

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ
AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

CEYHUN QADİR OĞLU ƏLİYEV

**VƏRƏM MENİNGİTİNİN ERKƏN DİAQNOSTİKASININ VƏ
MÜALİCƏSİNİN TƏKMİLLƏŞDİRİLMƏSİ**

3228.01 – Ftiziatriya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru alimlik dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

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

Bakı – 2016

Tədqiqat işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Elmi-Tədqiqat Ağ ciyər Xəstəlikləri İnstitutunda və Bakı şəhəri 4 saylı Vərəm Əleyhinə Dispanserdə yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər:

tibb üzrə elmlər doktoru

E.N.Məmmədbəyov

Rəsmi opponentlər:

tibb üzrə elmlər doktoru

G.S.Hacıyev

tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

R.İ.Bayramov

Aparıcı müəssisə: Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, ftiziatriya kafedrası

Dissertasiyanın müdafiəsi “_06_”_04__ 2016-cı il saat ____-da Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdindəki FD 03.012 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1022, Bakı şəhəri, Bakıxanov küç. 23 (inzibati bina II mərtəbə, konfrans zalı)

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat “_”_2016-cı il tarixdə göndərilmişdir

FD 03.012 Dissertasiya Şurasının
elmi katibi, tibb üzrə elmlər doktoru

N.H.Sultanova

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Problemin aktuallığı. Son illər dünyada, eləcə də Şərqi Avropa ölkələrində vərəm xəstəliyinin epidemioloji vəziyyəti gərginləşməkdə davam edir. Epidemik vəziyyətin yaranmasına səbəb olan bir çox amillər mövcuddur ki, bunlara ölkələrin yeni ictimai-iqtisadi formasıyaya inteqrasiyası və bununla əlaqədar işsizlik, kasıblıq həddinin yüksəlməsi, səhiyyə sisteminin infrastrukturasının dağılması, orqanizmin immuno-bioloji vəziyyətinə təsir edən bir sıra infeksiyon xəstəliklərin (dəri-zöhrəvi, İİV, hepatitlər və s.) artması, vərəm mikobakteriyalarının keyfiyyət xüsusiyyətlərində baş vermiş dəyişikliklər və s. aiddir (Horn D. et al. 1993, Y.Ş.Şıxəliyev 2003, Mark Danzon 2007, M.A.Şıxlinskaya 2012, M.V.Şilova 2012, O.B.Neçaeva 2013). Epidemioloji gərginlik bir sıra intensiv və ekstensiv göstəricilərlə təyin edilir ki, bu göstəricilərə ilkin mikobakteriya ifraz edənlərin və eləcə də xəstəliyin klinik strukturunda gecikmiş mərhələdə aşkar edilənlərin xüsusi çəkisinin səviyyəsi aiddir. Vərəmin klinik strukturunun təhlili zamanı ilkin hadisələr arasında meninqoensefalit və mielit hadisələrinin rastgəlmə tezliyinin yüksək səviyyəsi epidemioloji gərginliyi sübut edən əsas göstəricilərdəndir (A.E.Rabuxin 1976, A.Q.Xomenko 1996, Y.Ş.Şıxəliyev 2015). Epidemiya əleyhinə aparılan əkspepidemik tədbirlərin əsas mərhələlərindən biri xəstələrin erkən aşkarlanması sayılır. İqtisadi cəhətdən inkişaf etmiş ölkələrdən Kanadada və Norveçdə ilkin qeydiyyatata alınan fəal vərəm xəstələri arasında xəstəliyin ağciyər və ağciyərdən kənar formalarının səviyyəsi 1:1 nisbətində olduğu halda, keçmiş sovetlər birliyinə daxil olan ölkələrdə bu nisbət kəskin fərqlənir. Belə ki, son beş ildə (2010-2014-cü illər) Azərbaycanda ilkin fəal vərəm hadisələri arasında ağciyər və ağciyərdən kənar üzvlərin vərəminin səviyyəsi 9:1 nisbətindədir. Bunun əsas səbəblərinən biri ağciyərdən kənar üzvlərin vərəminin erkən diaqnostikasında mövcud olan çatışmazlıqlardır. Ağciyərdən kənar üzvlərin vərəmi – birincili vərəmin nəticəsi kimi qiymətləndirilir və onun ağır klinik formalarından biri vərəm mənşəli meningit, ensefalit və mielitlərdir (MEM). Sözsüz, bu klinik formaya ikincili – aerogen yolla orqanizmə daxil olan vərəm mikobakteriyalarının törətdiyi xəstəlik kimi də baxılır (G.S.Hacıyev1990, Ə.B.İnsanov 2004, Y.Ş.Şıxəliyev 2011). Birincili vərəm limfa və qan vasitəsi ilə yayıldığı üçün onun erkən diaqnostikası çox mürəkkəbdir. Birincili vərəmin ağır klinik forması sayılan vərəm meninqoensefalomielitlərinin (MEM) erkən diaqnostikası çox çətindir, konkret müayinə alqoritmı yoxdur və xəstəlik yüksək letallıqla nəticələnir.

Ona görə də müasir epidemioloji şəraitdə vərəm MEM-nin erkən diaqnostikası və effektiv müalicəsi problemi çox aktualdır.

Tədqiqatın məqsədi. Vərəm mənşəli meningit, ensefalit və mielitlərin erkən diaqnostikasında minimum müayinə metodlarından (bəlğəmin və onurğa beyini mayesinin (OBM) sadə mikroskopiyası, rentgen-flüorografik müayinə, tuberkulindiaqnostika) əlavə immunoloji, immunogenetik, molekulyar-genetik, molekulyar-fenotipik müayinə metodlarının tətbiqi vasitəsi ilə diaqnostik alqoritmın tərtibi və müalicənin təkmilləşdirilməsi.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Azərbaycan Respublikasında 2001-2010-cu illərdə müşahidə olunan spesifik MEM hadisələrinin baş verməsində rolunu oynayan yüksək risk amillərinin retrospektiv təhlili vasitəsi ilə təyini.

2. Meningit mərkəzinə 2011-2013-cü illərdə daxil olmuş xəstələrdə vərəm MEM-nin erkən diaqnostikası üçün ümumi qəbul olunmuş minimum müayinə metodları ilə yanaşı vərəmin minimal gizli aktivliyinin təyininə imkan verən immunoloji (NST-test və İFA), törədicinin DNT-nin təyininə imkan verən immunogenetik (FLASH PZR) müayinə metodlarının tətbiqi.

3. Spesifik MEM-in effektiv müalicəsi üçün OBM-də mikobakteriyanın DNT-nin Rifampisinə həssaslığının dərhal təyin edilməsinə imkan verən molekulyar-genetik (GeneXpert MTB/Rif.) müayinə metodunun tətbiqi ilə yanaşı OBM-in molekulyar-fenotipik - duru və bərk qidalı mühitdə kultural üsulla mikobakteriyanın I-II sıra vərəm əleyhinə dərmanlara həssaslığının təyini. Duru qidalı mühitdə əldə olunan kulturada dərhal molekulyar-genetik HAİN üsulu ilə mikobakteriyanın DNT-nin İzoniazidə və Rifampisinə həssaslığının təyini.

4. Ümumi qəbul olunmuş müayinə metodlarına və eləcə də immunoloji, immunogenetik, molekulyar-genetik, molekulyar-fenotipik müayinə metodlarına əsaslanaraq spesifik MEM-in erkən diaqnostikası üçün alqoritmın tərtibi və müalicənin təşkili.

Elmi yeniliyi. Tədqiqat işində ilk dəfə olaraq:

- Vərəm MEM-nin yaranmasında rolunu oynayan yüksək risk amilləri, MEM-in üç mənbədən - izolyasiya olunmuş, fəal vərəmin ağırlaşması şəklində və keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş verməsi təyin edilmişdir.

- Spesifik MEM-in erkən diaqnostikasında qanda və OBM-də immunoloji, immunogenetik müayinə metodları tətbiq edilərək alqoritm hazırlanmışdır.

- MEM-in spesifik müalicəsinin mikobakteriyanın vərəm əleyhinə dərmanlara həssaslığının və davamlılığının erkən təyininə imkan verən molekulyar-genetik və molekulyar-fenotipik müayinələrə əsaslanaraq aparılması göstərilmişdir.

Praktik əhəmiyyəti:

- MEM-in spesifik və qeyri spesifik olmasını aydınlaşdırmaq üçün xəstəliyin minimal gizli aktivliyinin təyin edilməsinə imkan verən immunoloji müayinələr (OBM-də NST-test, qanda İFA) ümumi qəbul olunmuş minimum müayinə metodları qrupuna daxil edilməsi diaqnostik səhvlərin azaldılmasına səbəb olur.

- İmmunoloji müayinələr, immunogenetik müayinə metodları sayılan FLASH PZR və GeneXpert MTB/Rif. müayinələri üçün xəstələrin seçilərək müayinəyə cəlb olunmasına imkan verir.

- Müalicənin mikobakteriyanın spesifik dərmanlara davamlılığı və həssaslığı baxımından aparılması üçün duru və bərk qidalı mühitdə kultural müayinə metodlarının tətbiqi müalicənin effektivliyini yüksəldir.

- MEM-in erkən diaqnostikasında qəbul olunmuş və müasir immunoferment, immunogenetik, molekulyar-genotipik və molekulyar-fenotipik müayinə metodlarına əsaslanan diaqnostik alqoritmin tətbiqi xəstələrin erkən diaqnostikasına və əsaslandırılmış effektiv müalicəsinə imkan yaradır.

Tədqiqatın nəticələrinin tətbiq olunması. Tədqiqatların əsas nəticələri Elmi-Tədqiqat Ağ ciyər Xəstəlikləri İnstitutu, 4 saylı Vərəm Əleyhinə Dispanserdə tətbiq edilir.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:

1. Meningit mərkəzinə son 10 ildə (2001-2010-cu illər) daxil olan xəstələrin tibbi sənədlərinin retrospektiv təhlili. Spesifik MEM-in baş verməsində rolu olan yüksək risk amilləri (kişi cinsi, erkən uşaq yaşları, birincili vərəmin kəskin klinik forması sayılan miliar və səpələnmiş vərəm, xronik - fibroz-kavernoz vərəmin ağırlaşması, ağırlaşmaya səbəb olan yanaşı xəstəliklərdən şəkərli diabet, narkomaniya, alkoqolizm, uzun müddət qlükokortikosteroidlərlə (QKS) müalicə, vərəmli xəstə ilə, xüsusən ocaqdan kənar təmas, vərəm əleyhinə vaksin və kimyəvi profilaktikanın metodik təlimata uyğun aparılmaması, dağlıq-dağətəyi zonada yaşayan xüsusən, erkən yaşlı uşaq əhalisi) təhlil edilmişdir.

2. Spesifik MEM-in üç mənbədən - izolyasiya olunmuş, fəal vərəmin ağırlaşması şəklində və keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş verməsi müəyyənləşdirilmişdir.

3. OBM-in laborator göstəriciləri vərəm və bakterial MEM-lər üçün az və çox dərəcədə xarakterikdir. MEM-in spesifikliyi yalnız 20% halda OBM-də mikobakteriyanın tapılması ilə təsdiq olunur. Anamnez, klinik-laborator müayinələrin nəticələrinə kompleks yanaşma əsasında spesifik MEM-in diaqnostik imkanları aşkar olunmuşdur.

4. Prosesin spesifikliyinə erkən aşkar etmək üçün ümumi qəbul olunmuş minimum müayinə metodları ilə yanaşı qanda və OBM-də vərəmin minimal gizli aktivliyinin təyininə imkan verən immunoloji, mikobakteriyanın DNT-nin təyininə imkan verən immunogenetik (FLASH PZR və GeneXpert MTB/Rif.) müayinə metodlarından əlavə vərəm törədicisinin molekulyar-genetik və molekulyar-fenotipik xüsusiyyətlərinin təyininə imkan verən HAIN və Levenşteyn-İensen metodlarının tətbiqi əsasında diaqnostik alqoritm tətbiq olunmuşdur.

İşin aprobeasiyası. İşə aid olan nəticələr Bakı şəhərində 2012-ci ildə Allerqologiya və immunoreabilitasiya üzrə IV Azərbaycan Milli konfransında, Bakı şəhərində 2013-cü ildə Vərəm və Ağ ciyər Xəstəlikləri üzrə VI Elmi-praktik konfransda, Rusiyada 2014-cü ildə I Beynəlxalq elmi-praktik konfransda, Bakı şəhərində 2014-cü ildə və 2015-ci ildə Ə.M.Əliyevin doğum gününə həsr olunmuş elmi konfransda, 2011-2012-2013-2014-2015-ci illərdə Azərbaycan Elmi Tədqiqat Ağ ciyər Xəstəlikləri İnstitutunun Elmi Şurasında vaxtaşırı müzakirə olunmuşdur.

Hazır dissertasiya Elmi-Tədqiqat Ağ ciyər Xəstəlikləri İnstitutunda (28 aprel 2015) və Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 03.012 Dissertasiya Şurasının Aprobeasiya Komissiyasının iclasında (15 dekabr 2015) müzakirə edilmişdir.

Nəşrlər. Dissertasiyanın materialları üzrə 10 elmi iş nəşr edilmişdir. Onlardan 7-si məqalə, 3-ü tezis şəklində nəşr edilmişdir.

Dissertasiyanın strukturu. Dissertasiya işi 145 səhifə olub ədəbiyyat icmalından, tədqiqatın material və metodlarından, 3 fəsildən, əldə olunmuş nəticələrin şərhindən, yekun hissədən, nəticələrdən, praktik tövsiyələrdən, istifadə edilmiş 270 ədəbiyyat siyahısından (onlardan 30-u vətən, 240-ı isə xarici müəlliflər) ibarətdir. Dissertasiya 8 şəkil və 37 cədvəllə illüstrasiya edilmişdir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Son on ildə (2001-2010-cu illər) vərəm meningiti şöbəsinə MEM diaqnozu ilə daxil olan 1771 xəstənin ilkin tibbi sənədləri retrospektiv təhlil edilərək hadisələrin yaranmasında rolu olan yüksək risk əlamətləri

müəyyənləşdirilmişdir ki, bu əlamətlərə: yaş, cins, MEM-in başvermə mənbəyi, təmas halları, vərəmin klinik formalarının rastgəlmə tezliyi və yanaşı xəstəliklər, OBM-də baş verən sitoloji və bakterioloji dəyişikliklərin səviyyəsi, xəstələrin spesifik profilaktika alma səviyyəsi, coğrafi yaşayış zonasından asılı olaraq MEM-in rastgəlmə tezliyi və letallığın səviyyəsi aid edilmişdir. Coğrafi yaşayış zonası dəniz səviyyəsindən yüksəkliyə görə qruplaşdırılmışdır ki, bunlara ölkə ərazisinin 46% hissəsini təşkil edən və dəniz səviyyəsindən 700-1800 metr yüksəklikdə yerləşən dağlıq-dağətəyi zona; ərazisinin 43% hissəsini təşkil edən və dəniz səviyyəsindən 400-700 metr yüksəklikdə yerləşən dağətəyi-düzənlik zona və dəniz səviyyəsindən 400 metrə qədər yüksəklikdə olan, ərazisinin 11% hissəsini təşkil edən düzənlik zona aid edilmişdir. (Y.Ş.Şıxəliyev, 2001). Retrospektiv təhlil əsasında təyin olunan yüksək risk amillərinin təsdiqi üçün 2011-2013-cü illərdə “Meningit mərkəzi”nə daxil olmuş 250 spesifik MEM xəstəsində retrospektiv təyin olunmuş risk amillərinin rastgəlmə tezliyi araşdırılmışdır. Ümumi qəbul olunmuş klinik, nevroloji əlamətlər və OBM-in sitoloji-bakterioloji müayinələrinin nəticələrinin MEM-in spesifikliyinin təyində rolu təhlil edilmişdir. Spesifik MEM-in diaqnostikasının təkmilləşdirilməsi məqsədi ilə vərəmin minimal gizli aktivliyi OBM-də immunoloji – NST-test və qanda immunoferment (İFA) aktivliyinin təyini ilə yerinə yetirilmişdir. Bu müayinə metodları immunogenetik müayinələr üçün kontingentin seçilməsi məqsədi ilə aparılmışdır. Seçilmiş kontingentin OBM-də qısa müddətdə (2 saat ərzində) vərəm törədicisinin DNT-nin təyini üçün OBM-in immnogenetik FLASH PZR metodu, törədicinin DNT-də Rifampisinə həssaslığın olub-olmamasının təyini üçün GeneXpert MTB/Rif. metodları tətbiq edilmişdir. OBM-də törədicinin kulturasının alınması üçün molekulyar-genotipik və molekulyar-fenotipik – duru və bərk qidalı mühitdə kultural metodlardan istifadə edilmişdir. Duru qidalı mühitdə kultura əldə olunduqda dərhal immunogenetik “HAIN” metodu vasitəsi ilə İzoniazidə və Rifampisinə həssaslıq təyin edilmişdir. Alınan nəticələr əsasında spesifik MEM-in erkən diaqnostikası və müalicəsinin təşkili üçün alqoritm hazırlanmışdır. Təhlil zamanı alınan nəticələr arasında fərqi dürüstlüyünün təyini məqsədi ilə K.Pirsonun χ^2 meyarından və Studentin variasion statistik üsulundan istifadə edilmişdir.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

On ildə (2001-2010-cu ilər) “Vərəm meningiti” mərkəzinə daxil olmuş 1771 xəstənin tibbi sənədləri retrospektiv yolla təhlil edilmişdir.

Məlum olmuşdur ki, göstərilən xəstələr arasında spesifik MEM-lər 67,7% (1198 xəstə) təşkil edir. Xəstəliyin yaranmasında rolunu oynayan risk əlamətlərinin aydınlaşdırılması zamanı məlum olmuşdur ki, kişilər 60% təşkil edir. Uşaq və yeniyetmələr ümumi hadisələrin 54,7% (655 xəstə) hissəsini təşkil edir. Erkən uşaq yaşları (0-2 və 3-6 yaş) uşaq və yeniyetmələr arasında 45,9%, ümumi MEM hadisələri arasında isə 25,1% təşkil edir. Hadisələrin üç mənbədən baş verməsi müəyyənləşdirilmişdir ki, bunlara: - izolyasiya olunmuş MEM-lər 40,2% (481 xəstə), vərəmin fəal klinik formalarının MEM-lə fəsadlaşması 49,8% (597 xəstə), keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş vermiş MEM-lər 20,0% (120 xəstə) aiddir. Vərəmin fəal formalarının MEM-lə fəsadlaşması ən çox səpələnmiş vərəmdən ($15,1 \pm 1,0\%$) və miliar vərəmdən ($11,7 \pm 0,93\%$) sonra baş verir. Təhlil göstərir ki, MEM-lə fəsadlaşmada ayrı-ayrı klinik formalara görə yanaşı xəstəliklərin rastgəlmə tezliyi müxtəlifdir. Belə ki, MEM-lə fəsadlaşmış səpələnmiş vərəmli xəstələrdə alkoqolizm $12,2 \pm 2,4\%$ halda, narkomaniya $9,9 \pm 2,2\%$ halda, şəkərli diabet $6,1 \pm 1,8\%$ halda, cərrahi müdaxilə isə $5,5 \pm 1,7\%$ halda müşahidə olunur. MEM-lə fəsadlaşmış miliar vərəmli xəstələrdə alkoqolizm $10,0 \pm 2,5\%$ halda, narkomaniya $7,1 \pm 2,2\%$ halda, şəkərli diabet $16,7 \pm 7,6\%$ halda, cərrahi müdaxilə $16,7 \pm 7,6\%$ halda müşahidə olunur. MEM-lə fəsadlaşmış infiltrativ vərəmli xəstələrdə şəkərli diabet $25,0 \pm 4,4\%$, QKS-lə müalicə $10,4 \pm 3,1\%$ halda müşahidə olunur. MEM-lə fəsadlaşmış fibroz-kavernoz vərəmli xəstələrdə alkoqolizm $29,5 \pm 5,8\%$, narkomaniya $39,3 \pm 6,3\%$ halda, döş daxili limfa vəzilərinin vərəminin və ekssudativ plevritin MEM-lə fəsadlaşmasında QKS-lə müalicə uyğun olaraq $25,0 \pm 10,8\%$ və $33,9 \pm 19,2\%$ halda müşahidə olunur. Sümük-oynaq sisteminin fəal vərəminin MEM-lə fəsadlaşması zamanı şəkərli diabet $33,3 \pm 13,6\%$, alkoqolizm və cərrahi müdaxilə $16,7 \pm 10,8\%$ təşkil edir. Beləliklə, fəal vərəmin MEM-lə fəsadlaşması zamanı yanaşı xəstəliklərdən alkoqolizm, narkomaniya, şəkərli diabet, cərrahi müdaxilə və QKS-lə müalicə yüksək risk amili sayılır. Analoji təhlil keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş vermiş MEM-lər üçün aparıldıqda məlum olur ki, səpələnmiş vərəmin və miliar vərəmin qalığından $35,0\% - 26,7\%$ halda, döşdaxili limfa vəzilərinin və infiltrativ vərəmin qalığından $20,0\% - 10,0\%$ halda, ilkin vərəm kompleksinin və sümük-oynaq sisteminin vərəminin qalığından $5,0\% - 3,3\%$ halda MEM fəsadlaşması müşahidə olunub. Miliar və səpələnmiş vərəmin qalığı zamanı yanaşı xəstəliklərdən alkoqolizm $4,8 \pm 3,3\%$ və $25,0 \pm 7,7\%$ halda, narkomaniya uyğun olaraq $14,3 \pm 5,4\%$ və $12,5 \pm 5,8\%$

halda, şəkərli diabet $7,1\pm4,0\%$ və $9,4\pm4,2\%$ halda, İİV xəstəliyi $9,5\pm4,5\%$ və $6,3\pm4,5\%$ halda, baş beyin travmaları $11,9\pm5,0\%$ və $12,5\pm5,8\%$ halda, cərrahi müdaxilə $16,7\pm5,8\%$ və $12,5\pm5,8\%$ halda, QKS-lə müalicə $14,3\pm5,4\%$ və $6,3\pm4,3\%$ halda müşahidə olunur. İlk vərəm kompleksinin qalığından MEM-lə fəsadlaşmada baş beyin travmalarının və QKS-lə müalicənin xüsusi çəkisi eyni olub $33,3\pm19,2\%$ təşkil edir. Döşdaxili limfa vəzilərinin qalığından sonra cərrahi müdaxilə və QKS-lə müalicə zamanı eyni səviyyədə müşahidə olunur və $16,7\pm7,6\%$ təşkil edir. QKS-lə aparılan müalicə infiltrativ vərəmin qalığından və sümük-oynaq sisteminin qalığından sonra $25,0\pm12,5\%$ və $75,0\pm21,7\%$ halda MEM-lə fəsadlaşmaya səbəb olur. Beləliklə, keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda MEM-lə fəsadlaşmada alkoqolizm $8,3\pm2,5\%$, narkomaniya $10,0\pm2,7\%$, şəkərli diabet $9,2\pm2,6\%$, İİV infeksiyası $6,7\pm2,3\%$, baş beyin travması $9,2\pm2,6\%$, cərrahi müdaxilə $12,5\pm3,0\%$, QKS-lə müalicə $16,7\pm3,4\%$ halda müşahidə olunaraq yüksək risk əlaməti sayılırlar.

Təhlil göstərir ki, MEM zamanı klinik əlamətlərin rastgəlmə tezliyi xəstəliyin başvermə mənbəyindən asılıdır. Belə ki, izolyasiya olunmuş MEM-də xəstəliyin birinci həftəsinə aid əsas simptomlardan sayılan baş ağrısı, qusma, hərəkətin yüksəlməsi, boyun əzələlərinin gərginliyi və Kerniq simptomu kəskin müsbət olur və uyğun olaraq $97,1\pm0,8\%$, $90,0\pm1,4\%$, $99,2\pm0,4\%$, $94,0\pm1,1\%$, $92,1\pm1,2\%$ təşkil edir ($p<0,001$). Eləcə də, xəstəliyin ikinci və üçüncü həftəsinə aid simptomlar: Brudzinski, aşağı Brudzinski, göz dibində durğunluq uyğun olaraq $66,5\pm2,2\%$, $39,5\pm2,2\%$, $45,9\pm2,3\%$ təşkil edir ($p<0,001$). Diplopiya $17,7\pm1,7\%$ ($p<0,05$), eşitmə sinirinin nevriti $11,9\pm1,5\%$ ($p<0,001$), üz sinirinin pozuntusu $16,6\pm1,7\%$ ($p>0,05$) təşkil edir. Analoji dəyişikliklər parez və ifliclər şəklində də özünü göstərərək uyğun olaraq $23,9\pm1,9\%$ ($p<0,01$), $19,1\pm1,8\%$ ($p>0,05$), $3,7\pm0,9\%$ ($p<0,001$) təşkil edir. Vegetativ sinir sisteminə aid olan əlamətlər (taxikardiya, bradikardiya, qan təzyiqinin yüksəlməsi, həzm və sidik-tənəsül sisteminə aid əlamətlər) xəstəliyin müddətindən asılı olaraq rastgəlmə tezliyini dəyişir. Təhlil göstərir ki, vərəmin fəal klinik formalarına görə spesifik müalicə alan və MEM-lə fəsadlaşan xəstələrdə klinik əlamətlərin rastgəlmə tezliyi izolyasiya olunmuş MEM-dən $1,1-1,4$ dəfə zəif müşahidə olunur. Hətta izolyasiya olunmuş MEM-də vərəmə görə müalicə olunan və MEM-lə fəsadlaşan xəstələrə nisbətən sidik ifrazının dayanması $1,6$ dəfə, qəbizlik $1,7$ dəfə, amneziya və afaziya $4,6$ dəfə yüksək xüsusi çəkiyə malik olur ($p<0,001$). Analoji vəziyyət əvvəllər müalicə olunmuş və vərəmin qalığı

müşahidə olunan MEM-lə fəsadlaşan xəstələrdə də müşahidə olunur. Başqa sözlə, klinik əlamətlərin xüsusi çəkisi izolyasiya olunmuş MEM-ə nisbətə 1-1,5 dəfə az müşahidə olunur. Analoji təhlil OBM-də baş vermiş sitoloji və bakterioloji müayinələrin nəticələrinə görə də aparılmışdır. Məlum olmuşdur ki, izolyasiya olunmuş MEM-də spesifik MEM-ə aid dəyişikliklər (OBM-in təzyiqi, zülallar, sitoz, şəkər, xloridlər, fibrin pərdənin düşməsi, vərəm çöplərinin tapılması) fəal vərəmə görə müalicə alan və MEM-lə fəsadlaşan və keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş verən MEM-lərə nisbətən yüksək xüsusi çəkiyə malik olur. Belə ki, vərəmə görə müalicə olunan xəstələrdə MEM-in klinikası sönük keçir. Hətta OBM-də izolyasiya olunmuş MEM-də mikobakteriyanın tapılması $23,3 \pm 3,9\%$, keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş vermiş MEM-də $20,8 \pm 3,7\%$, fəal vərəmə görə müalicə alan MEM-lə fəsadlaşan xəstələrdə $17,9 \pm 1,6\%$ təşkil edir. Təhlil göstərir ki, MEM-in spesifikliyini təsdiq edən əsas məqam OBM-də mikobakteriyanın tapılması sayılır və orta hesabla $80,0\%$ halda bu mümkün deyil. MEM fəsadlaşmalarının vərəmin klinik formalarından və yaş qruplarından asılılığının təhlili göstərir ki, ağırlaşmaların yüksək səviyyəsi 0-29 yaş qrupunda miliar vərəmdən sonra $67,1 \pm 4,0\%$ ($p < 0,01$), səpələnmiş vərəmdən $60,2 \pm 3,6\%$ ($p < 0,001$), infiltrativ vərəmdən $72,9 \pm 4,5\%$ ($p < 0,05$), fibroz-kavernoz vərəmdən $83,6 \pm 4,7\%$ ($p > 0,05$), sümük-oynaq sisteminin vərəmindən sonra $83,3 \pm 10,8\%$ ($p < 0,05$) halda baş verir. Göstərilən yaş qrupunda MEM fəsadlaşmasının növbəti yüksək həddi ekssudativ plevritdən, döş daxili limfa vəzilərinin vərəmindən sonra müşahidə olunur. Analoji yüksək nəticə 0-29 yaş qrupunda keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş vermiş MEM-də də müşahidə olunur və bütün klinik formalar üzrə $50,2 \pm 4,5\%$ təşkil edir. Bu bir daha 0-29 yaş qrupunun MEM fəsadlaşmalarında yüksək riskə malik olduğunu göstərir. Təhlil göstərir ki, bu yaş qrupları içərisində erkən uşaq yaşları üstünlük təşkil edir. Aydın olmuşdur ki, 0-29 yaş qrupunda fəal vərəmə görə müalicə olunan MEM-lə fəsadlaşan xəstələrdə letallıq $18,4 \pm 1,8\%$ təşkil edir. Bu göstərici 0-2 yaşda $37,9 \pm 6,4\%$, 3-6 yaşda $16,7 \pm 4,4\%$ təşkil edir. Başqa sözlə, 0-6 yaşda göstərici $42,0\%$ təşkil edir. Analoji göstərici izolyasiya olunmuş MEM-də $61,0\%$, keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş vermiş MEM-də isə $15,4\%$ təşkil edir.

Uşaq və yeniyetmələr arasında Mantu 2TV PPD-L tuberkulin-diagnostikanın nəticələri əsas götürülərək “Viraja” görə $17,4\%$ halda, “Hiperergiyaya” görə $16,7\%$ halda, ötən ilə nisbətən tuberkulin sınağının nəticələri artanlar arasında $5,6\%$ halda metodik təlimata uyğun kimyəvi profilaktika aparılmışdır.

Eləcə də, müvafiq ciddi çatışmazlıq MEM xəstələrinin profilaktik vaksinasiasında da özünü göstərir. Belə ki, xəstəlikönu KJB peyvəndi almayanlar $65,8 \pm 1,9\%$, alanlar arasında effekti olmayanlar $28,6 \pm 3,0\%$ və ya zəif (1-3 mm) olanlar $52,2 \pm 3,3\%$ təşkil edir. Bu göstərici erkən uşaq yaşlarına aid 0-2 yaşda 84,6%, 3-6 yaşda 79,2%, 7-14 yaşda 79,5%, 15-18 yaşda 80,4% təşkil edir. Beləliklə, təhlil kimyəvi və vaksin profilaktikanın metodik təlimata uyğun olmayan uşaq və yeniyetmələrin MEM-lə xəstələnməyə görə yüksək risk qrupuna aid olduğunu göstərir.

Xəstələnenlər arasında təmas amili təhlil edilmişdir. Məlum olmuşdur ki, 655 uşaq və yeniyetmə xəstəsi arasında yalnız 26,0% (173 xəstə) halda təmas amili qeyd olunur. Bu zaman ailə təması 41,6% olduğu halda, ocaqdan kənar təmas 58,4% təşkil edir və yüksək risk qrupu sayılır. MEM xəstəliyində letallıq ən çox yüksək dağlıq və dağətəyi zonada yaşayanlar arasında müşahidə olunaraq 14,1% təşkil edir və bu onların yüksək risk qrupuna aid edilməsinə imkan verir. Beləliklə, MEM hadisələrinin on illik tibbi sənədlərinin retrospektiv təhlili nəticəsində xəstəliyin üç mənbədən: izolyasiya olunmuş, fəal klinik formaların müalicəsi zamanı ağırlaşma nəticəsində və keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş verməsi müəyyənləşdirilmişdir. Xəstəliyin baş verməsində yüksək risk əlamətlərinə kişilər, erkən uşaq yaşları (0-6 yaş), birincili vərəmin kəskin klinik forması sayılan miliar və səpələnmiş vərəmin və xroniki fibroz-kavernoz vərəmin ağırlaşması, ağırlaşmaya səbəb olan yanaşı xəstəliklərdən şəkərli diabet, narkomaniya, alkoqolizm və uzun müddət QKS-lə müalicə, vərəmli xəstə ilə ocaqdan kənar təmas, vərəm əleyhinə spesifik kimyəvi və vaksin profilaktikanın metodik təlimata uyğun aparılmaması, yüksək dağlıq və dağətəyi zonada yaşayanlar, xüsusən erkən yaşlı uşaqlar aid edilmişdir. Təyin olunmuş risk əlamətlərinin təsdiqi və erkən diaqnostikada baş vermiş çatışmazlıqları müəyyənləşdirmək məqsədi ilə 2011-2013-cü illərdə “Meningit mərkəzi”nə daxil olmuş 250 xəstənin təhlili aparılmışdır. Məlum olmuşdur ki, meningit şöbəsinə daxil olmuş 420 xəstədən yalnız 59,5% (250 xəstə) halda xəstəlik spesifik mənşəlidir. Bu isə diaqnostikada olan çatışmazlığı bir daha göstərir. Spesifik MEM-lər arasında izolyasiya olunmuş formalar 39,6%, fəal vərəmə görə müalicə zamanı MEM-lə ağırlaşan hadisələr 43,2%, keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş vermiş hadisələr isə 17,2% təşkil edir. Xəstələr arasında kişi cinsi üstünlük təşkil edir. Hadisələr içərisində 0-2 yaş $10,8 \pm 2,0\%$, 3-6 yaş $13,6 \pm 2,2\%$, ümumilikdə 0-6 yaş 24,4% təşkil edərək digər yaş qruplarından yüksək

xüsusi çəkiyə malikdir. MEM-in başvermə mənbəyindən asılı olmayaraq bu yaş qrupu yüksək risk əlaməti kimi öz mövqeyini saxlayır. Təhlil göstərir ki, fəal vərəmə görə müalicə alan və MEM-lə fəsadlaşan xəstələr (108 xəstə) ən çox vərəmin səpələnmiş (27,8%), miliar (25,90%) və fibroz-kavernoz (18,6%) klinik formalarından sonra baş vermişdir. Analoji yüksək göstərici ümumi MEM hadisələrinə görə də (250 xəstə) yüksək xüsusi çəkiyə malikdir və uyğun olaraq $12,0 \pm 2,1\%$; $11,2 \pm 2,0\%$ və $8,0 \pm 1,7\%$ təşkil edərək göstərilən klinik formaların MEM-lə fəsadlaşmasında yüksək risk təşkil etməsi haqda bizim mülahizələrimizi təsdiq edir. Müvafiq nəticələr keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş vermiş MEM hadisələrində də özünü göstərir və yüksək risk qrupu haqqında retrospektiv təhlilin nəticələrini təsdiqləyir. Hər iki mənbədən baş vermiş MEM hadisələrində (151 xəstə) alkoqolizm 11,9%, narkomaniya 2,7%, şəkərli diabet 2,9%, QKS-lə müalicə 2,0%, İİV və multirezistent xəstə ilə təmas 2,3% halda xəstəliyin baş verməsində risk amili kimi özünü göstərir. MEM-ə aid klinik əlamətlərin xəstəliyin başvermə mənbəyindən asılı olaraq rastgəlmə tezliyinin təhlili göstərir ki, fəal vərəmə görə müalicə olunan və MEM-lə fəsadlaşan xəstələrdə ilkin əlamətlərdən sayılan baş ağrısı, qusma və yüksək hərarət uyğun olaraq $93,5 \pm 2,4\%$; $95,4 \pm 2,0\%$ və $94,4 \pm 2,2\%$ təşkil etdiyi halda, müvafiq göstərici keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş vermiş MEM-də uyğun olaraq $97,7 \pm 2,3\%$; $97,7 \pm 2,3\%$ və $95,3 \pm 3,2\%$ təşkil edir. İzolyasiya olunmuş MEM-də göstərilən klinik əlamətlərin xüsusi çəkisi daha yüksək səviyyədə uyğun olaraq 100%; $99,0 \pm 1,0\%$ və 100% halda müşahidə olunur. Analoji nəticələr əzələ-sinir simptomlarından sayılan boyun əzələlərinin gərginliyi, Brudzinski, aşağı Brudzinski simptomlarının rastgəlmə tezliyində də özünü göstərir. İzolyasiya olunmuş MEM-də baş beyin sinir əlamətlərinə uyğun simptomlardan göz dibində durğunluq $44,4 \pm 5,0\%$, diplopiya $16,2 \pm 3,7\%$, eşitmə sinirinin nevriti $2,0 \pm 1,4\%$, üz sinirinin pozğunluğu $16,2 \pm 3,7\%$ təşkil edərək fəal vərəmə görə müalicə fonunda və keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş vermiş MEM-dən yüksək olsa da, son iki mənbəyə uyğun MEM-də göstəricilər bir-birindən çox da fərqlənmir ($p < 0,05$). Analoji vəziyyət parez və ifliclərin rastgəlmə tezliyində də özünü göstərir. Belə ki, izolyasiya olunmuş MEM-də parezlər $40,4 \pm 4,9\%$, ifliclər $46,5 \pm 1,5\%$ təşkil edərək, fəal vərəmə görə müalicə olunan və MEM-lə fəsadlaşan xəstələrdən uyğun olaraq 1,5-1,7 dəfə yüksək səviyyə təşkil edir. Bütün xəstələrə anamnestic, klinik, nevroloji müayinələrlə yanaşı OBM-də mütləq sayılan sitoloji və bakterioloji müayinələr aparılmışdır. Təhlil göstərir ki, OBM-in

müayinəsi zamanı MEM-ə aid ənənəvi əlamətlərin xüsusi çəkisi (OBM-in təzyiqi, mayədə qlobulinlərin səviyyəsi, Pandi reaksiyası, sitoz, şəkər, xloridlər və fibrin pərdənin düşməsi) izolyasiya olunmuş MEM-də keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş vermiş MEM-ə nisbətən az yüksək, fəal vərəmə görə müalicə fonunda baş vermiş MEM xəstələrinə nisbətən isə yüksək səviyyədə müşahidə olunur. Analoji tendensiya OBM-in bakterioloji müayinəsində də özünü göstərir. İzolyasiya olunmuş MEM-də OBM-də vərəm mikobakteriyaları sadə mikroskopiya yolu ilə $23,2 \pm 4,2\%$ halda tapılaraq keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş vermiş MEM-dən 1,1 dəfə, fəal vərəmə görə müalicə fonunda ağırlaşma şəklində baş vermiş MEM-dən 1,4 dəfə yüksək xüsusi çəkiyə malik olur.

Təhlil göstərir ki, OBM-in müayinəsində prosesin spesifikliyi təyin edən yeganə göstərici mikobakteriyanın tapılması sayılır ki, bu isə MEM-in nəticələrinə görə orta hesabla 20,0% halda mümkün olmuşdur. Başqa sözlə, 80,0% halda MEM-in spesifikliyini təyin etmək üçün əlavə immunoloji və immunogenetik, molekulyar-genetik, molekulyar-fenotipik müayinələrin tətbiq edilməsi zərurəti yaranır. Təhlil göstərir ki, xəstələndən 112 uşaq və yeniyetmə arasında 24,1% halda KJB aparılmayıb. KJB aparılanlardan 32,9% halda effekt qeyd olunmamış, 38,8% halda isə effekt zəif (1-3 mm) qeyd olunmuşdur. Beləliklə, 78,6% (88 xəstə) halda MEM müşahidə olunan uşaq və yeniyetmələr arasında KJB vaksinasiyası aparılmamış, nəticəsi olmamış və ya zəif olmuşdur. Ayrı-ayrı yaş qrupları üzrə təhlil göstərir ki, erkən uşaq yaşlarında (0-6 yaş) xəstələr arasında müvafiq göstərici 72,1% təşkil edir. Göstərici 7-14 və 15-18 yaş qrupunda 85,7%-86,7% təşkil edərək KJB vaksinasiyasının effektiv nəticəsi olan uşaq və yeniyetmələr arasında MEM-lə xəstələnmə riskinin yüksək olması haqqında mülahizələrimiz təsdiq olunur. Xəstəlikönlü Mantu 2 TV PPD-L reaksiyasının nəticəsində müəyyən edilmiş infeksiyon allergiyalı uşaq və yeniyetmələrə 90,0% halda metodik təlimata uyğun kimyəvi profilaktika aparılmamışdır. Erkən uşaq yaşlarında (0-2; 3-6 yaş) müvafiq göstərici 90,9% və 82,9% təşkil edir. Beləliklə, infeksiyon allergiyalı uşaq və yeniyetmələr arasında metodik təlimata uyğun kimyəvi profilaktika almayanlar arasında MEM hadisələrinin yaranması riskinin yüksək olması barədə mülahizələrimiz öz təsdiqini tapır. Təhlil göstərir ki, müşahidə olunan 250 hadisə içərisində yalnız 32,0% halda vərəmli xəstə ilə təmas hadisəsi qeyd olunur ki, bu zaman ocaqdan kənar təmasın xüsusi çəkisi ocaqdaxili təmasdan 1,1 dəfə yüksəkdir.

Xəstəliyin coğrafi yayış şəraitindən asılı olaraq baş verməsinin rastgəlmə tezliyinin təhlili göstərir ki, erkən uşaq yaşlarında (0-6 yaş)

MEM-dən letallığın yüksək səviyyəsi qeyd olunur və ümumi letallıq hadisələrinin 35,3%-ni təşkil edir. Dağlıq və dağətəyi zonada fəal xəstələr arasında fibroz-kavernoz vərəm 18,0%, səpələnmiş vərəm 2,9%, dağılma mərhələsi 43,0%, mikobakteriya ifraz edənlərin xüsusi çəkisi 18,3% olduğu və bu zonada MEM-dən letallıq yüksək olduğu üçün zona epidemioloji gərgin sayılır və bu zonada yaşayanlar, xüsusən uşaqlar yüksək risk qrupu sayılırlar. Beləliklə, 2011-2013-cü illərdə müşahidə olunan 250 MEM hdisəsinin təhlili bir daha göstərir ki, MEM-in baş verməsinə səbəb olan yüksək risk əlamətlərinə: kişi cinsi, erkən uşaq yaşları, vərəmin səpələnmiş, miliar, fibroz-kavernoz formaları, bu klinik formaların fonunda yanaşı xəstəliklərdən şəkərli diabet, alkoqolizm, narkomaniya, QKS-lə uzunmüddətli müalicə, keyfiyyətsiz spesifik vaksin və kimyəvi profilaktika alanlar, xüsusən ocaqdan kənar təmasda olanlar və yüksək dağlıq və dağətəyi zonada yaşayanlar aiddir. Anamnezin toplanmasında bu əlamətlər mühüm diaqnostik əhəmiyyət kəsb edir. Xəstələrə minimum müayinə metodları (rentgen, tuberkulindiaqnostika, bəlgəmin və OBM-in sadə mikroskopiyası) aparılır. Klinik-nevroloji əlamətlərlə yanaşı OBM-in sitoloji və bakterioloji nəticələri müayinələrin mühüm mərhələsi sayılır. Xəstələrdə MEM-in spesifikliyinin immunoloji, immunogenetik, molekulyar-genetik və molekulyar-fenotipik metodlarla təyini məqsədi ilə nəzarət qrupu daxil olmaqla MEM-in baş verdiyi üç mənbənin hər birində 40 xəstə olmaqla 160 xəstədə göstərilən müayinələr aparılmışdır və nəticələri cədvəl 1-də verilmişdir. Cədvəlin təhlili göstərir ki, OBM-də mikobakteriya tapılan xəstələr arasında immunoloji (NST-test, İFA) və immunogenetik FLASH PZR müayinələrinin aparılması diaqnostik əhəmiyyət kəsb etmir. Müayinələr zamanı vərəmin minimal gizli aktivliyinin immunoloji və İFA metodları ilə təyini zamanı müayinələrin spesifikliyinin orta xüsusi çəkisi $78,3 \pm 0,26\%$ və $90,0 \pm 0,09\%$ təşkil edir. OBM-də spesifikliyin təyininin yüksək səviyyəsi immunogenetik FLASH PZR vasitəsi ilə mümkün olur ($90,8 \pm 0,07\%$). Spesifik dərmanlardan Rifampisinə həssaslığın təyində molekulyar-genetik GeneXpert MTB/Rif. metodu $83,3 \pm 0,13\%$ spesifikliyə malikdir. Molekulyar-fenotipik metodla duru və bərk qidalı mühitdə əkilmiş OBM-də VMB-nin kulturası uyğun olaraq $80,8 \pm 0,15\%$ və $75,0 \pm 0,20\%$ halda mümkün olur. Əldə olunan kulturadan VMB-nin DNT-nin 2 saat ərzində İzoniazidə və Rifampisinə həssaslığının səviyyəsinin molekulyar-genetik HAİN metodu ilə təyini uyğun olaraq $97,9 \pm 0,16\%$ və $98,9 \pm 0,16\%$ halda mümkün olmuşdur.

Vərəm MEM-nin diaqnostikasında immunoloji, immunogenetik, molekulyar-genetik və molekulyar-fenotipik müayinələrin spesifikasiyinin müqayisəli səciyyəsi

Qruplar üzrə xəstələr		Müayinələrin spesifikasiyik səviyyəsi							
		NST-test (%/m±)	İFA (%/m±)	FLASH PZR (%/m±)	GeneXpert MTB/Rif. (%/ m±)	Duru qidalı mühitdə kultura əldə olunur (%/m±)	HAIN metodu ilə kulturenin DNT-nin həssaslığı (%/m±)		"Qızıl standart"la kulturenin əldə olunması (%/m±)
							İzoniazid	Rifampisin	
I qrup: qeyri-spesifik MEM-lər	n=40	12,5 ±0,85	2,5 ±0,9	2,5 ±0,97	2,5 ±0,97	-	-	-	-
II qrup: izolyasiya olunmuş MEM o cümlədən: OBM-də VMB tapılmışdır	n=40	77,5 ±0,05	92,5 ±0,06	95,0 ±0,05	85,0 ±0,11	85,0 ±0,11	100,0	100,0	77,5 ±0,02
	n=9	100,0	100,0	100,0	100,0	88,9 ±0,08	100,0	100,0	77,8 ±0,17
III qrup: fəal vərəmin fonunda baş vermiş MEM	n=40	77,5 ±0,05	90,0 ±0,07	90,0 ±0,07	82,5 ±0,19	80,0 ±0,15	93,8 ±0,25	96,7 ±0,18	75,0 ±0,17
o cümlədən: OBM-də VMB tapılmışdır	n=9	100,0	100,0	100,0	100,0	77,8 ±0,11	85,7 ±0,27	85,7 ±0,27	66,7 ±0,29
Bəlgəmdə VMB tapılmışdır	n=14	100,0			71,4 ±0,09	71,4 ±0,97	80,0 ±0,32	90,0 ±0,3	50 ±0,45
IV qrup: keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş vermiş MEM	n=40	80,0 ±0,15	87,5 ±0,09	87,5 ±0,09	82,5 ±0,19	77,5 ±0,18	100,0	100,0	72,5 ±0,22
	n=9						100,0	100,0	
o cümlədən: OBM-də VMB tapılmışdır		100,0	100,0	100,0	100,0	77,8 ±0,17	97,9 ±0,16	98,9 ±0,16	77,8 ±0,17
Orta xüsusi çəki %	n=120	78,3	90,0	90,8	83,3	80,8	97,9	98,9	75,0
OBM-də VMB (+)	n=27	100,0	100,0	100,0	100,0	81,5	95,2	95,2	74,1

Qeyd: I qrupun göstəriciləri ilə fərqlənir statistik düstürlüyü ($p < 0,001$)

Müalicənin VMB-nin spesifik dərmanlara həssaslıq və davamlılığını baxımından təyini effektiv müalicə üçün əsas şərtidir. Beləliklə, spesifik MEM-in erkən aşkarı zamanı alqoritmin mərhələlərinə: risk əlamətləri nəzərə alınmaqla anamnezin toplanması, minimum müayinə metodlarının aparılması, klinik, nevroloji əlamətlər və OBM-in sitoloji-bakterioloji müayinəsi, OBM-də VMB tapılmayan xəstələrə mütləq müayinə sayılan immunoloji, İFA metodlarının tətbiqi, OBM-də VMB-nin DNT-nin təyininə imkan verən immunogenetik FLASH PZR və

GeneXpert MTB/Rif. metodları, duru və bərk qidalı mühitdə VMB-nin kulturasının əldə olunmasına imkan verən molekulyar-fenotipik metodların aparılması və nəticələr əsasında spesifik müalicənin təyini aiddir.

NƏTİCƏLƏR

1. Vərəm MEM-in baş verməsində yüksək risk əlamətlərinə: kişi cinsi, erkən uşaq yaşları, ocaqdan kənar təmas, birincili vərəmin səpələnmiş və miliar, ikincili vərəmin xronik – fibroz-kavernoz forması və bu klinik formaların qalığı əlamətləri, yanaşı xəstəliklərdən alkoqolizm, narkomaniya, şəkərli diabet, uzun müddət QKS-lə müalicə, İİV infeksiyası, yüksək dağlıq və dağətəyi zonada yaşayan, xüsusən erkən yaşlı uşaq əhalisi aiddir. Əlamətlər arasında effektiv vərəm əleyhinə vaksin və kimyəvi profilaktika uyğun olaraq 78,6% və 90,0% təşkil edir ki, bu mühüm yüksək risk amili sayılır.

2. Vərəm mənşəli MEM-lər başvermə mənbəyinə görə üç qrupa bölünürlər və onlar izolyasiya olunmuş formada 39,6%, fəal vərəmin fəsadlaşması fonunda 43,2%, keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda 17,2% müşahidə olunurlar.

3. OBM-in laborator təhlilində yeganə patognomonik əlamət sadə mikroskopik yolla mikobakteriyanın tapılması təşkil edir ki, izolyasiya olunmuş MEM-də 23,2%, fəal vərəmin fəsadlaşması fonunda baş vermiş MEM-də 16,7%, keçirilmiş vərəmin qalığı fonunda baş vermiş MEM-də 20,9% təşkil edir (orta hesabla 80% halda mikobakteriya tapılmır).

4. OBM-də sadə mikroskopiya yolu ilə mikobakteriya tapılmayan 80,0% xəstələrdə prosesin spesifikliyi OBM-də immunoloji (NST-test) və qanda immunoferment (İFA) aktivliyi vasitəsi ilə vərəmin minimal gizli aktivliyinin təyini, immunogenetik “FLASH PZR” vasitəsi ilə OBM-də mikobakteriyanın DNT-nin mütləq müayinəsi lazımdır ki, bu müayinələrin spesifikliyi uyğun olaraq 78,3%; 90,0% və 90,8% təşkil edir. Bu müayinələrin əsasında tərtib edilmiş diaqnostik alqoritm MEM-in erkən aşkar edilməsində mühüm rol oynayır.

5. Spesifik MEM-də OBM-in molekulyar-genetik – GeneXpert MTB/Rif. metodu ilə mikobakteriyanın DNT-nin Rifampisinə həssaslığı səviyyəsi 83,3%, HAIN metodunda İzoniazid və Rifampisinə həssaslığın səviyyəsi isə uyğun olaraq 97,9% və 98,9% təşkil edir.

6. Spesifik MEM-də OBM-nin molekulyar-fenotipik – kultural müayinəsi zamanı duru və bərk qidalı mühitdə mikobakteriyanın kulturası uyğun olaraq 80,8% və 75,0% halda əldə olunur. MEM-in müalicəsinin effektivliyinin yüksəlməsində molekulyar - genetik və molekulyar - fenotipik müayinələrin nəticələri əsas rol oynayır.

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Spesifik MEM-in diaqnostikasının ilkin mərhələsində anamnez toplayarkən MEM-in baş verməsində yüksək risk əlamətlərinin (kişi cinsi, erkən uşaq yaşları, vərəmin kəskin və xroniki klinik formalarından səpələnmiş, miliar, fibroz-kavernoz vərəmin ağırlaşması, ağırlaşmaya səbəb olan yanaşı xəstəliklərdən şəkərli diabet, narkomaniya, alkoqolizm, uzun müddət QKS-lə müalicə, vərəmli xəstə ilə, xüsusən ocaqdan kənar təmas, vərəm əleyhinə vaksin və kimyəvi profilaktikanın effektivsiz aparılması, dağlıq və dağətəyi coğrafi yaşayış yeri) nəzərə alınması tövsiyə olunur.

2. Müayinə olunan xəstələrə minimum müayinə metodlarından sayılan tuberkulindiaqnostika, rentgenoloji və bakterioloji (bəlgəmin və OBM-in sadə mikroskopiyası) müayinələrlə yanaşı mütləq müayinə şəklində vərəmin minimal gizli aktivliyinin təyininə imkan verən immunoloji (OBM-in NST-test) və İFA müayinələri aparılmalı və immunogenetik FLASH PZR üçün kontingent seçilməsi məqsədə uyğundur. OBM-də mikobakteriya tapılan xəstələrə mütləq müayinə metodlarının tətbiqi diaqnostik əhəmiyyət kəsb etmir.

3. Spesifik müalicənin erkən korreksiyası üçün OBM-də immunogenetik FLASH PZR metodu ilə mikobakteriyanın DNT-si tapılan xəstələrdə GeneXpert MTB/Rif. və HAIN metodları ilə spesifik dərmanlardan İzoniazidə və Rifampisinə həssaslıq təyin edilməlidir.

4. Molekulyar-genetik və molekulyar-fenotipik metodlarla OBM-in duru və bərk qidalı mühitdə alınan kultural nəticələri I-II sıra spesifik dərmanlara həssaslıq səviyyəsini təyin etməyə və müalicənin effektivlik səviyyəsini yüksəltməyə imkan verir.

Dissertasiyanın mövzusu üzrə çap edilmiş elmi işlərin siyahısı

1. Nəzarət altında ambulator müalicənin xüsusiyyətləri / Vərəm və Ağ Ciyər Xəstəlikləri üzrə II Respublika elmi-praktiki konfransına dair materiallar. Bakı, 09 oktyabr 2009-cu il, səh. 50-51
2. Vərəm meningitinin təsdiqində immunogenetik müayinələrin rolu / Allerqologiya və İmmunoreabilitasiya üzrə IV Azərbaycan Milli konqresi. Bakı, 19-20 oktyabr 2012-ci il, səh. 27-29
3. Azərbaycan Respublikasında 2001-2010-cu illərdə baş vermiş vərəm meninqoensefalomielit hadisələrinin xüsusiyyətləri / Vərəm və Ağciyər Xəstəlikləri üzrə VI elmi-praktiki konfransın tezislər toplusu. Bakı, 2013, səh. 40-42
4. Vərəm meninqoensefalomielitinin risk amilləri // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2013, №4. səh. 124-129
5. Значение исследования спинномозговой жидкости в диагностике туберкулезного менингита // Материалы 1-й международной научно-практической конференции. Ростов-на-Дону, 2014, с. 61-70
6. Uşaq və yeniyetmələr arasında vərəm meninqoensefalomielitinin baş verməsində yanaşı xəstəliklərin rolu // Azərbaycan Təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2014, № 3. səh. 107-112
7. Vərəm əleyhinə spesifik profilaktikanın meninqoensefalomielit hadisələrinin qarşısının alınmasında rolu // Sağlamlıq, 2015, №1. səh. 174-179
8. Ağciyərdən kənar üzvlərin vərəmi hadisələrinin aşkar edilməsi, onlar arasında meningit, ensefalit, mielitlərin səviyyəsi və xüsusiyyətləri // Azərbaycan Təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2015, №1. səh. 57-63
9. Vərəm meninqoensefalit və mielitlərin müasir diaqnostikası // Sağlamlıq, 2015, №4. səh. 126-134
10. Усовершенствование диагностики специфических поражений центральной нервной системы // Журнал Ліки України плюс Киев-2015, №3. с. 55-59

ДЖЕЙХУН КАДЫР ОГЛЫ АЛИЕВ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗНОГО МЕНИНГИТА

РЕЗЮМЕ

Уровень специфического МЭМ показывает эпидемиологическую картину туберкулёза. С целью усовершенствования диагностики и эффективного лечения специфического МЭМ в течении последних десяти лет было анализировано 1771 больных, поступивших в менингитный центр, среди которых специфический МЭМ составляет 67,6% и возникает из 3-ёх источников: изолированных (10%), осложнений с МЭМ возникших на фоне лечения активного туберкулёза (49,8%) и на фоне остаточных изменений после перенесенного туберкулёза (40,2%). Были определены группы повышенного риска, влияющие на развитие МЭМ, к которым относятся: мужчины, ранний детский возраст, из клинических форм: милиарный, диссеминированный, фиброзно-кавернозный туберкулёз и их остаточные изменения, из сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, алкоголизм, наркомания, длительное лечение глюкокортикостероидами, контакт с туберкулёзными больными, особенно вне семьи, лица получившие противотуберкулёзную вакцинацию и химиопрофилактику не соответствующие методическим инструкциям, и лица, проживающие в горных и предгорных зонах. Во время осложнений МЭМ у больных, получавших лечение от активного туберкулёза клиничко-неврологические и цито-бактериологические показатели исследований СМЖ в 1,4 раз отставали от показателей МЭМ, возникших на фоне остаточных изменений после перенесенного туберкулёза и изолированного МЭМ. Для подтверждения полученных результатов было взято под наблюдение 420 больных, поступивших в менингитный центр в 2011-2013 гг, среди которых специфический МЭМ был у 59,5% больных. У этих больных в среднем только в 20% случаев в СМЖ была определена МБТ, что является единственным патогномичным критерием специфического МЭМ. При изолированного МЭМ уровень показателя в 1,1-1,4 раза выше другим источником МЭМ. Для определения специфического характера МЭМ были использованы иммунологические, иммуногенетические, молекулярно-генетические

и молекулярно-фенотипические методы исследования СМЖ. В зависимости от источника возникновения МЭМ были выделены 4 группы по 40 больных. При этом к первой группе были отнесены больные с неспецифическим МЭМ как контрольная группа. У больных, в СМЖ которых не было выявлено МБТ, минимальная скрытая туберкулёзная активность была определена с помощью NST-тест и ИФА. Средний удельный вес специфичности анализов соответствовало 78,3%, 90,0%, 90,8%. После выявления специфичности с помощью молекулярно-генетического GeneXpert MBT/Rif. и HAIN методов определяется чувствительность ДНК МБТ к Рифампицину и Изониазиду и назначается специфическое лечение, специфичность которых составляет 83,3% и 97,9%. Последним этапом алгоритма является выделение культуры в твердых и жидких питательных средах на определение чувствительности к I-II ряду специфических препаратов. Соответственно выделение культуры указанным методом составляет 80,8% и 75,0% случаев. Этапами алгоритма являются сбор анамнеза, с учетом групп с высоким риском развития МЭМ, определение минимальной скрытой активности туберкулёза как обязательный метод, с дальнейшим изучением иммуногенетическими, молекулярно-генетическими и молекулярно-фенотипическими методами исследования СМЖ.

JEYHUN GADİR ALİYEV

THE IMPROVEMENT OF THE EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TUBERCULAR MENINGITIS

SUMMARY

The level of the specific MEM indicates the epidemiological condition of tuberculosis. The first medical documents of 1771 patients, entered the meningitis center in the last 10 years, have been analysed with the intention of the improvement of the diagnosis and effective treatment of the specific MEM. Patients of the specific MEM comprise 67,6 per cent of the general MEM cases and this has happened in three sources – an isolated background (10,0%), a complicated background because of the treatment of active tuberculosis (49,8%) and a residual one of undergone tuberculosis (40,2%). High risk signs that play role in the occurrence of the specific MEM have been identified. They are: male gender, early child ages, miliary tuberculosis from clinical forms, diffused tuberculosis, fibrous cavernous tuberculosis and their residual signs; adjoining diseases - diabetes, alcoholism, addiction to narcotics, long-lasting treatment with GCC, contact with tubercular patient especially apart from family, tuberculosis-proof vaccine, and people who don't get chemical prophylaxis according to the methodical instructions, people especially child population live in high mountainous zones and mountainsides. The results of the clinical-neurological examinations and cytological-bacteriological ones of CSF among patients, treated for active tuberculosis, during the MEM complications lag 1-1,4 times behind MEM-happened in the isolated background and in the background of residual signs of undergone tuberculosis. In order to clarify the problem, the examinations of 420 patients-entered the meningitis center in 2011-2013 were made. The specific MEM was found in 59,5 per cent of patients. It is possible to find the TMB, thought like a diagnostic criterion for specific MEM, in simple microscopic examinations of CSF in 20 per cent cases; the indicator in the isolated MEM becomes 1,4 times higher than the MEM-happened like a complication in the treatment background, does 1,1 times higher than the MEM-happened in the residual background. In order to determine peculiarities of the MEM, immunological, immunogenetic, molecular-genetic, molecular-phenotypic examinations were used. There were 4

groups of patients, in each one there were 40 patients, by depending on the occurrence source of MEM. The first group of patients belonged to the non-specific MEM. Minimal secret activity of tuberculosis was determined with NST-test and IFA in those patients there was not found TMB in their CSF. The intention was to chose a contingent for immunogenetic FLASH PZR-has high specificity and financial consumption. The average special wieght of the specificty of the shown examinations sets up 78,3%, 90,0% and 90,8%. After the specificity is determined, the sensitivity of DNA of TMB to Rifampicin and Isoniazid is identified with molecular-genetic GeneXpert MTB/Rif. and HAIN methods; and a specific treatment is corrected. The specificity of the examinations consists of 83,3% and 97,9%. The last level of the algorithm includes determination of the sensitivity of the specimen of CSF,got in liquid and solid nutritional conditions, to specific medicines; and the specimen is made in 80,8% and 75,0% cases respectively. The levels of the algorithm encompasses finding of anamnesis by taking into account high risk signs, minimal and absolute examination methods, molecular-genetic and molecular-phentypic examinations.

Kağız formatı 60x84 $\frac{1}{16}$.
Sifariş 673. Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ДЖЕЙХУН КАДЫР ОГЛЫ АЛИЕВ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗНОГО МЕНИНГИТА**

3228.01 – Фтизиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии медицинских наук

Баку – 2016