəcə immün çatışmazlıq) ($p<0,05$), mütləq miqdarda nəzarət qrupuna nisbətə 14%, müqayisə qrupuna nəzərən 28% aşağı (I dərəcə immün çatışmazlıq)

($p < 0,05$) nəticə müəyyən edilib. Limfoproliferativ tip xəstələrdə də EBV virusu əsasən B limfositləri zədələndiyindən bu göstəricinin nisbi miqdarı nəzarət qrupuna və II qrupa nəzərən I dərəcə immün çatışmazlıq ($p < 0,05$), mütləq miqdarı isə II dərəcə immün çatışmazlıq ($p < 0,05$) səviyyəsindədir.

NK hüceyrələrinin səthi markeri olan CD16/56+ reseptorların təyini qeyri-spesifik immunitet haqqında fikir yürütməyə imkan verir. Tədqiqatımızın sonunda əldə olunan nəticələrə əsasən demək olar ki, spesifik hüceyrələrin çatışmazlığı qeydə alınan ümumi BİÇ xəstələrdə bu göstəricinin nəzarət qrupuna nisbətə nisbi miqdarı 1,7 dəfə yüksək olmuşdur. 1-ci tipdə 1,3 dəfə ($p < 0,05$), 2-ci tipdə 2,3 dəfə ($p < 0,01$), Yaxşı müəyyən olunmuş tip çatışmazlıqda nəzarət qrupa nisbətə 2,6 ($p < 0,001$) dəfə yüksək olmuşdur. 5-ci tip ($p < 0,05$) çatışmazlıqlı xəstələrdə mütləq miqdar nəzarət qrupu ilə uyğuluq təşkil edirdi.

Apoptoz qabiliyyətinə malik hüceyrələrdə CD95+ reseptorunun olması apoptoz siqnallarının spesifikliyindən xəbər verir. Bu göstəricinin nisbi miqdarı 3-cü tip immün çatışmazlıqda nəzarət qrupdan 6,3 dəfə ($p < 0,001$), 5-ci tip immün çatışmazlıqda 3,9 dəfə ($p < 0,001$) yüksək olmuş, müqayisə qrupu ilə heç bir dürüstlük verməmişdir. Mütləq miqdar nəzarət qrupun göstəricilərindən uyğun olaraq 4,8 və 3,5 dəfə ($p < 0,001$) yüksəkdir.

HLA-DR təyini aktivləşmiş T limfositlərin səviyyəsi haqqında məlumat verir. T hüceyrə patologiyası olan 2-ci və 3-cü tip immün çatışmazlıqlar zamanı bu göstəricinin nisbi miqdarının nəzarətə nisbətən uyğun olaraq 3,4 ($p < 0,001$) və 1,5 dəfə ($p < 0,05$), II qrupa nəzərən 2,5 və 1,2 dəfə yüksək olduğu müəyyən edilmişdir. Mütləq göstərici isə nəzarətə nəzərən 2-ci tipdə 2 dəfə ($p < 0,01$), 3-cü tipdə 4 dəfə ($p < 0,001$) yüksək olmuşdur. Əksicisimdən asılı tipdə HLA-DR-in həm mütləq, həm də nisbi göstəricisində nəzarət və müqayisə qrupuna nisbətə heç bir dürüstlük aşkar edilməmişdir.

CD4+/CD8+ nisbətinin göstərici olan İRİ indeksi (İmmün Reqlyator İndeks) 3-cü tip immün çatışmazlığa daxil olan xəstələrdə nəzarət qrupa nisbətən 38% ($p < 0,01$), müqayisə qrupuna nəzərən 42% ($p < 0,05$) (II dərəcə immün çatışmazlıq) aşağı göstərici əldə edilmişdir. Digər tiplərdə bu göstərici kontrol və müqayisə qrupuna nisbətə heç bir dürüstlük verməmişdir.

Neytrofillərin faqositar aktivliyinin tədqiqi zamanı (NBT-testi) bütün tiplərdə aşağı nəticə əldə edilmişdir. Müqayisə qrupunda bu göstərici aşağı olduğundan dürüslüyü əsasən kontrola nisbətə əldə etdik: 1-ci tipdə 36% ($p < 0,001$), 2-ci tipdə 47% ($p < 0,001$), 3-cü tipdə 35% ($p < 0,001$), 5-ci tipdə 34% ($p < 0,001$) aşağı olmuşdur. Bu da immün çatışmazlığın II dərəcəsinə

uyğun gəlir. Beləliklə, hüceyrə immun göstəricilərdə CD markerlərin tədqiqi BİÇ xəstələrdə nəzərə çarpan dəyişikliyi ortaya çıxardı.

Humoral immunitetin tədqiqi zamanı ağız suyunda sİgA, zərdab əksicismləri İgA, İgE, İgM, İgG, DİK təyin edilmişdir. sİgA Əksicisimdən asılı tipdə və 5-ci tipdə həm nəzarət ($p<0,001$), həm də müqayisə qrupuna nəzərən ($p<0,001$) II dərəcəli immun çatışmazlıq səviyyəsindədir. Zərdab İgA 1-ci tip xəstələrdə nəzarət qrupa nəzərən 37% aşağı ($p<0,05$) (II dərəcəli immun çatışmazlıq), müqayisə qrupu ilə oxşarlıq təşkil etmiş, 2-ci və 5-ci tip immun çatışmazlıqda nəzarət qrupla oxşar nəticə olsa da müqayisə qrupundan 1,3 dəfə yüksək ($p<0,05$), 3-cü tip xəstəlik zamanı nəzarət qrupa nisbətən 45% ($p<0,05$) (II dərəcəli immun çatışmazlıq), müqayisə qrupuna nisbətən 27% (I dərəcəli immun çatışmazlıq) aşağı olmuşdur.

İgM 1-ci tip çatışmazlıqlar zamanı nəzarət qrupa nəzərən az dürüst ($p<0,05$), müqayisə qrupu ilə heç bir dürüstlük verməmişdir. 2-ci qrupda kontroldan 2,4 dəfə yüksək olmuş ($p<0,05$), müqayisə qrupundan fərqlənməmişdir. Yaxşı müəyyən olunmuş xəstəliklərdə kontrola nisbətən 3,5 dəfə ($p<0,01$), II qrupa nəzərən 2,2 dəfə ($p<0,05$) yüksək olmuşdur. 5-ci qrupda bu göstərici kontroldan 1,8 dəfə yüksək olmuş ($p<0,001$), müqayisə qrupundan fərqlənməmişdir. Kəskin iltihabi xəstəliklər zamanı İgM-in miqdarı yüksəlir. Həmçinin bizim xəstələrin içərisində Hiper İgM sindromlu, Lui-Bar sindromlu, LP xəstələr olduğundan onların zərdabında İgM-in yüksək miqdarı təyin olunmuşdur. Bu da immun çatışmazlıqlar üçün gözlənilən aşağı nəticənin olmamasını izah edir.

İgG-nin səviyyəsi müqayisə qrupundakı xəstələr də daxil olmaqla BİÇ diaqnozu qoyduğumuz bütün tip xəstələrdə aşağı olmuşdur. Bu İg Əksicisimdən asılı tipdə 46% ($p<0,01$), T-hüceyrədən asılı tipdə 50% ($p<0,01$), Yaxşı müəyyən olunmuş tipdə 37% ($p<0,05$) və müqayisə qrupunda 21% nəzarət qrupa nəzərən azdır. LP tipli xəstələrdə kontrola nəzərən 1,2 dəfə ($p<0,05$), müqayisə qrupuna nəzərən 1,5 dəfə yuxarıdır ($p<0,05$). BİÇ xəstələrdə İgG II dərəcəli immun çatışmazlığa uyğundur.

İgE-nin səviyyəsi nəzarət qrupuna nəzərən Əksicisimdən asılı tipdə 1,5 dəfə ($p<0,01$), Yaxşı müəyyən olunmuş tipdə 1,8 dəfə ($p<0,01$), LP tipli xəstələrdə 3,8 dəfə ($p<0,01$) və müqayisə qrupunda 1,4 dəfə ($p<0,05$) yuxarı miqdarda olmuşdur. 2-ci tipə daxil olan xəstələrdə bu göstərici nəzarətə nəzərən 63% aşağı (II dərəcəli immun çatışmazlıq), müqayisə qrupuna nəzərən 73% aşağı (III dərəcəli immun çatışmazlıq) olmuşdur.

Dövr edən immun kompleksin miqdarı onu yaradan İgG və İgM-in səviyyəsi ilə mütənəsiblik təşkil edir. Belə ki, 1-ci və 2-ci tip xəstələrdə DİK norma daxilində olsa da, 3-cü tipdə İgM-in kontroldan dəfələrlə

yüksək olması və İgG-nin digər tiplərə nəzərən az çatışmazlığı səbəbindən bu xəstələrdə əmələ gələn kompleksin miqdarı kontrol qrupdan 2,2 dəfə ($p<0,01$) yüksəkdir. 5-ci tipdə kontrol qrupdan 1,7 dəfə ($p<0,01$) yüksək, II qrupla heç bir dürüstlük verməmişdir.

BİÇ xəstəliklərini düzgün və erkən mərhələdə aşkarlamaq məqsədilə bizim tərəfimizdən xüsusi diaqnostik alqoritm hazırlanmışdır. Alqoritmə əsasən xəstələr asanlıqla digər xəstəliklərdən fərqləndirilmiş və onlara dəqiq BİÇ diaqnozu qoyulub. Alqoritm 4 mərhələlərdən ibarətdir:

1. Anamnezin toplanması
2. Xəstəyə obyektiv baxış, qanın ümumi və biokimyəvi analizinin aparılması
3. İlk immunoloji müayinə
4. Geniş immunoloji müayinə

Xəstələr hər bir mərhələdə yoxlanılmış, alqorimin tələblərinə uyğun olduqları təqdirdə müayinələr növbəti mərhələ üzrə davam etdirilmişdir.

NƏTİCƏLƏR

1. Azərbaycanda Birincili İmmun Çatışmazlıqlı (BİÇ) xəstələrin aşkarlanması, qeydiyyatı və monitorinqi təşkil edilmiş, BİÇ-in tipi, növü və ağırlıq dərəcəsi müəyyən edilmişdir. Ən çox rast gəlinən tip “Əksicisimdən asılı” (31%) və “Yaxşı müəyyən olunmuş xəstəliklər” tipidir (24%).
2. Əksicisimdən asılı immün çatışmazlıq tipində İgG 3-5 dəfə, İgA 1,7 dəfə, sİgA 2,4 dəfə, B limfositlər (CD19+) 1,3 dəfə nəzarət qrupuna nəzərən aşağı, İgM normal və ya yüksək miqdarda olmuşdur. T hüceyrədən asılı tipli BİÇ-də ümumi T limfositlər (CD3+) 2 dəfə, T helperlər (CD4+) 2,6 dəfə, T sitotoksik hüceyrələr (CD8+) 1,4 dəfə aşağı olmuş, ən çox T-B+NK+ fenotipi (43%) müəyyən edilmişdir. BİÇ xəstələrdə neytrofillərin faqositar aktivliyi 1,5 aşağı, NK hüceyrələr (CD16/56+) 1,7 dəfə, apoptoz hüceyrələr (CD95+) 5 dəfə, HLA-DR 2 dəfə yüksək olmuşdur.
3. Molekulyar-genetik müayinəyə əsasən xəstələrin 15,5%-ində diaqnoz təsdiqlənmişdir (Lui-Bar sindromu, HİGM sindromu, WAS sindromu, Autosom ressesiv 4-cü tip aqammaqlöbulinemiya və Bruton sindromu).
4. BİÇ xəstələrin aşkarlanması üçün 4 mərhələli diaqnostik alqoritm işlənmişdir. Alqoritm xəstələrin anamnestik məlumatları, klinik

simptomları, immunoloji və molekulyar-genetik nəticələrin birgə qiymətləndirilməsinə əsaslanır.

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Risk qrupuna daxil olan xəstələr poliklinikalarda diaqnostik alqoritmin I və II mərhələlərindən keçmələri məsləhət gürülür. İmmun sistemdə ciddi və davamlı patologiya olduqda geniş immunoloji müayinə aparılması tövsiyyə edilir.
2. BİÇ-in diaqnozunun qoyulması zamanı anamnestik, klinik və immunoloji göstəricilərin birlikdə qiymətləndirilməsi məsləhətdir. Dəqiqləşdirilmiş diaqnoz isə molekulyar-genetik müayinədə defektli genin tapılmasına əsaslanması tövsiyə olunur.
3. Qeydə alınmış BİÇ-li xəstələr monitoring məqsədi ilə ildə 2 dəfə immunoloqun baxışı və ildə 1 dəfə geniş immunoloji müayinə olunması məsləhət gürülür.
4. BİÇ-in təklif olunmuş diaqnostik alqoritmi praktik səhiyyədə və tibbi tədris prosesində istifadə olunması tövsiyə edilir bilər.

DİSSERTASIYA MÖVZUSUNDA ÇAP OLUNMUŞ ƏSƏRLƏRİN SİYAHISI:

1. Family case of Ataxia-Telangiectasiya / 15-th Biennial Meeting of the European Society for Immundeficiency, Journal of Clinical Immunology 3-6 October 2012, pp. 398-399 (coauthor: Nasrullayeva G.M.)
2. Anadangəlmə Humoral Tipli İmmun Cəismazlıq-Bruton Xəstəliyi / Azərbaycan Respublikası Allerqologiya, İmmunologiya və İmmunoreabilitologiya Elmi Cəmiyyəti. Allerqologiya, İmmunologiya və İmmunoreabilitasiya uzrə IV Azərbaycan Milli Konqresi Materialları. Bakı, 2012, səh.195- 198 (həmmüəllif: Nəsrullayeva G.M.)
3. 8 patients of ataxia-telangiectasia in Azerbaijan / 15th İCİ İmmunnitas vis Naturae Milan 2013, 15th İnternational Congress of Immunology Milan, İtaly/ August 22-27, 2013, p.871
4. Diagnoses and registry of patients with primary immunodeficiency in Azerbaijan // International Journal on Immunorehabilitation Volume 15, No 2, October 2013, pp.76-81 (coauthors: G.M.Nasrullayeva A.A.Ayyubova, Gh.Noori Naser, Sh.H.Ibragimova)

5. Talassemiya dasıyıcısı olan xəstələrdə Birincili Immun Çatışmazlıq Vəziyyətinin askarlanması // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, 2013, № 3, səh.97-101 (həmmüəl: Nəsrullayeva G.M., Sahsuvarova S.H.)
6. Di-Corci sindromu // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri № 4, 2013, səh. 41-44 (həmmüəllif: Nəsrullayeva G.M., Quliyeva N.M., Fərəməzov A.Z.)
7. Anadangəlmə immun patologiyasının muxtəlif təzahurləri // Sağlamlıq, 2014, № 3, səh 182-187 (həmmüəllif: Nəsrullayeva G.M., İbrahimova S.H., Mollayeva N.O. Bunyatova N.Ə.)
8. Azərbaycanda ağır anadangəlmə neytropeniyanın askarlanma halları // Azərbaycan Allerqologiya və Kliniki İmmunologiya jurnalı, 2015, cild 3, №1, səh 79-83.
9. Wiskott–Aldrich syndrome: a case report / Selected Abstracts from the 100th J Project Meeting, J Clin Immunol (2014) 34:734 (coauthors: G. Nasrullayeva, Sh. Ibrahimova)
10. X-linked agammaglobulinemia / 2nd MENAID meeting 11-13 december 2014, P.26 (coauthors: G.M.Nasrullayeva, N.M.Qulyeva, S.H.Shahsuvarova, K.E.Abdulkadirova.)
11. Two cases of Hyper IgE syndrome / 2nd MENAID meeting Ryad Mogador Agdal – Marrakesh, Morocco 11-13 December 2014, p.25 (coauthors: G.Nasrullayeva, A.Faramazov, Sh.Ibrahimova)
12. The detection if CVID patients in Azerbaijan / Primary immunodeficiencies ESID Estearn Spring School, Slavonice, Czech Republic 13-17 May 2015
13. Combined Genetic Disorders in Primary Immunodeficient Patients / IPIC congress 2015. Hungary, Budapest, 4-6 November 2015, p.159 (coauthor: G.M.Nasrullayeva)
14. Uşaqlarda Ağır Kombine olunmuş İmmun Çatışmazlıq // Azərbaycan Allerqologiya və Kliniki İmmunologiya jurnalı, 2016, cild 4, №1, səh 47-51 (həmmüəl: Nəsrullayeva G.M., İbrahimova Ş.H., Xəlilova A.V.)

ВАФА РУСТАМ кызы МАМЕДОВА

РАЗРАБОТКА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось выявление больных Первичными Иммунодефицитами (ПИД) в Азербайджанской популяции, а также уточнение типа, клинического варианта и степени тяжести по результатам клинического, инструментального, лабораторного и генетического обследования. На первом этапе исследования по специально разработанной анкете были изучены данные анамнеза 300 часто болеющих детей и взрослых и отобраны 90 больных с подозрением на первичные иммунодефициты, на втором этапе по результатам клинического и инструментального обследования, а также расширенного иммунологического анализа 58 пациентам установлен диагноз ПИД. Больные выделялись в подгруппы соответственно типу, клинической картине ПИД и степени тяжести. У 12 пациентов были проведены генетические анализы и у 9 из них диагноз подтвердился. Группа сравнения включала 32 часто болеющих детей, 20 здоровых людей составили контрольную группу

Клеточный тип иммунного дефицита характеризовался значительным снижением числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD3+, CD4+, $p < 0,001$), индекса ИРИ и фагоцитарной активности нейтрофилов по НСТ тесту ($p < 0,001$). Число NK-клеток повышалось в 2,3 раза, количество активных Т-лимфоцитов-HLA-DR достоверно превышало контроль ($p < 0,001$). При антителозависимом типе ПИД был обнаружен дисбаланс уровней всех показателей Ig-ов в сыворотке крови, значительное уменьшение сывороточных IgG и IgA, а также sIgA в слюне по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Для выявления ПИД на ранних стадиях заболевания и установки точного диагноза нами был разработан диагностический алгоритм. Он основан на последовательном обследовании пациентов в поликлинике-стационаре-специализированном иммунологическом

центре и служит для определения типа, вида и степени тяжести иммунодефицита.

VAFA RUSTAM MAMMADOVA

**THE DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC
ALGORITHM FOR PATIENTS WITH
PRIMARY IMMUNODEFICIENCY**

SUMMARY

The main purpose of the study was to identify Primary Immune Deficiencies (PID), their types, clinical variants and severity in Azerbaijani population by means of clinical, instrumental, laboratorial and genetical examination. At the first stage anamnesis of 300 sick children and adults was analysed by special questionnaire and 90 patients with suspected Primary Immune Deficiencies were selected. At the second stage, 58 patients were diagnosed with PID based on the clinical symptoms, results of instrumental and wide immunological analysis. Patients were divided into groups by types, severity and clinical variants. In 12 patients genetic analyses were performed and in 9 of them the diagnosis of PID was confirmed. The differential group included 32 frequently diseased children, control group included 20 healthy children.

Cellular type of immunodeficiency was characterised by the decrease in the number of lymphocytes, T-lymphocytes and their subpopulations (CD3+, CD4+, $p<0,001$), IRI index and phagocytic activity of neutrophils by the NBT test ($p<0,001$). NK-cells quantity was increased ($p<0,001$) and activated T-celles - HLA-DR were significantly higher (2,3 times) than in control group. In antibody type of PID disbalanses of all serum Ig were detected, significant decrease of IgG and IgA levels, also sIgA in saliva compared with the control group were found ($p <0,01$).

Diagnostic algorithm was developed to identify the PID in the early stages of the disease. The algorithm is based on the examination of the patients "step by step" - in the polyclinic=>hospital=>specialized immunological center and helps to identify the type, kind and degree of severity of Immune Deficiency

İSTİFADƏ OLUNAN QISALTMALAR

| | |
|------------------|---|
| BİÇ | – Birincili İmmun Çatışmazlıq |
| CD | – Cluster differentiation (designation) |
| CVID | – Common Variabel Immune Deficiency-Ümumi Variabel İmmun Çatışmazlıq |
| DİK | – Dövr edən İmmun Kompleks |
| EBV | – Epşteyn-Barr Virusu |
| ELİSA | – Enzyme-Linked Immuno Sorbant Assay |
| ESİD | – European Society for Immunodeficiencies-Avropa İmmun Çatışmazlıqlar Cəmiyyəti |
| ƏC | – Əksicisim |
| HİES | – Hyper IgE Syndrome-Hiper-İgE sindromu |
| HİGM | – Hyper IgM Syndrome-Hiper İgM sindromu |
| HLA | – Human Leukocyte antigen- İnsanın histouyğunlaşma antigenləri |
| İg | – İmmunqlobulin |
| İL | – İnterleykin |
| İNİ | – İnterferon |
| İRİ | – İmmun Requlyator İndeks |
| LP | – Limfoproliferativ xəstəlik |
| NBT (NCT) | – Nitro Bənövşəyi Tetrazol |
| SCİD | – Severe Combined Immune Deficiency-Ağır Kombinə Olunmuş İmmun Çatışmazlıq |
| sİg | – Sekretor immunqlobulin |
| TK (NK) | – Təbii killer hüceyrələr-Natural killer cells |
| WAS | – Wiskott–Aldrich syndrome-Viskot-Oldriç sindromu |

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 720. Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ВАФА РУСТАМ КЫЗЫ МАМЕДОВА

**РАЗРАБОТКА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО
АЛГОРИТМА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ
С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ**

3244.01 – Алергология и иммунология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2016