

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**LİMFOMALI XƏSTƏLƏRDƏ VİRUS İNFEKSİYALARININ
PATOGENETİK VƏ KLİNİK ROLU**

İxtisas: 3224.01 – “Onkologiya”

Elmi sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Yusif Əli oğlu Əhmədov**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilən dissertasiyanın

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

Bakı – 2022

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzində yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: tibb elmləri doktoru, professor
RTEA-nın akademiki
Murad Qiyas oğlu Məmmədov

Rəsmi opponentlər: tibb elmləri doktoru, professor
Abuzər Yusif oğlu Qaziyev

tibb elmləri doktoru, professor
Qurbanxan Fətəli oğlu Müslümov

tibb elmləri doktoru
Firuz Arif oğlu Abbasov

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.02 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri: tibb elmləri doktoru, professor,
əməkdar elm xadimi, AMEA-nın
həqiqi üzvü
_____ **Cəmil Əziz oğlu Əliyev**

Dissertasiya şurasının elmi katibi: tibb üzrə fəlsəfə doktoru
_____ **Rəşad Saleh oğlu Zeynalov**

Elmi seminarın sədri: tibb elmləri doktoru, professor
_____ **Fuad Əliövsət oğlu Mərdanlı**

MÖVZUNUN AKTUALLIĞI

İnkurrent infeksiya problemi onkohematoloji profilli stasionarlar üçün zəruri və aktualdır, çünki bu infeksiyalar xronik leykoz və limfomalı (LF) xəstələrdə daha çox aşkar edilir.¹

Eyni zamanda onkoloji xəstələrdə aşkar edilən bütün inkurrent infeksiyalar arasında qlobal səviyyədə yayılması ilə fərqlənən virus infeksiyaları daha böyük əhəmiyyət kəsb edir. Onlara sadə herpes virusu (SHV), kəmərvəri herpes virus (KHV), sitomeqalovirus (SMV), Epşteyn-Barr virus (EBV), insan limfotrop retrovirus HTLV-1 və HTLV-2, eləcə də hepatit B (HBV) və hepatiti C (HCV) virus infeksiyaları aid edilir.^{2,3}

Bu infeksiyalar bu günə qədər onkoloji xəstələrin vəziyyətinin nəzərəçarpan dərəcədə ağırlaşmasının həlledici səbəbləri olaraq qalmaqdadır, onların müalicə imkanlarını məhdudlaşdırır və xəstəliyin klinik gedişatına mənfi təsir göstərir.^{4,5}

Bununla yanaşı, bir çox hallarda bu infeksiyalar onkoloji xəstələrin ölümünün birbaşa səbəbi kimi çıxış edə bilər. Ona görə də heç şübhə yoxdur ki, müasir doktrinaya əsasən interkurrent infeksiyaların müalicə və profilaktikası onkoloji xəstələrə aparılan ümumi kompleks müalicə tədbirlərinin ayrılmaz tərkib hissəsi kimi nəzərdən keçirilməlidir.^{6,7,8}

¹ Джавадзаде, С.Н. К проблеме внутрибольничных инфекций в клиниках онкологического профиля. / С.Н.Джавадзаде, М.К.Мамедов // Биомедицина, -2017. N.1, -с.26-28.

² Begent, R. Infections in cancer patients // Treatment of cancer, Eds. K. Sikora, K. Helnan. London: Chapman and Hall Medical. - 2018, -p.1067-1082;

³ Поддубная, И.В. [и др.] Инфекции у больных гемобластозами./ Инфекции в онкологии. Под ред. М.И.Давыдова и Н.В.Дмитриевой. -М.: Практическая медицина, -2009. -с.114-123.

⁴ Абузарова, Г.Р. Онкология: учебник для студентов мед. вузов. / Г.Р.Абузарова, Б.Я.Алексеев, А.А.Берзой -М.: ГЭОТАР-Медиа, -2017. - 569 с.

⁵ Мамедов, М.К. Вирусные инфекции как фактор, влияющий на клиническое течение онкологических заболеваний. // Азерб. Ж. онкологии, -2005, N.2, -с.11-16.

⁶ Cai, Z. Viral infection and lymphoma: a meta-analysis of prognosis. / Z. Cai, S. Yang, X. Li [et al.] // BMC Cancer, - 2020. v.12, -p.549-550.

⁷ Esau, D. Viral Causes of Lymphoma: The History of Epstein-Barr Virus and Human T-Lymphotropic Virus 1. // Virology, -2017. v.8, -p.117-118.

⁸ Ricerca B., Rund D. Viral infections in patients with tumors and leukemias. / Ri

Bununla yanaşı həmin infeksiyalar üç oxşar xüsusiyyətlərə malikdirlər.

Birincisi, orqanizmdə yüksək subklinik persistensiya potensialı olan bu sadalanan viruslar təkcə kəskin deyil, həm də uzun müddət davam edən xronik infeksiyaya (o cümlədən subklinik) səbəb ola bilər. İkincisi, bütün bu viruslar həm immun sistem hüceyrələrinə qarşı qarşıq tropizmə, həm də induksiya olunaraq, orqanizmdə bir tərəfdən immun depressiyanı, digər tərəfdən isə kompleks immunpatoloji proseslərin inkişafına dəstəkləmək qabiliyyətinə malikdirlər. Üçüncüsü, bu infeksiyalardan bəziləri onkoloji xəstəliklərin yaranmasını təhrik edən faktorlar kimi çıxış edə bilər. Xüsusilə, SHV Kapoşi sarkomasının, EBV Hockin limfomasının (HLF) və Berkitt limfomasının, böyüklərdə HTLV-1- T-hüceyrəli leykozun, HCV isə qeyri-Hockin limfomanın yaranması ilə assosiasiya olunur^{9,10,11}.

Klinik onkoloji-hematologiya nöqtəyi-nəzərindən limfomalı xəstələrdə bu infeksiyaların mahiyyəti iki vəziyyətlə özünü göstərir.

Birincisi, limfomalı xəstələrdə bu infeksiyaların gedişatı artıq həmin xəstələrdə tükənməkdə olan immunoloji reaktivliyi, eləcə də şişəleyhinə rezistentliyi daha da dərinləşdirə bilər. Bu da dolayısı olaraq, həmin infeksiyaları limfomanın gedişatı və hətta proqnozuna mənfi təsir göstərə bilən potensial faktor qismində nəzərdən keçirilməsinin zəruriliyini göstərir. Lakin onkoloji-hematoloji klinikada bu imkanların mahiyyəti az tədqiq edilmişdir ki, bu da həmin xəstələrdə ümumi qəbul edilmiş adaptiv immunterapiya alqoritmini işləyib hazırlamağa imkan verir .

İkincisi, limfomalı xəstələrdə qeyd edilən infeksiyaların olması bir tərəfdən adekvat şişəleyhinə terapiyanı məhdudlaşdırdığını, digər

B.cerca, D. Rund // *Mediterr. J. Hemat. Infect. Dis.*, -2011. v.8, -p.110-115;

⁹ Львов, Н.Д. Герпесвирусная инфекция - общая характеристика. / Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Д.К.Львова. М.: МИА, 2013, с.599-603;

¹⁰ Мамедов, М.К. Лимфома Беркитта и вирус Эпштейна-Барр - первая естественная модель вирусассоциированного канцерогенеза у человека. // *Биомедицина*, -2018. N.3, -с.46-53.

¹¹ Мамедов, М.К. Инфекции, вызванные онкогенными ретровирусами человека. // *Азерб. Ж. онкологии*, -2007. N.2, - с 17-22;

tərəfdən belə müalicənin tezliyini və ağırlıq dərəcəsini artırdığını və müalicə müddətində xəstələrin həyat keyfiyyətini aşağı saldığını hesab etməyə əsas vardır. Lakin , bu məsələ də az tədqiq edilmişdir ki, bu da həmin infeksiyaların təsirini zəiflətmək qabiliyyətinə malik olan vasitələrin məqsədyönlü araşdırılması və metodların işlənib hazırlanmasına mane olur. Bununla da şişəleyhinə müalicənin effektivliyinin artırılması mümkün olmur .

Etiraf etmək lazımdır ki, limfomalı xəstələr arasında virus infeksiyalarının geniş yayılmasının bir çox aspektləri artıq tədqiq edilmişdi³. Lakin Azərbaycanda bu infeksiyaların qeyd edilən xəstələr kontingenində yayılma miqyası tədqiq olunmamışdır. Nəhayət, limfomalı xəstələr arasında eyni zamanda bir neçə virusun səbəb olduğu qarışıq infeksiyaların xüsusiyyətləri müəyyən edilməmişdir.

Yuxarıda şərh edilən fikirlər bizi elmi-praktik baxımdan limfomalı xəstələrdə sadalanan infeksiyaların yayılması dərəcəsinə həsr edilmiş məqsədyönlü tədqiqatların aparılmasına sövq etmişdir.

Tədqiqatın məqsədi limfomalı xəstələr arasında rast gəlinən bir sıra virus infeksiyaların yayılma və gedişatı xüsusiyyətlərinin müəyyən edilməsi və interkurrent xəstəliklərin əsası kimi bu infeksiyaların epidemioloji və klinik əhəmiyyətinin qiymətləndirilməsi.

Tədqiqatın vəzifələri

1. Limfomalı xəstələrdə limfotrop viruslara yoluxmanın spesifik markerlərinin aşkaredilmə tezliyini müəyyən etmək və bu nəticələri nəzarət qrupuna daxil edilən solid bədxassəli şişləri olan xəstələrin və Bakı şəhərinin sağlam populyasiya aid əhalisinin analoji göstəriciləri ilə müqayisə etmək.

2. Limfomalı xəstələrdə hepatotrop viruslara yoluxmanın spesifik markerlərinin aşkaredilmə tezliyini müəyyən etmək və bu nəticələri nəzarət qrupuna daxil edilən solid bədxassəli şişlər ilə xəstələrin və Bakı şəhərinin sağlam populyasiya aid əhalisinin analoji göstəriciləri ilə müqayisə etmək.

3. Limfomalı xəstələrdə limfotrop və hepatotrop virus infeksiyalarının üstünlük təşkil edən formalarını və gedişat variantlarını müəyyən etmək və bu nəticələri nəzarət qrupuna daxil edilən solid bədxassəli şişləri olan xəstələrin və Bakı şəhərinin sağlam populyasiya aid əhalisinin analoji göstəriciləri ilə müqayisə etmək.

4. Limfomalı xəstələr arasında ən çox yayılan virusların xəstələrin müalicə nəticələrinə, kimyoterapiyanın toksiki təzahürlərinə olan təsirini müəyyən etmək və bu infeksiyaları müalicənin effektivliyinin azalmasına və şişəleyhinə müalicənin imkanlarının məhdudlaşmasına səbəb olan potensial faktor olaraq qiymətləndirmək.

Tədqiqat metodları.

Tədqiqat işinin Klinik materialını əsasını AR SN MOM-nun onkoloji-hematologiya şöbəsinin 2014-cü ildən 2019-cu ilə qədər HLF olan 250 xəstə və qeyri-Hockin LF olan 250 xəstə təşkil etmişdir. Limfomalı xəstələri arasında SHV1, SHV2, KHV, SMV, EBV, HTLV, HAV, HEV, HBV və HCV infeksiyalarının yayılma və inkişaf xüsusiyyətləri müəyyən edilmiş, habelə bu kontingent xərcəng xəstələri arasında infeksiyanın klinik əhəmiyyəti kompleks şəkildə qiymətləndirilmişdir

Müdafiyyə çıxarılan əsas müddəalar:

1. Limfomalı xəstələrdə həm enteral hepatit viruslarına həm də herpetik virus infeksiyalarına yoluxma riskində solid bədxassəli şişləri olan xəstələrlə müqayisədə nəzərəçarpaq dərəcədə fərqlər olmamışdır. Eyni zamanda limfomalı xəstələr bütün latent herpetik virus infeksiyaların reaktivləşməsinə dair yüksək permissimlik dərəcəsilə fərqlənir və solid bədxassəli şişləri olan xəstələrə nisbətən həmin infeksiyaların reproduktiv gedişat formada yüksək rast gəlmə tezliyilə fərqlənir.

2. Limfomalı xəstələrdə yalnız reproduktiv formalı herpetik infeksiyalar bəzi anadangəlmə immunitet göstəricilərinə nəzərəçarpaq təsir göstərmişdir. Eyni zamanda LF xəstələrində həm persistent, həm də reproduktiv formalı herpetik infeksiyanın olması şişəleyhinə terapiyanın yan təzahürlərinin tezliyində və kəskinliyində nəzərəçarpan dəyişlikliklərlə müşayiət olunmamışdır.

3. Limfomalı xəstələr parenteral transfuzion hepatit virus infeksiyalarına yoluxma riski yüksək olan qrup kimi göstərmişdir. Bu zaman LF olan xəstələrdə qeyd edilən hepatotrop infeksiyalar yalnız subklinik formada keçirdi, bəzi hallarda isə qaraciyərin subklinik disfunksiyasının (QSD) laborator əlamətlərinin olması ilə müşayiət olunmuşdur.

4. Şişəleyhinə müalicənin yan təzahürlərinə Transfuzion virus hepatitlərinin subklinik formaları QSD-nin laborator əlamətləri olan

limfomalı xəstələrdə laborator əlamətləri olmayan xəstələrlə müqayisədə nisbətən daha çox təsir göstərmişdir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. İlk dəfə olaraq Azərbaycanda limfomalı xəstələrdə SHV1, SHV2, KHV, SMV, EBV, HTLV, HAV, HEV, HBV və HCV ilə yoluxmanın spesifik markerləri üzrə məqsədyönlü seroloji, ayrı-ayrı hallarda isə molekulyar-genetik müayinələr aparılmışdır.

Bu müayinələr nəticəsində ilk dəfə olaraq, limfomalı xəstələr arasında yuxarıda sadalanan 10 konkret virus infeksiyasının yayılma dərəcəsi və xüsusiyyətləri haqqında göstəricilər əldə edilmişdir.

Bundan başqa, limfomalı xəstələrdə qeyd edilən virus infeksiyalarının müxtəlif patogenetik və klinik formalarının rast gəlmə tezliyinin nisbəti təyin edilmiş, bu xəstələrdə həmin virus infeksiyalarının üstünlük təşkil edən patogenetik və klinik gedişat formaları aşkar edilmişdir.

Nəhayət, limfomalı xəstələrdə bu virus infeksiyalarının bəzi ana-dangəlmə immunitet göstəricilərinə, müalicənin nəticələrinə və bu müalicənin yan təzahürlərinin tezliyinə təsir göstərmək qabiliyyəti qiymətləndirilmişdir. Başqa sözlə, virus infeksiyalarının limfomanın gedişatına və onun müalicəsinin nəticələrinə təsiri öyrənilmişdir.

Tədqiqatın praktik əhəmiyyəti. Limfomalı xəstələr arasında yuxarıda sadalanan virus infeksiyalarının yayılma dərəcəsi və gedişatı xüsusiyyətləri haqqında əldə edilən nəticələr onkoloji-hematoloji profilili stasionarlarda aparılan profilaktik tədbirlərin təkmilləşdirilməsi, xüsusilə köçürülən qanın virusoloji təhlükəsizliyinə nəzarət metodlarının effektivliyinin artırılması üzrə işin keyfiyyətinin artırılması üçün əhəmiyyət kəsb edir.

Bundan başqa, bu nəticələr limfomalı xəstələrdə qeyd edilən virus infeksiyalarının klinik-patogenetik əhəmiyyətinin gələcək tədqiqatlarını stimullaşdırma bilər, limfomanın gedişatına və bu xəstələrin immunoloji reaktivlik vəziyyətinə nəzərəçarpan dərəcədə klinik təsir göstərmək qabiliyyətilə bağlı məsələlərin həll edilməsinə imkan yaradır. Nəhayət, bu göstəricilər həmin məsələlər üzrə mövcud olan təsəvvürləri zənginləşdirərək qeyd edilən virus infeksiyaları olan limfomalı xəstələrin müalicəsinə yanaşmanı asanlıqla təkmilləşdirir.

Tədqiqatın apobasiyası və dərc olunmuş işlər.

Dissertasiyanın əsas materialları Ümummillə lider H.Əliyevin ad

gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransda (Bakı, 2015, 2018, 2022-cı illər), Milli dirçəliş gününə həsr olunmuş MOM-un gənc alim və mütəxəssislərin elmi-praktiki konfransında (Bakı, 2017-ci il), Ümumrusiya epidemioloqlar, mikrobioloqlar və parazitoloqlar cəmiyyətinin 11-ci qurultayında (Moskva, 2017-ci il), MOM-un şöbələrarası konfransında (Bakı, 26.05. 2022-ci il, protokol №1), MOM-un nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.02 Dissertasiya şurasının Elmi seminarının iclasında (Bakı, 24.06.2022-ci il, protokol № 2) məruzə və müzakirə olunmuşdur.

Dissertasiyanın əsas nəzəri və praktiki müddəaları dərc olunmuş 31 (20 məqalə, 9 tezis və 2 metodik tövsiyə) elmi işdə öz əksini tapmışdır. İşin mövzusu üzrə elmi əsərlər həm Azərbaycanda (17 məqalə, 7 tezis, 2 metodik tövsiyə), həm də xarici jurnallarda (3 məqalə, 2 tezis) dərc olunmuşdur.

Tədqiqatın tətbiqi.

Hazırkı işin nəticələri AR SN MOM-un onkohematologiya şöbəsinin klinik praktiki işində, AR SN Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun onkologiya kafedrasının tədris prosesində və mühazirələrində tətbiq olunur.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı:

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzində yerinə yetirilmişdir.

Dissertasiyanın həcmi və quruluşu. Dissertasiya kompyuter mətninin 142 səhifəsində əks olunmuş (235.219 işarə), giriş (13.868 işarə), 1 və 2 fəsil ədəbiyyat icmal (45.708 işarə), 4 fəsil şəxsi tədqiqat (115.560 işarə), yekun (23.965 işarə), nəticələr (2314 işarə), praktiki tövsiyələr (3634 işarə) və ədəbiyyat siyahısından (26.522 işarə) ibarətdir. Ədəbiyyat siyahısı 141 mənbəni əhatə edir ki, onların əsas hissəsi son 5-10 ilin ədəbiyyatına aiddir. Dissertasiya işi 27 cədvəl və 2 şəkil ilə illüstrasiya olunmuşdur.

Tədqiqatın və material və metodları

Tədqiqat işinin əsasını AR SN MOM-nun onkohematologiya şöbəsinin bazasında aparılan tədqiqatların əhəmiyyətli nəticələri təşkil etmişdir. Klinik materialın əsasını 2014-cü ildən 2019-cu ilə qədər MOM-da olan HLF olan 250 xəstə və qeyri-Hockin LF olan 250 xəstə təşkil etmişdir.

Bütün xəstələrə LF-in diaqnostikası xəstələrin müayinəsi üzrə müasir tövsiyələrə əsasən həyata keçirilmişdir. Yuxarıda sadalanan vəzifələrin icra edilməsi üçün bütün zəruri klinik, laborator və instrumental müayinələr aparılmışdır.

Klinik müşahidələr və klinik-laborator müayinələr iki istiqamətdə aparılmışdır:

1) LF olan xəstələrdə limfotrop və hepatotrop virus infeksiyalarının yayılma dərəcəsinin təyin edilməsi, eləcə də həmin xəstələr kontingentində onların inkişafının üstünlük təşkil etdiyi formalarının və gedişat xüsusiyyətlərinin müəyyən edilməsi;

2) LF olan xəstələrdə limfotrop və hepatotrop virus infeksiyalarının klinik mahiyyətinin obyektiv qiymətləndirilməsi və virus infeksiyası törədicilərinə yoluxmuş LF olan xəstələrin aparılması və optimal müalicə taktikasının işlənib hazırlanması.

LF olan xəstələr arasında virus infeksiyalarının yayılma dərəcəsi laborator identifikasiyası (seroloji) üsulu ilə təyin edilmişdir. Bunun üçün müvafiq infeksiyaların seroloji diaqnostikası üçün xüsusi olaraq nəzərdə tutulan kommersiya reagentləri əsasında həyata keçirilən sərtfazalı immunferment metodundan istifadə edilmişdir.

Bununla yanaşı LF olan xəstələrlə yanaşı ağciyər və mədə xərçəngi kimi solid bədxassəli şişləri olan 300 xəstə müqayisə üçün müayinə edilmişdir. Nəzarət qrupu qismində könüllü qanverən donorlar arasından formal sağlam olan 500 nəfər müayinə edilmişdir.

İlk növbədə bu viruslara qarşı ümumi anticisimlər təyin edilmişdir: anti-HSV (SHV-a qarşı anticisimlər), anti-HZV (KHV-na qarşı anticisimlər), anti-CMV (SMV-a qarşı anticisimlər), anti-EBV (EBV-na qarşı anticisimlər), anti-HTLV-1 (HTLV1-ə qarşı anticisimlər), anti-HCV (HCV-na qarşı anticisimlər), anti-HBV (HBV-yə qarşı anticisimlər) və anti-HEV (HEV-na qarşı anticisimlər). HBV olduğu halda qan zərdabında HbsAg təyin edilmişdir.

Daha sonra seropozitiv zərdablar (limfotrop viruslara qarşı ümumi anticisimləri olan) bu viruslara qarşı IgM-ə aid olan müvafiq anticisimlərin aşkar edilməsi üçün müayinə olunmuşdur: IgM- anti-HSV, IgM-anti-HZV, IgM-anti-CMV, IgM-anti-EBV və s.

LF olan xəstələrdə virus infeksiyalarının subklinik formalarının klinik mahiyyəti aşağıdakı xüsusiyyətlərə əsasən təyin edilmişdir: 1)

bu infeksiyaların xəstələrin müalicəsinin birbaşa müsbət nəticələrinin stabilliyinə olan təsiri; 2) bu infeksiyaların xəstələrin müalicəsinin uzaq nəticələrinə olan təsiri; 3) onların anadangəlmə immunitet göstəricilərinə təsiri; 4) onların həmin xəstələrdə aparılan kimyoterapiyanın toksik yan təzahürlərinin rast gəlmə tezliyi və ağırlıq dərəcəsinə olan təsiri; 5) onların xəstənin əhval-ruhiyyəsinə olan təsiri.

Qeyri-Hockin LF olan xəstələrin müalicəsi üçün 1-ci xətt (CHOP +/- Rituximab və ya CHOP +B+/- Rituximab və ya CHOEP +/- Rituximab) və ya ikinci xətt (GDP +/- Rituximab və ya DHAP +/- Rituximab və ya ICE +/- Rituximab) kimyoterapiya aparılmışdır.

Müalicənin effektivliyi iki meyar üzrə qiymətləndirilmişdir: 1) dərhal nəticə-müalicənin sona yetdiyi anda qiymətləndirilən və 2) uzaq nəticə-remissiyaya nail olunduqda müəyyən edilən.

Aparılan virus əleyhinə müalicənin yan toksiki təzahür hallarının tezliyi və dərəcəsi ÜST-ün 5-ballıq şkalası üzrə onların kəskinlik dərəcəsinə müvafiq olaraq təyin edilmişdir.

Bununla yanaşı əksər hallarda kimyoterapiyanın toksiki yan təzahürlərinin 4 tipinin qeydə alınmasının orta rast gəlmə tezliyi haqqında məlumatlar müqayisə edilmişdir: 1. Hematoloji toksiklik (anemiya, leykopeniya, trombotopeniya); 2) Qastrointestinal toksiklik (ürəkbulanması, qusma, ishal); 3) Qaraciyər toksikliyi (qanda ALAt aktivliyinin və bilirubinin səviyyəsinin artması); 4) Nefrotoksiklik (proteinuriya və qanda kreatinin konsentrasiyasının artması)

Yuxarıda sadalananlardan başqa qeyd etmək lazımdır ki, tərəfimizdən göstəricilərin yanaşmalarının tətbiq edilməsilə yanaşı bizə verilən 2000-ci ildən 2011-ci ilə qədər MOM-da olan LF-lı xəstələrin kontingenti üzrə arxiv klinik materialın retrospektiv təhlili də aparılmışdır. Bu materiallara bir neçə xəstəlik haqqında klinik göstəricilər daxil edildiyi üçün hər bir klinik müşahidəyə daxil edilən xəstələrin sayı, eləcə də aparılan müşahidələrin detalları haqqında məlumatları biz tədqiqat işinin müvafiq bölmələrində təqdim etmişik.

Ayrı-ayrı müşahidələr zamanı LF olan xəstələrdə anadangəlmə immunitetin vəziyyətini qiymətləndirməyə imkan verən immunoloji tədqiqatlar aparılmışdır. Bunun üçün Səhiyyə Nazirliyi tərəfindən profilaktik müşahidə və klinik-eksperimental tədqiqatların aparılması üçün istifadə edilməsi tövsiyə edilən kompleks laborator müayinə

metodları tətbiq edilmişdir. Bu tədqiqatlar B.Eyvazov adına Elmi-tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun laboratoriyasının bazası əsasında aparılmışdır.

Alınan kəmiyyət göstəricilərinin riyazi işlənməsi üçün variasiya statistikasının məlum formullarından istifadə edilmişdir.

Limfoma olan xəstələrdə limfotrop virus infeksiyaları.

Tədqiqat zamanı LF, solid bədxassəli şişlər olan xəstələrdə və nəzarət qrupunda sağlam şəxslərin qan zərdabında insanın 6 limfotrop virusuna qarşı anticisimlər təyin edilmişdir: SHV1, SHV2, KHV, SVM, EBV və HTLV1.

Cədvəl 1

LF, solid bədxassəli şişlər olan xəstələr qruplarında və sağlam şəxslərdən ibarət nəzarət qrupunda limfotrop infeksiya viruslarına qarşı anticisimlərin aşkar edilməsi tezliyi

İnfeksiyaların tipi	Aşkar edilən anticisimlər	LF-lı xəstələr (n=500)	Solid bədxassəli şişlər olan xəstələr (n=300)	Sağlam şəxslər (n=500)
Limfotrop infeksiyalar	anti-SHV*	91,2%	92,0%	89,4%
	anti-SHV1	75,0%	75,0%	74,6%
	anti-SHV2	16,2%	17,0%	14,8%
	anti-HZV	83,2%	84,0%	81,2%
	anti-CMV	65,2%	61,0%	62,2%
	anti-EBV	87,6%	86,3%	85,0%
	anti-HTLV	2,8%	1,3%	0,8%
* anti-SHV -in ümumi aşkar edilmə tezliyi				

Bu nəticələrə nəzər saldıqda biz 3 fakta xüsusi diqqət yetirdik. Birincisi, LF olan xəstələrdə herpes viruslarına qarşı summar anticisimlərin (məhz, SHV, KHS, SNV və EBV-ə qarşı anticisimlər) aşkar edilmə tezliyi ilə solid bədxassəli şişlər olan xəstələrdə və sağlam şəxslərdə olan həmin anticisimlərin aşkar edilmə tezliyi arasında statistik dürüst fərqlər olmamışdır.

İkincisi, müayinə edilən şəxslərin hər üç kateqoriyasında qeyd edilən anticisimlərin aşkar edilmə tezliyi bir çox viruslarda azalmış-

dır: SHV, EBV, KHV, SMV və HTLV. Bu göstərir ki, LF olan xəstələr arasında SHV və KHV-un törətdiyi infeksiyalar daha geniş yayılmışdır.

Üçüncüsü, insan retrovirusuna qarşı anticisimlərin aşkar edilmə tezliyi LF olan xəstələrdə maksimal, nəzarət qrupundakı sağlam şəxslərdə isə minimal olmuşdur. Solid bədxassəli şişlər olan xəstələrdə bu göstəricilər aralıq xarakteri daşmışdır. Aydın olmuşdur ki, LF olan xəstələr arasında bu infeksiyaların geniş yayılması vüsət tapmamışdır.

Daha sonra biz müvafiq IgM-anticisimləri üzrə aparılan müayinələrdə summar anticisimləri aşkar edilən qan zərdablarının təkrar müayinələrini apardıq (anti-HTLV tərkibli qan zərdablarından başqa). Bu müayinələrin nəticələri cədvəl 2-də öz əksini tapmışdır.

Cədvəl 2

LF, solid bədxassəli şişlər olan xəstələr qruplarında və sağlam şəxslərdən ibarət nəzarət qrupunda herpetik viruslara qarşı IgM-anticisimlərinin aşkar edilməsi tezliyi

İnfeksiyaların tipi	Aşkar edilən anticisimlər	LF olan xəstələrdə	Solid bədxassəli şişlər olan xəstələr	Sağlam şəxslərdə
Limfotrop infeksiyalar	IgM-anti-SHV	44,7%	17,8%	6,0%
	IgM-anti-HZV	15,2%	7,3%	3,8%
	IgM-anti-CMV	4,2%	3,3%	1,2%
	IgM-anti-EBV	26,8%	14,3%	3,8%

Bu göstəricilərin təhlilinə əsasən biz belə qənaətə gəldik ki, infeksiyalaşma göstəricilərinin üst-üstə düşməsinə baxmayaraq, LF olan xəstələrdə SHV, KHV, SMV və EBV-ə qarşı IgM-anticisimlərinin aşkar edilməsi tezliyi statistik dürüst olaraq nəinki sağlam şəxslərdən ibarət nəzarət qrupunda, həm də solid bədxassəli şişləri olan xəstələrdə anticisimlərinin aşkar edilmə tezliyindən yüksək olmuşdur.

IgM-anticisimlərin reproduktiv herpes infeksiyasının seroloji markeri olduğunu nəzərə alaraq biz qərara gəldik ki, LF olan xəstələrdə bu infeksiyaların reproduktiv formalarının inkişafı üzrə qabarıq permissivlik riskinə malik olmuş, latent herpetik virusların reaktivasiyası üzrə yüksək risk ilə xarakterizə olunmuşdur.

Beləliklə, müəyyən edilmişdir ki, müəyinə edilən bütün xəstələr kontingentində SHV-infeksiyası daha çox aşkar edilmişdir: LF olan xəstələrin 40%-dən çoxunda və solid bədxassəli şişlər olan xəstələrin 20%-ə qədərində. Digər reproduktiv infeksiyalara daha az rast gəlinmişdir.

LF olan xəstələrdə hepatotrop infeksiyalar.

LF olan xəstələrdə hepatit A (HAV), hepatit E (HEV), hepatit B (HBV) və hepatit C (HCV) viruslarına qarşı spesifik markerləri üzrə qan zərdabının seroloji müayinələri aparılmışdır.

İlk iki infeksiya “enteral hepatitlər”, sonuncu iki infeksiya isə “transfuzion hepatitlər” qrupunda birləşdirilir. Alınan nəticələr cədvəl 3 və 4-də təqdim edilmişdir.

Cədvəl 3

LF, solid bədxassəli şişlər olan xəstələr qruplarında və sağlam şəxslərdən ibarət nəzarət qrupunda HAV və HEV-yə qarşı IgM-anticisimlərinin aşkar edilməsi tezliyi

Anticisimlər	LF olan xəstələr	Solid bədxassəli şişlər olan xəstələr	Sağlam şəxslər
anti-HAV	96,0%	98,0%	96,8%
IgM-anti-HAV	0	0	0
anti-HEV	9,0%	10,4%	*
IgM-anti-HEV	1,0%	1,2%	*
* tədqiqatlar aparılmayıb.			

Cədvəl 3-dən görüldüyü kimi anti-HAV təkcə LF olan xəstələrdə deyil, həm də solid bədxassəli şişlər və sağlam şəxslərin böyük əksəriyyətində (95%-dın çox) aşkar edilmişdir. Lakin bununla yanaşı LF, solid bədxassəli şişlər və sağlam şəxslər qrupundan seropozitiv olanlarda IgM-anticisimlər aşkar edilməmişdir.

Eyni zamanda LF və solid bədxassəli şişlər olan xəstələrdə anti-HEV, demək olar ki, eyni tezliklə (10%-ə qədər) aşkar edilmişdir.

Eyni mənzərə IgM-anticisimlərin olması üzrə seropozitiv qan zərdbəbləri müayinə edildikdə aşkar edilmişdir. Onlar təqribən eyni tezliklə LF olan (0,1%- qədər) və solid bədxassəli şişlər olan xəstələrdə aşkar edilmişdir.

Bu faktlar ilk növbədə LF və solid bədxassəli şişlər olan xəstələrin əhalinin digər kateqoriyasında olduğu kimi HAV-infeksiyasının yayılma prosesinə cəlb olunduğunu göstərir. İkincisi, onu göstərir ki, LF olan xəstələrdə olduğu kimi solid bədxassəli şişlər olan xəstələr arasında da HEV-infeksiyası bizim ölkədə geniş yayılmamışdır. Bu nəticələri nəzərə alaraq, biz gələcəkdə öz diqqətimizi HBV və HCV-infeksiyaları üzərində cəmləşdirdik.

Bizim tədqiqatlar başlayana qədər biz müvafiq ədəbiyyata müraciət etdik və Azərbaycanda səthi HBV (HBsAg) antigenlərinin və HCV-yə qarşı (anti-HCV) anticisimlərin aşkar edilmə tezliyinin, müvafiq olaraq 2,1% və 2,0% təşkil etdiyini müəyyən etdik. Cədvəl 4-də LF və iri bədxassəli şişlər olan xəstələrin qan zərdbəbində HBV (HBsAg və anti-HBc) və HCV (anti-HCV) infeksiyaləşmə markerlərinin nəticələri təqdim edilmişdir.

Cədvəl 4

LF və solid bədxassəli şişlər olan xəstələr qruplarında HBV və HCV-yə qarşı anticisimlərin və HbsAg-in aşkar edilməsi tezliyi

İnfeksiyanın tipi	Aşkar edilən anticisimlər	LF olan xəstələr (n=500)	solid bədxassəli şişlər olan xəstələr (n=300)
Hepatotrop infeksiyalar	HBsAg	7,4%	5,3%
	anti-HBs	8,0%	6,6%
	anti-HCV	17,0%	7,7%

Cədvəldən məlum olur ki, LF olan xəstələrdə HBsAg sağlam şəxslər qrupuna nisbətən 3 dəfədən çox hallarda, solid bədxassəli şəxslərə nisbətən isə təqribən 1,5 dəfə çox aşkar edilir. Müayinə edilən xəstələrdə Ant-HBc, demək olar ki, eyni tezliklə aşkar edilmişdir, bununla yanaşı LF olan xəstələrdə bu anticisimlər solid bədxassəli xəstələrə nisbətən daha çox aşkar edilmişdir. Nəhayət, qeyri-Hockin LF olan xəstələrdə HBsAg və anti-HBc-in aşkar edilmə tezliyi cüzi olaraq LF olan xəstələrdə aşkar edilən tezlikdən yüksək olmuşdur.

Eyni zamanda LF olan xəstələrdə anti-HCV sağlam şəxslərə nisbətən 8 dəfə çox aşkar edilmişdir, bununla yanaşı LF olan xəstələrdə onların aşkar edilmə tezliyi solid bədxassəli şişləri olan xəstələrə nisbətən 2 dəfə çox aşkar edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, qeyri-Hockin LF olan xəstələrdə bu anticisimlər Hockin LF olan xəstələrə nisbətən daha yüksək olmuşdur.

Beləliklə, yuxarıda qeyd edilən nəticələrə əsasən Azərbaycanda HbsAg və anti-HCV-in tezliyinin solid bədxassəli şişlər olan xəstələrə nisbətən yüksək olması, sağlam şəxslərə nisbətən daha yüksək olması haqqında fikir irəli sürmək olar. Bunları nəzərə alaraq bir daha təsdiq olunur ki, LF olan xəstələr müstəqil HBV və HCV infeksiyalar üzrə yüksək risk qrupunu formalaşdırır.

Daha sonra biz LF olan xəstələrdə HBV- və HCV-infeksiyalarının subklinik gedişatının üstünlük təşkil etdiyini müəyyən etməyə səy göstərmişik. Qanın seroloji və biokimyəvi müayinələrinin nəticələrini müqayisə edərək, biz infeksiyanın 4 əsas formasını identifikasiya edə bilirik: 1) qanda AlAt-in yüksək aktivliyi qeydə alınmadığı inapparent variant; 2) AlAt aktivliyinin orta dərəcəli artımı olan, lakin bilirubin səviyyəsində artım olmadığı hiperfermentemik variant; 3) AlAt yüksək aktivliyi ilə yanaşı bilirubin səviyyəsində 50 mM/l-ə qədər artması aşkar edilən bilirubinemik variant və 4) bilirubin səviyyəsində 50 mM/l-dən yüksək artımı qeydə alınan hiperbilirubinemiya variantı. Bu nəticələr cədvəl 5-də öz əksini tapmışdır.

Cədvəl 5

LF olan xəstələrdə HBV-infeksiyası və HCV-infeksiyasının subklinik gedişatının patogenetik variantlarının qeydə alınma tezliyi

Gedişatın variantları	patogenetik	HBV-infeksiyası olan şəxslər	HCV-infeksiya olan şəxslərdə
1. İnapparent		67,6 + 8,3%	39,5 + 5,4%
2. Hiperfermentetik		26,5 + 7,6%	50,6 + 5,6%
3. Bilirubinemik		5,9 + 4,0%	9,9 + 3,3%
4. Hiperbilirubinemik		0	0

Müəyyən edilmişdir ki, LF olan xəstələrdə nə HBV-infeksiya, nə də HCV-infeksiya zamanı hiperbilirubinemiya variantının gedişatı aşkar edilməmişdir. Bununla yanaşı LF olan xəstələrdə HBV-infeksi-

yası daha çox inapparant və hiperfermentemik variantlarda gedişata malik olur.

LF olan xəstələrdə HCV-infeksiyası daha çox hiperfermentemik və inapparant variantlı gedişat aşkar edilmişdir.

LF olan xəstələrdə virus infeksiyalarının klinik əhəmiyyəti haqqında. Beləliklə, LF olan xəstələrdə həm herpetik infeksiyalar, həm də transfuzion hepatit viruslarının törətdiyi infeksiyaların geniş yayıldığı şəxslər kontingentindən ibarətdir.

Hər iki qrup infeksiyaya əsasən belə qənaətə gəlmək olar ki, onkoloji xəstələrdə müntəzəm aşkar edilən interkurrent infeksiyaları opportunik infeksiyalara və həqiqi xəstəxanadaxili infeksiyalara bölünə bilər.

Birinci qrupa xəstənin orqanizmində şişlər aşkar edilməmişdən hələ çox əvvəl latent persistensiya olunan virusların reaktivasiyası nəticəsində inkişaf edən infeksiyalar aid edilir. Məhz onlar herpetik virus infeksiyasına aiddir. Onların LF olan xəstələrdə daha çox inkişaf etməsi orqanizmdə onların törədiciləri üçün yüksək permissivliyə yol açan kompleks şərait vardır; onlar kompleks şəkildə həmin xəstələrin immunkomprometasiya formasında özlərini göstərilər.

İkinci qrupa LF aşkar edildikdən sonra xəstənin orqanizminə nüfuz edən törədicilərin infeksiyaları aid edilir- onlar müalicə prosesində aşkar edilir və interkurrent hesab edilir. Bunlara misal olaraq LF olan xəstələrdə diaqnostika və müalicə prosedurlarının gedişatı prosesində HBV və HCV-in yüksək parenteral yoluxma riskinin həyata keçməsi hesabına çox inkişaf edən virus hepatitlərini göstərmək olar.

LF olan xəstələrdə interkurrent infeksiyaların klinik gedişatının klinik mahiyyəti dedikdə biz onların LF-in gedişatı və proqnozuna mənfi təsir göstərmək qabiliyyəti nəzərə alınır. Bu mənfi təsirlər özünü LF-in müalicəsinin nəticələrinin pisləşməsində və ya şişləyhinə müalicə, xüsusilə kimyoterapiyanın yan təsirlərinin gücləndirilməsində özünü göstərir.

Herpes infeksiyasının klinik mahiyyəti. LF olan xəstələr arasında daha çox SHV-infeksiyası aşkar edilmişdir: LF olan xəstələrin 90%-dən çoxunda anti-SHV, 40%-dən çoxunda isə IgM-anti-SHV aşkar edilmişdir. Bunun hesabına biz klinik baxımdan SHV-infeksiyasını daha əhəmiyyətli hesab etmişik və LF olan xəstələrdə SHV-in-

feksiyasının klinik əhəmiyyətinin qiymətləndirilməsilə məhdudlaşmışıq.

SHV-infeksiyasının əhəmiyyətini qiymətləndirərək, biz nəzərə almışıq ki, SHV həm limfoid hüceyrələrə və immunositlərə, həm də epiteliositlərə qarşı tropizmə malik olaraq, güman ki, induksiya olunan və immunpatoloji prosesləri dəstəkləyə bilməz. Lakin daxili orqanların epitelini infeksiyalaşdıraraq, səthi və “baryer” toxumalarda patologiyalara səbəb ola bilər.

HSV-infeksiyasının bu qabiliyyətləri LF olan xəstələr üçün böyük əhəmiyyət kəsb edir. Belə ki, bu infeksiya immunoloji reaktivliyi zəiflədərək, LF-in gedişatı və proqnozuna mənfi təsir göstərən potensial faktor rolunda çıxış edə bilər. Bundan başqa, örtüklərin epitelini alterasiya edərək, sitostatik preparatların təsirinə qarşı daha həssas olan toxumaların fəaliyyətini poza bilər. Deməli, onun mövcud olması LF olan xəstələrdə bir tərəfdən kimyoterapiyanın effektivliyini azalda bilər, digər tərəfdən yan toksiki təsirlərin tezliyini və ağırlıq dərəcəsini artırma və müalicə müddətində xəstələrin həyat keyfiyyətini aşağı sala bilər.

Lakin LF olan xəstələrdə SHV-in qeyd edilən xüsusiyyətləri hələ də az tədqiq edilmişdir ki, bu da müvafiq təsirlərin dərman korreksiyası alqoritmini işləyib hazırlamağa imkan vermir. Məhz bu səbəbdən, biz belə qərara gəldik ki, infeksiyanın bu xüsusiyyətləri zəruri utilitar elmi-praktik əhəmiyyət kəsb edir. Biz LF olan xəstələrdə onların əhəmiyyətini qiymətləndirməyə səy göstərmişik.

LF olan xəstələrdə SHV-infeksiyasının kimyoterapiyanın uzaq və yaxın nəticələrinə, eləcə təsir xarakterinin, toksik yan təsirlərin tezliyi və kəskinliyinə təsirinin qiymətləndirilməsi üçün 2014-2015-ci illərdə xəstəxanada olan 25-45 yaşlar arasında hər iki cinsdən olan III klinik dərəcəli birincili Hockim LF-lı xəstələrin prospektiv klinik-laborator müşahidələri aparılmışdır. BEACHOPP proqramı üzrə 4-6 kurs kimyoterapiya alan xəstələrdə arasından qanda anti-SHV olan xəstələr seçilmişdir. Onlar təkrar olaraq IgM- anti-SHV aşkar edilməsi üçün reproduktiv infeksiyasının seroloji markeri qismində müayinə edilmişdir.

Nəticədə 3 xəstə qrupu formalaşdırılmışdır. Birinci qrupa anti-SHV və IgM-anti-SHV-yə malik olan reproduktiv infeksiyalı 40 xəstə

tə daxil edilmişdir. İkinci qrupa yalnız anti-SHV-yə malik olan persistent infeksiyalı 46 xəstə daxil edilmişdir. Üçüncü qrupa nə anti-HSV, nə də IgM-anti-SHV (nəzarət qrupu) olmayan 50 xəstə daxil edilmişdir.

Kimyoterapiyanın birbaşa nəticələri müalicədən sonra tam və hissəvi remissiyaların qeydə alınma tezliyinin faiz cəmi kimi obyektiv terapevtik effektivliyi təyin edilərək qiymətləndirilmişdir.

Kimyoterapiyanın uzaq nəticələri aşağıdakılardan istifadə edilməklə qiymətləndirilmişdir: 1) tam remissiyaya çatan müşahidə altında olan xəstələrdə residivsiz dövrün (bu dövrün medianın hesablanması) davametmə müddətinin təyin edilməsi; 2) xəstələrin sağqalmasının illər üzrə (5 illik dövr) təyin edilməsi.

Xəstələrin müalicəsinin birbaşa nəticələri müqayisə edildikdə məlum olmuşdur ki, kimyoterapiyanın daha çox qeydə alınan effektivliyi nəzarət qrupu xəstələrdə maksimal tezliklə qeydə alınmış və 94,0+3,4% təşkil etmişdir. Bu göstərici Hockin LF olan xəstələrin kimyoterapiyasının müasir proqramının effektivliyini əks etdirən göstəricilərlə uyğun olmuşdur. Persistent effekt olan xəstələr qrupunda bu effekt 91,3+4,1% xəstədə, reproduktiv infeksiya olan xəstələr qrupunda isə 77,5+6,6% xəstədə qeydə alınmışdır. Bu onu göstərir ki, persistent infeksiya kimyoterapiyanın nəticələrinə birbaşa təsir göstərməsə də, reproduktiv infeksiya kimyəvi terapiyanın birbaşa nəticələrinin pisləşməsi şəklində daha az effektivliklə assosiasiya olunur.

Residivsiz dövrün aylar üzrə medianı müqayisə edildikdə məlum olmuşdur ki, bu dövr 2-ci və 3-cü qrup xəstələrdə oxşar olmuşdur, reproduktiv infeksiya olan xəstələr qrupunda isə daha az nəzərəçarpan olmuşdur; onun əvvəlki qrupdan fərqi $p < 0,05$ intervalında davamlı olaraq qalmışdır.

Beşillik sağqalma göstəricisi təşkil etmişdir: 1-ci qrupda 77,5%, 2-ci qrupda 91,1%, 3-cü qrupda 89,6%. Bu göstəricilər arasında davamlı fərqlər yalnız $p < 0,07$ intervalında olsa da, reproduktiv infeksiyanın olması xəstələrin sağqalma göstəricisinə mənfi təsir göstərmişdir, persistensiya isə sağqalma göstəricisinə belə təsir göstərməmişdir. Bu onu göstərir ki, bizim müşahidələrdə subklinik gedişatlı reproduktiv infeksiya LF olan xəstələrin müalicəsinin daha az effektivliyinin prediktoru kimi çıxış etmişdir.

Biz hesab edirik ki, belə təsirin baş verməsində reproduktiv infeksiyaların immunoloji reaktivlikdə depressiyanı yarada bilmək qabiliyyəti böyük rol oynayır. Bunu tərəfimizdən aparılan müxtəlif gedişatlı reproduktiv SHV-infeksiyası ilə Hockin LF olan xəstələr üzərində müşahidələrin nəticələri də təsdiq edir, onlarda anadangəlmə immun göstəriciləri təyin edilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, reproduktiv infeksiyalı xəstələrdə anadangəlmə immun göstəricilərinə bir sıra dəyişikliklər olmuşdur, persistent infeksiyalı Hockin LF olan xəstələrdə isə belə dəyişikliklər qeydə alınmamışdır.

SHV-infeksiyasının müxtəlif formaları olan Hockin limfomalı xəstələrdə kimyoterapiyanın yan təsirlərini qiymətləndirdikdə yuxarıda sadalanan 3 qrupda toksik yan təsirin təzahür hallarının xarakteri və intensivliyini əks etdirən göstəriciləri yuxarıda qeyd edilən proqram üzrə kimyoterapiyanın 4 kursu aparıldıqdan sonra retrospektiv ümumiləşdirmişik.

Müəyyən edilmişdir ki, persistent infeksiyası olan və olmayan xəstələrdə hematoloji toksiklik əlamətləri təqribən eyni tezliklə qeydə alınmışdır. Bu əlamətlər reproduktiv infeksiyalı xəstələrdə də qeydə alınmış və daha yüksək kəskinlik dərəcəsilə fərqlənmişdir. Lakin reproduktiv infeksiyalı xəstələrdə və başqa xəstələrdə həmin əlamətlərin aşkar edilmə tezliyi kifayət qədər geniş intervalda davamlı olaraq qalmışdır ($p < 0,1$).

Persistent infeksiyalar olan və SHV-infeksiyası olmayan xəstələrdə gastrointerintestinal toksiklik əlamətləri təqribən eyni tezliklə qeydə alınmışdır. Eyni zamanda bu əlamətlər reproduktiv infeksiyalı xəstələrdə yuxarıda sadalanan iki kateqoriyalı Hockin LM olan xəstələrə nisbətən daha çox qeydə alınmışdır. Lakin bütün qruplarda bu əlamətlərin kəskinlik dərəcəsi praktik olaraq fərqlənməmişdir.

Hər üç qrupda qaraciyər və böyrək toksikliyi əlamətlərinin qeyd edilmə tezliyi və kəskinlik dərəcəsinə nəzərəçarpan dərəcədə fərqlər aşkar edilməmişdir.

Beləliklə, yuxarıdakı tədqiqatların aparıldığı Hockin LF olan xəstələrin seçiminin az olmasına baxmayaraq, biz belə qənaətə gəldik ki, persistent infeksiya kimyoterapiyanın effektivliyinə və onun toksik yan təsirlərinə əlverişsiz təsir göstərmədiyi halda, reproduktiv infeksiya kimyəvi terapiyanın nəticələrinə mənfi təsir göstərir, onun

toksik yan təsirlərini dərinləşdirə bilir.

Buradan belə qənaətə gəlmək olar ki, LF olan xəstələrdə persistent SHV-infeksiyasının aşkar edilməsi xəstələrə xüsusi aparılma və müalicə taktikasının tətbiq edilməsi üçün tövsiyələrin verilməsinə əsas vermir. Əksinə, SHV-infeksiyasının aşkar edilməsi xəstələri xüsusi klinik kontingentə ayırmağın məqsədə uyğun olduğunu göstərir. Bu xəstələr bir tərəfdən immundepressiyanın inkişaf riskinin yüksək olması, digər tərəfdən kimyoterapiyanın toksik yan təsirlərinin artması və güclənməsinin yüksək riski və müalicənin effektivliyinin aşağı düşməsilə fərqlənilir.

Hepatotrop infeksiyaların klinik əhəmiyyəti. Onkoloqun nöqtəyi-nəzərindən subklinik HBV və HCV-infeksiyaların klinik əhəmiyyəti qiymətləndirildikdə, biz həm HBV, həm də HCV-infeksiyasının pleyotrop (hepatotrop və limfoimmuntrop) aktivliyə malik olduğunu və nəinki qaraciyərdə, digər orqanlarda da patologiyalara səbəb olduğunu nəzərə almışıq. Bundan başqa, bu infeksiyaların inkişaf etməsi təkcə kompleks metabolik pozuntuların formalaşması ilə deyil, həm də immunoloji və immunpatoloji reaksiyaların formalaşması ilə müşayiət olunur.

Qeyd etmək lazımdır ki, bu infeksiyalar LF olan xəstələr arasında daha geniş yayılsa da, solid bədxassəli şişlər olan xəstələr arasında da geniş yayılmışdır. Bundan başqa, bu infeksiyalar hətta subklinik gedişətdə süd vəzi xərçənginin müalicəsinin effektivliyinə mənfi təsir göstərməsilə müşayiət olunur: hər iki infeksiya həm terapevtik effektivliyin qeydə alınması tezliyinin aşağı düşməsi, həm də nail olunan remissiyanın davam etmə müddətinin azalması ilə müşayiət olunur. Bundan başqa, bu infeksiyalar süd vəzi xərçəngi olan xəstələrdə kimyoterapiyanın toksiki yan təsirləri dərinləşdirmək qabiliyyətinə malikdir.¹²

Bununla yanaşı olaraq, müəyyən edilmişdir ki, süd vəzi xərçəngi olan xəstələrdə hər iki infeksiya olduqda bu effektlərin həyata keçirilməsi qaraciyərin subklinik funksiyasının laborator əlamətlərilə bağlı olmuşdur - həm HBV-infeksiyası, həm də HCV-infeksiyası

¹² Михайлов М.И.: Мамедов М.К. Вирусные гепатиты В и С у онкологических больных. М.:ВК, 2012, 228 с.

üçün qeyd edilən bu xüsusiyyət yalnız subklinik qaraciyər funksiyası olan xəstələrdə kimyəvi terapiyanın nəticələrində və onun toksik yan təsirlərində özünü göstərmişdir. Subklinik qaraciyər funksiyası əlamətləri olan xəstələrdə hər iki virus infeksiyası kimyoterapiyanın effektivliyinə və onun toksik yan təsirlərinə mənfi təsiri minimal olmuşdur.

Bu nəticələri nəzərə alaraq, biz müşahidələr apararaq, hər iki infeksiyanın təsirini obyektiv qiymətləndirmişik, birincisi II dərəcəli LF olan xəstələrdə standart kimyoterapiyanın nəticələrinə (Hockin limfoması və qeyri-Hockin limfoması), ikincisi- kimyoterapiyanın toksik yan təsirlərinə olan təsirləri müəyyən etmişik. Bu tədqiqatlar 3 əsas müddəni müəyyən etməyə və formalaşdırmağa imkan vermişdir.

Birincisi, müəyyən edilmişdir ki, LF olan xəstələrin müəyyən hissəsində həm HBV, həm HCV-infeksiyası kimyoterapiyanın nəticələrini pisləşdirmişdir. Bununla yanaşı hər iki infeksiya olduğu halda, müalicənin nəticələri terapevtik effektivliyin qeydə alınma tezliyinin və nail olunan remissiyanın davam etmə müddətinin azalması şəklinə özünü göstərmişdir.

İkincisi, müşahidələr zamanı əldə edilən göstəricilər ətraflı təhlil edildikdə məlum olmuşdur ki, yuxarıda qeyd edilən təsirlər subklinik qaraciyər funksiyasının laborator əlamətləri olan limfomalı xəstələrdə özünü göstərmişdir. Bu əlamətlər olmayan limfomalı xəstələrdə hər iki virusun kimyoterapiyaya mənfi təsiri minimal olmuşdur.

Üçüncüsü, subklinik qaraciyər funksiyası əlamətləri olan limfomalı xəstələrdə hər iki infeksiya nəticəsində nəzərəçarpan dərəcədə yuxarıda sadalanan hər 4 əlamətin qeydiyyatının tezliyi artmışdır. Eyni zamanda subklinik qaraciyər funksiyası əlamətləri olmayan xəstələrdə bu infeksiyaların olması toksik yan təsirlərin tezliyinin nəzərəçarpan dərəcədə artması ilə müşayiət edilməmişdir.

Bu göstəricilərdən belə nəticəyə gəlmək olar ki, limfomalı xəstələrdə HBV və HCV-in infeksiyasının real klinik gedişatı infeksiyanın aşkar edilməsi faktının özü ilə, həmin xəstələrdə subklinik qaraciyər funksiyası əlamətlərinin olub-olmaması ilə bağlıdır.

Nəticədə biz yuxarıda sadalanan hepatotrop infeksiyaların klinik mahiyyətini əks etdirməsi qənaətinə gəlmişik. Birincisi, limfomalı xəstələrdə subklinik HBV və HCV-infeksiyaları zamanı subklinik

qaraciyər disfunksiyası əlamətləri olmadıqda müalicənin nəticələrinə və yan təsirlərinə nəzərəçarpan dərəcədə təsir göstərmir. Müvafiq olaraq, belə infeksiyalar olan xəstələr xüsusi müalicə strategiyasının tətbiq edilməsinə tələbat yaranmır.

İkincisi, LF olan subklinik HBV və HCV-infeksiya ilə yanaşı subklinik qaraciyər disfunksiyası əlamətlərinin olması kimyəterapiyanın nəticələrinə və toksiki yan təzahürlərinə nəzərəçarpan dərəcədə təsir göstərir. Belə xəstələri xüsusi klinik kontingetə ayırmaq lazımdır, onlar kimyəterapiyanın daha az effektivliyi və toksik yan təsirlərin yüksək tezliylə fərqlənir.

Nəticələr

1. LF olan xəstələr arasında aşkar edilən 6 limfotrop virus infeksiyasından sadə herpes virusu və kəmərvəri herpes virusu infeksiyası daha geniş yayılmışdır ki, bu da xəstələrin seroloji müayinələri zamanı 90%-dən çox hallarda aşkar edilmişdir [20,21].
2. SHV-ə qarşı anticisimlərin cəminin aşkar edilməsi tezliyində solid bədxassəli şişlər olan xəstələr və nəzarət qrupu sağlam şəxslərdə həmin göstəricilərin aşkar edilmə tezliyinə nisbətən statistik dürüst fərqlər aşkar edilməmişdir. Eyni zamanda LF olan xəstələrdə IgM-ə aid edilən SHV-ə qarşı anticisimlərin aşkar edilmə tezliyi 40%-ə qədər təşkil etmişdir, bu da solid bədxassəli şişlər olan xəstələrdə göstəricilərə nisbətən 3 dəfə çox, nəzarət qrupu sağlam şəxslərdə analoji göstəricilərə nisbətən 7 dəfə çox olmuşdur [10,24].
3. IgM-ə aid edilən SHV-ə qarşı anticisimlərə malik olan LF olan xəstələrdə, yəni reproduktiv infeksiya olan xəstələrdə kimyəterapiyanın yaxın və uzaq nəticələrinin pisləşməsilə yanaşı müalicənin toksiki yan təsirlərinin yüksək tezliyi qeydə alınır. Eyni zamanda qeyd edilən anticisimlər olmayan limfomalı xəstələrdə bu halların yanaşı olduğu müşahidə edilməmişdir[20,23] .
4. LF olan xəstələrdə aşkar edilən 4 hepatotrop virus infeksiyalarından yalnız hepatit B (HBV) və hepatit C (HCV) infeksiyalarının törətdiyi virus infeksiyaları geniş yayılmış, LF olan xəstələrdə, uyğun olaraq 7% və 17% təşkil edir. LF olan xəstələrdə bu infeksiyaların aşkar edilmə tezliyi solid bədxassəli şişlər olan xəstələrdə və nəzarət qrupu sağlam şəxslərdə onların aşkar edilmə tezliyinə nis-

bədən bir neçə dəfə yüksək olmuşdur [2,3] .

5. LF olan xəstələrdə HBV-infeksiyası və HCV-infeksiyası, uyğun olaraq 67,6% və 39,5% halda inapparent formada getmişdir, bu zaman qanda alanin-aminotransferazanın (AlAT) aktivliyi norma daxilində qalmışdır [27].
6. Qanda AlAt-ın aktivliyi orta səviyyədə artan limfomalı xəstələrdə HBV və HCV-infeksiyalarının olması ilə onların müalicənin uzaq və yaxın nəticələrinin pis olması, kimyoterapiyanın toksiki təsirinə qeydə alınması tezliyinin yüksək olması yanaşı qeyd edilmişdir. Eyni zamanda AlAt aktivliyi norma daxilində qalan limfomalı xəstələrdə yuxarıda sadalanan əlamətlərin yanaşı olması qeydə alınmamışdır [22,28].

Praktik tövsiyələr

1. Onkoloji-hematoloji stasionarlarda ilkin olaraq SHV-in törətdiyi infeksiyaların geniş yayıldığı və onun LF olan xəstələrin müalicəsinin nəticələrinə kimyoterapiyanın yan təzahürlərinə mənfi təsir göstərmək kimi potensial qabiliyyətinin olduğu nəzərə alınaraq, belə stasionarlara daxil olan bütün xəstələrə SHV-in aşkar edilməsi üçün seroloji müayinələr aparılmalıdır.

2. Müayinələr zamanı SHV-a qarşı anticisimlər aşkar edilən LF olan xəstələr IgM-ə aid edilən SHV-ə qarşı anticisimlərin aşkar edilməsi məqsədilə təkrar müayinə edilməlidirlər.

Bucür anticisimlər aşkar edilən xəstələr xüsusi qrupa ayrılmalıdırlar. Bu qrupa kimyoterapiya aparıldıqda müalicənin effektivliyinin aşağı olduğunu və onun toksiki təzahürlərinin gücləndiyini nəzərə almaq lazımdır. LF olan belə xəstələrə nəzərə alınaraq kimyoterapiyanın toksiki yan təzahürlərinin profilaktikasını daha diqqətlə aparmaq tövsiyə olunur.

3. Qanda hətta orta səviyyədə AlAt-ın aktivliyinin artdığı aşkar edilən subklinik HBV və HCV-infeksiyaları olan xəstələri xüsusi qrupa ayırmaq lazımdır. Bunlara kimyoterapiya aparıldıqda müalicənin effektivliyinin aşağı olduğu və toksiki yan təzahürlərinin gücləndiyini nəzərə almaq lazımdır. Belə LF olan xəstələrdə kimyoterapiyanın və onun mümkün toksik təsir imkanlarını profilaktikasının təyin

edilməsi haqqında qərar verildikdə xüsusi ehtiyat tələb olunur.

Dissertasiya mövzusunə aid çap olunmuş elmi işlərin siyahısı

- Мамедов, М.К. Важнейшие современные аспекты изучения проблемы вирусных инфекций у больных лимфомами. / М.К.Мамедов, Ю.А.Ахмедов, И.М.Мусаев, С.Н.Джавадзаде //Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2015. N.1, - s.116-117;
2. Мамедов, М.К. О серопозитивности онкологических больных разноговозраста в отношении вирусов энтеральных гепатитов. / М.К.Мамедов, Ю.А.Ахмедов, Л.П.Халафова [и др.] // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2016. N.1, -s.128-129;
3. Ахмедов, Ю.А. О показателях антигенпозитивности и серопозитивности в отношении вирусов трансфузионных гепатитов у онкологических больных разного возраста./ Ю.А.Ахмедов, А.А.Рагимов, Л.П.Халафова [и др.] // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2016. N.2, - s.93-95;
- 4.Ахмедов, Ю.А., Мусаев, И.М., Джавадзаде, С.Н., Мамедов,М.К.Клинико-патогенетическое значение интеркуррентных вирусных инфекций у больных лимфомами.// Ümummilli lider Н.Ә.Әliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları. –Баку: -2015, -s.41-43;
- 5.Таги-заде, Р.К., Мамедов, М.К., Ахмедов, Ю.А., Халафова,Л.П. Антитела к вирусу гепатита А среди детей и взрослых больныхсолидными опухолями и лимфомами, находившихся в профильном стац-онаре. / İctimai Sağlamlıq və Səhiyyə, IV cild (İctimai sağlamlıq və səhiyyənin təşkili kafedrasının yaradılmasının 90 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi məcmuə). – Баку:-2016, -с.275-280;
- 6.Мамедов, М.К. Антитела к лимфотропным ретровирусам человека среди онкологических больных и здоровых жителей Азербайджана. / М.К.Мамедов, Ю.А.Ахмедов, С.Н.Джавадзаде, [и др.] //Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, - 2017, N.3, -s.33-36;
7. Ахмедов, Ю.А., Гулиева, А.А. Антитела к пневмоцистам у больных лимфомами с репродуктивными инфекциями, вызванными герпетическими вирусами цитомегалии // Milli

- Dirçəliş gününə həsr olunmuş Milli Onkologiya Mərkəzinin gənc alim və mütəxəssislərin elmi-praktiki konfransının tezisləri, - Bakı:-2017, -с.7;
8. Таги-заде, Р.К., Ахмедов, Ю.А., Мамедов, М.К. Антитела климфотропным ретровирусам человека среди онкогематологических больных и здоровых жителей Азербайджана. // Мат-лы 11-го съезда Всероссийской общ-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов "Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения". - Москва: 16-17 ноября 2017. Под ред. А.Ю. Поповой. СПб: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера, -2017, - с.144;
9. Мамедов, М.К., Джавадзаде, С.Н., Ахмедов, Ю.А. Серологические маркеры трансфузионных вирусных гепатитов среди больных Национального центра онкологии в г. Баку. // Мат-лы 11-го съезда Всероссийской общ-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов "Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения". - Москва: 16-17 ноября 2017. Под ред. А.Ю. Поповой. СПб: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера, -2017, с.308;
10. Ахмедов, Ю.А. Серопозитивность в отношении вируса простого герпеса среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. / Ю.А. Ахмедов, Н.Р. Дадашева, А.А. Солтанов, [и др.] // Биомедицина, -2018. N.1, -с.31-35;
11. Ахмедов, Ю.А. Серопозитивность в отношении вируса цитомегалии среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. // Ю.А. Ахмедов, Н.Р. Дадашева, А.А. Солтанов, [и др.] // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri -2018. N.1, - s.16-19
12. Мамедов, М.К. Серопозитивность в отношении вируса ветряной оспы/ опоясывающего герпеса среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. / Мамедов М.К.,

- Ахмедов Ю.А., Солтанов А.А. [и др.] // *Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri*, -2018. N.2, -с.20-24;
13. Ахмедов, Ю.А. Серопозитивность в отношении вируса Эпштейна-Барр среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. / Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К., Солтанов А.А. [и др.] // *Биомедицина*, -2018. N.2, -с.6-9;
 14. Ахмедов, Ю.А. Серопревалентность в отношении лимфотропных вирусов человека среди разных категорий жителей Азербайджана. / Ю.А.Ахмедов, М.К.Мамедов, С.Н.Джавадзаде, Р.К. Таги-заде // *Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri*, -2018. N.4, -с.29-31;
 15. Ахмедов, Ю.А., Джавадзаде, С.Н., Гулиева, А.А. Пневмоцистоз у больных лимфомами, имевших маркеры хронических вирусных гепатитов. // *Ümummilli lider N.Ə.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları*.—Баку:-2018, -с.108-109
 16. Ахмедов, Ю.А., Мамедов, М.К., Казымов, Э.Э., Таиров, Т.Т. Результаты лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы у больных инфицированных вирусами гепатита С и В. // *Ümummilli lider N.Ə.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları*.— Баку:-2018, -с.96-98;
 17. Мамедов М.К. Перспективы исследования онкологических аспектов инфекции, вызванной вирусом гепатита С. / М.К.Мамедов, Т.Н.Мамедова, Ю.А. Ахмедов // *Российский онкологический Ж.*, -2019. N.1, - с.38-44;
 18. Ахмедов, Ю.А. О возможном клиническом значении репродуктивных инфекций, вызванных герпетическими вирусами у больных лимфомами. / Ю.А.Ахмедов, Л.П.Халафова, М.К.Мамедов// *Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri*, -2020. N.3, -с.3-5;
 19. Алиев, Д.А. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С в онкологической клинике: стратегия и тактика диагностики и лечения инфицированных больных // Д.А.Алиев, М.К.Мамедова, И.Г.Исаев, С.Р.Гиясбейли, Р.С.Зейналов, Т.Н.Маммедова, Ю.А.Ахмедов. *Методические рекомендации*, - Баку: -2020, -53 с.

20. Ахмедов, Ю.А. Инфекции, вызванные вирусами простого герпеса у живущих в Азербайджане онкологических больных: распространение, особенности течения и возможное клиническое значение. / Ю.А.Ахмедов, С.Р.Гиясбейли, С.Н.Джавадзаде, М.К.Мамедов //Ж. экспериментальной, клинической и профилактической медицины (Россия), -2021. N.4, -с.4-11;
21. Ахмедов Ю.А. О пяти герпесвирусных инфекциях у больных лимфомами и солидными злокачественными опухолями и особенностях их течения. / Ю.А.Ахмедов, М.К.Мамедов, А.Ю.Магамедли // Биомедицина, -2021. N.1, -с.13-17.
22. Мамедов, М.К. Основные аспекты клинического значения субклинических гепатотропных вирусных инфекций у больных лимфомами, находившихся в онкогематологической клинике. / М.К.Мамедов, Р.С.Зейналов, Ю.А. Ахмедов [и др.] // *Azərbaycan Onkologiya Jurnalı*, -2021. N.1, -s.19-22
23. Ахмедов Ю.А. О влиянии субклинической репродуктивной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, на результаты и побочные эффекты химиотерапии больных ходжкинской лимфомой. / Ю.А.Ахмедов, И.Н.Мусаев, Э.Э.Казимов, М.К.Мамедов // *Azərbaycan Təbabətinin Müasir nailiyyətləri*, -2021. N.2, -s.32-36
24. Əhmədov Y.Ə. Limfoma xəstələrində virus infeksiyaların yayılması və inkişafı // *Azərbaycan Onkologiya Jurnalı*, -2021, -N.1, -s.30-33.
25. Ахмедов, Ю.А. Сероэпидемиологическая характеристика гепатотропных вирусных инфекций, выявленных у больных лимфомами в Азербайджане.// Биомедицина, -2021. N.4, -с.20-24
26. Мамедов, М.К. Интеркуррентная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса у онкологических больных. / М.К.Мамедова, С.Р.Гиясбейли, Р.С.Зейналов, А.А.Рагимов, Ю.А.Ахмедов, С.Н.Джавадзаде. Методические рекомендации,- Баку: -2022, -12 с.

27. Ахмедов, Ю.А. Вирусные инфекции у больных лимфомами и их патогенетическое и клиническое значение.// *Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri*, -2022. N.1,- с.54-57
28. Михайлов, М.И. Клиническое значение инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных неходжкинскими лимфомами. / М.И.Михайлов, М.К.Мамедов, Ю.А.Ахмедов // *Военная медицина (Белоруссия)*, -2022. N.2, -с.56-62
29. Ахмедов, Ю.А. Сероэпидемиологическая характеристика лимфотропных вирусных инфекций, выявленных у больных лимфомами в Азербайджане// *Azərbaycan Onkologiya Jurnalı*, -2022, N.1,- s.60-63;
30. Ахмедов, Ю.А., Гиясбейли, С.Р., Джавадзаде, С.Н., Зейналов, Р.С., Мамедов, М.К., Рагимов, А.А. Герпетические инфекции у онкологических больных: широта распространения и особенностей течения.// *Ümummilli lider N.Ə.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları*.–Баку:- 2022.-s.15-20;
31. Ахмедов, Ю.А. О результатах химиотерапии у больных ходжкинской лимфомой с персистентной и репродуктивной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса.// *Ümummilli lider N.Ə.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları*, -Баку:-2022.-s.30-33;

İxtisarlarnın siyahısı:

AlAT – alanin-aminotransferaza
AsAT – aspartat-amonotransferaza
KHV - kəmərvəri herpes virusu
HAV - hepatit A virusu
HCV – hepatit C virusu
HBV – hepatit B virusu
HEV - hepatit E virusu
SHV – sədə herpes virusu
EBV – Epşteyn- Barr virusu
SMV- sitomeqalovirus
İFM - immunoferment metod
İFN-interferon
QXL-qeyri-Xockin limfoması
QSD- qaraciyərin subklinik disfunksiyası
XLF- Xockin limfoması
KT-kimyaterapiya
anti-HCV – HCV qarşı anticisimlər
anti-HBs - HBsAg qarşı anticisimlər

Dissertasiyanın müdafiəsi _____ 2022-ci il
saat _____ da Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli

Onkologiya Mərkəzinin nəzdindəki FD 1.02 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1122, Bakı şəh., H.Zərdabi küç., 79 B

Dissertasiya ilə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları aak.gov.az rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat _____ 2022-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb:2021

Kağızın formatı: 60x84^{1/6}

Həcm: 36 327

Tiraj: 30 nüsxə