

# AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

*Əlyazması hüququnda*

## **KƏSKİN DAŞLI XOLESİSTİTDƏ ƏMƏLİYYATDAN SONRAKI İRİNLİ-İLTİHABİ AĞIRLAŞMALARIN PROQNOZLAŞDIRILMASINDA VƏ ERKƏN DİAQNOSTİKASINDA ANTİMİKROB PEPTİDLƏRİN ROLU**

İxtisas: 3213.01 – Cərrahlıq

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Şəhla Xəyyat qızı Qasımova**

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi  
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

### **AVTOREFERATI**

Bakı – 2022

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Ümumi cərrahlıq kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər:

tibb elmləri doktoru, professor  
**Cabbar Niyətulla oğlu Hacıyev**

Rəsmi opponentlər:

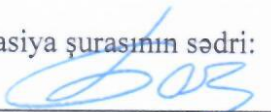
tibb elmləri doktoru, professor  
**Sürəddin Musa oğlu Zeynalov**

tibb elmləri doktoru, professor  
**İlham Lazım oğlu Kazımov**

tibb elmləri doktoru  
**Sahib Əhməd oğlu Hüseynov**

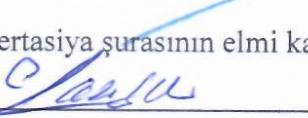
Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.06. Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri:



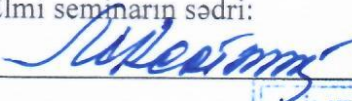
tibb elmləri doktoru, professor  
**Surxay İsmayıl oğlu Hacıyev**

Dissertasiya şurasının elmi katibi:



tibb elmləri doktoru, professor  
**Fariz Hidayət oğlu Camalov**

Elmi seminarın sədri:



tibb elmləri doktoru, professor  
**Məhəmməd Məhəmmədəli oğlu Kərimov**



**İMZANI TƏSDİQ EDİRƏM**  
Azərbaycan Tibb Universitetinin  
**ELMI KATIBI**

Tibb elmləri doktoru, professor  
Nazim Adil oğlu Pənahov

 "17" 12 2021 II

## İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

**Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi.** Öddaşı xəstəliyi (ÖDX) və onun ağırlaşmalarının sayının ildən-ilə artması, ağırlaşmış xolesistitlərin “cavanlaşması” meylinin yüksəlməsi, eləcə də qoca və ahıl yaşlı xəstələrdə xəstəliyin destruktiv formalarının xüsusi çəkisinin yüksək hədlərdə qalması və əməliyyatdansonrakı ölüm hallarının azalmaması bu patologiyanı aktual tibbi-sosial-iqtisadi problemə çevirir<sup>1,2</sup>.

Belə ki, dünyanın inkişaf etmiş ölkələrində əhalinin 40%-ə qədərində rast edilən, hər 10 ildən bir sayı ən azı 2 dəfə artan, 82,5-90,0% hallarda kəskin xolesistitlə ağırlaşan ÖDX-də aparılan cərrahi müdaxilələrin sayına görə dünyada xolesistektomiya appendektomiyadan sonra ikinci yeri tutur<sup>3</sup>.

Kəskin daşlı xolesistitin (KDX) cərrahi müalicəsi zamanı müasir texnologiyaların tətbiqinə və müasir antibakterial vasitələrdən istifadə edilməsinə baxmayaraq, 5,4-18,9% hallarda əməliyyatdansonrakı irinli-iltihabi ağırlaşmalara rast gəlinir<sup>4</sup>.

Əməliyyatdansonrakı irinli-iltihabi ağırlaşmaların əsas səbəblərindən biri də öd kisəsindəki kəskin iltihabi prosesin xəstələrdə immunitətdə, immunkomponent hüceyrələrin funksional aktivliyində və eləcə də onların sayında əmələ gətirdiyi ciddi dəyişikliklərdir. İltihabi prosesin inkişafında və cərrahi infeksiyanın patogenezində insan orqanizminin, ümumilikdə immun reaktivliyinin, eləcə də bir-biri ilə qarşılıqlı sıx əlaqədə öz funksiyalarını yerinə

---

<sup>1</sup> Hədiyev S.İ. Kəskin xolesistitli xəstələrdə laparoskopik xolesistektomiya / S.İ. Hədiyev, V.A. Paşazadə, H.A. Abbasov // Sağlamlıq, - Bakı: - 2016. № 4, - s. 30 – 34.

<sup>2</sup> Гаджиев Дж.Н. Состояние цитокинового антиоксидантного статуса, функциональных показателей печени и эндогенной интоксикации при разных формах синдрома системной воспалительной реакции у больных с острым калькулезным холециститом / Дж.Н. Гаджиев, Н.Дж. Гаджиев, З.Б. Мамедова // Клиническая хирургия, - Москва: - 2018. № 1, - с. 24 -26.

<sup>3</sup> Леонтьев А.С. Профилактика и лечение постхолецистэктомиического синдрома при лапароскопической холецистэктомии с обоснованием роли изменений области большого дуоденального сосочка: / Автореферат диссертации кандидата медицинских наук) / - Томск, 2017. - 42 с.

<sup>4</sup> Lennard T. The influence of surgical operations on components of the human immune system / T. Lennard, B. Shenton, A. Bozzotta // B. J. Surg., - 2005. v. 72, - p. 771-776.

yetirən, bu immun reaktivliyin tərkib hissələri olan hüceyrə və humoral immunitetin, faqositozun vəziyyətinin mühüm açar rolunu oynamasını, kəskin cərrahi patologiyanın immunitetin bütün həlqələrini zədələyən ikincili immun çatmazlığının induksiya olunmuş formasının inkişafına səbəb olmasını, istənilən cərrahi müdaxilənin həcmindən, xəstənin vəziyyətinin ağırlığından və patologiyanın özündən asılı olaraq immunitetə mənfi təsir göstərərək ikincili immun çatmazlığa, infeksiya ağırlaşmalarına və hətta ölümə gətirib çıxara bilməsini nəzərə alaraq son illər KDX-li xəstələrdə immun və sitokin statusunda baş verən dəyişikliklər, immunitet parametrləri və sitokin profili göstəriciləri arasında əlaqələrin öyrənilməsinə maraq artmışdır<sup>5,6</sup>.

Məlum olduğu kimi, orqanizmin infeksiyadan müdafiəsi vahid funksional kompleksin tərkib hissələri olan anadangəlmə (təbii) və qazanılmış (adaptiv) immunitet vasitəsilə həyata keçirilir: əvvəlcə törədici ilə mübarizəyə rezistentliyin təbii müdafiə faktorları, sonra isə spesifik immun cavab qoşulur<sup>7,8</sup>. İmmun sistemin mühüm komponentlərindən sayılan antimikrob peptidlər (AMP) immun cavabın modulyasiyasında və makroorqanizmin infeksiyadan müdafiəsinin birinci xəttində mühüm rol oynayır və sitokin sistemi ilə qarşılıqlı əlaqəli şəkildə fəaliyyət göstərir<sup>9,10</sup>.

Belə ki, iltihabi prosesin inkişafının kaskad mexanizminin əsas

---

<sup>5</sup> Гаджиев Дж.Н. Направленная цитокиноterapia в комплексном лечении больных с механической желтухой желчнокаменного генеза / Дж.Н. Гаджиев, Э.Г. Тагиев, Н.Дж. Гаджиев // Вестник хирургии, - Санкт-Петербург: - 2016. № 4, - с. 67 -70.

<sup>6</sup> Тағиєв Е.Қ. Xolelithiaz mənşəli mexaniki sarılıqlı xəstələrdə cərrahi taktikanın optimallaşdırılması və sitokin disbalansının tənzimi: / Tibb üzrə fəlsəfə doktoru dissertasiyanın avtoreferatı) / - Bakı, 2018, - 48 s.

<sup>7</sup> Захарова И.Н. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей / И.Н. Захарова, И.М. Османов, Л.Я. Климов [и др.] // Медицинский совет, - Москва: - 2019. № 2, - с. 143-150.

<sup>8</sup> Tarr A.W. The role of humoral innate immunity in hepatitis C virus infection / A.W. Tarr, R.A. Urbanowicz, J.K. Ball // Viruses, - 2012. v. 4, no 1, - p. 1-27.

<sup>9</sup> Yang Z. TLRs, macrophages and NK cells: our understandings of their functions in uterus and ovary. Int Immunoph / Z. Yang, B. Kong, D.M. Mosser [et al.] // 2011. v. 11, - p. 1442-50.

<sup>10</sup> Lehrer R. a-Defensins in human innate immunity / R. Lehrer, W. Lu // Immunol. Rev., - 2012. v. 245, - p. 84-112.

komponentləri sitokinlər və antimikrob peptidlərdir<sup>11</sup>.

Öd kisəsindəki patomorfoloji dəyişikliklərə müasir instrumental-laborator diaqnostika metodlarının (USM, KT, laborator analizlər) belə dəqiq diaqnoz qoymağa imkan vermədiyini, KDX zamanı antimikrob peptidlərin göstəricilərinin öyrənilməməsini, bu göstəricilərin diaqnostik və terapeutik diapozunu barədə heç bir məlumatın olmamasını nəzərə alsaq, bu sahədə ciddi elmi axtarışların aparılması gündəmə gəlir.

### **Tədqiqatın obyektı və predmeti.**

Klinik tədqiqatlar Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris-Cərrahiyyə Kinikasında 2016-2018-ci illər ərzində KDX diaqnozu ilə əməliyyat olunmuş 18-71 yaşlı 69 xəstəni əhatə edir.

**Tədqiqatın məqsədi** kəskin daşlı xolesistitli xəstələrdə öd kisəsindəki iltihabın morfoloji formalarının qiymətləndirilməsində, əməliyyatdansonrakı dövrdə irinli-iltihabi ağırlaşmaların proqnozlaşdırılmasında və erkən diaqnostikasında antimikrob peptidlərin əhəmiyyətinin öyrənilməsi olmuşdur.

### **Tədqiqatın vəzifələri:**

1. Kəskin daşlı xolesistitin cərrahi müalicəsi zamanı dinamikada antimikrob peptidlərin səviyyəsinin öyrənilməsi.
2. İltihabın morfoloji formasından asılı olaraq bəzi antimikrob peptidlərin və sitokinlərin səviyyəsinin müxtəlif bioloji mühitlərdə müqayisəli qiymətləndirilməsi.
3. Kəskin daşlı xolesistit zamanı antimikrob peptidlərlə sitokin profili və adaptiv humoral immunitet göstəricilərinin arasındakı qarşılıqlı əlaqələrin öyrənilməsi;
4. Əməliyyatdansonrakı dövrdə infeksiya ağırlaşmalarının baş verməsinin biomarkerləri kimi neytrofillərin faqositar potensialının diaqnostik əhəmiyyətinin qiymətləndirilməsi.

**Tədqiqat metodları.** Dissertasiya işinin planına uyğun olaraq tədqiqatlar bir neçə mərhələni əhatə edir. Birinci mərhələdə KDX-nin cərrahi müalicəsinin mövcud durumu, antimikrob peptidlər, onların

---

<sup>11</sup> Азизова Г.И. Эндогенные антимикробные пептиды как маркеры инфекционного процесса при талассемии / Г.И. Азизова, А.Р. Дадашова, Г.Р. Вагабова [и др.] // Международный Медицинский журнал, - Харьков: - 2014. № 2, - с. 100-103

normal və patoloji proseslərdə rolu ,eləcə də KDX zamanı orqanizmin immun və sitokin statusunda müşahidə edilən dəyişikliklər barədə Vətən və xarici mənbələrin son illərdəki məlumatları analiz edilmişdir. Bu məqsədlə 27 Vətən və 266 xarici mənbələrdən istifadə edilmişdir.

İkinci mərhələdə KDX diaqnozu ilə açıq (15), minilaparotom (17) və laparoskopik (37) xolesistektomiya keçirmiş 18-71 yaşlı xəstədə dinamikada tədqiqatlar aparılmışdır. Xəstələr TG 13 prinsipləri nəzərə alınmaqla üç qrupa bölünmüşdür: I qrupa KDX-nin kataral forması olan 26, II qrupa KDX-nin fleqmonoz forması olan 24 və III qrupa KDX-nin qanqrenoz forması olan 19 xəstə daxil edilmişdir. Bu xəstələrdə dinamikada müqayisəli surətdə qanda bir sıra antimikrob peptidlər, sitokin profili, qaraciyərin funksional və eləcə də endogen intoksikasiya göstəriciləri öyrənilmişdir. Bəzi göstəricilər isə eyni zamanda qaraciyərdən götürülmüş biopatlarda və kisə ödündə də tədqiq edilmişdir. Həmçinin, kisə ödünün mikrobioloji tədqiqatı da aparılmışdır.

Üçüncü mərhələdə hər bir qrup üzrə ayrılıqda alınan nəticələrin statistik işlənməsi aparılmışdır.

Dördüncü mərhələdə öyrənilən göstəricilərin qruplar üzrə müqayisəli təhlili aparılmış, bakteriobiliyanın öyrənilən endogen antimikrob peptidlərin, sitokin profili və adaptiv humoral immunitet göstəricilərinə mümkün təsiri araşdırılmışdır.

Beşinci mərhələdə KDX-nin destruktiv formalarının erkən diaqnostikasında bəzi antimikrob peptidlərin və sitokinlərin rolu isbatlı təbabət üsullarının köməyi ilə sübut edilmişdir.

#### **Müdafiyyə çıxarılan əsas müddəalar:**

- Kəskin daşlı xolesistitlərdə antimikrob peptidlərin miqdarı lokal və sistem səviyyəsində artır və belə bir vəziyyət isə patologiya zamanı anadangəlmə immunitetin aktivləşməsini göstərir;
- Öyrənilən antimikrob peptidlərin, xüsusilə də, laktoferrin və hepsidin plazmadakı yüksək səviyyəsi öd kisəsindəki destruktiv proses üçün xarakterik olduğundan kəskin xolesistitin destruktiv formasının erkən diaqnostikasında informativ biomarkerlər kimi istifadə oluna bilər;

- İltihablehinə sitokinlərin – TNF $\alpha$ , IL-6 və IL-8 qan serumunda konsentrasiyası öd kisəsindəki iltihabın və destruktiv proseslərin dərinliyi ilə tam korrelyasiya edir;
- Kəskin xolesistitli xəstələrdə antimikrob peptidlərin sintezi ilə iltihablehinə sitokinlər və adaptiv humoral immunitet göstəriciləri arasında statistik dürüst güclü düz (müsbət) qarşılıqlı əlaqələr vardır;
- Əməliyyatdansonrakı irinli-iltihabi ağırlaşmaların proqnozlaşdırılmasında və erkən diaqnostikasında yüksək spesifikliyə və həssaslığa malik antimikrob peptidlərdən və sitokinlərdən istifadə edilməsinin məqsədəuyğunluğu sübutlu təbabət üsulları ilə tam sübuta yetirilmişdir;

### **Tədqiqat işinin elmi yeniliyi:**

KDX-li xəstələrdə antimikrob peptidlərin və sitokin profili göstəricilərinin sistem (qan serumunda) və lokal (qaraciyər toxumasında və öddə) səviyyəsi öd kisəsindəki iltihabın morfoloji formaları nəzərə alınmaqla müqayisəli və kompleks şəkildə öyrənilərək bu göstəricilərin diaqnostik əhəmiyyəti müəyyən edilmişdir. Həmçinin, cərrahi müdaxilədən sonra antimikrob peptidlərin və sitokinlərin dəyişmə dinamikası öyrənilmiş, antimikrob peptidlərin və sitokinlərin informativ bir biomarker kimi əməliyyatdansonrakı dövrdə baş verə biləcək irinli-iltihabi ağırlaşmaların proqnozlaşdırılmasında və erkən diaqnostikasında rolu araşdırılaraq onların klinik praktikada əhəmiyyəti ehtimallar nəzəriyyəsi prinsiplərinə söykənən riyazi modellərdən istifadə edilməklə əsaslandırılmış, ROC-analizinin və isbatlı təbabət üsullarının köməyi ilə sübut edilmişdir. Eyni zamanda, antimikrob peptidlərlə sitokin profili və adaptiv humoral immunitet göstəriciləri arasındakı korrelyasiya əlaqələrinin olması müəyyən edilmişdir. Bakteriobilyanın qanda antimikrob peptidlərin, sitokin profili və adaptiv humoral immunitet göstəricilərinə təsiri müqayisəli şəkildə qiymətləndirilmişdir.

### **İşin praktik əhəmiyyəti:**

KDX-nin diaqnostikası kompleksinə plazmada antimikrob peptidlərdən laktoferrin və hepsidinin daxil edilməsi öd kisəsindəki iltihabın destruktiv formalarını daha erkən dövrdə aşkarlamağa və

vaxtında düzgün cərrahi taktika seçməyə imkan verir. Əməliyyatdansonrakı irinli-iltihabi ağırlaşmaların proqnozlaşdırılması və erkən diaqnostikası proqramına seroloji informativ biomarkerlərin – qanda antimikrob peptidlərdən laktoferrin və  $\alpha$ -defenzinin, TNF $\alpha$  və IL-6 kimi sitokinlərin daxil edilməsi daha dürüst nəticələrin alınmasında əhəmiyyətli rol oynayır. Həmçinin, bu biomarkerlər xəstəliyin klinik gedişinin monitorinqində önəmli əhəmiyyət daşıyır.

### **Tədqiqatın tibb elmlərinin problem planı ilə əlaqəsi.**

Dissertasiyanın mövzusu ATU-nun Ümumi cərrahlıq kafedrasının elmi-tədqiqat işlərinin planına daxildir (dövlət qeydiyyat nömrəsi № BTEB-217).

**İşin aprobasiyası.** Dissertasiyanın materialları aşağıdakı elmi yığıncaqlarda məruzə və müzakirə edilmişdir: III Съезд Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана (Ташкент, октябрь 2017); 4. International medical congress (Baku, 2-3 november, 2017); 21-ci Ulusal Cerrahi Kongresi ve 16. Cerrahi Hemşirelik Kongresi (Antalya, 11-15 Nisan, 2018); Международная научно- практическая интернет- конференция « Новое в хирургии» (Беларусь, г.Минск, 1 ноября 2019).

Dissertasiya işinin ilkin müzakirəsi 05 iyul 2019-cu il tarixində ATU-nun cərrahi profilli kafedraları və Tədris-Cərrahiyyə Klinikası əməkdaşlarının birgə iclasında keçirilmişdir (Protokol № 13). 25 may 2021-ci ildə 3213.01- “Cərrahlıq” ixtisası üzrə ED 2.06 Dissertasiya Şurası nəzdində fəaliyyət göstərən Elmi Seminarlar keçirən Aprobasiya Komissiyasında işin növbəti müzakirəsi keçirilmişdir (Protokol № 4).

**İşin praktikaya tətbiqi.** Alınmış nəticələr ATU-nun Ümumi cərrahlıq kafedrasında və Tədris Cərrahiyyə Klinikasında tətbiq edilir. Həmçinin, aparılmış klinik-biokimyəvi-immunoloji tədqiqatlar nəticəsində alınan elmi məlumatlar tədris prosesində istifadə edilir.

**Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilat.** Dissertasiya işi ATU-nun Tədris Cərrahiyyə Klinikasında, Ümumi Cərrahlıq kafedrasında, eyni zamanda, ATU-nun Biokimyəvi və Mikrobioloji laboratoriyalarında yerinə yetirilib.

**Dərc edilmiş elmi işlər:** Dissertasiyanın mövzusuna dair 6



məqalə (3-ü xarici jurnallarda) və 7 tezis (3-ü xarici ölkələrdə) çap edilmişdir.

**İşin həcmi və strukturu.** Dissertasiya 188 səhifədə (233701 işarə) yazılmış girişdən (11290 işarə), ədəbiyyat icmalından (58451 işarə), tədqiqat nəticələrini əks etdirən 3 fəsildən (11902 + 88918 + 29842 işarə), yekundan, nəticələrdən, praktik tövsiyələrdən (29229 işarə) və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiyada 33 cədvəl və 15 qrafik verilmişdir. İstifadə edilmiş ədəbiyyat siyahısı 27 Azərbaycan, 155 rus və 111 ingilis dilində olan 293 mənbəni əhatə edir.

## TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Klinik tədqiqatlar Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris-Cərrahiyyə Klinikasında 2016-2018-ci illər ərzində KDX diaqnozu ilə müdaxilə keçirmiş 18-71 yaşlı 69 xəstəni əhatə edir. Tədqiqat kontingentinə daxil edilmiş bütün xəstələrə kəskin xolesistit diaqnozunun qoyulmasında “The Tokyo Guidelines” 2013 (TG13) – “Tokio rəhbərlik prinsipləri protokolu” əsas götürülmüşdür.

Xəstələrin yaşa və cinsə görə təhlili göstərir ki, 69 KDX diaqnozu ilə cərrahi müdaxilə keçirmiş xəstədən 24 nəfəri kişi (  $34,8 \pm 5,7\%$  ) və 45 nəfəri (  $65,2 \pm 5,7\%$  ) isə qadın olmuşdur. Yaş qrupları içərisində KDX-yə daha çox 51-60 yaşlı insanlarda rast gəlinməsi diqqəti cəlb edir. Eyni zamanda, öddəşi xəstəliyinin “cavanlaşması” da nəzərə çarpır. Ümumilikdə, xəstələrin içərisində əmək qabiliyyəti şəxslər üstünlük təşkil etmişdir.

Xəstələrin klinikaya gec dövrlərdə müraciət etmələri 37 şəxsə (  $53,6 \pm 6,0\%$  ) müxtəlif ağırlaşmalara gətirib çıxarmışdır: perivezikal infiltrat (8 nəfər), perivezikal abses (7 nəfər), yerli peritonit (13 nəfər), ümumi peritonit (5 nəfər) və kəskin pankreatit (4 nəfər). 69 xəstədən 36-da (  $52,2 \pm 6,0\%$  ) müxtəlif yanaşı somatik xəstəliklər də aşkarlanmışdır. Bu yanaşı somatik xəstəliklərdən ürəyin xroniki işemik xəstəliyinə (10 nəfər), hipertoniya xəstəliyinə (7 nəfər) və şəkərli diabetə (7 nəfər) daha çox rast gəlinmişdir.

KDX və ağırlaşmaları ilə klinikaya daxil olan xəstələrin 11-i (  $15 \pm 0,9\%$  ) təxirəsalınmaz (ilkin 6 saat ərzində), 50-si (  $72 \pm 0,5\%$  )

erkən təcili (ilkin 24-48 saat müddətində) və 8 nəfəri (11±0,6%) isə təxirəsalınmış (3 sutkadan sonra) qaydada əməliyyata məruz qalmışdır. Klinikada xəstələrin hamısı aktiv cərrahi taktika rəhbər tutulmaqla endotraxeal narkoz altında xolesistektomiya olunmuşdur. Cərrahi müdaxilə üsulları içərisində üstünlük “qızıl standart” sayılan laparoskopik xolesistektomiyaya (LXE) verilmişdir. Belə ki, cərrahi müdaxilə keçirmiş 37 xəstədə (53±0,6%) öd kisəsi laparoskopik üsulla xaric edilmişdir. Açıq xolesistektomiya (AXE) xəstələrin 15-də aparılmışdır (21±0,7%). AXE-yə daha çox III qrupa aid – öd kisəsinin qanqrenası olan xəstələrdə, KDX-nin müxtəlif ağırlaşmaları olan hallarda üstünlük verilmişdir. Minilaparotom xolesistektomiya (MLXE) M.D.Prudkov üsulu ilə 17 xəstədə (24±0,6%) aparılmışdır. Konversiyaya heç bir xəstədə ehtiyac olmamışdır. Əməliyyatdansonrakı dövrdə ölüm hadisəsi olmamışdır. Lakin əməliyyatdansonrakı yerli irinli-iltihabi ağırlaşmalara 11 xəstədə (15±0,9%) rast gəlinmişdir. Bu ağırlaşmaların rastgəlmə tezliyi isə öd kisəsindəki iltihabın formasından asılı olmuşdur.

Tədqiqatın məqsədi və qarşıya qoyulan vəzifələr nəzərə alınaraq xəstələr 3 qrupa bölünmüşdür. I qrupa KDX-nin kataral forması olan 26, II qrupa KDX-nin fleqmonoz forması olan 24 və III qrupa isə KDX-nin qanqrenoz forması olan 19 xəstə daxil edilmişdir. Hər üç qrupa daxil olan xəstələr əməliyyatönü və əməliyyatdansonrakı dövrdə ümumən qəbul edilmiş ənənəvi kompleks bazis konservativ terapiya almışdır. Hər 3 qrupa daxil olan xəstələrdə dinamikada - əməliyyatönü dövrdə, əməliyyatdansonrakı dövrün 3-cü və 7-ci sutkalarında qan plazmasında  $\alpha$ -defenzinin (HNP $\alpha$ ), endotoksinin, neytrofillərin elastazasının konsentrasiyası “Nycult Biotech” (Niderland) firmasının dəstindən istifadə edilməklə immunferment üsulu ilə təyin edilmişdir.

Membran keçiriciliyini artıran zülalın (BPI) qanda səviyyəsi isə BPI-IFA-Test (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) dəsti ilə öyrənilmişdir.

Plazmada laktoferrin konsentrasiyası immunfermentativ üsulla təyin edilmişdir.

Plazmada və əməliyyat zamanı qaraciyərdən götürülmüş bioptatlarda hepsidinin miqdarı düzünə (birbaşa) immunferment

üsulu ilə “ABCAM” (ABŞ) firmasının monospesifik antizərdablarından və antigenlərə qarşı monoklonal antitellərdən istifadə edilməklə təyin edilmişdir.

Qan zərdabında iltihablehinə (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8) və iltihabəleyhinə (IL-10) sitokinlərin konsentrasiyası “Bender Medsystems” (ABŞ) firmasının reaktivlərindən istifadə edilməklə immunferment analiz üsulu ilə öyrənilmişdir. Həmçinin xəstələrdə TNF $\alpha$ /İL-10 nisbəti də hesablanmışdır.

36 xəstədə isə (hər qrupdan 12 xəstə olmaqla) əməliyyat zamanı götürülmüş qaraciyər toxuması biopstatlarında və kisə ödündə TNF $\alpha$  və IL-6 səviyyəsi də tədqiq edilmişdir. Həmçinin, xəstələrin sidiyində dinamikada IL-6 miqdarı təyin olunmuşdur. Bunlardan əlavə, AMP-lərin mikrobəleyhinə təsiri nəzərə alınaraq əməliyyatın gedişində götürülmüş kisə ödünün mikrobioloji peyzajı araşdırılmışdır.

10 sağlam insanın öyrənilən biokimyəvi, immunoloji və sitokin profili göstəriciləri norma kimi qəbul edilmişdir.

Klinikaya daxil olan xəstələrin hamısında qanın ümumi analizi aparılmaqla bərabər koaqluqram göstəriciləri öyrənilmiş, virus hepatiti markerləri təyin edilmişdir. Dinamikada qaraciyərin funksional göstəriciləri – qanda ümumi zülal, albumin, ümumi bilirubin və onun fraksiyaları, eləcə də qaraciyər fermentləri – alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), qələvi fosfataza (QF) və qammaqlutamiltransferaza (QQT) öyrənilmişdir. Həmçinin, AST/ALT nisbəti təyin edilmişdir. Qanda OMP miqdarı B.B. Николайчук с соавт. (1991) üsulu ilə təyin edilmişdir

Aparılmış tədqiqatlar nəticəsində alınmış riyazi rəqəmlər müasir statistika üsulları ilə – parametrik və qeyri-parametrik üsullarla işlənilmiş, araşdırılan göstəricilər arasında korrelyasiya analizi aparılmışdır. Əməliyyatdansonrakı dövrdə xəstələrdə irinli-iltihabi ağırlaşmaların baş verməsinin proqnozlaşdırılmasında və erkən diaqnostikasında antimikrob peptidlərin və sitokinlərin daha informativ biomarkerlər kimi əhəmiyyətini qiymətləndirmək məqsədi ilə ANOVA testindən, korrelyasiya analizindən, ROC-analizindən, isbatlı təbabət üsullarından və Snekedor əmsalından istifadə

edilmişdir.

Biokimyəvi və immunoloji müayinələr ATU-unun Biokimya kafedrasının laboratoriyasında, mikrobioloji müayinələr isə ATU-nun mikrobiologiya kafedrasının laboratoriyasında aparılmışdır.

## ALINMIŞ NƏTİCƏLƏRİN TƏHLİLİ

Tədqiqata cəlb edilmiş 69 xəstədə əməliyyatönu dövrdə sağlam şəxslərin göstəriciləri ilə müqayisədə qanda antimikrob peptidlərdən  $\alpha$ -defenzinin miqdarı 2,4 dəfə, BPI – 6,9 dəfə, endotoksin – 8,6 dəfə, neytrofillərin elastazası – 3,2 dəfə, laktoferrin – 2,2 dəfə, hepsidin – 3,5 dəfə statistik dürüst çox olmuşdur. Eyni zamanda, əməliyyatın gedişində qaraciyərdən götürülmüş toxuma biopstatlarında hepsidinin səviyyəsi normal həddi statistik dürüst 2,1 dəfə üstələnmişdir (38,7 $\pm$ 2,1 pq/ml). Qeyd etmək lazımdır ki, antimikrob peptidlərin miqdarı öd kisəsindəki iltihabın morfoloji formasından birbaşa asılı olaraq müxtəlif hədlərdə dəyişmişdir. Belə ki, KDX-nin kataral formasında əməliyyatönu dövrdə norma ilə müqayisədə qanda  $\alpha$ -defenzin səviyyəsi 66,4% (P<0,001), BPI – 2,9 dəfə (P<0,001), endotoksin – 5,9 dəfə (P<0,001), neytrofillərin elastazası – 2,3 dəfə (P<0,001), laktoferrin – 71,4 dəfə (P<0,001), hepsidin – 3,0 dəfə (P<0,001), qaraciyər toxumasında isə hepsidin 88,6% (P<0,01) yüksəlmişdir.

Öd kisəsindəki iltihabın fleqmonoz formasında əməliyyatönu dövrdə KDX-nin kataral forması ilə müqayisədə qanda  $\alpha$ -defenzin 33,5% (P<sub>1</sub><0,001), BPI – 3,0 dəfə (P<sub>1</sub><0,001), endotoksin – 49,1% (P<sub>1</sub><0,001), neytrofillərin elastazası – 33,4% (P<sub>1</sub><0,001), laktoferrin – 22,5% (P<sub>1</sub><0,001), hepsidin statistik qeyri-dürüst – 12,1%, qaraciyər toxumasında isə hepsidin statistik qeyri-dürüst 11,8% çox olmuşdur.

KDX-nin qanqrenoz formasında isə öd kisəsindəki iltihabın kataral və fleqmonoz formalarına nisbətən müvafiq olaraq qanda statistik dürüst  $\alpha$ -defenzin 2,1 dəfə və 58,9% , BPI – 3,5 dəfə və 16,5%, endotoksin – 2,1 dəfə və 38,2%, neytrofillərin elastazası – 90,3% və 42,7%, laktoferrin – 68,9% və 37,9%, hepsidin– 54,4% və 37,7%, qaraciyər toxumasında isə hepsidin statistik qeyri-dürüst

25,4% və 12,1% yüksək olmuşdur.

KDX-nin bütün formalarında plazmada  $\alpha$ -defenzinin miqdarının artması orqanizmin mikrobisid potensialının birbaşa artmasını göstərir. Digər tərəfdən, məlumdur ki, defenzinlər monositlər üçün güclü xemoatraktantlar olmaqla yanaşı adaptiv immunitetin effektor fazasında aktiv iştirak edirlər. KDX-nin müxtəlif formalarında  $\alpha$ -defenzin səviyyəsinin geniş diapazonda dəyişməsi neytrofillərin aktivləşməsinin dərəcəsini əks etdirir. Həmçinin, öd kisəsindəki iltihabın destruktiv formaları və bu fonda irinli-iltihabi ağırlaşmalar BPI sekresiyanın artmasına səbəb olur. KDX-nin destruktiv formalarında plazmada endotoksin konsentrasiyasının daha çox artması qaraciyərin funksional vəziyyəti ilə əlaqədardır. Belə ki, bu endotoksinin metabolizmi qaraciyərdə gedir. KDX-nin destruktiv formalarında neytrofillərin elastazasının miqdarının daha çox artması bu endogen antimikrob peptidin ağır iltihabi reaksiyalarda əhəmiyyətli rol oynadığını təsdiqləyir.

İltihab zamanı neytrofillər tərəfindən sintez olunan laktoferrin dəmiri özünə birləşdirməklə bu metalın mikroblar üçün çatışmazlığını törədir və antibakterial, antiviral, göbələkəleyhinə təsir göstərir. Laktoferrinin plazmada konsentrasiyası neytrofillərin sayı və eləcə də bu hüceyrələrin dövretmə müddətləri ilə korrelyasiya etdiyi üçün onun orqanizmin mayələrindəki miqdarı neytrofillərin aktivləşmə göstəricisi hesab edilir.

Beləliklə, orqanizmin dəmir metabolizmində vacib rol oynayan, yanaşı olaraq immunmoduləedici və antioksidant təsirlərə malik olan laktoferrin iltihabın ən informativ biomarkerlərindən biri kimi bu patologiya zamanı neytrofillərin aktivliyinin artmasını sübut edir.

Dəmir mübadiləsini tənzimləyən hormon olan hepsidin qaraciyərdə hepatositlər tərəfindən sintez olunur və eyni zamanda, həm humoral peptidlərin, həm də sitokinlərin bütün xüsusiyyətlərinə malik olur. Antimikrob təsirli bu peptid makrofaqlar, piy hüceyrələri və kardiomyositlər tərəfindən də sintez olunur. Qeyd edildiyi kimi, KDX-nin bütün formalarında istər plazmada, istərsə də əməliyyat zamanı qaraciyərdən götürülmüş toxuma bioptatlarında hepsidinin miqdarı artsa da, bu artım öd kisəsindəki iltihabın morfoloji

formasından asılı olmuşdur.

Ümumilikdə xəstələrdə əməliyyatın dövründə qan zərdabında iltihabəleyhinə sitokinlərdən TNF $\alpha$  konsentrasiyası normaya nisbətən statistik dürrüst 5,4 dəfə, IL-6 – 7,0 dəfə, IL-8 – 4,4 dəfə və iltihabəleyhinə sitokin IL-10 – 37,1% yüksəlmişdir. Bu xəstələrdə qaraciyərdən götürülmüş biopatlarda sağlam şəxslərdəki göstəricidən TNF $\alpha$  miqdarı 5,2 dəfə (P<0,001), IL-6 miqdarı isə 7,5 dəfə (P<0,001), sidikdə isə IL-6 səviyyəsi 7,6 (P<0,001) dəfə çox olmuşdur. Cərrahi müdaxilə zamanı götürülmüş kisə öhdündə ortalama TNF $\alpha$  – 50,2 $\pm$ 2,7 pç/ml, IL-6 isə 41,5 $\pm$ 2,7 pç/ml səviyyəsində aşkarlanmışdır. Xəstələrdə TNF $\alpha$  / IL-10 nisbəti norma ilə müqayisədə 4,6 dəfə (P<0,001) artmışdır ki, bu da sitokin profilində dərin disbalansın olmasını göstərir.

Müqayisəli təhlil xəstələrdə sitokin profili göstəricilərində istər yerli, istərsə də sistem səviyyəsində baş verən dəyişikliklərlə öd kisəsindəki iltihabın morfoloji formaları arasında birbaşa əlaqənin olmasını göstərmişdir. Belə ki, öd kisəsindəki iltihabın kataral formasında sağlam şəxslərin göstəricisi ilə müqayisədə qanda statistik dürrüst TNF $\alpha$  miqdarı 3,8 dəfə, IL-6 – 5,6 dəfə, IL-8 – 3,7 dəfə, IL-10 isə - 68,2%, qaraciyərdən götürülmüş biopatlarda TNF $\alpha$  – 6,5 dəfə və IL-6 – 4,6 dəfə, sidikdə IL-6 – 5,1 dəfə yüksəlmiş, öddə TNF $\alpha$  konsentrasiyası 53,1 $\pm$ 4,5 pç/ml, IL-6 isə 36,1 $\pm$ 3,6 pç/ml olmuşdur. Bu xəstələrdə sitokin balansını xarakterizə edən TNF $\alpha$  /IL-10 nisbəti normanı 2,2 dəfə (P<0,001) üstələmişdir.

KDX-nin fleqmonoz forması olan xəstələrdə öd kisəsindəki iltihabın kataral forması ilə müqayisədə əməliyyatın dövründə qan zərdabında iltihabəleyhinə sitokinlərdən TNF $\alpha$  konsentrasiyası 34,5% (P<sub>1</sub><0,001), IL-6 19,5% (P<sub>1</sub><0,01), IL-8 – 22,9% (P<0,01) çox, əksinə, iltihabəleyhinə sitokin IL-10 miqdarı isə 13,7% (P<sub>1</sub><0,05) az olmuşdur. TNF $\alpha$ /IL-10 nisbəti kataral iltihabdakı göstəricini 54,7% (P<sub>1</sub><0,001) üstələmişdir. Bu xəstələrdə qaraciyər toxuması biopatlarda kataral formaya nisbətən TNF $\alpha$  səviyyəsi 25,5%(P<sub>1</sub><0,05) az, lakin IL-6 miqdarı qaraciyər toxumasında 76,6% (P<sub>1</sub><0,01), sidikdə isə 54,1% (P<sub>1</sub><0,001) yüksək həddə qalxmışdır. Cərrahi müdaxilə zamanı götürülmüş öddə isə kataral formaya nisbətən TNF $\alpha$  konsentrasiyası 22,6% (P<sub>1</sub><0,05) az olsa da, IL-6

konsentrasiyası statistik qeyri-dürüst 16,3% çox olmuşdur.

Öd kisəsindəki iltihabın qanqrenoz formasında sitokin profili göstəriciləri yerli və sistem səviyyəsində daha dərin dəyişikliklərə məruz qalırlar. Belə ki, əməliyyat zamanı qaraciyərdən götürülmüş toxumada KDX-nin kataral və fleqmonoz formasındakı analogi göstəricilərlə müqayisədə müvafiq olaraq TNF $\alpha$  miqdarı 32,7% ( $P_1 < 0,05$ ) və statistik qeyri-dürüst 9,7% az, lakin IL-6 miqdarı isə 2,0 dəfə ( $P_1 < 0,001$ ) və statistik qeyri-dürüst 15,9% çox olmuşdur. Kisə ödündə isə bu xəstələrdə KDX-nin kataral və fleqmonoz formaları ilə müqayisədə müvafiq olaraq TNF $\alpha$  miqdarı statistik qeyri-dürüst 5,9% və 36,9% ( $P_2 < 0,05$ ), IL-6 isə statistik qeyri-dürüst 28,5% və 10,5% yüksək həddə qalxmışdır, həmçinin, sidikdə də IL-6 miqdarı 2,0 dəfə ( $P_1 < 0,001$ ) və 32,5% ( $P_2 < 0,01$ ) çox olmuşdur.

KDX-nin qanqrenoz formasında əməliyyatözü dövrədə qan zərdabında iltihabın kataral və fleqmonoz formalarına nisbətən müvafiq olaraq TNF $\alpha$  konsentrasiyası 2,1 dəfə ( $P_1 < 0,001$ ) və 59,4% ( $P_2 < 0,001$ ), IL-6 – 60,8% ( $P_1 < 0,001$ ) və 34,6% ( $P_2 < 0,001$ ), IL-8 – 39,7% ( $P_1 < 0,001$ ) və statistik qeyri-dürüst 13,7% artsa da, əksinə, IL-10 miqdarı 49,8% ( $P_1 < 0,001$ ) və 41,9% ( $P_2 < 0,001$ ) azalmışdır. Həmçinin, TNF $\alpha$ /IL-10 səviyyəsi də kataral və fleqmonoz formalara nisbətən statistik dürüst 4,2 dəfə və 2,7 dəfə yüksək olur.

Ümumilikdə xəstələrdə əməliyyatözü dövrədə sağlam şəxslərdəki göstəriciyə nisbətən adaptiv humoral immunitet göstəricilərindən olan CD19<sup>+</sup> - limfositlərin miqdarı statistik dürüst 27,3%, IgA – 35,0%, IgM – 28,6%, IgG – 32,0% və FA normaya nisbətən 16,2% azaldığı halda, DİK səviyyəsi 93,9% yüksəlmişdir.

İstər humoral immunitet və qaraciyərin funksional göstəricilərində, istərsə də endogen intoksikasiya parametrlərində aşkarlanan dəyişikliklərin dərinliyi öd kisəsindəki iltihabın morfoloji formasından birbaşa asılı olmuşdur.

Ümumilikdə, hər 3 qrupa daxil olan xəstələrdə endogen antimikrob peptidlərin və sitokin profili göstəricilərinin əməliyyata qədər, əməliyyatdansonrakı 3-cü və 7-ci sutkalarda dəyişməsi dinamikası 1 saylı cədvəldə verilmişdir.

1 saylı cədvəldən görüldüyü kimi, əməliyyatdansonrakı dövrün 3-cü sutkasında ümumilikdə xəstələrdə müxtəlif mikroblar,

göbələklər və qişalı viruslar üçün mikrobisid olan, lokal və sistem aktivləşməsi zamanı neytrofillərin deqranulyasiyası yolu ilə xaric olan  $\alpha$ -defenzin konsentrasiyası sağlam şəxslərdəki göstəriciyə nəzərən statistik dürüst 31,0%, BPI – 51,0%, endotoksin – 13,7%, neytrofillərin elastazası – 20,4%, laktoferrin – 10,2% və hepsidin – 16,4% artır. Yalnız bu dövrdən sonra dinamikada azalaraq müşahidənin sonuna 7-ci sutkada  $\alpha$ -defenzin ilkin göstəricidən statistik qeyri-dürüst 13,3% az və normadan 2,1 dəfə çox ( $P<0,001$ ), BPI – ilkin göstəricidən statistik qeyri-dürüst 4,7% az və normadan 6,6 dəfə çox ( $P<0,001$ ), endotoksin – ilkin göstəricidən statistik qeyri-dürüst 11,4% az və normadan 7,7 dəfə çox ( $P<0,001$ ), neytrofillərin elastazası – ilkin göstəricidən statistik qeyri-dürüst cəmi 1,4% az və normadan 3,1 dəfə çox ( $P<0,001$ ), laktoferrin – ilkin səviyyədən 19,8% ( $P_0<0,001$ ) az və normadan 74,2% ( $P<0,001$ ) çox və hepsidin isə ilkin göstəricidən statistik qeyri-dürüst 7,4% az, lakin normal səviyyədən 3,3 dəfə ( $P<0,001$ ) çox olaraq qalır.

Sitokin profili göstəriciləri də ümumilikdə xəstələrdə əməliyyatdansonrakı dövrdə artmağa istiqamətlənərək 3-cü sutkada qanda TNF $\alpha$  miqdarı ilkin göstəricini 25,7% ( $P_0<0,001$ ), IL-6 – statistik qeyri-dürüst 13,2%, IL-8 – statistik qeyri-dürüst 11,9%, IL-10 – 94,0% ( $P_0<0,001$ ) üstələyir, sidikdə isə IL-6 səviyyəsi ilkin göstəricidən 36,3% ( $P_0<0,001$ ) az olur. Bu dövrdə TNF $\alpha$ /IL-10 nisbəti ilkin səviyyədən 44,2% ( $P_0<0,001$ ) aşağı düşür. Yalnız bu dövrdən etibarən qanda öyrənilən sitokinlərin konsentrasiyası azalmağa başlayır. Lakin əməliyyatdansonrakı dövrün 7-ci sutkasında normadan xeyli uzaq olaraq qalır: norma ilə müqayisədə statistik dürüst TNF $\alpha$  miqdarı 4,5 dəfə, IL-6 – 5,8 dəfə, IL-8 – 3,4 dəfə və IL-10 – 72,2% çox. Bu dövrdə TNF $\alpha$ /IL-10 nisbəti ilkin göstəricidən 43,9% ( $P_0<0,001$ ) az olsa da, sağlam şəxslərdəki səviyyədən 2,6 dəfə ( $P_0<0,001$ ) çox olaraq qalır.

Hər 3 qrup üzrə cərrahi müdaxilədən sonra endogen antimikrobpeptidlər və sitokin profili göstəricilərində müşahidə edilən dinamik dəyişikliklər eyni qanunauyğunluqla gedir. Lakin tədqiqatın sonunda öd kisəsindəki iltihabın qanqrenoz formasında endogen antimikrobpeptidlərin və sitokin profili göstəricilərinin normadan daha çox uzaq olması diqqəti cəlb edir.



## Cədvəl 1

### Xəstələrdə endogen antimikrob peptidlərin və sitokin profili göstəricilərinin dəyişməsi dinamikası

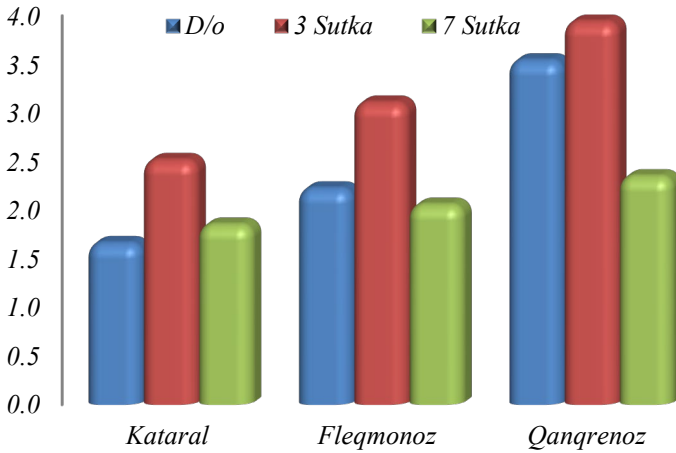
Göstərici	Tədqiqatın müddəti (sutka)			Norma
	D/o	3	7	
$\alpha$ -defenzin (HNP $\alpha$ ), nq/ml	231,1 $\pm$ 10,4 105-392 ***	302,7 $\pm$ 9,4 163-455 ***;###	200,5 $\pm$ 5,1 120-291 ***;##	97,4 $\pm$ 6,9 61,3-125
BPI, nq/ml	2,46 $\pm$ 0,16 0,74-5,06 ***	3,71 $\pm$ 0,24 1,05-7,1 ***; ###	2,34 $\pm$ 0,13 0,75-4,39 ***	0,35 $\pm$ 0,03 0,16-0,57
Endotoksin, nq/ml	3,26 $\pm$ 0,14 1,1-6,4 ***	3,70 $\pm$ 0,14 1,6-7,2 ***; #	2,89 $\pm$ 0,12 1,2-6,1 ***	0,38 $\pm$ 0,15 0,06-1,39
Neytrofillərin elastazası, nq/ml	167,3 $\pm$ 7,1 74,6-303 ***	201,5 $\pm$ 6,6 96,3-330 ***; ###	165,0 $\pm$ 4,7 88,3-246 ***	53,1 $\pm$ 3,5 36-66
Laktoferrin nq/ml	1683,1 $\pm$ 51,5 900-2500 ***	1854,2 $\pm$ 62,7 850-2800 ***;#	1349,5 $\pm$ 43,3 750-2400 ***;###	774,5 $\pm$ 6,2 500-1250
Hepsidin, pq/ml	219,4 $\pm$ 8,7 68-367 ***	255,4 $\pm$ 8,5 96-402 ***;##	203,1 $\pm$ 6,7 66-297 ***	62,1 $\pm$ 6,2 26-85
TNF $\alpha$ , pq/ml	34,8 $\pm$ 1,9 13,7-95,5 ***	43,7 $\pm$ 2,5 16,5-110 ***; ##	28,7 $\pm$ 1,7 9,3-65,6 ***; #	6,4 $\pm$ 0,7 3,6-10,7
IL-6, pq/ml	38,0 $\pm$ 1,9 9,8-86,3 ***	43,0 $\pm$ 2,5 18,3-116 ***	31,8 $\pm$ 1,9 7,2-84,3 ***; ##	5,5 $\pm$ 0,9 1,7-10,7
IL-8, pq/ml	180,2 $\pm$ 8,2 67-446 ***	201,7 $\pm$ 9,6 83-461 ***	138,9 $\pm$ 6,2 47-281 ***; ###	41,3 $\pm$ 5,7 22-81
IL-10, pq/ml	16,6 $\pm$ 0,8 7,6-36,3 ***	32,2 $\pm$ 1,1 15,3-58,3 ***; ###	20,9 $\pm$ 0,7 10,5-42,1 ***; ###	12,1 $\pm$ 1,6 1-18,5
TNF $\alpha$ /IL-10	2,47 $\pm$ 0,20 1,02-5,65 ***	1,38 $\pm$ 0,07 0,79-2,74 ***; ###	1,39 $\pm$ 0,07 0,65-2,45 ***; ###	0,81 $\pm$ 0,31 0,38-3,6

*Qeyd: Göstəricilər arasında fərqi statistik dürüstlüyü:*

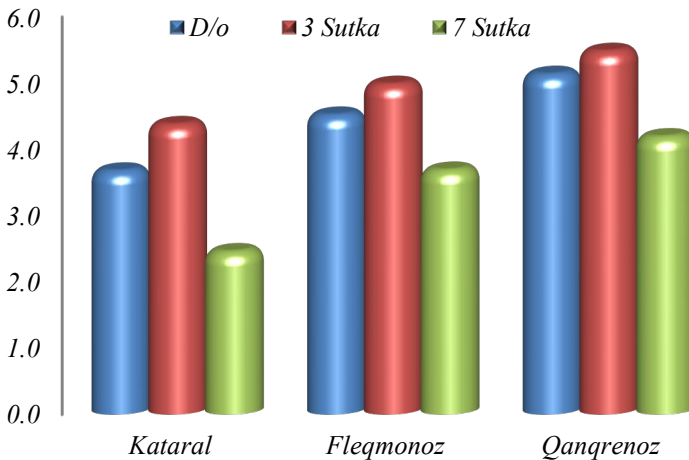
*1. Normaya görə: \* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ .*

*2. ilkin göstəriciyə görə: # -  $P_0 < 0,05$ ; ## -  $P_0 < 0,01$ ; ### -  $P_0 < 0,001$ .*

Aşağıdakı 1 və 2 sayılı qrafiklərdə qanda  $\alpha$ -defenzin və iltihablehinə sitokin olan İL-8 –in hər 3 qrup xəstələrində dəyişilmə dinamikası müqayisəli formada verilmişdir.



**Qrafik 1. KDX-nin müxtəlif formalarında plazmada  $\alpha$ -defenzin miqdarının dəyişmə dinamikası (norma – 1 ş.v.).**



**Qrafik 2. KDX-nin müxtəlif formalarında qan zərdabında IL-8 konsentrasiyasının dəyişmə dinamikası (norma – 1 ş.v.).**

Ümumilikdə xəstələrdə əməliyyatın dövründə sağlam şəxslərin göstəriciləri ilə müqayisədə azalmış CD19<sup>+</sup> limfositlərin, hər üç immunoqlobulinlərin (A,M,G) miqdarı, eləcə də FA cərrahi müdaxilədən sonra ilk 3 sutkada daha da azalır və yalnız bu müddətdən sonra artmağa istiqamətlənir. Lakin tədqiqatın 7-ci sutkasında normaya yüksələ bilmir.

KDX-nin kataral formasında adaptiv humoral immunitetin öyrənilən göstəricilərində aşkarlanan dəyişikliklər digər formalarla müqayisədə dərin olmadığından cərrahi müdaxilənin 7-ci sutkasında bu göstəricilər normaya daha çox yaxınlaşa bilirlər. Öd kisəsindəki iltihabın destruktiv formalarında isə adaptiv humoral immunitətdə gedən dərin dəyişikliklər əməliyyatdan sonrakı dövrdə bazis konservativ terapiya tədbirləri fonunda bu göstəricilərin tədqiqatın sonuna normadan xeyli uzaq məsafədə qalmasına səbəb olur. Cərrahi əməliyyatın gedişində 69 xəstənin öd kisəsindən götürülmüş öddə aparılan mikrobioloji tədqiqatlar xəstələrdən 38-inin (55,1±6,0%) öndə bakteribiliyanın olmasını göstərmişlər. 31 xəstədə (44,9±6,0%) isə öddə mikroblar aşkarlanmamışdır. Bakteribiliya aşkarlanan xəstələrin 39,1±5,9%-də (27 xəstədə) KDX-nin destruktiv formaları olmuşdur. Aparılmış tədqiqatlar bakteribiliyalı xəstələrdə qanda öyrənilən bütün endogen antimikrob peptidlərin öddə mikrob olmayan xəstələrin analoji göstəricilərdən yüksək olduğunu və bu fərqin müşahidənin sonuna qədər davam etdiyini göstərmişdir. Sitokin profilinin sistem göstəricilərindən əməliyyatın dövründə qanda TNF $\alpha$ , IL-6 və IL-8 səviyyəsi hər iki qrup xəstələrdə, demək olar ki, eyni səviyyədə olsa da, iltihabəleyhinə sitokin IL-10 konsentrasiyası bakteribiliyalı xəstələrdə 13,7% aşağı düşmüşdür. Bakteribiliyalı xəstələrdə qaraciyər toxumasında və öddə TNF $\alpha$  miqdarı öndə mikrob tapılmayan xəstələrdəki səviyyədən ciddi fərqlənməmişdir. Lakin bakteribiliya olan şəxslərdə öddə bilikultura mənfi olan xəstələrlə müqayisədə IL-6 miqdarı qaraciyər bioplatlarında 73,9% çox olsa da, öddə, demək olar ki, eyni səviyyədə olmuşdur. Müqayisəli qiymətləndirmə zamanı bakteribiliyanın adaptiv humoral immunitet göstəricilərinə mənfi təsir göstərdiyi müəyyən edilmişdir. Lakin bakteribiliyalı xəstələrdə öddə mikrob tapılmayan xəstələrlə müqayisədə endogen

intoksikasiya markeri olan plazmada OMP miqdarının tədqiqatın bütün dövrlərində daha yüksək hədlərdə qaldığı diqqəti cəlb edir.

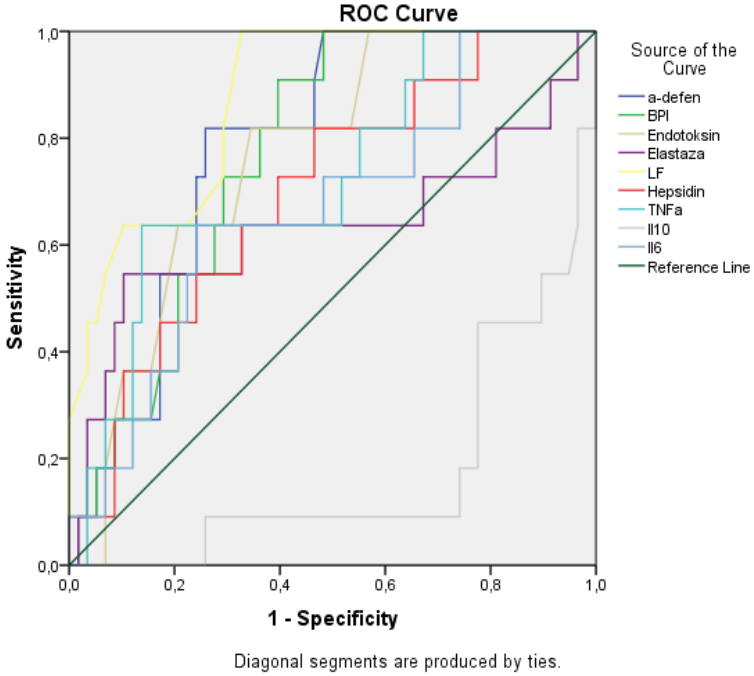
Aparılan ANOVA testi və  $\rho$ -Spearman analizinin əsasında bir-biri ilə statistik dürüst korrelyasiya əlaqələri müəyyən edilmiş göstəricilər bir-bir çıxdaş edilməklə 9 göstərici (a-defenzin, BPI, endotoksin, elastaza, hepsidin, LF, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10) saxlanılaraq tədqiqatlar davam etdirilmişdir. Sonrakı mərhələdə isə həssaslıq və spesifiklik göstəricilərinə əsasən binar klassifikasiyada (əməliyyatdansonrakı dövrdə irinli-iltihabi ağırlaşma var/yoxdur) xarakter ROC-əyrilər (receiver operating characteristic) qurmuşuq (Qrafik 3). ROC-analizin nəticələri əsasında növbəti mərhələdə isbatlı təbabət üsullarından istifadə etməklə Cut of point (kəsim nöqtələri) tapılmışdır. Tərəfimizdən həndəsi olaraq dayaq xəttindən (reference line) ən uzaq nöqtə kəsim nöqtəsi kimi dəyərləndirilərək həmin nöqtələrdə testin həssaslığı və spesifikliyi hesablanmışdır

Araşdırmalar zamanı alınan nəticələr KDX zamanı xəstələrdə istər lokal, istərsə də sistem səviyyəsində anadangəlmə humoral immunitetin aktivləşməsini, əksinə, adaptiv humoral immunitetin enməsini və FA-nın azalmasını göstərir. Tədqiqatın gedişində endogen antimikrob peptidlərin öz aralarında, endogen antimikrob peptidlərlə sitokin profili və adaptiv humoral immunitet göstəriciləri arasında bir sıra statistik dürüst güclü düz və əks korrelyasiya əlaqələrinin olması müəyyən edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, endogen antimikrob peptidlərlə TNF $\alpha$ , IL-6 və IL-8-in səviyyəsi arasında müsbət korrelyasiya əlaqələri diqqəti cəlb edir.

İltihabi proseslər zamanı endogen antimikrob peptidlər və sitokin sistemi qarşılıqlı əlaqədə funksiya etdiklərindən KDX zamanı sitokin profili göstəricilərinin yüksəlməsi antimikrob peptidlərin lokal səviyyədə artımı ilə müşayiət edilir. Bizim aldığımız nəticələr – qanda IL-6 səviyyəsinin artımının hepsidin sintezini stimulyasiya etməsi, TNF $\alpha$ -nın IL-6 sintezini artırması və IL-6-nın immunitetin humoral həlqəsini aktivləşdirməsi – digər müəlliflərin məlumatları ilə üst-üstə düşür (Данилов И.П., Гаджиев Дж.Н).

Həmçinin, TNF $\alpha$  iltihabi prosesin aktiv iştirakçısı, neytrofillərin güclü stimulyatoru və qeyri-spesifik müdafiənin mərkəzi mediatorlarından biri olan IL-8 üçün induktor olduğundan

KDX-nin bütün formalarında hər iki sitokinin miqdarı yüksək olur.



Area Under the Curve (Test nəticəsinin dəyişikliyi)					
Test Result Variable(s) (testin nəticəsi)	Area (Sahə)	Std. Error (stan. xəta)	Asymptotic Sığ. (dürüslük)	Asymptotic 95% Confidence Interval (95% dürüslük intervalı)	
				Lower Bound (aşağı sərhəd)	Upper Bound (yuxarı sərhəd)
α-defenzin	0,786	0,059	0,003	0,670	0,902
BPI	0,770	0,060	0,005	0,653	0,888
Endotoksin	0,763	0,066	0,006	0,634	0,891
Elastaza	0,633	0,115	0,164	0,407	0,859
LF	0,875	0,048	0,000	0,781	0,970
Hepsidin	0,699	0,082	0,037	0,539	0,859
TNFα	0,724	0,083	0,019	0,562	0,886
IL-10	0,172	0,068	0,001	0,038	0,305
IL-6	0,669	0,088	0,077	0,497	0,841

**Qrafik 3. Araşdırılan göstəricilər üçün ROC-analizin nəticələri.**

Bir sıra müəlliflərin (Barnes P.J., Хаитов P. M.) iddia etdikləri IL-6-nın TNF $\alpha$ -ya endirici təsir göstərməsini bizim tədqiqatlar təsdiqləməmişdir. Əksinə, bizim tədqiqatlar KDX-nin bütün formalarında IL-6 konsentrasiyasın yüksək səviyyəsi fonunda qan zərdbasında TNF $\alpha$  miqdarının artmasını göstərmişdir. Belə bir vəziyyəti IL-6 və TNF $\alpha$  arasında güclü düz korrelyasiya əlaqəsinin olması da təsdiqləyir ( $r=0,25$ ;  $P<0,040$ ).

Neytrofillərin aktivləşməsi onlar tərəfindən defenzinlər sintezini artırır, defenzinlər isə anadangəlmə (qeyri-spesifik) və adaptiv (qazanılmış) immuniteti birləşdirən aralıq həlqə və immunkompotent hüceyrələr üçün güclü xemoattractant olduğundan, ümumilikdə KDX-nin bütün formalarında qanda  $\alpha$ -defenzinin yüksək səviyyəsi fonunda TNF $\alpha$ , IL-6 və IL-8 konsentrasiyasının da artması baş verir. Belə ki,  $\alpha$ -defenzin TNF $\alpha$  və IL-8 sekresiyasını artırmaqla iltihabi prosesin inkişafını sürətləndirir. Bu fikri  $\alpha$ -defenzin, TNF $\alpha$  və IL-6 arasında olan statistik əhəmiyyətli güclü müsbət korrelyasiya əlaqələri də təsdiqləyir.

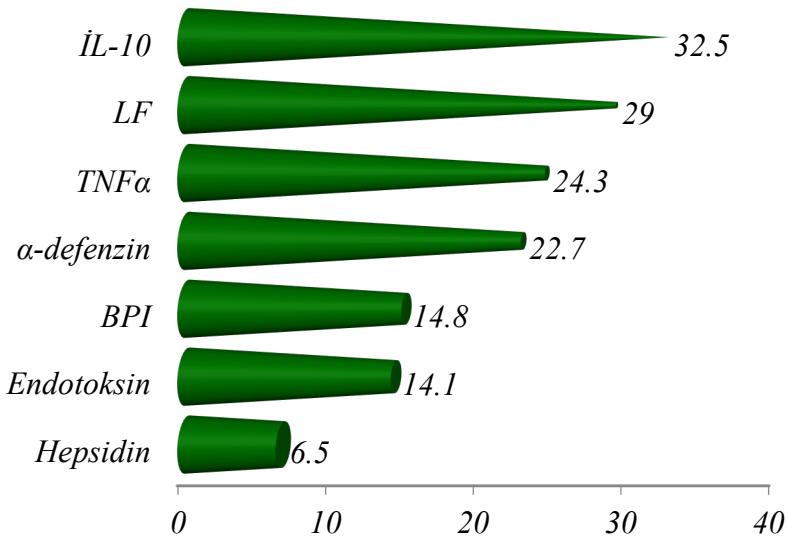
Öyrənilən endogen antimikrob peptidlərin və sitokinlərin yüksək səviyyəsi öd kisəsindəki iltihabın destruktiv formaları üçün xarakterik olduğundan bu göstəricilərdən daha informativ bir biomarkerlər kimi kəskin xolesistitin destruktiv formalarının erkən diaqnostikasında istifadə edilə bilər.

Sonrakı mərhələdə araşdırılan markerlərin proqnostik əhəmiyyətinin riyazi olaraq rəqəmlə ifadəsi məqsədi ilə ANOVA testi aparılaraq hər bir markerin proqnozda təsir gücü Snekedor əmsalı ilə hesablanmaqla 95% yuxarı və aşağı sərhədlər qiymətləndirilmişdir və nəticə aşağıdakı şəkildə əyanlaşdırılmışdır.

Aparılmış tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, kəskin xolesistitə görə xolesistektomiya keçirmiş xəstələrdə əməliyyatdansonrakı irinli-iltihabi ağırlaşmaların baş verməsinin proqnozlaşdırılmasında və erkən diaqnostikasında IL-10 (FTG=32,5; 95% Eİ: 28,5-36,5) və laktoferrin (FTG=29,9; 95% Eİ: 24,9-33,1) ən böyük gücə malik markerlərdir.

Biomarkerlərin müqayisəli qiymətləndirilməsi təsdiqlədi ki, əməliyyatdansonrakı irinli-iltihabi ağırlaşmaların proqnozlaşdırılması və erkən diaqnostikası proqramına qanda antimikrob peptidlərdən

laktoferrin və  $\alpha$ -defenzinin, sitokinlərdən isə IL-6 və TNF $\alpha$ -nın daxil edilməsi daha dürüst nəticələrin alınmasına imkan verir.



**Qrafik 4. Markerlərin proqnozda təsir gücü.**

Beləliklə, aparılmış tədqiqatlar KDX zamanı anadangəlmə humoral immunitetin qeyri-spesifik faktorları olan endogen antimikrob peptidlərin və sitokinlərin lokal və sistem səviyyəsində artması fonunda adaptiv humoral immunitet göstəricilərinin azalmasını, antimikrob peptidlərlə sitokin profili göstəriciləri arasında həm yerli, həm də sistem səviyyəsində dürüst qarşılıqlı əlaqələrin olmasını, bakteriobilyanın istər anadangəlmə, istərsə də adaptiv immunitet göstəricilərinə mənfi təsir göstərdiyini, aşkarlanan dəyişikliklərin öd kisəsindəki iltihabın formasından birbaşa asılı olmasını, həmçinin, bir sıra endogen antimikrob peptidlərdən və sitokinlərdən xolesistitin destruktiv formalarının daha erkən diaqnostikasında, həmçinin, əməliyyatdansonrakı irinli-iltihabi ağırlaşmaların proqnozlaşdırılması və erkən diaqnostikasında daha informativ biomarkerlər kimi istifadəsinin məqsədəuyğunluğunu göstərmişdir.

Əməliyyatdansonrakı erkən dövrdə 69 müdaxilə keçirmiş xəstədən 14-də (20,2±4,4 %) müxtəlif ağırlaşmalar olmuşdur.

Əməliyyatdansonrakı dövrdə ölüm hadisəsi olmamışdır. Lakin əməliyyatdansonrakı yerli irinli-iltihabi ağırlaşmalara 11 xəstədə (15,9 ±4,4%) rast gəlinmişdir: 6 xəstədə əməliyyat yarasının infiltratı və 5 xəstədə əməliyyat yarasının irinləməsi. Lakin KDX-nin kataral formasında belə ağırlaşmaya cəmi 1 xəstədə rast edildiyi halda, KDX-nin fleqmonoz formasında yerli irinli-iltihabi ağırlaşmalar 4 xəstədə, qanqrenoz KDX-də isə 6 xəstədə olmuşdur.

Beləliklə, aparılmış tədqiqatların nəticəsi bir daha göstərir ki, xolesistektomiyanın aparılma üsulundan asılı olmayaraq əməliyyatdansonrakı irinli-iltihabi ağırlaşmaların xüsusi çəkisi hələ də yüksək olaraq qalır. Bu nöqtəyi-nəzərdən əməliyyatdansonrakı dövrdə belə ağırlaşmaların ola bilməsinin proqnozlaşdırılması, vaxtında profilaktik tədbirlərin aparılması baxımından daha erkən diaqnostika və adekvat müalicənin vacibliyi xüsusi əhəmiyyət daşıyır.

## NƏTİCƏLƏR

1. Kəskin daşlı xolesistitli xəstələrdə norma ilə müqayisədə endogen antimikrob peptidlərdən  $\alpha$ -defenzin miqdarının plazmada statistik dürüst 2,4 dəfə, BPI-nin – 6,9 dəfə, endotoksinin – 8,6 dəfə, neytrofillərin elastazasının – 3,2 dəfə, laktoferrinin – 2,2 dəfə və hepsidinin 3,5 dəfə artması ilə xarakterizə olunan anadangəlmə humoral immunitetin aktivləşməsi adaptiv immunitetin humoral həlqəsində B-limfositlərin 27,3%, zərdab immunoqlobulinləri A, M və G-nin müvafiq olaraq 35,0%, 28,6% və 32,0%, faqositar aktivliyin 16,2% azalması və əksinə, DİK səviyyəsinin isə 93,9% yüksəlməsi ilə müşayiət olunur [1,2,5].
2. Kəskin daşlı xolesistitlərdə anadangəlmə və adaptiv immunitetin humoral həlqəsində gedən dəyişikliklər fonunda qan zərdabında normaya nisbətən statistik dürüst TNF $\alpha$  konsentrasiyası 5,4 dəfə, IL-6 – 7,0 dəfə, IL-8 – 4,4 dəfə və IL-10 – 37,1% artır. Endogen antimikrob peptidlərlə sitokin profili



və adaptiv humoral immunitet göstəriciləri arasında statistik dürüst güclü və düz (müsbət) korrelyasiya əlaqələri vardır [4,9,10].

3. Antimikrob peptidlərin və sitokinlərin müxtəlif biomühitlərdə miqdarı kəskin xolesistitin formasından asılı olaraq dəyişir və aralarında qarşılıqlı əlaqələr vardır. Belə ki, kəskin daşlı xolesistit zamanı endogen antimikrob peptidlərin və sitokin profili göstəricilərinin səviyyəsinin artması öd kisəsindəki iltihabın formasından birbaşa asılı olur. Antimikrob peptidlərdən laktoferrin və hepsidinin, sitokinlərdən isə TNF $\alpha$  və IL-6-nın daha yüksək konsentrasiyasının öd kisəsindəki destruktiv proseslərə xas olduğundan bu göstəricilər kəskin xolesistitin destruktiv formalarının erkən diaqnostikasında əhəmiyyətli rol oynaya bilər [3,6,8,12].
4. İsbatlı təbabət üsullarından istifadə etməklə aparılan tədqiqatlar bir daha sübut edir ki, əməliyyatdansonrakı irinli-iltihabi ağırlaşmaların proqnozlaşdırılması və erkən diaqnostikası proqramına yüksək informativ biomarkerlər kimi antimikrob peptidlərdən  $\alpha$ -defenzin və laktoferrinin, sitokinlərdən TNF $\alpha$  və IL-6-nın daxil edilməsi daha dürüst nəticələr almağa imkan verir [7,9,11,13].

## PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Kəskin xolesistitin destruktiv formalarının erkən dövrdə diaqnostikası məqsədi ilə kompleks müayinə tədbirlərinə qanda laktoferrinin, hepsidinin, şiş nekrozlaşdırıcı faktorun (TNF $\alpha$ ) və interleykin 6 (IL-6) konsentrasiyasının təyini daxil etmək məsləhətdir.
2. Əməliyyatdansonrakı dövrün gedişinin monitorinqində, bu dövrdə irinli-iltihabi ağırlaşmaların baş verə bilməsinin proqnozlaşdırılmasında və erkən diaqnostikasında qanda  $\alpha$ -defenzin, laktoferrin, TNF $\alpha$  və IL-6 miqdarının daha informativ biomarkerlər kimi öyrənilməsi məqsədəuyğun hesab edilir.

## **Dissertasiya mövzusu üzrə çap olunmuş elmi işlərin siyahısı**

1. Qasımova Ş.X. Kəskin daşlı xolesistitli xəstələrdə bəzi antimikrob peptidlərin səviyyəsinin qiymətləndirilməsi. // 4. International medical congress, Baku, 2-3 november, 2017, p. 77-78.
2. Гаджиев Дж.Н., Гаджиев Н.Дж., Гасымова Ш.Х. Уровень некоторых эндогенных антимикробных пептидов при остром калькулезном холецистите.// Вестник экстренной медицины, Материалы 14-й Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: Вопросы urgentной хирургии при заболеваниях и травмах гепатопанкреатодуоденальной зоны», Ташкент, 12 декабря, 2017, X(4), с. 51-52.
3. Hacıyev C.N., Hacıyev N.C, Qasımova Ş.X. Akut taşlı kolesistitin formları ile antimikrob peptitler arasındaki bağlantı.// 21. Ulusal Cerrahi Kongresi ve 16. Cerrahi Hemşirelik Kongresi, Antalya, 11-15 Nisan, 2018.
4. Сравнительная оценка содержания некоторых цитокинов и гепсидина в крови и ткани печени у больных острым калькулезным холециститом. // Харківська хірургічна школа, медичний науковопрактичний журнал, Харков, 2018, N 1 (88), с. 31-35
5. Qasımova Ş.X. Kəskin daşlı xolesistitin erkən diaqnostikasında laktoferrin və hepsidinin əhəmiyyəti.// Sağlamlıq jurnalı, Bakı 2018, №4, s.63-66.
6. Hacıyev C.N., Qasımova Ş.X. Antimikrob peptidlər kəskin daşlı xolesistitin destruktiv formalarının erkən diaqnostik meyarı kimi.// A.Ə.Axundbəylinin anadan olmasının 80 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları, Bakı-2018, s. 97-99.
7. Hacıyev C.N., Hacıyev N.C., Qafarov İ.A., Qasımova Ş.X. Kəskin daşlı xolesistlər zamanı əməliyyatdansonrakı irinli-iltihabi ağırlaşmaların baş verməsi ehtimalının

proqnozlaşdırılması və erkən diaqnostikası. // Cərrahlıq Jurnalı, Bakı 2018, №3, s. 33-38.

8. Гаджиев Дж.Н., Гаджиев Н.Дж., Гасымова Ш.Х. Определение некоторых эндогенных антимикробных пептидов при остром калькулезном холецистите.// Хірургія України, Київ 3(67) 2018, стр. 25-28.
9. Гаджиев Дж.Н., Гаджиев Н.Дж., Гасымова Ш.Х. Антимикробные пептиды и цитокины при остром калькулезном холецистите.// Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогов., Москва 2018, №10, с. 51-55
10. Qasımova Ş.X. Kəskin daşlı xolesistitli xəstələrdə adaptiv humoral immunitətdə gedən dəyişikliklərin xüsusiyyətləri.// Cərrahlıq Jurnalı, Bakı 2019, №2, s. 75-78.
11. Hacıyev C.N., Hacıyev N.C, Qasımova Ş.X. Bakteriobiliya və antimikrob peptidlər arasında qarşılıqlı əlaqənin xüsusiyyətləri.// Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı 11-12 may 2019-cu il, s. 102-103..
12. Hajiev J.N., Hajiev N.J., Tagiev E.G., Gasymova Sh.Ch. Correlation between endogenic antimicrobial peptides and cytokine profile indexes in acute calculous cholecystitis// Abstract of the XVIII international euroasian congress of surgery and hepatogastroenterology, Baku, 11-14 September, 2019, p 169.
13. Гаджиев Дж.Н., Гаджиев Н.Дж., Гасымова Ш.Х., Тагиев Э.Г. Диагностическое значение некоторых эндогенных антимикробных пептидов при деструктивных процессах желчного пузыря // Хирургия Восточная Европа, международный научно-практический журнал, Международная научно-практическая интернет-конференция «Новое в хирургии». Беларусь, г. Минск, 1 ноября 2019, с. 28-29.

## Şərti ixtisarlar

<b>AXE</b>	– açıq xolesistektomiya
<b>AMP</b>	– antimikrob peptidlər
<b>BPI</b>	– keçiriciliyi artıran zülal
<b>DİK</b>	– dövredən immun kompleks
<b>XE</b>	– xolesistektomiya
<b>IL-6</b>	– İnterleykin 6
<b>IL-8</b>	– İnterleykin 8
<b>IL-10</b>	– İnterleykin 10
<b>IgA</b>	– İmmunoqlobulin A
<b>IgG</b>	– İmmunoqlobulin G
<b>IgM</b>	– İmmunoqlobulin M
<b>KDX</b>	– kəskin daşlı xolesistit
<b>KFZ</b>	– kəskin faza zülalları
<b>LF</b>	– laktoferrin
<b>LXE</b>	– laparoskopik xolesistektomiya
<b>MKXE</b>	– minikəsikdən xolesistektomiya
<b>OMP</b>	– orta molekullu peptidlər
<b>ÖDX</b>	– öddaşı xəstəliyi
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	– tumor nekrozlaşdırıcı faktor alfa

Dissertasiyanın müdafiəsi «18» yanvar 2022-ci il tarixində saat 14<sup>00</sup>-da Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED.2.06 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1022, Bakı şəhəri, Ə. Qasımzadə küçəsi 14 (konfrans zalı)

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür. (Bakı şəh., Səməd Vurğun küç. 165, ATU- nun 5 sayılı tədris binası, II mərtəbə).

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

Avtoreferat «17» Dezabr 2021 –ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 10.12.2021

Kağız formatı: 60 x 84 1/16

Həcm: 35683

Tiraj: 70