

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

UŞAQLARDA KƏSKİN ÖVRƏ ZAMANI BAĞIRSAQ MİKROBİOTASININ İMMUN SİSTEMLƏ ƏLAQƏSİ VƏ ONUN KORREKSİYASI

Ixtisas: 3220.01 – Pediatriya

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Aysel Camaləddin qızı Şixəmmədova**

Fəlsəfə doktoru adını almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2025

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

Elmi rəhbər:

tibb elmlər doktoru, professor
Nailə Həsən qızı Sultanova

Rəsmi opponentlər:

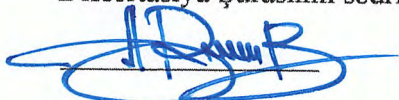
Tibb elmləri doktoru, dosent
Rauf Oruc oğlu Bəylərov

Tibb elmləri doktoru, dosent
Nailə Cəlil qızı Rəhimova

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Nigar Adil qızı Hacıyeva

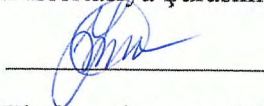
Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.27 Dissertasiya şurası

Dissertasiya Şurasının sədri:



Tibb elmləri doktoru, professor
Vəsadət Əli oğlu Əzizov

Dissertasiya Şurasının elmi katibi:



Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Törə Akif qızı Sadıqova

Elmi seminarın sədri:



Əməkdar elm xadimi, tibb elmləri
doktoru, professor
İbrahim İsa oğlu İsayev



İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Tədqiqatın aktuallığı. Müasir dövrdə pediatriya sahəsində səhiyyənin prioritet istiqamətlərindən birini uşaqlar arasında allergik xəstəliklər nəticəsində yaranmış ağırlaşmaların faiz göstəricilərinin aradan qaldırılması təşkil edir. Beləki, Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının statistik məlumatlarına əsasən müəyyən edilmişdir ki, xronik gedişə malik olan bu xəstəliklərin rastgəlmə tezliyi 15-35% arasında tərəddüd edir. Qeyd olunan faiz göstəricisinin uşaqlar arasında hər il proqressiv olaraq artması, bu xəstəliklər zamanı yaranmış allergik iltihabi proseslərdə iştirak edən allergik iltihabi mediatorlarla yanaşı bir çox əlavə markerlərində rolu olduğu kimi açıqlanılır. Məhz uşaqlar arasında rast gəlinən allergik xəstəliklər içərisində bronxial astma və allergik rinit xəstəliklərindən sonra kəskin övrə xəstəliyi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Son illərin statistik məlumatlara əsasən, uşaqlar arasında kəskin övrə xəstəliyinin rastgəlmə tezliyi 6,7% olması qeyd olunur¹. Səhiyyə sisteminin Beynəlxalq səviyyədə razılaşdırılmış sənədlərinə əsasən kəskin övrə xəstəliyi patogenetik cəhətdən heterogen xarakter daşıyaraq, suluqlarla müşahidə edilən, angionevrotik ödemlə səciyyələnən tipik dəri reaksiyası kimi açıqlanılır².

Son illərin ədəbiyyatlarında kəskin övrə zamanı immun cavabın formalaşmasında T limfositlər tərəfindən sintez edilən və allergik iltihabi prosesin xronik formaya keçməsində sitokinlərin rolunun olması qeyd edilir³. Sitokinlər müxtəlif morfoloji və funksional aktivliyə malik hüceyrələrdən hasil olmaqla, sitokin fokusunu kifayət

¹Pité, H., Morais-Almeida, M. A Practical Up-to-Date Approach to Managing Acute Urticaria in Children. *Curr Treat Options Allergy* **11**, 176–183 (2024). <https://doi.org/10.1007/s40521-024-00370-z>

²Zuberbier, T. The EAACI/ GA(2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero, AH. Abdul Latiff, D. Baker, B. Ballmer-Weber // *Allergy*, - 2018, Jul;73(7):1393-1414. doi: 10.1111/all.13397. PMID: 29336054.

³Гималова, Г.Ф. Исследование роли полиморфных вариантов генов цитокинов в развитии крапивницы в республике Башкортостан / Г.Ф. Гималова, А.С. Карунас, Э.Ф. Хантимерова, Ш.З. Загидуллин // *Якутский медицинский журнал*, - 2017, - № 3 (59), - с. 9-12

qədər aktivləşdirərək immün sistemində ağır patologiyaların əmələ gəlməsinə səbəb olurlar⁴.

Belə ki, övrə zamanı yaranmış IgE-dən asılı allergik reaksiyaların ləng fazalı allergik reaksiyalara transformasiya olması, hüceyrə effektor xarakterli allergik iltihabi prosesi yaradaraq, xəstəliyin xronikləşməsinə təkan verir⁵.

Bu prosesdə də bir çox sitokinlərin, xüsusəndə IL-9, IL-17, TNF- β rolunun olması bir çox ədəbiyyatlarda nəzəri olaraq açıqlanılır⁶. Bu mediatorların hipersekresiyası sensor sinir liflərinin qıcıqlanmasına səbəb olmaqla klinik olaraq damar keçiriciliyinin artmasına, vazodilatasiyanın yaranmasına təkan verməsi kimi bildirilir. Əldə olunan məlumatlara baxmayaraq, kəskin övrə zamanı sitokinlərin, xüsusilə də IL-9, IL-17, TNF- β -nın rolu praktik olaraq tam öyrənilməmişdir. Sitokinlər və onların bioloji effektləri haqqında məlumatlar hələ də məhdud olaraq qalır.

Kəskin övrə ilə bağlı Beynəlxalq ekspert qrupunun məlumatlarına müvafiq olaraq (GA 2 LEN Global Urticaria Forum 2016) patogenezinin müasir konsepsiyası çoxamilli olduğu bildirilir. Bu amillərin əsasını kəskin övrə xəstəliyinin klinikasında visseral təzahürlərin aşkar olunmasında iştirak edən bağırsaq mikrobiotasının rolunun olması ilə izah edilir.

İnsanda bağırsaq mikrobiotası çoxsaylı və müxtəlif mikroorqanizmlərin yaratdığı kompleks və dinamik ekosistemdir. Gündəlik araşdırmalar zamanı mədə-bağırsaq traktında 400-ə qədər bakteriyal izolyasiya aşkar edilmiş olsa da, cəmi 35,000-dən çox bakteriya növünün olduğu təxmin edilir. 60% hallarda mikrobiota mədə - bağırsaq sisteminin müxtəlif şöbələrində yerləşdirilmişdir. Gastrointestinal sistem mikrobiotasında anaerob, fakultatif anaerob,

⁴ Мальцев, С.В. Нарушения цитокинового статуса у детей с крапивницей / С.В. Мальцев, Л.П. Сизякина, А.А. Лебеденко, А.Н. Пампура // Медицинский вестник Юга России, - 2020, - т. 11, - № 4, - с. 51-57

⁵ Крапивина, А.И. Острая крапивница у детей с паразитарной инвазией / А.И. Крапивина, Е.А. Колесникова, В.А. Тулинцев // Вестник научных конференций, - 2018, - № 11(39), - с. 58-59

⁶ Мальцев, С.В. Иммунологические нарушения при острой крапивнице у детей дошкольного возраста / С.В. Мальцев, А.А. Лебеденко, Л.П. Сизякина, О.Е. Семерник // Российский аллергологический журнал, - 2016, - № S1, - с. 49-51

aerob bakteriyalar yaşamaqdadır^{7,8}. Bağırsaq mikrobiotası insan orqanizminin bağırsaq traktında yaşamaqla, orqanizmin maddələr mübadiləsini və immun sistemini tənzimləməkdə mühüm rol oynayır. Onun əsas rolu bağırsağın homeostazını stabil saxlamaqla orqanizmin bir çox mübadilə sistemlərini tənzimləməkdir.

Belə ki, bağırsaq mikrobiotasının immun sistemi ilə qarşılıqlı əlaqəsi, yaranmış allergik iltihabi prosesi dahada kəskinləşdirərək xronik hala keçməsinə zəmin yaradır. Məhz bağırsaq mikrobiotasının immun sisteminə təsirini nəzərə alaraq hal–hazırda onun allergik xəstəliklərin patogenezinə əsas rol olması müzakirə olunur⁹.

Beləliklə, uşaqlarda kəskin övrə xəstəliyi müasir səhiyyənin ən mürəkkəb və birmənalı olmayan problemlərindən biri kimi açıqlanılır. Pediatriya praktikasında əhəmiyyətli diaqnostika və terapevtik çətinliklər ilə assosiasiya olunan kəskin övrə xəstəliyi xüsusi maraq kəsb edir. Bu nöqteyi nəzərdən tədqiqatımızın əsas məqsədi kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqların klinik əlamətləri, immun göstəriciləri və bağırsaq mikrobiotası arasındakı qarşılıqlı əlaqələrin öyrənilməsindən ibarət olmuşdur.

Tədqiqatın obyekti və predmeti.

Tədqiqata 80 nəfər kəskin övrə diaqnozlu xəstə tədqiqatın obyekti, bu xəstələrdə xəstəliyin müalicə və patogenezinə bağırsaq mikrobiotasının immun sistem ilə klinik-immunoloji xüsusiyyətləri tədqiqatın predmeti kimi öyrənilmişdir.

Tədqiqatın məqsədi: Uşaqlarda kəskin övrə zamanı bağırsaq mikrobiotasının immun sistem ilə qarşılıqlı əlaqəsini öyrənməklə yanaşı, onların müalicəsində aparılan farmakokorreksiyanın klinik-immunoloji xüsusiyyətlərinin qiymətləndirilməsindən ibarətdir.

⁷Cəfərova, G. Atopik dermatitin inkişafında bağırsaq mikrobiotasının dəyişikliklərinin rolu/ G. Cəfərova // Sağlamlıq, -2019,- N6, - s.193-197

⁸Hidayətov, Ə.A. Bağırsaqların funksional pozulmalarının tənzimlənməsində probiotik tərkibli qida məhsullarının rolu / Ə.A. Hidayətov, S.A. Məcidova, G.Ç. Əlixanova, L.Ə. Hidayətova // Sağlamlıq, -2017,- N4, -s. 94-101

⁹Pantazi AC, Mihai CM, Balasa AL, Chisnoiu T, Lupu A, Frecus CE, Mihai L, Ungureanu A, Kassim MAK, Andrusca A, et al. Relationship between Gut Microbiota and Allergies in Children: A Literature Review. *Nutrients*. 2023; 15(11):2529. <https://doi.org/10.3390/nu15112529>.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Kəskin övrəli uşaqların qan zərdabında IL-17, IL-9 və TNF- β sitokinlərinin təyin edilməsi.
2. Kəskin övrəli uşaqların ağız boşluğunda sekretor IgA-nın təyin edilməsi.
3. Kəskin övrəli uşaqlarda bağırsaq mikrobiotasının (Bifidobacterium spp, E.coli, C.difficile, B fragilis, Lactobacillus spp, Ümumi bakteriya dəyərinin) DNT gen ardıcılığı səviyyəsində öyrənilməsi.
4. Kəskin övrəli uşaqlara bazis müalicəsi ilə yanaşı tətbiq olunan simbiotikin bağırsaq mikrobiotası ilə immun sisteminə təsirinin effektivliyinin qiymətləndirilməsi.
5. Kəskin övrəli uşaqların bağırsaq mikrobiotası ilə immun göstəriciləri arasında korrelyasiya əlaqələrin və ROC analizinin qiymətləndirilməsi.

Tədqiqatın metodları:

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

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar

1. Kəskin övrənin kəskinləşməsinə səbəb olan faktorların molekulyar istiqamətdə öyrənilməsi, xəstəliyin müalicəsinə seçimli yanaşılmasına şərait yaradır.
2. Kəskin övrə zamanı immun çatışmazlığın qiymətləndirilməsi qan zərdabında IL-9, IL-17 və TNF- β sitokinlərinin təyin edilməsi ilə yanaşı, alternativ olaraq aktivləşmiş immun sistemin markerləri olan sekretor IgA-nın da ağız boşluğu sekretində öyrənilməsi, kəskin övrəli uşaqlarda ümumi homeostazının pozulmasında yerli immunitetin də rolunun böyük olmasını aşkar edir.
3. Kəskin övrə zamanı orqanizmin vahid müdafiə funksiyasının inkişafında, immun sistem ilə bağırsaq mikrobiotası arasındakı qarşılıqlı əlaqənin olması böyük rol oynayır.
4. Kəskin övrənin kompleks müalicəsində simbiotik preparatının tətbiqi, aparılan müalicənin keyfiyyətini artırmaqla, bağırsaq mikrobiotasının və dolayısı olaraq immun sistemin pozulan parametrlərinin bərpa edilməsinə köməklik göstərir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi:

- Kəskin övrənin klinik-diaqnostik aspektlərində IL-9 , IL-17 və TNF- β sitokinlərinin rolu aşkar edilmişdir.

- Kəskin övrənin klinik-diaqnostik aspektlərində bağırsaq mikrobiotasının təsirinin DNT gen ardıcılığı səviyyəsində rolu açıqlanmışdır .

- Elmi tədqiqat işində ilk dəfə olaraq, kəskin övrəli uşaqların müalicəsində istifadə olunan simbiotikin, bağırsaq mikrobiotası ilə immun sisteminə təsirinin effektivliyi qiymətləndirilmişdir.

- Kəskin övrə zamanı bağırsaq mikrobiotası ilə immun sistemi arasında yaranmış çatışmazlığın korrelyasiya əsərliliğinin qiymətləndirilməsi aparılmışdır.

Tədqiqatın nəzəri və praktik əhəmiyyəti:

Kəskin övrə zamanı bağırsaq mikrobiotası ilə immun sistem göstəricilərinin öyrənilməsi və onlar arasında olan əlaqənin korrelyasiya qiymətləndirilməsi əlavə diaqnostik meyar sayılaraq, xəstəliyin erkən diaqnostikasında və adekvat immunoterapevtik müalicə prinsipinin vaxtında, seçimli aparılmasına zəmin verəcəkdir.

Dissertasiyanın aprobasiyası və təcrübədə tətbiqi:

Dissertasiyanın əsas müddəaları 6-8 oktyabr 2021–ci ildə Professor Tamerlan Əliyevin anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunan «Təbabətin Aktual Problemləri» beynəlxalq konfransında, 13-16 mart 2022-ci ildə «18. Ulusal Uludağ Pədiatri Kış Kongresi» (poster, Uludağ, Türkiyə) konfransda, 11-13 oktyabr 2022–ci ildə «Pədiatriyanın Aktual Problemləri» XII beynəlxalq konfransında, 26-30 oktyabr 2022–ci ildə «Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi» də dinlənilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri ATU –nın Tədris Terapevtik Klinikasında və 6 saylı Uşaq Klinik Xəstəxanasının şöbələrində həkimlərin praktik işində, dissertasiyanın nəzəri və praktik tövsiyyələrindən isə ATU-nun «II Uşaq xəstəlikləri» kafedrasının təhsil prosesində istifadə olunur.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı. Tədqiqat Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik Klinikası, 6 saylı Uşaq Klinik Xəstəxanası, Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi

Tədqiqat İmmunoloji laboratoriyası, Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzində yerinə yetirilmişdir.

Dərc olunmuş elmi işlər:

Tədqiqatın nəticələrinə görə, 13 elmi iş dərc olunmuş, onlardan 8-i məqalə, 5-i tezisdir.

Dissertasiyanın həcmi və strukturu.

Dissertasiya işi Azərbaycan dilində yazılmış 158 səhifədə (202000 işarə), girişdən (8500 işarə), I fəsil, ədəbiyyat icmal (65000 işarə), II fəsil material və metodlardan (13000 işarə), III fəsil (34000 işarə), IV fəsil (27000 işarə), V fəsil (27500 işarə), yekundan (24000 işarə), nəticələrdən (2200 işarə), praktik tövsiyələrdən (600 işarə) və ədəbiyyat mənbələrinin siyahısından və şərti ixtisarlardan ibarətdir. Dissertasiya işi 200 ədəbiyyat mənbəyi daxil olan ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiya işi 25 cədvəl və 27 şəkillə təsvir edilmişdir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Tədqiqat işi 2018-2020-ci illər ərzində Azərbaycan Tibb Universitetinin «II Uşaq xəstəlikləri» kafedrasının bazasında yerinə yetirilmişdir. Tədqiqat obyekti kimi Bakı şəhəri 6 saylı Uşaq Klinik Xəstəxanasında və Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik Klinikasında 80 nəfər kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaq nəzarətə götürülmüşdür. 20 nəfər praktik sağlam uşaq nəzarət qrupuna daxil edilmişdir.

Laborator tədqiqatlar Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris-Terapevtik Klinikasında, şəhəri 6 saylı Uşaq Klinik Xəstəxanasında, Azərbaycan Tibb Universitetinin İmmunoloji laboratoriyasında, Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzində həyata keçirilmişdir.

Uşaqların valideynləri tədqiqatın məqsədləri haqqında məlumatlandırılmış, onlardan yazılı formada razılıq alınmışdır. Tədqiqatın realizə olunması zamanı Ümumdünya Tibbi Assosiasiyasının Helsinki bəyannaməsi ilə irəli sürülən etik prinsiplərə riayət olunmuşdur (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000)). Tətbiq olunan diaqnostika metodları bioloji etikanın və tibbi deontologiyanın prinsiplərinə uyğun olmuşdur.

Xəstələrin tədqiqata daxil olma meyarları:

- 1 yaşdan 18 yaşa qədər uşaqlar;
- KÖ diaqnozunun təsdiqi;
- yanaşı gedən kəskin infeksiyon xəstəliklərin olmaması;
- yanaşı gedən dermatoloji xəstəliklərin olmaması;
- uşaqların valideynlərindən razılıq vərəqəsi.

İstisna meyarları:

- «kəskin övrə» ilə bağlı təsdiq olunan diaqnozun yoxluğu;
- xronik övrə diaqnozunun qoyulması;
- müayinədən 1 ay əvvəl infeksiyon xəstəliklərin keçirilməsi;
- müayinədən 3 ay əvvəl antibakterial müalicə olması;
- son 3 ay ərzində keçirilən bağırsaq infeksiyalarının olması;
- valideynlərin razılıq vərəqəsinin yoxluğu;

Nəzarət qrupuna daxil edilən uşaqlar aşağıdakı meyarlar əsasında seçilmişdir:

- Yaş sərhədinin 1 yaşla 18 yaş arası olması;
- Kəskin övrə diaqnozunun inkar olunması;
- Anamnezdə allergik xəstəliklərin inkar olunması;

Diaqnoz xəstəliklərin Beynəlxalq statistik təsnifatına müvafiq olaraq, xəstəliklərin klinik əlamətləri və anamnestik məlumatların əsasında təqdim olunmuş XBT-10 əsasında qoyulmuşdur.

Tədqiqata daxil olan bütün uşaqlardan IL-9, IL-17 və TNF- β sitokinlərinin səviyyəsinin təyin olunması qan zərdabının vahid nümunəsindən immunoferment analiz üsulu ilə Medispec-6000 (RT-6000, Microplate Reader) aparatında təyin edilmişdir («Invitrogen by Thermo Fisher Scientific» şirkətinin komplektləri, ABŞ). Tədqiqatımız zamanı analizlərin aparılmasında sərtfazlı immunoferment analizin «sendviç» növündən istifadə olunub. Nəticə yarımavtomat spektrofotokolorimetrik analizatorda qiymətləndirərək, pq/ml-lə göstərilmişdir.

Sitokinlərin hər biri üçün immun çatışmazlığın dərəcəsi A.M.Zemskova tərəfindən təklif edilən düstur ilə hesablanmışdır. (xəstə qrupun göstəricisi / nəzarət qrupun göstəricisi-1) x 100. Parametr dəyərlərinin 33%-ə qədər olması 1-ci dərəcə, 34-66%-ə qədər olması 2-ci dərəcə, 66%-dən yuxarı olması isə 3-cü dərəcə kimi qiymətləndirilir. Aldığımız nəticənin - olaraq

qiymətləndirilməsi hipofunksiya, + olaraq qiymətləndirilməsi hiperfunksiyadır.

Tədqiqat üçün tətbiq olunan sekretor IgA immunoloji müayinə üçün uşaqlardan götürülmüş 1 ml ağız suyunda aparılmışdır. Ağız suyundakı sIgA-nın tədqiqi «Xema-Medika» şirkətinin istehsalı olan reaktiv vasitəsilə immun ferment analiz metodu ilə Medispec-6000 (RT-6000, Microplate Reader) aparatında təyin edilmişdir.

Bağırsaq mikrobiotasının tədqiq olunması Azərbaycan Respublikasının Səhiyyə Nazirliyinin Talassemiya Mərkəzinin laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir. Bütün uşaqlar üçün Almaniya istehsalı, QIAGEN firmasına məxsus ZPR - PV metodu ilə yoğun bağırsağın mənfəzli mikrobiotasının müəyyən olunması məqsədilə nəcis nümunələrinin tədqiqatı aparılmışdır.

Tədqiqat işi dizayna görə – analitik; üsuluna görə – klinik; həcminə görə – seçmə; növünə görə – elmi; materialına görə –prospektiv; müddətinə görə – eninə və uzununa; yerinə görə – klinik təsbit olunmuşdur.

Statistik araşdırmalar variasiya eninə tədqiqatlarda (t-Student-Bonferroni, U-Mann-Whitney, z-Sign), uzununa tədqiqatlarda (W-Wilcoxon), diskriminant (Chi-square Pearson, Q-Cochran), dispersiya (test ANOVA) üsullarının tətbiqi ilə aparılmışdır. Göstəricilər arasında asılılıq qeyri- parametrik rho-Spearman rəngli korrelyasiya üsulu ilə qiymətləndirilmişdir. ROC–analizdə hər bir testin həssaslıq və spesifikliyinin inteqral göstəricisi olan ROC-əyrilər qurulmuşdur. Bütün statistik üsullarda “0” hipotezi $p < 0,050$ hallarda inkar edilmişdir.

Hesablamalar MS EXCEL - 2019 və IBM Statistics SPSS - 26 proqramlarında həyata keçirilmişdir.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Tədqiqata 1-ci və 2-ci gündən etibarən urtikar səpgiləri yaranan 80 nəfər kəskin övrəli uşaq daxil edilmişdir. Bunlardan 37 nəfəri (46,3%) qız və 43 nəfəri (53,7%) oğlan (nisbət 1:1,2) olmuşdur. Uşaqların yaşı 2 yaşdan 16 yaşa variasiya edərək, orta yaş həddi $6,5 \pm 0,4$ [95% El:5,7-7,3]

yaş təşkil etmişdir. Kəskin övrə xəstəliyi diaqnozu ilə müəyinə olunan uşaqların yaş strukturunda, yaşı 3-dən 6-ya qədər olanlar üstünlük təşkil etmişdir - 42 nəfər (52,5%). Nəzarət qrupuna daxil olan uşaqların orta yaşı $6,6 \pm 1,0$ təşkil etmişdir.

Bizim tədqiqatımıza daxil olan uşaqların 98,7%-də xəstəliyin etiologiyası müəyyən olunmuşdur. Anamnezin öyrənilməsi göstərmişdir ki, əksər hallarda qida allergenləri ($n=57$), nadir hallarda isə dərman preparatlarına qarşı allergiya ($n=15$) müəyyən olunmuşdur. 2 nəfər uşaqda isə kəskin allergik reaksiya insekt allergenlər səbəb olmuşdur. 6 uşaqda isə etiloloji amil müəyyən olunmamışdır.

Tədqiqata daxil olan 80 nəfər kəskin övrə diaqnozu qoyulmuş uşaqların klinik və anamnestik məlumatlarının təhlili göstərmişdir ki, 43 (53,8%) uşağın valideynlərində allergik xəstəliklərin olması aşkar olunmuşdur. 37 (46,2%) uşağın valideynlərində isə allergik xəstəliklərə qarşı meyillik aşkar olunmamışdır.

Xəstələrin tədqiqat qrupunda 8 (18,6%) uşaqda həm ana, həm ata xətti ilə allergik irsiyyət müşahidə olunmuşdur. Qeyd etmək lazımdır ki, 19 (44,2%) uşaqda ata xəttinin qohumları, 16 (37,2%) uşaqda isə ana xəttinin qohumları atopik xəstəlikdən əziyyət çəkmişdirlər.

Tədqiqatımızın nəticəsinə əsasən, kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqlarda klinik əlamətlərdən səpgi 77 (96,3%) uşaqda, qaşınma 73 (91,3%) uşaqda, ödem 3 (3,8%) uşaqda, Kvinke ödemi 25 (31,3%) uşaqda qeyd edilmişdir. Digər klinik əlamətlərdən isə - 1 (1,3%) uşağın anamnezində allergik rinit, 5 (6,3%) uşağın anamnezində kəskin bronxit, 2 (2,5%) uşağın anamnezində anemiya aşkar olunmuşdur.

Övrə xəstəliyinin ağırlıq dərəcəsinə görə uşaqların bölmü, 18 nəfərdə (22,5%) xəstəliyin yüngül dərəcəsi, 47 nəfərdə (58,8%) xəstəliyin orta ağır dərəcəsi, 15 nəfərdə (18,7%) xəstəliyin ağır dərəcəsi müşahidə olunmuşdur (Şəkil 1).

Kəskin allergik reaksiyaların klinik təzahürlərinin təhlili göstərmişdir ki, 25 (31,3%) nəfər uşaqda kəskin övrə xəstəliyi ilə yanaşı müxtəlif lokalizasiyalı Kvinke ödemi müşahidə olunmuşdur. Kvinke ödemi müşahidə olunan uşaqların orta yaş həddi $6,00 \pm 0,64$ [95% Eİ:4,68-7,32] yaşa bərabər olmuşdur.



Şəkil 1. Uşaqlarda kəskin övrə xəstəliyinin ağırliq dərəcəsinin faiz göstəriciləri

Övrə xəstəliyinin inkişafında sitokinlərin patogenetik rolunu nəzərə alaraq, həm kəskin övrə xəstəliyi diaqnozu qoyulan uşaqların, həm də sağlam uşaqların qan zərdabında sitokin kaskadlarından IL-9, IL-17 və TNF- β səviyyəsi öyrənilmişdir (cədvəl 1).

Cədvəl 1.
Kəskin övrəli uşaqların sitokin statusunun müqayisəli xarakteristikası $M \pm m$ (min – max)

Göstərici		Say	Orta göstərici	Standart xəta	Minimum	Maximum	P_f	P_u
TNF β	nəzarət	20	64,6	4,1	32	94	0,750	0,339
	əsas	70	62,0	4,2	4	181		
IL-9	nəzarət	20	0,97	0,07	0	2	0,000	0,000
	əsas	70	3,84	0,24	1	9		
IL-17	nəzarət	20	4,55	0,51	3	14	0,037	0,000
	əsas	70	6,69	0,52	4	33		

Qeyd: P_f -t-Anova meyarına görə və P_u - U-Mann-Whitney meyarına görə qrup göstəriciləri arasında fərqin statistik dürüstlüyü

Qan zərdabında IL-9 səviyyəsinin göstəricilərinin müqayisəli təhlili zamanı müəyyən olunmuşdur ki, kəskin övrə diaqnozu qoyulan

uşaqların qrupunda onun orta kəmiyyəti $3,84 \pm 0,24$ pg/ml təşkil etmişdir. Bu göstərici nəzarət qrupunda $0,97 \pm 0,07$ pg/ml təşkil etmişdir ki, bu da əsas qrup ilə müqayisədə aşağı olmasını kimi açıqlanır ($p=0,000$). IL-17 səviyyəsinin göstəricilərinin müqayisəli təhlili zamanı müəyyən olunmuşdur ki, əsas qrupda onun orta kəmiyyəti $6,69 \pm 0,52$ pg/ml təşkil etmişdir. Bu göstərici nəzarət qrupunda $4,55 \pm 0,51$ pg/ml təşkil etmişdir. Bu da nəzarət qrupu ilə müqayisədə yüksək olduğunu göstərir ($p<0,05$). TNF- β -nin səviyyəsinin əsas ($62,0 \pm 4,2$ pg/ml) və nəzarət qrupunun ($64,6 \pm 4,1$ pg/ml) qan zərdabında göstəricilərinin müqayisə olunması zamanı statistik əhəmiyyətli fərq aşkar olunmamışdır ($p>0,05$). Bütün bunlar ilə yanaşı, nəzarət qrupu ilə müqayisədə kəskin övrəli uşaqların qanında TNF β səviyyəsinin daha geniş diapazonu qeyd edilmişdir.

Bizim tədqiqatın nəticələrindən göründüyü kimi, kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqların qrupunda nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə IL-9 və IL-17 sitokinlərin səviyyələrinin göstəriciləri dəqiq şəkildə artmış, qan zərdabında TNF β miqdarı isə nəzarət qrupunun göstəricisi ilə müqayisədə isə cüzi artması qeyd olunmuşdur.

Tədqiqatımızın növbəti mərhələsində biz kəskin övrəli uşaqların ağız boşluğunda sIgA-nın (mukozal immunitetin göstəricisi) səviyyəsinin qiymətləndirilməsi aparılmışdır. Kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqlarda sekretor IgA səviyyəsi nəzarət qrupuna daxil olan uşaqların orta struktur göstəricilərində (median $91,5$ pg/ml, Q_1 və Q_3 kvartillərdə $40,7$ - $197,0$) nəzarət qrupu ilə müqayisədə azalma müşahidə olmuşdur ki, bu da öz növbəsində orqanizmə daxil olan antigenə qarşı, yerli immunitetin zəifləməsini təsdiq edir. Beləki, əsas qrupda sIgA-nın orta struktur səviyyəsi $\pm 91,5$ g/l müşayət edilmişdir ki, bu da nəzarət qrupu ilə müqayisədə ($\pm 109,0$ g/l) $1,3$ dəfə ($31,1\%$) aşağı səviyyədə olmasını açıqlayır (Cədvəl 2).

Müasir dövrdə müəyyən olunmuşdur ki, bağırsaq mikrobiotası, həzm prosesində iştirak etməklə yanaşı, immunomodulyator funksiyanı da yerinə yetirir, eləcə də, müxtəlif orqan və sistemlərin inkişaf və fəaliyyətində iştirak edir. Bağırsaq mikrobiotasının immun sisteminə təsirini nəzərə alaraq, onun allergik xəstəliklərin patogene-zindəki rolu hazırda geniş şəkildə müzakirə olunur.

Cədvəl 2

Kəskin övrəli uşaqlarda sIgA-nın səviyyəsinin qiymətləndirilməsi

Göstərici		nəzarət	əsas	P_t	P_u
sIgA	Say	20	48	$p > 0,05$	$p > 0,05$
	orta göstərici	113,9	127,1		
	orta struktur göstərici	109,0	91,5		
	Q 1	77,5	40,7		
	Q 3	142,3	197,0		

Qeyd: P_t -t-Stüdent-Bonferroni və P_u -U-Mann-Whitney meyarına görə qrup göstəriciləri arasında fərqin statistik dürüstlüyü

Yoğun bağırsaq mikrobiotasının təyin olunması məqsədilə nəcis nümunələrinin tədqiqi bütün uşaqlar üçün yerinə yetirilmişdir. Alınmış materiallar ZPR metodu ilə bakteriya sahəsinə aid olan mikroorqanizmlərin, dörd əsas tipinə (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* və *Proteobacteria*) tədqiq edilmişdir.

Tədqiqat qrupuna daxil edilən uşaqların bağırsaq mikrobiotasının tərkibi 3-cü cədvəldə təqdim olunmuşdur.

Cədvəl 3.

Müayinə olunan uşaqlarda bağırsaq mikrobiotasının tərkibi

Ad		Grup1				P _{χ²}
		nəzarət		əsas		
		Say	%	Say	%	
Bifidobacterium	Azalma	12	60,0%	2	2,5%	p<0,001
	Artma	8	40,0%	78	97,5%	
E.coli	Azalma	7	35,0%	9	11,3%	p<0,05
	Artma	13	65,0%	71	88,8%	
B.fragilis	Azalma	10	50,0%	3	3,8%	p<0,001
	Artma	10	50,0%	77	96,3%	
C.difficile	Azalma	20	100,0%	74	92,5%	p>0,05
	Artma	0	0,0%	6	7,5%	
Lactobacil	+	7	35,0%	31	38,8%	p>0,05
	++	13	65,0%	49	61,3%	
	+++	0	0,0%	0	0,0%	
Total bacteria	+	6	30,0%	37	46,3%	p>0,05
	++	14	70,0%	43	53,8%	
	+++	0	0,0%	0	0,0%	

Qeyd: P_{χ^2} – Chi –square Person meyarına görə prupların göstəriciləri arasında fərqin statistik dürüstlüyü:

* -"0" hipotezi inkar edilir

Əsas qrupda daha tez - tez rast gəlinən bakteriyaların tipi *Actinobacteria* tipi, *Actinobacteridae* sinfi, *Bifidobacteriaceae* ailəsi, *Bifidobacterium* növü ilə təmsil olunur. *Bifidobacterium* növü - spor əmələ gətirməyən qram müsbət polimorf çöplər, əksər hallarda isə kəskin anaeroblardır.

Kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqlardan 78 nəfərin (97,5%) tədqiq olunan materialında *Bifidobacterium* növ bakteriyalarının artımı qeydə alınmışdır. Yaş qrupları üzrə aparılan təhlil zamanı müəyyən olunmuşdur ki, 0-3 yaşa qədər uşaqlarda *Bifidobacterium* növ bakteriyalara 3 uşaqda (3,75%) rast gəlinir. 3 - 6 yaş uşaqlarda – 41 (51,25%), 7-11 yaş uşaqlarda – 26 (32,5%), 12 -18 yaş uşaqlarda 8 (10,0%) nəfərində rast gəlinir. Kəskin övrə diaqnozu qoyulan 2 (2,5%) uşağın bağırsaq mikroflorasında bifidobakteriyalarda azalma təşkil etmişdir.

Əsas qrupa daxil olan uşaqların bağırsaq mikroflorasında daha geniş yayılmış bakteriyaların növbəti tipi *Bacteroidetes*, *Bacteroidia* sinfi, *Bacteroidaceae* ailəsi, *B.fragilis* növü olub – qram mənfi, çubuqşəkilli bakteriyalardır. Onlar kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqlardan 77 (96,3%) nəfərin koproloji materialında müşahidə olunmuşdur. Yaş qrupları üzrə təhlil zamanı müəyyən olunmuşdur ki, 3 yaşa qədər *B.fragilis* növ bakteriyalara 3 (3,75%) uşaqda rast gəlinmişdir. 3-6 yaş uşaqlarda – 39 (48,75%), 7-11 yaş uşaqlarda – 26 (32,5%), 12-18 yaş uşaqlarda – 9 (11,25%) nəfərində müşahidə olunmuşdur. 3 (3,8%) uşaqda isə *B.fragilis* sinifinin bakteriyalarında azalma aşkar edilmişdir.

Bağırsaq mikroflorasında daha geniş yayılmış bakteriyaların tipi üzrə üçüncü yeri *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* ailəsi, *Escherichia* növü olub, qram–mənfi, qısa çöplərə malik, fakultativ anaerobdur. 71 (88,8%) nəfər uşaqda *E.coli* bakteriyalarının tədqiq olunan materialında onların artımı qeydə alınmışdır. Yaş qrupları üzrə təhlil zamanı müəyyən olunmuşdur ki, 3 yaşa qədər *E.coli* növ bakteriyalarına 3 (3,75%) uşaqda rast gəlinmişdir. 3-6 yaşda uşaqlarda – 38 (47,5%), 7-11 yaşda uşaqlarda – 23 (28,75%), 12-18 yaşda uşaqlarda – 7 (8,75%) nəfərdə müşahidə olunmuşdur. 9 (11,3%) uşaqda isə müəyyən olunmamışdır.

Beləliklə, kəskin övrəli uşaqlarda nəcisdə mikroblar sinfinin əsas bakteriyaları *Bifidobacterium* olub–78 (97,5%) xəstədə müşahidə olunmuşdur. Daha sonra isə say tərkibinə görə *B.fragilis*–77 (96,3%) və *E.coli* –71 (88,8%) nəfərdə rast gəlinmişdir.

Norma daxilində aşkar olunmayan *Firmicutes* bakteriyaların tipi, *Clostridia* sinfi, *Clostridium* növü – qrammüsbət anaerob bakteriyalar, kəskin övrəli 6 (7,5%) nəfər uşağın bağırsaq mikrobiotasında müəyyən olunmuşdur.

1 + qədər həddə qiymətləndirilən *Lactobacillus* miqdarının azalması 38,8% uşaqlarda, 2 + qədər həddə qiymətləndirilən *Lactobacillus* miqdarının azalması isə–61,3% uşaqlarda qeydə alınmışdır. Laktobakteriyaların çatışmazlığı kəskin övrə xəstəliyi olan uşaqlarda bağırsaq disfunksiyasının patogenezində obliqant floranın bu növünün vacib roluna işarə edir. Bakteriyaların ümumi sayının 1 + qədər azalması 46,3% uşaqda, 2 + qədər azalması isə–kəskin övrə xəstəliyi olan 53,8% uşaqda qeydə alınmışdır.

Bağırsaq mikrobiotasında *Firmicutes* və *Bacteroidetes* nümayəndələrinin kəmiyyət nisbətinin dəyişməsi, mikrobiotanın vəziyyətinin pozulmasının göstəricilərindən biri ola bilər və bu zaman bu qarşılıqlı nisbətdəki dəyişiklik həm artım, həm də azalma istiqamətində müşahidə olunur. Əsas və nəzarət qruplarına daxil olan uşaqların yoğun bağırsağında mikroorqanizmlərin müxtəlif taksonlarının rastgəlmə tezliyinin müqayisə olunması zamanı üç mikroorqanizm üzrə dəqiq fərqlər aşkar olunmuşdur. Kəskin övrəli uşaqların qrupunda bakteriyaların daha tez - tez rast gəlinən tipi qram müsbət bakteriyaları birləşdirən *Actinobacteria* tipi ilə təqdim olunmuşdur. Nəzarət qrupu ilə müqayisədə kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqlarda *Bifidobacterium* nəsil bakteriyalarının artımı qeydə alınmışdır ($m \pm 56,25$; $p < 0,001$). Bağırsaq mikroflorası bakteriyalarının daha geniş yayılmış növbəti tipi *Bacteroidetes* olub, saxarolitik fəallığa malik olan qram mənfi, kəskin anaeroblardan ibarətdir. Nəzarət qrupu ilə müqayisədə kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqlarda *Bacteroides* (*B.fragilis*) nəsil bakteriyalarının payının ($m \pm 55,13$; $p < 0,001$) artması müşahidə olunmuşdur. Kəskin övrəli uşaqların qrupunda həmçinin, *Proteobacteria* tipinə aid olan bakteriyaların payının bağırsaq mikrobiotasının tərkibində statistik olaraq artım halları qeydə alınmışdır. *Proteobacte-*

ria tipi fakültativ və ya obliqant anaeroblara aid olan qram mənfi mikroorqanizmlərin əksəriyyətini birləşdirir. Kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqlarda *Proteobacteria* artımı *Escherichia* (*E.Coli*) nəsil bakteriyalarının hesabına baş verir ($m \pm 52,88$; $p < 0,05$).

Beləliklə, növlərin paylanması təhlili nəticəsində kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqlarda bifidofloranın dominantlığı aşkar olunduğu halda, allergik patologiya qeyd edilməyən uşaqların qrupunda əksinə, bağırsaq çöpünün dominantlığı və *B.fragilis* subdominantlığı aşkar olunmuşdur.

Bağırsaq mikrobiotasında aşkar olunan dəyişikliklər bu cür xəstələrin bağırsaq mikroflorasının korreksiyası üçün simbiotik preparatların təyin olunmasını nəzərdə tutur. Ümumilikdə, simbiotikin tətbiq olunmasından sonra müşahidə olunan uşaqlarda bağırsaq mikrobiosenozunun vəziyyətinin pozitiv dəyişiklikləri aşkar olunmuşdur. Bağırsaq disbiozunun korreksiyasından sonrakı təhlil göstərmişdir ki, uşaqların məhz mikrob fonunda 50,3% ($p < 0,001$) uşaqda *Lactobacillus* sayının dəqiq olaraq artması, 95,2% ($p < 0,001$) uşaqda *E.coli* azalması və kəskin övrə xəstəliyi olan uşaqlarda 66,7% ($p < 0,001$) *B.fragilis* azalması qeydə alınmışdır. Müalicədən sonra xəstələr ilə sağlam uşaqların yoğun bağırsağının mikrob fonunun müqayisəli təhlili *Bifidobacterium* ($p < 0,05$), *E.coli* ($p < 0,05$), *B.fragilis* ($p < 0,05$), *Lactobacillus* ($p < 0,05$), üçün statistik baxımdan dəqiq fərqləri aşkar etmişdir.

Uşaq orqanizminin homeostazının təmin olunmasında aparıcı rol oynayan bağırsaq mikrobiotasının vəziyyəti dərinin allergik xəstəliklərinin patogenezinə xüsusi əhəmiyyət daşıyır. Müasir dövrdə allergik patologiyaların patogenezinə bağırsaq mikrobiotasının immun sisteminə təsirinin öyrənilməsi müzakirə xarakteri daşıyır. İndiki dövrdə bağırsaq disbiozunun müalicə olunması üçün müxtəlif simbiotik preparatlar tətbiq olunur.

Simbiotik preparatlarının klinik effektivliyi, məhz onun mikroorqanizm ştamları iltihabyönlü sitokinlərin supresiyası və inqibə edilməsində iştirak etməsi ilə yanaşı immunomodulyator təsir göstərməsi kimi açıqlanılır. Tədqiqatımızın növbəti mərhələsində, simbiotik preparatı (1 yaşa qədər $\frac{1}{2}$ paket 1-2 dəfə, 1-3 yaş $\frac{1}{2}$ paket 2 dəfə, 3-6 yaşa 1 paket 1-2 dəfə, 6 yaşdan yuxarı 1 paket 1-2 dəfə yemək vaxtı təyin

olunur) ilə aparılan müalicə zamanı kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqların qan zərdabında IL-9, IL-17, TNF- β və sekretor IgA miqdarının qruplararası və qrupdaxili müqayisəli şəkildə qiymətləndirilməsi aparılmışdır.

Qruplararası aparılan müqayisə zamanı, müalicədən sonra nəzarət qrupu ilə müqayisədə interleykin IL-9 və sekretor IgA göstəricisi üçün yüksək statistik kəmiyyəti təsdiq etmişdir ($p < 0,001$). Nəzarət qrupu ilə müqayisədə müalicədən sonra qruplararası müqayisə zamanı, uşaqların qan zərdabında TNF β və IL-17 miqdarının orta göstəricisinin statistik baxımdan əhəmiyyətli fərqləri müəyyən olunmamışdır ($p > 0,05$).

Müalicə dinamikasında, qrupdaxili aparılan müqayisə zamanı qan zərdabında IL-9 səviyyəsində 1,3 dəfə azalma müşahidə olunmuşdur ($p=0,024$). Qan zərdabında IL-17 miqdarının orta göstəricisinin müqayisəli təhlili zamanı 37,3 % azalma müşahidə olunub ($p=0,003$). Qan zərdabında TNF- β miqdarının orta göstəricisinin qrupdaxili müqayisəli təhlili zamanı statistik baxımdan əhəmiyyətli fərq müəyyən olunmamışdır. Tətbiq olunan statistik təhlilin nəticəsinə əsasən qrupdaxili müqayisə zamanı interleykin IL-9 və interleykin IL-17 göstəricisi üçün yüksək statistik kəmiyyəti təsdiq etmişdir ($p < 0,05$). Alınan məlumatlardan göründüyü kimi, müalicəyə qədər kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqlarda sIgA səviyyəsinin azalması müşahidə olunmuşdur. Beləliklə, sIgA aşağı kəmiyyətləri yerli immunitetin mövcud olan xəstəlikdə funksiyalarının zəifləməsini təsdiq edir. Simbiotik preparatının tətbiq olunması ilə müalicənin fonunda əsas qrupda sIgA səviyyəsinin $59,1 \pm 5,3$ g/l (amplitud 22,0-301,0 g/l) – dan qədər $93,9 \pm 15,6$ g/l artmışdır ki, (amplitud 24,0-112,0 g/l) bu da onun nəzarət qrupu ilə müqayisədə 1,6 dəfə artması kimi açıqlanır.

Tədqiqatın növbəti mərhələsində bizim tərəfimizdən bağırsağ mikrobiotlarının və immun göstəricilərinin daha həssas ROC analiz təhlili aparılmışdır. Aparılan statistik təhlilin nəticələrinə əsasən, *Bifidobacterium* üçün sIgA göstəricisinin ROC əyrisinin sahəsi $0,368 \pm 0,073$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd 0,225-0,510; $p=0,151$, TNF β göstəricisi üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,495 \pm 0,084$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd 0,330-0,659: $p=0,954$ kimi müəyyən

edilmişdir. IL-9 göstəricisi üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,884 \pm 0,049$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,788-0,980$; $p=0,000$ və IL-17 göstəricisi üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,774 \pm 0,079$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,618-0,929$; $p=0,003$ olmaqla statistik əhəmiyyətli qiymətləndirilir. E.Coli üçün sIgA-nın ROC əyrisinin sahəsi $0,338 \pm 0,074$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd, müvafiq olaraq $0,193-0,483$; $p=126$ olmaqla, statistik əhəmiyyət daşımamışdır. TNF- β üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,560 \pm 0,083$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,397-0,724$; $p=0,569$, statistik dürrüst nəticə əldə edilməmişdir. IL-9 göstəricisinin ROC əyrisinin sahəsi $0,768 \pm 0,072$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,627-0,909$; $p=0,011$ olmaqla diaqnostik əhəmiyyətli hesab etmək olar. IL-17 göstəricisinin ROC əyrisinin sahəsi $0,727 \pm 0,086$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,558-0,896$; $p=0,032$ olmaqla statistik əhəmiyyətli hesab edilir. *B.fragilis* və immun göstəricilərin ROC-analizinin təhlili zamanı, sIgA göstəricisinin ROC əyrisinin sahəsi $0,279 \pm 0,067$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd, $0,147-0,411$; $p=0,024$ olmaqla statistik dürrüst əhəmiyyətli qiymətləndirilmişdir. TNF- β üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,486 \pm 0,084$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,321-0,651$; $p=0,885$ hesablanaraq, statistik dürrüst nəticə əldə edilməmişdir. IL-9 göstəricisinin ROC əyrisinin sahəsi $0,840 \pm 0,058$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,727-0,954$; $p=0,001$ olmaqla statistik əhəmiyyətli nəticə əldə edilmişdir. IL-17 göstəricisinin ROC əyrisinin sahəsi $0,761 \pm 0,090$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,585-0,936$; $p=0,008$ olmaqla statistik əhəmiyyətli hesab edilir.

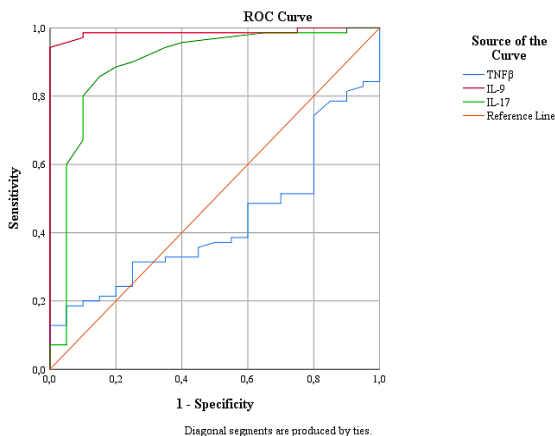
C.difficile və immun göstəricilər arasındakı ROC analizinin təhlili zamanı, sIgA göstəricisinin ROC əyrisinin sahəsi $0,365 \pm 0,146$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd, $0,078-0,651$; $p=0,434$, TNF- β üçün isə ROC əyrisinin sahəsi $0,327 \pm 0,162$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,009-0,645$; $p=0,317$, IL-17 göstəricisinin ROC əyrisinin sahəsi $0,774 \pm 0,090$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,597-0,950$; $p=0,113$ olmaqla bu göstəricilər üçün dürrüst nəticə əldə edilməmişdir. IL-9 göstəricisinin ROC əyrisinin sahəsi $0,858 \pm 0,072$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,718-0,999$; $p=0,038$ olmaqla statistik əhəmiyyətli diaqnostik göstərici kimi nəticə əldə edilib.

Lactobacillus üçün sIgA göstəricisinin ROC əyrisinin sahəsi $0,652 \pm 0,075$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,505-0,799$: $p=0,056$ – “0” hipotezini şərti olaraq, inkar etmək olar. TNF- β göstəricisi üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,429 \pm 0,081$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,270-0,588$: $p=0,374$, IL-9 göstəricisi üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,507 \pm 0,084$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,343-0,672$: $p=0,926$, IL-17 göstəricisi üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,492 \pm 0,081$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,332-0,652$: $p=0,920$ olmaqla statistik əhəmiyyətli diaqnostik göstərici kimi qiymətləndirə bilmədik. Bakteriyaların ümumi sayının ROC analizinin təhlilinə əsasən, sIgA göstəricisinin ROC əyrisinin sahəsi $0,596 \pm 0,079$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,411-0,750$: $p=0,230$, TNF- β göstəricisi üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,643 \pm 0,074$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,498-0,788$: $p=0,073$, IL-9 göstəricisi üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,396 \pm 0,080$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,238-0,553$: $p=0,191$, IL-17 göstəricisi üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,392 \pm 0,079$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,237-0,546$: $p=0,174$ olmaqla statistik əhəmiyyətli diaqnostik göstərici kimi qiymətləndirə bilmədik.

Şəkil 2-də kəskin övrəli xəstələrin qrupunda IL-9, IL-17 və TNF- β parametrləri üçün ROC-əyrisi təsvir olunmuşdur. TNF β göstəricisi üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,430 \pm 0,065$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,303-0,556$: $p=0,339$ olmaqla statistik əhəmiyyətli olmamışdır. IL-9 göstəricisi üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,986 \pm 0,011$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,964-1,000$: $p=0,000$ olmaqla statistik əhəmiyyətli qiymətləndirilir. IL-17 göstəricisi üçün ROC əyrisinin sahəsi $0,894 \pm 0,049$; 95% Eİ: yuxarı və aşağı sərhəd $0,797-0,990$: $p=0,000$ olmaqla statistik əhəmiyyətli diaqnostik göstərici kimi qiymətləndirə bildik.

ROC müayinəsinin nəticəsinə əsasən, bağırsaq mikrobiotlarının immun göstəricilərin diaqnostikasında yüksək informativliyə və dürüstlüyə malik olmasını təsdiqləyir.

Mikroorqanizmlərin klinik - laborator göstəriciləri ilə qarşılıqlı əlaqəsinin qiymətləndirilməsi və onların bir - biriləri ilə qarşılıqlı əlaqəsinin anlaşılması üçün Spermanın korrelyasiya əmsalının istifadə olunması ilə çoxsaylı korrelyasiya təhlili aparılmışdır.



Göstəricilər	Sahə	Standart xəta	P – statistik dürüstlük	95% Eİ	
				Aşağı sərhəd	Yuxarı sərhəd
TNF-β	0,430	0,065	0,339	0,303	0,556
IL-9	0,986	0,011	0,000	0,964	1,000
IL-17	0,894	0,049	0,000	0,797	0,990

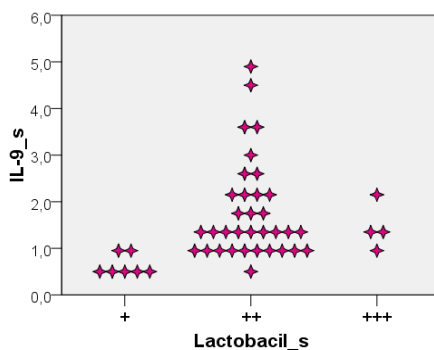
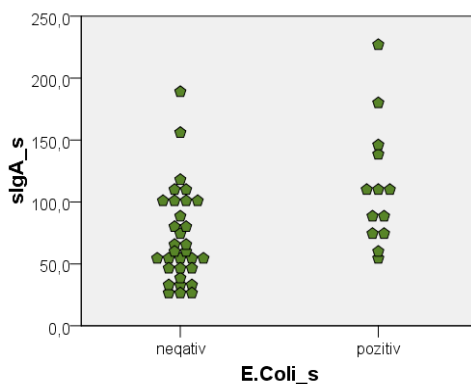
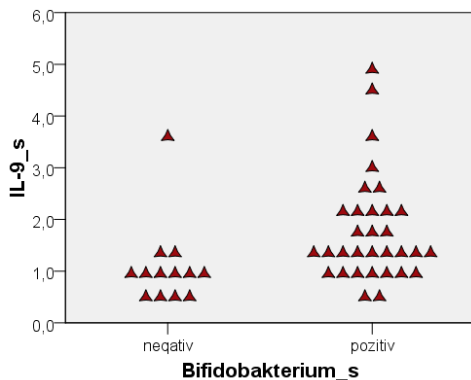
Şəkil 2. Uşaqlarda kəskin övrə xəstəliyinin diaqnostikası zamanı sitokinlərin ROC analizinin təhlili

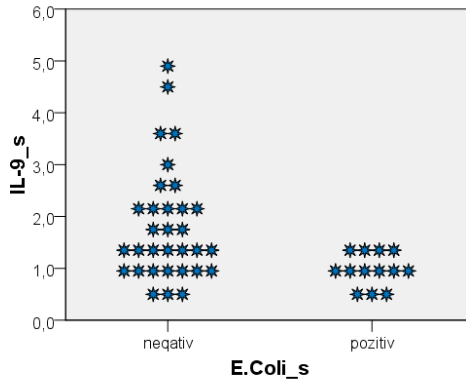
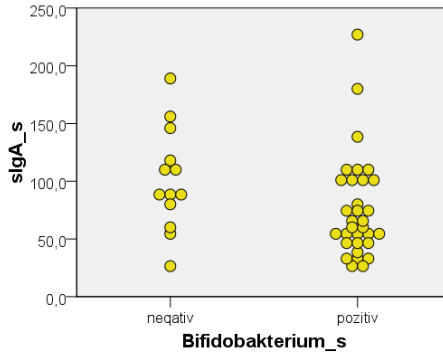
Beləliklə, əldə olunan nəticələrin təhlili uşaqlarda kəskin övrə xəstəliyinin qanda iltihabyönlü sitokinlərin hipersekresiyası ilə müşayiət olunduğunu göstərmişdir. Kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqların qanında IL-9 ($p < 0,001$) və IL-17 ($p < 0,001$) səviyyəsinin dəqiq artması xəstəliyin patogenezinə bu sitokinlərin vacib rolunu təsdiq edir. Qurulan sistemlərə əlaqələr IL-9 ($p < 0,001$) və IL-17 ($p < 0,001$) kimi iltihabyönlü sitokinlərin miqdarının yüksək səviyyələri ilə kəskin övrə xəstəliyinin klinik əlamətləri arasındakı dəqiq korrelyasiyanı aşkar edilmişdir.

Sistem daxili korrelyasiya bağırsaq mikrobiotları arasında da müşahidə olunmuşdur. Disbiotik təzahürlərin dərəcəsinin azalması ilə şərti – patogen mikroorqanizmlər və obliqant mikrofloranın nümayəndələri arasındakı korrelyasiya göstəricisi azalmışdır. Bizim

tərəfimizdən *Lactobacillus* və *E.coli* ($\rho=-0,417$; $p=0,004$) miqdarının bərabər əks korrelyasiyaları qeydə alınmışdır.

Şəkil 3 - də müalicə dinamikasında mikrobiotlar ilə immun göstəricilər arasında yaranan düz və əks korrelyasiyanın qrafik təsviri verilmişdir.





Şəkil 3. Mikrobiotlarla sitokinlər arasındakı düz və əks korrelyasiya əlaqəsi

Tədqiqatın nəticəsinə əsasən bağırsaq mikrobiotası və immun göstəricilər arasında korrelyasiya əlaqə zamanı *Bifidobacterium* ilə sitokin IL-9 ($p=0,396$; $p<0,05$) səviyyəsi arasında düz müsbət, sIgA ($p=-0,315$; $p<0,05$) ilə isə düz əks əlaqə qeydə alınmışdır. *E.coli* ilə sIgA ($p=0,410$; $p<0,05$) ilə düz müsbət, sitokin IL-9 ($p=-0,417$; $p<0,05$) ilə isə düz əks, *Lactobacillus* ilə IL-9 ($p=0,423$; $p<0,05$) arasında düz müsbət əlaqədə olmuşdur.

Mikrobiotlararası korrelyasiya əlaqələrinin dəyişməsi dinamikasını qiymətləndirərək, təsdiq etmək mümkündür ki, simbiotiklə aparılan müalicə zamanı kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqların

yoğun bağırsağında obliquantlı floranın artması baş verir və bağırsağın şərti-patogen florasının əlaqələrinin böyük hissəsi itirilir. Deməli, müalicə dövrü ərzində mikroorqanizmlər arasında qarşılıqlı əlaqələrin əvəz olunması baş verir, şərti-patogen və obliquant nümayəndələr arasında yeni korrelyasiyon əlaqələr meydana çıxır.

Ümumilikdə, simbiotikin tətbiq olunmasından sonra müşahidə olunan uşaqlarda bağırsaq mikrobiosenozunun vəziyyətinin pozitiv dəyişiklikləri aşkar olunmuşdur. Bağırsaq disbiozunun korreksiyasından sonrakı nəzarətli təhlil göstərmişdir ki, uşaqların məhz mikrob fonunda 50,3% ($p<0,001$) uşaqda *Lactobacillus* sayının dəqiq olaraq artması, 95,2% ($p<0,001$) uşaqda *E.coli* azalması və kəskin övrə xəstəliyi olan uşaqlarda 66,7% ($p<0,001$) *B.fragilis* azalması qeydə alınmışdır. Müalicədən sonra xəstələr ilə sağlam uşaqların yoğun bağırsağının mikrob fonunun müqayisəli təhlili *Bifidobacterium* ($p<0,05$), *E.coli* ($p<0,05$), *B.fragilis* ($p<0,05$), *Lactobacillus* ($p<0,05$), üçün statistik baxımdan dəqiq fərqləri aşkar etmişdir.

Beləliklə, kəskin övrəli uşaqların diaqnostikasında sitokin kaskadları ilə bağırsaq mikrobiotası arasında yaranan əlaqənin korrelyasiya xarakter daşdığı tədqiqatımızda aşkar olunmuşdur. Bu cür xəstələrə simbiotik preparatını təyin etməklə də biz, bağırsaq mikrobiotasını normallaşdırmaqla, sitokinlərin səviyyəsinə də təsir etmiş oluruq və bu da yaranmış allergik iltihabi prosesin xronikləşməsinin qarşısının alınmasına zəmin yaradır.

NƏTİCƏLƏR

1. KÖ diaqnozu qoyulan uşaqlarda IL-9, IL-17, TNF- β kimi sitokinlərin öyrənilməsi, onlar arasında olan çatışmazlığın kompensator xarakter daşdığını aşkar etdi. Tədqiqat nəticəsində, kəskin övrəli uşaqların qan zərdabında IL-9 konsentrasiyasının nəzarət qrupu ilə müqayisədə 4 dəfə ($3,84\pm0,24$ pg/ml, $p<0,001$), IL-17 konsentrasiyası nəzarət qrupuna nisbətə 1,5 dəfə artmış ($6,69\pm0,52$ pg/ml, $p<0,01$) və səviyyələrinin düürst olaraq yüksək olduğu müəyyən edilmişdir. TNF- β ($62,0\pm4,2$ pg/ml, $p>0,05$) konsentrasiyasının isə nəzarət qrupu ilə müqayisədə statistik düürst fərq aşkar edilməmişdir. IL-lərin səviyyəsində qeyd olunan dəyişkənliklər yaranmış allergik

iltihabi prosesin kəskinləşməsinə xarakterizə edərək, xəstəliyin proqresivləşməsinə göstərir [2,4,10,13].

2.KÖ uşaqlarda immunitetin mukoz halqasının qiymətləndirilməsi üçün ağız boşluğunda sIgA-nın ($p>0,05$) təyin olunması alternativ substratdır. Tədqiq olunan göstəricinin səviyyəsi nəzarət qrupu ilə müqayisədə 1,3 dəfə aşağı olmuşdur. Bu göstərici xəstəliyin ağır gedişini nəzarət etmək üçün informativ göstərici sayılması tədqiqatımızın nəticəsi kimi açıqlanılır [12].

3.KÖ uşaqların bağırsaq mikrobiotası *Bifidobacterium* (97,5%), *B.fragilis* (96,3%), *E.coli* (88,8%) növ bakteriyaların sayının artması fonunda *Lactobacillus* (+ 38,8%, ++ 61,3%) çatışmazlığı ilə xarakterizə olunur ki, bu da bağırsaq mikrobiotasının nisbətən qeyri-stabil olduğunu təsdiq edir və aşkar olunan çatışmazlıq hallarının korreksiyasını tələb edir [7, 9].

4.KÖ xəstəliyinin immun mexanizmində bağırsaq mikrobiotlarının rolunu nəzərə almaqla, simbiotik preparatının bazis müalicəsinə daxil edilməsi nəticəsində bağırsaq mikroflorasının şərti patogen nümayəndələri (*B.fragilis*, *E.coli*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) və immun göstəriciləri (IL-9, IL-17, sIgA) arasında müsbət dinamika klinik olaraq da yaxşılaşma ilə özünü göstərmişdir ($p<0,005$) [3, 5, 6].

5. Tədqiqatın nəticəsinə əsasən bağırsaq mikrobiotası və immun göstəricilər arasında korrelyasiya əlaqə zamanı *Bifidobacterium* ilə sitokin IL-9 ($p=0,396$; $p<0,05$) səviyyəsi arasında düürüst müsbət, sIgA ($p=-0,315$; $p<0,05$) ilə isə düürüst əks əlaqə qeydə alınmışdır. *E.coli* ilə sIgA ($r=0,410$; $p<0,05$) ilə düürüst müsbət, sitokin IL-9 ($p=-0,417$; $p<0,05$) ilə isə düürüst əks, *Lactobacillus* ilə IL-9 ($p=0,423$; $p<0,05$) arasında düürüst müsbət əlaqədə olmuşdur [8, 11].

6. Aparılan ROC – təhlilə müvafiq olaraq IL-9 və *Bifidobacterium*; IL-17 və *Bifidobacterium* göstəriciləri arasındakı yüksək informativ əlaqə haqqında nəticəyə gələ bilərik. Təhlilin orta informativliyi IL-9 və *B.fragilis*; IL-17 və *B.fragilis*; IL-9 və *C.difficile*; IL-17 və *E.Coli*, IL-9 və *E.Coli* göstəriciləri üçün müəyyən olunmuşdur. Qalan göstəricilər üçün təhlilin informativliyi əhəmiyyətsiz və ya qeyri – kafi olmuşdur [3].

PRAKTİK TÖVSIYYƏLƏR

1. Xəstəliyin müalicəsinin optimallaşdırılması və klinik gedişatının qiymətləndirilməsi üçün kəskin övrə diaqnozu qoyulan uşaqlarda bağırsaq mikrobiotasının tədqiq edilməsi məsləhət görülür.

2. Kəskin övrəli uşaqların kompleks klinik – laborator qiymətləndirilməsi zamanı allergik iltihabı prosesinin intensivliyinin qiymətləndirilməsi məqsədilə əlavə diaqnostik meyar kimi iltihabyönlü IL-9, IL-17 sitokinlərin və sIgA-nın öyrənilməsi tövsiyyə olunur.

3. Kəskin övrəli uşaqların müalicəsində immun sistemin və yoğun bağırsaq mikrobiotasının bərpa olunması üçün simbiotik preparatının təyin olunması daha məqsədə uyğundur.

DİSSERTASIYA MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP OLUNMUŞ ELMİ İŞLƏR

1. N.H.Sultanova, A.C.Şixəmmədova. Uşaqlarda kəskin övrə zamanı bağırsaq mikroflorası ilə sitokin kaskadları arasında qarşılıqlı əlaqə. // «Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri» jurnalı. », 2021, №1, səh. 142-145. Bakı.

2. N.H.Sultanova, A.C.Şixəmmədova. Uşaqlarda kəskin övrə zamanı sitokin statusunun qiymətləndirilməsi. / Tamerlan Əliyevin 100 illiyinə həs olunmuş “Təbabətin aktual problemləri” Beynəlxalq kongres, 6 oktyabr 2021 materialları, səh. 31-34. Bakı.

3. A.C.Şixəmmədova. Kəskin övrə zamanı immun sisteminin göstəriciləri ilə bağırsaq mikrobiotasının səviyyələrinin qiymətləndirilməsi. // “Sağlamlıq” jurnalı. 2022, Cild 28, № 1, səh 115 - 118. Bakı.

4. N.H.Sultanova, A.C.Şixəmmədova. Akut ürtikerli çocuklarda IL-17, IL-9, TGF-B dəyərləndirilməsi. / “18 Ulusal Uludağ Pediatri” kış kongresi” 2022, 13 - 16 mart, səh. 278 Türkiyə,Uludağ.

5. A.C.Şixəmmədova. Клинико-анамнестическая характеристика детей с острой крапивницей. // “Azərbaycan Allergologiya və Klinik İmmunologiya” jurnalı. Cild 10; №1, 2022, səh. 39 – 43. Bakı.

6. N.H.Sultanova, A.C.Şixəmmədova. Uşaqlarda kəskin övrə zamanı sitokin statusu ilə bağırsaq mikrobiyotlarının səviyyəsinin qarşılıqlı əlaqəsi. // “Azərbaycan Tibb” jurnalı. №3, 2022, səh. 51 - 56. Bakı.

7. N.H.Sultanova, A.C.Şixəmmədova. Особенности микробиоты кишечника у детей с острой крапивницей. // “Медицинские новости”. 2022, 9 sentyabr, səh 49 – 51. Belarus, Minsk.

8. N.H.Sultanova, A.C.Şixəmmədova. Kəskin övrəli uşaqların bağırsaq mikrobiotası ilə immun göstəricilərin korrelyasion qiymətləndirilməsi. / “Pediatriyanın aktual problemləri” XII Beynəlxalq Elmi- Praktiki Konqres, 2022, 11-13 oktyabr, səh.24 - 25. Bakı.

9. N.H.Sultanova, A.C.Şixəmmədova. Uşaqlarda kəskin övrənin diaqnostikasında bağırsaq mikrobiotlarının rolu. / “Azərbaycan

allerqoloq,immunoloq və immunoreabilitoloqların VI milli beynəlxalq” konfransı, 2022, 4 noyabr, səh 105. Bakı.

10. N.H.Sultanova, A.C.Şixəmmədova. Особенности цитокинового статуса у детей с острой крапивницей. // Журнал “Педиатрия”. 2022, Том10, №4. Сəh 538 – 545. Belarus.

11. A.C.Şixəmmədova. Uşaqlarda kəskin övrə zamanı IL-17 ilə bifidobacterium səviyyəsinin qarşılıqlı əlaqəsi. // “Azərbaycan Pediatriya” Jurnalı, 2023, Cild1, №3, səh 32 - 36. Bakı.

12. A.C.Şixəmmədova. Uşaqlarda kəskin övrənin klinik-anamnestik xüsusiyyətləri və xəstələrin ağız boşluğunda sekretor IgA səviyyəsi. // “Azərbaycan Tibb” jurnalı. 2024, №4, səh 111 - 114. Bakı.

13. A.C.Şixəmmədova. Kəskin övrəli uşaqlarda IL-17 səviyyəsinin qiymətləndirilməsi. / Azərbaycan-Türkiyə Allerqoloq və İmmunoloqlarının 1-ci Beynəlxalq Konfransı, 2024, 07 dekabr, səh.61. Bakı.

ŞƏRTİ İXTİSARLARIN SİYAHISI

KÖ	– kəskin övrə
QSIƏD	– qeyri – steroid iltihab əleyhinə dərman
Eİ	– etibarlılıq intervalı
İL	– interleykin
İg	– immunoqlobulin
sİgA	– sekretor immunoqlobulin A
KRİ	– kəskin respirator infeksiya
Th	– T helper hüceyrələr
Treg	– T-tənzimləyici hüceyrələr
TNFβ	– şiş nekroz faktoru betta



Dissertasiyanın müdafiəsi «14» may 2025-ci il tarixində saat «16⁰⁰» - da Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.27 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

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

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

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

Avtoreferat «04» aprel 2025-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 19.03.2025
Kağızın formatı: 60x84 1/16
Həcmi: 38 000 işarə
Sifariş: 219
Tiraj: 100
"Təbib" nəşriyyatı