

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazma hüququnda

**UŞAQLARDA XRONİKİ QLOMERULONEFRİTİN
ETİOLOGİYA VƏ PATOGENETİK MEXANİZMLƏRİ**

İxtisas: 3220.01 – Pediatriya

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Rauf Oruc oğlu Bəylərov**

Elmlər doktoru elmi dərəcəsi almaq
üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı - 2021

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Azərbaycan Tibb Universiteti terapeutik və pediatrik propedevtika kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Rəsmi opponentlər:

Əməkdar elm xadimi,
Tibb elmləri doktoru, professor
Amaliya Abdulla qızı Eyyubova

Tibb elmləri doktoru, professor
Kamal Müdafə oğlu Hacıyev

Tibb elmləri doktoru, professor
Nurəli Zoiroviç Zokirov

Tibb elmləri doktoru, dosent
Rəqsanə Yusif qızı Məmmədova

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının K.Y. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən BED 3.01 Dissertasiya Şurası

Dissertasiya Şurasının sədri:

Əməkdar elm xadimi,
Tibb elmləri doktoru, professor
Nəsim Cəfər oğlu Quliyev

Dissertasiya Şurasının elmi katibi:

Tibb elmləri doktoru, dosent
Nailə Cəlil qızı Rəhimova

Elmi seminarın sədri:

Tibb elmləri doktoru, dosent
Adilə Sabir qızı Hacıyeva

İşin ümumi xarakteristikası

Mövzunun aktuallığı. Uşaqlarda qlomerulonefritin (QN) yayılması və progressivləşməsi tezləşdikçə, bu problemə maraq ildən-ilə artır. Belə ki, müxtəlif mənbələrə görə, uşaq populyasiyasında QN-nin yayılması 5- 50% arasında dəyişir və 90% hallarda xəstəliyin xroniki gedişi qeyd olunur^{1,2,3}.

Hal-hazırda uşaq nefrologiyasında, xüsusən QN zamanı sərbəst radikalı oksidləşmə prosesləri üzərində tədqiqatlar aparılır. Lipidlərin perioksidləşməsi (LPO) parametrlərinin konsentrasiyasında artım böyrək xəstəliklərinin inkişafının proqnozlaşdırıcısı hesab edilə biləcəyi barədə fikir mövcuddur⁴. İmmun-iltihabi və molekulyar mexanizmlərin öyrənilməsi aktual və perspektivli istiqamət olaraq qalır. Müəyyən edilmişdir ki, uşaqlarda XQN formalaşmasında pro- və antiinflamator sitokinlərin disbalansı rol oynayır⁵. Lakin uşaqlarda QN-nin formalaşmasına ayrı-ayrı immün pozğunluqlarının rolu az öyrənilmişdir, kəskin və xroniki QN-nin immunopatogenezinin fərqli mexanizmləri barədə vahid fikir yoxdur. Ona görə də uşaqlıqda XQN-nin etiologiyası və

¹Игнатова, М.С. Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития медицины (Лекция) // Нефрология и диализ, - 2011, Том 13, №2, - с.66-75.

²Ингелфингер, Д. Сосредоточим внимание на детстве, предотвратим последствия болезней почек / Д. Ингелфингер, К. Калантар-Заде, Ф. Шефер [и др.] // Нефрология и диализ, - Москва: - 2016, Том 18, №1, - с. 10-18.

³Alwahaibi, N.Y. Al Issaei, H.K., Al Dhahli, B.S. Incidence of pediatric glomerular diseases in Arab world: A systematic review // Saudi J Kidney Dis Transpl., - 2019, 30. – p. 15-23.

⁴Конюх, Е.А., Гуляй, И.Э. Прооксидантно-антиоксидантное состояние на фоне стандартной терапии гломерулонефрита у детей // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы», - Гродно: ГрГМУ, - 2016, - с. 81-83.

⁵Жизневская, И.И. Диагностическая значимость цитокинового профиля при острых и хронических гломерулонефритах у детей / И.И.Жизневская, И.Г.Хмелевская, Н.С.Разинькова [и др.] // Матер.межд. научно-практ. конф. «Университетская наука: Взгляд в будущее» посвящен. 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета. – Курск: - 4 - 6 февраля, 2016 - с. 67-70.

patogenezinin öyrənilməsi həm orqanizmin, həm də böyrək toxumasında meydana gələn immun reaksiyaların mahiyyətini dərk etmək, bu xəstəliyin inkişaf mexanizmini izah etmək baxımından son dərəcə vacibdir. QN-nin patogenezinə immun pozğunluqların əhəmiyyətini nəzərə almaq xəstəliyin gedişini və nəticəni proqnozlaşdırmağa kömək edə bilər. Lakin bu günə qədər QN-nin müxtəlif klinik variantlarının formalaşmasında qanda dövr edən sitokinlərin rolu aydınlaşdırılmamışdır.

QN zamanı immun mexanizmlərlə birlikdə ikincili patogenetik amil hesab edilən antimikrob peptidlərin (AMP) bu xəstəliyin patogenezinə roluna çox diqqət yetirilir⁶. Bu günə qədər XQN olan uşaqlarda AMP səviyyəsi haqqında, AMP sistemindəki pozğunluqların, xüsusilə tripsinə bənzər və ximotripsinə bənzər funksional kompensasiya olunmuş dəyişikliklərin QN-nin patogenezinə aid tək-tək məlumatlar mövcuddur⁷.

QN-nin formalaşmasında patogenetik mexanizmləri başa düşmək və profilaktik tədbirləri yaxşılaşdırmaq üçün XQN-nin klinik-genetik xüsusiyyətlərini öyrənmək vacibdir⁸. Genetik tədqiqatlar böyrək xəstəliyini fərdiləşdirmək üçün əsas ola bilər.

Azərbaycanda XQN-nin molekulyar-genetik aspektləri ilə bağlı araşdırmalara rast gəlmədik, xaricdə isə bu xəstəliyin meydana gəlməsi və gedişində namizəd gen polimorfizmlərinin rolu kifayətqədər ətraflı təsvir olunur. Bu zaman xarici tədqiqatçıların nəticələrini Azərbaycan əhalisinə yalnız bir göstərici və ya müqayisəli aspektdə ötürmək mümkündür, çünki hər bir etnik qrupun öz genofond quruluşu var, hansı ki, genetik xüsusiyyətlərindən fərqli olan multifaktorial xəstəliklər üçün namizəd genlərinə görə başqa millətlər fərqlidirlər.

⁶Becknell, B. Amplifying renal immunity: the role of antimicrobial peptides in pyelonephritis / B.Becknell, A.Schwaderer, D.S.Hains [et al.] // Nature Reviews Nephrology, - 2015, 11, - p. 642–655.

⁷Чумакова, О.В. Активность эндогенных протеиназ при гломерулонефрите у детей / О.В. Чумакова, А.В. Кузнецова, Г.Н. Руденская // Вопросы медицинской химии, - 1998, Том 44, Выпуск 3, - с.305-311.

⁸Roy, R.R., Laila, K. Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Children // Bangladesh J Child Health, - 2014, 38 (1), - p. 32-39.

Xroniki iltihabın və autoimmun reaksiyaların qlomerulyar patologiyanın meydana gəlməsində və inkişafında rolunu nəzərə alaraq, xəstəliyin xroniki gedişinin immunogenetik prediktorlarının müəyyənləşdirilməsinin diaqnozun vaxtında qoyulmasında əhəmiyyətli olacağını güman etmək olar.

QN-in kompleks diaqnostikasında, diaqnostik meyarların yaxşılaşdırılmasında böyrəklərin morfoloji müayinəsi əsas rol oynayır.

Beləliklə, hazırkı mərhələdə klinik və immunogenetik statusun kompleks qiymətləndirilməsində LPO və AOS vəziyyətinin təyin edilməsi yalnız vaxtında diaqnoz qoymaq baxımından deyil, həm də QN-nin gedişinin xarakterini proqnozlaşdırmaq baxımından da aktualdır.

Tədqiqatın məqsədi və vəzifələri.

Lipidlərin peroksidləşmə və antioksidant sisteminin, immun və sitokin profillərinin, antimikrob peptidlərin, nefrin və podosin genlərinin polimorfizminin, morfoloji xüsusiyyətlərin uşaq və yeniyetmələrdə xroniki qlomerulonefrit üçün patogenetik əhəmiyyətini öyrənmək.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Uşaqlarda və yeniyetmələrdə xroniki qlomerulonefritin müxtəlif klinik xüsusiyyətlərini müəyyən etmək.
2. Xroniki qlomerulonefriti olan uşaqlarda və yeniyetmələrdə lipidlərin peroksidləşmə və antioksidant sisteminin vəziyyətini öyrənmək.
3. Xroniki qlomerulonefriti olan uşaqlarda və yeniyetmələrdə hüceyrə, humoral immunitetin və sitokin statusunun vəziyyətini qiymətləndirmək.
4. Uşaqlarda xroniki qlomerulonefritin patogenezində antimikrob peptidlərin rolunu təyin etmək.
5. Azərbaycan millətindən olan XQN-li uşaq və yeniyetmələrdə klinik formalarının gedişinin və inkişafının indiki mərhələdə nefrin və podosin genlərinin polimorfizmini öyrənmək.
6. XQN olan uşaqlarda və yeniyetmələrdə nefrobiopatlardan histoloji analizinin nəticələrini qiymətləndirmək və oksidləşdirici

stress göstəriciləri ilə paralellər aparmaq.

7. Xroniki qlomerulonefrit üçün diaqnostik meyarları oksidləşdirici stressi, immun və molekulyar mexanizmlərin rolunu nəzərə alan müayinə proqramı hazırlamaq.

Tədqiqat üsulları:

Tədqiqat aparılarkən müayinə olunan uşaqların və onların analarının anamnezi toplanmışdır. Klinik, ümumi laborator, instrumental (USM, kompüter tomoqrafiyası, ekskretor uroqrafiya, ⁹⁹Tc DMSA ilə nefrosintiqrafiya, biokimyəvi, optiki (spektrofotometriya), immun (İFA), genetik (PZR), histoloji, statistik üsullardan istifadə olunmuşdur. Qlomerulonefritin Speranski Q.N. və həmm. (1966), M.S.İqnatova və Y.E.Veltşyev (1989) əlavəsi ilə olan təsnifatdan istifadə olunmuşdur. Yumaqcıq filtrasiyasının sürəti Şvarc formulu ilə hesablanmışdır.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:

- Uşaqlarda və yeniyetmələrdə qlomerulyar filtrasiya dərəcəsi, proteinuriya, hiperxolesterolemiya və hiperkreatininemiya XQN-nin sonrakı inkişafının proqnostik parametrləridir;

- Uşaqlarda və yeniyetmələrdə XQN proksidant sistemində və antioksidant müdafiəsindəki dəyişikliklər, qlutation redoks sisteminin fermentlərində əhəmiyyətli dərəcədə azalma ilə müşahidə olunur;

- İmmunitetin hiperreaktivliyi və pro-iltihablı sitokinlərin üstünlüyü prooksidant və antioksidant sistemlərinin komponentləri ilə əlaqəlidir;

- Azərbaycan nümunəsindəki uşaqlarda və yeniyetmələrdə nefrotik sindromla əlaqəli nefrin geninin (NPHS1) ümumi bir genotipi heteroziotlu genotip GA, podosin geni (NPHS2) - A>G və C>T genotipləridir;

- Böyrək biopsiyası zamanı qlomerular zədələnmənin spesifik histopatoloji mənzərəsinin müəyyənləşdirilməsi qlomerulonefritin səbəbini müəyyən etmək üçün vacibdir;

- XQN olan uşaqlar üçün optimal müayinə proqramı tərtib olunmuşdur.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. Azərbaycanda ilk dəfə uşaqlarda XQN-nin müxtəlif formalı fəal aktivlik mərhələlərində:

- patogenezdə oksidləşdirici stressin rolu müəyyən edilmişdir;

- nefrotik sindromun müxtəlif variantları olan uşaqlarda immunoloji reaktivlikdəki dəyişikliklər təyin edilmişdir;
- sitokin əmsalları və hər bir iltihabönü sitokinin sitokinlərin ümumi sayına nisbəti hesablanmışdır;
- həssaslıq (Se), spesifiklik (Sp) və sitokinin effektivliyi müəyyən edilmişdir;
- antimikrob zülalların qandakı səviyyəsi təyin edilmişdir;
- iltihabın mediatorları və oksidləşdirici stress arasındakı əlaqə öyrənilmişdir;
- nefrotik sindromun müxtəlif variantları olan uşaqlarda nefrin və podosin genlərinin polimorfizmi öyrənilmişdir;
- morfoloji xüsusiyyətləri öyrənilmişdir;
- T-limfositlərin, sitokinlərin və OS markerlərinin qarşılıqlı təsiri aşkar edilmiş və sitokin profilində və qlutation dövrü fermentlərində fərqlər, habelə XQN-nin müxtəlif formaları olan uşaqlarda morfoloji variantlar müəyyən edilmişdir;
- XQN patogenezinə əhəmiyyətli amillər ayırd edilmişdir.

Tədqiqatın nəzəri və praktiki əhəmiyyəti.

XQN-nin müxtəlif formalarının klinik gedişi təhlil edilmiş və xəstəliklərin inkişaf göstəriciləri müəyyən edilmişdir. Lipid peroksidləşmə və AOS vəziyyətinin, eləcə də hüceyrə, humoral toxunulmazlıq və sitokin vəziyyətinin hərtərəfli qiymətləndirilməsinə əsaslanaraq uşaqlarda XQN-nin gedişinin xarakterini proqnozlaşdırmağa imkan verən statistik cəhətdən əhəmiyyətli prediktorlar təyin edilmişdir.

İşin nəticələri XQN-nin patogenetik mexanizmlərinin dürüsləşməsinə, Azərbaycanlı uşaqlarda xəstəliyin molekulyar genetik əsasları haqqında təsəvvürlərin formalaşmasına kömək edəcəkdir. Nefrotik sindrom variantlarının genetik markerləri müəyyən edilmişdir. XQN olan xəstələrin molekulyar genetik müayinəsinin aparılması xəstəliyin qeyri-qənaətbəxş gedişi üçün risk qruplarının formalaşmasına ilkin şərait yaratmışdır.

Aprobasiya. İşin aprobasiyası 24 iyun 2019-cu ildə Elmi Şuranın iclasında keçirilmişdir.

Dissertasiyanın əsas müddəaları məruzə və müzakirə edilmişdir:

- Rusiya pediatrlarının XX konqresində, Moskva 16-18 fevral 2018-ci il;
- Xəzərətərafi ölkələrdə III-IX Beynəlxalq konfrans, 2018-2019-cu il;
- Pediatr-nefroloqların Avropa cəmiyyətinin 51-ci Beynəlxalq Konqresi, Türkiyə 3-6 oktyabr;
- XVIII Beynəlxalq Avrasiya konqresi, Bakı ş. sentyabr 2019;
- Respublika nefroloqlar cəmiyyət, Bakı ş. 2017-2019;
- Allerqoloq və immunoloqlarının I Beynəlxalq konfransı, Bakı ş. may, 2019;
- İnsan genetikası və genetik xəstəliklər üzrə I Beynəlxalq elmi-praktik konfrans, Bakı ş. 30-31 may, 2020-ci il.

Tədqiqatın nəticələri təhsil prosesinə daxil edilmişdir.

Dissertasiya Azərbaycan Tibb Universitetində yerinə yetirilmişdir.

Nəşrlər.

Dissertasiyanın fraqmentləri çap olunmuş 21 məqalə və 7 tezisdə öz əksini tapmışdır.

Dissertasiyanın həcmi və quruluşu.

Dissertasiya 372190 simvol tekstlə tədqim olunmuş, 43 cədvəl, 53 qrafik, 7 şəkil, 16 mikrofotodan ibarətdir; giriş (11294 simvol), ədəbiyyat icmalı (66974 simvol), material və metodlar fəslı (27458 simvol), 5 tədqiqat fəslı (199594 simvol), müzakirə (16513 simvol), nəticələr (3357 simvol), praktik tövsiyələr, 349 mənbədən ibarət olan istinadlar siyahısı, ixtisarlər və şərti-ışarələrdən ibarətdir.

MATERIAL VƏ TƏDQIQAT METODLARI

İş Azərbaycan Tibb Universitetində elmi iş planı çərçivəsində aparılıb. Klinik və laboratoriya tədqiqatları Azərbaycan Tibb Universitetinin (Bakı) Biokimya kafedrası, 3 nömrəli xəstəxana, Respublika Uşaq Xəstəxanası, 1 nömrəli Uşaq Poliklinikasında aparılmışdır. Molekulyar genetik araşdırmalar AFGEN Genetik Diaqnostika Mərkəzində (Bioloji Təbabət, Bakı), Ege Tibb Universitetinin (İzmir, Türkiyə) Tibb fakültəsində aparılmışdır.

Tədqiqatlar Helsinki Bəyannaməsinin prinsiplərinə uyğun

aparılmışdır. Tədqiqat protokolu bütün iştirakçı qurumların etika komitəsi tərəfindən təsdiq edilmişdir. Tədqiqatda iştirak etmək üçün valideynlərin və iri yaşlı uşaqların məlumatlı razılığı alınmışdır.

Tədqiqatda XQN olan 288 uşaq iştirak etmişdir. Tədqiqata daxil edildikdə, aşağıdakı meyarlara əməl olunmuşdur: yaşı 16-dan az, morfoloji olaraq təsdiqlənmiş XQN. Genetik sindromlar, xromosom aberrasiyaları, birləşdirici toxuma xəstəlikləri və vaskulit olan uşaqlar tədqiqata daxil edilməmişdir. Cəmi 186 (64.6%) oğlan və 102 (35.4%) qız müayinə edilmişdir, orta yaşı 10.63 ± 3.88 . Nəzarət qrupu eyni yaşda 30 praktiki sağlam uşaqdan ibarət olmuşdur- orta yaş 10.7 ± 5.11 yaş, oğlanlar 19 (63,3%), qızlar 11 (36,7%).

Xəstələr XQN-in formasına görə qruplara ayrılmışdır. I qrupa, XQN-nin nefrotik forması olan 104 uşaq daxildir, bu da qlomerular filtrasiyanın pozulması ilə xarakterizə olunur və nəticədə protein şiddətli proteinuriyaya səbəb olan filtrasiya baryerindən keçir. II qrupa gündə 1 q-dan az proteinuriya ilə birlikdə təkrarlanan təcrid olunmuş (ödem və hipertenziya olmadan) makro və ya mikrohematuriya ilə xarakterizə olunan XQN-nin hematurik forması olan 96 xəstə daxildir. III qrupa, NS-nin hematuriya və/və ya AH birləşməsi ilə xarakterizə olunan qarışıq bir şəkli olan XQN olan 88 xəstə daxil edilmişdir. Nəzarət qrupu müqayisəli yaşda 30 sağlam uşaqdan ibarətdir.

Klinik, laborator və instrumental tədqiqat metodlarından (ultrasəs, kompüter tomoqrafiya, ekskretor uroqrafiya, ^{99}Tc DMSA ilə nefroskintiqrafiya) istifadə edilmişdir.

Müayinə edilən uşaqların hamısında hazırkı xəstəlik anamnezi toplanmışdır. Xəstəliyin başlanğıc vaxtı, böyrək patologiyasının ilkin simptomları və keçmiş xəstəliklər haqqında məlumatlar nəzərə alınmışdır, şəcərə tarixi, böyrək və ürək-damar patologiyası xəstəliklərinin irsi yükü, anada hamiləlik və doğuş prosesinin xüsusiyyətləri dəqiqləşdirilmişdir.

Qlomerulonefritin təsnifatında Speransky G.N. et al. (1966), M.S. İqnatova və Yu.E.Veltishchev (1989) əlavə istifadə olunmuşdur, NS-in fəaliyyət dərəcəsinə görə, fəaliyyətlərin dəyişdirilmiş təsnifatına görə uşaqlar paylanmışdır (Ehrich J.H.H.,

Drukker A. 2000).

Hematuriyanın şiddəti, Neçiporenkoya görə bir nümunə apararaq müəyyən edildi. Qlomerular filtrasiya dərəcəsi Schwartz düsturuna görə hesablanmışdır. DC təyin tiobarbituric turşusu ilə testdə spektrofotometriya, MDA istifadə qan serumunun heksan ekstraktlarında aparılmışdır.

Plazma və eritrositlərdə katalaz aktivliyi ammonium molibdatı ilə hidrogen peroksidin (H_2O_2) əmələ gəlməsi ilə müəyyən edilmişdir; azaldılmış qlutatyon (QSH) - Ellman metoduna görə (1989) Anderson M.E modifikasiyasında.; qlutation peroksidaz - A.R.Gavrilova metoduna görə, qlutation redüktaz - I. Carlberg və B. Maimervik metoduna görə.

Hüceyrə toxunulmazlığı indekslərinin təhlili (CD3+, CD4+, CD8+, CD16/56+, CD19+, CD95+) Becton Dickinson, Beckman Coulter (Fransa)-dan olan monoklonal antikordlardan istifadə edərək Becton Dickinson (ABS) -dan FACSCalibur aparatı istifadə edərək axın sitometriyası ilə aparılmışdır.

İmmunqlobulinlərin (IgA, M, G) və sitokinlərin (IL-1 β , IL-8, TNF- α , IFN- γ , IL-10, IL-4) konsentrasiyası ZAO tərəfindən istehsal olunan müvafiq fermentlə əlaqəli immunosorbent təhlili sistemlərindən istifadə edərək fermentlə əlaqəli immunosorbent təhlili ilə müəyyən edilmişdir "Vector-Best "(Rusiya). Sitokin indeksi (IC) və interleykin indeksi (IL), həmçinin pro- və iltihab əleyhinə sitokinlərin nisbəti hesablanmışdır. Neytrofillərin funksional fəaliyyətinin təyini lateks ilə NBT testinin (kortəbii və lipopolisaxarid tərəfindən stimullaşdırılmış) formalaşması zamanı aparılmışdır. Fagositik əmsalı (PI) bir fagosit tərəfindən udulmuş lateks hissəciklərinin orta sayı olaraq hesablanmışdır və neytrofillərin (FAN) faqositik aktivliyi S. Potapova metodu ilə et al. (1977), lateks hissəciklərini bir faqositləşdirilmiş cisim kimi istifadə edərək, müəyyən edilmişdir.

Qanda laktoferrin konsentrasiyası "Lactoferrin-IFA-Best", D-4156, RU № FS 012-2005 / 2960-06, QSC "Vector-Best" (Rusiya), defensinlər və 3-nitrotirozin - diaqnostik dəstlərdən istifadə edərək fermentlə əlaqəli immunosorbent analizi üsulu ilə aparılmışdır. "Hycult biotexnologiyası" test sistemindən istifadə edən ELISA

(Hollandiya).

NPHS1 və NPHS2 genlərinin polimorfizmi odadavamlı mutasiya sisteminin - PCR-in gücləndirilməsindən istifadə edərək qiymətləndirilmişdir. Damardan 200 mkl qan götürüldükdən sonra leykositlərdən DNT çıxarılması DNA Prep 200 DIAtom™ reaktiv dəsti istifadə edilərək həyata keçirilmişdir.

Histoloji analizdən sonra perkutan punksiyon biopsiyası ilə alınan böyrək biopsiyası işıq, elektron və immunofluorensensiya mikroskopiyasından istifadə edərək morfoloji cəhətdən araşdırılmışdır.

Nəticələrin statistik işlənməsi Excel proqramında Statistica version 6.0 (ABŞ) standart proqram paketlərindən istifadə etməklə həyata keçirilmişdir. Orta dəyər (M), standart xəta (m) və orta kvadratik meyl (σ) hesablanmışdır. Orta dəyərlər $M \pm m$ şəklində təqdim olunmuşdur. Müqayisələr üçün parametrik meyarı t-student və qeyri-parametrik meyar Mann-Whitney U-test istifadə olunmuşdur. Statistik fərziyyələrin sınaqdan keçirilməsində kritik əhəmiyyət səviyyəsi $p < 0.05$ səviyyəsində qəbul edilmişdir. Həssaslıq (Se) və spesifiklik (Sp) müəyyən edilmişdir. Pearson korrelyasiyası (r) və determinasiya əmsalı (R²) hesablanmışdır.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏLƏRİ

Xroniki qlomerulonefritin müxtəlif formaları olan xəstələrin klinik xüsusiyyətləri və uşaqlarda xəstəliyin progressivləşməsinin təhlili

Nefrotik forma XQN olan 104 xəstə müayinə edildi (I qrup); onların 67 (64.4%) oğlan, 37 (35.6%) qız idi. Uşaqların yaşı 5 - 16 il arasında dəyişmişdir (orta yaş - 10.18 ± 2.92 il). Nefrotik sindromlu XQN7 - 11 yaşda tez-tez rastgəlmiş və hər iki cinsin uşaqlarında olmuşdur. NS-nin variantlarından minimal dəyişikliklərlə gedən NS üstünlük təşkil etmiş, bunun tezliyi də sübut edir ki, bu steroidə davamlı NS-dən 1,5 dəfə ($p < 0,05$) və anadangəlmə NS-dən 12,0 dəfə ($p < 0,001$) yüksəkdir. İrsi yük ana tərəfdən ata tərəflə müqayisədə daha çox - 3,0 dəfə ($p < 0,01$), qeyd edilmiş və ən yaxın qohumların

xəttindən isə 1,3 dəfə çox olmuşdur. Valideynlərdə və yaxın qohumlarda böyrək xəstəliklərindən ən çox rast gəlmələr urolitiaz və böyrək daşları - 62.1%, həmçinin pielonefrit - 31.0%, tək-tək hallarda hidronefroz (3.4%) və nefroptoz (3.4%) olmuşdur.

15 (14.4%) uşaqlarda valideynlər və 67 (64.4%) uşaqlarda ən yaxın qohumlar arterial hipertenziyadan əziyyət çəkmişlər. Bundan əlavə, 35 (33.6%) xəstənin yaxın qohumları arasında ağırlaşmış allergik anamnez qeyd edilmişdir. Xəstəliyin başlanğıcı daha çox 4 yaşında qeyd edilmiş, əksər hallarda uşaqlarda ödem və narahatlıq olmuşdur. Xəstəliyin tipik gedişi üstünlük təşkil etmişdir. Bununla yanaşı qeyd etmək lazımdır ki, hipoproteinemiya (100%), hipoalbuminemiya (84.6%), hiperxolesterolemiya (55.8%), limfopeniya (74.0%), neytofiliya (54.8%), proteinuriya (89.4%), leykosituriya (83.6%), eritrosituriya (78.8%) rast gəlməmişdir. Nefrotik forma XQN olan uşaqlar sıxılmış böyrək parenximası ilə xarakterizə olunmuşdur. Qlomerulyar filtrasiya dərəcəsi (QFD) ortalama $72,6 \pm 9,69$ (55,7; 91,4) ml / dəq / 1,73 m², (nəzarət qrupunda - 94,2 (82,6; 101, 7) ml / dəq / 1,73 m²) olmuşdur. Müəyinə olunan xəstələrdə nefrotik forma XQN-in inkişaf əlamətlərini təhlil edərkən, 5-6 yaş arası uşaqlarda daha aydın dəyişikliklər müəyyən edilmişdir. Eyni zamanda, bütün yaş qruplarındakı xəstələrdə ağır hipoproteinemiya (100%) var idi. 5-6 yaşlı uşaqların yaş qrupunda 7-11 yaş və 12-15 yaş qrupu ilə müqayisədə hiperkreatinemiya halları daha çox - 1,5 dəfə ($p < 0,05$) və 1,3 dəfə müşahidə edilmişdir. Həm də bu qrupda QFD səviyyəsinin aşağı olduğu halların tezliyi 7-11 yaş qrupunda eyni göstəricini 5,2 dəfə üstələmişdir ($p < 0,01$).

5-6 yaşlı bütün uşaqlarda proteinuriya müşahidə olunmuşdur ki, bu da 12-15 yaş qrupundan 1,6 dəfə ($p < 0,05$) çox olmuşdur. 7-11 yaşlı uşaqlar qrupunda hipoalbuminemiya (90.5%), proteinuriya (95.2%), hiperxolesterolemiya (66.7%) halları daha çox qeyd edilmişdir. Yeniyyətələr qrupunda hiperxolesterolemiyanın tezliyi (91.7%), yüksək kreatin səviyyəsi (66.7%), proteinuriya (62.5%), hipoalbuminemiya (58.3%) qeyd edilmişdir. 5-6 yaşlı xəstələr qrupunda proqnozun 4 prediktoru (hipoproteinemiya, hipoalbuminemiya, hiperkreatinemiya, proteinuriya) 78.9%-də (30 xəstə) aşkar edilmişdir. 7-11 yaşlı uşaqlar qrupunda 5 prediktorun

(hipoproteinemiya, hipoalbuminemiya, hiperkreatinemiya, proteinuriya, hiperxolesterolemiya) birləşməsi 57.1%-də (24 xəstə) 12-15 yaşlı uşaqlarda 58% (14 xəstə) halda aşkar edilmişdir. Beləliklə, hipoproteinemiya, hipoalbuminemiya, hiperkreatinemiya, proteinuriya, hiperxolesterolemiya qeyri-qənaətbəxş laboratoriya göstəriciləri ola bilər.

Ümumilikdə, hematurik forma XQN (qrup II) olan 96 uşaq müayinə edilmişdir. Müayinə olunan XQN olan uşaqlardan 58-i (60.4%) oğlan, 38 (39.6%) qız idi. Uşaqların yaşı 7 - 15 il arasında, orta yaş - 12.06 ± 2.36 il olmuşdur. Xəstəliyin müddəti orta hesabla 4.12 ± 1.77 il idi. Anamnezin öyrənilməsi demək olar ki, 52 uşaqda (% 54.2) böyrək xəstəliklərinin irsi yükünü aşkar etdi. Eyni tezliklə irsi yük ata və ana xəttində aşkar edilmişdir. Urolitiaz (15.6%), sidik sisteminin iltihabi xəstəlikləri (17.7%), pielonefrit (9.4%) daha çox, arterial hipertenziya (5.2%) və şəkərli diabet (6.2%) daha az yayılmışdır. İltihabi xəstəliklər arasında sistit -10,4%, prostatit - 5,2%, uretrit - 2,1% qeyd edilmişdir. Antenatal dövrün tədqiqi göstərir ki, əksər uşaqlarda bu dövr hamiləliyin ağırlaşmaları ilə müşayiət olunur. Anamnezə görə uşaqlar tez-tez KRX (60.4%), angina (28.1%), qripdən (11.5%) əziyyət çəkmişlər. XQN 34 (35.4%) xəstədə allergik xəstəliklər, 18-də (18.8%) mədə-bağırsaq traktının xəstəlikləri, 10-da (10.4%) – qurd invaziyaları ilə müşayiət olunmuşdur.

Müayinə zamanı XQN-nin hematurik formasının kəskinləşməsi olan uşaqlarda qarın nahiyəsində (20,8%) və beldə (19,8%) ağrı, ümumi hematuriya (32,3%), asteniya (36,4%) qeyd edilmişdir. Remissiya dövründə xəstələrdə şikayətlər qarın nahiyəsində (16,7%) və beldə (10,4%) ağrıdan ibarət olmuşdur. Tədqiqat zamanı 26 (27.1%) xəstədə hipertoniya, 7 (7.3%) xəstədə ödem sindromu müşahidə edilmişdir.

Qanın ümumi analizində statistik baxımdan əhəmiyyətli dəyişikliklər leykositoz, neytrofiliya, EÇS-in sürətlənməsi, sidiyin ümumi analizində - proteinuriya, leykosituriya, eritrosituriya, silindiruriya və kristaluriya müəyyən edildi. Hematurik XQN olan xəstələrdə normal bir exoqrafik mənzərə daha çox müşahidə edilmişdir.

XQN-nin qarışıq forması olan 88 uşaq (qrup III) müayinə olunmuş, bunlardan 61-i (69,3%) oğlan, 27-si (30,7%) qız idi. Uşaqların yaşı 11 - 15 yaş arasında olmuş, orta yaş $13,84 \pm 0,88$ yaş idi. Uşaqlar daha çox təkrar hamiləliklərdən və doğuşlardan olmuşlar - 39.8,%; 26.1% hallarda ilk doğuşlar ikinci və sonrakı hamiləliklərdən sonra baş vermişdir. Eyni zamanda, nəzarət göstəricisi ilə müqayisədə təkrar hamiləlik və təkrar doğuş 1,6 dəfə daha az qeyd edildi ($p < 0.05$). Anamnezə görə, XQN olan uşaqların valideynləri və digər qohumları arasında 23.9% halda böyrək xəstəliklərinə (pielonefrit, nefrolitiaz, hidronefroz), 25% -də AH, 17.0% -də digər ürək-damar xəstəlikləri (revmatik ürək xəstəliyi, angina pektoris, ürəyin işemik xəstəliyi) qeyd edilmişdir.

Analarda tez-tez irsi ağırlaşmalar aşkar edilmişdir. Tədqiqat zamanı xəstələrin əksəriyyətində ümumi vəziyyət orta ağırlıqda olmuş, onların 53,4%-də dəri və görünən selikli qişalar solğun olmuş, heç bir səpgi müşahidə edilməmiş, axtaşmalar azalan müxtəlif dərəcəli ödem qeyd edilmişdir.

63 uşaqda xroniki infeksiyon ocaqları var idi. Xəstələrdə leykositoz, nisbi neytrofilyoz, mütləq limfositoz, yüksək EÇS, qan təzyiqi, ümumi xolesterolun statistik olaraq əhəmiyyətli dərəcədə yüksək konsentrasiyası, qanda kreatinin və sidik cövhərinin səviyyələri, proteinuriya, leykosituriya, eritrosituriya, silindiruriya müşahidə edilmişdir.

QFS qiymətləndirilərkən geniş bir tərəddüdü dəyişiklik aşkar edilmişdir - ortalama 64.2 ± 7.90 ml / dəq olan 42.4 ilə 88.7 ml / dəq arasında (nəzarət 94.2 ml / dəq - 82.6; 101.7). Bu zaman, QFS-in dəyəri 82.6-88.7 ml / dəq arasında olmuş, yəni, nəzarət qrupu sərhədləri daxilində 13 (14.8%) xəstədə müəyyən edilmişdir. Eyni tezliyə malik exoqramda böyrəklərin qeyri-bərabər konturu, parenximanın hiperexogenliyi və nazilməsi qeyd edilmişdir.

XQN olan uşaqlarda və yeniyetmələrdə pro- və antioksidant sistemin intensivliyinin göstəriciləri.

Nəzarət parametrləri ilə müqayisədə qan plazmasında orta DK səviyyəsi 17.5%, eritrositlərdə 48.9% ($p < 0.01$) yüksək olmuşdur. XQN olan uşaqlarda nəzarət dəyərlərinə nisbətən MDA

konsentrasiyası, həm plazmada, həm də eritrositlərdə, dürüst 34.4% ($p < 0.05$) və 42.8% ($p < 0.05$) nisbətində daha yüksək olmuşdur. II qrupda, LPO-nun ilkin məhsulu olan DK-nin qan plazmasında və eritrositlərdə miqdarı nəzarətdən fərqlənməmişdir. Peroksidləşmə məhsulu - MDA-nın həm plazmadakı, həm də eritrositlərdəki konsentrasiyası nəzarət səviyyəsindən dürüst 43.5% ($p < 0.01$) və 36.8% ($p < 0.05$) yüksək olmuşdur. III qrup uşaqlarda eritrositlərin DK-də əhəmiyyətli dərəcədə artım 46.9% ($p < 0.01$), eləcə də qan plazmasında və eritrositlərdə MDA-da aşkar edilmişdir 40.3% ($p < 0.05$) və 45.5% ($p < 0.01$). III qrupda, SAT (152 mm civə sütunu) və DAT (98 mm civə sütunu) yüksək olan uşaqlarda plazmadakı və eritrositdəki maksimum DK dəyərləri müvafiq olaraq 0.97 $\mu\text{mol} / \text{ml}$ və 1.37 $\mu\text{mol} / \text{ml}$ olmuşdur.

I və III qrup xəstələrdə DK-nin dəyəri II qrupa nisbətən daha yüksək olmuşdur - plazmada, müvafiq olaraq, 14.4% və 9.8%; eritrositlərdə - 45.9% ($p < 0.01$) və 43.8% ($p < 0.05$). XQN formaları fərqli olan xəstələrdə plazmadakı və qan eritrositlərindəki MDA tərkibində statistik olaraq əhəmiyyətli bir fərq yox idi. NS aktivliyinin bütün dərəcələrində eritrositlərdə DK-nin miqdarı nəzarət səviyyəsindən xeyli yüksək olmuş ($p < 0.05$) və həm də plazmada NS ağırlaşması ilə paralel artmışdır. Remisiya və kəskinləşmə zamanı qarışıq forma XQN olan uşaqların qan plazmasında MDA konsentrasiyası nəzarət dəyərindən 37,3% ($p < 0,05$) və 40,85 ($p < 0,05$), eritrositlərdə - 42,2% ($p < 0.05$) və 46.5% ($p < 0.05$) artmışdır.

I qrup uşaqlarda qan plazmasında katalazın aktivliyi nəzarət qrupu ilə müqayisədə 19,8%, eritrositlərdə 34,9% azalmışdır ($p < 0,05$). Xəstə uşaqların qan plazmasında QSH miqdarı bir qədər azalmış (10,4%), eritrositlərdə fərq 66,7% olmuşdur ($p < 0,01$). XQN-də qlutation sisteminin fermentativ aktivliyi də azalmışdır. XQN olan uşaqlarda və sağlam uşaqlarda QPO səviyyəsindəki fərq qan plazmasında 19,8%, eritrositlərdə 80,2% ($p < 0,01$) olmuşdur.

I qrup uşaqların qan plazmasında QR konsentrasiyası nəzarət qrupu ilə müqayisədə 50.0% ($p < 0.05$) azalmış və eritrositlərdə bu fermentdə əhəmiyyətli azalma - 96.3% ($p < 0,01$) aşkar edilmişdir.

II qrup xəstələrdə katalazın aktivliyi plazmada bir qədər

(8.6%), eritrositlərdə isə əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır (67.8%, $p<0.01$). Plazmada QR aktivliyi orta hesabla 75.0% ($p<0.01$), eritrositlərdə 92.7% ($p<0.01$) azalmışdır. QPO-nun aktivliyi, plazmada və eritrositlərdə azalmışdır - orta hesabla 48.1% ($p<0.05$) və 47.2% ($p<0.05$). QSH səviyyəsi nəzarət göstəricisi ilə müqayisədə plazma və eritrositlərdə müvafiq olaraq 36,1% ($p<0,05$) və 78,2% ($p<0,01$) azalmışdır.

III qrup xəstələrdə bütün AOS göstəriciləri nəzarət qrupunda olanlardan aşağı olmuşdur. Plazmadakı və eritrositlərdəki katalazın aktivliyi nəzarətdən orta hesabla 24,1% və 35,4% nisbətində aşağı olmuşdur ($p<0,05$). Bərpa olunmuş glutathionun (QSH) plazmada və eritrositlərdə 20.7% - 72.2% ($p<0.01$) azalması aşkar edilmişdir. Həm qan plazmasında (26.0%, $p<0.05$), həm də eritrositlərdə (81.5%, $p<0.01$) azalmış QPO intensivliyi müəyyən edilmişdir. Qlutathion sisteminin başqa bir fermenti olan QR da plazma və eritrositlərdə 55.6% ($p<0.01$) və 100.0% ($p<0.01$) azalmışdır.

Qruplar arasındakı müqayisəli analiz göstərdi ki, qan plazmasında katalazın minimal aktivliyi XQN (qarışıq forması XQN olan uşaqlarda III qrup) müşahidə olunmuşdur bu da I və II qruplara nisbətən 3.6% və 14.3% aşağı idi. Qan eritrositlərində, orta hesabla 1217.4 ± 22.44 U / ml olan bu fermentin minimum aktivliyi II qrup xəstələrində müşahidə edilmişdir ki, bu da I və III qrupa nisbətən 24,4% və 23,9% azdır. Minimum QSH aktivliyi həm plazmada, həm də eritrositlərdə hematurik formada (II qrup) müşahidə edilmişdir. Nefrotik və qarışıq formalı xəstələr qrupu ilə müqayisədə, qan plazmasında fərq müvafiq olaraq 23,3% və 12,8%, eritrositlərdə - 6,9% və 3,4% təşkil etmişdir. II qrupda, I və III qrupların göstəricilərinə görə müvafiq olaraq 23,7% və 17,6% az olmuşdur.

Plazmada QR/GPO nisbəti $0,03 \pm 0,01$ nəzarət qrupu ilə müqayisədə I və III qruplarda 7,3 dəfə az ($p<0,001$) və 5,7 dəfə ($p<0,001$) az olmuşdur.

Plazma və eritrositlərdə remissiya mərhələsində katalazın aktivliyi nəzarətlə müqayisədə 18,3% və 11,9%, I dərəcə NS olan xəstələrdə 18,8% və 18,9%, 2-ci dərəcədə 22,7% və 29,5% ($p < 0.05$), 3-cü dərəcədə plazma və eritrositlərdə 23.3% və 31.9% ($p < 0.05$) təşkil

etmişdir.

Nəzarət dəyəri ilə müqayisədə görə remissiya dövründə plazmadakı QSH aktivliyində 6,5%, aktivlik 1-ci dərəcə olan xəstələrdə 7,7%, 2-ci dərəcədə 11,7%, 3-cü dərəcədə 13,1% azalma olmuşdur. Eyni zamanda, remissiya dövründə xəstələrdə eritrositlərdə bu göstəricinin orta səviyyəsi nəzarət qrupundan 17.4%, 1, 2 və 3-cü dərəcə NS aktivliyi olan uşaqlarda 32.5% ($p<0.05$), 40.9% ($p<0.05$) və 59.8% ($p<0.01$) müvafiq olaraq aşağı olmuşdur. 1-ci dərəcə NS olanlarda eritrositlərdə QSH aktivliyinin remissiya göstəricisi ilə müqayisəsi fermentdə 12,8% azalma aşkar edilmiş və plazmada fərq müəyyən edilməmişdir. 2-ci dərəcə NS olan xəstələrdə plazmadakı və eritrositdəki QSH aktivliyi remissiya mərhələsindəki aktivliklə müqayisədə müvafiq olaraq 4.9% və 20.0% azalmışdır. 3-cü dərəcəli HC olan uşaqlarda plazmadakı və eritrositdəki QSH aktivliyi remissiya dəyəri ilə müqayisədə 5,9% və 36,1% ($p<0,05$) olmuşdur.

2-ci və 3-cü dərəcə aktivliyi olan NS-li xəstələrdə eritrositlərdə QPO aktivliyində əhəmiyyətli dərəcədə azalma qeyd edilmişdir - 61.6% ($p<0.01$) və 84.2% ($p<0.01$). Remissiya mərhələsinə uyğun olaraq QPO aktivliyi 2-ci və 3-cü dərəcə aktivliyi olan NS uşaqlarda eritrositlərdə azalma - 34.3% ($p<0.05$) və 53.2% ($p<0.01$) olmuşdur.

QR aktivliyinin müayinəsi 2-ci və 3-cü dərəcəsi olan uşaqlarda qan plazmasında onun 40% ($p<0.05$) və 55.6% ($p<0.01$) nisbətində azaldığını göstərdi. QR aktivliyində nəzarətlə müqayisədə 1-ci dərəcə NS-də 16,7% azalma olmuşdur. 1-ci, 2-ci və 3-cü dərəcə NS olan uşaqlarda eritrositlərdə QR-nin aktivliyi remissiya mərhələsindəki nəzarətlə müqayisədə 5,4%, 23,4% və 38,4% azalmışdır ($p < 0,05$).

Remissiya zamanı I qrup xəstələrdə QR / QPO nisbətində dəyəri plazmada $0,21\pm 0,06$, praktik olaraq nəzarətdən fərqlənməmişdir və eritrositlərdə ($0,22\pm 0,07$) nəzarətdən 21,4% ($p<0.05$) aşağı olmuşdur. 1-ci dərəcə NS olan xəstələrdə plazmadakı QR / QPO nisbəti nəzarət qrupundakından və remissiyada olan xəstələr qrupundan 13,6 və 9,5% aşağı olmuşdur. 1-ci dərəcə NS olan uşaqlarda eritrositlərdə QR / QPO nisbəti remissiya mərhələsi ilə oxşar, yəni, nəzarət qrupundan 21.4% aşağı ($p<0.05$) olmuşdur.

2-ci dərəcə NS olan xəstələrdə, plazmadakı QH / QPO nisbəti

nəzarət və remissiya mərhələsinə nisbətən, müvafiq olaraq 18,2% və 14,3% azalmışdır. Eritrositlərdə QR / QPO nisbəti nəzarət qrupundan 14,3% aşağı və remissiya dövrünə nisbətən 9,1% yüksək olmuşdur. QR / QPO nisbətindəki oxşar dəyişiklik 3-cü dərəcəli NS olan xəstələrdə də təyin edilmişdir.

II qrup katalazanın eritrositlərdəki aktivliyi klinik remissiyası olan uşaqlarda kəskinləşmə mərhələsindəki xəstələrlə müqayisədə 13,8% yüksək, lakin nəzarət qrupundan 45,2% ($p < 0,05$) aşağı olmuşdur. XQN-na kəskinləşməsi olan xəstələrdə eritrositlərdə fermentin orta aktivliyi də nəzarət göstəricisindən 68,5% ($p < 0,01$) aşağı olmuşdur. Plazma və eritrositlərdə bərpa olmuş glutatyonun maksimum miqdarı klinik remissiya zamanı və minimum - XQN-in kəskinləşməsi olan uşaqlarda müşahidə edildi və hər iki qrupda QSH səviyyəsi nəzarət qrupundakından xeyli aşağı olmuşdur. XQN remissiya və aktiv gedində plazma və eritrositlərdə QPO-nun aktivliyi praktik olaraq fərqlənmədi, lakin nəzarət qrupundan xeyli aşağı idi ($p < 0,05$). Klinik remissiya və XQN-nin kəskinləşməsi zamanı plazmadakı və eritrositdəki QR-nin aktivliyi öz aralarında əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənməmiş, əksinə nəzarət dəyərlərinə nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır ($p < 0,05$). QPO və QR fermentlərinin aktivliyi nəzarət dəyəri ilə müqayisədə plazmada 49,2% ($p < 0,05$) və 90,9% ($p < 0,01$), eritrositlərdə 48,4% ($p < 0,05$) və 96,3% ($p < 0,01$) azalmışdır. Eyni zamanda, QPO və QR-nin eritrositdəki aktivliyi plazmaya nisbətən 74,2% ($p < 0,01$) və 79,6% ($p < 0,01$) daha yüksək idi. Plazmadakı QSH-nin tərkibi remissiya zamanı (15,7 dəfə, $p < 0,001$) və xəstəliyin kəskinləşməsi zamanı (15,2 dəfə, $p < 0,001$) eritrositlərdən daha yüksək olunmuşdur. Hematurik forma XQN olan xəstələrdə QR / QPO nisbəti remissiya mərhələsində plazmada nəzarət qrupu 15,8%, eritrositlərdə 27,3% ($p < 0,05$) nisbətində daha az olmuşdur. Prosesin kəskinləşməsi ilə plazmadakı QR / QPO nisbəti nəzarətdən 29,4% ($p < 0,05$) aşağı, remissiya mərhələsindəki göstəricidən 11,8%, eritrositlərdə isə müvafiq olaraq 33,3% ($p < 0,05$) və 4,8% olmuşdur.

Kəskin mərhələdə eritrositlərdə katalazanın səviyyəsi remissiya ilə müqayisədə 13,5% aşağı və nəzarətdən daha aşağı - 29,9% ($p < 0,05$) olmuşdur. Remissiya olan uşaqlarda eritrositlərdə

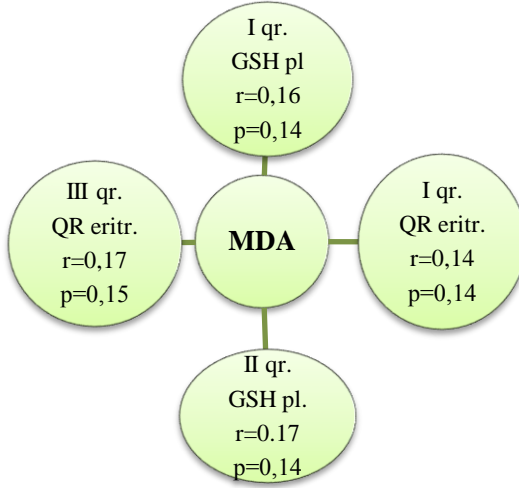
katalazanın nəzarətə nisbətən konsentrasiyasındakı fərq 14,5% idi. Remissiya və kəskinləşmə dövrlərdə xəstələrdə plazma və eritrositlərdə azalmış glutatyonun miqdarı öz aralarında fərqlənməmişdir, lakin remissiya zamanı plazma və eritrositlərdə nəzarət dəyəri ilə müqayisədə 16.0% və 72.2% ($p < 0.01$) azalmış və kəskinləşmə dövrü ilə - müvafiq olaraq 19,2% və 72,2% ($p < 0,01$) təşkil etmişdir.

QPO-nun qan plazmasında nəzarət səviyyəsi ilə müqayisədə ferment aktivliyində orta hesabla 25,2% ($p < 0,05$), eritrositlərdə orta hesabla 78,1% ($p < 0,01$) azalma qeyd edilmişdir. Müxtəlif mərhələlərdə qan plazmasında və eritrositlərdə glutatyon reduktazın konsentrasiyası fərqlənməyib, lakin nəzarətlə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə azalma müvafiq olaraq 61,5% ($p < 0,01$) və 92,7% ($p < 0,01$) müşahidə olunub. Nəticədə, ən böyük dəyişikliklər eritrositlərdə qeyd edilmişdir.

Remissiya zamanı qarışıq forma olan XQN xəstələrdə plazmadakı QR / QPO nisbəti $0,17 \pm 0,05$ (nəzarət - 0,22), eritrositlərdə $0,27 \pm 0,06$ (nəzarət - 0,28) olmuşdur. Kəskinləşmə mərhələsində eyni qrupda, plazmadakı QR / QPO nisbəti $0,16 \pm 0,05$, eritrositlərdə $0,25 \pm 0,08$ olmuşdur. Göründüyü kimi, remissiya mərhələsində QR/QPO nisbəti plazmada 29,4% ($p < 0,05$), eritrositlərdə 3,7% nəzarətdən aşağı olmuşdur. Prosesin kəskinləşməsi zamanı plazmadakı QR/QPO nisbəti nəzarətdən 37,5% ($p < 0,05$) aşağı və remissiya mərhələsindəki göstəricidən 6,2%, eritrositlərdə 12,0% və 8,0, müvafiq olaraq aşağı olmuşdur.

LPO və AOS arasında zəif müxtəlif istiqamətli xətti korrelyasiya aşkar edilmişdir. DK və antioksidant göstəricilər arasındakı ən əhəmiyyətli korrelyasiya II və III qruplarda tapılmışdır. II qrupda qan plazmasında DK və QR arasında tərs korrelyasiya əlaqəsi var idi: $r = -0.17$ ($p = 0.16$), III qrupda: eritrositlərdə katalaza ilə birbaşa korrelyasiya əlaqəsi $r = 0.19$ ($p = 0.15$) və QSH ilə tərs əlaqə $r = -0.18$ ($p = 0.15$).

MDA və AOS əmsalları arasında korrelyasiya əlaqələrini təyin edərkən, XQN olan xəstələrdə, nəzarət qrupundan fərqli olaraq, nisbətən əhəmiyyətli əlaqələr aşkar edilmişdir (qrafik 1).



Qrafik 1. XQN olan xəstələrdə MDA və AOS parametrləri arasındakı korrelyasiya əlaqələrinin quruluşu.

XQN olan uşaqlarda immunoloji reaktivlik.

T-limfosit səviyyələrinin azalması XQN-nin nefrotik forması olan 38 (36.5%) xəstədə, 62 (64.6%) hematurik və 59 (67.0%) qarışıq formalı xəstədə artma müşahidə edilmişdir.

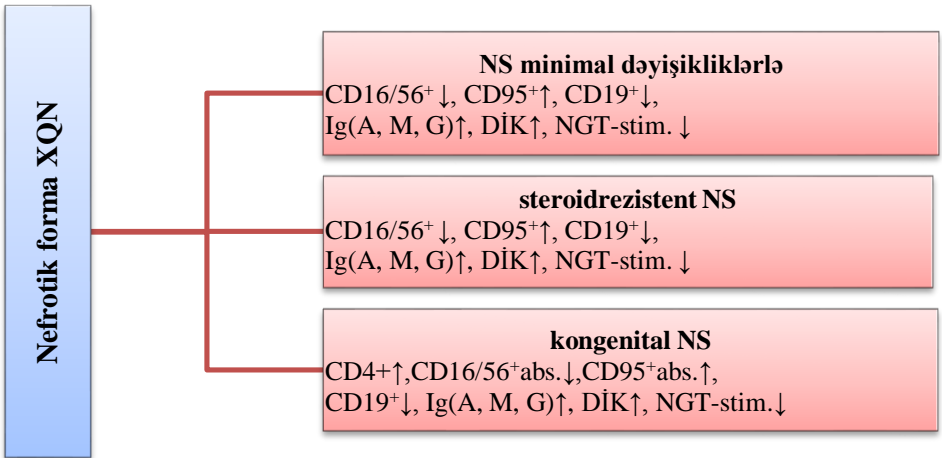
Nəzarət qrupu göstəriciləri ilə müqayisədə CD4+, CD16/56+($p<0.05$) səviyyəsində statistik cəhətdən əhəmiyyətli bir artım müəyyən edilmişdir. Apoptoz markerinin (CD95+) tədqiqi zamanı, I qrupda nəzarət ilə müqayisədə nisbi səviyyənin 1,5 dəfə ($p<0.05$), mütləq - 1,8 dəfə ($p<0.05$), II qrupda müvafiq olaraq, 1,5 ($p<0.05$) və 1.6 dəfə ($p<0.05$), III qrupda müvafiq olaraq - 1.7 ($p<0.05$) və 2.1 dəfə ($p <0.05$) artması qeyd edilib. Bununla birlikdə qruplar arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərqlər müşahidə edilmədi.

Nəzarət qrupu ilə müqayisədə I qrupdakı B-limfositlərin nisbi və mütləq sayı 47.4% ($p<0.05$) və 6.7%, II qrupda isə müvafiq olaraq 51.4% ($p<0, 01$) və 6.7%, III qrupda - 50.2% ($p<0.05$) və 14.3% artmışdır.

I və III qrup xəstələrdə nəzarət göstəricilərinə nisbətə IgA miqdarının əhəmiyyətli dərəcədə artması, müvafiq olaraq, 2.1 və 2.0

dəfə ($p < 0.05$) və IgM - 2.2 və 1.8 dəfə ($p < 0.05$) müşahidə edildi. II qrup xəstələrdə IgA-nın orta konsentrasiyası nəzarətdən 1,4 dəfə ($p < 0,05$), IgM səviyyəsi isə 1,1 dəfə artmışdır. Nəzarətə nisbətən qanda IgG konsentrasiyasının artması nefrotik və qarışıq formalarda - müvafiq olaraq 1,7 və 1,6 dəfə ($p < 0.05$) aşkar edilmişdir. Nefrotik forma olan xəstələrdə DİK səviyyəsi 2,4 dəfə ($p < 0.05$), hematurik forma olan uşaqlarda 2,2 dəfə ($p < 0.05$) və qarışıq forma XQN olan uşaqlarda 2.6 dəfə ($p < 0.05$) artmışdır.

Bizim nəzarətimizdə minimal dəyişiklikləri olan NS ilə 60, steroid davamlı NS ilə 39, anadangəlmə NS ilə 5 uşaq olmuşdur, hansı ki, immunitet parametrlərində disbalans B-limfositlərin azalması, A, M və G immunoqlobulinlərinin səviyyəsinin artması ilə DİK və neytrofillərin ehtiyat fəaliyyətində azalma ilə ifadə olunmuşdur (qrafik 2).



Qrafik 2. NS-nin fərqli variantları olan uşaqlarda immunoloji reaktivliyin statistik cəhətdən əhəmiyyətli dəyişiklikləri.

XQN olan uşaqların bütün qruplarında TNF- α -da əhəmiyyətli artım aşkar edilmişdir. XQN-nin hematurik forması olan xəstələrdə qandakı bu sitokin miqdarı kontroldan 3,9 dəfə ($p < 0.01$), nefrotik və qarışıq forma ilə - 4,2 ($p < 0.01$) və 4.3 dəfə (müvafiq olaraq

$p < 0.01$) yüksək olmuşdur. Kontrol göstəricilərinə nisbətən IL-1 β və IL-8 səviyyələri nefrotik formada 2,0 və 1.5 dəfə ($p < 0.05$), hematurik forma ilə - 1.8 və 1.4 dəfə ($p < 0, 05$), qarışıq ilə - müvafiq olaraq 2,0 və 1,5 dəfə ($p < 0.05$) artmışdır. IFN səviyyəsinin müqayisəli qiymətləndirməsi göstərdi ki, XQN olan uşaqlarda, klinik formasından asılı olmayaraq, bu sitokinin səviyyəsi nəzarətdən 1,8 dəfə yüksək olmuşdur ($p < 0.05$).

XQN-nin nefrotik və qarışıq forması olan xəstələrdə sitokin əmsalı (SƏ) 2,6 ş.v., xəstəliyin hematurik forması olan uşaqlarda - 2,5 ş.v. təşkil etmişdir.

Formasından asılı olmayaraq XQN olan uşaqlarda IL-1 β /IL-4 ($p < 0.05$), TNF- α /IL-4 və TNF- α /IL-10 ($p < 0.01$) nisbət əmsalında ciddi artım müşahidə edildi. Bundan əlavə, nefrotik və qarışıq XQN variantı olan xəstələrdə IFN- γ /IL-4 əmsalının statistik cəhətdən artması ($p < 0.05$), həmçinin nefrotik və hematurik XQN variantı olan uşaqlarda IFN- γ /IL-10 nisbətinin artması aşkar edilmişdir.

Mütləq dəyərlər əsasında sitokinlər arasındakı əlaqəni araşdırarkən, XQN-nin müxtəlif variantları olan uşaqlarda hər sitokininin ümumi miqdarda% nisbətini təyin etdik. I, II və III qrup uşaqlarda müvafiq olaraq 25.5, 24.9, 25.9% olan TNF- α üçün göstəricilər dürüstdür, bu da nəzarət göstəricisi (11.1%) ilə müqayisədə 2.3-dəfə yüksək olmuşdur. Qarışıq forma XQN olan uşaqlarda IL-4 üçün göstərici 6.7% təşkil etmişdir ki, bu da nəzarətlə (9.1%) müqayisədə 1.4 dəfə ($p < 0.05$) az olmuşdur. Nəzarət qrupuna nisbətən qalan göstəricilər arasındakı fərq statistik cəhətdən əhəmiyyətli olmamışdır.

XQN zamanı sitokinlərin ümumi sayında hər bir iltihablı sitokinin nisbətini qiymətləndirərkən, yüksək TNF- α (25.5%) və IL-8-nin aşağı faizi (13.0%) aşkar edilmişdir. IL-1 β və TNF- α -nın ən yüksək həssaslığı XQN-nin bütün klinik variantlarında qeyd edilmişdir. Ən böyük effektivlik TNF- α artması zamanı müşahidə edilmişdir.

IgA nefropatıyası olan 89 uşağı müşahidə etdik, bunlardan 58-i oğlan (65.2%) və 31 (34.8%) qız idi. Uşaqların yaşı 7-15 arasında, orta yaş 11,82 \pm 1,67 yaş olmuşdur. 7-10 yaşlarında 37 (41.6%), 11-15 yaşlarında 52 (58.4%) uşaq olmuşdur. Xəstəliyin müddəti orta

hesabla $4,12 \pm 1,77$ təşkil etmişdir.

Tədqiqatın nəticələrinə görə, IgA nefropatiyası olan xəstələrdə bütün sitokinlərin orta səviyyəsi nəzarətdən yüksək olmuşdur. Qanda IL-1 β -nin orta səviyyəsi $7,05 \pm 1,04$ pg/ml (nəzarət- $3,67 \pm 0,68$ pg/ml), IL-8- $71,29 \pm 3,37$ pg/ml (nəzarət- 50.24 ± 2.77 pg/ml), TNF- α - 32.12 ± 1.66 pg/ml (nəzarət- 7.93 ± 1.0 pg/ml). IFN- γ - 17.0 ± 2.55 pg/ml (nəzarət- 9.58 ± 1.47 pg/ml), IL-4- 12.92 ± 2.80 pg/ml (nəzarət- 10.0 ± 1.33 pg/ml) və IL-10- 37.54 ± 2.92 pg/ml (nəzarət- 28.83 ± 2.44 pg/ml) təşkil etmişdir. Nəzarət qrupu ilə müqayisə edildikdə statistik əhəmiyyətli fərq, IL-1 β 1,9 dəfə ($p < 0.05$), IL-8 -1,4 dəfə ($p < 0.05$), TNF- α -4.0 dəfə ($p < 0.01$), IFN-1,8-1.8 dəfə ($p < 0.05$), IL-4 və IL-10-1.3 dəfə ($p < 0.05$ müvafiq olaraq) yüksək olmuşdur.

XQN-nin nefrotik formasında immun effektiv peptidlərin tədqiqində qanda defensinin konsentrasiyası nəzarət qrupu ilə müqayisədə 1,6 dəfə ($p < 0,05$), hematurik və qarışıq formada müvafiq olaraq 1,7 dəfə ($p < 0.05$) artmışdır. I və II qruplarda nəzarət qrupu ilə müqayisədə laktoferrin səviyyəsi 1,6 dəfə ($p < 0.05$), III qrupda - 1,7 dəfə ($p < 0.05$) yüksək olmuşdur. I qrup uşaqlarda qanda nitrotirozinin orta səviyyəsi nəzarət göstəricisindən 12.0%, II qrup xəstələrdə-37.1% ($p < 0.05$), III qrupda 42.1% ($p < 0.05$) artmışdır. XQN-li xəstələrin qrupları arasında 3-nitrotirozinin konsentrasiyasının müqayisəli təhlili zamanı qarışıq forma olan uşaqlarda onun ən yüksək səviyyəsi aşkar edilmişdir.

Uşaqlarda XQN-nin nefrotik formasında, IL-1 β /MDA ($p < 0.05$), IL-8/MDA ($p < 0.05$), TNF- α /MDA ($p < 0.05$) arasında orta düz və TNF- α /QR arasındakı orta əks ($p < 0.01$) korrelyasiya tapılmışdır. Hematurik XQN olan xəstələrdə sitokin səviyyəsi ilə oksidativ stres göstəriciləri arasında IL-1 β /MDA ($p < 0.05$), TNF- α /MDA ($p < 0.05$) və IFN- γ /MDA zəif birbaşa korrelyasiya aşkar edilmişdir. TNF- α /GSH ($p < 0.05$), TNF- α /GPO ($p < 0.05$), TNF- α /GR ($p < 0.05$) üçün əlaqə zəif olmuşdur. Qarışıq XQN olan uşaqlarda IL-1 β və MDA ($p < 0.05$), TNF- α /MDA ($p < 0.05$) səviyyələri arasında birbaşa düz korrelyasiya, həmçinin IL-1 β və GR arasındakı tərs korrelyasiya ($p < 0.05$) və TNF- α /QR ($p < 0.05$) aşkar edilmişdir. XQN-nin bütün formaları üçün proinflamator sitokinlər - IL-1 β və TNF- α ilə MDA arasında birbaşa əlaqə, həmçinin antioksidant

sisteminin göstəricisi olan iltihablı TNF- α və QR arasındakı tərs əlaqə müşahidə edilmişdir. AMP və sitokinlər ilə oksidativ stres komponentləri arasında orta korrelyasiya tapılmışdır.

XQN-nin müxtəlif formaları olan uşaqlarda sitokinlərin səviyyələri və qlutasyon sisteminin göstəriciləri arasında aşkar edilmiş əlaqə, sitokin sisteminin və oksidativ stressin XQN gedişinə qarşılıqlı təsirini göstərir, yəni, iltihab və oksidativ stres bir-biri ilə qarşılıqlı təsir xüsusiyyətinə malikdir.

Minimum dəyişiklikləri olan uşaqlarda qanda 3-nitrotirozinin konsentrasiyası orta hesabla 2.6 ± 0.13 [2.2; 2.9] nmol / l, steroidə davamlı variantla - 3.3 ± 0.1 [3, bir; 3.4] nmol / l və anadangəlmə NS - 3.4 ± 0.04 [3.3; 3.4] nmol / l olmuşdur. Şəkil 5.3.5-ə əsasən steroidə davamlı və anadangəlmə NS olan uşaqlar qrupunda 3-nitrotirozinin dəyəri nəzarət dəyərini orta dəyişikliklə 1,5 dəfə ($p < 0,05$) və minimal dəyişikliklər olan qrupdan 1,3 dəfə üstəlmişdir.

IgA olan xəstələrdə qanda 3-nitrotirozinin miqdarı 2.9-dan 3.4 nmol / l-ə qədərdir ki, bu da orta hesabla 3.2 ± 0.87 nmol / l-dir və nəzarət göstəricisini 1,5 dəfə üstəlmişdir ($p < 0.05$).

Həyata keçirilmiş korrelyasiya təhlili immunitet sistemi, MDA və antioksidant aktivliyi parametrləri arasında düz və əks əlaqələri aşkar etmişdir. Ən əhəmiyyətli əlaqələr CD95 və MDA ($r = + 0.582$, $p < 0.05$), DİK / MDA ($r = + 0.462$, $p < 0.05$), IL-1 β / MDA ($r = + 0.417$, $p < 0.05$), IL-8 / MDA ($r = + 0.422$, $p < 0.05$), TNF- α / MDA ($r = + 0.417$, $p < 0.05$), TNF- α / GR ($r = -0.488$, $p < 0.01$), arasında qeyd edilmişdir; nəticələr immunitetlə LPO və antioksidant aktivlik arasındakı əlaqəni göstərir.

Uşaqlarda XQN-nin nefrotik formasında IL-1 β / MDA ($p < 0.05$), IL-8 / MDA ($p < 0.05$), TNF- α / MDA ($p < 0, 05$) arasında orta güclü düz korrelyasiya aşkar edilmişdir, həmçinin və TNF- α / QR arasındakı orta güclü əks əlaqə aşkar edilmişdir ($p < 0.01$). Hematurik XGN olan xəstələrdə sitokinlərin səviyyəsi ilə oksidləşdirici stres göstəriciləri arasında IL-1 β / MDA ($p < 0.05$), TNF- α / MDA ($p < 0.05$) və IFN- γ / MDA arasında zəif düz korrelyasiya mövcud idi, $p < 0.05$) və TNF- α / GSH ($p < 0.05$), TNF- α / QPO ($p < 0.05$), TNF- α / QR ($p < 0,05$) arasında zəif əks əlaqə müəyyənləşdirildi. Qarışıq forma olan XGN uşaqlarda IL-1 β və

MDA ($p < 0.05$), TNF- α / MDA ($p < 0.05$) səviyyələri arasında düz korrelyasiyalar, həmçinin IL-1 β və QR arasında tərs korrelyasiyalar aşkar edilmişdir ($p < 0.05$). XQN-nin bütün formalarında proinflamator sitokinlər - IL-1 β və TNF- α arasında MDA ilə birbaşa korrelyasiya, həmçinin antioksidant sisteminin göstəriciləri olan iltihablı TNF- α və QP arasında əks əlaqə müşahidə edilmişdir. AMP və sitokinlər, həmçinin oksidativ stresin komponentləri arasında orta güclü korrelyasiya aşkar edilmişdir.

Sitokinlərin səviyyəsi ilə qlutation sisteminin göstəriciləri arasında XQN müxtəlif formaları olan uşaqlarda aşkar olunmuş korrelyasiya sitokin sisteminin və oksidləşdirici stresin XQN gedişi üzərində qarşılıqlı təsirini göstərir, yəni iltihab və oksidativ stresin bir-birinə təsirini əks etdirir.

Azərbaycan populyasiyalı nefrotik sindromlu uşaqlarda nefrin (NPHS1) və podosin (NPHS2) gen polimorfizmlərinin mutasiya tezliyi və spektri

XQN-nin səbəb olduğu müxtəlif forma NS zamanı Azərbaycan millətindən olan uşaqlarda NPHS1 və NPHS2 genlərinin polimorfizminin tezliyini təyin etmək üçün 36 uşaq müayinə edilmişdir. Uşaqlar 5 -11 yaş arasında (ortalama yaş 7.26 ± 2.88 yaş). 23 oğlan (63.9%), 13 qız (36.1%) olmuşdur. 25 (69.4%) uşaqda minimal dəyişikliklərlə NS, 6-da (15.7%) - steroidə davamlı NS, 5 (13.9%) uşaqda - anadangəlmə NS müşahidə edilmişdir.

NS olan 6 xəstədə NPHS1 gen polimorfizminin molekulyar genetik tədqiqi, 5 (83.3%) xəstədə 10-cu bölgədə heterogen bir birləşmə yeri mutasiyası c.1223G>A (p.Arg408Gln; ekzon 26-da birləşmə yerinin c.3315G> A (p.Ser1105Ser) mutasiyası - 2 (33.3%) xəstədə; ekzon 27-də birləşmə yerinin c.3478C> T (p.Arg1160X) mutasiyası - 2 (33.3%) xəstədə; ekzon 11-də p.1320C> T (p.Pro440Pro) mutasiyası - 1 (16.7%) xəstədə; exon 17-də c.2289C> T (p.Val763Val) mutasiyası - 1 (16.7%) xəstədə; ekzon 24-də c.3230A> G (p.Asn1077Ser) mutasiyası - 1 (16.7%) xəstədə; exon 3-də c.349G> A (p.E117K) 1 (16.7%) xəstədə və c.IVS27 + 45C> T exon 27 intron bölgələrində - mutasiyası 1 (% 16.7) xəstədə aşkar edilmişdir (Cədvəl 1).

Cədvəl 1

NS (n = 6) olan uşaqlarda aşkar olunan NPFS1 genindəki nukleotid əvəzədiciləri

exon	polimorfizm	heterozioqot.	nukleotidlər	Xəstələr, n (%)
3	c.349G>A	<u>G</u> AG/ <u>A</u> AG	E117K	1 (16.7)
10	c.1223G>A	<u>C</u> GG/ <u>C</u> AG	p.Arg408Gln	5 (83.3)
11	c.1320C>T	<u>C</u> CC/ <u>C</u> CT	p.Pro440Pro	1 (16.7)
17	c.2289 C>T	<u>G</u> TC/ <u>G</u> T <u>T</u>	p.Val763Val	1 (16.7)
24	c.3230A>G	<u>A</u> AT/ <u>A</u> GT	p.Asn1077Ser	1 (16.7)
26	c.3315G>A	<u>T</u> CG/ <u>T</u> CA	p.Ser1105Ser	2 (33.3)
27	c.3478C>T	<u>C</u> AG/ <u>T</u> AG	p.Arg1160X	2 (33.3)

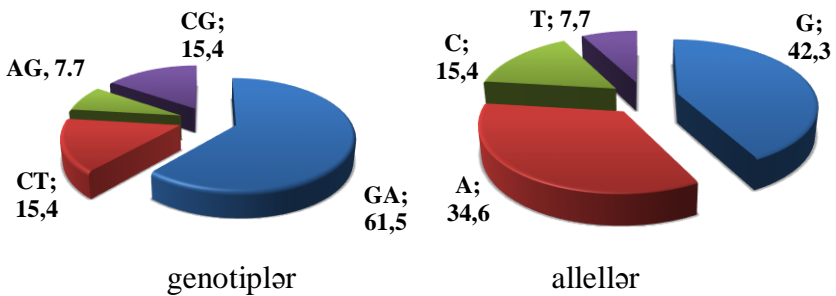
Azərbaycan millətindən olan uşaqlarda NGH1 və NPFS2 genlərinin polimorfizminin tezliyini təyin etmək üçün XQN zamanı təzahür edən NS-nin müxtəlif variantlarında 36 uşaq müayinə edilmişdir. Uşaqlar 5-11 yaş arasında olmuşdur (orta yaş 7.26 ± 2.88 il). Onların 23-ü oğlan (63.9%), 13-ü (36.1%) qızlar idi. 25 (69.4%) xəstədə NS minimal dəyişikliklərlə, 6 (15.7%) - steroid davamlı NS, 5 (13.9%) uşaqda - anadangəlmə (kongenital) NS müşahidə edilmişdir.

NS olan 6 xəstədə NPFS1 gen polimorfizminin molekulyar genetik tədqiqatı 5 (83.3%) xəstədə exon 10-da c.1223G>A (p.Arg408Gln) splicing sahəsinin heterogen bir mutasiyasını aşkar etdi; splicing site mutation c.3315G>A (s. Ser1105Ser) exon 26 - 2 (33.3%) xəstələrdə; 3447C>T (s.Arg1160X) ilə ekson 27 - 2 (33.3%) xəstədə splicing site mutasiyası; sponlama mutasiyası c.1320C>T (s.Pro440Pro) exon 17-də 1(16.7%) xəstədə; sayt mutasiyası s.2289C>T (s. Val763Val) exon 17-də - 1 (16.7%) xəstədə; sponlama sahəsinin s.3230A>G (s. Asn1077Ser) mutasiyası 24 -də 1 (16.7%) xəstədə; p.349G>A (s.E117K) xəstənin 1-də (16.7%) exon 3-də və s.IVS27+45C>T-də 1 (16.7%) xəstədə exon 27-nin intron bölgəsində bir splicing site mutasiyası aşkar edilmişdir (cədvəl 1).

Tədqiqatın nəticələrinə görə, müayinə olunan 6 xəstənin 2-də (33.3%) iki mutant birləşməsi təyin edilmişdir: 1) exon 11, s.2289C>

T (s.Val763Val) ilə exon 11-də s.1320C> T (s.Pro440Pro) və səh 3230A> G (s. Asn1077Ser) exon 24-də; 2) c.1223G> A (s. Arg408Gln) exon 10, s. 3315G> A (s. Ser1105Ser) exon 26 və c. IVS27 + 45C> T exon 27 bölgəsində. Qalan 4 xəstədə, iki heteroziqot mutant kombinasiya qeyd edilmişdir. Bundan əlavə, exon 27-də c.1223G> A (p.Arg408Gln) və s.3478C> T (s.Arg1160X) birləşmələri 2 (33.3%) xəstələrdə, c.1223G> A (p. 2) xəstələrdə aşkar edilmişdir. Exon 10-da Arg408Gln) və exon 26-da 3315G> A (s. Ser1105Ser), həmçinin 349G> A (s. E117K) exon 3-də və c 1223G> A (p.Arg408Gln) müvafiq olaraq 1 (16,7%) xəstədə müəyyən edilmişdir.

NS zamanı Azərbaycan əhalisindən olan uşaqlarda GA genotipi və NPHS1 geninin G alleli üstünlük təşkil etmişdir (qrafik 3).



Qrafik 3. NS (n=6) olan uşaqlarda heteroziqot genotiplərinin və NPHS1 geninin allellərinin (%) yaranma tezliyi.

6 xəstənin 4 (66.7%-də) anadangəlmə NS, 1 (16.7%-də) steroidə davamlı NS və 1 (16.7%) xəstədə minimal dəyişikliklərlə NS diaqnozu qoyulmuşdur. Anadangəlmə NS olan xəstələrdə, exon 10-da c.1223G>A (p.Arg408Gln) splicing sahəsinin heterogen bir mutasiyası daha tez-tez müşahidə edildi. Steroid davamlı NS olan bir xəstədə, 1320C>T (R.Pro440Pro) ilə exon 11, s ilə üç heterogen mutant birləşməsi təyin edildi. 2289C>T (p.Val763Val) və exon 24-də p.3230A> G (p.Asn1077Ser). Həmçinin minimal dəyişiklikləri olan NS-li xəstədə üç heterogen mutant birləşməsi təyin olundu -

c.1223G>A (p.Arg408Gln) exon 10, s. 3315G>A (s. Ser1105Ser), exon 26 və s. IVS27+45C>T intron bölgəsində.

Anadangəlmə NS olan bütün 4 xəstədə nefrin geninin heterogen bir mutasiyasının iki birləşməsi mövcud idi: c.1223G>A (p.Arg408Gln) exon 10 və p.3315G>A (s. Ser1105Ser); ex.3-də p.349G>A (s.E117K) və 26-da ex.3315G>A (s ser1105Ser); c.1223G>A (p.Arg408Gln) exon 10 və p.3478C>T (p.Arg1160X) exon 27-də; c.1223G>A (p.Arg408Gln) exon 10-da və p.3478C>T (p.Arg1160X) 27-də.

Podosin geninin polimorf markerləri (NPHS2) 30 uşaqda müəyyən edilmişdir, onlardan 24 (80.0%) xəstədə minimal dəyişikliklər olan NS, 5 (16.7%)-steroid davamlı NS və 1 (3.3%) xəstəanadangəlmə NS olmuşdur.

NS olan uşaqlarda podosin gen polimorfizminin (NPHS2) tədqiqi nəticəsində yüksək homoziqot mutasiya dərəcəsi aşkar edilmişdir (Cədvəl 2).

Cədvəl 2

NS (n=30) olan uşaqlarda NPHS2 genində nukleotid əvəzədiciləri

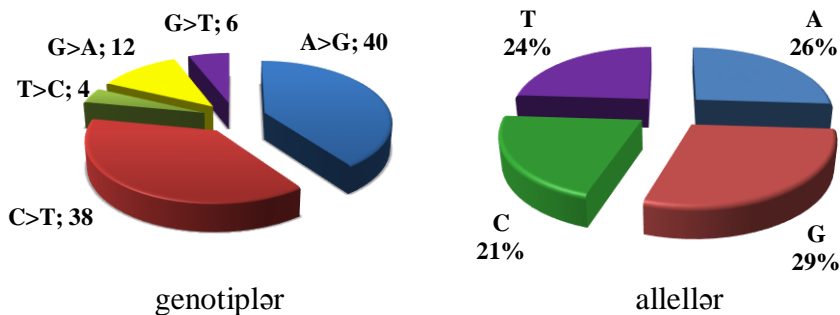
exo n	polimorf markerlər	nukleotidlər	heteroziqot / homoziqotlar	Xəstələrn (%)
1	c.102A>G	p.Gly34Gly	<u>GCA</u> > <u>GGG</u> homoziqot	20 (66,7)
1	c.59C>T	p.Pro20Ley	<u>CCG</u> > <u>CTG</u> homoziqot	2 (6,7)
4	c.506T>C	p.Leu169Pro	<u>CTC</u> > <u>CCC</u> homoziqot	2 (6,7)
4	c.503G>A	p.Arg168His	<u>CGT</u> > <u>CAT</u> homoziqot	1 (3,3)
5	c.686G>A	p.Arg229Gln p.Arg229Gln	heterozig <u>CGA</u> > <u>CAA</u> homoziqot	1 (3,3) 1 (3,3)
5	c.538G>A	p.Val180Met	<u>GTG</u> > <u>ATG</u> homoziqot	1 (3,3)
7	c.868G>A	p.Val290Met	<u>GTG</u> > <u>ATG</u> homoziqot	2 (6,7)
8	c.954C>T	p.Ala318Ala p.Ala318Ala	heteroziq <u>GCC</u> > <u>GCT</u> homoziqot	2 (6,7) 12 (40,0)
5'U TR	5'UTR-51G>T		heteroziqot	3 (10,0)
intron bölgəsi				
	IVS3-46C>T		heteroziqot	1
	IVS3-21C>T		heteroziqotlar	2

5'-terminal köçürülməmiş bölgə (5'-UTR), heteroziqot şəklində olan hallarda 10.0% olaraq təyin edilmişdir.

Podosin gen polimorfizminin (NPHS2) təhlili, 2 (6,7%) oğlan uşağında iki mutant birləşməsinə aşkar etdi: exon 1-də homoziqotlu bir mutasiya p.102A>G (p.Gly34Gly), homoziqotlu bir mutasiya p.686G>A (p.Arg229Gln) exon 5-də bir heteroziqot mutasiya c.954C>T (p.Ala318Ala) və kodlanmamış bölgədəki heteroziqot mutasiya 5'UTR (5'UTR-51G>T), ikinci oğlanda isə homoziqotlu bir mutasiya p.102A>G exon 1-də (p.Gly34Gly), exon 8-də homoziqot mutasiya c.954C>T (p.Ala318Ala), kodlanmamış 5'UTR bölgəsində heteroziqot mutasiyası (5'UTR-51G> T) və exon 3 ilə bitişik olan bölgədə nükleotidlərin IVS3-46 C>T və IVS3-21C>T heteroziqot sürüşməsi.

1 (3.3%) qızda üç mutant birləşməsi müəyyən edildi: exon 1-də homoziqot mutasiyası p.102A>G (p.Gly34Gly), exon 1-də heteroziqot mutasiya c.954C>T (p.Ala318Ala) və exon 8-də heteroziqot mutasiyası 5'UTR bölgəsi (5'UTR-51G>T). 11 (36.6%) xəstədə iki mutant birləşməsi təyin olundu. Bundan əlavə, 10 (33.3%) xəstədə, exon 1-də homoziqot mutasiya c. 102A>G (p.Gly34Gly) və exon 8-də he.94C>T (p.Ala318Ala) və 1-də heteroziqot mutasiya c. Oğlan uşağının (3.3%) bir homoziqot mutasiyası c.954C>T (p.Ala318Ala), exon 8-də və intron bölgədə 3 heteroziqot mutasiyasına IVS321C>T-də bitişik olaraq təyin olundu. 16 (53.3%) xəstədə bir növ mutasiya müşahidə edildi. Exon 1-də homoziqot mutasiyası p.102A>G (p.Gly34Gly) 7 (23.3%) xəstədə baş verdi; homoziqot mutasiya c.59C>T (r. Pro20Ley) exon 1 - 2 (6,7%) xəstədə; homoziqot mutasiya s.506T>C (s.Leu169Pro) exon 4 - 2 (6,7%) xəstədə; homoziqot mutasiya s.868G>A (p.Val290Met) exon 7 - 2(6.7%) xəstədə; 1-də homoziqot mutasiya c.503G>A (p.Arg168His), exon 5-də homoziqot mutasiya c.538G>A (p.Val180Met) və exon 5-də homoziqot mutasiya p.686G>A (p.Arg229Gln) 1-də (3.3%) xəstədə müvafiq olaraq qeyd edildi.

Podosin geninin genotiplərinin və allellərinin tezliyinin təhlili A genotipi A və G allellərinin daha çox yayıldığını göstərdi (qrafik 4).



Qrafik 4. NS (n=30) olan uşaqlarda NPFS2 geninin genotipləri və allellərinin tezliyi (%).

Azərbaycan əhalisindən NS-li olan uşaqlarda podosin geninin (NPFS2) AG və CT (NPFS2) genotipləri demək olar ki, eyni tezliklə tapıldı, GT və TC genotipləri daha az yayılmışdır. Allellərin tezliyində ciddi bir fərq yox idi.

Podosin gen polimorfizmi olan NS ilə müayinə olunan 30 uşağın 24-də (80.0%) minimal dəyişikliklərlə NS, 5 (16.7%) steroid davamlı, 1 (3.3%) xəstədə anadangəlmə NS müəyyən edilmişdir (Cədvəl 3).

NS zamanı minimal dəyişikliklər olan uşaqlarda intron və kodlanmamış bölgədəki mutasiyalar müəyyən edilməmişdir, halbuki steroid davamlı NS olan uşaqlarda belə mutasiyalar meydana gəlmişdir.

Anadangəlmə NS olan bir xəstədə dörd mutant birləşməsi təyin olundu: exon 1-də homoziqot mutasiyası p.102A>G (p.Gly34Gly), exon 1-də homoziqot mutasiya p.686G>A (p.Arg229Gln) exon 5-də, heteroziqot mutasiya c.954C>T (p.Ala318Ala) exon 8'də və 5'UTR (5'UTR-51G>T) kodlanmamış bölgədə heteroziqot mutasiyası. Steroidə davamlı NS olan 1 xəstədə dörd mutant birləşməsi də müşahidə edildi: p.102A>G (p.Gly34Gly), exon 1-də heteroziqot mutasiya c.954C>T (p.Ala318Ala), exon 8-də, kodlanmamış 5'UTR bölgəsindəki heteroziqot mutasiya. (5'UTR-51G>T) və heteroziqot nukleotidin dəyişməsi IVS3-46 C>T və IVS3-21C>T.

Cədvəl 3

Müxtəlif tip NS (n=30) olan uşaqlarda NPHS2 genindəki nukleotid əvəzediciləri.

exon	polimorf markerlər	Nukleotidlər	C minimal dəyişikliklər NS (n=24), müt.tezlik	Co steroidə davamlıNS (n=5), müt.tezlik	C Anadangəlmə NS (n=1), müt.tezlik
1	c.102A>G	p.Gly34Gly	15	4	1
1	c.59C>T	p.Pro20Leu	2	-	-
4	c.506T>C	p.Leu169Pro	2	-	-
4	c.503G>A	p.Arg168His	1	-	-
5	c.686G>A	p.Arg229Gln heter p.Arg229Gln homos	- 1	-	1
5	c.538G>A	p.Val180Met	1	-	-
7	c.868G>A	p.Val290Met	2	-	-
8	c.954C>T	p.Ala318Ala heter p.Ala318Ala homos	2 6	3 2	1
5'UTR	5'UTR-51G>T	Heteroziqot.	-	2	1
	IVS3-46C>T	Heteroziqot.	-	1	-
	IVS3-21C>T	Heteroziqot.	-	2	-

Steroidə davamlı NS olan 1 qızda üç mutant birləşməsi qeyd edildi: exon 1-də homoziqot mutasiyası p.102A>G (p.Gly34Gly), exon 1-də heteroziqot mutasiya c.954C>T (p.Ala318Ala), və 8 kodlanmamış 5'bölgədəki heteroziqot mutasiya UTR (5'UTR-51G>T).

İki mutant birləşməsi: exon 1-də homoziqot mutasiyası c.102A>G (p.Gly34Gly) və exon 8-də heteroziqot mutasiya c.954C>T (p.Ala318Ala) minimal dəyişiklikləri olan 8 xəstədə müşahidə edilmişdir. Oxşar iki mutant birləşməsi, eyni zamanda muton birləşməsi ilə heteroziqot c.954C>T mutasiyası (p.Ala318Ala) və exon 8-də heteroziqot IVS3-21C>T nukleotid yerdəyişməsi müvafiq olaraq 2 və 1 xəstədə müşahidə edilmişdir. Bir növ mutasiya qeyd edildiyi 16 xəstə, NS-də minimal dəyişikliklər olan qrupa aid olmuşdur. 3 xəstədə nefrin və podosin genindəki polimorfizm müəyyən edilmişdir. Beləliklə, nefrin genində (NPHS1) anadangəlmə NS olan bir oğlonda, c1223G>A (p.Arg408Gln) ilə exon 10 və

p.3315G>A (s.Ser1105Ser) ilə 26, və podosin genində (he.1) heteroziqot birləşməsi müşahidə edilmişdir. NPHS2-də dörd mutant birləşməsi var idi-exon 1-də homoziqot mutasiya c.102A>G (p.Gly34Gly), exon 5-də homoziqot mutasiya s.686G> A (p.Arg229Gln), exon 5-də, heteroziqot mutasiya c.954C>T (p.Ala318Ala)) exon 8-də və 5'UTR (5'UTR-51G>T) kodlanmamış bölgədə heteroziqot mutasiyası. Minimum dəyişiklikləri olan bir qız, exon 10-da NPHS1 genində c.1223G>A (p.Arg408Gln) və NPHS2 genindəki homoziqot mutasiyası (p.102A>G p.Gly34Gly exon 1 və c.954C>T p.) aşkar edildi (Ala318Ala exon 8). Steroidə davamlı NS olan bir qızda, NPHS1 geninin üç mutant birləşməsi aşkar edilmişdir (s.1320C>T p. Pro440Pro, exon 11-də, 2289C>Ex. 17-də T Val Valed63Val və 3230A>G p. Asn1077Ser exon 24) NPHS2 genindəki mutant birləşmələri (homoziqotlu mutasiya c.102A>G (p.Gly34Gly), 1-də exon 1, heteroziqot mutasiyası c.954C>T (p.Ala318Ala) və exon 8-də heteroziqot mutasiyasında 5'UTR (5'UTR)-51G>T)). Hər 3 vəziyyətdən 2-də eyni heteroziqot mutasiyası, NPHS1 genində - c.1223G>A (p.Arg408Gln) exon 10-da qeyd edilmişdir, NS formasından asılı olmayaraq hər üç xəstədə, gendə. NPHS2, exon 1-də homoziqotlu mutasiya c.102A>G (p.Gly34Gly) və 8-də exon 8-də heteroziqot mutasiya c.954C>T (p.Ala318Ala) aşkar edilmişdir.

NS-də minimal dəyişiklik olan 2 xəstədə, steroidə davamlı NS olan 1 xəstədə və anadangəlmə NS olan 1 xəstədə TRPC6 geninin mutasiyası aşkar edilmişdir. Həmçinin, NS-də minimal dəyişikliklər olan xəstələrdə NPHS2 genində homoziqotlu bir mutasiya (p.102A>G p.GG344ly exon 1 və c.954C> T p.Ala318Ala exon 8-də) və homoziqot mutasiyası p.102A> G (p .Gly34Gly) exon 1. Steroidə davamlı NS olan bir xəstədə, gendə mutasiya keçirmiş anadangəlmə NS olan bir xəstədə homoziqotlu c.954C>T mutasiyası (p.Ala318Ala) və exon 8-də heteroziqotlu IVS3-21C>T nukleotid sürüşməsi aşkar edilmişdir.

Beləliklə, Azərbaycan əhalisindən olan NS-li uşaqlarda podosin geninin (NPHS2) AG və CT genotipləri müvafiq olaraq 40.0% və 38.0% nisbətində tapılmışdır. 3 xəstədə nefrin və podosin genindəki polimorfizm, anadangəlmə NS olan bir xəstədə NPHS1 genində iki mutant birləşməsi və NPHS2 genində dörd mutant

birləşməsi təyin olundu; minimal dəyişiklikləri olan bir xəstədə, müvafiq olaraq NPHS1 genində və NPHS2 genində iki mutant birləşməsi; SRNS olan bir xəstədə NPHS1 geninin üç mutant birləşməsi və NPHS2 genində üç mutant birləşməsi. NS növündən asılı olmayaraq hər üç xəstədə NPHS2 genində homoziqot mutasiya c.102A>G (p.Gly34Gly) və exon 8-də he.99CC (T).(Ex. 8) heteroziqot mutasiyası c.954C>T (p.Ala318Ala) aşkar edilmişdir.

XQN səbəbiylə NS olan uşaqlarda molekulyar genetik tədqiqatların nəticələri NPHS1 genindəki homoziqot mutasiyalarını aşkar etməmişdir.

Uşaqlarda XQN-nin morfoloji xüsusiyyətləri

Xəstəliyin başlanmasından $4,77 \pm 1,23$ ay sonra 79 xəstədə transdermal böyrək biopsiyası edilmişdir. Ən çox yayılmış histopatoloji diaqnoz mesangioproliferativ QN-IgA nefropatiyasının bir variantı idi. Nefrobiopsiyaya məruz qalan nefrotik forma olan 51 xəstədən 17-si FSH, 16-da -MDX, 15-də-IgA-nefropatiya, 3-də isə -membranoz QN. XQN-nin hematurik forması olan 14 xəstədə IgA nefropatiyası, XQN-nin qarışıq forması ilə müayinə olunan 14 nəfərdən 7-si, müvafiq olaraq, membranlı QN və MPQN təyin edilmişdir. IgA nefropatiyalı hematurik forma olan xəstələrdə (100%) və 29.4% nefrotik forma ilə bütün nefrobiopatiyalarda aşkar edilmişdir. Qarışıq forma XQN-də morfoloji variantlar - MPQN və membran QN - eyni dərəcədə müəyyən edilmişdir.

IgAN olan uşaqlarda 8 (27.6%) böyrək biopsiyası nümunələrində mezangial hipersellülarlıq, 7 (24.1%) biopiatda lifli semilunasiya və 14 (48.3%) biopsiya nümunələrində sklerozlu qlomeruli müşahidə edilmişdir.

Oksidləşdirici stresin hüceyrə və toxumalara zədələyici təsirini nəzərə alaraq, IgAN zamanı MDA və AOS parametrlərinin səviyyəsini təhlil etdik. IgAN inkişafının əlamətlərindən asılı olaraq xəstələr 3 qrupa bölünmüşdür: 1-ci qrup nefrobiopatlarda mesangial hiperselulyarlığı üstünlük təşkil edən 8 xəstə, 2-ci qrup - nefrobiopatlardakı lifli semilunasiya üstünlük təşkil edən 7 xəstə və 3-cü qrup - sklerotik qlomeruli üstünlük təşkil edən 14 xəstə. IgAN olan xəstələrdə kəskinləşmənin bütün əlamətlərində qırmızı qan

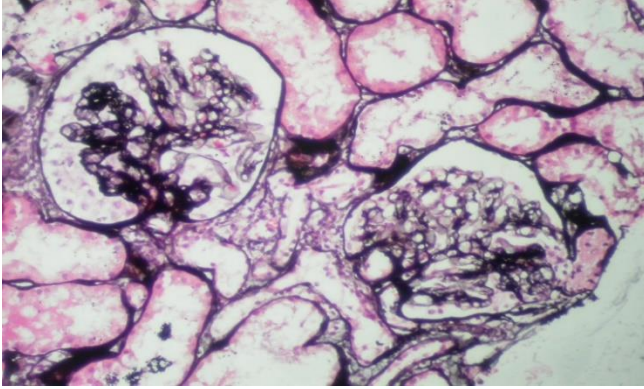
hüceyrələrindəki MDA səviyyəsi statistik cəhətdən ($p < 0.05$) nəzarət qrupdan daha yüksək olmuşdur. Bu zaman, qlomerulyar sklerozlu uşaqlarda daha qabarıq fərq qeyd edilmişdir. 1-ci qrupda (mesangial hipersellulyarlığı ilə seçilən) MDA səviyyəsi nəzarət qrupundakı səviyyədən orta hesabla 35.5% ($p < 0.05$), 2-ci qrupda (lifli semilunasiyalarla) 39.1% ($p < 0.05$) və 3-cü qrupda (seqmental qlomerular skleroz ilə) - 41,7% ($p < 0.05$) yüksək olmuşdur. AOS göstəricilərində maksimal azalma 3 qrupda da qeyd olunmuşdur. 1, 2 və 3 qruplarda nəzarətlə müqayisədə qırmızı qan hüceyrələrindəki katalazın konsentrasiyası müvafiq olaraq 19.0, 27.1 ($p < 0.05$) və 36.4% ($p < 0.05$) azalmışdır. 1-ci qrupda nəzarət qrupu ilə müqayisədə azalma qlutation miqdarında 74.2% ($p < 0.01$), 2-ci qrupda 72.2% ($p < 0.01$) və 3-cü qrupda 80.2% ($p < 0.01$) olmuşdur. Nəzarət qrupu ilə müqayisədə qlutation peroksidazın səviyyəsi 1-ci qrupda orta hesabla 42.5% ($p < 0.05$), 2 və 3 qruplarda 53.3% ($p < 0.01$) və 72.3% ($p < 0.01$) müvafiq olaraq azalmışdır. Digər bir ferment qlutation reduktazının səviyyəsi nəzarət qrupu ilə müqayisədə hər üç qrupun xəstələrində demək olar ki, eyni dərəcədə azalmışdır: 1 və 2-ci qruplarda 98.1% ($p < 0.01$) müvafiq olaraq 3-cü qrupda - 92.7% ($p < 0.01$) olmuşdur.

Beləliklə, IgAN-dan əziyyət çəkən uşaqlar, xüsusilə seqmentar qlomerulyar sklerozla morfoloji səciyyələnən xəstələr artan oksidləşdirici stressə məruz qalırlar.

QN-nin nefrotik forması olan 16 xəstədə minimal dəyişikliklər (MD) aşkar edilmişdir. MD olan uşaqlarda eritrositlərdə MDA səviyyəsi nəzarət göstəricisi 34,9% ($p < 0.05$) yüksək olmuşdur. AOS parametrləri nəzarət qrupunun göstəricilərindən aşağı olmuşdur. Nəzarətlə müqayisədə katalaza səviyyəsi 12,7%, bərpa olunmuş qlutation - 19,2%, qlutation peroksidaza - 18,0% və qlutation reduktaza - 35,9% ($p < 0.05$) azalmışdır. MDA və GR arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərq qeyd edildi.

FSSHS 17 xəstədə aşkar edildi. Bütün uşaqlarda XQN-nin nefrotik forması müəyyən edilməlidir. Ayrı-ayrı qlomeruli sklerozu 56.5% (13) halda, böyrək qlomerulusunun 2 və 3 paylarında skleroz 43.5% (10) və tam qlomerulyar zədə 26.1% (6) halda müşahidə edilmişdir. Nefrobiopatlarnın morfoloji analizi zamanı FSGS-nin 4 variantı aşkar edildi. 7(41.2%) mikropreparatlarda klassik variant

təyin olundu. Bu hallarda, qlomerulyar kapilyar lümeni məhv edən hüceyrəarası matriksin artması səbəbindən histogramlarda fokus və seqmental şüa konsolidasiyası aşkar edilmişdir. Podositlərin yüngül hipertrofiyası və ya hiperplaziyası da müşahidə edilmişdir (şək. 1).



Şək. 1. Təsvir olunan qlomerulidə sklerozun seqmentar zədələnmələri. Skleroz zədələri artan bir matriks ilə xarakterizə olunur, kapilyar lümenin obliterasiyasına səbəb olur. Paket içərisində zədələrin paylanması dəyişkəndir, həm periferik, həm də perixillyar seqmentlərinə təsir göstərir (metenamin gümüşlə rəngləmə).

FSHC-nin periferik variantı 5(29.4%) xəstədə təyin olunmuşdur. Bu halda seqmentar zədələr ya endokapilyar hipersellüerlik, ya da skleroz ilə xarakterizə edilə bilər. Köpük hüceyrələri yayğındır. Hialinosis dəyişkəndir. Tez-tez podosit hipertrofiyası / hiperplaziyası, əlaqəli seqmentlə üst-üstə düşür. Mezangial hipersellulyarlıq, qlomerulomeqaliya və arteriollar hialinozu dəyişkən nəticələndir.

3 (17,6%) xəstədə aşkar olunan FSGS periksilyar variantında, çox vaxt seqmental dəyişikliklər olan qlomeruli perikulyar hialoz və sklerozla rast gəlinirdi. Qlomerulomeqaliya və yapışmalar da aşkar edildi, arteriolar hialinozu tez-tez müəyyən edildi, bəzən perixillyar seqmentindəki hialinoz ilə birlikdə rast gəlir. Köpük hüceyrələrində sklerotik dəyişikliklər də olur.

FSGS-in perixilyar variantı zamanı, hansı ki, 3(17.6%) uşaqlarda

aşkar edildi, yumaqcıqların seqmentar zədələnmələri perixilyar qialinoz və skleroz müşahidə olunur. Bu seçim ilə hər hansı bir seqment (perixilyar və / və ya periferik) təsir göstərə bilər. Endokapilyar hipersellüloziyanın zədələnmələri genişlənə bilər, bu da qlomerulyar kapilyarların yığılmasına səbəb olur.

Hüceyrə FSGS-də endokapilyar hüceyrələr adətən köpük hüceyrələri, makrofaqlar və endotel hüceyrələri əhatə edir. Neytrofillər və limfositlər kimi digər ağ qan hüceyrələri də ola bilər. Endokapilyar hüceyrələr bəzən piknotik və ya karyorektik dağıntılara səbəb olan apoptoz törədir.

FSGS-in müxtəlif variantları olan xəstələrdə eritrositlərdə MDA-nın tərkibi praktik olaraq bir-birindən fərqlənmirdi. Bu zaman, nəzarət qrupu ilə müqayisədə statistik cəhətdən əhəmiyyətli bir fərq müəyyən edildi. Klassik FSGS olan xəstələrdə eritrositlərdə MDA səviyyəsi nəzarətdən 38,1% ($p<0.05$), periferik variantdan-38,4% ($p<0.05$), perixilyar və hüceyrələrdə 39,1% ($p<0.05$) və 39,8% ($p<0.05$) müvafiq olaraq çox olmuşdur. Göründüyü kimi, FSGS-nin bütün morfoloji variantları ilə nəzarət göstəricisi arasında fərq demək olar ki, eyni olmuşdur.

Klassik FSGS variantı olan xəstələrdə eritrositlərdə katalazanın səviyyəsi nəzarət qrupundakı orta səviyyədən 21,0%, periferik FSGS zamanı 23,9%, perixilyar və mobil variantlarda isə müvafiq olaraq 24,5% aşağı olmuşdur. FSGS-nin fərqli morfoloji kateqoriyalı xəstələrdə eritrositlərdə GSH miqdarı praktiki olaraq eyni olmuş və nəzarət qrupundakı dəyərdən müvafiq olaraq orta hesabla 70,3% ($p<0.01$) az olmuşdur. Oxşar bir şəkil qlutatyon sisteminin digər fermentləri - GPO və GR ilə əlaqəli olaraq müşahidə edilmişdir. Müqayisəli təhlildə klassik variantda HPO və QR-nin eritrositləri 80,7 və 65,6% ($p<0.01$), periferik, perixilyar və hüceyrə variantlarında müvafiq olaraq 81,1% və 66,9% statistik əhəmiyyətli azalması müəyyən edildi ($p<0.01$).

Beləliklə, müayinəsi aparılmış FSGS-li xəstələrdə ayrı-ayrı yumacıq sklerozu 47,1%-də, 2 və 3-cü qlomerulyar payın sklerozu 35,3%-də və tam qlomerulyar zədə 17,6%-də müşahidə edilmişdir. FSGS-nin morfoloji kateqoriyalarından klassik (41,2%) və periferik (29,4%) daha çox rast gəlməmişdir. FSGS-nin fərqli morfoloji

variantları zamanı oksidativ stress eyni dərəcədə müşahidə edilmişdir.

Membranproliferativ QN 11-15 yaş arasında qarışıq formada XQN olan 7 uşaqda təyin olunmuşdur. Nefrobiopsiya nümunələrinin morfoloji tədqiqatı endotel və mesangial hüceyrələrin yayılması, mesangial matriksin genişlənməsi, subendotelial immun yataqları və / və ya birbaşa membrandan sıx yataqlar səbəbiylə kapilyar divarların qalınlaşması, mesangiumun kapilyar divarına daxil olması və iqiqat konturların meydana gəlməsi ilə nəticələnmişdir. Hematoksilin/eozin rəngləmə, SIK reaksiyası, Mason trichrom istifadə edildi.

Tədqiqatın nəticələrinə görə 71.4% hal (5 xəstədə) I növ (əmanətlərin subendotelial yeri), 28.6% halda (2 xəstədə) II tip MPQN (intramembrane yeri) müəyyən edilmişdir.

Nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə oksidləşdirici stress göstəricilərinin müqayisəli təhlili statistik cəhətdən əhəmiyyətli fərq göstərdi, lakin MPQN növləri arasında heç bir ciddi fərq qeyd edilmədi. I və II tip xəstələrdə qırmızı qan hüceyrələrindəki MDA miqdarı nəzarət göstəricisini 41,9% ($p < 0.05$) üstələmişdir. Katalazanın bərpa olunmuş qlutation, GPO və GR-in səviyyələri I və II tipli MPHN olan xəstələrdə nəzarətdən müvafiq olaraq 34,6 ($p < 0.05$) və 33.4% ($p < 0.05$); 72.2 ($p < 0.01$) və 70.3% ($p < 0.01$); 78.1% ($p < 0.01$) və 77.2% ($p < 0.01$); 89.3 ($p < 0.01$) və 100% ($p < 0.01$) az olmuşdur.

Qarışıq forma olan 7 xəstədə və XQN-nin nefrotik forması olan 3 xəstədə biopsiya nümunələrinin araşdırılması zamanı membranöz qlomerulopatiya təyin olunmuşdur.

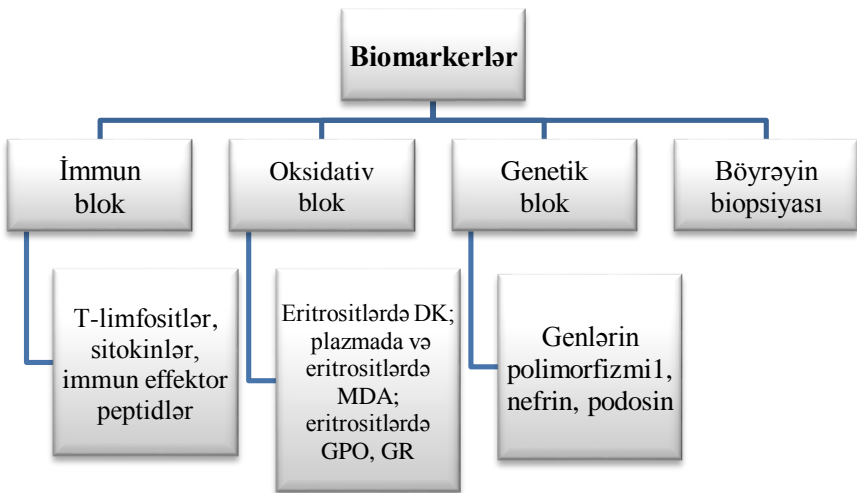
Beləliklə, XQN olan uşaqlarda IgA - nefropatiya 36,7% halda, FSGC 21,5%, MDX 20,2%, MPQN 8,9% və membranöz qlomerulopatiya 12,6% halda qeyd edilmişdir. Eyni zamanda, IgA - nefrotik forma (19,0%) və hematurik forma (17,7%), MDX-nefrotik forma ilə XQN (20,2%), FSGC-nefrotik (21,5%), MPQN ilə və membranöz qlomerulopatiya-qarışıq XQN olan xəstələrdə (müvafiq olaraq 8,9%) qeyd edilmişdir.

IgAN-ın morfoloji variantında 27,6%, nefrobiopatlarda, mesangial hipersellülozluq 24,1% -də lifli semilunalar, 48,3% -də sklerozlu qlomeruli müəyyən edilmişdir. Oksidativ stres xüsusilə

sklerotik qlomeruli olan xəstələrdə özünü göstərmişdir. FSGS-də ayrı-ayrı qlomeruli sklerozu xəstələrin 56.5% -də, xəstələrin 43.5% -də 2 və 3-cü qlomerulyar payların sklerozu, xəstələrin 26.1%-də isə qlomeruli tamamilə zədələnmişdir. FSGS-nin morfoloji variantlarından klassik variant 41,2%-də, periferik variant-29,4%-də, perixilyar variant-17,6% -də, hüceyrə variantda isə 11,7%-də qeyd edilmişdir. FSGS-nin müxtəlif morfoloji variantlarında oksidativ stress eyni dərəcədə müşahidə edilmişdir. MPQN ilə nefrobioplat analizinə əsasən xəstələrin 71.4% -ində I tip, 28.6% xəstələrdə II tip təyin olundu. MPQN növləri arasındakı OS markerlərinin səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmədi. Əldə etdiyimiz məlumatlara görə, membranlı QN-nin 1-ci mərhələsi xəstələrin 70.0% -də, 2-ci mərhələsi - 30.0% uşaqlarda təyin edilmişdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, OS mediatorlarının artan səviyyəsi orqanizmin hüceyrələrinə və toxumalarına ciddi zədə vura bilər. Bu baxımdan, OS ilə əlaqəli biomarkerlər, yəni MDA və glutatyon tsiklinin fermentləri optimal diaqnostik parametrlər hesab edilə bilər.

Tədqiqatın nəticələri biomarkerlərin hərtərəfli araşdırmasının üstünlüyünü göstərir. Sxematik olaraq, bu qrafik 5-də göstərilmişdir.



Qrafik 5. Uşaqlarda xroniki qlomerulonefrit zamanı tövsiyə olunan biomarkerlər.

Beləliklə, uşaqlarda XQN-nin patogenezinə aşağıdakılar əhəmiyyətlidir.

İmmun amillər. QN-nin patogenezi üçün mərkəzi yeri iltihab tutur. Yumqıçqlar, immunoloji hücumu qarşı həssaslığa görə üç xüsusiyyətə malikdir:

- filtrasiya etmək və immun kompleksləri saxlamaq;
- antigeni emal edə bilən immunoloji cəhətdən səlahiyyətli

hüceyrələrdən ibarət olmaq;

– antitel üçün "hədəf" rolunu oynaya bilən bir qlomerulyar bazal membran və mesangial hüceyrə quruluşlarına malik olmaq. Dövr edən immun kompleksi. Qlomerulidə immun komplekslərin çökməsi iltihaba səbəb olur.

Hüceyrə ilə əlaqəli immun QN. Hüceyrə ilə əlaqəli immun mexanizmlər. Proteinuriya və semilunasiyanın meydana gəlməsində T hüceyrələrinin birbaşa rolu. İmmun zədələnmələrin mediatorları. Xroniki zədələnmələr. Dominant hüceyrələr monositlər / makrofaqlar və T hüceyrələridir. Bu hüceyrələrin cəlb edilməsinin əsas mexanizmi sitokinlərin ifraz olunması və leykositlərin adheziya molekullarının yerli endotel və rezident hüceyrələr tərəfindən cəlb edilməsidir. Sitokinlər iltihab hüceyrələrinin aktivləşməsinə kömək edir və birbaşa toxumanın zədələnməsinə səbəb olur.

Oksidativ stres.

Genetik amillər. Nefrotik sindrom. Nefrin və podosindəki mutasiyalar.

Tədqiqat nəticəsində T-limfositlərin, sitokinlərin və OS markerlərinin qarşılıqlı təsiri aşkar edilmiş və sitokin profilində və glutatyon siklinin fermentlərində, həmçinin XQN-nin müxtəlif formaları olan uşaqlarda morfoloji variantlar müəyyən edilmişdir.

NƏTİCƏLƏR

1. Nefrotik formada XQN-nin progressivləşməsinin əhəmiyyətli prediktorlarına YFS-nin azalması, hipoproteinemiya, hipoalbuminemiya, hiperxolesterolemiya, hiperkreatinemiya, proteinuriya; hematurik forma zamanı proteinuriya, hematuriya; qarışıq formada - azalmış YFS, AH, hiperxolesterolemiya və

hiperkreatininemiya aiddir[6].

2. XQN olan uşaqlardapro- və antioksidant sistemində oksidativ stres və hüceyrə strukturlarının dağılmasına səbəb olan disbalans baş verir. Qlutation sisteminin göstəricilərinin dəyişiklikləri plazma və eritrositlərdə bərpa olunmuş qlutation, qlutation peroksidaza və qlutation reduktaza səviyyələrinin azalması ilə müşahidə olunur. Daha qabarıq azalma qlutation peroksidaza və qlutation reduktaza konsentrasiyasında qeyd olunur[1, 4, 5].

3. XQN olan uşaqlarda redoks pozulmalarının qeyri-invaziv aşkarlanması üçün asanlıqla izlənilə bilən və istifadə edilə bilən biomarkerlər eritrositlərdə malondialdehid, qlutation peroksidaza və qlutatyon reduktazadır[8, 12, 13].

4. Üçüncü dərəcəli aktivliyə malik nefrotik sindromlu xəstələrdə eritrositlərdə katalaza və qlutatifon peroksidazanın fəallığı ($r=0.611$, $p=0.53$; $R^2=0.373$) arasında statistik düz düz əlaqə mövcuddur. MDA-GPO ($R^2=0.347$), MDA-GR ($R^2=0.509$) arasında orta və nəzərə çarpan əlaqə müəyyən edilir [13].

5. XQN olan uşaqlarda immun hiperreaktivlik T-helperlərin, apoptoz markerinin, humoral immun parametrlərinin DİK və iltihablı sitokinlərin səviyyələrinin statistik düz artması və T-killerlərin, B-hüceyrələrin və fəqosit aktivliyin azalması ilə özünü göstərir. XQN-nin nefrotik və qarışıq formaları zamanı immunqlobulinlərdə daha dəqiq dəyişiklik baş verir [9, 16].

6. XQN-nin bütün klinik formalarında proinflamator sitokinlər və Th1 immun cavab üstünlük təşkil edir. Sitokin tənzimlənməsindəki dəyişiklik pro- və antiinflamator sitokinlərin disbalansı, lipid peroksidləşmənin aktivləşməsi və antioksidant fəaliyyətinin azalması ilə özünü göstərir [10].

7. Daha əhəmiyyətli əlaqələr CD95 və MDA, DİK / MDA, IL-1 β / MDA, IL-8 / MDA, TNF- α / MDA, TNF- α / GR arasında tapıldı ki, bu da immun reaksiyaların, LPO reaksiyalarının və antioksidant müdafiə dəyişikliklərini və onlar arasındakı sıx əlaqənin dəyişməsinə göstərir [2, 11].

8. XQN-nin hematurik və qarışıq forması olan IgAN xəstələrdə antimikrob zülalların səviyyəsi kəskinləşmə zamanı artır [15, 21, 25, 26].

9. Tədqiq olunan sitokinlərin ən yüksək həssaslığı, spesifikliyi və effektivliyi TNF- α və IL-1 β səviyyəsinin artması ilə müşahidə edilir. Sitokinlərin aşkar olunan disbalansının faqositar aktivliklə orta əks korrelyasiyaya malik olması ola bilsin ki, XGN-in patogenetik mexanizmlərinə təsir edir. IL-1 β , TNF- α və IFN- γ -nin qanda statistik dürust artması və faqositar aktivliyin azalması iltihabi prosesin xroniki gedişinə və autoimmun proseslərə zəmin yaradır [20, 28].

10. Nefrotik sindromlu Azərbaycan populyasiyalı uşaqlarda nefrin geninin (NPHS1) GA genotipi (61.5%) və G allele (42.3%) və podosin geni (NPHS2) A>G (40%) və C>T (38%) genotipləri üstünlük təşkil edir [14, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 27].

11. XQN olan uşaqlarda IgA - nefropatiya 36,7% -də, fokal seqmentar qlomeruloskleroz 21,5% -də, minimal dəyişiklik xəstəliyi 20,2% hallarda, membran xəstəliyi 12,6% -də və membran proliferativ qlomerulonefrit 8,9%-də qeyd olunur. IgA - nefropatiya nefrotik formada (19,0%) və hematurik formada (17,7%), minimal dəyişikliklər xəstəliyi - XQN-nin nefrotik formasında (20,2%), fokal seqmentar qlomerulosklerozda - nefrotik formada (21,5%) qarışıq XQN olan xəstələrdə, membran proliferativ (8.9%) və membranoz qlomerulonefrit (8.9%) müşahidə edilir [3, 12].

12. XQN-nin bütün formaları olan uşaqların müayinəsi üçün diaqnostik alqoritm və müayinə proqramı, ümumi qəbul edilmiş prinsiplərlə yanaşı, sitokinlərin, oksidativ stres markerlərinin, qlutation fermentlərinin, antimikrob zülalların, nefrin və podosin genlərinin polimorfizmi ilə müfəssəl müəyyənləşdirilməsini əhatə edir [13].

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. OS biomarker səviyyəsinin monitorinqi XQN zamanı müasir diaqnostika metodlarını təkmilləşdirmək üçün perspektivli bir üsuldur.

2. Uşaqlarda XQN-nin gedişini qiymətləndirmək üçün qanda sitokinlərin səviyyəsini təyin etməklə yanaşı, pro- və antiinflamator sitokinlərin nisbət əmsalını təyin etmək tövsiyə olunur.

3. Eritrositlərdə və qlutation sikli fermentlərində DK və MDA-nın qiymətləndirilməsi, həmçinin XQN olan uşaqların hərtərəfli müayinəsində laktoferrin və defensinin təyin edilməsi patoloji prosesin aktivlik dərəcəsini qiymətləndirmək üçün məqsədəuyğundur.

4. Antimikrob zülalların və 3-nitrotirozinin təyini uşaqlarda XQN-nin müxtəlif formalarının differensial diaqnozu üçün istifadə edilməlidir.

5. Azərbaycanlı uşaqlarda podosinlərin genlərindəki mutasiyaların genetik araşdırılması məqsədəuyğundur.

6. Diaqnostik parametrlər kimi morфометрик, funksional və immunoloji parametrlərin kompleks alqoritmindən istifadə XQN diaqnozunun dəqiqləşdirilməsinə kömək edir.

Dissertasiya mövzusunda dərc olunmuş işlərin SİYAHISI

1. Бегляров Р.О. Оценка состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей с нефротической формой гломерулонефрита // Казанский Медицинский журнал, - Казань: - 2017, том ХСVIII, №3, - с.370-375.

2. Бегляров Р.О. Взаимосвязь параметров иммунного и перекисно-антиоксидантного статуса у детей с нефротической формой хронического гломерулонефрита // Аллергология и иммунология, -2017, том 18, №2, - с.119-122.

3. Бегляров Р.О., Кулиев М.Р. Уровень и соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в крови у детей с IgA нефропатией // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, Bakı: -2017, №2, - с.62-65.

4. Бегляров Р.О. Состояние системы глутатиона у детей с нефротической формой хронического гломерулонефрита // Современная педиатрия, - Киев: - 2017, -5(85), - с.142-146.

5. Бегляров Р.О. Оценка прооксидантно-антиоксидантной системы у детей со смешанной формой хронического гломерулонефрита // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии, - 2017, №3 (59),- с.51-55.

6. Бегляров Р.О. Активность ферментов антиперекисной защиты у детей с хроническим гломерулонефритом // Медицинские новости, Беларусь: - 2017, №10, - с.62-65.

7. Бегляров Р.О. Про- и противовоспалительные цитокины у детей с различными клиническими формами хронического гломерулонефрита // Казанский Медицинский журнал, - Казань: -2017, том ХСVIII, №6, -с.943-948.

8. Бегляров Р.О., Кулиев М.Р. Глутатион и глутатионзависимые ферменты при хроническом гломерулонефрите у детей // International Medical Congress, Baku, AMU, 2-3 november, 2017, p. 31-36.

9. Бегляров Р.О. Иммунологическая реактивность у детей с хроническим гломерулонефритом // Исследования и практика в медицине», -Москва: - 2018, том 5, №1, - с.38-44.

10. Бегляров Р.О. Противовоспалительные цитокины и фагоцитарная активность у детей с нефротическим гломерулонефритом // «Педиатрия», Международный научно-практический журнал,- Беларусь, Украина: - 2018, том 6, №1, - с.26-33.

11. Beglarov R.O., Guliyev M.R. Cytokine status and oxidative stress in children with chronic glomerulonephritis // International Journal of Medicine Research, Impact Factor: RJIF 2018, - vol. 3 (issue 1), - p. 08-11.

12. Бегляров Р.О. Уровень показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита // «Экспериментальная и клиническая урология», НИИ Урологии и Интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Научно-практическое рецензируемое издание, -2018, №2, -с.130-134.

13. Бегляров Р.О., Гулиев М.П., Шихалиева А.С., Джафарова И.М. Взаимосвязь медиаторов воспаления и окислительного стресса у детей с хроническим гломерулонефритом // Sağlamlıq,- Bakı: - 2018, №4, - с.86-92.

14. Bəylərov R.O., Bəylərova R.F., Quliyev M.R. Azərbaycan populyasiyasından olan nefrotik sindromlu uşaqlarda nefrin (NPHS1)

və podosin (NPHS2) genlərinin polimorfizmi // Azərbaycan Tibb Jurnalı, - Bakı: - 2018, №3, - s.25-34.

15. Бегляров Р.О., Беглярова Р.Ф. Иммунные эффекторные пептиды // Sağlamlıq,- Bakı: 2018, №5,- с.85-91.

16. Бегляров Р.О. Механизмы иммунного повреждения гломерул у детей с хроническим гломерулонефритом // Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya jurnalı, - Bakı: -2018, cild 4, №2, -с. 66-72.

17. Бегляров Р.О. Сравнительный анализ гетерогенности NPHS1 и NPHS2 у детей с нефротическим синдромом Азербайджанской и других популяций // Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının Xəbərləri, Biologiya və Tibb Elmləri, - Bakı: - 2018, Cild 73, №3, -s.105-111.

18. Бегляров Р.О. Ген подоцин (NPHS2) и его мутации у Азербайджанских детей с нефротическим синдромом // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы III Международной конференции Прикаспийских государств, г.Астрахань, 3-5 октября 2018 г, с.31-34.

19. Бегляров Р.О. Частота мутаций гена NPHS1 и NPHS2 у детей с нефротической формой хронического гломерулонефрита из Азербайджанской популяции // «Актуальные проблемы педиатрии», XX Конгресс педиатров России с международным участием, Москва, 16-18 февраля 2018 г., с.27.

20. Бегляров Р.О. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в крови с IgA нефропатией // «Сборник научных трудов» VII Международный форум кардиологов и терапевтов, Москва 21-23 марта 2018 г., с.26-27.

21. Бегляров Р.О., Шихалиева А.С., Джафарова И.М. Уровни α -дефензина (1-3) и провоспалительных цитокинов у детей с IgA нефропатией // АТУ, “Təbabətin aktual problemləri-2018”, Elmi-praktik konfransın materialları, Bakı, 2018, s.145.

22. Rauf Baylarov, Ozgur Senol, Merve Atan, Afig Berdeli P-315 NPHS2 gene mutations in Azerbaijan children with steroid-resistant nephrotic syndrome // 51st Annual Scientific meeting of the European society for paediatric nephrology, 3-6 october 2018, Antalya, Turkey.

23. Baylarov R., Baylarova R., Berdeli A., Bayramov R., Haziyev E. NPHS2 gene sequencing results in children of the Azerbaijani population with different types of nephrotic syndrome caused by chronic glomerulonephritis, Bratislava Medical journal-Bratislavke lekarske listy,-2019, vol.120(2), p.102-105.

24. Бегляров Р.О. Гены NPHS1 и NPHS2 у детей с нефротическим синдромом // Нефрология, - Санкт-Петербург: -2019, том 23, № 5, - с.65-70.

25. Бегляров Р.О. Уровень провоспалительных цитокинов и дефензина в крови и их взаимосвязь у детей с хроническим гломерулонефритом // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы IV Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств, - Астрахань, 24-26 октября 2019 г., с.188-191.

26. Baylarov R.O. Çocuklarda kronik qlomerulonefrit patogenezinde nitrotirosin // Türk Dünyası və Avrasiya peditrlarının XVII kongresi, Bakı, -2019, s. 89.

27. Rauf Baylarov, Ozgur Senol, Merve Atan, Afig Berdeli NPHS2 gene mutations in azerbaijani children with steroid-resistant nephrotic syndrome // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2020,-Volume 31, Issue 1, p.144-149.

28. Bəylərov R.O., Quliyev M.R., Şixəliyeva A.S. Xronik qlomerulonefritin nefrotik forması olan uşaqlarda sitokin sisteminin bəzi göstəricilərinin vəziyyəti // Azərbaycan Tibb Universitetinin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş "Təbabətin aktual problemləri-2020", mövzusunda beynəlxalq elmi-praktik konqresin materialları, Bakı, 19-20 dekabr 2020,-s.180.

ŞƏRTİ İXTİSARLARIN SİYAHISI

AMP	antimikrob peptidlər
AOS	antioksidan sistemi
AT	arterial təzyiq
BMI	minimal dəyişikliklər xəstəliyi
BOQ	bərpa olunmuş qlutation
DİK	dövredən immun komplekslər
DK	dien konyuqatları
FSQS	fokal seqmental qlomeruloskleroz
GPO	glutation peroksidaz
GR	glutation redüktaz
Ig	immunoqlobulin
IgA-N	immunoqlobulin A-nefropati
IL	interleykin
LPO	lipid peroksidasiyası
MDA	malon dialdehid
MPQN	membran proliferativ qlomerulonefrit
NMT	nitro mavi tetrazolium
NPHS1	nefrin
NPHS2	podosin
NS	nefrotik sindrom
OS	oksidativ stres
QN	qlomerulonefrit
SƏ	Sitokinlərin əmsalı
ŞNF- α	şiş nekroz faktoru- α
XBÇ	xroniki böyrək çatışmazlığı
XBX	xroniki böyrək xəstəliyi
XQN	xroniki qlomerulonefrit

Dissertasiyanın müdafiəsi "18" may 2021-ci il tarixində saat "12.00"-da K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən BED 3.01 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1065, Bakı şəh., B.Bağirova küç., 17 (ET Pediatriya İnstitutu, inzibati bina, konfrans zalı).

Dissertasiya ilə K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya institutunun rəsmi internet saytında (etpi.az) yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat "15" aprel 2021-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 14.04.2021

Kağızın formatı: 60 x 84 1/16

Həcm: 76.500 işarə

Tiraj: 30