Azərbaycan Respublikası Ədliyyə Nazirliyində qeydə alınmış “Müasir Ginekologiya və Perinatologiyanın aktual məsələləri” jurnalı Azərbaycan Respublikası Prezidenti Yanında Ali Attestasiya Komissiyası Rəyasət Heyətinin 16 May 2014-cü il tarixli (protokol № 07-R) qərarı ilə Tibb elmləri üzrə “Azərbaycan Respublikasının dissertasiyalarının əsas nəticələrinin dərc olunması tövsiyə edilən dövrü elmi nəşrlərin siyahısı”na daxil edilmişdir.

Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri

11 №4/2024

ISSN 2411-3956

protokol № 07-R
11 №04/2024

Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri

Актуальные вопросы современной гинекологии и перинатологии

Actual questions of modern gynaecology and perinatology

Təsisçi: Ginekologiya və Perinatalogiyanın Inkişafına dəstək assosiasiyası

Azərbaycan Respublikası Ədliyyə Nazirliyində qeydə alınmışdır
(qeydiyyat nömrəsi: 3802)

Baş redaktor:
Qurbanova Cəmilə

Editor in-Chief:
Gurbanova Jamila

Baş redaktor müavini:
Əmirova Aynurə

Associate Editor-in Chief:
Amirova Aynura

Elmi-redaktor:
Əlizadə Səmayə

Scientific Editor:
Alizadeh Samaya

Redaksiya Şurası:
Hüseynova Səadət (Azərbaycan)
Mahalov İslam (Azərbaycan)
Əliyev Şəmistan (Azərbaycan)
Nəsirov Teymur (ABŞ)
İsrafilbəyli Fidan (UK)
Lokşin Vyaçeslav Notanoviç (Qazaxıstan)
Rzaquliyeva Leyla (Azərbaycan)
Qurbanova Fərəh (Azərbaycan)
Shindler Adolt (ABŞ)
Ateş Karateke (Türkiyə)
Ahmet Namazov (İsrail)
Revar Boçorişvili (Fransa)
Piriyev Elvin (Almaniya)
Asatiani Tengiz (Gürcüstan)
Fatkullin İldar Faridoviç (Rusiya)
Mostovoy Aleksey (Rusiya)
Zanko Sergey (Belorusiya)
Brexman Grigory (İsrail)
Kira Ergeniy (Rusiya)

Editorial Board:
Huseynova Saadat (Azerbaijan)
Mahalov Islam (Azerbaijan)
Aliyev Shamistan (Azerbaijan)
Nasirov Teymur (USA)
İsrafilbayli Fidan (UK)
Lokshin Vyacheslav Notanovich (Kasachstan)
Rzaquliyeva Leyla (Azerbaijan)
Gurbanova Farah (Azerbaijan)
Shindler Adolt (USA)
Atesh Karateke (Turkey)
Ahmet Namazov (İsrail)
Revar Bochorishvili (France)
Piriyev Elvin (Germany)
Asatiani Tengiz (Georgia)
Fatkullin İldar Faridoviç (Russia)
Mostovoy Aleksey (Russia)
Zanko Sergey (Belorussia)
Brexman Grigoriy (İsrail)
Kira Evgeniy (Russia)

Ünvan: Bakı şəhəri, B. Ağayev küç., 118, AZ1065
tel.: +99412 510 09 52

Address: AZ1065, Baku, B. Akhayev str. 118,
phone: +99412 510 09 52



Redaktordan:

Hörmətli "Müasir Ginekologiya və Perinatologiyanın Aktual Məsələləri" jurnalının oxucuları! Artıq jurnalımızın 2024-cü ilin dördüncü buraxılışı işıq üzü görür. Nəşr olunduğu illər ərzində biz oxuculara bir-birindən maraqlı icmal və orijinal məqalələr, elmi-tədqiqat işlərinin nəticələrini təqdim etmişik. Əvvəlki nömrələrdə yerli müəlliflərlə yanaşı Rusiya, Türkiyə, Ukraynadan olan kolleqalarımızın elmi işlərinin nəticələrini, "Ginekologiya və Perinatologiyanın İnkişafına Dəstək" assosiasiyasının keçirdiyi beynəlxalq konfrans materiallarını da jurnalımızda çap etmişik. Jurnalın hazırkı buraxılışında Respublikamızda olan müxtəlif elmi-tədqiqat mərkəzlərinin təqdim etdiyi məqalələri dərc etməyi məqsədəuyğun bildik. Ümid edirik ki, bundan sonra da jurnala daxil edilən məqalələr oxucuların marağına səbəb olacaq və nəşrlərimiz geniş oxucu kütləsi qazanacaq.

"Müasir Ginekologiya və Perinatologiyanın Aktual Məsələləri" jurnalı bütün oxuculara öz elmi və praktik fəaliyyətində uğurlar və müvəffəqiyyətlər arzulayır.

Baş redaktor
Elmi Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya
İnstitutunun direktoru, "Ginekologiya və
Perinatologiyanın İnkişafına Dəstək"
İctimai birliyinin rəhbəri

Professor, tibb elmləri doktoru
Qurbanova Cəmilə Fazil qızı

Mündəricat:

VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞUŞLARDA EKSTRAGENİTAL XƏSTƏLİKLƏRİN ƏHƏMİYYƏTİ
C.F. Qurbanova, N.A. Şahbazova, X.M. Adıgözəlova,
T.H. Əlinağıyeva, A.E. Hüseynova, T.T. Kərimova,
E.Ş. Səlimova, Z.B. Abdullayeva, S.Ş. Vəliyeva.....9

OSTEOPOROZUN MÜALİCƏ VƏ PROFİLAKTİKASINDA YENİ YANAŞMALAR
A.F. Əmirova, K.M. Rüstəmova, A.İ. Məmmədrəhimova.....14

THE ROLE OF IMMUNE REGULATION AND IMMUNOMODULATION OF THE ENDOMETRIUM
IN THE PREVENTION OF RECURRENT IMPLANTATION DISORDERS AND MISCARRIAGES
J.F. Gurbanova, A.F.Amirova., A.S. Hasanova, İ.İ. Huseynova.....30

BAKTERİAL VAGİNOZUN BİOMARKERLƏRİ: ANALİTİK XÜLASƏ
T.F. Cəfərova, A.C. İsmayılova, X.P. Zeynalova,
K.K. Əliyeva, S.S. Həsənova, A.N. Xudiyeva.....37

VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞULAN UŞAQLARDA NEKROTİK
ENTEROKOLİTİN PROQNOSTİK ALQORİTMİ
İ.İ. Hüseynova, R.O. Bəylərov.....44

IMPACT OF ENERGY BALANCE ON POLYCYSTIC OVARY SYNDROME
Besarion Tkeshelashvili, Mariam Gugushvili,
Jamila Gurbanova, Khayala Takhmazi, Aynura Amirova,
Kamala Rustamova, Afat Hasanova.....49

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE COVID-19
CORONAVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN
P.N. Mikailzade.....55

CENTRAL PLACENTA PREVIA – A RELEVANT MEDICAL-SOCIAL
PROBLEM OF MODERN SOCIETY
A.A. Gasimova.....61

HESTASİON ŞƏKƏRLİ DİABET: SON YENİLİKLƏR, KONTRAVERSİYALAR VƏ
GƏLƏCƏK PERSPEKTİVLƏR
Aydan Aslanova.....68

ADENOMİOZUN DİAQNOSTİKA VƏ MÜALİCƏSİNDƏ OPTİMAL YANAŞMALAR
Hüseynova Flora Fərəc qızı.....74

Məqalələrin tərtibat qaydaları (əsas müddəalar)

1. Jurnalda yalnız indiyədək əvvəllər digər nəşrlərdə çap olunmamış məqalələr çap olunur. Redaksiyaya digər nəşrlərə istiqamətləndirilmiş işlərin göndərilməsinə icazə verilmir.

2. I səhifənin tərtibatı:

- məqalənin adı;
- müəllifi n (müəllifl ərin) adı, atasının adı və soyadı;
- Tabe olduğu qurumla birlikdə (Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi və s.) işin yerinə yetirildiyi müəssisənin (müəssisələrin) adı, daha sonra müəssisənin yerləşdiyi ölkənin, şəhərin adı;
- müəllifi n soyadı və müəssisənin adı ilə yanaşı, yuxarıda müəllifl ərdən hər birinin işlədiyi müəssisənin adı göstərilməlidir.
- redaksiya üçün məlumatlar: bütün müəllifl ərin adı, soyadı, ata adı (tam şəkildə), elmi dərəcəsi, müəssisədə/ müəssisələrdə tutduğu vəzifə, indekslə birlikdə iş yerinin ünvanı, iş telefonu və elektron poçt ünvanları göstərilməlidir. İxtisarlara yol verilməməlidir.

3. Məqalənin adı qısa və informativ xarakterli olmalıdır. Məqalənin başlığında ixtisarların, həmçinin dərman preparatlarının ticari (kommersiya) adlarının, bioloji fəal əlavələrin, ərzaqların, qulluq vasitələrinin, tibbi ləvazimatların, diaqnostik qurğuların, diaqnostik testlərin və s. adlarının daxil edilməsinə icazə verilmir.

4. "Təcrübə həkiminə kömək" bölməsində orijinal məqalələrin, ədəbiyyat xülasələrinin və məqalələrin həcmi 10, təcrübə qeydləri və rəylər 4 səhifədən artıq olmamalıdır. Məqalədəki rəsmlərin və ya cədvəllərin sayı 3-dən artıq olmamalıdır. Redaksiya məqalələri ixtisar və redaktə etmək hüququnu özündə saxlayır.

Rules for submitting articles (Main regulations)

1. The magazine publishes articles that have never been issued in any kind of publications before. Editorial office doesn't accept articles which are already submitted to other publications.

2. Layout of 1st page:

- An article title;
- Author's (authors') first name, father's name and last name;
- Name of an enterprise(s) where task took place, as well as name of institution it belongs to (such as: The Ministry of Health of Azerbaijan Republic, ENTERPRISE's NAME), place of enterprise (including country and city);
- Besides author's last name and name of an enterprise, write down the name of enterprises where each author works
- Information for editorial office: authors' name, last name and father's name (full name), academic degree, academic rank, position at enterprise(s), full address (including postal code) of work station and e-mail addresses. Shortening is prohibited.

3. Article's title should be short and informative. It's not allowed to include any shortening, abbreviations, commercial names of medicine, name of biologically active food supplements, food, care products, medical equipment, diagnostic equipment, diagnostic tests and etc.

4. Original articles, bibliography summaries and articles in "To help the practitioner" section shouldn't be more than 10 pages. As well as practice notes and reviews shouldn't exceed 4 pages. In total an article shouldn't contain more than 3 images and/or graphs. Editorial office holds the right to shorten and edit articles.

Правила оформления статей (основные положения)

1. Опубликованию в журнале подлежат только статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях. Не допускается направление в редакцию работ, которые отправлены в другие издания.

2. Оформление первой страницы:

- название статьи;
- инициалы и фамилия автора (авторов);
- наименование учреждения (учреждений), в котором (которых) была выполнена работа с указанием ведомственной принадлежности (Министерство здравоохранения Азербайджанской республики и т.д.), затем указываются город, где расположено учреждение и страна;
- рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов
- сведения для редакции: указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/ учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

3. Название статьи должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, биологически активных добавок к пище, продуктов, средств по уходу, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.д.

5. Orijinal məqalələr bu bölmələrə malik olmalıdırlar: müxtəsər giriş, tədqiqatın məqsədi, material və metod, nəticələr və müzakirələr, nəticə. Mətndə bütün bölmələr tünd şriftlə fərqləndirilməlidir.

6. Məqalə müəllif tərəfi ndən diqqətlə yoxlanılmalıdır. Riyazi formullarda bütün elementlərin dəqiq yerləşdirilməsi zəruridir: latın və yunan hərfl əri, sətirüstü və sətiraltı indekslər, hərflərin və rəqəmlərin yazılışına bənzər qeyd və sətri hərflər.

7. Cədvəllər ümumiləşdirilmiş və statistik baxımından işlənilmiş məlumatları əks etdirməlidir. Ölçü vahidləri ÖS-də (Ölçü Sistemində) təqdim edilmişdir. Hər bir cədvəlin öz nömrəsi və başlığı olmalıdır.

8. Məqalə mətnindəki biblioqrafik iqtibaslar kvadratşəkilli mörtərizələrdə müəllifi n sitatlarına müvafiq şəkildə (əlifb a üzrə deyil), həmçinin məqalədən əvvəl verilmiş ədəbiyyat siyahısına tam uyğun formada düzülür. Orijinal məqalələrdə müraciət olunan məqalələrin sayı 30-dan, ədəbiyyat xülasələrində 60-dan çox olmamalıdır. Mühazirələrdə və digər materiallarda 15-ə qədər olmalıdır. Müəllif ədəbiyyat siyahısında verilmiş məlumatların dəqiqliyinə görə məsuliyyət daşıyır.

9. İllüstrasiya materialı mətn üzrə və ayrıca faylda verilir. Fotolar və slaydlar TIFF, JPG formatında (yüksək keyfiyyətli) təqdim olunmalıdır. Fotoşəklin ölçüsü 1500x1500 pikseldən az olmamalıdır. Word proqaramında fotoşəkillər qəbul olunmur! Qrafik materiallar (sxemlər, diaqramlar, qrafiklər) Excel proqramında təqdim olunmalıdır. Şəklə ümümi ad verilir, sonra isə bütün hərfi və rəqəmsal mənalar izah olunur. Mikrofotoşəkillərə verilən adlarda rənglənmə və böyüdülmə metodunun göstərilməsi zəruridir.

5. Original articles should have these sections: brief introduction, purpose of research, material and method, results and discussions, conclusion. All sections should be diff erentiated by bold fonts.

6. Article should be well examined by author. In mathematical formulas all the elements have to be placed correctly: Latin and Greek lett ers, subscript and superscript indexes, uppercase and lowercase lett ers, similar writings of lett ers and numbers.

7. Graphs should show generalized and statistical information. Measurement units are given according to International System of Units (SI). Each graph should have its' own number and caption.

8. In an article bibliographic citations should be writt en in brackets, be ordered according to author's citations' order (not in alphabetic order) and be exactly same as the list of bibliography which author submits in advance to submitt ing an article. Cited sources should not be more than 30 in original articles, 60 in bibliographic summaries, 15 in lectures and in other texts. Author is responsible for accuracy of information in a list of bibliography.

9. Illustrations should be categorized according to each article and be submitt ed in separate file. Pictures and slide shows should be submitt ed in TIFF or JPEG format with highresolution. Size of a picture should be no less than 1500 pixels by 1500 pixels. Pictures are not accepted in a word file, but graphs (schemes, diagrams, graphs) should be submitt ed in an excel fi le. Picture should get a general name fi rst, then literal or other meanings of a picture have to be explained. In microphotographs' captions, coloring and zoom methods have to be written.

4. Объем оригинальных статей, обзоров литературы и статей раздела «В помощь практическому врачу» не должен превышать 10 стр., заметок из практики и рецензий – 4. В статье должно быть не более 3рисунков и/или 3 таблиц. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

5. Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: краткое введение, цель исследования, материал и методы, результаты и обсуждение, заключение или выводы. Все разделы должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

6. Статья должна быть тщательно выверена автором. В математических формулах необходимо четко разметить все элементы: латинские и греческие буквы, надстрочные и подстрочные индексы, прописные и строчные буквы, сходные по написанию буквы и цифры.

7. Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные данные. Единицы измерения даются в системе СИ. Каждая таблица должа иметь номер и заголовок.

8. Библиографические ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования автором (не по алфавиту) в строгом соответствии с пристатейным списком литературы. В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях и других материалах- до 15. Автор несет полную ответственность за точность данных списка литературы.

9. Иллюстративный материал прилагается по тексту и отдельным файлом. Фотографии и слайды должны быть представлены в форматах TIFF, JPG (высокого качества). Размер снимка не менее 1500x1500

10. Məqalə mətninin tərtibatına dair tələblər: Vərəq formatı – A4, şrift Times New Roman, keqlem 12, sətirlərarası interval - 1,5. Redaksiyaya göndərilən sənədin formatı “doc” və ya “docx”. Məqalələrin formatı: orijinallar üçün 10-dən artıq olmamaqla, 15- ədəbiyyat xülasəsi üçün, 11- mühazirələr üçün, 7- kliniki müşahidə üçün.

11. Dərman preparatlarının təsviri zamanı onlar haqqında ilk dəfə bəhs olunarkən fəal substansiyalar göstərilməlidir (beynəlxalq qeyri-patent adı – BQPA), kommersiya adı, istehsalçı şirkət, istehsalçı ölkə; bütün adlar və dozalar diqqətlə yoxlanılmalıdır.

12. Jurnaldakı məqalədən sitat verərkən– müəllifl ərin soyadı, adı, atasının adı (əgər müəllifl ərin sayı 6 və ya daha çoxdursa, bu halda ilk beş müəllifi n adı qeyd olunmalıdır və daha sonar Azərbaycan dilində olan mətnlərdə “və b.”, rus dilində olan mətnlərdə “и др.”, ingilis dilində olan mətnlərdə “et al.” yazılmalıdır), məqalənin tam adı, jurnalın qısaldılmış adı (ixtisarlar Medline üslubuna uyğun olmalıdır), ili, cildi, sayı, səhifələri (ilk və son) göstərilməlidir. Kitabdan (kitablar, monoqrafi yalar, konfrans materialları və s.) sitat göstərərkən – müəlliflərin soyadı, adı, atasının adı, kitabın tam adı, ölkəsi, nəşriyyatı və nəşr ili tam şəkildə göstərilməlidir.

13. Hər bir məqaləyə açar sözlərlə birlikdə xülasə də əlavə edilir. Xülasə məqalənin bölmələrinin məzmununu müxtəsər şəkildə əks etdirməlidir (tədqiqatın məqsədi, tədqiqatın materialı və metodları, nəticə). Xülasənin həcmi 600-1000 çap işarəsi olmalıdır.

14. Müəllif mütləq öz məqaləsini imzalamalıdır. Müəllif məqalənin sonunda öz imzasını qoymaqla redaksiyaya onu çap etmək hüququ verir, onun orijinallığını təmin edir və təsdiq edir ki, nə məqalənin üzü,

10. Text layout of an article: Page size – A4, font – Times New Roman, font size – 12, line and paragraph spacing – 1.5. Files sent to editorial offi ceshould be in .doc or .docx fi le format. Size of article: for original articles

– not more than 10 pages, for bibliographic summaries – not more than 15 pages, for lectures

– not more than 11 pages, for clinical observations – not more than 7 pages.

11. When you describe the medicine for the fi rst time throughout the article you have to mention active substances (International Non-proprietary Name – INN), it’s commercial name, manufacturer’s name, origin of manufacture (country’s name). All the names and dosage should be carefully checked.

12. When citing from magazine article – names, fathers’ name and last name of authors (if there are six or more authors, then names of first five authors should be written fully and the rest should be mentioned as “və b.” for articles in Azerbaijani, “и др.” For articles in Russian and “et al.” for articles in English), full name of an article, shortened name of magazine (abbreviations should be according to Medline format), issued year, volume number, issue number, pages (fi rst and last) should be well noted.

When quoting from book (books, monographs, materials for conference and etc.) text – last name, first name, father’s name of authors, full name the book, year of publishing, country and publication house it’s published in should be clearly stated.

13. Along with keywords article should also have a summary. Sections should be briefly included in summary (purpose of research, material and methods of research, result). Summary should be between 600 and 1000 characters.

14. Author has to sign at the end of his/her own article. By

пикселей. Фотографии в программе Word не принимаются! Графические материалы (схемы, диаграммы, графики) должны быть представлены в программе Excel. К рисунку дается общая подпись, затем объясняют все цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски и увеличение.

10. Требования к оформлению текста статьи: Формат листа –А4, шрифтом Times New Roman, кеглем 12, межстрочный интервал-1,5. Формат документа в отправке в редакцию- «. doc или ». docx. Объем статей не более 10 страниц – для оригинальной, 15- для обзора литературы, 11- для лекций, 7- для клинического наблюдения.

11. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.
12. При цитировании статьи в журнале – фамилии и инициалы авторов (если авторов шесть и более, то указывают первых пять авторов и ставят «и др.» в русских статьях или « et al.» - в английских), полное название статьи, сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Medline), год, том, номер, страницы (первая и последняя). При цитировании книжного издания (книги, монографии, материалов конференций и др.) – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания.

13. К каждой статье прилагается резюме с ключевыми словами. Резюме должно отражать краткое содержание разделов статьи (цель исследования, материал и методы

nə ona əlavə edilmiş rəsmlər əvvəl heç bir yerdə çap olunmayıb və heç bir redaksiyaya göndərilməyib.

15. Redaksiya çap olunacaq materialların seçim, redaktə, çapa gedən materialların ixtisar və jurnala uyğunlaşdırılma hüququnu özündə saxlayır.

16. Göndərilən əlyazmalar geri qaytarılmır.

17. Tərtibat qaydalarına müvafiq olmayan məqalələrə baxılmır.

signing article author grants editorial office the right of publishing this article; he/she also assures that this article is original and copy of this article or any images used in this article have never been published or submitt ed to any publications before.

15. Editorial offi ce holds the right to choose articles for publishing, to edit, to shorten published articles and to reconcile according to the magazine.

16. Submitt ed manuscripts won't be returned.

17. Articles that don't meet submitt ing requirements will not be considered.

исследования, результаты исследования, заключение). Объем резюме 600-1000 печатных знаков.

14. Автор обязательно подписывает свою статью. Ставя под статьей свою подпись, автор тем самым передает редакции право на ее издание, гарантирует ее оригинальность и удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания.

15. Редакция оставляет за собой право отбора материалов для опубликования, редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

16. Присланные рукописи обратно не возвращаются.

17. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, не рассматриваются.

VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞUŞLARDA EKSTRAGENİTAL XƏSTƏLİKLƏRİN ƏHƏMİYYƏTİ

C.F. Qurbanova, N.A. Şahbazova, X.M. Adıgözəlova, T.H. Əlinağıyeva,
A.E. Hüseynova, T.T. Kərimova, E.Ş. Səlimova, Z.B. Abdullayeva, S.Ş. Vəliyeva
Publik hüquqi şəxs Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *vaxtından əvvəl doğuş, ekstragenital xəsrtəliklər, hamiləlik fəsadları*

Vaxtından əvvəl doğuş (VƏD) hamilə qadının sağlamlıq vəziyyətini birbaşa əks etdirir. 37 həftəlik hamiləliyin tamamlanmasından əvvəl doğuş kimi müəyyən edilən bu doğuş, fərdi və ətraf mühit amilləri də daxil olmaqla, çoxsaylı etiologiyalardan qaynaqlanır ki, bu da VƏD-in proqnozunu və qarşısının alınmasını antenatal baxımda mürəkkəb prosesə çevirir. Vaxtından əvvəl doğuş neonatal ölümlərin aparıcı səbəbidir və uzunmüddətli fiziki, nevropsixiyatrik və sosial-iqtisadi nəticələrlə bağlıdır [1].

Vaxtından əvvəl doğuş müxtəlif səbəblərdən baş verir. Əksər hallarda, onlar kortəbii olur, lakin bəzən tibbi səbəblərdən, xüsusən də doğuşun erkən induksiyasını və ya Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatını tələb edən infeksiyaların və ya hamiləliyin digər ağırlaşmalarının olması ilə əlaqədardır.

Dünya miqyasında doğuşa nəzarət probleminin həlli VƏD-lə bağlı neonatal və uşaq ölümlərinin azaldılması və neonatal ölüm hallarının ildə 12 və ya daha az yenidoğulmuş ölümünə qədər azaldılması üçün davamlı inkişafa nail olmaq üçün vacibdir [2]. Qlobal, regional və milli səviyyələrdə VƏD-in təxminlərinə onların epidemiologiyasının başa düşülməsini təkmilləşdirmək və səylərin hara yönəldiləcəyini müəyyən etmək lazımdır. Yüksək gəlirli ölkələrdə VƏD-a nəzarətlə bağlı məlumatlar olsa da, səhiyyə müəssisələrində doğulanların sayı hal-hazırda dünya üzrə bütün doğuşların 80%-ni ötməsinə baxmayaraq, aşağı və orta gəlirli ölkələrdən məlumatlar zəif olaraq qalır [3].

Qlobal, regional və milli səviyyələrdə VƏD-in yükünü qiymətləndirmək və onun zamanla necə dəyişdiyini anlamaq üçün mövcud məlumatların sistematik təhlili və müqayisə edilə bilən metodlardan istifadə etməklə yayılmanın dövri təxminlərinə ehtiyac var. Qlobal səviyyədə, 2010-cu ildən bəri göstəricilərdə ciddi dəyişiklik baş verməyib. Kəmiyyət baxımından, 2020-ci ildəki 13,4 milyon ilə müqayisədə 2010-cu ildə 13,8 milyon VƏD var idi [4].

Vaxtından əvvəl doğuşun səbəblərini və mexanizmlərini müəyyən etmək üçün əlavə araşdırmalara ehtiyac var. Bu səbəblərə çoxdöllü hamiləlik, infeksiyalar və xroniki xəstəliklər, məsələn diabet və yüksək arterial təzyiq; lakin səbəb çox vaxt naməlum olaraq qalır. Genetik meyl müəyyən bir rol oynaya bilər. Vaxtından qabaq doğulmuş uşaqların doğulmasının əsas səbəbləri infeksiya, ananın ağır somatik vəziyyəti, hamiləlik ağırlaşmalarıdır (ağır dərəcəli preeklampsiya, dölün bətndaxili inkişaf ləngiməsi sindromu və s.).

Hamilə qadınlarda somatik patologiyanın tezliyi 70% -ə çatır [5]. Hamilə qadınlarda ağır fon somatik patologiyası ana və perinatal xəstələnmə və ölüm səbəbidir. Ekstragenital xəsətliklər yalnız ginekoloji xəstəliklər və hamiləliyin mamalıq ağırlaşmaları olmaması ilə birləşən müxtəlif və fərqli əhəmiyyətli xəstəliklərin, sindromların, hamilə qadınlarda vəziyyətlərin böyük bir qrupudur.

Bu günə qədər hamiləliklərin yalnız 40%-i heç bir ağırlaşma olmadan fəsadsız keçir. Erkən mərhələlərdə ekstragenital patoloji, bir qayda olaraq, abort təhlükəsi və hipertenziv vəziyyətlər kimi hamiləlik ağırlaşmalarını verir [1,5].

Hal-hazırda xroniki somatik xəstəliklərdən əziyyət çəkən və uşaq sahibi olmaq istəyən qadınların sayı durmadan artır. Ekstragenital patoloji, hamiləlik, doğuş və doğuşdan sonrakı dövrdə ortaya çıxan bütün ağırlaşmaların ağırlaşdığı hamiləliyin inkişafı üçün əlverişsiz bir fondur. Ən sadə hesablamalara görə, ekstragenital patoloji hamilə qadınların 15-20% - də diaqnoz qoyulur [6].

Hamiləliyin fizioloji gedişi dövrdən asılı olaraq əhəmiyyətli (tez-tez faza) funksional və metabolik dəyişikliklərə xasdır. Bu dəyişikliklər təbiətinə görə müxtəlif somatik xəstəliklər üçün əlverişsiz ola bilər. Ekstragenital patoloji tez-tez mamalıq ağırlaşmalarının inkişafına səbəb olur və eyni zamanda bir çox fəsadların ehtimalını əhəmiyyətli dərəcədə artıran qarın çatdırılma üsuluna ehtiyac ola bilər.

Hamilə qadınların bütün ekstragenital patologiyasını iki kateqoriyaya bölmək olar: hamiləliklə əlaqəli olmayan və hamiləliklə assosiasiyası olan. Öz növbəsində, birinci qrup xroniki (əvvəlcədən mövcud olan) və kəskin (ilk dəfə hamiləlik dövründə, lakin onunla etioloji əlaqədən kənarda) bölünür.

Etioloji olaraq hamiləliklə bağlı olmayan ekstragenital patologiyanın növləri:

xroniki:

- ✓ ürək-damar xəstəlikləri
- ✓ böyrək xəstəlikləri
- ✓ həzm sistemi xəstəlikləri
- ✓ şəkətli diabet
- ✓ qaraciyər xəstəlikləri
- ✓ bronx-ağciyər xəstəlikləri
- ✓ birləşdirici toxumanın sistem xəstəlikləri
- ✓ qan sisteminin xroniki xəstəlikləri
- ✓ sinir sisteminin xəstəlikləri
- ✓ kəskin yoluxucu xəstəlikləri
- ✓ cərrahi patologiya
- ✓ hemoblastozlar
- ✓ digərləri

Hamiləliklə əlaqəli ekstragenital patologiyanın əsas xüsusiyyətləri bunlardır: hestasiya ilə etioloji əlaqə; patofizioloji mexanizmlərin hamiləliyə xas olan fizioloji dəyişikliklərdən asılılığı; hamiləlik dövrünə, bəzən doğuşdan sonrakı dövrə vaxt məhdudiyyəti. Bu qrupdakı patologiyalara misal olaraq hestational diabet, mamalıq xolestazı, kəskin yağlı qaraciyər distrofiyası, perikardial kardiomiopatiya, doğuşdan sonrakı tiroidit və doğuşdan sonrakı depressiyanı göstərmək olar.

Ekstragenital patologiyanın klinik əhəmiyyəti hamiləliyin həm ana, həm də perinatal nəticələrinin pisləşməsindən ibarətdir; gestasiya, doğuş və doğuşdan sonrakı dövrdə ağırlaşmaların artması; xüsusi bir doğuş üsuluna ehtiyac var [7, 8].

Ana ölümündə ən çox görülən ürək-damar xəstəlik səbəbləri son dərəcə yüksək ağciyər hipertenziyasıdır; kardiomiopatiya, o cümlədən periparal aorta anevrizması; serebral anevrizmalar və beyin damarlarının arteriovenoz malformasiyaları. Yoluxucu xəstəliklər arasında pnevmoniya, meningoensefalit, İİV (İnsan mmun çatışmazlığı virusu)/ QİÇS (Qazanılmış İmmun Çatışmazlığı Sindromu), vərəm əksər hallarda qadınların ölümünə səbəb olur [9, 10].

Vaxtından əvvəl doğuşu olan qadında ekstragenital xəstəlikləri ümumiləşdirərək aşağıdakıları qeyd etmək lazımdır:

- endokrinopatiyalar - hamilə qadının bədənində daxili endokrin vəzlərin disfunksiyası (qalxanabənzər vəz, böyrəküstü vəzilər, hipofiz və s.)
- kəskin mərhələdə yoluxucu və iltihabi xəstəliklər (qrip, angina, KRVX, pielonefrit və s.)
- ▪ ürək-damar sisteminin xəstəlikləri (ürək qüsurları, aritmiyalar, xroniki hipertoniya və s.)
- ▪ bütün növ şəkərli diabet
- ▪ hamiləlik zamanı kiçik çanaq orqanlarında və qarın səthində aparılan cərrahi müdaxilələr, apendisitin çıxarılması əməliyyatı daxil olmaqla
- ▪ dərman vasitələrinin istifadəsi ilə özünü müalicə - uşağın mümkün deformasiyaları təhlükəsi ilə yanaşı, düşük ehtimalı da formalaşır. Bəzi dərmanlar qanaxmaya, uşaqlıq divarların yığılmasına və susuzluğa səbəb olur.
- ▪ qadının fiziki yaşı –18 yaşdan aşağı və 35 yaşdan yuxarı hamilələr. 35 illik mərhələni keçən qadınlar qazanılmış xroniki xəstəliklərdən əziyyət çəkirlər ki, bu da VƏD-a səbəb olur. Yetkinlik yaşına çatana qədər hamilə qalan gənc qızın bədəni fiziki cəhətdən yetkin deyil və spontan abortlara səbəb olur.

R.V. Kapustin və həmüəllif. [8], ananın şəkərli diabet olması halında, hamiləlik dövründə mövcud olan və ya ortaya çıxan hiperglikemiyanın birbaşa artan VƏD riski ilə əlaqəli olduğu aşkar etdilər. Müəlliflər hesab edirlər ki, erkən gestasiya dövründən adekvat glikemik nəzarət şəkərli diabet olan qadınlarda VƏD-in qarşısının alınması üçün vacib şərtdir.

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatın məlumatına görə [3], hamiləliyin pozulmasının 40%-ə qədər səbəbi dölyanı mayenin vaxtından əvvəl axmasıdır. Mexanizmlərdən biri işə salınarsa, VƏD aşağıdakı səbəblərə görə baş verir:

- ▶ bioloji aktiv maddələrin istehsalının artmasına səbəb olan iltihabi proses;
- ▶ ciftin damarlarında mikrotromblar əmələ gəlir (qanın laxtalanmasının artması), ciftin sonradan vaxtından əvvəl ayrılmasına səbəb olur;
- ▶ miometrial hüceyrələrdə kalsium ionlarının konsentrasiyasının artması doğuşa səbəb olur.

A.A. Marat və T. Ukybasova [10] tədqiqatında, yüksək ixtisaslaşmış tibbi yardım göstərən müəssisələrdə VƏD-in tezliyi 15% (11.861 doğuşdan 1.806 hadisə) təşkil etmişdir. Ana və dölün vəziyyətinin pisləşməsi ilə əlaqədar VƏD arasında təcili doğuşlar üstünlük təşkil edib (76%). Vaxtından əvvəl doğuşun başlaması üçün ilkin şərt hipertenziya, ürək-damar xəstəlikləri idi. Bu qadınların sağlamlığının yaxşılaşdırılması VƏD-in hallarını azaltmaq üçün mümkün

bir yol ola bilər. Tədqiqatın nəticələrinə görə, müəlliflər VƏD üçün risk faktorlarının aşağıdakılar olduğu qənaətinə gəlirlər: istmiko-servikal çatışmazlıq, əvvəlki VƏD ilə təkrarlanan hamiləlik və anamnezdə bir neçə perinatal itki, azçəkili olan uşaqlar, ananın yaşı, aşağı təhsil səviyyəsi, kənd yerlərində yaşamaq və bədən kütlə indeksi (BMI) 25 kq/m²-dən çox.

Hamiləlik dövründə arterial hipertanziya VƏD-in riskini artırır. 55 tədqiqatı əhatə edən meta-analiz göstərdi ki, xroniki arterial hipertenziyası olan qadınların VƏD-a daha çox məruz qalması ehtimalı yüksəkdir [11]. Həmçinin preeklampsiyanın yüksək VƏD və doğuşdan sonrakı ağırlaşmalarla əlaqəli olduğu, hestational hipertenziya isə yalnız VƏD-lə bağlı olduğu aşkar edilmişdir [12].

Klinisistlərə VƏD riski olan hamilə qadınları müəyyən etmək, onu hamiləliyin istənilən mərhələsində bütün simptomatik və ya asimptomatik xəstələrə, birdöllü hamiləliyi olan yüksək riskli qadınlara və aşağı riskli qadınlara tətbiq etmək üçün sadə bir alqoritm lazımdır [13]. Bununla belə, çətin ki, bir test VƏD-ləri proqnozlaşdıra bilsin. Qadınlarda hamiləlikdən əvvəl və ya yüksək riskli qruplarda ƏDV ehtimalını proqnozlaşdırmaq üçün kliniki risk proqnozlaşdırma modelləri hazırlanmışdır [14,15]. Bununla belə, hamiləlikdən əvvəl heç bir fəsadı olmayan birdöllü hamilə qadınlarda, aşağı risk qrupu olaraq, hamiləliyin itirilməsi riskinin qiymətləndirilməsi və ya proqnozlaşdırılması üçün fərdiləşdirilmiş model yoxdur.

Hamiləlik dövründə ananın tiroid disfunksiyası nisbətən yayğındır [16]. Qalxanabənzər vəzinin aşkar hipertiroidizmi və hipotiroidizmi VƏD üçün tanınmış risk faktorlarıdır [17]. Autoimmün tiroid xəstəlikləri hamilə qadınlarda tiroid xəstəliklərinə nisbətən daha çox görülür, tiroperoksidaza qarşı anticismin müsbət nəticələrinin tezliyi 10% - dir [18]. Tədqiqatlar göstərir ki, tiroid peroksidazaya müsbət anticismi olan hamilə qadınlarda VƏD riski əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdir [16]. Bu birləşmənin arxasındakı patofizioloji mexanizmlər hələ bilinmir, amma tiroid funksiyasının kiçik bir pozulması, tiroid autoantcismlərinin döl toxumalara birbaşa təsiri və ya daha çox yayılmış autoimmun disfunksiyaları əhatə etdiyinə inanılır [19]. Qalxanabənzər vəzinin autoanticismləri immunitet sisteminin ümumi aktivləşməsini və xüsusən də döl-ana interfeysində immun sisteminin fəaliyyətinin pozulmasını əks etdirə bilər. Yerli plasenta-desidual mühitin tənzimlənməsinin pozulması hamiləlik itkisi və VƏD ilə əlaqələndirilə bilər. Hamiləlik dövründə tiroid funksiyası müayinəsi, skrininq metodundan asılı olmayaraq, ən azı tiroid stimullaşdırıcı hormon konsentrasiyasının və tiroid peroksidaz anticismlərinin qiymətləndirilməsini əhatə etməlidir. Y. Meng et al. [20] tiroid peroksidaza anticisimlərinin pozitivliyinin və tiroid stimullaşdırıcı hormon konsentrasiyasının hamilə qadınlarda VƏD-in yeni markerləri ola biləcəyini irəli sürmüşdür. Hamiləliyin ilk yarısında ananın tiroid funksiyasında unikal dəyişiklikləri nəzərə alaraq, Amerika Tiroid Assosiasiyasının son təlimatları eutiroidli hamilə qadınlar üçün sərbəst tiroksin və tiroid stimullaşdırıcı hormonun hamiləliyə xüsusi və regional istinad səviyyələrindən istifadə etməyi tövsiyə edir [21]. Lakin, tiroperoksidazaya qarşı anticislərinin müsbət nəticəsi üçün həddi dəyəri ümumiyyətlə analiz istehsalçısı tərəfindən göstərilir. Amma belə bir həddi hamilə qadınlara da şamil etmək mümkün olub-olmadığı bilinmir. Əvvəlki tədqiqatlarda tiroperoksidazaya anticismlərinin müsbət həddi dəyərinin təyin edilməsi hamiləlik dövründə tiroid funksiyasındakı dəyişiklikləri tam nəzərə almadı və ümumiyyətlə geniş dəyərlərə malikdir [22].

Y. Meng et al. [20] hamiləlikdən əvvəl ağırlaşmaları olmayan birdöllü hamilə qadınlarda tiroid peroksidazaya anticismlərin pozitivliyi və VƏD ilə əlaqəli tiroid stimullaşdırıcı hormon konsentrasiyası üçün hamiləliyə spesifik hədləri müəyyən etmişdir. Müəlliflər klinik qərar vermə vasitəsi kimi tiroid funksiyasına və digər risk faktorlarına əsaslanaraq VƏD-in baş verməsini proqnozlaşdırmaq üçün nomoqram hazırlamışlar.

Sidik yollarının infeksiyaları qadında VƏD, xüsusən də spontan VƏD inkişaf riskini artırır. Bu risk hamiləliyin trimestrindən asılı olmayaraq artır. İkinci trimestrdə sidik axar yolu infeksiyaları ilə xəstəxanaya yerləşdirilən qadınlar ən çox risk altındadır və bu müddət ərzində ağır infeksiyaların riski daha da artıracağını göstərir [23, 24].

Beləliklə, ekstragenital xəstəliklər hamiləlik, doğuş və doğuşdan sonrakı dövrdə baş verən bütün ağırlaşmaların fəsadlı hamiləliyin inkişafı üçün əlverişsiz bir fondur. Müxtəlif xəstəliklərdə hamiləlik və doğuşun xüsusiyyətlərini bilmək, mama-ginekoloq və əlaqəli bir mütəxəssis tərəfindən diqqətlə birgə müşahidə, hamiləlik və doğuş ağırlaşmalarının vaxtında qarşısının alınması ana və döl üçün mənfi nəticələri minimuma endirəcəkdir.

РЕЗЮМЕ

Значение экстрагенитальных заболеваний при преждевременных родах

Дж.Ф. Курбанова, Н.А. Шахбазова, Х.М. Адыгезалова, Т.Г. Алинагиева, А.Е. Гусейнова, Т.Т. Керимова, Е.Ш. Салимова, З.В. Абдуллаева, С.Ш. Велиева

Народное юридическое лицо Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *преждевременные роды, экстрагенитальная патология, осложнения беременности*

В статье рассмотрено значение экстрагенитальной патологии при преждевременных родах (PR). Решение проблемы PR во всем мире имеет важное значение для снижения неонатальной и детской смертности. Обобщая экстрагенитальные заболевания у женщины с PR следует отметить: эндокринопатии, инфекционно-воспалительные заболевания в острой фазе; болезни сердечно-сосудистой системы; сахарный диабет всех типов; хирургические вмешательства в период беременности, проведенные на органах малого таза и брюшной поверхности; самолечение с применением медицинских препаратов; физический возраст женщины.

SUMMARY

The value of extragenital diseases in premature births

J.F. Gurbanova, N.A. Shahbazova, Kh.M. Adıgozalova, T.H. Alinaghıyeva, A.E. Huseynova, T.T. Kerimova, E.S. Salimova, Z.B. Abdullayeva, S.S. Veliyeva

Public legal entity Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan

Keywords: *premature birth, extragenital pathology, pregnancy complications*

The article discusses the importance of extragenital pathology in preterm birth (PB). Addressing the problem of PB worldwide is essential to reducing neonatal and child mortality. Summarizing extragenital diseases in a woman with PB, it should be noted: endocrinopathy, infectious and inflammatory diseases in the acute phase; diseases of the cardiovascular system; diabetes mellitus of all types; surgical interventions during pregnancy performed on the pelvic organs and abdominal surface; self-medication with the use of medicines; physical age of women.

ƏDƏBİYYAT

1. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. J Pregnancy. 2018; 2018: 8367571. DOI: 10.1155/2018/8367571.
2. United Nations Department of Economics and Social Affairs. Sustainable Development Goal 3: ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages. 2022. https://sdgs.un.org/goals/goal3 (accessed March 14, 2023)
3. WHO. The global health observatory. 2022. http://www.who.int/ gho/en. (accessed Feb 9, 2022).
4. Ohuma E, Moller A-B, Bradley E, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. Lancet. 2023;402(10409):1261-1271. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4.
5. Карахалис LÖ, Ли NB. Мультифакториальность причин преждевременных родов. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4):421-432. doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-8.
6. Медведь В.İ. Gкстрагенитальная патология беременных как мультидисциплинарная проблема. Медичні аспекти здоров'жінки. 2016; 3(100);15-18.

7. Jумалиева G.K. Qенитальные и экстрагенитальные заболевания матери и рождение недоношенных детей. Вюллетень науки и практики. 2018;4(4):39-45.
8. Капустин R.B., Алексеенкова E.N., Аржанова O.N., Ретяева A.B., Атаева M.Q., Öсенко S.R. Рреждевременные роды у женщин с сахарным диабетом. Jурнал акушерства и женских болезней. 2020; 69(1):17–26. doi: 10.17816/JOWD69117-26
9. Öлдашева RJ, Мусабаева NO, Sапаралиева AM, Абсалямова AX, Әділова MG, Sариева KB. и др. Рреждевременные роды: анализ причин и перинатальных исходов Вестник KазNMУ. 2017; №3: 15-23.
10. Марат A.A., Укыбасова T. Fакторы риска и структура преждевременных родов у жительниц Респyблики Казахстан. Акушерство и гинекология. 2018;12:50-54. DOI: 10.18565/aig.2018.12.50-54.
11. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014;348:g2301. DOI: 10.1136/bmj.g2301
12. Shen M, Smith GN, Rodger M, White RR, Walker MC, Wen SW. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. PLoS One. 2017;12(4):e0175914. DOI: 0.1371/journal.pone.0175914
13. Sisti G. Need for Preterm Birth Risk Assessment in Every Pregnancy at Any Gestational Age. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019;48(2):139. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.10.002
14. Liu Y, Zhu Y, Liu Y, Liu M, Zhang Y, Chen J, et al. Nomogram to Predict the Risk of Preterm Birth Before 37 Weeks and 34 Weeks in Pregnant Women with a Short Cervix. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;15:1–10. DOI: 10.1080/14767058.2020.1860931
15. Gioan M, Fenollar F, Loundou A, Menard JP, Blanc J, D'Ercole C, et al. Development of a Nomogram for Individual Preterm Birth Risk Evaluation. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2018; 47(10):545–8. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.08.014
16. Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth, Korevaar TIM, Derakhshan A, PN T, Meima M, Chen L, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity with Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA. 2019;322(7):632-41. DOI: 10.1001/jama.2019.10931
17. Dong AC, Stagnaro-Green A. Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. 2019; 29(2):278–89. DOI: 10.1089/thy.2018.0475
18. Fan J, Zhang Y, Zhang C, Barjaktarovic M, Yang X, Peeters RP, et al. Persistency of Thyroid Dysfunction from Early to Late Pregnancy. Thyroid. 2019;29(10):1475–84. DOI: 10.1089/thy.2019.0115
19. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune Thyroid Disease During Pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(7):575–86. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30402-3
20. Meng Y, Lin J, Fan J. A Novel Nomogram for Predicting the Risk of Premature Delivery Based on the Thyroid Function in Pregnant Women. Front. Endocrinol. 2022;12:793650. DOI: 10.3389/fendo.2021.793650
21. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017;27(3):315–89. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
22. Korevaar TIM, Pop VJ, Chaker L, Goddijn M, de Rijke YB, Bisschop PH, et al. Dose Dependency and a Functional Cutoff for TPO-Antibody Positivity During Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(2):778–89. DOI: 10.1210/jc.2017-01560
23. Daskalakis G, Psarris A, Koutras A, Fasoulakis Z, Prokopakis I, Varthaliti A.et al. Maternal Infection and Preterm Birth: From Molecular Basis to Clinical Implications. Children 2023, 10(5), 907. DOI: 0.3390/children100509072022
24. Baer RJ, Bandoli G, Chambers BD, Rand L, Ryckman KK, Jelliffe-Pawlowski LL, et al. 653: Risk of preterm birth among women with a urinary tract infection by trimester of pregnancy. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2018; S433. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.11.675

OSTEOPOROZUN MÜALİCƏ VƏ PROFİLAKTİKASINDA YENİ YANAŞMALAR

A.F. Əmirova[1], K.M. Rüstəmova[1], A.İ. Məmmədrəhimova[2]
[1]Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu,
[2]Respublika Perinatal Mərkəz, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *osteopeniya, osteoporoz, menopauza, müalicə, profilaktika*

Osteoporoz xəstəliyi ictimai sağlamlığa təsirlərinə görə "XXI əsrin səssiz epidemiyası" adlandırılıb. Bu ağır, xroniki, proqressivləşən və kliniki olaraq simptomsuz olan xəstəlikdir və metabolik sümük xəstəlikləri arasında ən çox yayılmışıdır [1-3]. Osteoporoz sümük rezorbsiya və sümük istehsalı arasındakı balanssızlıq nəticəsində yaranır və əsasən postmenopozal qadınlar və yaşlı insanlara təsir göstərir. 1993-cü ildə Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı (ÜST) osteoporozu aşağı sümük kütləsi, sümük toxumasının mikroarxitekturasının pisləşməsi, nəticədə sümük kövrəkliyinin artması və sınıqlara həssaslıqla xarakterizə olunan sistemli skelet xəstəliyi kimi təyin etdi. Bundan əlavə, sümük hüceyrəsi funksiyasında disbalans olduqda osteoporozun meydana gəldiyi bildirilmişdir [2]. Sümük densitometriyası və ikili rentgen şüaları kimi müxtəlif üsullarla diaqnoz qoyulur. Bu patologiyanın müalicəsi müxtəlif aspektlərə diqqət yetirir. Bir tərəfdən, farmakoloji müalicələr rezorbsiya əleyhinə dərmanların istifadəsi, həmçinin hüceyrə terapiyası və bioaktiv hidrogellərin istifadəsi kimi yeni yaranan regenerativ tibb müalicələri ilə xarakterizə olunur. Digər tərəfdən, qeyri-farmakoloji müalicə və profilkatik tədbirlər, fiziki fəaliyyət, pəhriz və yüksək alkoqol istifadəsi və ya siqaret kimi zərərli vərdişlərin dayandırılması kimi həyat tərzi vərdişləri ilə əlaqələndirilir [1,2].

Osteoporozun müasir tibbdə mövcud dərman müalicəsinin effektivliyi və yeni dərman inkişafına baxış istiqamətində tətqiqatlar araşdırılır.

Osteoporozun patogenezinin öyrənilməsində və onun müalicəsi üçün yeni dərman vasitələrinin yaradılmasında böyük irəliləyişlər əldə edilmişdir. Farmakoloji müalicənin əsas məqsədi sınıq riskini azaltmaq və osteoporozlu insanların həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırmaqdır [4]. Sübut edilmişdir ki, farmakoloji müalicəyə başlamazdan əvvəl insanın həm kalsium, həm də D vitamininin adekvat səviyyədə olması təmin edilməlidir, çünki bu iki elementin birləşməsi kalsiumun bağırsaqlarda sorulmasına və adekvat qan zərdabında saxlanmasında böyük sinergiya göstərmişdir. Sümüklərin düzgün minerallaşması üçün kalsium konsentrasiyaları önəmlidir [5]. Əksər hallarda pəhrizdə kalsium və D vitamini qəbulu qeyrikafi olur; buna görə də tövsiyə olunan səviyyələrə çatmaq üçün həmişə əlavələr təyin edilir. Bəzi müəlliflər qəbizlik kimi mənfi təsirlərə görə bu əlavələrin istifadəsini dəstəkləməsələr də, buna görə də onların istifadəsi əsasən pəhriz vasitəsilə tövsiyə olunan səviyyələrə cavab verməyən postmenopozal qadınlarda tövsiyə olunur [6].

Osteoporozun müalicəsində istifadə edilən dərmanlar sümük üzərində yaratdığı təsirə görə bölünə bilər. Bir tərəfdən "sümük rezorbsiya inhibitorları" kimi təsnif edilən antirezorbsiya dərmanları, digər tərəfdən isə "sümük əmələ gəlməsinin sürətləndiriciləri" kimi təsnif edilən anabolik agentlər var [7]. Əsasən Qida və Dərman İdarəsi (FDA) [8] tərəfindən təsdiq edilmiş antirezorbsiya və anabolik dərmanlar Cədvəl 1-də göstərilmişdir.

Cədvəl 1.
Osteoporozun müalicəsində istifadə olunan dərmanlar

Dərman qrupu	Dərmanın adı	Təsviri	Göstəriş
Resorbsiya əleyhinə			
Selektiv estrogen-reseptor Modulatorları (SERM) Kalsitonin	Raloksifen Bazedoksifen	Onlar estrogen reseptorlarının agonistləri kimi fəaliyyət göstərirlər və bununla da sümük rezorbsiyasını azaldırlar. Onların əsas funksiyası ani immobilizasiya nəticəsində sümük kütləsinin itirilməsinin qarşısını almaqdır.	- Postmenopauzal osteoporoz (OP) - Yüksək sınıq riski olan postmenopauzal OP İmmobilizasiya
Bifosfonatlar (Bisphosphonates)	Alendronate Risedronate Ibandronate Zoledronic acid	Postmenopauzal osteoporozda ilk seçimdir. Sümüyə bağlanaraq və sümük rezorbsiyasının qarşısını alaraq hərəkət edirlər	- Postmenopozal OP - Yüksək sınıq riski olan postmenopozal OP - Sümük tutulması və şişin səbəb olduğu hiperkalsemiya ilə inkişaf etmiş neoplaziya
RANKL anticismlər (RANKL antibody)	Denosumab	İnsan IgG2 monoklonal antikoru, RANKL-ə yüksək spesifikliyə və yaxınlığa malikdir, onu bağlayır və inhibə edir	- Sümük toxumasına keçməklə inkişaf etmiş neoplaziya - rezeksiyası mümkün olmayan sümüyün nəhəng hüceyrəli şişlərinin müalicəsi və ya cərrahi rezeksiya ağır xəstəliyə səbəb olduqda
Anabolik maddələr			
Paratiroid hormon analoqu	Teriparatide Abaloparatide	Sümük rezorbsiyasında cüzi artımlarla sümük əmələ gəlməsini artırır, nəticədə xalis anabolik təsir göstərir	- Postmenopozal OP və yüksək sınıq riski olan kişilər - Qlükokortikoid müalicəsi ilə əlaqəli OP - yüksək sınıq riski olan qadınlarda və kişilərdə

Bu antirezorbsiya dərmanları osteoklastogenezi supressiya edir və nəticədə sümük dövranının yatırılması ilə nəticələnir, bununla da minerallaşma artır. Anti-rezorbsiya dərmanlarının funksiyası sümük əmələ gəlməsini və sümük rezorbsiyasını tarazlaşdırmağa çalışaraq osteoklast funksiyasını ləngidərək sümük rezorbsiyasını azaltmaq və ya qarşısını alır. Osteoporozda istifadə edilən müalicələrin əksəriyyəti bu qrupa aiddir: bifosfonatlar, selektiv estrogen-reseptor modulyatorları (SERM), kalsitonin və denosumab [9]. Digər tərəfdən, anabolik maddələr sümük dövranını artırır, bu da əsasən sümük formalaşmasına təsir göstərir. Bununla belə, paratiroid hormon (PTH) analoqlarının uzun müddət istifadəsi onların stimullaşdırıcı təsirlərinə görə osteoskleroz və osteosarkoma riskini artırdığı və osteoporozun uzunmüddətli müalicəsi üçün istifadə edilmədiyi təklif edilmişdir [10]. Ən çox öyrənilən anti-rezorbsiya dərmanları arasında SERM-lər var ki, bunlara raloksifen və azedoksifen daxildir. Raloksifen klimakterik simptomları yüngülləşdirməyə, sümük itkisinin qarşısını almağa və sümük mineral sıxlığını artırmağa

qadirdir. Digər SERM-lər kimi, Raloksifen də hədəf toxumadan asılı olaraq estrogen reseptoruna (ER) agonist və ya antaqonist şəkildə bağlana bilər [11]. Bazedoksifen hüceyrə səviyyəsində həm ERα, həm də Erβ ilə bağlanır və onun 17β-estradiola bağlanmasını maneə törədir, sümükdə agonistik fəaliyyət göstərir [12].

Kalsitonin böyrəklərdə, hipotalamusda və osteoklastların membranlarında ifadə olunan kalsitonin reseptorlarına bağlanan tiroid hormonudur. Kalsitonin osteoklastları inhibə edərək və sümük rezorbsiya qabiliyyətini azaltmaqla işləyir. Bundan əlavə, mərkəzi sinir sistemindəki nosisepsiyanı tənzimləməklə, sınıqla əlaqəli ağrıları azalda bilər. Postmenopozal osteoporozlu qadınlarda onurğa sınıqlarının azalmasına müsbət təsir göstərir. Bununla belə, kalsitonin ilə müalicə illər ərzində azalmışdır, çünki hormon terapiyasının istifadəsi ürək-damar ağırlaşmaları və süd vəzi xərçəngi riskini artırır [13].

Osteoporoz üçün ən çox yayılmış birinci sıra müalicə bifosfonatlardır. Alendronat və ya alendron turşusu azot tərkibli bifosfonatdır, sümük səthlərinə bağlanır və osteoklastlar tərəfindən sümük rezorbsiyasını maneə törədir, ehtimal ki, mevalonat yolunu inhibə edir. Kortikosteroidin səbəb olduğu osteoporozlu qadınların və ya kişilərin müalicəsində və postmenopozal qadınlarda osteoporozun qarşısının alınmasında təsirli olduğu göstərilmişdir [14]. Risedronat, osteoklastların fəaliyyətinə müdaxilə edərək və onların məsaməliliyinə təsir etmədən minerallaşmış sümük matrisinə yapışmasını maneə törətməklə sümük dövriyyəsi prosesini azaltmağa və sümük rezorbsiyasını azaltmağa qadir olan piridinil bifosfonatdır [15]. Digər azotlu bifosfonat, R2 yan zəncirindəki üçüncü dərəcəli azotlu qrup və R1 yan zəncirindəki hidroksil qrupu sayəsində ən yaxşı antirezorbsiya qabiliyyətlərindən birinə malik olan ibandronatdır. O, estrogen tükənməsi ilə əlaqəli sümük itkisini geri qaytarır və hidroksiapatitə güclü bağlanma yaxınlığına malikdir [16]. Digər tərəfdən, zoledronik turşu, güclü venadaxili amin bifosfonat, sümük mineral sıxlığını yaxşılaşdıran, sınıq riskini və sümük dövranını azaldan və sümük quruluşunu qoruyan antirezorbsiya agentidir. Minerallaşmış sümük üçün yüksək yaxınlığa malikdir və ilk növbədə artan sümük dövriyyəsi sahələrinə yönəldilir. Bundan əlavə, osteoklastların endositik fəaliyyətinə təsir göstərir və zülalların prenilləşməsinin qarşısını alan farnesil pirofosfat sintazını (FPPS) inhibə edərək sümük rezorbsiyasını maneə törədir [17].

Osteoporozun müalicəsində istifadə edilən digər məşhur dərman RANKL-ni hədəf alan insan monoklonal antikoru olan denosumabdır. RANKL osteoklastların əmələ gəlməsi, differensasiyası və sağ qalması üçün vacib olan zülaldır və sümük rezorbsiyasının əsas vasitəçisidir. Denosumab, bifosfonat dərmanlarına nisbətən sümük sıxlığını və gücünü yaxşılaşdırmaqda daha təsirli olur, lakin bifosfonat dərmanlarından fərqli olaraq, sümüyə daxil edilmir, buna görə də müalicə dayandırıldıqda onun təsiri dayanır [18].

PTH analoqları kimi anabolik agentlər də osteoporozun müalicəsində istifadə olunur, baxmayaraq ki, daha az dərəcədə və ümumiyyətlə antirezorbsiya müalicəsi effektiv olmadıqda. Hal-hazırda, osteoporozun müalicəsi üçün yalnız iki osteoanabolik dərman mövcuddur: Teriparatid və Abaloparatid. Teriparatid və ya insan PTH (1-34) hormonu, məməlilərdə kalsium əmələ gəlməsinin və sümük mübadiləsinin əsas tənzimləyicisi olan PTH (1-84) zəncirindən əldə edilən sümük əmələ gəlməsinin stimulatorudur. Teriparatidin ilkin ardıcıllığı mineral homeostazın aktiv fazasına uyğun gələn tam uzunluqlu PTH-nin (1-84) 34 amin turşusu ilə eynidir. Teriparatid osteoblastogenezi təşviq edir və osteoblastik apoptozun qarşısını alır. Digər tərəfdən, Abalaparatid ilk 20 amin turşusunda olan PTH peptidinin analoqu ilə eyni olan PTH-nin 34 amin turşulu sintetik analoqudur. Abaloparatid sümük əmələ gəlməsini təşviq edir və Teriparatidə oxşar təsir göstərir. Bəzi tədqiqatlar göstərmişdir ki, Abaloparatid alendronat istifadəsi ilə müalicə olunan xəstələrlə müqayisədə osteoporozu olan postmenopozal qadınlarda vertebral sınıq riskini azaldır. Həm Abalaparatid, həm də Teriparatid müalicəsi insan osteoblast xəttində RANKL və M-CSF mRNT ifadəsində artım yarada bildi [19-21].

Bundan əlavə, osteoporozun müalicəsi üçün yeni hədəflər, məsələn, sümük rezorbsiyasının azalmasına səbəb olduğu sübut edilmiş katepsin K inhibitorları və ya LRP5 və ya SOST geninin məhsullarını qoruyan antisklerostin terapiyaları öyrənilir. LRP6 reseptorları osteoblastik aktivliyi inhibə edərək onun apoptozunu təşviq edirlər. Əlavə olaraq, LRP5/6koreseptorlarına bağlanaraq Wnt siqnal yolunu inhibə edərək sümük əmələ gəlməsini maneə törədən osteosit tərəfindən ifraz olunan zülal olan sklerostinə qarşı anticisimlər klinik inkişaf mərhələsindədir. Romosozumab həm antirezorbsiya, həm də osteoanabolik funksiyaları yerinə yetirə bilən yüksək sınıq riski olan postmenopozal qadınlarda osteoporozun

müalicəsi üçün FDA tərəfindən təsdiqlənmiş sklerostin inhibitorudur [22]. Bununla belə, bu yeni osteoporoz müalicələri hələ də öyrənilməkdədir və mövcud olanlar bütün xəstələrdə tam effektiv deyil və həmçinin onların uzunmüddətli istifadəsini məhdudlaşdıran ciddi yan təsirlər təqdim edir [23,24].

Buna görə də, mexanizmlərini sümük biologiyasına əsaslandıran, heç bir yan təsiri olmayan və sümük əmələ gəlməsini təşviq edən və bununla da sınıq riskini azaldan yeni müalicə üsullarının inkişafına artan ehtiyac var [25].

Osteoporozun müalicəsində bəzi boşluqlar. Osteoporozun epidemioloji təsirinə baxmayaraq, sınıq riski yüksək olan xəstələrin hamısı effektiv şəkildə qiymətləndirilmir və osteoporoza qarşı olan dərmanlar ilə müalicə olunmur [26]. Bu, yüksək riskli şəxslərin əksəriyyətinin müəyyən edilməməsi, müvafiq müalicə almaması və ya hətta müalicə olunduqda belə, qəbul edilməməsi ilə bağlı ola bilər. Beləliklə, fərdlər, cəmiyyətlər və səhiyyə sistemləri üçün osteoporotik sınıq yükünün artmasına səbəb olan sümük kövrəkliyinin idarə edilməsində "müalicə boşluğu" adlanan bir boşluq mövcuddur [27].

Baxmayaraq ki, FRAX kimi bəzi klinik kalkulyatorlar skrininq qərarları üçün bir neçə təlimatla tövsiyə edilsə də, sınıq riskinin hesablanması hələ də lazımınca qiymətləndirilmir [28]. Məsələn, FRAX və Garvan risk kalkulyatorları 10 illik təqib zamanı 50-64 yaşlı postmenopozal qadınlarda omba sınıqları, böyük osteoporotik sınıqlar və ya hər hansı klinik sınıq riskini müəyyən etmək qabiliyyətinin aşağı olduğunu nümayiş etdirmişdir [29].

Bir çox tədqiqat yüksək sınıq riski olan şəxslərin azlığının həqiqətən müalicə aldığını qeyd etdi. Bu baxımdan, Rodrigues et al. kövrəklik sınığı olan 65 yaşlı qadınların yalnız 7,1%-nin osteoporozdan müalicə olunduğunu, 13,9%-nin isə heç vaxt müalicə olunmadığını müəyyən etmişdir [30-33].

Dərman terapiyasına xüsusi ehtiyac, qırılma riskinin artması səbəbindən kövrəklik sınığı olan xəstələrdə yaranır. Bununla belə, sınıq diaqnozundan sonrakı il ərzində gələcək sınıq riskini azaltmaq üçün müalicəyə başlayan xəstələrin nisbətinin aşağı olduğu göstərilmişdir. IOF tərəfindən hazırlanmış bir araşdırmada, beş ən böyük Aİ ölkəsi (Fransa, Almaniya, İtaliya, İspaniya və Böyük Britaniya), eləcə də İsveç üçün müalicə boşluğunun qadınlar və kişilər üçün 73% və 63% olduğu təxmin edilir. Bundan başqa, Fransa, İsveç və İspaniyada sınığı olan xəstələrinin müvafiq olaraq 85%, 84% və 72% sınıqdan 1 il sonra heç bir müalicə görmür [34-37].

Müalicə boşluğu xüsusilə omba sınığı olan xəstələrdə qeyd olunur. Kim və həmkarları osteoporozun ikincil profilaktikası üçün osteoporoz dərmanlarının istifadəsini öyrəndilər. Omba sınığı olan cəmi 86,202 xəstənin yalnız 11-39%-i sınıqdan sonra 3 ay ərzində osteoporoz dərmanı ilə müalicə olunub. Üstəlik, osteoporoz müalicəsinə riayət də suboptimal idi [38,39].

Osteoporozlu xəstələrin müalicəsində çətinliklərdən biri klinik praktikada tez-tez onlara təyin olunan farmakoterapiyaya zəif riayət etmələridir. Bu patologiyası olan xəstələrdə farmakoterapiyaya aşağı riayət olunmasını əsaslandıran səbəblər arasında xəstəliyin saxlanma müalicəsinin asimptomatik olması xəstənin müalicədən heç bir açıq fayda görməməsi deməkdir. Bəzi hesabatlarda, telekarların istifadəsinin osteoporoz müalicəsinin və uyğunluğun monitorinqində faydalı köməkçi ola biləcəyini müəyyən olunub. Bununla belə, xəstələrin, ailələrin, həkimlərin və klinisistlərin iştirakı bu alətin müvəffəqiyyəti üçün çox vacibdir [40].

Osteoporoz xəstələri arasında farmakoterapiyaya az riayət olunmasını izah edən digər amillər bunlardır: dərmanın qiyməti, osteoporoz müalicəsinin uzunmüddətli effektivliyi ilə bağlı narahatlıqlar və nadir yan təsirlərdən qorxmaq. Bifosfonatlarla uzunmüddətli müalicə ümumiyyətlə xəstə üçün yaxşı tolere edilir və təhlükəsiz və effektiv hesab olunur. Bununla belə, xəstələrin bifosfonat müalicəsinin oral formalarını dayandırmağa qərar verələrinin ən mühüm səbəbi mədə-bağırsaq traktının qıcıqlanmasıdır. Ən ağır hallarda, mədə-bağırsaq traktının yuxarı hissəsindəki reaksiyalara qida borusu eroziyası və ya xorası da daxil ola bilər. Bundan əlavə, bifosfonatlarla müalicənin nadir yan təsirlərin baş verməsi ilə əlaqəli olduğu göstərilmişdir, o cümlədən çənənin osteonekrozu (ONJ), atipik bud sümüyü sınıqları və ürək-damar zədələri [41-42].

Çənənin osteonekrozu (osteonecrosis of jaw – ONJ) antirezorbsiya agentlərinin və ya angiogenez inhibitorlarının ciddi, lakin nadir təsiridir. Bu patoloji vəziyyət radiasiya terapiyası və ya çənədə metastatik xəstəlik olmadan xəstələrin üz-çənə nahiyəsində sümüklərin proqressiv desrtruksiyası ilə xarakterizə olunur. Uzun müddətli terapiya olan xəstələrdə bifosfonatla əlaqəli ONJ riski dörd illik terapiya ərzində 0,21% olduğu təxmin edilmişdir. Bu yaxınlarda bildirilmişdir ki, ONJ riski bifosfonatlar qəbul edənlərlə müqayisədə denosumab terapiyası alan xəstələrdə daha yüksəkdir. Bu araşdırmada, ən azı bir ikili enerjili rentgen absorptiometriya müayinəsindən keçmiş 9956 qeydiyyatdan keçmiş xəstə arasında 17

ONJ hadisəsi müəyyən edilmişdir. Bu 17 xəstədən 12-si ONJ diaqnozu zamanı denosumab qəbul edirdi və xəstələrin 5-i oral və ya venadaxili bifosfonat terapiyası ilə müalicə olunurdu. Maraqlıdır ki, ONJ ilə əlaqəli dərmanlarla müalicə zamanı və sonra ağız xəstəliklərinin skrininqi və müalicəsi ilə diş müalicəsinin bu xəstəliyin baş verməsini əhəmiyyətli dərəcədə azalda biləcəyi vurğulanmışdır [43-45].

Bud sümüyünün atipik sınıqları bud sümüyü diafizi boyunca qeyri-adi sınıqlardır və kiçik travma ilə baş verən subtroxanterik bölgədə yerləşir. On il ərzində bifosfonatlardan istifadə edən təxminən 200.000 qadında atipik bud sümüyünün sınığı riskinin qiymətləndirilməsi məqsədi daşıyan bir araşdırmada, atipik bud sümüyünün sınığı riski bifosfonatın uzun müddət istifadəsi ilə artdı və bifosfonatın dayandırılmasından sonra sürətlə azaldı [46]. Dərman qəbulu fasiləsi atipik bud sümüyünün sınığı riskini azaltsa da, dərmanın dayandırılmasının digər osteoporotik sınıqlara təsiri də nəzərə alınmalıdır. Eyni tədqiqat həmçinin aşkar etdi ki, 3 illik bifosfonat müalicəsindən sonra ağ dərili qadınlarda 149 omba sınığının qarşısı alınıb və 2 nəfərdə bifosfonatla əlaqəli atipik sınıqlar baş verib. Asiyalı qadınlar arasında 3 il sonra balans 8 halda bifosfonatla əlaqəli atipik qırıqlarla müqayisədə 91 nəfərdə omba qırıqlarının qarşısı alındı. 10 il ərzində bifosfonatlar müalicəsi osteoporoz və omba sınıqları riskini azaltdı və ağ dərili qadınlar arasında atipik sınıqların riskini üstələdi (Asiya qadınları arasında daha az) [47].

Bundan əlavə, Romosozumabın istifadəsi ilə mənfi təsirlər müşahidə edilmişdir. Bu anti-sklerostin anticisimləri ilə müalicə ürək-damar zədələnməsini və buna görə də ürək işemik və ya serebrovaskulyar hadisələr kimi ürək-damar ağırlaşmalarının riskini artıra bilər [48].

Xülasə, xüsusi dərman müalicəsinin risk-fayda nisbətini qiymətləndirmək üçün xəstələrin əvvəlki pozulmalarının diqqətlə qiymətləndirilməsi və düzgün vaxtın, yaşın və müşayiət olunan xəstəliklərin nəzərə alınması lazımdır. Buna baxmayaraq, ən pis ssenaridə tez-tez alternativ müalicə variantı mövcuddur. Bundan əlavə, müalicə boşluğunun azaldılması üçün yüksək sınıq riski olan xəstələri daha yaxşı müəyyən etmək üçün Sınıq Əlaqə Xidmətlərinin (FLS) beynəlxalq inkişafının həyata keçirilməsi təklif olunur. Bundan əlavə, FLS müalicəyə uyğunluğu yaxşılaşdırmaq imkanı verir, nəticədə qırılma riski azalır [49,50].

Hüceyrə terapiyası. Osteoporoz, adipogen differensiasiyanın lehinə osteogen differensiasiyanın inhibə edildiyi, hüceyrə diferensiasiyasında dəyişiklik ilə xarakterizə olunan bir xəstəlikdir. Yaşlanma osteoporoz ehtimalını artırır, çünki yaşlı xəstələr özünü yeniləyən və immunomodulyator imkanları olan daha az kök hüceyrə istehsal edir. Osteoporozun müalicəsi üçün klinik müalicələr bu günə qədər tam təsirli olmasa da, sümüklərin yenidən qurulmasına və sümük itkisinin qarşısının alınmasına yönəlmişdir [51,52].

Hüceyrə müalicəsi son illərdə osteoporoz da daxil olmaqla müəyyən xroniki xəstəliklərin müalicəsi üçün böyük maraq görür. Bu tip terapiya hüceyrələrin zədələnmiş toxumaları bərpa etmək qabiliyyətinə diqqət yetirir. Bir neçə preklinik tədqiqatlar müxtəlif mənşəli kök hüceyrələrin istifadəsinə yönəlmişdir [53,54].

Sümük iliyindən və ya yağ toxumasından olan mesenximal kök hüceyrələri (MSC-lər) bu tip müalicə üçün optimal hesab edilən hüceyrələrdir, çünki onlar immun və immunomodulyator hüceyrələrdir və onların istifadəsi FDA tərəfindən təsdiqlənir. Bununla belə, embrion kök hüceyrələr və ya induksiya edilmiş pluripotent kök hüceyrələr etik və təhlükəsizlik baxımından kənarlaşdırılır [55].

Nəticələr göstərdi ki, yaxşı proliferasiya və differensiasiya qabiliyyətinə malik çoxlu sayda progenitor kök hüceyrələrdən istifadə etməklə, osteoporozun müalicəsində sümük rezorbsiyasına nəzarət etmək, sınıq zədələnməsini azaltmaq və toxuma mineral sıxlığını yaxşılaşdırmaq mümkündür [56].

Transplantasiyadan sonra MSC-lər iki mümkün təsir mexanizmi vasitəsilə sümük əmələ gəlməsinə kömək edə bilər. Bir tərəfdən, MSC-lər zədələnmiş sahəni hədəf alır və osteogen hüceyrələrə diferensiallaşır, digər tərəfdən, MSC-lər damar endotelinin böyümə faktoru (VEGF), transformasiya edən böyümə faktoru beta (TGF-β), hepatosit kimi xarakterik böyümə faktorlarını ifraz edir. böyümə faktoru (HGF) və ya insulinə bənzər böyümə faktoru-1 (IGF-1), sümüklərin yenidən qurulması proseslərini təşviq edərək və sümük itkisinin qarşısını alır [57].

Onilliklər əvvəl, ağır osteogenezin müalicəsi üçün sümük iliyi MSCs (BM-MSCs) istifadə edərək, klinik tədqiqatlar artıq uşaqlarda aparılmışdır.

Hüceyrə çatdırılması üçün MSC sistemli (venadaxili və ya intraarterial inyeksiya) və ya yerli (zədələnmiş toxumaya intrakoronar və ya birbaşa inyeksiya) tətbiq oluna bilər. Hüceyrə miqrasiyası proseduru hələ tam başa düşülməyib, ona görə də hansı tətbiq rejiminin ən faydalı olduğunu müəyyən etmək çətindir. Bunu müəyyən etmək üçün yeridilmiş

hüceyrələri və onların zədələnmiş toxumaya yapışma qabiliyyətini izləmək maraqlı olardı [58,59].

Lu və digərləri tərəfindən aparılan son araşdırmada, MSC-lərdən olan hüceyrədənkənar vezikulların (extracellular vesicles EVs) progenitor hüceyrələrinki kimi osteoporozun müalicəsi üçün terapevtik potensiala malik olduğu müşahidə edilmişdir. Bu ideyanı inkişaf etdirmək üçün onlar xəstəlik modellərini, potensial terapevtik hədəfləri və fəaliyyətin molekulyar mexanizmlərini öyrənməyə diqqət yetirdilər. Osteoporozda EV-lərin istifadəsi hələ öyrənilməmişdir, lakin xərçəng, böyrək və ürək-damar xəstəliklərinin müalicəsində və yaraların sağalmasında öyrənilir. Bundan əlavə, bu növ müalicənin böyük üstünlüyü ondan ibarətdir ki, o, tamamilə hüceyrəsizdir, xəstədə hər hansı bir imtina reaksiya ehtimalını aradan qaldırır. Bu, onun klinikada tətbiqini asanlaşdırar [60].

Osteoblast diferensiasiyasını tənzimləmək üçün iki çox vacib transkripsiya faktoru, Runx2 və osterix nəzərə alınmalıdır. Bu transkripsiya faktorlarının aktivləşdirilməsi və ya inhibisyonu MSC-lərdə osteogenik differensiasiyaya nəzarət edir. Bundan əlavə, miRNA tənzimləyiciləri də vacibdir, çünki onlar adipositlərin əmələ gəlməsini təşviq edərkən sümük hüceyrələrinin formalaşmasına supressiv təsir göstərirlər. Fiziki və kimyəvi amillər də sümüklərin düzgün şəkildə yenidən qurulmasına və formalaşmasına təsir göstərir və müalicəyə gəldikdə kömək edə bilər [61].

Buna baxmayaraq, bu tip terapiyanın uyğunlaşdırılmasına davam etmək lazımdır, çünki MSC-lər implantasiya edildikdən sonra hüceyrə miqrasiyasına nəzarət etmək problemi var. Hüceyrələrin özləri müalicə olunacaq sümük səthlərini tanımır, bu da hüceyrənin başqa, qeyri-osteogen tipə differensiasiyasına səbəb ola bilər və bu növ grefti uzun müddət saxlamaq mümkün deyil [62].

Hal-hazırda, osteoporozun müalicəsi üçün infuziya hüceyrə terapiyasının təsirini öyrənən bir neçə klinik sınaq var. ClinicalTrials.gov saytında bu sahədə ən son klinik nailiyyətlər üçün axtarışa verilə bilər.

Osteoporozun müalicəsi üçün hidrogellər.

Travma sonrası sümük toxumasının bərpası prosesində, otoloji/allogenik transplantasiya indiyə qədər mütəxəssislərin izlədiyi əsas yol olub, lakin bu, donor məhdudiyyətinin əsas problemini təqdim edir. Müxtəlif biomaterialların yeni tətbiqləri sümük regenerasiyasında real alternativ kimi təqdim olunur. Hidrojel vəziyyətində biomaterialların istifadəsi onların hidrofilik xüsusiyyətləri, yaxşı biouyğunluğu, məsaməli quruluşu və tənzimlənən bioloji parçalanma mexaniki xüsusiyyətləri ilə seçilir. Bu xüsusiyyətlər sümük regenerasiyasına müsbət təsir edən MSC-lərin hüceyrə miqrasiyasına, yayılmasına və differensasiyasına birbaşa təsir göstərir [63]. Hidrogellər toxuma mühəndisliyində yeni yaranan və perspektivli vasitə kimi istifadə edilmişdir. Onlar biologiya və mühəndisliyi birləşdirərək, toxuma funksiyasını yaxşılaşdırıb bərpa etməklə bərpaedici cərrahiyyədə istifadə olunan ənənəvi materialları əvəz edir [64].

Osteoporozun müalicəsi üçün toxuma mühəndisliyində mövcud problemlərdən biri onların hədəflənməsini yaxşılaşdıra bilən terapevtik maddələrin nəzarətli şəkildə buraxılması üçün sistemin işlənib hazırlanmasıdır. İnyeksiya edilə bilən hidrogellər uyğunlaşma qabiliyyəti sayəsində toxuma mühəndisliyində müxtəlif tətbiqlər üçün çox yönlü bir seçim kimi təqdim olunur. Buna baxmayaraq, onların klinik tətbiqi hələ də azdır və polimer biomaterialların istifadəsi, mexaniki xassələri və ya bioloji parçalanma qabiliyyəti ilə bağlı aspektləri təkmilləşdirmək üçün daha çox tədqiqat tələb olunur. Zheng və başqaları osteoporozun müalicəsi üçün hidrogellərə əsaslanan müxtəlif strategiyaları təhlil edərək, birləşmiş təbii və sintetik kompozitlərə əsaslanan biomaterialların istifadəsinin ən yaxşı terapevtik strategiya olduğu qənaətinə gəldi. Bu hidrogellər aşağı sitotoksikliyə və yaxşı biouyğunluğa və bioloji parçalanmağa malikdir, bu da fiziki-kimyəvi çarpaz əlaqə prosesi ilə birlikdə konstruktun mexaniki xassələrini yaxşılaşdırır. Bu, hidrogelin deqradasiya sürətinə nəzarət etməyə imkan verir, dərmanların idarə olunan buraxılması üçün əla vasitə yaradır [65-66].

Rekombinant insan BMP-2, bir neçə il əvvələ qədər uzun sümüklərdə sınıqların müalicəsi üçün FDA və Avropa Dərman Agentliyi (EMA) tərəfindən təsdiqlənmiş yeganə osteoinduktiv böyümə faktoru idi. Bununla belə, BMP-lərin birbaşa istifadəsinin mənfi təsirlərə səbəb olduğu bildirilmişdir, buna görə də dərman daşıyıcılarının istifadəsi tətbiq olunan dozaları azaltmaq və onların iqtisadi effektivliyini artırmaq üçün bir seçim kimi təklif olunur [67].

Echave et al. osteoporotik qüsur modelində sümük regenerasiyasını təşviq etmək üçün BMP-2 kimi böyümə faktorlarının tələb olunan dozalarının çatdırılmasını yavaşlatan jelatin və kalsium sulfat-hidroksiapatit biokeramikasına əsaslanan osteokonduktiv hidrogel hazırladı. Nəticədə hidrogellər biouyğun idi və artan məsamə ölçüsünə malik idi, bu da mexaniki sıxılma xüsusiyyətlərinə üstünlük verdi. Bu tədqiqatda hidrogellərin insan sümük iliyindən əldə edilən MSC-lərin yapışmasını və yayılmasını təşviq

etdiyi və həmçinin hüceyrələrin osteogenik differensasiyasını təşviq etdiyi nümayiş etdirildi [68].

García-García və başqaları osteoporozda sümük regenerasiyası üçün β-estradiol və BMP-2-nin davamlı çatdırılması üçün hidrojel vəziyyətində (HY) və digəri bərk vəziyyətdə bir süngər (SS) şəklində PLGA-Alginate əsaslanan iki fərqli skafold hazırladı. Bu halda, hər iki sistem çevik idi, sümükdə qüsurun formasına yaxşı uyğunlaşdı və β-estradiol və BMP-2-nin eyni idarə olunan sərbəst buraxılma sürətinə sahib idi. Onların sınaqlarına görə, hər iki strategiya sümük bərpasını təşviq etdi, lakin SS vəziyyətində sümük bərpası HY ilə müqayisədə 30% daha yüksək idi. Bu, HY ilə müqayisədə SS-nin daha qısa deqradasiya müddəti sayəsində mümkün olmuşdur. Bu tədqiqat regenerativ müalicələri optimallaşdırmaq üçün hidrogellərin fiziki xassələrinin dəyişdirilməsinin vacibliyini əks etdirir. Eyni qrup tərəfindən edilən digər oxşar tədqiqatda 17β-estradiol, sümük morfogenetik protein-2 (BMP-2) və böyümə faktorları (PRGF) ilə zəngin olan plazma mikrosferlərinin kapsullaşdırılması üçün istiliyədavamlı inyeksiya edilə bilən hidrogel istifadə edilmişdir. Burada yüklənmiş hidrogel siçovullarda kritik kalvarial sümük qüsurunu bərpa etmək üçün yerli olaraq tətbiq edilmişdir. PRGF sümük bərpasını artırmadı, BMP-2 əlavə edilməsi isə 17β-estradiola reaksiyanı artırdı. Bununla belə, osteoporoz qruplarında yeni əmələ gələn sümüyün mineralləşməsi qeyri-osteoporoz qruplarına nisbətən nəzərəçarpacaq dərəcədə aşağı olmuşdur [69,70].

Hiperkalsemiya kimi əsasən osteoporozun səbəb olduğu xəstəliklərin müalicəsində hidrogellərin istifadəsi kalsium əmələ gəlməsinin tənzimlənməsi üçün üstünlük təşkil edə bilər. Li və başqaları anti-osteoporotik molekulların uzunmüddətli nəzarət altında buraxılmasına imkan verən dərman alendronat (ALN) ilə yüklənmiş inyeksiya edilə bilən tetra-PEG əsaslı hidrogel hazırladı. Bu hidrojellər implantasiya yerində minimal invaziv şəkildə sümük regenerasiyasını effektiv şəkildə təşviq edirdi [71].

Salmon kalsitonini (sCT) hal-hazırda klinik regenerativ tibbdə osteoporoz və hiperkalsemiya kimi xəstəliklərin müalicəsini yaxşılaşdırmaq üçün kalsium mübadiləsini tənzimləmək üçün istifadə edilən məhsuldur. Serumdakı sCT in vivo sürətlə təmizləndiyi üçün Yu et al. sCT-nin oksidləşmiş kalsium alginat (sCT-OCA) və hidroksipropil xitin (HPCH) ilə konjuqasiyasına əsaslanan hidrogel dizayn etmişdir. Bu gellər 28 günə qədər stabil idi və tək sCT ilə müqayisədə preosteoblastik hüceyrələrdə istifadə edildikdə daha yüksək biouyğunluq göstərdi. sCT-OCA-da ALP kimi bəzi osteogenik markerlərin aktivliyi 63%-ə qədər, kalsiumun çökməsi isə 42% artaraq osteogen hüceyrələrin diferensiasiyasını gücləndirir [72].

Osteoporozda həddindən artıq oksidləşdirici stress osteoblast və osteosit apoptozuna səbəb olur ki, bu da zədələnmiş sahələr ətrafında anormal sümük əmələ gəlməsinə səbəb olur. Melatonin hüceyrə diferensiasiyası və sümüklərin yenidən qurulması qabiliyyətini və həddindən artıq oksidləşdirici stressin qarşısını almaqda faydalı olduğunu nümayiş etdirən bir hormondur. Xiao və digərləri tərəfindən aparılan bir araşdırmada, nəzarətli və məqsədyönlü buraxılış üçün melatoninlə zənginləşmiş metakrilat jelatinə (GelMA) əsaslanan sarğı funksiyası olan bir hidrogel hazırlanmışdır. MC3T3-E1 hüceyrələri ilə aparılan sınaqda, idarə olunan dozalarda melatoninin hidrogen peroksidin səbəb olduğu oksidləşdirici stressin yaratdığı apoptozu azaltdığı və hüceyrələrin osteogen potensialını bərpa etdiyi göstərildi. Bundan əlavə, bu yapışdırıcı ilə müalicə olunan ovarektomiya edilmiş siçovullarda implantın ətrafındakı sümük kütləsini artırdı [73].

Nəhayət, ədəbiyyatda hidrogelləri digər fiziki strategiya növləri ilə birləşdirən tədqiqatlar tapa bilərik. Chen və başqaları osteoporozun müalicəsində istifadə edilən teriparatid (T-Gel) preparatı ilə yüklənmiş hidrogelin tətbiqi ilə birlikdə ekstrakorporeal şok dalğalarının (ESW) tətbiqinin osteoporozdan qaynaqlanan MSC-lərin aktivliyinə, onların regenerativ qabiliyyəti və hüceyrə differensasiyasına təsirini öyrənmişdir. Onların nəticələri göstərdi ki, ESW və T-Gel birləşməsi MSC-lərin canlılığını, yayılmasını, miqrasiyasını və osteogenik differensasiyasını əhəmiyyətli dərəcədə artırıb, beləliklə, osteoporotik qüsurlarda mikromühitin osteogenik fəaliyyətini yaxşılaşdırıb [74].

Həyat tərzi və Osteoporoz. Qidalanma vərdişləri.

Kalsium və D vitamini əvvəllər osteoporozun qarşısının alınmasında ən vacib qida maddələri hesab olunurdu. Lakin, BMD və beləliklə, sümük sağlamlığını şərtləndirə bilən digər amillər var. Qida maddələri osteoporoza birbaşa və ya dolayı təsir göstərə bilər; birbaşa təsir sümük quruluşunun özünün bir hissəsi kimi başa düşülür, dolayı təsir isə kalsiumun sorulması və istifadəsi prosesi ilə əlaqədardır [75].

Şübhəsiz ki, qidalanma və osteoporoz haqqında danışarkən, kalsiumdan söz edilməlidir, çünki o, sümüklərin əsas tərkib hissələrindən biridir və sümük sərtliyində mühüm rol oynayır. Bu qida OPN və

OC konsentrasiyasını artırmaqla, yeni sümük formalaşmasına təşviq etməklə və ALP kimi estrogenik markerlərin sayını artırmaqla osteogenezdə mühüm rol oynayır. Bununla belə, ümumi əhalidə kalsium qəbulu müxtəlif təşkilatlar tərəfindən tövsiyə edilən dən (<700 mq/gün) aşağı qalır, əsasən kalsiumla zəngin qidaların məhdud tədarükü. Uzun müddət kalsium çatışmazlığı aşağı BMD-yə səbəb olur; beləliklə, kalsium əlavəsinin istifadəsi müxtəlif populyasiyalarda və yaş qruplarında əlverişli təsirlərlə çox populyarlaşdı. Buna baxmayaraq, hazırda kalsium əlavələrinin istifadəsi ilə bağlı mübahisələr yaranmışdır, çünki onlar ürək-damar xəstəlikləri və D vitamini ilə qəbul edilmədikdə, miyokard infarktı riski ilə əlaqələndirilir. Vurğulamaq vacibdir ki, kalsium qəbulu pəhriz mənbələrindən alındıqda bu risklər görünmür və bu, ən yaxşı seçimdir [76].

Vitamin D bağırsaqda kalsiumun sorulması və tənzimlənməsi üçün vacib olan steroid prohormondur [77]. Bədəndə vitamin D səviyyələri əsasən günəş işığına məruz qaldıqdan sonra dərialtı istehsaldan (80-90%) və daha az dərəcədə D vitamini ilə zəngin qidaların məhdud tədarükü səbəbindən pəhrizdən (10-20%) asılıdır. Bu vitamin, sümük böyüməsini və osteoblastlar və osteoklastların yenidən qurulmasını təşviq edən, osteoporoz riskini azaldan adekvat qan kalsium səviyyələrini təşviq edir. Bununla belə, bəzi müəlliflər bildirirlər ki, vitamin D əlavəsinin təkbaşına sınıq riski və ya BMD üzərində heç bir təsiri yoxdur və bu nəticələri ümumi əhalinin aşağı kalsium qəbulu ilə əlaqələndirirlər. Bunun əksinə olaraq, Weaver et al. meta-analiz ilə öz sistematik icmalında belə nəticəyə gəlirlər ki, birgə vitamin D və kalsium əlavəsi osteoporozu olan və olmayan xəstələrdə sınıq riskini əhəmiyyətli dərəcədə azaldır [78].

Protein qəbulu sümük sağlamlığı üçün vacib qidalanma faktorudur, çünki o, sümük matriksinin qurulması üçün lazım olan amin turşularını təmin edir və IGF-I-dən sümük əmələ gəlməsini stimullaşdırır. Cadogan və başqaları südün yüksək daxilə qəbulunun (zülalla zəngin qida) sümüyün mineral sıxlığını (bone mineral density BMD) və ümumi sümük minerallarının alınmasını yaxşılaşdırdığını göstərən bir tədqiqat aparıblar. Bununla belə, zülal qəbulunun sümük sağlamlığına təsirinin sübutu hələ də zəifdir [79-81], buna görə də əlavə tədqiqatlara ehtiyac var.

Soya izoflavonları, əsasən Fabaceae ailəsinin paxlalı bitkilərində olan ən estrogenik birləşmələr hesab olunur. Bu bioaktiv birləşmələr son illərdə dərindən öyrənilmişdir; onların qanda şəkər səviyyəsinə, döş xərçəngi riskinə, osteoporoza və digər amillərə müsbət təsir göstərdiyi aşkar edilmişdir. Osteoporozun profilaktik təsirlərinə gəldikdə, bunlar hormonal dəyişikliklər səbəbindən patologiyanı inkişaf etdirən postmenopauzal qadınlarda daha yaxşıdır, çünki onlar kollagen C-telopeptid kimi osteoklastik amilləri azaldır və sümük qələvi fosfatazları kimi osteoblastik amilləri artırır. Parathormonların osteoblastlarına katabolik təsiri seçici şəkildə antaqonizasiya edir [82].

Nəzəri olaraq, fol turşusu və vitamin B-12 homosistein metabolizmasına təsir göstərdiyinə görə sınıq riskinə mühüm təsir göstərə bilər. Fol turşusu və vitamin B-12 istehlakının qanda homosisteinin miqdarını dörddə bir və ya üçdə bir azaltması gözlənilir ki, bu da onun hüceyrədənkənar matriksdə deqradativ təsirini ləngidər və BMD-ni azaldar. Bununla belə, nəticələr fol turşusu və B-12-nin xroniki qəbulunun sınıq riskinə heç bir təsir göstərmədiyini göstərdi [83].

Nəhayət, kalori qəbulu da nəzərə alınmalı bir cəhətdir. Osteoporozlu insanlarda məhdudlaşdırıcı pəhrizlər tamamilə əks göstərişdir, çünki bu patoloji üçün risk faktorlarından biri arıqlıqdır (<21 kq/m2 və ya <127 funt). Digər əlaqəli aspekt, Bazal Metabolik Sürət (BMS) kimi müəyyən edilmiş neytral temperaturda istirahətdə xərclənən kalorilərin sayıdır [84]. Sümükdə mineral sıxlığı (BMR), edilən ürək-damar məşqlərinin miqdarı ilə artır və yaşla azalır. Hsu və başqaları, öz araşdırmalarında, 1182.7 Kcal-dan yuxarı bir BMR-nin postmenopozal qadınlarda daha yaxşı BMD ilə əlaqəli olduğunu və bu da osteoporoz riskinin daha aşağı olduğunu təsbit etdi [85].

Fiziki məşqlər.

Aydındır ki, fiziki hərəkətsizlik sümükdə mineral sıxlığın (BMD) azalmasına gətirib çıxarır, fiziki məşqlər isə onu artırır. BMD sümük formalaşması və rezorbsiya arasında dinamik tarazlıqdan asılıdır, mexaniki yüklər osteoblastik differensiasiya və mineral laşma üçün əsas stimuldur, adekvat sümük kütləsi və sıxlığını təşviq edir. Bundan əlavə, fiziki məşqlər sümük metabolizmində iştirak edən estrogen, PTH və qlükokortikoid səviyyələrini tənzimləyərək mühüm hormonal təsir göstərir. Daimi fiziki məşq təcrübəsi sümük qoruyucuları olan estrogenlərin yayılmasına kömək edir, çünki onlar osteoklastik sitokinlərin istehsalını ləngidir, osteoblastların yayılmasına kömək edir və osteosit apoptozunu azaldır [86].

Osteoporozla əlaqəli fiziki fəaliyyətin başqa bir təsiri BMR ilə bağlıdır; ürək-damar və müqavimət məşqlərinin BMS səviyyələrini artırdığı göstərilmişdir. Bir neçə müəllif antropometrik ölçülər kimi müxtəlif üsullarla BMD-ni qiymətləndirməyə çalışmışdır. Bununla belə, bel omba indeksi kimi ölçülər

BMD-nin etibarlı qiymətləndirilməsinə nail olmaq üçün kifayət deyil, BMR isə osteoporozun mühüm proqnozlaşdırıcısı kimi yerləşdirilə bilər, çünki onun BMD ilə birbaşa əlaqəsi var – BMS nə qədər yüksək olsa, sümük sağlamlığı bir o qədər yaxşı olar [85].

Adi fiziki məşqlər bədən quruluşunun ən vacib komponenti olan BMD ilə sıx əlaqəli olan bədən çəkisinə və bütün bədəndə BMD-yə təsirinə görə yağsız kütləyə əhəmiyyətli təsir göstərir, yağ kütləsi isə yalnız bud sümüyü boynun BMD təsir edir [87].

Amerika İdman Tibb Kolleci osteoporozun qarşısının alınması və ya müalicəsi üçün tövsiyə edir ki, ÜST tərəfindən müəyyən edilmiş minimum fiziki fəaliyyətə əlavə olaraq, sümük itkisi yüngül olduqda və ya qarşısı alınmalı olduqda ağırlıq daşıyan məşq edilməlidir; lakin, BMD pozulduqda, sümüklərə əlavə stress sınıq riskinin artmasına səbəb ola bilər. Bu patoloji üçün ideal məşq resepti ilə bağlı hələ də aydın konsensus yoxdur; lakin Howe et al., sistematik bir nəzərdən keçirərək, 43 RCT-ni təhlil etdi və tapdı ki, bud sümüyü boynunda BMD-ni yaxşılaşdırmaq üçün ən yaxşı məşqlər ağırlıq daşımayan yüksək güclü məşqlərdir, onurğa üçün isə məşqlərin birləşmələri daha yaxşıdır. Digər tərəfdən, Kemmler et al., bir meta-analiz ilə sistematik bir araşdırma nəticəsində, qocalıqda sınıq riskinə məşqin müsbət təsirləri aşkar edilsə də, onların zəif olduğu qənaətinə gəldi. Bu, əsasən müxtəlif effektlər yarada bilən məşqlərin geniş çeşidi ilə bağlıdır [88,89].

Osteoporozlu xəstələrdə ən çox istifadə edilən təlim üsullarından bəziləri müqavimət məşqləri, su idmanı və proprioseptiv məşqdir. Bir tərəfdən, müqavimət məşqi, əzələ yığılması nəticəsində yaranan tendon gərginliyinin artması sümükün osteogen reaksiyasını stimullaşdıraraq, BMD artırdığı miotendinoz qovşaqdan sümüyə təsir göstərir. Digər tərəfdən, su məşqləri, sümüklərə aşağı və ya hətta sıfır təsir göstərdiyinə görə BMD-ni artırmaq üçün ən yaxşı seçim olmasa da, əzələ gərginliyinin yaranmasına imkan verir, eyni zamanda yaşlı böyüklər üçün hər hansı bir düşmə riskini minimuma endirir. Əvvəllər su məşqlərinin BMD-ni azaltdığına inanılırdı; lakin Su, Chen və Xie kimi tədqiqatlar bunun əksini göstərir. Bu cür məşqlər BMD artırmaq üçün ən yaxşısı olmasa da, buna müsbət təsir göstərir. Nəhayət, proprioseptiv məşqlər də osteoporozu olan əhaliyə müraciət etmək üçün əsas strategiyalardan biridir. Məşqdən öz bədənlərinin boşluqda yerləşməsinin qavranılmasının yaxşılaşdırılması, funksional imkanları və dinamik tarazlığı yaxşılaşdırmaqla yanaşı, yıxılma riskini azaldır və hərəkətliliyi artırır ki, bu da xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşması ilə nəticələnir [90,91].

Alkoqol qəbulu və siqaret.

Alkoqol istifadəsi dozadan asılı olaraq heterojen təsir göstərir. Alkoqol yüngül və ya orta dozada qəbul edildikdə, BMD üçün qoruyucu amil kimi fəaliyyət göstərir, lakin yüksək olduqda isə sınıq üçün risk faktoru kimi qiymətləndirilir [92]. Müxtəlif tədqiqatlar az miqdarda spirt istehlakının müsbət təsirini göstərmişdir. Berg və başqaları müəyyən etdi ki, bir şəxs gündə 0,5 ilə 1,0 porsiya arasında içki qəbul etdikdə, omba sınığı riski daha az olur [93]. Digər tərəfdən, həyat tərzi vərdişləri menopauzaya yaxın qadınlarda orta dərəcədə spirt istehlakının qoruyucu təsiri ilə əlaqəli görünmür. Alkoqolun sümük sağlamlığına qoruyucu təsiri onun PTH və ya kalsitoninin iştirakı olmadan sümük rezorbsiyasına kəskin supressiv təsiri ilə izah edilə bilər, etanol qəbulu ilə əlaqəli CTX-nin aşağı səviyyədə olması, eyni zamanda yüksək spirt istehlakı bağırsaqda onun sorulmasını azaltmaqla, D vitamini istehsalını azaldaraq və düşmə riskini artıraraq kalsium balansına müdaxilə edir [94].

Digər tərəfdən, 1980-ci illərdə siqaret çəkmə osteoporoz üçün risk faktoru kimi müəyyən edilmişdir, bu günə qədər, əsasən bu vərdişin asılılıq xüsusiyyəti səbəbiylə geniş yayılmış və artan olaraq qalır. Müxtəlif müəlliflər siqaret çəkmə və sümük sağlamlığı arasında mənfi və müstəqil əlaqə olduğunu sübut etdilər. Yetkinlərdə siqaretin sümük kütləsinin itirilməsi və sınıq riskinin artmasına səbəb olduğu göstərilmişdir ki, bu da siqaretdə təxminən 150 toksinin istehlakı nəticəsində yaranan sərbəst radikallarla izah edilə bilər ki, bu da toksikozun artmasına səbəb olur. Əvvəl qeyd edildiyi kimi, sümüklərin yenidən qurulması prosesi üçün böyük əhəmiyyət kəsb edən hormonlar olan estrogenləri məhv edən fermentlərin artması. Bu, həmçinin qadın siqaret çəkənlərdə menopauzanın erkən başlamasını və nəticədə bu vəziyyətin sümük sağlamlığına təsirini izah edir. Bununla belə, siqaretdə olan toksinlərdən hansının sümük sağlamlığının dəyişməsi ilə əlaqəli olduğu aydın deyil [95-98].

Xroniki siqaret çəkmə osteoklastogenezin inhibitoru kimi işləyən OPG-nin istehsalını maneə törədir, bu da osteoklastların sayının artmasına səbəb olur və beləliklə, sümük rezorbsiya proseslərinə üstünlük verir. Tang və Lappin öz məqalələrində bu fenomeni tədqiq edərək, siqaret çəkən pasientlərin daha aşağı səviyyədə OPG olduğunu, osteoklastik olgunlaşma və aktivliyin stimulyatoru kimi işləyən RANKL (nüvə faktoru κβ liqandının reseptor aktivatoru)

olduğunu aşkar etdilər. Və siqaret çəkməyənlərlə müqaisədə daha yüksəkdir. Siqaret həmçinin iltihabi prosesləri induksiya edir və oksidləşdirici stressi artırır, sümük metabolizmasında mühüm biokimyəvi marker rolunu oynayan kollagen metabolizminə zərər verir, həmçinin sümük angiogenezini bloklayan kalsitoninə qarşı müqaviməti artıraraq sümük hüceyrələrində toksiklik yaradır, sümüyə oksigen və qida axınını dəyişdirəcək yeni qan damarlarının yaranmasının qarşısını alır. Sübutlarda təsvir edilən siqaret və bədən çəkisi arasındakı tərs əlaqəyə əlavə olaraq, siqaret istehlakının nikotinin iştaha inhibitor təsiri səbəbindən aşağı çəki ilə əlaqəli olduğu göstərilmişdir [98,99].

Bundan əlavə, siqaret çəkmə ilə yıxılma riskinin birbaşa artdığı müşahidə edilmişdir. Ampelas öz sistematik araşdırmasında belə nəticəyə gəlir ki, siqaret çəkən şəxsin cinsindən asılı olmayaraq BMD-yə mənfi təsir göstərdiyinə görə, osteoporoz və omba sınığı riski artır. Nəhayət, göstərilmişdir ki, siqareti tərgitmək BMD-də artım yaradır ki, bu da sınıq riskini azaldır; lakin bu təsirlər yalnız 10 illik istifadədən sonra nəzərə çarpır [100].

Beləliklə, osteoporozun müalicəsi üçün katepsin K inhibitorları və ya anti-sklerostin terapiyaları kimi yeni hədəflər öyrənilir; lakin, hələ də uzunmüddətli istifadəni məhdudlaşdıran əhəmiyyətli mənfi təsirlər təqdim etdikləri üçün ideal osteoporoz müalicəsi hələ hazırlanmamışdır. Bu problemlərin öhdəsindən gəlmək üçün regenerativ tibb indi intensiv kəşfiyyat sahəsidir. Yeni terapevtik strategiyalar arasında MSC-lərin immun imtiyazlı potensialına və sümük bərpasında roluna görə perspektivli bir vasitə olacağı gözlənilir. Transplantasiyadan sonra, MSC-lər iki mümkün təsir mexanizmi vasitəsilə sümük əmələ gəlməsinə kömək edə bilər: toxumalara paylamaq və osteogen hüceyrələrə diferensasiya etmək qabiliyyəti ilə və ya sümüklərin yenidən qurulması proseslərini təşviq edən və itkisinin qarşısını alan xarakterik böyümə faktorlarını ifraz etməklə. Üstəlik, əsas müalicə kimi MSC istifadə edən klinik sınaqlar davam edir. Bu tədqiqatların gələcək qiymətləndirilməsi bizə köçürülmüş hüceyrələrin təhlükəsizliyi, dözümlülüyü və effektivliyi haqqında məlumat verəcək və onların osteoporozda terapevtik mexanizmini qurmaq üçün qapı açacaqdır. Eyni zamanda, gələcək klinik praktikada yeni terapevtik yanaşmaları təmsil edə biləcək kök hüceyrələrin fəaliyyətini yaxşılaşdırmaq üçün gen modifikasiyası, EV-lərin istifadəsi və hüceyrələrin və hidrogellərin birləşməsi kimi digər üsullar öyrənilir. Bundan əlavə, osteoporozun sonrakı sınıqlarının qarşısının alınması və həyat tərzi faktorları ilə əlaqəli osteoporozun tənzimlənməsi üçün qeyri-farmakoloji üsullar mövcuddur. Kritik həyat tərzi faktorlarına adekvat kalsium və D vitamini qəbulunu saxlamaq, müntəzəm olaraq ağırlıq gətirən fiziki fəaliyyətlə məşğul olmaq və həddindən artıq spirt qəbulundan və siqaretdən çəkinmək kimi qidalanma vərdişləri daxildir.

SUMMARY

New approaches in the treatment and prfoilaxis of osteoporosis

A.F. Amirova[1], K.M. Rustamova[1], A.I. Mammadrakhimova[2]

[1]Scientific-Research Institute of Obstetrics and Gynecology

[2]Republican Perinatal Center, Baku, Azerbaijan

Key words: *osteoporosis, treatment, regenerative medicine, cell therapies, prophilaxis, lifestyle habits*

Osteoporosis has been defined as the silent disease of the 21st century, becoming a public health risk due to its severity, chronicity and progression

РЕЗЮМЕ

Новые подходы в лечении и профилактике остеопороза

А.Ф. Амирова[1], К.М. Рустамова[1], А.И. Маммадрагимова[2]

[1]Научно-исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии

[2]Республиканский Перинатальный Центр Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *остеопороз, лечение, регенеративная медицина, клеточная терапия, профилактика, образ жизни*

Остеопороз был определен как тихое заболевание 21-го века, которое становится риском для общественного здравоохранения из-за его тяжести,

and affecting mainly postmenopausal women and older adults. Osteoporosis is characterized by an imbalance between bone resorption and bone production. It is diagnosed through different methods such as bone densitometry and dual X-rays. The treatment of this pathology focuses on different aspects. On the one hand, pharmacological treatments are characterized by the use of anti-resorptive drugs, as well as emerging regenerative medicine treatments such as cell therapies and the use of bioactive hydrogels. On the other hand, non-pharmacological treatments are associated with lifestyle habits that should be incorporated, such as physical activity, diet and the cessation of harmful habits such as a high consumption of alcohol or smoking. This review seeks to provide an overview of the theoretical basis in relation to bone biology, the existing methods for diagnosis and the treatments of osteoporosis, including the development of new strategies.

хронического характера и прогрессирования и поражает в основном женщин в постменопаузе и пожилых людей. Остеопороз характеризуется дисбалансом между резорбцией костной ткани и ее производством. Его диагностируют с помощью различных методов, таких как костная денситометрия и двойная рентгенография. Лечение данной патологии фокусируется на разных аспектах. С одной стороны, фармакологические методы лечения характеризуются использованием антирезорбтивных препаратов, а также новыми методами регенеративной медицины, такими как клеточная терапия и использование биоактивных гидрогелей. С другой стороны, нефармакологические методы лечения связаны с привычками образа жизни, которые следует учитывать, такими как физическая активность, диета и отказ от вредных привычек, таких как чрезмерное употребление алкоголя или курение. Целью этого обзора является предоставление обзора существующих методов лечения и профилактики остеопороза, включая разработку новых стратегий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agustín Aibar-Almazán, Ana Voltes-Martínez,Yolanda Castellote-Caballero et al. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. Int J Mol Sci. 2022 Aug; 23(16): 9465. Published online 2022 Aug 21. doi: 10.3390/ijms23169465. PMCID: PMC9408932/ PMID: 36012730
2. Genant H.K., Cooper C., Poor G., Reid I., Ehrlich G., Kanis J., Nordin B.E., Barrett-Connor E., Black D., Bonjour J.P., et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 1999;10:259–264. doi: 10.1007/s001980050224. [PubMed]
3. Letarouilly J.G., Broux O., Clabaut A. New insights into the epigenetics of osteoporosis. *Genomics.* 2019;111:793–798.
4. Peris P., Martínez-Ferrer A., Monegal A., Martínez de Osaba M.J., Alvarez L., Ros I., Muxí A., Reyes R., Guañabens N. Aetiology and clinical characteristics of male osteoporosis. Have they changed in the last few years? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008;26:582–588. [PubMed] [Google Scholar]
5. Sözen T., Özışık L., Başaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur. J. Rheumatol.* 2017;4:46–56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048.
6. González Jiménez E., Álvarez Ferre J., Pozo Cano M.D., Navarro Jiménez M.C., Aguilar Cordero M.J., Tristán Fernández J.M. Osteoporosis involutiva tipo I en la mujer posmenopáusica: Diagnóstico y manejo clínico. *REEMO.* 2009;18:77–84. doi: 10.1016/S1132-8460(09)73462-2.
7. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S., Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2014;25:2359–2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
8. Weaver C.M., Alexander D.D., Boushey C.J., Dawson-Hughes B., Lappe J.M., LeBoff M.S., Liu S., Looker A.C., Wallace T.C., Wang D.D. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: An updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos. Int.* 2016;27:367–376. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5.
9. Bauer D.C. Calcium supplements and fracture prevention. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:387–388. doi: 10.1056/NEJMcp1210380.

10. Reginster J.Y., Neuprez A., Dardenne N., Beaudart C., Emonts P., Bruyere O. Efficacy and safety of currently marketed anti-osteoporosis medications. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;28:809–834. doi: 10.1016/j.beem.2014.09.003.
11. Tu K.N., Lie J.D., Wan C.K.V., Cameron M., Austel A.G., Nguyen J.K., Van K., Hyun D. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P T Peer-Rev. J. Formul. Manag.* 2018;43:92–104.
12. Ashrafi M., Ghalichi F., Mirzakouchaki B., Doblare M. On the effect of antiresorptive drugs on the bone remodeling of the mandible after dental implantation: A mathematical model. *Sci. Rep.* 2021;11:2792. doi: 10.1038/s41598-021-82502-y.
13. Yavropoulou M.P., Makras P., Anastasilakis A.D. Bazedoxifene for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019;20:1201–1210. doi: 10.1080/14656566.2019.1615882.
14. Xie J., Guo J., Kanwal Z., Wu M., Lv X., Ibrahim N.A., Li P., Buabeid M.A., Arafa E.-S.A., Sun Q. Calcitonin and Bone Physiology: In Vitro, In Vivo, and Clinical Investigations. *Int. J. Endocrinol.* 2020;2020:3236828. doi: 10.1155/2020/3236828.
15. Dhillon S. Zoledronic Acid (Reclast®, Aclasta®): A Review in Osteoporosis. *Drugs.* 2016;76:1683–1697. doi: 10.1007/s40265-016-0662-4.
16. Deeks E.D. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging.* 2018;35:163–173. doi: 10.1007/s40266-018-0525-7.
17. Stroup J., Kane M.P., Abu-Baker A.M. Teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2008;65:532–539. doi: 10.2146/ajhp070171.
18. Leder B.Z., Mitlak B., Hu M.-y., Hattersley G., Bockman R.S. Effect of Abaloparatide vs Alendronate on Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;105:938–943. doi: 10.1210/clinem/dgz162.
19. Rachner T.D., Hofbauer L.C., Göbel A., Tsourdi E. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin. *J. Mol. Endocrinol.* 2019;62:R145–R154. doi: 10.1530/JME-18-0173.
20. Makras P., Delaroudis S., Anastasilakis A.D. Novel therapies for osteoporosis. *Metabolism.* 2015;64:1199–1214. doi: 10.1016/j.metabol.2015.07.011.
21. Singh S., Dutta S., Khasbage S., Kumar T., Sachin J., Sharma J., Varthya S.B. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2022;33:1–12. doi: 10.1007/s00198-021-06095-y.
22. Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis treatment: Recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:898–907. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30188-2.
23. Tarantino U., Cariati I., Greggi C., Iundusi R., Gasbarra E., Iolascon G., Kurth A., Akesson K.E., Bouxsein M., Tranquilli Leali P., et al. Gaps and alternative surgical and non-surgical approaches in the bone fragility management: An updated review. *Osteoporos. Int.* 2022 doi: 10.1007/s00198-022-06482-z.
24. Ayub N., Faraj M., Ghatan S., Reijers J.A.A., Napoli N., Oei L. The Treatment Gap in Osteoporosis. *J. Clin. Med.* 2021;10:3002. doi: 10.3390/jcm10133002.
25. Crandall C.J., Larson J., LaCroix A., Cauley J.A., LeBoff M.S., Li W., LeBlanc E.S., Edwards B.J., Manson J.E., Ensrud K. Predicting Fracture Risk in Younger Postmenopausal Women: Comparison of the Garvan and FRAX Risk Calculators in the Women's Health Initiative Study. *J. Gen. Intern. Med.* 2019;34:235–242. doi: 10.1007/s11606-018-4696-z.
26. Díez-Pérez A., Hooven F.H., Adachi J.D., Adami S., Anderson F.A., Boonen S., Chapurlat R., Compston J.E., Cooper C., Delmas P., et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) *Bone.* 2011;49:493–498. doi: 10.1016/j.bone.2011.05.007.
27. Rodrigues A.M., Eusébio M., Santos M.J., Gouveia N., Tavares V., Coelho P.S., Mendes J.M., Branco J.C., Canhão H. The burden and undertreatment of fragility fractures among senior women. *Arch. Osteoporos.* 2018;13:22. doi: 10.1007/s11657-018-0430-z.
28. Curtis E.M., Dennison E.M., Cooper C., Harvey N.C. Osteoporosis in 2022: Care gaps to screening and personalised medicine. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2022;34:695–714. doi: 10.1016/j.berh.2022.101754.

29. Borgström F., Karlsson L., Ortsäter G., Norton N., Halbout P., Cooper C., Lorentzon M., McCloskey E.V., Harvey N.C., Javaid M.K., et al. Fragility fractures in Europe: Burden, management and opportunities. *Arch. Osteoporos.* 2020;15:59. doi: 10.1007/s11657-020-0706-y.
30. Kim S.C., Kim M.S., Sanfélix-Gimeno G., Song H.J., Liu J., Hurtado I., Peiró S., Lee J., Choi N.K., Park B.J., et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: A cross-national study. *Am. J. Med.* 2015;128:519–526.e511. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.014.
31. Gani L.U., Tan F., Thomas Fj K. Telecarers improve osteoporosis treatment and compliance rates in secondary osteoporosis prevention for elderly hip fracture patients. *Singap. Med. J.* 2022 doi: 10.11622/smedj.2022068.
32. Abrahamsen B. Adverse Effects of Bisphosphonates. *Calcif. Tissue Int.* 2010;86:421–435. doi: 10.1007/s00223-010-9364-1.
33. Lo J.C., O'Ryan F.S., Gordon N.P., Yang J., Hui R.L., Martin D., Hutchinson M., Lathon P.V., Sanchez G., Silver P., et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010;68:243–253. doi: 10.1016/j.joms.2009.03.050.
34. Everts-Graber J., Lehmann D., Burkard J.P., Schaller B., Gahl B., Häuselmann H., Studer U., Ziswiler H.R., Reichenbach S., Lehmann T. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients with Osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2022;37:340–348. doi: 10.1002/jbmr.4472.
35. Bramati A., Girelli S., Farina G., Dazzani M.C., Torri V., Moretti A., Piva S., Dimaiuta M., La Verde N. Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. *J. Bone Miner. Metab.* 2015;33:119–124. doi: 10.1007/s00774-014-0566-x.
36. Black D.M., Geiger E.J., Eastell R., Vittinghoff E., Li B.H., Ryan D.S., Dell R.M., Adams A.L. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:743–753. doi: 10.1056/NEJMoa1916525.
37. Asadipooya K., Weinstock A. Cardiovascular Outcomes of Romosozumab and Protective Role of Alendronate. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39:1343-1350. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312371.
38. Wu C.-H., Tu S.-T., Chang Y.-F., Chan D.-C., Chien J.-T., Lin C.-H., Singh S., Dasari M., Chen J.-F., Tsai K.-S. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. *Bone.* 2018;111:92–100. doi: 10.1016/j.bone.2018.03.018.
39. Majumdar S.R., Lier D.A., McAlister F.A., Johnson J.A., Rowe B.H., Beaupre L.A. Cost-Effectiveness of Osteoporosis Interventions to Improve Quality of Care After Upper Extremity Fracture: Results From a Randomized Trial (C-STOP Trial) *J. Bone Miner. Res.* 2019;34:1220–1228. doi: 10.1002/jbmr.3699.
40. Jiang Y., Zhang P., Zhang X., Lv L., Zhou Y. Advances in mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of osteoporosis. *Cell Prolif.* 2021;54:e12956. doi: 10.1111/cpr.12956.
41. Zhou S., Greenberger J.S., Epperly M.W., Goff J.P., Adler C., Leboff M.S., Glowacki J. Age-related intrinsic changes in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their differentiation to osteoblasts. *Aging Cell.* 2008;7:335–343. doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00377.x.
42. Macías I., Alcorta-Sevillano N., Rodríguez C.I., Infante A. Osteoporosis and the Potential of Cell-Based Therapeutic Strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1653. doi: 10.3390/ijms21051653
43. Aghebati-Maleki L., Dolati S., Zandi R., Fotouhi A., Ahmadi M., Aghebati A., Nouri M., Kazem Shakouri S., Yousefi M. Prospect of mesenchymal stem cells in therapy of osteoporosis: A review. *J. Cell. Physiol.* 2019;234:8570–8578. doi: 10.1002/jcp.27833.
44. Arjmand B., Sarvari M., Alavi-Moghadam S., Payab M., Goodarzi P., Gilany K., Mehrdad N., Larijani B. Prospect of Stem Cell Therapy and Regenerative Medicine in Osteoporosis. *Front. Endocrinol.* 2020;11:430. doi: 10.3389/fendo.2020.00430.
45. Su P., Tian Y., Yang C., Ma X., Wang X., Pei J., Qian A. Mesenchymal Stem Cell Migration during Bone Formation and Bone Diseases Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2343. doi: 10.3390/ijms19082343.

46. Lu C.H., Chen Y.A., Ke C.C., Liu R.S. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicle: A Promising Alternative Therapy for Osteoporosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:12750. doi: 10.3390/ijms222312750.
47. Hu L., Yin C., Zhao F., Ali A., Ma J., Qian A. Mesenchymal Stem Cells: Cell Fate Decision to Osteoblast or Adipocyte and Application in Osteoporosis Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:360. doi: 10.3390/ijms19020360.
48. Wu Y., Zhang X., Zhao Q., Tan B., Chen X., Liao J. Role of Hydrogels in Bone Tissue Engineering: How Properties Shape Regeneration. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2020;16:1667–1686. doi: 10.1166/jbn.2020.2997.
49. Vashist A., Ahmad S. Hydrogels in tissue engineering: Scope and applications. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2015;16:606–620. doi: 10.2174/1389201016070150427111651.
50. Mandal A., Clegg J.R., Anselmo A.C., Mitragotri S. Hydrogels in the clinic. *Bioeng. Transl. Med.* 2020;5:e10158. doi: 10.1002/btm2.10158.
51. Zheng Z., Yu C., Wei H. Injectable Hydrogels as Three-Dimensional Network Reservoirs for Osteoporosis Treatment. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2021;27:430–454. doi: 10.1089/ten.teb.2020.0168.
52. James A.W., LaChaud G., Shen J., Asatrian G., Nguyen V., Zhang X., Ting K., Soo C. A Review of the Clinical Side Effects of Bone Morphogenetic Protein-2. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2016;22:284–297. doi: 10.1089/ten.teb.2015.0357.
53. Echave M.C., Erezuma I., Golafshan N., Castilho M., Kadumudi F.B., Pimenta-Lopes C., Ventura F., Pujol A., Jimenez J.J., Camara J.A., et al. Bioinspired gelatin/bioceramic composites loaded with bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) promote osteoporotic bone repair. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2021;134:112539. doi: 10.1016/j.msec.2021.112539.
54. García-García P., Reyes R., Pérez-Herrero E., Arnau M.R., Évora C., Delgado A. Alginate-hydrogel versus alginate-solid system. Efficacy in bone regeneration in osteoporosis. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2020;115:111009. doi: 10.1016/j.msec.2020.111009.
55. Segredo-Morales E., García-García P., Reyes R., Pérez-Herrero E., Delgado A., Évora C. Bone regeneration in osteoporosis by delivery BMP-2 and PRGF from tetronic-alginate composite thermogel. *Int. J. Pharm.* 2018;543:160–168. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.03.034.
56. Yu P., Liu Y., Xie J., Li J. Spatiotemporally controlled calcitonin delivery: Long-term and targeted therapy of skeletal diseases. *J. Control. Release.* 2021;338:486–504. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.08.056.
57. Li D., Zhou J., Zhang M., Ma Y., Yang Y., Han X., Wang X. Long-term delivery of alendronate through an injectable tetra-PEG hydrogel to promote osteoporosis therapy. *Biomater. Sci.* 2020;8:3138–3146. doi: 10.1039/D0BM00376J.
58. Yu P., Liu Y., Jin R., Zhang P., Ding C., Jiang X., Xing J., Bi B., Xie J., Li J. Thermosensitive Polysaccharide Hydrogel as a Versatile Platform for Prolonged Salmon Calcitonin Release and Calcium Regulation. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2020;6:4077–4086. doi: 10.1021/acsbiomaterials.0c00591.
59. Domazetovic V., Marcucci G., Iantomasi T., Brandi M.L., Vincenzini M.T. Oxidative stress in bone remodeling: Role of antioxidants. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2017;14:209–216. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.209.
60. Liu J., Huang F., He H.W. Melatonin effects on hard tissues: Bone and tooth. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:10063–10074. doi: 10.3390/ijms140510063.
61. Xiao L., Lin J., Chen R., Huang Y., Liu Y., Bai J., Ge G., Shi X., Chen Y., Shi J., et al. Sustained Release of Melatonin from GelMA Liposomes Reduced Osteoblast Apoptosis and Improved Implant Osseointegration in Osteoporosis. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2020;2020:6797154. doi: 10.1155/2020/6797154.
62. Kaur R., Ajitha M. Transdermal delivery of fluvastatin loaded nanoemulsion gel: Preparation, characterization and in vivo anti-osteoporosis activity. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2019;136:104956. doi: 10.1016/j.ejps.2019.104956.
63. Nafee N., Zewail M., Boraie N. Alendronate-loaded, biodegradable smart hydrogel: A promising injectable depot formulation for osteoporosis. *J. Drug Target.* 2018;26:563–575. doi: 10.1080/1061186X.2017.1390670.

64. Chen Q., Xia C., Shi B., Chen C., Yang C., Mao G., Shi F. Extracorporeal Shock Wave Combined with Teriparatide-Loaded Hydrogel Injection Promotes Segmental Bone Defects Healing in Osteoporosis. *Tissue Eng. Regen. Med.* 2021;18:1021–1033. doi: 10.1007/s13770-021-00381-w.
65. Tucker K.L. Osteoporosis prevention and nutrition. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2009;7:111. doi: 10.1007/s11914-009-0020-5.
66. Ortega R., Jiménez Ortega A.I., Martínez García R.M., Cuadrado Soto E., Aparicio A., López-Sobaler A.M. [Nutrition in the prevention and control of osteoporosis] *Nutr. Hosp.* 2021;37:63–66. doi: 10.20960/nh.03360.
67. Modi P.K., Prabhu A., Bhandary Y.P., Shenoy P.S., Hegde A., Es S.P., Johnson R.P., Das S.P., Vazirally S., Rekha P.D. Effect of calcium glucoheptonate on proliferation and osteogenesis of osteoblast-like cells in vitro. *PLoS ONE.* 2019;14:e0222240. doi: 10.1371/journal.pone.0222240.
68. Li K., Wang X.F., Li D.Y., Chen Y.C., Zhao L.J., Liu X.G., Guo Y.F., Shen J., Lin X., Deng J., et al. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: A review of calcium intake on human health. *Clin. Interv. Aging.* 2018;13:2443–2452. doi: 10.2147/CIA.S157523.
69. Straub D.A. Calcium supplementation in clinical practice: A review of forms, doses, and indications. *Nutr. Clin. Pract.* 2007;22:286–296. doi: 10.1177/0115426507022003286.
70. Hill Gallant K.M., Weaver C.M., Towler D.A., Thuppal S.V., Bailey R.L. Nutrition in Cardioskeletal Health. *Adv. Nutr.* 2016;7:544–555. doi: 10.3945/an.115.011189.
71. Weaver C.M. Calcium supplementation: Is protecting against osteoporosis counter to protecting against cardiovascular disease? *Curr. Osteoporos. Rep.* 2014;12:211–218. doi: 10.1007/s11914-014-0208-1.
72. Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A., Grey A., MacLennan G.S., Gamble G.D., Reid I.R. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: Meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691.
73. Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D., O'Connell D.L. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005;20:CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.
74. Abrahamsen B., Masud T., Avenell A., Anderson F., Meyer H.E., Cooper C., Smith H., LaCroix A.Z., Togerson D., Johansen A., et al. Patient level pooled analysis of 68,500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ.* 2010;340:b5463. doi: 10.1136/bmj.b5463. Correction in *BMJ* **2011**, *343*, d5245.
75. Reid I.R., Bolland M.J., Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014;383:146–155. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61647-5.
76. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C., Smith C., Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: A meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:657–666. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61342-7.
77. Mitchell P.J., Cooper C., Dawson-Hughes B., Gordon C.M., Rizzoli R. Life-course approach to nutrition. *Osteoporos. Int.* 2015;26:2723–2742. doi: 10.1007/s00198-015-3288-6.
78. Fuglsang-Nielsen R., Rakvaag E., Vestergaard P., Hermansen K., Gregersen S., Starup-Linde J. The Effects of 12-Weeks Whey Protein Supplements on Markers of Bone Turnover in Adults With Abdominal Obesity—A Post Hoc Analysis. *Front. Endocrinol.* 2022;13:832897. doi: 10.3389/fendo.2022.832897.
79. Darling A.L., Millward D.J., Torgerson D.J., Hewitt C.E., Lanham-New S.A. Dietary protein and bone health: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;90:1674–1692. doi: 10.3945/ajcn.2009.27799.
80. Cui Z., Feng H., He B., He J., Tian Y. Relationship Between Serum Amino Acid Levels and Bone Mineral Density: A Mendelian Randomization Study. *Front. Endocrinol.* 2021;12:763538. doi: 10.3389/fendo.2021.763538.
81. Lu M.P., Wang R., Song X., Chibbar R., Wang X., Wu L., Meng Q.H. Dietary soy isoflavones increase insulin secretion and prevent the development of diabetic cataracts in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutr. Res.* 2008;28:464–471. doi: 10.1016/j.nutres.2008.03.009.
82. Wu A.H., Lee E., Vigen C. Soy Isoflavones and Breast Cancer. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2013;33:102–106. doi: 10.14694/EdBook_AM.2013.33.102.
83. Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules.* 2019;24:1076. doi: 10.3390/molecules24061076.

84. Onoe Y., Miyaura C., Ohta H., Nozawa S., Suda T. Expression of estrogen receptor beta in rat bone. *Endocrinology.* 1997;138:4509–4512. doi: 10.1210/endo.138.10.5575.
85. Collaboration H.L.T. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ.* 1998;316:894–898. doi: 10.1136/bmj.316.7135.894.
86. De Martinis M., Ginaldi L., Allegra A., Sirufo M.M., Pioggia G., Tonacci A., Gangemi S. The Osteoporosis/Microbiota Linkage: The Role of miRNA. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:8887. doi: 10.3390/ijms21238887.
87. Oliai Araghi S., Kiefte-de Jong J.C., van Dijk S.C., Swart K.M.A., Ploegmakers K.J., Zillikens M.C., van Schoor N.M., de Groot L.C.P.G.M., Lips P., Stricker B.H., et al. Long-term effects of folic acid and vitamin-B12 supplementation on fracture risk and cardiovascular disease: Extended follow-up of the B-PROOF trial. *Clin. Nutr.* 2021;40:1199–1206. doi: 10.1016/j.clnu.2020.07.033.
88. Hsu W.H., Hsu W.B., Fan C.H., Hsu R.W. Predicting osteoporosis with body compositions in postmenopausal women: A non-invasive method. *J. Orthop. Surg. Res.* 2021;16:215. doi: 10.1186/s13018-021-02351-3.
89. DeSimone G.T. SHAREABLE RESOURCE: Osteoporosis and Exercise. *ACSM's Health Fit. J.* 2019;23:4–5. doi: 10.1249/FIT.0000000000000524.
90. Howe T.E., Shea B., Dawson L.J., Downie F., Murray A., Ross C., Harbour R.T., Caldwell L.M., Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;6:CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2.
91. Moreira L.D., Oliveira M.L., Lirani-Galvão A.P., Marin-Mio R.V., Santos R.N., Lazaretti-Castro M. Physical exercise and osteoporosis: Effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014;58:514–522. doi: 10.1590/0004-2730000003374.
92. C.H., Robling A.G. Mechanisms by which exercise improves bone strength. *J. Bone Miner. Metab.* 2005;23:16–22. doi: 10.1007/BF03026318.
93. Bates A., Hanson N., Paulo M.N. *Exercicios Aquaticos Terapeuticos.* Manole; Sao Paulo, Brazil: 1998. Exercícios aquáticos terapêuticos.320p
94. Su Y., Chen Z., Xie W. Swimming as Treatment for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *BioMed Res. Int.* 2020;2020:6210201. doi: 10.1155/2020/6210201.
95. Berg K.M., Kunins H.V., Jackson J.L., Nahvi S., Chaudhry A., Harris K.A., Jr., Malik R., Arnsten J.H. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am. J. Med.* 2008;121:406–418. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.12.012.
96. Stanghelle B., Bentzen H., Giangregorio L., Pripp A.H., Skelton D.A., Bergland A. Effects of a resistance and balance exercise programme on physical fitness, health-related quality of life and fear of falling in older women with osteoporosis and vertebral fracture: A randomized controlled trial. *Osteoporos. Int.* 2020;31:1069–1078. doi: 10.1007/s00198-019-05256-4.
97. Weng W., Li H., Zhu S. An Overlooked Bone Metabolic Disorder: Cigarette Smoking-Induced Osteoporosis. *Genes.* 2022;13:806. doi: 10.3390/genes13050806.
98. Tansavatdi K., McClain B., Herrington D.M. The effects of smoking on estradiol metabolism. *Minerva Ginecol.* 2004;56:105–114.
99. Tarantino U., Cariati I., Greggi C., Gasbarra E., Belluati A., Ciolli L., Maccauro G., Momoli A., Ripanti S., Falez F., et al. Skeletal System Biology and Smoke Damage: From Basic Science to Medical Clinic. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:6629. doi: 10.3390/ijms22126629.
100. Behfarnia P., Saied-Moallemi Z., Javanmard S.H., Naseri R. Serum, saliva, and GCF concentration of RANKL and osteoprotegerin in smokers versus nonsmokers with chronic periodontitis. *Adv. Biomed. Res.* 2016;5:80. doi: 10.4103/2277-9175.180992.
101. Ampelas D.G. Current and former smokers and hip fractures. *J. Frailty Sarcopenia Falls.* 2018;3:148–154. doi: 10.22540/JFSF-03-148.

THE ROLE OF IMMUNE REGULATION AND IMMUNOMODULATION OF THE ENDOMETRIUM IN THE PREVENTION OF RECURRENT IMPLANTATION DISORDERS AND MISCARRIAGES

J.F. Gurbanova, A.F.Amirova., A.S. Hasanova, İ.İ. Huseynova
Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan

Key words: *interferon (IFN), interleukin (IL), heme oxygenase-1(HO-1), transforming growth factor (TGF), interleukin (IL); tumor necrosis factor (TNF), uterine natural killer (uNK), repeated implantation failures, recurrent miscarriages*

Infertility affects 8 to 12% of couples in the world who are of reproductive age; of these, half seek medical help, and the other 22% undergo fertility treatments. An annual total of ART cycles are conducted because to the rising prevalence of infertility; 15% of patients have repeated implantation failures. As reported by ESHRE in 2018, the live birth rate (LBR) at the third attempt was 20.3% and 17.2% at the fourth attempt [1,2].

Human implantation is a three-stage process, including apposition, adhesion, and invasion. During the apposition phase, the blastocyst contacts the endometrium, mediated by adhesion molecules. The endometrium undergoes changes to prepare for implantation, providing nutrients and support. The apposition and adhesion phase is crucial for successful implantation.

Invasion occurs during the adhesion phase of implantation, where the blastocyst interacts with the endometrial surface, triggering inflammatory-like responses. This interaction triggers a cascade of events, including cytokines and chemokines, leading to the attachment of the blastocyst to the endometrium. This inflammatory response prepares for human invasion, involving the formation of endovascular extravillous trophoblasts (EVTs).

Understanding the pathophysiological mechanisms of infertility requires a comprehensive diagnostic approach that considers the complex nature of immune cells. Current diagnostic tests are simplistic and have limited clinical utility. To fully realize the promise of therapies targeting the uterine immune response, personalized approaches and specific diagnostic criteria are needed. A well-known individual in Europe named R. G. Edwards referred to the low implantation rate of transferred embryos as "the last barrier" in reproductive health [1-3].

The immune response is an important mediator in uterine receptivity, with transcriptional changes occurring in the midsecretory phase. Studies show that immune cells undergo dynamic changes, with immune cell and regulatory genes accounting for most transcriptional changes between prereceptive and receptive phases.

Predominantly uterine natural killer (uNK) cellsT cells, macrophages, and (DCs) dendritic cells play a crucial role in the uterine immune response, mediating quality control at implantation. Their interaction with nonimmune cells and trophoblast cells influences the implantation cascade, establishing receptivity and initiating pregnancy through modulating epithelial-embryo attachment, decidual transformation, and vascular adaptation [2-4].

Ingenuity pathway analysis (IPA) revealed molecular networks and pathways associated with genes differentially expressed in pregnant versus cyclic animals. The four most statistically significant canonical pathways identified by IPA were interferon signalling, complement system, role of pattern recognition receptors in the recognition of bacteria and viruses, and antigen presentation. These pathways contribute to the ability of embryos to survive in the maternal environment, highlighting the importance of innate immunity [5].

The pre-implantation period in Holstein-Friesian dairy cattle revealed a significant proportion of pregnancy losses due to the rapid elongation of embryos. Genome-wide transcriptional profiles of reproductive day 17 endometrial tissue were determined to understand the molecular mechanisms preventing luteolysis and embryo survival [3,4]

The ability of the embryo to survive in the maternal environment has been attributed to a number of mechanisms, including maternal immunological inertness to the conceptus or localized immune tolerance and antigenic immaturity of the conceptus (the bovine trophoblast, like other mammalian species, does not express classical polymorphic

major histocompatibility complex (MHC) class 1 proteins in areas in contact with the maternal endometrium during early pregnancy [5,6].

Genes related with pathways and biological networks that were differentially expressed in pregnant animals compared to cyclic animals were identified by Ingenuity Pathway Analysis (IPA).

Interferon stimulated genes (ISG) were found to be highly up-regulated in pregnant animals, indicating the production of the pregnancy recognition signal interferon tau (IFNτ). These genes may provide localized immune system suppression, allowing the embryo to survive within the uterus. IFITM1 and TAP-1, along with MHC I A and MHC I G, were also found to be up-regulated in pregnant animals. TAP proteins may be involved in local immune suppression, as they have been associated with the capacity of natural killer cells to be non-cytotoxic [7].

NK cells play a crucial role in the upregulation of OAS, a protein involved in the immune response during early pregnancy. This upregulation is linked to the production of osteopontin (SPP1), a gene that regulates the TH1/TH2 balance and apoptosis. Quantitative trait (QTL) analyses in pigs have identified SPP1 as a candidate gene for reproductive performance.

Several interleukins, such as IL-15 and IL-7, are upregulated in pregnant animals to increase the presence of immune tolerance-promoting T-reg cells in the uterus and shift the inflammatory balance towards an anti-inflammatory response. T-reg cells require low levels of some cytokines to differentiate from naive CD4+ T cell precursors, with high levels blocking suppression. Interleukin1β (IL-1β) and interleukin 18 (IL-18) are pro-inflammatory cytokines that were upregulated in pregnant animals, with inhibitors like IL-1RN and IL-18BP also up-regulated [8].

Genes involved in antimicrobial response Bacterial endotoxins are bound by proteins encoded by LBP and BPI. The antimicrobial gene LYZ1 was also up-regulated in pregnant animals, up 2.4 fold, and both were up-regulated 19 and 6 fold, respecttively. During a period of local immune suppression, which happens during pregnancy, increased expression of these genes in pregnant animals may provide innate immunological protection against possible bacterial infection [6].

Human fetuses are semi-allogeneic transplants, and maternal-fetal immune tolerance is crucial for successful pregnancy. CD4+ T cells, divided into Th1 cells, Th2 cells, regulatory T cells (Treg), and Th17 cells, play a significant role in this process. Th1 cytokines, such as interferon-γ, tumor necrosis factor (TNF) α, and interleukins (IL), are considered proinflammatory, while Th2 cytokines like IL4, IL6, IL-10, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor control the proinflammatory action of Th1 cytokines. A dominant Th2 state is essential for establishing pregnancy.

The switch from Th1 to Th2 is more pronounced at the maternal-fetal interface, with Th2 cells accumulating in the decidua and uDCs driving naive T cells to become Th2 cells. Elevated progesterone concentrations cause Th2 dominance in early pregnancy. Increases in Th2 cytokines IL-4, IL-10, and monocyte colony stimulating factor in the peripheral blood and at the maternal-fetal interface are associated with successful pregnancy. Th2 cytokines are produced by trophoblast, decidua, amnion, macrophages, Tregs, and the placenta. Women with recurrent pregnancy losses have lower CRTH2+ cell expressions than those undergoing selective pregnancy terminations. Anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 inhibit Th1 cells and macrophages, preventing fetal allograft rejection [7].

Monocytes and macrophages play crucial roles in the menstrual cycle and pregnancy, regulating trophoblast activity and endometrial tissue remodeling. Pregnancy hormones indirectly modulate the recruitment of monocytes in the uterus, promoting their differentiation into functional macrophages. Intrauterine administration of PBMCs can also activate hCG--activated macrophages, regulating the uterine environment at the embryo implantation site. Immune events at implantation affect placental morphogenesis, influencing pregnancy viability and fetal development.

Studies show immune cell differences in women with recurrent implantation failure or miscarriage, suggesting analyzing immune cells in the uterus or peripheral blood could aid in infertility diagnosis. However, current evidence is insufficient to justify unproven interventions, and corticosteroids are inappropriate for women with autoimmune or autoinflammatory conditions.

Intravenous iG and targeted biologicals (e.g., [TNF] inhibitors) are examples of other treatments that modulate particular compartments of the immune response and may be helpful in some subsets of infertile women, but they do not show efficacy in other study cohorts.

Immune cells play a crucial role in uterine receptivity during the midsecretory stage of a viable cycle. During implantation, the blastocyst-stage embryo attaches to the epithelial lining, leading to trophoblast

cells entering the uterine stroma and stimulating decidual transformation. This process results in a mature placenta supporting the fetus until birth.

The early phase of placental development requires a transformation to support maternal blood flow and fetal growth. Infiltrating trophoblasts express HLA-C, a paternally inherited alloantigen. Maternal immune cells interact with these antigens, allowing trophoblasts to persist and develop in healthy pregnancy, promoting placental development [1,9].

HLA, along with trophoblast-derived signals, plays a crucial role in facilitating the immune response to fetal alloantigens, ensuring permissive and sustaining pregnancy.

This guarantees that when implantation starts, there will be enough immune cells living in the decidualized endometrium. During the proliferative and periovulatory stages, innate immune cells, in particular macrophages, DCs, and a distinct population of NK cells with a CD56hiCD57l° phenotype (uNK cells) increase in the endometrium.

Erlebacher and Guerin's reviews highlight the role of cells in endometrial receptivity, trophoblast invasion, and immune regulation. The adaptive immune response is crucial for pregnancy tolerance, with regulatory T cells (Treg cells) essential for implantation success. An imbalance between permissive Treg cells and inhibitory effector T cells can lead to implantation failure. Regulatory T cells exert anti-inflammatory, immune suppressive, and vasoregulatory functions.

Through the secretion of cytokines such as transforming growth factor β (TGFβ) and interleukin (IL)-10, they possess a strong ability to control and mitigate inflammation and preserve tissue homeostasis. Proinflammatory cytokines such TNF, IL-6, and IL-17 are released, Teff cell activity is suppressed, and the phenotypes of uNK cells, macrophages, DCs, and other innate immune cells are altered.

Decidual response, triggered by endometrial stromal fibroblasts, is important for successful implantation, occurring after every proliferative phase in ovulatory menstrual cycles, regardless of embryo presence. Decidual immune cells play a crucial role in implantation, influencing cell transformation and vascular bed remodeling. They interact with DCs, uNK cells, and trophoblasts, responding to hormonal triggers, particularly in invasive hemochorial placentation.

Treg cells play a crucial role in controlling inflammation in the decidual process, a process regulated by a sequence of immune cell recruitment. Their potent anti-inflammatory actions are essential for establishing a receptive decidual environment and facilitating endometrial receptivity in the days after conception.

Seminal fluid from the male partner most likely plays a role in the immunological response in females that underlies endometrial receptivity. Seminal fluid induces the production of cytokines that enhance immunological tolerance and advance embryo development when it contracts with the epithelial cells lining the female reproductive canal. These cells then express male alloantigens, which are subsequently produced by trophoblasts. Through a mechanism dependent on IL-11, seminal fluid factors also encourage decidual transformation of uterine fibroblasts. This offers a way for the composition of seminal fluid to "prime" the uterine immunological milieu. When a permissive response is elicited, this increases the chance of a successful implantation and a safe pregnancy.

A changed seminal fluid composition can lead to impaired Treg production and a less favorable environment for embryo development. When a sexually transmitted illness raises the amount of the cytokine interferon γ. Some couples experiencing infertility may have poor endometrial receptivity due to insufficient or incorrect seminal fluid priming.

Seminal plasma (SP) accounts for over 90% of semen volume and plays a crucial role in regulating immune tolerance, embryonic development, and implantation. Abnormal alterations in SP due to advanced age or poor diet can interfere with a woman's immune adaptation to pregnancy, negatively affecting embryo implantation and offspring health. Uterine pathologies like endometriosis and endometritis can cause the endometrium to respond negatively to SP. Research on the mechanism of SP in the endometrium can lead to new targets for intervention to improve reproductive outcomes and provide new ideas for semen-assisted treatment of clinical infertility. One thousand and seven hundred thirty-eight infertile patients had an immune profiling on a timed endometrial biopsy between 2012 and 2018. Result(s): After testing, 16.5% of the patients showed no endometrial immune dysregulation, 28% had a local immune under-activation, 45% had a local immune over-activation, and 10.5% had a mixed endometrial immune profile. However, in good prognosis IVF subgroups and patients using donor eggs, this difference was not significant. For patients with immune over-activation, pregnancy rates were significantly higher for those with a test of sensitivity regarding the type of immunotherapy introduced [8].

Control of reproductive quality and immune cells.

Endometrial immune cells are highly versatile and flexible, similar to other mucosal surfaces. Their abundance and phenotypic status determine their ability to acquire proinflammatory or anti-inflammatory functions and perform immune regulatory and tissue-remodeling roles. They respond to local microenvironmental signals, participating in implantation and early placentation stages. Under certain circumstances, they can transition from permissive activities to cytotoxic effects, limiting conceptus survival and placental development. T cells, uNK cells, macrophages, and DCs must acquire immune regulatory and anti-inflammatory phenotypes to support endometrial receptivity.

Dendritic cells, macrophages, and T cells are crucial immune cells for endometrial receptivity. They regulate immunological tolerance, affect uterine vascular adaptation, and regulate inflammatory activation. Maintaining endometrial receptivity requires a balance of phenotypes, with T cells, tolerogenic DCs, M2 macrophages, and M1 macrophages being essential. The immune system's role in quality control is supported by immune cell phenotypic plasticity, but persistent changes in immune cell morphologies can lead to infertility and repeated implantation failure [1,9].

Alloantigens (and other antigens) linked to seminal fluid, male and female gametes, and the conceptus are recognized by T cells and uNK cells, which then get activated and create memory in response. This characteristic may allow the immune system of the female to distinguish between various male partners and conception occurrences and react to them differently. This is probably going to play a big part in the "biosensor" function that the decidua are said to have, which allows the decidual cells to support or stop supporting distinct embryos based on the immunologic compatibility and chromosomal integrity of those embryos.

Immune cells play a crucial role in detecting and eliminating embryos during the peri-implantation phase. This mechanism ensures viable pregnancy under favorable conditions with compatible embryos. The complexity of immune response signaling netwoTreg cells, uNK cells, and stromal cell decidualization are critical immune cells for endometrial receptivity, influencing uterine epithelial attachment competence, trophoblast differentiation, and vascular adaptation. Depletion of these immune cells can lead to severe consequences for implantation and placental development complicates defining endometrial receptivity genes [1,10].

By interacting with other uterine immune cell subsets to alter the perivascular microenvironment and releasing cytokines—such as IL-8, TNF, vascular endothelial growth factor, IL-8, interferon γ, and placental growth factor—they are able to facilitate vascular development and remodeling. Moreover, they play crucial roles in the control of endometrial bleeding and the elimination of senescent decidual cells at the end of each menstrual cycle.

Measurement of these cells in women who have miscarried or experienced implantation failure has generated a great deal of attention as a diagnostic tool. An increased risk of repeat miscarriage and poor IVF outcomes was first believed to be associated with higher numbers of uNK cells and/or lower percentages of the distinctive CD56bright CD16− phenotype, with increasing CD56dim CD16+ cells. Following IVF, repeated implantation failure was not found to be associated with uNK cells, and the typical variation in luteal phase numbers was found to be a factor accounting for the variations in results between studies. uNK cells, which are crucial for cytokine secretion and fertility, are often overlooked in tests for fertility. Despite their importance, their relationship to fertility remains unclear. Examining peripheral blood NK cells in women with subfertility or recurrent implantation failure is concerning due to their phenotypic differences and the varying percentage of CD56+ NK cells in peripheral blood. Recent meta-analyses confirm the lack of robust evidence to support measuring uNK cells in peripheral blood or the uterus as clinically useful in predicting infertility or miscarriage [1,11].

The Luteal Phase's Hormonal Adaptation. For over-activated and mixed profiles, a modification of luteal support was advised. A healthy pregnancy depends on the local immunological tolerance that progesterone mediates. This is in addition to its endocrine function. There are several ways in which progesterone affects the mother's immune system: - By means of progesterone-induced blocking factor (PIBF) synthesis, which suppresses NK cell function and causes maternal lymphocytes to produce Th-2-dominant cytokines. By stimulating galectin-1, a progesterone-induced protein necessary for generating tolerogenic dendritic cells, which in turn encourages the in vivo proliferation of Treg cells that secrete IL-10.

Because progesterone suppresses the immune system, it is advised large daily vaginal dosages (1,200

mg) when a local immunological over-activation was identified. Also suggested oral estradiol supplementation (4 mg) to reduce the local expression of IL-18 when it was increased. For women who are pregnant, the therapy would start on the day of oocyte retrieval and last for eight weeks following ET [1,12].

Adding Human Chorionic Gonadotrophin (hCG) to the Luteal Phase Supplementation. According to earlier research, hCG stimulates local angiogenesis and both the maturation and proliferation of uNK cells. The hormone known as hCG, which is physiologically generated by the embryo, has a direct role in the local response by promoting sufficient angiogenesis and regulating the activation of uNK cells at the maternal-fetal interface. In the event of limited CD56 recruitment or immaturity of uNK cells, we advised hCG supplementation during the mid-luteal phase.

Excessive Immune Response and Assessment of Immunotherapy Sensitivity. In order to verify the effectiveness of the selected immunotherapy it is advised a test cycle under therapeutic conditions for patients with dysregulated endometrium who had either an over-activation or a mixed profile. In order to assess the immunotherapy's sensitivity, the prescribed course of treatment was started on a fresh replacement cycle (intralipid IV perfusion on day 8, along with luteal support for the LMWH on day 3 for corticosteroids). As previously mentioned, the mid-luteal phase was used for the routine endometrial immune profiling [1,13].

Women often fail to become pregnant after embryo transfer in IVF programs, a condition known as Recurrent Infertility (RIF). Treatment options include intrauterine administration of HCG, G-CSF, or autologous peripheral blood (PBMCs) mononuclear cells [1].

ESHRE reports that the Endometrial Receptivity Array (ERA, Igenomix) has been used for ten years in IVF, determining the optimal day for embryo transfer. However, its effectiveness is currently debated due to conflicting reports. In 2018, the LBR was 20.3% at the third attempt and 17.2% at the fourth.

IVF, immunotherapy, and personalized medicine have shown limited efficacy in treating women with endometrial overactive or mixed immune profiles. Cochrane reviews and meta-analyses show that immunotherapy, such as glucocorticoids (GC), low-molecular-weight heparin (LMWH), and mechanical procedures, rely on a general context of infertility and are not tailored to precise molecular diagnosis. GC is recommended as first-line treatment, while LMWH is considered an alternative option for cases where corticosteroids are ineffective.[13]

In contrast, the proportions of uterine CD68+ macrophages, CD83+ mature dendritic cells, CD8+ T cells, and Foxp3+ regulatory T cells were significantly higher in CE patients. The proportion and function of the immune cell subsets analyzed in peripheral blood, as well as the percentages of CD56+ NK cells, CD163+ M2 macrophages, and CD1a+ immature dendritic cells in the endometrium, were not significantly changed between non-CE and CE patients. Patients with treated CE showed a substantial decrease in the proportion of CD68+ macrophages, CD83+ mature dendritic cells, CD8+ T cells, and Foxp3+ regulatory T cells in the endometrium following antibiotic therapy.

Chronic endometritis (CE) is a condition where the clinical pregnancy rate is significantly lower in patients with at least one HPF with five or more CD138+ cells per HPF. In contrast, cases with fewer than five CD138+ or no plasma cells per HPF indicate the absence of CE. A study on uterine immune cells in women with recurrent uterine fibroids (RRF) found that after a single course of antibiotics (500 mg levofloxacin orally twice a day plus 400 mg metronidazole orally once a day for 14 days), 17.9% of patients had persistent CE. The study examined the levels of uterine immune cells using immunohistochemistry (IHC) staining in both cured and persistent CE patients. Results showed that the proportions of uterine CD68+ macrophages, CD83+ mature dendritic cells, CD8+ T cells, and Foxp3+ Treg cells significantly decreased in patients with cured CE. However, in patients with persistent CE, there was no significant difference in uterine immune cells [1,14].

This study assessed the peripheral and uterine immune status of women with cervical cancer (CE) and recurrent ovarian failure (RRF). It found CE prevalences of 10.4% and 10.5% in Chinese women with RM and RIF, respectively. There were no significant differences in peripheral blood CD3+ T cells, CD4+ T cells, CD8+ T cells, NK cells, and B cells between women with and without CE. The study revealed that CE may influence the levels of endometrial innate and adaptive immune cells in women with RRF. In the implantation period, patients with RM and RIF have a major change in the proportion of endometrial immune cells, suggesting that CE may have a role in inducing an increase in many uterine immune cell types [11,15].

In developed countries, women are delaying childbirth, leading to increased difficulties in achieving reproductive success. Women older than 45 years show increased uterine senescence, higher rates of pregnancy loss, and a greater risk of embryo-endometrium asynchrony. The number of CD11c+ endometrial dendritic cells (DCs) declines with age, while endometrial DCs from post-menopausal women have a greater capacity to induce CD103+ expression on CD8+ T cells than DCs from premenopausal women. The number of CD4+ T helper type 17 (Th17) cells and C-C motif chemokine receptor 5 (CCR5)+ CD4+ T cells significantly increases in the post-menopausal endometrium and is more susceptible to human immunodeficiency virus (HIV) infection.

In premenopausal women, the endocrine system maintains tight control of the endometrial immune system through the secretion of hormones and growth factors, particularly the sex hormones estradiol and progesterone. Estradiol suppresses transepithelial resistance of endometrial epithelial cells, leading to decreased blastocyst attachment and implantation. Multiple PRRs, including TLR5, have been implicated in these processes.

Endometrial epithelial cells secrete various cytokines, chemokines, and antimicrobials, which can modulate immune cell function in the endometrium. Aging affects the phenotype and distribution of blood NK cells, with reduced proliferation capacity in older women compared to younger women. In vitro studies have shown that age negatively affects endometrial stromal cell proliferation, with reduced mRNA expression of BMP-2, STAT3, prolactin, and IGFBP-1 [1,15].

So, diagnostic tests are crucial in identifying different types of immune dysfunction in women, aiding in the design of clinical trials for targeted therapies. These tests detect informative immune parameters, defining competency for healthy pregnancy. Future tests should be applied to peripheral blood during before pregnancy planning or early after conception for early intervention. A consensus definition of minimum essential immune markers will facilitate harmonization across studies. The development of immunologic, genetic, or microbiomic diagnostics for uNK cells, Treg cells, DC, and macrophages would enable targeted treatments in specific patient subgroups.

XÜLASƏ

Endometriumun immunrequlyasiyası və immunmodulyasiyası təkrari implantasiya pozulmaları və təkrari düşüklərin profilaktikasında əsas amil kimi

C.F. Qurbanova, A.F. Əmirova. İ.İ. Hüseynova
Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *interferon, interleykin, hem oksigenaz-1, transformasiya edən böyümə faktoru, şiş nekrozu faktoru, təkrar implantasiya uğursuzluqları, təkrarlanan düşüklər*

Endometriumun immunrequlyasiya sistemi çox mürəkkəbdir və müxtəlif xarici (ətraf mühit, həyat tərzi, infeksion amillər və daxili amillərin (genetika, genetik dəyişiklik, yaş faktorları, hormonal status, sperma, ginekoloji və digər xəstəliklər) təsirinə adaptasiya imkanlarından asılı olaraq çox dəyişkəndir. Təkrari implantasiya və təkrari düşük problemlər

РЕЗЮМЕ

Иммунорегуляция и иммуномодуляция эндометрия как ключевой фактор профилактики рецидивирующих имплантационных нарушений и привычных выкидышей

Дж.Ф. Курбанова, А.Ф. Амирова., А.С. Гасанова, И.И. Гусейнова
Научно-исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *интерферон, интерлейкин, гемоксигеназа-1; трансформирующего фактора роста, фактор некроза опухоли, повторные неудачи имплантации, привычные выкидыши*

Иммунорегуляторная система эндометрия очень сложна и сильно вариабельна, в зависимости от способности адаптироваться к воздействию различных внешних (окружающая среда, образ жизни, инфекционные факторы) и внутренних факторов (генетика, генетические изменения, возрастные факторы, гормональный статус,

olduğu, çoxlu psixoloji və iqtisadi çətinliklər yaratdığı üçün onların qarşısını almaqla məqsədilə çoxsahəli elmi tədqiqatlara ehtiyac vardır.

сперма, гинекологические и другие факторы). Поскольку репродуктивные проблемы вызывают множество психологических и экономических трудностей, для их предотвращения необходимы междисциплинарные научные исследования.

REFERENCES

1. Wenhui Wang, Dingqing Feng, Bin Ling. Endometrial microbiome affects endometrial receptivity from the perspective of the endometrial immune microenvironment. J Biologia Futura. Published: 26 September 2022. Volume 73, pages 291–300, (2022) https://link.springer.com/article/10.1007/s42977-022-00134-3
2. Sarah A. Robertson Ph.D. a, Lachlan M. Immune determinants of endometrial receptivity: a biological perspective. Int J Mol Sci. 2022 Nov; 23(21): 12787. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.023 Published online 2022 Oct 24.
3. Nathalie Lde,Nathalie Lédée, Marie PetitbaratMarie, Petitbarat1Laura et al. Sec. Immunological Tolerance and Regulation. Endometrial Immune Profiling: A Method to Design Personalized Care in Assisted Reproductive Medicine. Volume 11 - 2020 | https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01032
4. Nathalie Lédée, Marie Petitbarat 1, Laura Prat-Ellenberg et al. The Next Frontier in ART: Harnessing the Uterine Immune Profile for Improved Performance. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(14), 11322; https://doi.org/10.3390/ijms241411322
5. Nathalie Lédée, Marie Petitbarat, Lucie Chevrier et al. The Uterine Immune Profile May Help Women with Repeated Unexplained Embryo Implantation Failure After In Vitro Fertilization. Innate immune defences in the human endometrium. Reproductive Biology and Endocrinology volume 1, Article number: 116 (2003)
6. Carosso A, Revelli A, Gennarelli G et al (2020) Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. J Assist Reprod Gen 37(9):2315–2326. https://doi.org/10.1007/s10815-020-01878-4
7. Walker, Caroline G., Meier, Mathew D. et al. Modulation of the maternal immune system by the pre-implantation embryo. (2010). BMC Genomics 11 (1) 474 474-1-474-13. https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-474113118199 BMC Genomics volume 11, Article number: 474 (2010)
8. Mustapha Benkhalifa, Fabien Joao, Cynthia Duval et al. Endometrium Immunomodulation to Prevent Recurrent Implantation Failure in Assisted Reproductive Technology. J Mol Sci. 2023 Sep 27;24(19):14639. doi: 10.3390/ijms241914639.
9. Qiuzi Shen, Xiaoyu Wu, Jin Chen et al. Immune Regulation of Seminal Plasma on the Endometrial Microenvironment: Physiological and Pathological Conditions. PMID: 37834087 PMCID: PMC10572377 DOI: 10.3390/ijms241914639
10. Jun Kitazawa, Fuminori Kimura, Akiko Nakamura et al. Endometrial Immunity for Embryo Implantation and Pregnancy Establishment. The Tohoku Journal of Experime, 5 Apr 2024, Vol 9, Issue 94 DOI: 10.1126/sciimmunol.adj7168
11. Sung Ki Lee, Chul Jung Kim, Dong-Jae Kim et al. Immune Cells in the Female Reproductive Tract. Immune Netw. 2015 Feb;15(1):16-26. English. Copyright © 2015 The Korean Association of Immunologists.
12. Yuye Li, Ph.D.a · Shuyi Yu, M.Sc.a · Chunyu Huang et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. Volume 113, Issue 1p187-196.e1January 2020
13. Mickey V. Patel, Zheng Shen, Charles R. Wira. Do endometrial immune changes with age prior to menopause compromise fertility in women? Explor Immunol. 2022;2:677–692 DOI: https://doi.org/10.37349/ei.2022.00076
14. Jonna Bister, Iva Filipovic, Ylva Crona-Guterstam et al. Tissue-specific nonheritable influences drive endometrial immune system variation. Science Immunology. https://orcid.org/0009-0003-4604-5060, https://orcid.org/0000-0002-8166-5500, https://orcid.org/0000-0003-2147-9308, https://orcid.org/0000-0003-4998-4904
15. Xiaoqing Yang, Meivita Devianti, Yuan H. Yang et al. Endometrial mesenchymal stem/stromal cell modulation of T cell proliferation. Reproduction. 2019 Jan;157(1):43-52. doi: 10.1530/REP-18-0266.

BAKTERİAL VAGİNOZUN BİOMARKERLƏRİ: ANALİTİK XÜLASƏ

T.F. Cəfərova, A.C. İsmayılova, X.P. Zeynalova, K.K. Əliyeva, S.S. Həsənova, A.N. Xudiyeva
Azərbaycan Tibb Universiteti, 1 Mamalıq və Ginekologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *bakterial vaginoz, laborator diaqnostika,vaginal mikrobiom, süni intellekt*

Bakterial vaginoz (BV) - qadının reproduktiv sağlamlığına əksər hallarda neqativ təsir göstərən xəstəlikdir [1-3]. BV olan xəstələrdə cinsi yolla keçən infeksiyaların (CYKİ) inkişaf ehtimalı sağlam qadınlarla müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə (2-4 dəfə) çoxdur. BV olan pasientlərdə kiçik çanaq orqanlarının iltihab xəstəliklərinin yaranma riski1,5 dəfə, sonsuzluğun - 3 dəfə artıqdır. Hamiləlik dövründə vaxtından əvvəl doğuş riskinin təhlükəsi 2 dəfə, gec düşük təhlükəsi isə - 6 dəfə yüksəlir. Bir müddət əvvəl təklif olunan fərziyyəyə əsasən BV patoloji təsiri bakteriyalar tərəfindən əsaslandırılan vəziyyətdir. Lakin vaginal mikrobiom və sahibin immun faktorları arasında olan mürəkkəb əlaqələr hələ tam araşdırılmamışdır və gələcəkdə davamlı tədqiqatlar tələb edir [3-4].

Bəllidir ki, BV vaginal mikrobiomun xarakterik dəyişiklikləri ilə bağlıdır, lakin əksər müəlliflər səbəbkar mikroorqanizm kimi *Gardnerella vaginalis* qeyd edirlər. Bu fakultativ-anaerob qram müsbət (+) variabel çöpdür, həm əsas patogenetik mexanizmləri, həm də xəstəliyin simptomlarını təyin edir. *G.vaginalis* əsas virulentlik faktorları aşağıdakılardır: sialidaza (musin qatın dağılması), adgeziya faktorları, vaginolizinlər (sitotoksiklik), bioqatın əmələ gəlmə mexanizmləri və antibakterial preparatlara davamlılıq. Sadalanmış faktorlar başqa mikroorqanizmlərdə də mövcuddur, lakin onların eyni vaxtda olması yalnız *G.vaginalis* üçün xarakterikdir [4]. Sözü gedən agent 30-40% BV əlamətləri olmayan qadınlarda rast gəlinir. Klinik BV diaqnozu ilk növbədə Amsel kriteriləri əsasında sübut olunur; burada dörd əlamətdən ən azı üçünün mövcudluğu tələb olunur:

1) eyniqatılıqlı, duru, uşaqlıq yolu divarlarına yapışan ağımtıl ifrazat;
2) ”açar hüceyrələr”;
3) uşaqlıq yolu pH›4,5;
4) 10%KOH əlavə olunmasından əvvəl yaxud sonra uşaqlıq yolu ifrazatının kəskin balıq qoxusu verməsi (qoxu testi).

Geniş istifadə olunmasına baxmayaraq bu yanaşma əksər hallarda alınan səhv diaqnozlara görə geniş tənqidə məruz qalmışdır [5,6]. Amsel kriterilərinə alternativ olaraq Nugent şkalası ilə qiymətləndirmə üsulunda Qram üzrə rənglənmədə morfoloji cəhətdən identifikasiya olunmuş açar bakteriyaların miqdarı təyin olunur (məsələn, *Lactobacillus G.vaginalis*) [7].

“Molekulyar BV” termini nisbətən yeni müzakirə mövzusudur və molekulyar deteksiyada istifadə olunan test-sistemnən, klinik, bakterioloji və/yaxud mikroskopik BV asılı olaraq müxtəlif kəmiyyətlərə adekvat ola bilər. Nuklein turşularının təyini üzərində qurulmuş sürətli və dəqiq molekulyar üsullar BV diaqnostikasını dəyişərək onun etiopatogenezinə başqa bucaq altında baxmağa imkan yaratmışlar.

BV müasir konseptual modeli bir-neçə etapı əhatə edir: ilk növbədə, seksual kontaktlar zamanı *Gardnerella spp.* virulent növlərinin ötürülməsi və bioqatın formalaşmasının başlanğıcı; ikinci, *Gardnerella* amin turşularının proteolizi, aminlərin sekresiyası, başqa anaerobların, BV-assosiasiyalı mikroorqanizmlərin qatılması (*Fannyhessea vaginae(Atopobium), PrevotellaM.hominis* və b.), ammiakın sintezi və *Gardnerella spp*.böyüməsinin sürətlənməsi; üçüncüsü, BV-assosiasiyalı bakteriyaların, proteazaların sintezi, musin qatın, sekretor İgA dağılması; dördüncüsü isə *G.vaginalis* tərəfindən vaginolizinin istehsalı, musin qatın protektiv xassələrinin itirilməsi, *G.vaginalis* epitel hüceyrələri üzərində aktiv adgeziyası və bioqatın formalaşmasının yekunlaşması [8].

BV olan pasiyentlərə xarakterik bioqatlar yalnız uşaqlıq yolunda deyil, eləcə də endometrium nümunələrində, uşaqlıq borularının bioptatlarında və abortiv materialda da aşkar olunurlar [8].

BV inkişafında *G.vaginalis* virulentlik markerlərinin müxtəlif profili olan bir-neçə genotipləri eyni vaxtda iştirak edirlər. Bu yaxın zamanlara qədər *G.vaginalis Gardnerella* nəslinin yeganə nümayəndəsi sayılırdısa, hal-hazırda növün daxilində təyin olunmuş genetik fərqlər *Gardnerella* nəslinə aid 13 genom növün mövcud olmasını aşkarlanmışdır.

Hal-hazırda *Gardnerella* nəslinin bu növlərinin arasında ən geniş yayılmışları: *G.vaginalis, G.piottii, G.swidsinskii, G.leopoldii.* Bu zaman hər növün öz gen dəsti vardır,o cümlədən virulentlik faktorları, bu da

ən patogen növü seçməyə imkan vermir. Müxtəlif növlər arasında genlər üzrə dəyişmə prosesləri baş verir,bu da daha geniş miqyasda genetik müxtəlifliyi təmin edir. BV zamanı bir neçə növ *Gardnerella* aşkar olunur. Müasir hipotezlərə görə *Gardnerella* növlərinin müxtəlifliyi normal mikrobiotanın müdafiyə imkanlarını və yerli immuniteti üstələyərək BV inkişafına səbəb olur.

Beləliklə, müasir dövrdə *G.vaginalis* bir-neçə genom növü vardır və yalnız yeni texnologiyaların istifadəsi bu xəstəliyin hərtərəfli araşdırılmasında bizə kömək edəcəkdir və onun haqqında məlumatlarımızı genişləndirəcəkdir [8].

Yeni nəsil texnologiyalarının genomda istifadəsi sağlam, nisbi sağlam və patoloji dəyişikliklərin mövcudluğu zamanı funksional və immun proseslərin daha dərindən mənimsənilməsinə kömək edəcəkdir, bu da yeni diaqnostik testlərin,müalicə strategiyalarının və profilaktikanın inkişafına yardım göstərəcəkdir. Süni intellektin tətbiqi mürəkkəb sindromların diaqnozunu (məsələn, BV) alqoritmlərin vasitəsi ilə daha dəqiq təyin etməyə imkan yaradır [9].

Molekulyar diaqnostika metodlar. BV diaqnostikası sahəsində klinik Amsel kriterlərinin və mikroskopiyanın yaratdığı məhdudiyyətlər BV-assosiasiyalı mikroorqanizmlərin identifikasiyasını və kəmiyyət göstəricilərinin qiymətləndirilməsini icra edən yeni, molekulyar metodların vasitəsi ilə aradan götürüləcəkdir. BV müasir diaqnostik kriteriyası kimi birbaşa spektral zondlanma üsulunu misal çəkmək olar. Bu texnologiya bir nümunədə tez və dəqiq olaraq çoxsayda indikator mikroorqanizmlərin aşkarlanmasına imkan verir, lakin etibarlı nəticənin əldə olunması məqsədi ilə tədqiq olunan bakteriyaların yüksək konsentrasiyası lazım ola bilər [10,11]. Lakin birbaşa spektral zondlanma zamanı yalnız *G.vaginalis* aşkar olunması BV spesifik markeri ola bilməz, belə ki, *G.vaginalis* çox vaxt sağlam qadınlarda da aşkar olunur. Başqa klinik göstəricilər, məsələn, Amsel kriteriyaları zondlanma metodu ilə birgə diaqnostikanın dəqiqləşdirilməsi və etibarlılığının artması məqsədi ilə birgə istifadə oluna bilər [12,13]. Birbaşa zondlanma metodları (*G.vaginalis* nəzərdə tutulur) simptomsuz pasientlərdə BV simptomlarının yaranması zamanı daha çox spesifikdir. Ədəbiyyatda 90% və 97%həssaslıq və spesifiklik haqqında məlumat verilmişdir, mikroskopiya və Nugent şkalası ilə qiymətləndirmə müqayisədə aşağıdakı göstəriciləri vermişdir (94% və 81% uyğun olaraq) [14].

Nuklein turşularının amplifikasiyası testləri – yeni molekulyar yanaşmadır, birbaşa spektral zondlanma ilə müqayisədə, əsasən də spesifik vaginitin yayılmıasının təyinində yüksək dəqiqliyə malikdir [15].

Klinisistlər üçün multipleks PZR-testinin icrası *Lactobacillus spp*. DNT konsentrasiyasını, *Gardnerella spp.* və *Fannyhessea vaginae (Atopobium)* DNT konsentrasiyasını ümumi bakterial çəki ilə müqayisə etməyə imkan verir. Əlçatan molekulyar diaqnostika panelləri *Lactobacillus* nəslindən olan bakteriyaları aşkar etməyi bacarır, lakin növlərin geniş differensiasiyasını icra etmək mümkün olmur. Müasir diaqnostik panellər yalnız *L.crispatus* və *L.jensenii* differensiasiya etməyə qadirdirlər, bəzi tədqiqatlarda *L.vaginalis* və *L.iners* də təyin oluna bilər, məsələn bir Afrikalı qadın populyasiyasında Nugent kriteriyaları çox aşağı olmuşdur [16]. Başqa tədqiqatda *L.vaginalis* 8,0% belçikalı qadında aşkar olunmuşdur. Lactobacillus nəslinin müxtəlif növləri vaginal mühitlə fərgli kontakta olurlar və hər növ öz xüsusi mexanizmi vasitəsi ilə BV inkişafına səbəb ola bilər [17]. Belə konsepsiya BV biomarkeri olan və dörd müxtəlif növlə təqdim olunmuş *G.vaginalis* qarşı da tətbiq oluna bilər [18]. Bəzi tədqiqatlarda 1 və 3 növlər 2 növlə müqayisədə daha çox aşkar olunurdular, bu da onun uşaqlıq yolunun keçid mikroflorası ilə əlaqəsinin səbəbidir [19]. *G.vaginalis* növləri arasında olan genotipik fərqləri müxtəlif klinik fenotiplər izah edə bilər, məsələn, simptomsuz BV yaxud sağlam qadınlarda *G.vaginalis* aşkarlanması [20].

Klinik araşdırmalarda 16SrRNT PZR istifadəsi göstərmişdir ki, BV qeyd olunmayan qadınlarla müqayisədə BV olan qadınlarda bakterial mənzərə daha zəngindir. Bu molekulyar üsul ilə BV olan qadınlara məxsus 35 unikal bakteriya növünü aşkar etmək mümkün olmuşdur. İdentifikasiya olunmuş növlərin klinik əhəmiyyəti haqqında olan məsələ hələ həll olunmamış olaraq qalır,belə ki, BV qadınlarda *Fannyhessea vaginae(Atopobium)* və *G.vaginalis* daha çox rast gəlinirdi, nəinki Peptostreptococcus spp. 16SrRNT genlərinin sekvenasiyası klinik mikrobiologi praktikada istifadə olunmamışdır; buna səbəb laborator avadanlığın bahalılığı, laborator metodun özünün icrasının mürəkkəb olmasıdır. Müxtəlif laboratoriyalar diaqnostik məqsədlərlə 16SrRNT genlərinin sekvenasiyasını qiymətləndirib və bu genin hipervariabel sahələrinin analiz konveyerlərini tərtib etmişlər [21-24]. Lakin əlçatan, BV diaqnostikası üçün tərtib olunmuş alqoritmlər real təcrübədə hələ yoxdur. Kəmiyyət metodlarına analoji olaraq bakteriyaların klinik əhəmiyyət kəsb edən hüdudi göstəricisini təyin etmək vacibdir.

Metabolomika və proteomika anlayışları. Proteomika - sahib və mikrobiom tərfindən istehsal olunan zülalların cəmidir [25]. Metabolomika- bioloji sistemdə yaranan stimullara cavab olaraq aşağı molekulyar çəkisi olan(‹1500Да) birləşmələrin - substratların yaxud fermentativ reaksiyaların əlavə məhsullarının araşdırılmasıdır. Buna baxmayaraq həm proteomika, həm də metabolomika funksional səviyyədə sahib və mikrobiom arasında əlaqələrin araşdırılması və xəstəliyin patogenezinin dəqiqləşdirilməsi üçün vacib rol oynayırlar. Yeni yüksək istehsal qüvvəsi olan texnologiyalar metabolitlərin və zülalların skrininqini böyük miqyasda icra etməyə imkan yaratmışlar. Mass-spektrometriya və nüvə maqnit rezonans metodları BV uşaqlıq yolu mühitinin araşdırılmasında və zülalların yaxud onların metabolitlərinin bu patologiyanın biomarkerləri qismində identifikasiyası zamanı istifadə olunmuşlar [26,27].

Polimikrob xassələrinə baxmayaraq BV zamanı Lactobacillus spp.əksər növlərinin, o, cümlədən dominantlıq təşkil edən L.crispatus azalması, Nugent şkalası ilə 0-3 bal əvəzinə 6-10 balın yığılması yayılmış biogen aminlərin vaginal *Lactobasillus.spp.* bilavasitə təsirinin əlamətidir. *Lactobacillus spp.* ginekoloji xəstəliklərdən, o, cümlədən BV birincili müdafiəni uşaqlıq yolu mühitinin özlərinin ifraz etdiyi süd turşusu hesabına turşulaşması ilə reallaşdırırlar [28]. Bu nəticələrə əsasən biogen aminlər *Lactobacillus spp.* destabilizə edərək vaginal mikromühitin müdafiəsinin zəifləməsində mühüm rol oynayırlar.

Servikal-vaginal mühitin mikrobiomu haqqında məlumatlar BV olan və sağlam qadında fərqlidirlər. İmmun cavabla bağlı zülallar ya BV bağlıdırlar, ya da yüksək ekspressiya səviyyələri göstərirlər.

İmmun sistemin biomarkerləri. Bəzi inkişaf etmiş ölkələrdə BV müalicəsində simptomatik yanaşmanın tərəfdarıdırlar (uşaqlıq yolundan patoloji ifrazat üzərində qurulmuş), K.Milsana et al. [29] təyin ediblər ki, belə yanaşma BV proqnozlaşmasında həssaslıq 10%, spesifiklik 94,4%bərabərdir, BV standart terapiyasında bioqatın mövcudluğu və residivlərin hesabına müalicənin aşağı effektivliyi qeyd olunur. BV urogenital iltihablehinə sitokinlərin yüksək səviyyəsi ilə bağlıdır, BV olan qadınlarda İİV (insanının immunodefisit virusu) qarşı hədəf-hüceyrələrin sayı immun aktivasiya markerlərinin ekspressiya səviyyəsinin cinsiyyət yollarında artması ilə bağlıdır. Mikrobiom növlərinin fərqləri müxtəlif immun mediatorların və/yaxud iltihabın müxtəlif səviyyələri və İİV-infeksiyasına yoluxmanın risk səviyyəsi ilə bağlıdır [30]. Məsələn, *L.crispatus* daha aşağı, *G.vaginalis, A.vaginae və Prevotella bivia*-daha yüksək sitokin səviyyəsi ilə bağlıdır:interleykin İL1α,İl-1β,İl-12p70 [31]. Təyin olunmuşdur ki, *Prevotella spp.*olan qadınlarda daha yüksək interferon(İFN) və İL-1β servikal-vaginal nümunələrdə aşkar olunmuşdur. Gənc qadınlarda *Gardnerella spp.*fərqli olaraq anaeroblar üstünlük təşkil edirdi, eləcədə selikli qişanın aktivləşmiş CD 4+ T-hüceyrələrin artması, *L.crispatus* dominantlıq təşkil edən qadınlarla müqayisədə İİV yoluxma riskinin 4 dəfədən artıq olmasıdır. Bu əlaqələri nəzərə alaraq immun sistemin daha hərtərəfli araşdırılması nəzərə alınmalıdır. Belliklə, immun mediatorlar müxtəlif diaqnostik testlərə daxil oluna bilərlər, məsələn, avtomatlaşdırılmış xemilyuminessent immun-ferment analiz [32-36].

BV kompyuter analizi alqoritmi əsasında diaqnostikası. Süni intellekt (Sİ) son illərdə dünyada ən müzakirə olunan mövzulardan biridir. Müasir tibbin müxtəlif sahələrində Sİ tətbiqi onun ginekoloji patologiyaların, o cümlədən BV diaqnostikasında da istifadəsini əsaslandırmışdır [37-39]. Kompyuter alqoritmləri potensial olaraq BV əlamətlərini identifikasiya edən modellərin axtarışında, məsələn bakteriyaların sayının dəqiqləşdirilməsində, mikroskoik görüntüdə bakteriyaların morfotiplərinin analizində və Nugent şkalası üzrə daha dəqiq cavabların alınmasında kömək edə bilər.

"Bakterial vaginoz"sindromu. Bir sıra alimlər A.Swidsinski at al. [40] mikrobiqatın iki müxtəlif pozulma variantını əhatə edən "bakterial vaginoz sindromunu" müzakirə edirlər: a) Gardnerella spp. üstünlük təşkil etdiyi polimikrob vaginal bioqat və "açar hüceyrələrin" formalaşması; b) epitelial hüceyrələr üzərində bioqatın formalaşması və "psevdohüceyrələrlə" ilə assosiasiya olunmayan uşaqlıq yolu mikrobiotasının disbiotik pozulması. Bu zaman bioqatı daşıyan "açar hüceyrələr" cinsi partnyora bütün zəruri mikrob komponentləri yoluxdurmaq imkanına malikdirlər.

FİSH-metod vasitəsilə (fluoressent hibridləşmə *in situ*) mikroorqanizmlərin taksonomik differensiasiyası bakterial qişanın ən azı iki biri-birindən prinsipial fərqlənən üsullarla formalaşmasını göstərir: qardnerellaların epitelial hüceyrələr üzərində adgeziv böyüməsi həqiqi "açar hüceyrələrin"inkişafına səbəb olur və uşaqlıq yolu seliyində ayrı-ayrı yerləşən bakteriyalar qrupu epitelial hüceyrələrlə həqiqi adgeziya ilə bağlı olmur, yalnız mexaniki onları əhatə edərək "psevdoaçar hüceyrələr" əmələ gətirirlər [41,42].

Beləliklə, BV patogenezinin qiymətləndirilməsində paradiqmanın ardıcıllıqla dəyişməsi müşahidə

olunur; BV əvvəlcə monoinfeksiya kimi nəzərdən keçirilmişdir (1955), sonradan disbakterioz (1982), halhazırda polimikrob bioqişalar nəzəriyyəsi başqa disbiotik pozuntular ilə ("bakterial vaginoz sindromu") (2022) nəzərdən keçirilir.

Beləliklə, BV polimikrob mənşəyi kombinə olunmuş kriteriyalar əsasında qurulmuş diaqnostik testləri tələb edir. Problemin bir hissəsinin həll edilməsi üçün yüksək həssaslığa malik kombinə olunmuş tədqiqat üsulları zəruridir, başqa bir hissəsinə-diaqnostik testlərin iqtisadi cəhətdən əlçatan olmasının və hər-hansı ölkədə əhalinin bütün təbəqələri arasında istifadəsində heç-bir maneələrin olmamasıdır.

Hələ ki, müasir BV testlər ya əksər hallarda əlçatan deyil, ya da maddi cəhətdən baha olduğuna görə, həkimlər pasientdə vaginal axıntının müalicəsində "sindromal yanaşmaya" məcburdurlar. BV standart müalicəsində polimikrob bioqişa səbəbindən aşağı effektivlik və tez-tez residivlərin təkrar olunması müşahidə olunur.

Hal-hazırda diaqnostik testlərin seçimi zamanı BV xoşagəlməz fəsadlarını yadda saxlamaq lazımdır ki, cinsi yolla keçən infeksiyalarla yoluxma, hamiləliyin pozulması risklərinin artmasını qeyd etmək vacibdir.

РЕЗЮМЕ

Биомаркеры бактериального вагиноза: аналитический обзор

Т.Ф. Джафарова, А.Д. Исмайлова, Х.П. Зейналова, К.К. Алиева, С.С. Гасанова, А.Н. Худиева
Азербайджанский Медицинский Университет
I Кафедра Акушерства и Гинекологии,
Баку, Азербайдан

***Ключевые слова**: бактериальный вагиноз, лабораторная диагностика, вагинальный микробиом, искусственный интеллект*

В микробиоме здоровых женских половых путей преобладают бактерии, продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода, способствующие низкому уровню pH и этим обеспечивающие защиту от инфекционных заболеваний. Изменения бактериального состава вагинального микробиома способствуют развитию бактериального вагиноза. У беременных женщин с бактериальным вагинозом может развиться хориоамнионит, преждевременный разрыв околоплодных оболочек и преждевременные роды. Для диагностики БВ традиционно используются клинические и микроскопические методы. Однако эти методы требуют затрат времени, квалифированного персонала и отличаются низкой чувствительностью и специфичностью. Современные диагностические методы на основе идентификации новых биомаркеров могут значительно улучшить диагностику БВ. В аналитическом обзоре обсуждаются перспективные направления лабораторной диагностики БВ. Кроме того, компьютерные алгоритмы (искусственный интеллект) могут быть использованы для автоматизации диагностики БВ на основе результатов микроскопии.

SUMMARY

Biomarkers of bacterial vaginosis: analytical review

T.F. Jafarova, A.J. Ismaylova, Kh.P. Zeynalova, K.K. Aliyeva, S.S. Hasanova, A.N. Khudiyeva
Azerbaijan Medical University
I Department of Obstetrics and Gynecology
Baku, Azerbaijan

***Key words**: bacterial vaginosis, laboratory diagnostics, vaginal microbiome, artificial intelligence*

The microbiome of healthy female genital tracts is dominated by bacteria that produce lactic acid and hydrogen peroxide, which contribute to a low ph lewel and thereby provide protection against infectious diseases. Changes in the bacterial composition of the vaginal microbiome contribute to the development of bacterial vaginosis. Pregnant women with bacterial vaginosis may develop chorioamnionitis, premature rupture of membranes, and preterm labor. Clinical and microscopic methods and traditionally used to diagnose BV. Hoewer, these methods require time, qualified personnel and are characterized by low sensitivity and specificity. Modern diagnostic methods based on the identification of new biomarkers can significantly improve the diagnosis of BV. The analytical review discusses promising directions in the laboratory diagnosis of BV. In addition, computer algorithms (artificial intelligence) can be used to automate the diagnosis of BV based on microscopy results.

ƏDƏBİYYAT

1. Van der Wijgert J.H., Borgdorff H.,Verhelst R et al. The vaginal mokrobiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? Plo One. 2014;9(8):e105998. DOI: 10.1371/journal.pone.0105998.
2. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю., Бочарова В.К. Нарушение вагинального микробиома и риск заражения ВИЧ-инфекцией у женщин. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2023;15(1):23- 31. DOI: 22328/2077-9828-2023-15-1-23-31.
3. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Бактериал вагиноз: дискуссионные вопросы. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):13-18. DOI:10.25208/vdv1224.
4. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspesific vaginitis. Diaqgnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 2023;74(1):14-22. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
5. Klebanoff M.A., Shwebke J.R. Zhang J. et al. Vulvoginal symptoms in women with bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 2014;104(2):267-272. DOI:10.1097/01.AOG.0000134783.98382.b0.
6. Modak T., Arora P., Agnes C. et al. Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and micribiological criteria. J İnfect Dev Ctries. 2011;5(5):353-360. DOI:10.3855/jidc.1153.
7. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. J Clin Microbiol.2021;29(2):297-301. DOI:10.1128/jcm.29.2.297-301.
8. Vaneechoutte M., Guccin A., Van Simaey L. et al. Emended description of Gardnerella vaginalis and description of Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella piotii sp. nov. and Gardnerella swidsinskii sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus Gardnerella. Int J Syst Evol Microbiol. 2019;69(3):679-687. DOI: 10.1099./ijsem.0.3200.
9. Redelinghuys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. Front Cell İnfect Microbiol. 2020;10:354. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00354.
10. Adzitey F., Huda N., Ali G.R. Molecular techniques for detecting and typing of bacteria, advantages and application to foodborne pathogens iisolated from ducks.3 Biotech. 2013;3(2):97-107. DOI:10.1007/s13205-012-0074-4.
11. Coleman J.S., Gaydos C.A. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. J Clin Microbioljbiol. 2018;56(9):e00342-e00418; DOI:10.1128/JCM.00342-18.
12. Yeruva T., Rajkumar H., Donuqama V. Vaginal lactobacilli profile in pregnant women with normal /abnormal vaginal flora. Indian J Med Res. 2017;146(4):534-540. DOI: 10.4103/ijmr.İJMR_774_16.
13. Janulatiene M., Paliulyte V., Grinceviciene S.et al. Prevalence and distribution of Gardnerella vaginalis subgroups in women and without bacterial vaginosis. BMC Infect Dis. 2017;17(1):394. DOI:10.1186/s12879-017-2501-y.
14. Ahmed A., Earl J., Retchless A.et al. Comparative Genomic analyses of 17 clinical isolates of Gardnerella vagialis provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars. J Bacteriol. 2012;194(15):3922-3937. DOI:10.1128/JB.00056-12.
15. Thompson A., Timm K., Borders N. et al. Diagnostic performance of two molecular assays for the detection of vaginitis in symptomatic women. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(1):39-44. DOI:10.1007/s10096-019-03694-w.
16. Jespers V., van de Wijgert J., Cools P.et al. The significance of Lactobacillus crispatus and L. vaginalis for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. BMS Infect Dis. 2015;15:115. DOI:10.1186./s12879-015-0825-z.
17. Jespers V., Menten J., Smet H.et al. Quantification of bacterial species of the vaginal microbiome in different groups of women, using nucleic acid amplification tests. BMS mikrobiol.2012;12:83. DOI:10.1186/1471-2180-12-83.
18. Tarrachinni C., Lugli G.A., Mancabelli L.et al. Assessing the Geno-mic Variability of Gardnerella vaginalis through Comparative Genomic Analyses: Evolutionary and Ecological Implications. Appl Environ Microbiol. 2020;87(1):e0218-e0220. DOI:10.1128/AEM.02188-20.

19. Castro J., Jefferson K.K., Cerca N. Genetic Heterogeneity and Taxonomic Diversity among Gardnerella Species.Trend Microbiol.2020;28(3):202-211. DOI: 10.1016/j.tim.2019.10.002.
20. Doroftei B., İllie O.D., Armeanu T.et al. Narrative Review. Discussing the Obstetrics Repercussions Due to Alterations of Personalized Bacterial Sites Developed within the Vagina, Cervix and Endometrium.J Clin Med.2023$12(15):5069. DOİ:10.3390/jcm12155069.
21. Holm J.B.,Carter K.A.,Ravel J.,Brotman R.M.Lactobacillus iners and genital health:molecular clues to an enigmatic vaginal species.Curr.İnfect.Dis.Rep.2023;25(4):67-75.DOİ:10.1007/s11908-023—00798-5.
22. Church D.L., Cerutti L., Gürtler A. et al. Performance and Application of 16S rRNA Gene Cycle Sequencinq for Routine Identification of Bacteria in the Clinical Microbiology Laboratory. Clin Microbiol Rev. 2020;33(4):e00053-e00119. DOI:10.1128/CMR.00053-19.
23. Watts G.S., Youens-Clark K., Slepian M.J. et al. 16S rRNA gene sequencing on a benchtop sequencer: accuracy for identification of clinically important bacteria. J Appl Microbiol. 2017;123(6):1584-1596. DOI:10.1111/jam.13590.
24. Culbreath K., Melanson S., Gale J. et al. Validation and Retrospective Clinical Evaluation of a Quatitative 16S rRNA Gene Metagenomic Sequencing Assay for Bacterial Pathogen Detection in Body Fluids. J Molec Diaqn. 2019;21(5):913-923. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.05.002.
25. Peters D.I., Wang W., Zhang X.et al. Metaproteomic and Metabolomic Approaches for Characterizing the Gut Microbiome. Proteomics 2019;19(16):e1800363. DOI: 10.1002/pmic.201 800363.
26. Fereirra C.S.T., da Silva M.G., de Pontes L.G. et al. Protein Content of Cervicovaginal Fluid is Altered During Bacterial Vaginosis.J Low Genit Tract Dis. 2018;22(2):147-151. DOI:10.1097/LGT.0000000000000367.
27. Parolin C., Foschi C., Laghi L., et al. Insights into Vaginal Bacterial Communites and Metabolic Profiles of Chlamydia trachomatis infection: Positioning Between Eubiosis and Dybiosis. Front Microbiol. 2018;9:600. DOI:10.3389/fmicrb.2018.00600.
28. Pruski P., Macintyre D.A., Lewis H.W.et al. Medical Swab Analysis Using Desorption Electrospray ionization Mass Spectrometry: A Non İnvasive Approach for Mucosal Diagnostics.Anal Chem.2017;89(3):1540-1550. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b03405.
29. Stafford G.P., Parker J.L., Amabebe E. et al. Spontaneous Preterm Birth is Associated with Differential Expression of Vaginal Metabolites by Lactbacilli-Dominated Microfora. Front Physiol. 2017;8:615. DOI:10.3389/fphys.2017.00615.
30. Borgogna J.C., Shardell M.D., Grace S.G. et al. Biogenic Amines İncrease the Odds of Bacterial Vaginosis and Affect the Growth of and Lactic Acid Production by Vaginal Lactobacillus spp. Appl Environ Microbiol.2021;87(10):e03068-e03120. DOI:10.1128/AEM.03068-020.
31. Milsana K., Naicker N., Werner L. et al. Symptomatic vaginal discharge is a poor predictor of sexually transmitted infections and genital tract inflammation in high-risk women in South Africa. J Infect Dis. 2012;206(1):6-14. DOI: 10.1093/infdis/jis298.
32. Kyongo J.K., Crucitti T., Menten J.et al. Cross-Sectional Analysis of Selected Genital Tract Immunological Markers and Molecular Vaginal Microbiota in Cub-Saharan African Women, with Relevance to HIV Risk and Prevention. Clin Vaccine Immunol. 2015;22(5):526-538. DOI:10.1128/CVİ00762-14.
33. Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A.et al. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HİV Acquisition in Young South African Women. Immunity.2017;46(1):29-37. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.12.013.
34. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю.Современные представления о бактериальном вагинозе. Гинекология. 2021;23(1):37-42. DOI:10.26442/20795696.2021.1.200680.
35. Anahtar M.N., Byrne E.H., Doherty K.E. et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. İmmunity. 2015;42(5):965-976. DOI:10.1016/j.immuni.2015.04.019.
36. Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A. et al. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communites are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South Africian Women. Immunity. 2017;46(1):29-37. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.12.013.
37. Beck D., Foster J.A. Machine learning techniques accurately classify microbial communities by bacterial vaginosis characteristics. Plo S One.2018;9(2):e87830. DOI: 10.1371./journal.pone.0087830.

38. Song Y., He L., Zhou F.et al. Segmentation, Splitting and Classification of Overlapping Bacteria in Microscope İmages for Automatic Bacterial Vaginosis Diagnosis. IEEE J Biomed Health Inform. 2017;21(4):1095-1104. DOI: 10.1109./JBHİ.2016.2594239.
39. Jarvis J.P., Rains D., Kradel S.J.et al. Diagnosing bacterial vaginosis with a novel, clinically-actionable molecular diagmostic tool. J Appl Microb Res.2018;1(2):01-08. DOI:10.1101/334177.
40. Swidsinski A., Loaning-Baucke V., Swidsinski S.et al. Clue Cells and Pseudo Clue Cells in Different Morphotypes of Bacterial Vaginosis. Front Cell Infect Microbiol. 2022:12:905739. DOI: 10.3389/fcimb./2022.905739.
41. Шапошникова Е.В.Современные подходы к лечению вульвовагинита смешанной этиологии у женщин во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):5-11. DOI: 32364/2618.8430.2021-4-1-5-11.
42. Федеральные клинические рекомендации РОАГ «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». М.;2019.

VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞULAN UŞAQLARDA NEKROTİK ENTEROKOLİTİN PROQNOSTİK ALQORİTMİ

İ.İ. Hüseynova, R.O. Bəylərov
Azərbaycan Tibb Universiteti, I Uşaq xəstəlikləri kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *vaxtından əvvəl doğuş, nekrotik enterokolit, yaxın infraqırmızı spektroskopiya, NİRS, klaudin-3, laktat*

Neonatal nekrotik enterokolit (NEK) əsasən vaxtından əvvəl doğulanlarda (VƏD) rast gəlinən, mədə-bağırsaq sisteminin kəskin iltihabi xəstəliyi olub iltihabi reaksiyanın artması və bağırsaq epitelial qatının həddindən artıq zədələnməsi ilə xarakterizə edilir. Tibb sahəsində xəstəliyin diaqnostikası və müalicəsində əldə edilən əsaslı nailiyyətlərə əsasən VƏD uşaqların sağ qalmasının xeyli artmasına baxmayaraq NEK zamanı ölüm faizi əsasən dəyişilməmiş qalmışdır [1]. NEK hal-hazırda 28 həftəsindən tez doğulan yenidoğulmuşun həyatının 15-60-cı günləri arasında ölümün ən çox rast gəlinən səbəbidir [2]. Hal-hazırda parenteral qidalanma, antibiotikoterapiya və cərrahi müdaxilə (nekrotik bağırsağın rezeksiyası) NEK-in yeganə müalicə metodları olmasına baxmayaraq bəzi xəstələrin vəziyyətinin ağırlığı ilə əlaqədar cərrahi müdaxilə oluna bilmədiyindən konservativ müalicə almaq məcburiyyətində qalırlar. Xəstəlikdən sağalanlarda isə qısa bağırsaq sindromu kimi ağır fəsad əmələ gəlir ki, bu da gələcəkdə psixomotor inkişaf geriliyinə səbəb olur [3,4]. Xəstə uşaqların vəziyyəti saatlar içində ağırlaşa bildiyindən NEK ilə xəstə uşaqlarda nəticənin yaxşılaşdırılması məqsədilə yeni müalicə metodlarının və prediktiv biomarkerlərin tapılması vacibdir [2,5]. NEK-in mərkəzi xüsusiyyəti bağırsaq keçiriciliyidir ki, klaudin zülallarında baş verən dəyişikliklər nəticəsində bağırsaq iltihabına və NEK-ə gətirib çıxara bilər [6]. Bağırsaq işemiyasının erkən aşkarlanması lazımı tədbirlərin vaxtında görülməsilə yanaşı bağırsaq nekrozu və perforasiyasının qabağını ala və beləliklə xəstələnmə və ölüm faizini azalda bilər. Bağırsaq işemiyası və zədələnmələri zamanı meydana çıxan perfuziya pozulmalarının təyin edilməsində son illərdə yaxın infraqırmızı spektroskopiya- NİRS (near infrared spectroscopy) üsulundan istifadə edilir [7]. NİRS infraqırmızı işıq şüalarından istifadə etməklə regional toxuma oksigenasiyasının (rSO_2) ölçülməsinin qeyri-invaziv metodudur [8].

Eyni zamanda qanda laktat turşusu toxuma hipoksiyası və perfuziyanın azalmasını əks etdirən göstəricilərdən olduğundan NEK-in diaqnostikası və xəstəliyin proqnozlaşdırılmasında vacib göstəricilərdəndir [9].

Bütün bunları nəzərə alaraq, aparılan tədqiqat işimizdə NEK-ə şübhə olan vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda onun erkən diaqnostikası və gedişinin proqnozlaşdırılmasında serebral və abdominal oksigenasiyanın, regional hipoksiyanın NİRS vasitəsilə tədqiq edilən göstəriciləri (cFTOE, sFTOE, SCOR, r_sSO_2, r_cSO_2) ilə yanaşı, klaudin-3-ün və laktat turşusunun təyin olunmasını vacib hesab etdik. Bütün yuxarıda göstərilənlər məqalədə təqdim edilən tədqiqat işinin aktuallığını təsdiq edir və bu aspektdə tədqiqatın aparılmasına zəmin yaradır.

Tədqiqatın məqsədi. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolitin gedişinin proqnostik alqoritmini hazırlamaqdan ibarət olmuşdur.

Tədqiqatın material və metodları: Tədqiqat NEK-ə ilkin şübhə əlamətləri yaranan vaxtından əvvəl doğulanlarda abdominal və serebral oksimetriya göstəriciləri, bağırsağın baryer funsiyasının pozulmasının markeri olan klaudin-3 göstəricisi və hüceyrə səviyyəsində hipoksiyanı əks etdirən laktat xəstəliyin erkən diaqnostikası və proqnozlaşdırılmasından alınan nəticələrə əsaslanır.

İş K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu, Respublika Perinatal Mərkəz, "Baku Medical" Özəl Tibb Müəssisəsi və 5 saylı Doğum evində aparılmışdır (2020-2023-cü illər). Tədqiqata vaxtından əvvəl doğulmuş 88 NEK-ə şübhə əlamətləri olan xəstə uşaq cəlb edilmişdir. Orta hestasiya yaşı - 31,03±2,68 həftə (mean±SD), median 31,50 həftə; (minimal 26həftə, maximal 36 həftə); orta çəki 1478,3±464.35 (mean±SD); median 1440,00; minimal 800q, maximal 2500q olmusdur.

69 uşaqda sidikdə klaudin-3 təyin edilmişdir. Onlar arasında 45-i NEK-ə şübhə olan, 24 uşaq isə kontrol qrup olmuşdur.

NEK diaqnozu klinik, laborator və instrumental göstəricilərə əsasən təsdiqlənmiş və NEK-in ilkin klinik əlamətləri olaraq qarında köp, gərginlik, qida

mənimsənilməsinin pozulması, qusma, qaytarma (əsasən öd qarışıqlı), nəcisdə qan, apnoe və s. əlamətlər götürülmüşdür.

Tədqiqatdan çıxarılma kriteriyaları: anadangəlmə və xromosom anomaliyaları; ilk 3 həftə müddətində NEK-ə şübhəsi olmayan körpələr.

Abdominal və serebral oksimetriyanın qiymətləndirilməsi məqsədilə Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Grand layihəsi ilə əldə edilmiş oksimetrdə (Somanetics INVOS 5100C Covidien, Medtronic, USA, 2006) istifadə edilmişdir.

Bağırsaqların oksigenlə saturasiyası pediatrik somasensor vasitəsilə göbəkaltı nahiyədən, beyin damarlarının saturasiyası isə frontoparietal nahiyədən ölçülmüşdür və eyni zamanda xəstəyə davamlı pulsoksimetriya tətbiq edilmişdir

Bağırsağın baryer funksiyasının pozulmasının öyrənilməsi məqsədilə sidikdə İFA (immunoferment analiz) metodu ilə klaudin-3 dəyərləri qeyri-invaziv ölçülmüşdür. Bütün xəstələrdə rutin olaraq qan qazları, laktat təyin edilmişdir.

Göstəricilərin statistik işlənməsi Windows SPSS20 sistemində həyata keçirilmişdir, $p<0,05$ olması fərqin statistik dürüstlüyünü əks etdirmişdir. Eyni zamanda həssaslıq və spesifiklik göstəricilərinə əsasən binar klassifikasiyada (müsbət\mənfi nəticələr) ROC- analizi (Receiver operating characteristic analysis - Qəbuledicinin işləmə xarakteristikasının (ROC) təhlili) aparılmışdır. Orta arifmetrik göstəricilər olaraq (bütün aldığımız kəmiyyət göstəricilərinə əsasən-mean (orta göstərici); SD-göstəricilərin orta kvadratik fərqdən nə qədər fərqlənməsi və minimum, maximum göstəricilər verilmişdir.

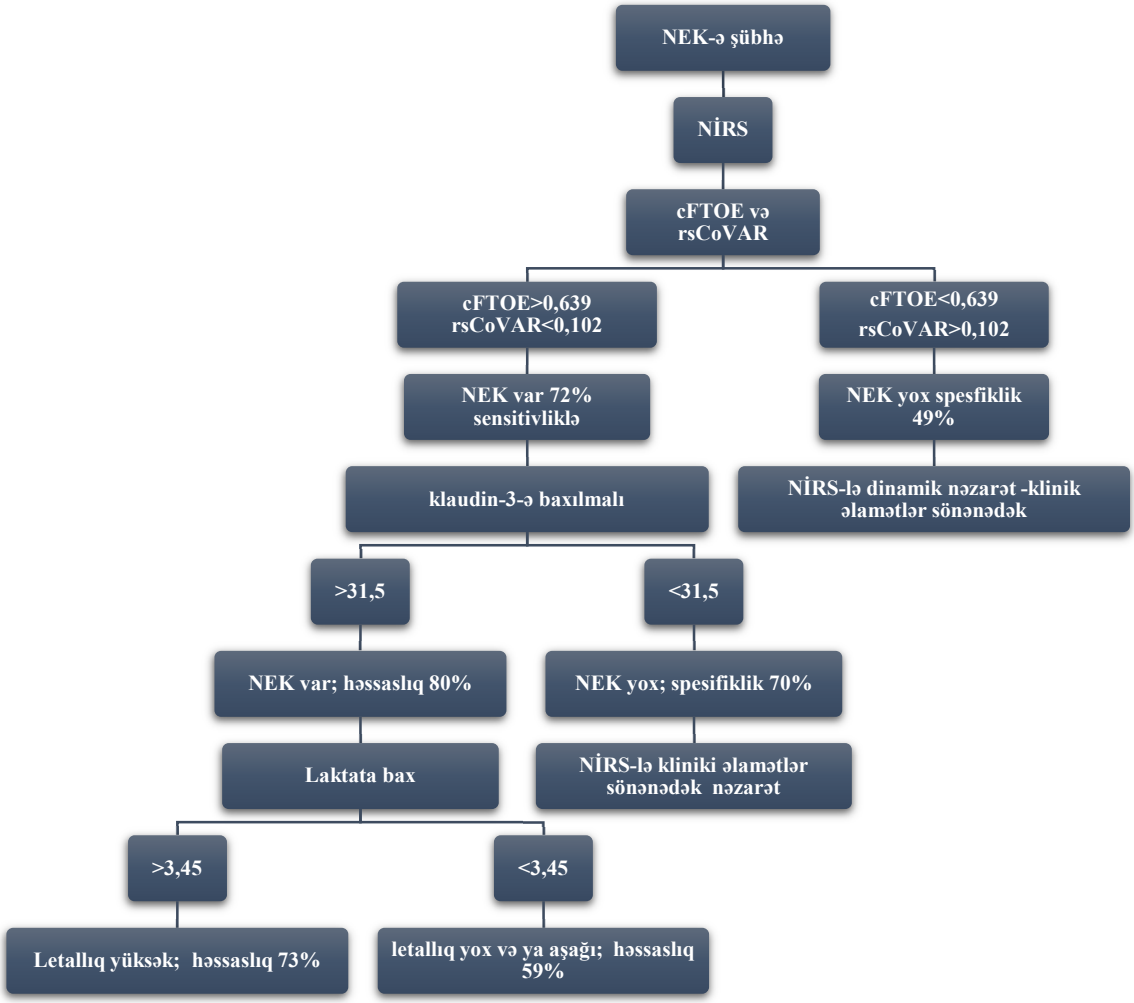
Tədqiqatın nəticələri və müzakirəsi. Tədqiqat işi zamanı NİRS göstəricilərindən cFTOE-nin daha çox statistik fərqlənməsinə əsaslanaraq, NEK diaqnozunun təsdiqlənməsində rolunu aydınlaşdırmaq məqsədilə ROC əyrisini aldıq.

cFTOE üçün kəsmə səviyyə 0,25; sensitivlik 72%, spesifiklik isə 49% olmuşdur. Əyri altında qalan sahə (AUC) göstəriciləri cFTOE üçün 0,639 ($p=0,035$) olmuşdur. AUC nəticəsinin cFTOE-də daha yüksək olması bu göstəricinin daha yüksək proqnostik gücə malik olduğunu göstərir.

Kontrol qrupla müqayisədə NEK təsdiq olunan uşaqlarda klaudin-3 dəyərləri 3 dəfədən çox artmışdır ($p<0.05$). Qruplar arasında belə güclü statistik fərqin olması baxımından klaudin-3 zülalının NEK diaqnozunun təsdiq edilməsi üçün kəsmə səviyyəsini araşdırdıq. Əyri altındakı sahənin nəticəsinin yüksək olması (0,769) klaudinin yüksək proqnostik əhəmiyyətə malik olduğunu göstərir. Biz sensitivlik və spesifiklik göstəricilərinə əsasən orta xəttdən ən uzaq məsafədə olan göstəricini tapmaqla diaqnostik kəsmə səviyyəsini (cut off level) təyin etdik. Klaudin-3 səviyyəsinin 31,5 ng/ml-dan yüksək olması 80 % sensitivliklə NEK diaqnozunu təsdiq etmişdir. Klaudin-3 səviyyəsinin 31,5 ng/ml-dan aşağı olması zamanı isə 70% spesifikliklə diaqnoz inkar edilə bilər.

NEK-ə şübhə olan uşaqlarda ilkin Lactat turşusu səviyyəsinə əsasən ölümü proqnoz etmək üçün ROC analizini apardıq və bunun əsasında kəsmə səviyyəsini hesabladıq. ROC əyrisi altında sahə 0,672, $p=0,037$ olmuşdur. Kəsmə səviyyəsi isə 3,45 təyin edilmişdir, həssaslıq 73%, spesifikik isə 59% təşkil etmişdir.

Tədqiqatın nəticələri əsasında vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda NEK-in erkən diaqnostikasını yaxşılaşdırmaq və bu xəstəliyin gedişini daha dəqiq proqnozlaşdırmaq üçün təcrübi əhəmiyyətli proqnostik alqoritm hazırlanmışdır.



İlk olaraq NEK şübhəsi olan xəstə NİRS üsulu ilə qiymətləndirilir. Burada cFTOE və rsCoVAR dəyərlərinə baxılır və cFTOE və rsCoVAR qiymətləndirilir. cFTOE ≤ 0.639 və rsCoVAR ≥ 0.102: NEK-in 72% həssaslıqla mövcudluğunu göstərir, cFTOE > 0.639 və rsCoVAR < 0.102 dəyərləri nekrotik enterokolitin olmadığını təsdiq edir. NEK mövcuddursa klaudin-3 dəyərlərinə baxılmalıdır: klaudin-3 > 31.5 dəyərində 80% həssaslıqla NEK mövcuddur; klaudin-3 ≤ 31.5 dəyəri isə NEK-in olmadığını göstərir, klaudin-3 > 31.5 olduqda isə laktat səviyyəsinə baxılır. Laktat > 3.45 dəyəri 73% həssaslıqla letallığı proqnoz edir; Laktat ≤ 3.45 dəyəri qənaətbəxş nəticəni proqnozlaşdırır. Klaudin-3 ≤ 31.5 olduqda isə NİRS müayinəsi ilə kliniki əlamətlər azalanadək xəstəyə nəzarət davam etdirilir.

Yekun: Təqdim olunmuş model NEK şübhəsi olan xəstələrin proqnozlaşdırılması və izlənməsi üçün nəzərdə tutulmuş bir alqoritmdir. Dəyərlər və həssaslıq/spesifiklik dəyərləri klinik qərar qəbul edilməsində kömək edir. Bu da öz növbəsində, erkən müalicə və müdaxilələr ilə nekrotik enterokolit ilə əlaqəli letallıq və xəstələnməni azaltmağa kömək edəcək.

РЕЗЮМЕ

Прогностический алгоритм некротического энтероколита у недоношенных детей

И.И. Гусейнова, Р.О. Байларов
Азербайджанский Медицинский Университет
Кафедра Детских болезней 1

Ключевые слова: *преждевременные роды, недоношенные дети, некротический энтероколит (НЭК), ближняя инфракрасная спектроскопия (NIRS), claudin-3, лактат*

С целью создания прогностического алгоритма течения некротического энтероколита у недоношенных детей, в наше исследование было включено 88 недоношенных детей с подозрением на НЭК. Всем детям были проведены церебральная и спланхническая оксиметрия с помощью метода ближней инфракрасной спектроскопии (NİRS). У 69 детей было определено содержание клаудина-3 в моче методом ИФА. Также у этих детей изучались уровни лактата для прогноза летальности. Анализ полученных результатов показал, что модель, являясь алгоритмом для прогнозирования и наблюдения больных с НЭК, помогает в ранней диагностике, своевременном лечении, а также прогнозировании заболевания, что способствует уменьшению смертности.

SUMMARY

Prognostic algorithm of necrotizing enterocolitis in preterm infants

I.I. Huseynova, R.O. Baylarov
Azerbaijan Medical University
Department of Children's Diseases 1
Baku, Azerbaijan

Key words: *preterm birth, necrotizing enterocolitis (NEC), preterm infants, near infrared spectroscopy (NIRS), claudin-3, lactate*

In order to create a prognostic algorithm for the course of necrotizing enterocolitis in preterm infants, 88 preterm infants with suspected of NEC were included in our study. All children underwent cerebral and splanchnic oximetry using the method of near infrared spectroscopy (NIRS). The content of claudine-3 in urine was determined in 69 children by the ELISA method. Lactate levels were also studied in these children for predicting of mortality. The analysis of the results showed that the model, being an algorithm for predicting and monitoring patients with NEC, improves early diagnosis, timely treatment, as well as disease prediction, which helps to reduce mortality.

ƏDƏBİYYAT

1. Xu, L., Ma, S., Qu, M. *et al*. Parthanatos initiated by ROS-induced DNA damage is involved in intestinal epithelial injury during necrotizing enterocolitis. *Cell Death Discov.* -2024. 10, 345.
2. Cho SX, Rudloff I, Lao JC, et al. Characterization of the pathoimmunology of necrotizing enterocolitis reveals novel therapeutic opportunities. *Nat Commun*. -2020. 11(1):5794.
3. Mimatsu H, Onoda A, Kazama T, et al. Dedifferentiated fat cells administration ameliorates abnormal expressions of fatty acids metabolism-related protein expressions and intestinal tissue damage in experimental necrotizing enterocolitis. *Sci Rep*. 2023;13(1):8266. Published 2023 May 22. doi:10.1038/s41598-023-34156-1
4. Xiao-Chen Liu, Lu-Quan Li Necrotizing enterocolitis in a Chinese perspective: a narrative review. Pediatric Medicine, February 28, 2024. Vol 7, -p.1-13.
5. Deianova, N., el Manouni el Hassani, S., Struijs, E.A. *et al.* Fecal amine metabolite analysis before onset of severe necrotizing enterocolitis in preterm infants: a prospective case–control study. *Sci Rep* 12, 12310 (2022). https://doi.org/10.1038/s41598-022-16351-8.
6. Griffiths, V., Al Assaf, N. & Khan, R. Review of claudin proteins as potential biomarkers for necrotizing enterocolitis. *Ir J Med Sci* **190**, 1465–1472 (2021). https://doi.org/10.1007/s11845-020-02490-2.

7. Mishra V, Mathur AA, Mohamed S, Maheshwari A. Role of Near-infrared Spectroscopy in the Diagnosis and Assessment of Necrotizing Enterocolitis. *Newborn (Clarksville)*. 2022;1(1):177-181. doi:10.5005/jp-journals-11002-0001
8. Gan Y., Ying J., Qiu X. et al.Value of near-infrared spectroscopy in evaluating the risk of neonatal necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis Early Human Development, Volume 195, August 2024, 106083.
9. Wang Y, Lai L, Zhang Q, Zheng L. Lactate acid level and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis: a retrospective cohort study based on pediatric-specific critical care database. *J Pediatr (Rio J)*. 2023;99(3):278-283. doi:10.1016/j.jped.2022.11.005

IMPACT OF ENERGY BALANCE ON POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Besarion Tkeshelashvili[1], Mariam Gugushvili[1], Jamila Gurbanova[2], Khayala Takhmazi[2], Aynura Amirova[2], Kamala Rustamova[2], Afat Hasanova[2]
[1]David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia
[2]Scientific research Institute of obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan

Key words: *Polycystic ovary syndrome, reproductive age, obesity, genetic origin, energy balance, diet, lifestyle*

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age [1], affecting one in five women worldwide [2]. Overweight and obesity increase the prevalence of PCOS, which together with dyslipidemia is considered to be the dominant feature in 40 to 60% of cases [3,4]. Diagnostic criteria include irregular menstruation, androgen excess, and/or polycystic ovaries, with long-term consequences being hyperinsulinemia and infertility [5, 6]. Many studies suggest that metformine and oral contraceptive combinations are commonly prescribed to alleviate reproductive complaints; However, for overweight and obese patients planning pregnancy, weight loss of 5 to 10% through lifestyle modification is recommended as first-line treatment [7-10].

The goal of a weight loss diet is to be in proportion to energy needs and therefore should result in a daily energy deficit that promotes weight loss. If estimated energy requirements are not known, this may lead to poor weight loss and poor adherence to the diet by patients [11].

The only direct method for estimating energy requirements involves caloric titration of food intake over several days or weeks to achieve energy balance [12, 13]. Other objective but indirect methods include doubly labeled water (DLW) and measurement of resting energy values by indirect calorimetry. These methods rely on the assumption that if body mass is stable throughout the observation period, then energy expenditure must be equivalent to energy intake, creating an estimated energy requirement for body mass stability.

Given the cost and ineffectiveness of caloric titration in clinical settings, DLW is considered the gold standard approach because energy expenditure is assessed over several days while individuals continue their usual behavior under free, unmodified conditions. DLW studies also provide a direct assessment of weight stability [14]. However, DLW studies are not cost-effective or practical for use in clinical settings or large-scale studies.

Mathematical equations that calculate energy requirements based on variables such as age, sex, weight, height, and physical activity level are available and have been used in women with PCOS [5,15,16]. In the past decade, the ability of mathematical equations to estimate energy requirements has improved, as several groups have developed equations from DLW data compiled over a 7–14-day period taking into account energy expenditure (including physical activities) [6].

There are insufficient data in the literature to allow any meaningful conclusions to be drawn regarding the relationship between PCOS and energy balance. Furthermore, even if PCOS is indeed associated with energy expenditure (both postprandial and resting state components), it does not necessarily lead to long-term weight gain, especially in adolescents. The central control of components of metabolism, appetite, intestinal peptides and nutrient supply is a very complex to investigate. Thus, the aim of our study was to evaluate the energy parameters in adolescents with PCOS using the indirect calorimetry method.

Research methods

50 adolescents (age 13-19 years) with PCOS of various body weights were studied in a cross-sectional design. 50 adolescents with the same body mass and age without PCOS constituted the control group. PCOS was diagnosed. Energy indicators were determined by the method of indirect calorimetry with REEVUE Metacheck (KORRTM, USA) device. Resting Metabolic Rate (RMR) was determined by the ratio of percentage values of oxygen in inhaled and exhaled air fractions during 10 minutes. Harris and Benedict's mathematical formulas were also used to calculate body energy characteristics (RMRs) taking into account gender, age, body mass, height

and physical activity level, based on which the increased RMR formula was estimated = (RMR-RMRs)/RMRs. Anthropometric parameters were assessed by calculating body mass index taking into account age and gender (percentile tables, WHO, 2002).

The obtained data were statistically processed with the program SPSS22.0. Quantitative variables are presented as the mean standard deviation (SD), the difference of such variables between groups was evaluated by t-test, categorical variables are presented as percentages, and the difference of such variables between groups was evaluated by Chi2-test. The null hypothesis was rejected using the $p<0.05$ criterion.

Results

The distribution of study and control group patients according to body mass percentile is shown in chart #1. As can be seen from diagram #1, the study group consists of both low body weight (36.0%), normal weight (40.0%) and overweight patients (24.0%). In the subgroup of low body mass, the index of BMI was 17.6±1.6 kg/m2, and the percentile of BMI was 12.0±8.2. In the subgroup of normal body mass, the index of BMI was 21.6±1.3 kg/m2, and the percentile of BMI was 55.6±15.7. In the overweight subgroup, BMI was 29.0±5.9 kg/m2, and BMI percentile was 92.6±4.9.

#1BMI percentile in study and control group patients.

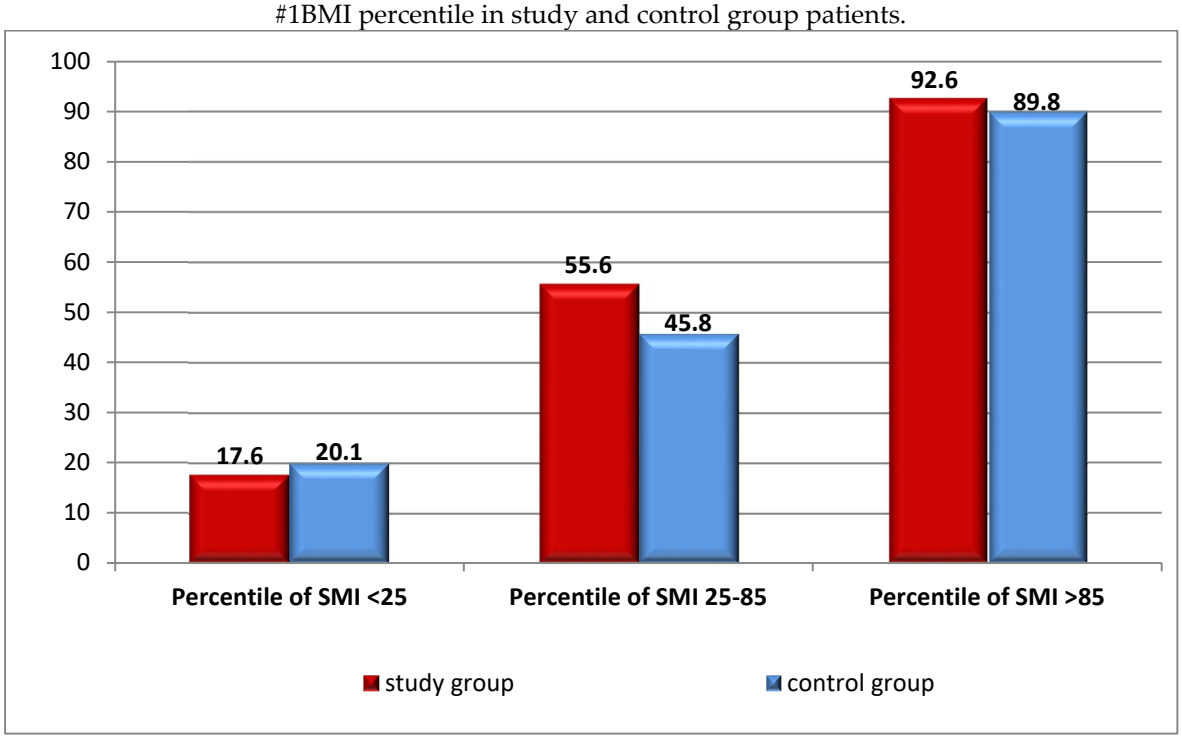


Figure 1. *Anthropometric and energy parameters of study and control group patients.*

As can be seen from Table 1, the RMR rate in both the main study group and the study subgroups of patients with low, normal and overweight body mass was significantly increased compared to the control subgroups. If the RMR rate is compared between subgroups, it is clear that in the study subgroup of overweight and PCOS it is significantly increased compared to the study patients with normal and underweight and PCOS ($p<0.001$), while the rate of the study subgroup of normal weight is not significantly different from the rate of patients with low weight and PCOS ($p=0.254$).

Resting metabolic rate in the RMR groups and statistical test results for their comparison are shown in Table 1.

Table 1.
RMR rate in both the main study group and the study subgroups of patients with low, normal and overweight body mass.

	Research Group		Control Group	
	MEAN	SD	MEAN	SD
RMR	1758.5	363.7	1447.5	149.2
t-test, p	t=5.59, p<0.001			
RMR, low BMI (n=18)	1603.6	274.0	1350.6	178.2
t-test p	t=3.28, p=0.002			
RMR, normal body mass (n=20)	1724.2	356.9	1427.7	154.3
t-test, p	t=3.41, p=0.002			
RMR, high BMI (n=12)	2088.0	327.2	1634.0	185.4
t-test, p	t=4.18, p<0.001			

In the study group, a total of 9 (18%) patients had a decreased indicator compared to the indicators calculated by mathematical formulas, which was considered an energy deficit condition. In the subgroups divided by body mass, this condition was distributed as follows: low mass - 6 (33.3%), normal mass - 3 (15.0%). Such a condition was not observed in people with excess body weight. Figure 2 shows the increase in RMR in study subgroups by body mass.

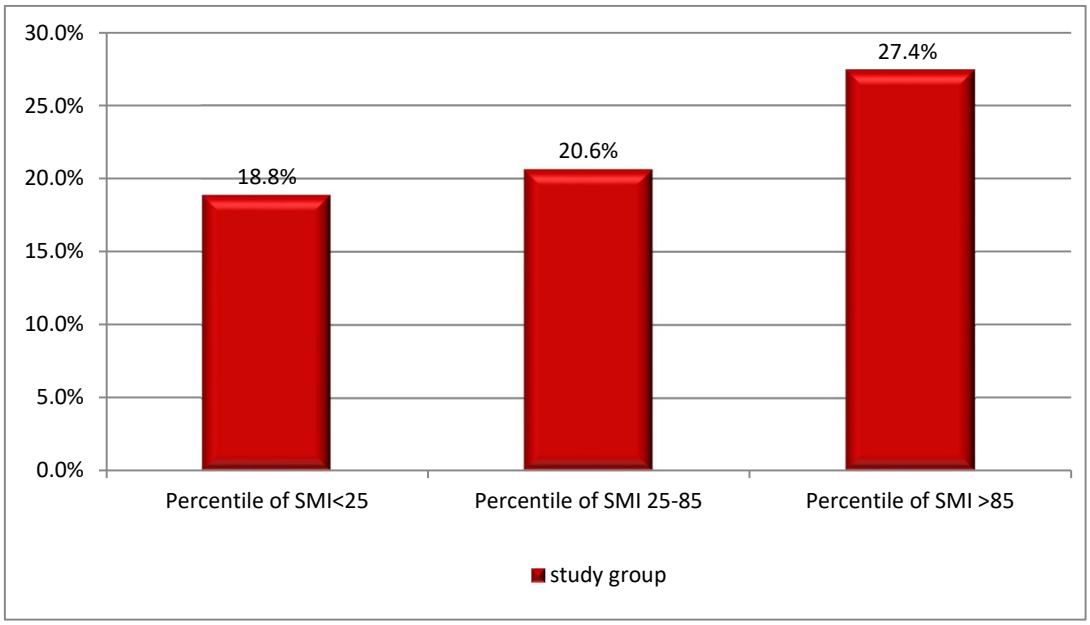


Figure 2. *Increased RMR (%) in study and control group patients.*

Discussion of the obtained results: Long-term energy imbalance can affect body weight. It is therefore important to consider whether PCOS is associated with changes in any aspect of metabolism.

Robinson and co-authors [17] conducted a continuous indirect calorimetric study in a cross-sectional design in 14 women with PCOS compared with 14 controls of the same body mass. Postprandial thermogenesis was significantly lower in PCOS women, and the difference between groups was more pronounced for overweight PCOS women (difference 41.1 kJ). In addition, insulin resistance was correlated with reduced postprandial thermogenesis in the PCOS group [17]. Interestingly, resting energy expenditure was not reliably different between the study groups. Romualdi and co-authors [18] compared 109 PCOS women with 31 control women and showed that resting metabolic rate was significantly elevated in the PCOS group compared to controls.

The developed energy imbalance leads to the redistribution of residual resources to ensure the vital functions of the body [19]. The so-called Secondary functions - ovulation, thyroid function - are

sequestered; The concentration of catabolic agents (estrogens, thyroid hormones, etc.) is reduced; Cortisol levels and the androgen/estrogen ratio increase. Proteins are one of the powerful compounds that participate in the creation of energy balance, synthesis of necessary substances. Achieving energy balance with proper nutrition and circadian rhythm should normalize the main criteria of many conditions - metabolites and excess body mass [20,21]. Research results suggest that PCOS is accompanied by an energy imbalance caused by lifestyle disorders. The result of these conditions is, on the one hand, dysmetabolism, insulin resistance, inflammation, and on the other hand, estrogen deficiency, cervical mucus thinning, glycogen level decrease, mechanical and immune defense weakening.

Conclusion

Based on the research results, it can be concluded that energy imbalance is a possible pathogenetic cause in the development of overweight and PCOS. Obviously, larger randomized clinical trials are needed to turn this assumption into evidence.

XÜLASƏ

Enerji balansının polikistik yumurtalıq sindromuna təsiri

Besarion Tkeşelaşvili[1], Məryəm Ququşvili[1], Cəmilə Qurbanova[2], Xəyalə Təhmazi[2], Aynurə Əmirova[2], Kəmalə Rüstəmova[2], Afət Həsənova[2]

[1]David Tvildiani Tibb Universiteti, Tbilisi, Gürcüstan

[2]Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu

[2]Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *polikistik yumurtalıq sindromu, reproduktiv yaş, piylənmə, genetik amil, enerji balansı, pəhriz, həyat tərzi*

Polikistik yumurtalıq sindromunun (PYS) təqdimatı adətən heterojendir, lakin onun etiologiyasının genetik əsası üçün güclü dəlillər mövcuddur. Son genom geniş assosiasiya tədqiqatları (GWAS) klinik təzahürlərin tam spektri üçün ümumi genetik mənşəyi vurğuladı. Əsasən PYS-un heyvan modellərindən də sübut var ki, artıq androgenin təsiri altında epigenetik proqramlaşdırma PYS-un inkişafında həlledici rol oynayır. Lakin, digər mürəkkəb endokrin pozulmalarda (məsələn, CD2, piylənmə) olduğu kimi, genetik təsirlərlə qarşılıqlı əlaqədə olan və epigenetik təsirlərdə dəyişikliklərə səbəb ola bilən mühüm ekoloji amillər, xüsusilə də pəhriz və həyat tərzi var.

РЕЗЮМЕ

Влияние энергетического баланса на синдром поликистозных яичников

Бесарион Ткешелашвили[1], Мариям Гугушвили[1], Джамиля Курбанова[2], Хаяла Тахмази[2], Айнура Амирова[2], Кямаля Рустамова[2], Афят Гасанова[2]

[1]Давид Твилдиани Медицинский Университет, Тбилиси, Грузия

[2]Научно-исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии

[2]Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *синдром поликистозных яичников, репродуктивный возраст, ожирение, генетическое происхождение, энергетический баланс, диета, образ жизни*

Проявления синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) обычно неоднородны, но имеются убедительные доказательства генетической основы его этиологии. Недавние полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) выявили общее генетическое происхождение всего спектра клинических проявлений. Существуют также доказательства, в основном на животных моделях СПКЯ, что эпигенетическое программирование под влиянием избытка андрогенов играет решающую роль в развитии СПКЯ. Но, как и в случае с другими сложными эндокринными расстройствами (например, СД2, ожирением), существуют важные факторы окружающей среды, особенно диета и образ жизни, которые взаимодействуют с генетическими влияниями и могут привести к изменениям эпигенетических эффектов.

REFERENCES

1. Leventhal ML, Cohen MR. Bilateral polycystic ovaries, the Stein syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1951;61(5):1034–1046.
2. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC Med. 2010;8:41.
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009;91(2):456–488.
4. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2013;14(2):95–109.
5. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010;16(4):347–363.
6. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2005;352(12):1223–1236.
7. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(9):3299–3306.
8. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):569–574.
9. Gao L, Zhao FL, Li SC. Statin is a reasonable treatment option for patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012;120(6):367–375.
10. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Katsikis I. Infertility treatment in polycystic ovary syndrome: lifestyle interventions, medications and surgery. Front Horm Res. 2013;40:128–141.
11. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, Klein S, Schoeller DA, Speakman JR. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. Am J Clin Nutr. 2012;95(4):989–994.
12. Heymsfield SB, Darby PC, Muhlheim LS, Gallagher D, Wolper C, Allison DB. The calorie: myth, measurement, and reality. Am J Clin Nutr. 1995;62(5 Suppl):1034S–1041S.
13. Rosenbaum M, Ravussin E, Matthews DE, Gilker C, Ferraro R, Heymsfield SB, Hirsch J, Leibel RL. A comparative study of different means of assessing long-term energy expenditure in humans. Am J Physiol. 1996;270(3 Pt 2):R496–R504.
14. Schoeller DA. Measurement of energy expenditure in free-living humans by using doubly labeled water. J Nutr. 1988;118(11):1278–1289.
15. Churchill SJ, Wang ET, Bhasin G, Alexander C, Bresee C, Pall M, Azziz R, Mathur R, Pisarska MD. Basal metabolic rate in women with PCOS compared to eumenorrheic controls. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83(3):384–388.
16. Larsson I, Hulthén L, Landén M, Pålsson E, Janson P, Stener-Victorin E. Dietary intake, resting energy expenditure, and eating behavior in women with and without polycystic ovary syndrome. Clin Nutr. 2016;35(1):213–218.
17. Robinson S, Chan SP, Spacey S, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. Clin Endocrinol (Oxf). 1992;36:537-543.
18. Romualdi D, Versace V, Tagliaferri V, et al. The resting metabolic rate in women with polycystic ovary syndrome and its relation to the hormonal milieu, insulin metabolism, and body fat distribution: a cohort study. J Endocrinol Invest. 2019;42:1089-1097.

19. Sellix MT, Menaker M. Circadian clocks in mammalian reproductive physiology: effects of the "other" biological clock on fertility. Discov Med 2011; 11(59):273-81.
20. Pendergast FJ, Livingstone KM, Worsley A, McNaughton SA. Correlates of meal skipping in young adults: a systematic review. Int J Behav Nutr Phys Act 2016; 13(1):125-39.
21. Bowen J, Brindal E, James-Martin G, Noakes M. Randomized Trial of a High Protein, Partial Meal Replacement Program with or without Alternate Day Fasting: Similar Effects on Weight Loss, Retention Status, Nutritional, Metabolic, and Behavioral Outcomes. Nutrients 2018; 10(9):1145-60.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN

P.N. Mikailzade
Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan

Key words: *coronavirus infection, pregnancy, COVID-19 in pregnant women, viral infection*

Introduction. The coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus remains one of the most significant global healthcare challenges [1-10]. COVID-19 has affected all aspects of modern society, from economic consequences to profound changes in healthcare systems and social structures. The relevance of studying the coronavirus infection is based on several important reasons. First, COVID-19 is characterized by its high transmission rate, leading to large outbreaks, which necessitates a detailed study of transmission methods and control measures. It should be noted that coronavirus infection affects various systems of the body, including the respiratory, cardiovascular, nervous, and immune systems. Second, the clinical manifestations of COVID-19 range from asymptomatic cases to severe forms with fatal outcomes, making it essential to thoroughly investigate both the pathogenesis and risk factors. Third, beyond the acute phase of the disease, COVID-19 can lead to serious complications, including post-COVID syndrome, also known as "long COVID-19", which requires further research to develop effective rehabilitation methods and prevent complications [7-10]. It is important to note that studying coronavirus infection in pregnant women holds particular interest [1-4]. It is well-known that changes in the circulatory, pulmonary, hormonal, and immunological systems caused by pregnancy place this group of patients at high risk of coronavirus infection [8-10]. It is evident that these physiological changes make pregnant women more vulnerable to severe courses of viral infections, including COVID-19. Research shows that pregnant women infected with coronavirus are more prone to hospitalization, the development of severe forms of the disease, the need for mechanical ventilation, and even face a higher risk of mortality compared to non-pregnant women of reproductive age [1,6, 9]. Additionally, pregnant women with COVID-19 have an increased risk of preterm birth and complications for the fetus, such as hypoxia, respiratory distress syndrome, and the need for neonatal intensive care [1-3,5,6].

Based on data from the World Health Organization (WHO) and various national research groups, pregnant women account for 5 to 10% of all hospitalizations among women of reproductive age with COVID-19 [8]. According to WHO, the mortality rate among pregnant women due to COVID-19 ranges between 1% and 3%, which is significantly higher than that of non-pregnant women of the same reproductive age [8]. National studies conducted in the USA and the UK have also shown that among pregnant women infected with the coronavirus, mortality rates are higher in groups with risk factors such as obesity, diabetes, and hypertension [6].

According to a meta-analysis conducted by Knight M., Bunch K., Vousden N., et al. in 2021, pregnant women with COVID-19 are more likely to require hospitalization in intensive care units, and the risk of mortality is increased by 22 times compared to uninfected pregnant women [6]. In this regard, the aim of this study was to determine the clinical and epidemiological aspects of the COVID-19 coronavirus infection in pregnant women.

Materials and Methods. The study involved 268 pregnant women, differing in age and gestational age, who were divided into two groups. The first group consisted of 222 pregnant women with confirmed COVID-19 coronavirus infection (PCR test for COVID-19 "positive"), while the second group, the control group (CG), included 46 uninfected women (PCR test for COVID-19 "negative"). According to the stated objective, we employed clinical, laboratory-diagnostic, and instrumental research methods. The assessment of the condition of pregnant women and parturient was conducted according to widely accepted standards of obstetric practice, based on standardized protocols for examining functional systems of the body. Special attention was given to the presence of extragenital pathology, previous gynecological diseases, as well as the reproductive

function characteristics of this group of women, gestational age, and the clinical course of the coronavirus infection.

Laboratory studies included a complete blood count, biochemical tests, coagulation profile, and urinalysis. The complete blood count comprised the determination of levels of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, leukocytes, lymphocytes, platelets, and monocytes, as well as erythrocyte sedimentation rate (ESR). The biochemical blood analysis included the assessment of liver enzyme levels - ALT, AST, C-reactive protein, creatinine, albumin, and lactate dehydrogenase. The coagulation profile evaluated the state of the blood coagulation system, including prothrombin time, INR, and prothrombin index.

To identify infections such as toxoplasmosis, herpes, cytomegalovirus, chlamydia, mycoplasmosis, and rubella, we employed the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

To assess the severity of the condition of pregnant women with coronavirus infection, we used the following scales: National Early Warning Score (NEWS 2) and quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA). Instrumental methods of investigation included pulse oximetry, chest organ X-rays, ultrasound, pelvic Doppler ultrasound, cardiotocography (CTG), electrocardiography (ECG), echocardiography (ECHO) as indicated, and computed tomography (CT) as indicated.

Statistical analysis of the obtained data was performed using "STATISTICA-10" software, and graphical interpretation was conducted using "ORIGIN-6.1" and "Excel 2016" programs. Differences were considered statistically significant at $p<0.05$, $p<0.01$, and $p<0.001$, which corresponds to the standards of medical and biological research.

Results and Discussion. We conducted a comprehensive examination of 268 pregnant women, who were divided into two groups. Group I included 222 patients with COVID-19, while Group II consisted of 46 uninfected women (control group). Based on age, the patients were distributed as follows: 19-24 years - 61(27.5%); 25-29 years - 71(32%); 30-34 years - 58(26.1%); 35-40 years - 28(12.6%); and 41-45 years - 4(1.8%) in Group I. In Group II: 19-24 years - 16(34.8%); 25-29 years - 14(30.4%); 30-34 years - 11(23.9%); 35-40 years - 4(8.7%); 41-45 years - 0(0%); and 45 years and older - 1(2.2%). The average age of patients in Group I was 32±13 years; in Group II, it was 33.5±14.5 years, respectively (fig.1).

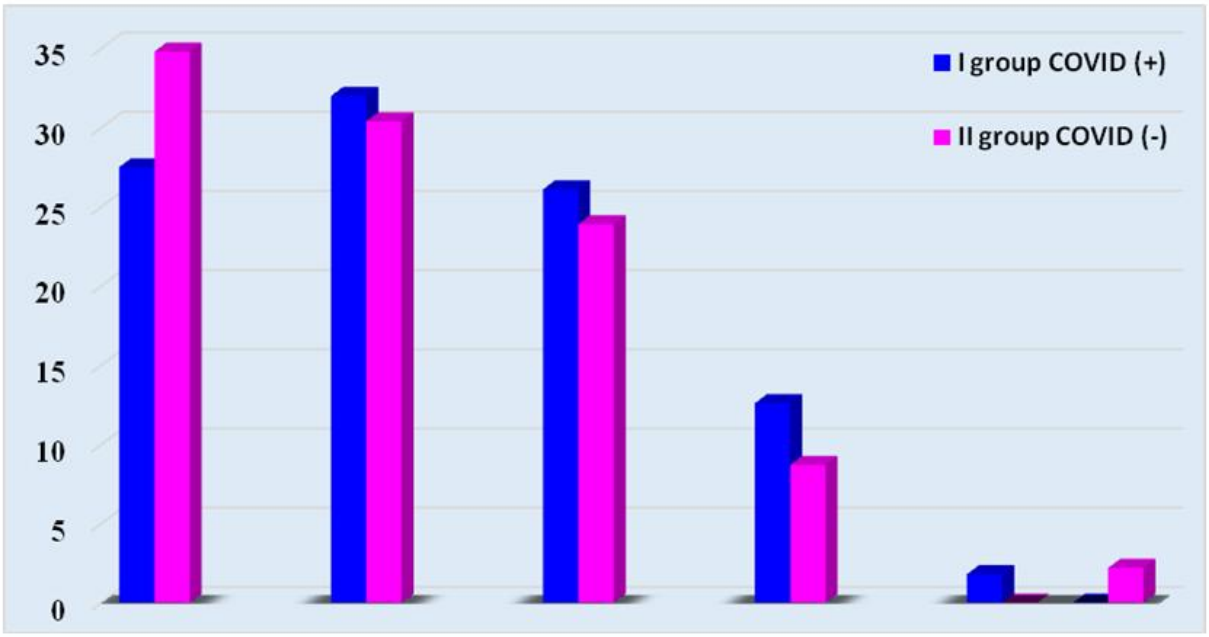


Fig. 1. *Distribution of patients by age*

In 142(62.9%) patients in Group I, the pregnancy was maintained, while in the control group (CG), no cases of maintained pregnancy were recorded. In Group I - 57(25.7%) women delivered via cesarean section, compared to 36(78.3%) cases in Group II. Vaginal deliveries in Group I accounted for 19(8.6%) cases, while in Group II, there were 10(21.7%) cases. Figure 2 shows the distribution of patients by parity:

primiparous women constituted 46(20.7%) cases in the main Group I and 17(37.0%) in Group II, respectively. Multiparous women in Group I were 30(13.5%), while in Group II, there were 29(63.0%).

Pregnant women with COVID-19 often suffered from comorbidities and complications. For example, 146(65.8%) patients in Group I were diagnosed with anemia of I-III degree, of iron deficiency type, while in Group II - 21(45.6%) were affected (fig.3). Preeclampsia was observed in 32(14.4%) cases in Group I and in 3(6.5%) cases in Group II.

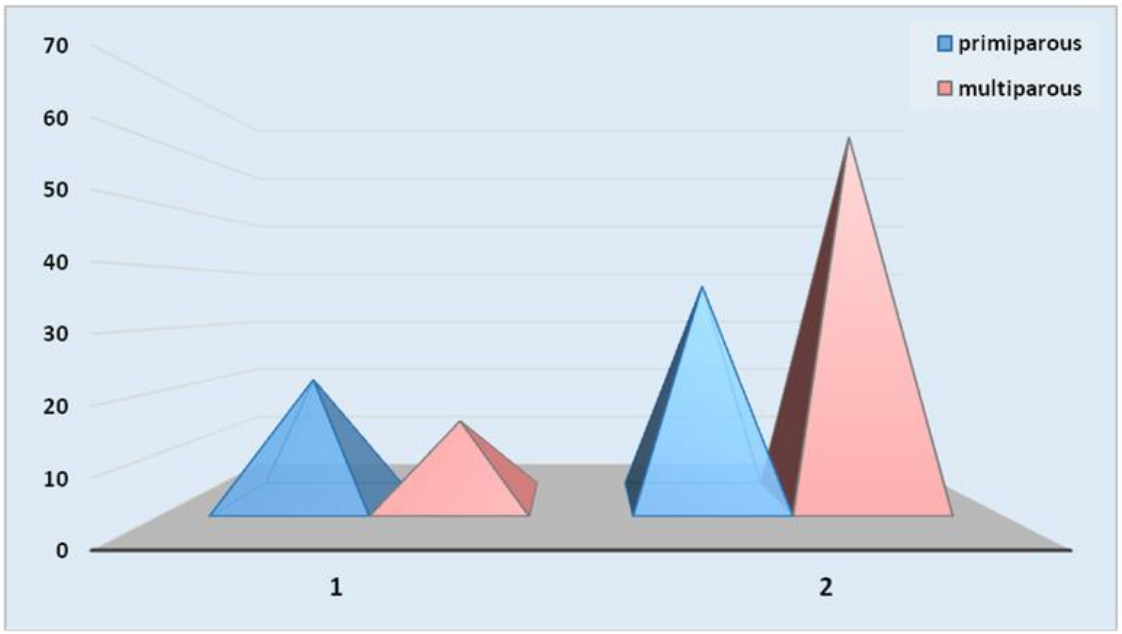


Fig. 2. *Distribution of patients by parity*

Hypertensive conditions were recorded in 57(25.7%) women with COVID-19 and in 3(6.5%) patients in the control group. Varicose veins of the lower extremities were diagnosed in 47(21.1%) patients in Group I and in 4(8.7%) women in Group II. Obesity was found in 41(21.6%) patients in the main group and in 8 women in the control group, accounting for 17.4% of cases. Pulmonary diseases, such as bronchial asthma, were noted in 4(1.8%) women with COVID-19 and in 2(4.3%) patients in Group II. Mitral insufficiency was identified in 2 patients (0.9%) in Group I and in 1(2.2%) woman in Group II. Gastrointestinal diseases (GID), particularly gastritis, cholecystitis, and a history of cholelithiasis, were noted in 12(5.4%) patients, while in the control group (CG), such cases were recorded in 7 instances, accounting for 15.2%. Urogenital system diseases (pyelonephritis, cystitis) were registered in 13(5.9%) women in the main group and in 2(4.3%) cases in Group II, respectively. Endocrine diseases (diabetes mellitus, thyroid disorders: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism) were present in 13(5.9%) women in Group I and in 5(10.5%) patients in Group II. Thalassemia carriers were identified in 3 cases: in 2(0.9%) patients in Group I and in 1(2.2%) woman in Group II. Hepatitis B was registered in 4(1.8%) cases in the main group, while heaptitis C was noted in 3(1.4%) women.

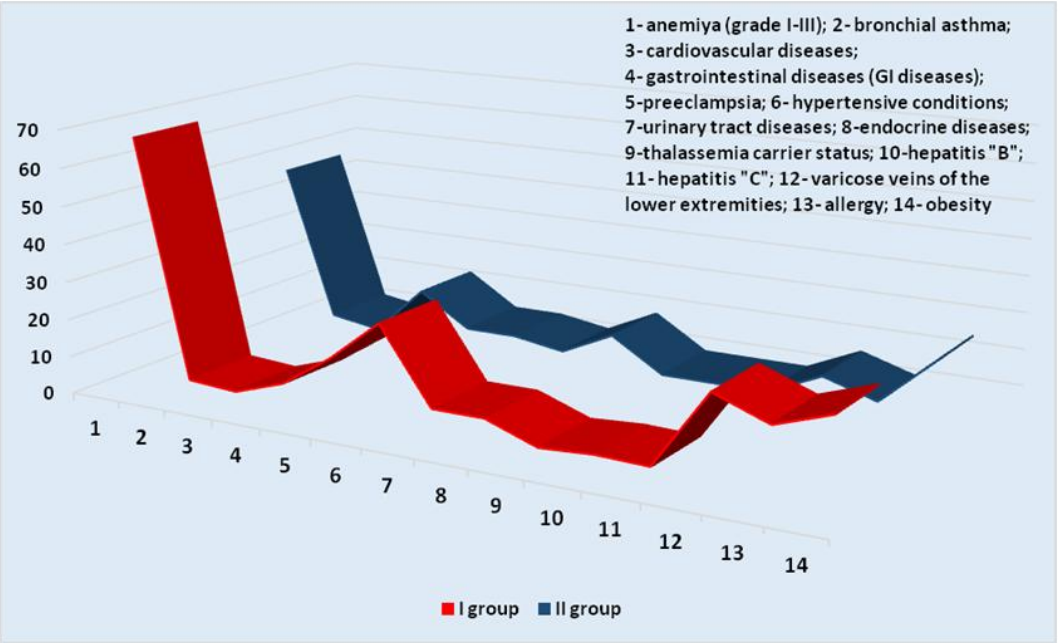


Fig. 3. *Diagram of the frequency of occurrence of extragenital diseases in pregnant women*

In Group II, thalassemia was noted with a frequency of 1(2.2%), as was hepatitis "B" - 1(2.2%)) and hepatitis "C" - 1(2.2%)). In Group I - 37(16.7%) women had a history of allergies, while in the control group (CG), only 2(4.3%) cases showed a tendency to allergic reactions. When characterizing the reproductive function of women during this pregnancy, it is important to note that spontaneous miscarriages were reported in 4(1.8%) patients in Group I, whereas in the CG, there were only 2 cases, accounting for 4.3%. In our opinion, the frequency of spontaneous miscarriages is associated with increased risk factors or medical indications in patients of this category. In Group I, antepartum fetal death was registered in 7 cases, which constituted 3.2%. In the CG, only one case of antepartum fetal death was noted, which corresponded to 4.3%. Non-developing pregnancies occurred in both groups, but somewhat more frequently in Group I - 19(8.6%) cases compared to 3(6.5%) cases in Group II, which may be related to differences in conditions or risk factors. In vitro fertilization (IVF) was performed in 5(2.3%) women in Group I and in one patient (2.2%) in Group II.

Among the clinical manifestations in pregnant women with COVID-19, the most common were: bilateral pneumonia (69.4%) (confirmed by RH studies), elevated temperature (≥ 37.5°C - 84.7%), pallor of the skin (71.6%), cough (71.6%), hyperemia of the pharynx, sore throat (52.7%), general weakness and lethargy (52.7%), shortness of breath (42.8%), difficulty in nasal breathing (48.6%), loss of appetite (46.4%), and rapid fatigue (41.4%), highlighting the necessity for careful monitoring of these patients' conditions.

A particularly interesting finding was the detection of leukopenia or leukocytosis in the blood of women in Group I. As is well known, qualitative and quantitative changes in peripheral blood leukocytes can serve as secondary symptoms in various forms of infectious and non-infectious pathology of internal organs. Additionally, pregnant patients with a positive PCR test for COVID-19 exhibited lymphopenia, lymphocytosis, thrombocytosis, increased levels of C-reactive protein, ALT, AST, creatinine, albumin, ferritin, and prothrombin index (indicating hypercoagulation), lactate dehydrogenase (indicating tissue damage), and D-dimer (indicating activation of thrombus formation and fibrinolysis), which can be regarded as warnings of worsening conditions. It is known that C-reactive protein is a plasma protein that belongs to the group of acute phase proteins and is one of the most informative indicators of the inflammatory process in the body.

It should be noted that anemia and hypertensive disorders are the most common extragenital diseases among pregnant women infected with COVID-19. It is also important to highlight that varicose veins of the lower extremities, obesity, and allergic reactions were more frequently observed in patients with coronavirus infection compared to the control group. It is crucial to emphasize that varicose veins in the lower extremities indicate a significant burden on the

vascular system in this population of women. Allergic diseases, in turn, point to the particularities of the immune system in these patients.

Thus, coronavirus infection may influence pregnancy outcomes by increasing the risk of complications, which is a significant issue in modern society. The data obtained during this study demonstrate that COVID-19 infection during pregnancy is regarded as a serious and severe disease, highlighting the need for careful monitoring and management of complications in pregnant women with coronavirus infection. However, the impact of the infection on pregnancy outcomes, such as preterm birth, fetal abnormalities, and perinatal mortality, still requires further investigation and confirmation.

XULASƏ

Hamilə qadınlarda COVID-19 koronavirus infeksiyasının klinik və epidemioloji xüsusiyyətləri

P.N. Mikayılzadə
Elmi-Tədqiqat Mama və Ginekologiya İnstitutu
Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *koronavirus infeksiyası, hamiləlik, hamilələrdə COVID-19, virus infeksiyası*

Biz 268 hamilə qadının kompleks şəklində müayinəsini aparmışıq və iki kliniki qrupa ayırmışıq. Birinci qrupa COVID-19 koronavirus infeksiyası təsdiq edilmiş 222 hamilə qadın daxil olmuşdur (COVID-19 PCR testi "müsbət" olan). İkinci nəzarət qrupu (NQ) olaraq 46 infeksiyaya yoluxmamış qadınlar daxil edilmişdir (COVID-19 PCR testi "mənfi" olan). Araşdırmalar göstərdi ki, COVID-19 infeksiyası ilə yoluxmuş hamilə qadınlar arasında ən çox rast gəlinən ektragenital xəstəliklər aşağıdakılardır: anemiya, preeklampsiya, hipertenziya, aşağı ətrafların varikoz genişlənməsi, piylənmə və allergik reaksiyalar. COVID-19-a yoluxmuş hamilə qadınlarda ən çox rast gəlinən kliniki əlamətlər bunlar idi: iki tərəfli pnevmoniya (69,4%), hərarətin artması (≥ 37,5°C - 84,7%), dəri örtüklərinin solğunluğu (71,6%), öskürək (71,6%), boğazın hiperemiyası və boğaz ağrısı (52,7%), ümumi zəiflik və halsızlıq (52,7%), nəfəs darlığı (42,8%), burun tənəffüsünün çətinləşməsi (48,6%), iştahın itməsi (46,4%), sürətli yorğunluq (41,4%). Bu nəticələr hamilə qadınların vəziyyətinə diqqətli monitorinq aparılmasının vacibliyini vurğulayır.

Laborator araşdırmalara əsasən, PCR testi COVID-19 "pozitiv" çıxan hamilə xəstələrin periferik qanında aşkar olunmuşdur: leykopeniya və ya

РЕЗЮМЕ

Клинические и эпидемиологические аспекты коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин

П.Н. Микаилзаде
Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии
Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *оронавирусная инфекция, беременность, COVID-19 у беременных, вирусная инфекция*

Нами проведено комплексное обследование 268 беременных женщин, которые были разделены на две группы. Первую группу составили 222 беременных женщин с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 (ПЦР-тест на COVID-19 "позитив"), во вторую контрольную группу (КГ) были включены 46 неинфицированных женщин, (ПЦР-тест на COVID-19 "негатив"). Проведенные исследования показали, что у беременных женщин, инфицированных COVID-19, наиболее распространенными экстрагенитальными заболеваниями являются: анемия, преэклампсия, гипертензивные состояния, варикозное расширение вен нижних конечностей, ожирение и аллергические реакции.

Среди клинических проявлений у беременных женщин с COVID-19 наиболее распространенными были: двухсторонняя пневмония (69,4%), повышение температуры (≥ 37,5°C - 84,7%), бледность кожных покровов (71,6%), кашель (71,6%), гиперемия зева, боли в горле (52,7%), общая слабость, вялость (52,7%), одышка (42,8%), затруднение носового дыхания (48,6%), потеря аппетита (46,4%), быстрая утомляемость (41,4%), что подчеркивает необходимость тщательного мониторинга за состоянием этих пациенток.

leykositoz, limfopeniya və ya limfositoz, trombositoz, C-reaktiv zülalın artması, ALT, AST artması, kreatinin, albumin, ferritin, protrombin indeksinin yüksəlməsi, laktatdehidrogenaza və D-dimerin artması.

Beləliklə, hamiləlik dövründə COVID-19 koronavirusuna yoluxma ciddi və ağır bir xəstəlik kimi qiymətləndirilir, bu da hamilə qadınlarda koronavirus infeksiyası zamanı fəsadların diqqətli monitorinqini və idarə edilməsini vacib edir. Bununla belə, infeksiyanın hamiləliyin nəticələrinə, o cümlədən vaxtından əvvəl doğuş, dölün anomaliyaları və perinatal ölümə təsiri hələ də əlavə araşdırmalar və təsdiq tələb edir.

Согласно лабораторным исследованиям у беременных пациенток с положительным ПЦР-тестом на COVID-19 в периферической крови выявлены: лейкопения или лейкоцитоз, лимфопения или лимфоцитоз, тромбоцитоз, повышение С-реактивного белка, АЛТ, АСТ, креатинина, альбумина, ферритина, повышение протромбинового индекса, лактатдегидрогеназы, D-димера.

Таким образом, инфицирование коронавирусом COVID-19 во время беременности расценивается как серьезное, тяжелое заболевание, что подчеркивает необходимость тщательного мониторинга и управления осложнениями у беременных женщин при коронавирусной инфекции. Однако, влияние инфекции на исходы беременности, такие как преждевременные роды, аномалии плода и перинатальную смертность, всё ещё требуют дальнейшего исследования и подтверждения.

REFERENCES

1. Allotey J., Stallings E., Bonet M., et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. // BMJ, 2020; vol. 370: m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320
2. Ananth C.V., Elsasser D.A., Kinzler W.L. et al. COVID-19 and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. // Obstet. Gynecol. 2021; vol. 137(2), p. 303-314. doi:10.1097/AOG.0000000000004323
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Data on COVID-19 during Pregnancy: Severity of Maternal Illness. CDC, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-severity.html
4. Chen H., Guo J., Wang C. et al. Clinical characteristics and intrauterine verti-cal transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. // J. Lancet. 2020; vol. 395(10226), p. 809-815. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3
5. Dashraath P., Wong J.LJ., Lim MX.K. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; vol. 222(6), p. 521-531.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
6. Knight M., Bunch K., Vousden N., et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: National population-based cohort study. BMJ, 2020; vol. 369: m2107. doi: 10.1136/bmj.m2107
7. Wong, J., Kudla A., Pham T., Ezeife N. et al. Employment Consequences of COVID-19 on "Long-Haul" Survivors. Arch Phys Med Rehabil 2021; vol. 102(10), e66
8. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19: interim guidance. WHO, 2021. https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19
9. Yang, Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2020 Apr 30, p. 1-4. doi: 10.1080/14767058.2020.1759541.
10. Zamdrano, L.D., Ellington S., Strid P., Galand R.R. Characteristics of Symptomatic women of Reproductive age with laboratory – confirmed SARS – CoV-2 infection by Pregnancy Status – United 2020. // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; vol. 69(44), p. 1641

CENTRAL PLACENTA PREVIA – A RELEVANT MEDICAL-SOCIAL PROBLEM OF MODERN SOCIETY

A.A. Gasimova
Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan

Key words: *placenta previa, placenta previa centralis, pregnancy bleeding, hysterectomy*

Introduction

Placenta previa, from the Latin "prae" meaning "in front" and "via" meaning "on the way," refers to an abnormal placement of the placenta. Historically, the term "placenta previa" was first described in the 16th century by Hippocrates, who also identified various forms of placental location [1,2]. In 1685, French physician Paul Portal documented a clinical case of placenta previa [3,4]. It is widely recognized that placenta previa is defined as the complete or partial covering of the cervical os by the placenta [5-8].

Cases of placenta previa complicate normal labor and often necessitate planned cesarean sections for safe delivery. In severe cases, particularly with central placenta previa, a hysterectomy may be required to save the mother's life. It is important to emphasize that the increase in cesarean sections in recent decades has led to a rise in cases of placenta previa, as scar tissue from previous surgeries increases the risk of abnormal placental attachment. Placenta previa is associated with a high risk of severe hemorrhage both during and after delivery, necessitating careful planning and preparedness for possible surgical interventions, including hysterectomy.

Placenta previa is frequently linked with other serious obstetric complications, such as preterm labor, fetal growth restriction, and the need for neonatal intensive care. Notably, in scientific literature, placenta previa is considered an abnormal placental positioning that in 34% of pregnancies and 66% of deliveries results in massive hemorrhages [1]. The occurrence of such hemorrhages often requires radical measures, including total hysterectomy.

According to WHO data, placenta previa occurs in 0.2-3% of pregnancies [3]. The incidence of placenta previa is approximately 1 in 200 pregnancies, and this rate increases with maternal age, the number of previous pregnancies, and cesarean sections. Research by Gringas G., El Gelany S., Oppenheimer C. et al. indicates that the incidence of placenta previa is steadily increasing in developed countries, correlating with the rising number of cesarean sections [6].

According to the study by Usta I.M., Hobeika E.M., Abu Musa A.A. et al., approximately 30-40% of women with placenta previa may experience massive hemorrhages, necessitating immediate surgical intervention [7]. Furthermore, up to 10-20% of these cases are complicated by central placenta previa, which requires a hysterectomy (removal of the uterus). Research also indicates that the early diagnosis of placenta previa during pregnancy increases the likelihood of surgical intervention, including hysterectomy. Therefore, the relevance of studying placenta previa and surgical interventions in such cases is driven by its frequency and the high risk of severe complications for both the mother and the fetus. Consequently, the aim of this study was to identify the risk factors for developing central placenta previa in women of reproductive age.

Materials and Methods

In this study, 115 women with central placenta previa were examined. The research was divided into two stages: retrospective and prospective. The retrospective study included 30 (26.1%) women with central placenta previa, while the prospective study involved 85 (73.9%) women. All patients were divided into two groups based on the treatment approach used. The first group included 30 women who underwent hysterectomy, forming the retrospective study. The second group consisted of 85 women treated with a new organ-preserving surgical technique (Eurasian Patent (11) 046838 (13) B1), comprising the prospective study. All participants underwent delivery via cesarean section.

A comprehensive obstetric and gynecological examination was conducted, including anamnesis, general clinical assessments, and laboratory-instrumental investigations. Special attention was given to the classification of bleeding during labor following the World Health Organization (WHO) guidelines

for the prevention and management of postpartum hemorrhage, as well as national clinical protocols (Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, 2nd revised edition, Baku, 2022, p. 15-20).

All patients had a history of complicated obstetric and gynecological conditions. Risk factors, causes, and the etiology of bleeding were identified based on standard research protocols. Blood loss was evaluated considering the patients' body weight and initial hemoglobin levels. Symptoms such as general weakness, dizziness, and abdominal pain were also analyzed. Special attention was paid to hereditary factors, extragenital and gynecological diseases, and reproductive function disorders. Peripheral blood was tested using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect the presence of toxoplasmosis, herpes, cytomegalovirus, chlamydia, mycoplasma, and ureaplasma, as well as antibodies of the IgG and IgM classes.

The diagnosis of placenta previa was based on patients' medical histories, complaints, the severity and duration of bleeding. Clinical, laboratory, and instrumental methods were used to confirm the diagnosis. These included pelvic ultrasound performed with "Aloka SSD 650," "Toshiba SSA 24," and "Siemens Prima" devices using 3.5-7.5 MHz transducers. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) were conducted when necessary. Fetal monitoring was carried out using cardiotocography (CTG) to assess fetal heart activity.

Statistical analysis of the collected data was performed using "STATISTICA-10" and "EXCEL 2016" software. Graphical materials were created using "ORIGIN-7." Statistical significance was determined using threshold values of $p<0.05$, $p<0.01$, and $p<0.001$, meeting the requirements of biomedical research.

Results and Discussion

As previously outlined, the study involved 115 women with central placenta previa, who were divided into two groups: Group I consisted of n = 30 pregnant women with central placenta previa who underwent hysterectomy, forming the retrospective study. Group II included n = 85 patients with central placenta previa who received organ-preserving surgical treatment, forming the prospective study. All patients with central placenta previa (placenta previa centralis) delivered via cesarean section.

The distribution of births among the women was as follows: 14 (12.2%) were primiparous, and 101 (87.8%) were multiparous. Regarding age distribution, 44 women (38.3%) were in the 20-29 year age group, 39 patients (33.9%) were between 30 and 35 years old, 21 women (18.3%) were aged 35-39, and 11 (9.5%) were over 40 years old (Fig. 1). The average age of the women was (M±m) 36.5 ± 15.5 years.

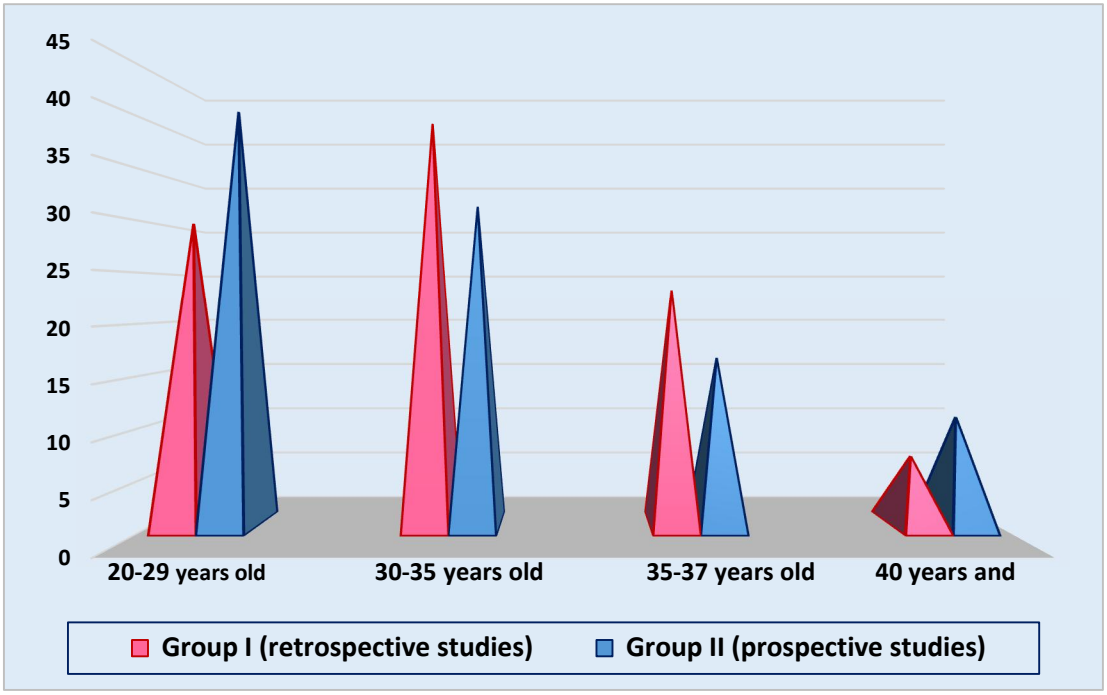


Fig. 1. *Distribution of women with placenta previa centralis by age*

It is important to note that all patients with central placenta previa were admitted to the clinic during either the second or third trimester of pregnancy.

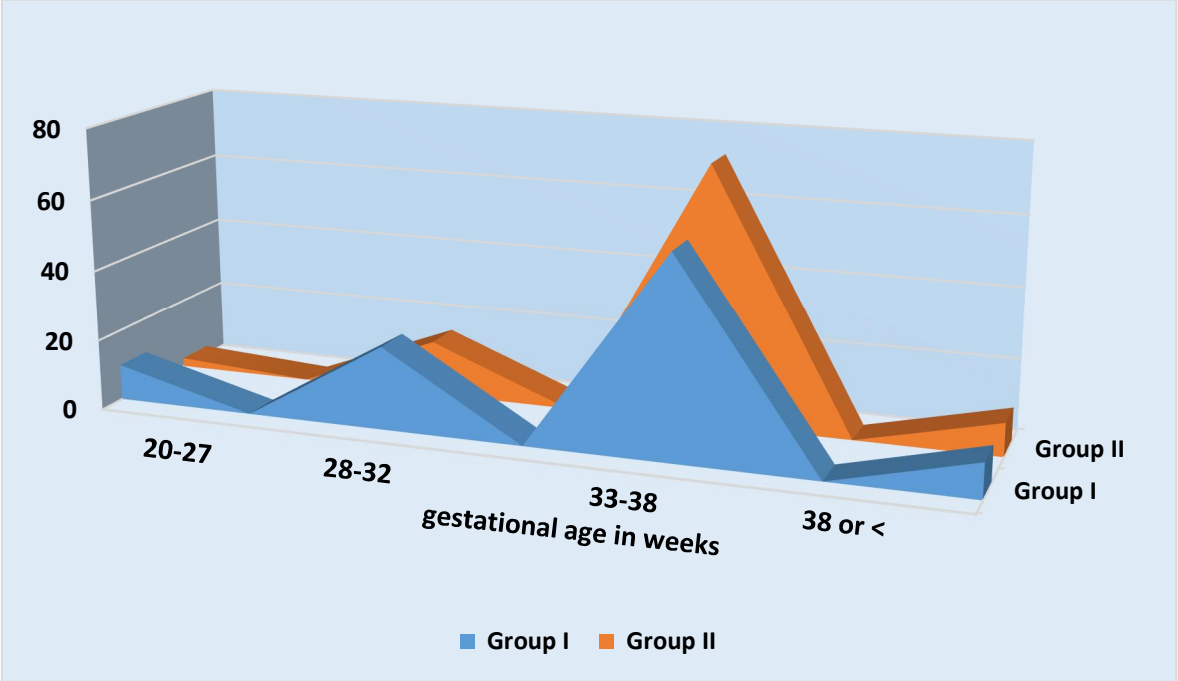


Fig. 2. *Diagram showing the distribution of women with central placenta previa according to gestational age.*

In Fig. 2, the diagram shows the distribution of women with central placenta previa according to gestational age. The average gestational age (M±m) at the time of hospitalization was 29.5 ± 9.5 weeks. Preterm labor occurred in 27 cases (90%) in Group I and in 78 cases (91.8%) in Group II. Term deliveries were observed in 3 women (10%) in Group I and in 7 patients (8.2%) in Group II.

Notably, 11 women in Group I (36.7%) began menstruating at the age of 10-12 years, indicating earlier sexual maturation. In Group II, a similar onset of menstruation was observed in 28 patients (33.0%). At the same time, late onset of the menstrual cycle (15-16 years) was recorded in one patient (3.3%) from Group I and in three women (3.5%) from Group II.

Menstrual disorders were also identified among patients in both groups. Hypomenorrhea was recorded in 5 women (16.7%) from Group I and in 13 patients (15.3%) from Group II. Hypermenorrhea was more common among women in Group II, with 27 cases (31.8%), compared to 6 cases (20%) in Group I. Dysmenorrhea was most prevalent among patients in Group II (32 cases, 37.6%), while in Group I, its frequency was 36.7% (11 cases). When analyzing the reproductive function of patients with central placenta previa, it should be noted that spontaneous miscarriages occurred only in Group II, affecting 12 women (14.2%). Medical abortions were reported in the medical history of 17 patients (56.7%) from Group I and 45 women (52.7%) from Group II. Cases of missed miscarriage were recorded in one patient (3.3%) from Group I and in 12 women (14.2%) from Group II.

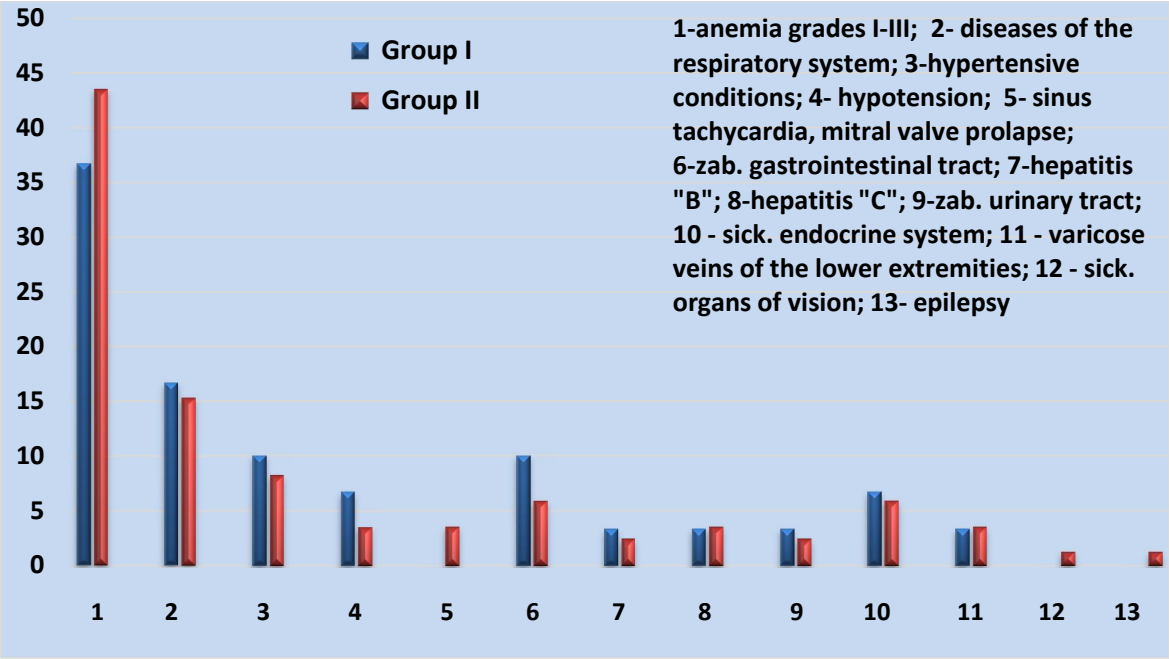


Fig. 3. *Diagram of the frequency of extragenital diseases among pregnant women with central placenta previa.*

In Fig. 3, a comparative diagram illustrates the frequency of extragenital diseases among pregnant women with central placenta previa. Anemia of grades I-III was diagnosed in 11 women (36.7%) in Group I and in 37 women (43.5%) in Group II. Respiratory system diseases, particularly bronchitis, asthma, and acute respiratory viral infections, were noted in 5 cases (16.7%) in Group I and 13 cases (15.3%) in Group II. Hypertensive conditions were found in 3 women (10%) in Group I and in 7 women (8.2%) in Group II. Hypotension was recorded in 2 cases (6.7%) in Group I and in 3 cases (3.5%) in Group II. Sinus tachycardia was identified only among patients in Group II in 3 cases (3.5%). Gastrointestinal diseases (gastritis, cholecystitis, gallbladder disease) were noted in 3 cases (10%) in Group I and in 5 cases (5.9%) in Group II. Hepatitis B was registered in 1 case (3.3%) in Group I and in 2 cases (2.4%) in Group II. Hepatitis C was also noted in 1 case (3.3%) in Group I and in 3 cases (3.5%) in Group II. Urinary tract diseases (cystitis, pyelonephritis) were recorded in 1 patient (3.3%) in Group I and in 2 women (2.4%) in Group II. Endocrine diseases, particularly diabetes, hypothyroidism, and autoimmune thyroiditis, were noted in 2 cases (6.7%) in Group I and in 5 cases (5.9%) in Group II. Patients also presented with varicose veins of the lower limbs, observed in 1 case (3.3%) in Group I and in 3 cases (3.5%) in Group II. Eye diseases, specifically myopia, were noted in only 1 case (1.2%) among patients in Group II. There was also 1 case (1.2%) of epilepsy in Group II, with no cases reported in Group I.

Among gynecological diseases (Fig. 4), cervical ectopia was observed in 3 cases (10%) in Group I and in 5 cases (5.9%) in Group II. Endometritis and cervicitis were noted in 3 cases (10%) in Group I and in 5 cases (5.9%) in Group II. A bicornuate uterus was identified in 2 cases (6.7%) in Group I and in 1 case (1.2%) in Group II.

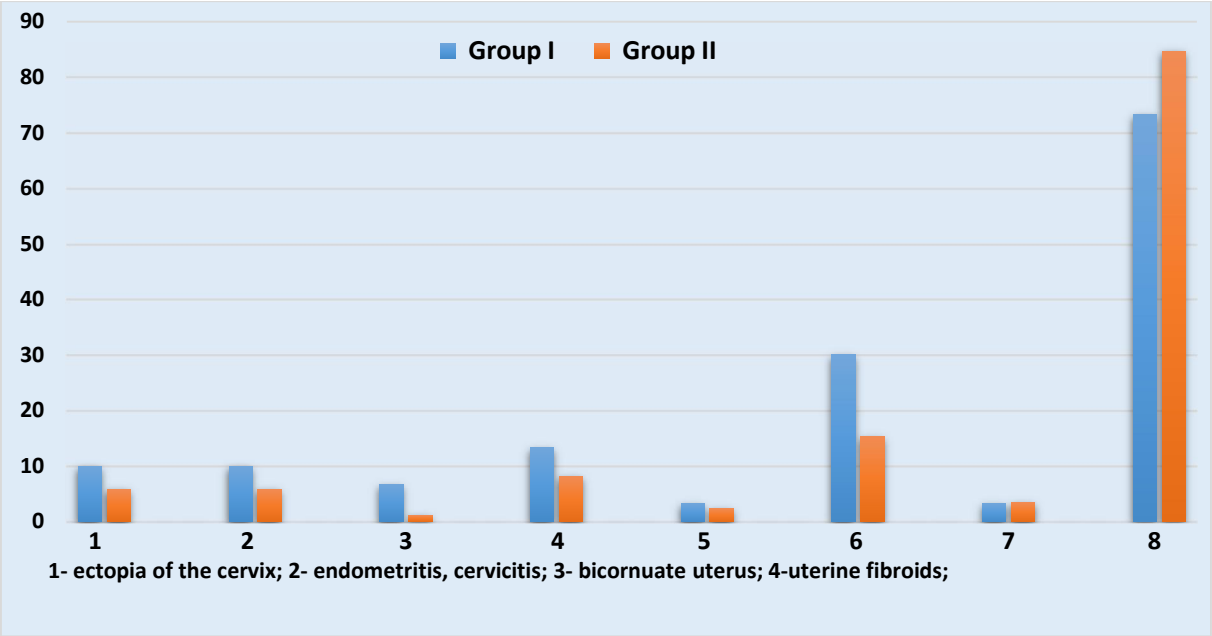


Fig. 4. *Diagram of the frequency of gynecological diseases among pregnant women with central placenta previa.*

Uterine fibroids were identified in 4 cases (13.3%) in Group I and in 7 cases (8.2%) in Group II, respectively. Cases of vaginitis were also observed in this group of women. Specifically, in Group I, vaginitis was registered in 9 cases (30%) and in Group II in 13 cases (15.3%). Endometriosis was noted in 1 case (3.3%) among patients in Group I and in 3 cases (3.5%) among women in Group II. It is important to highlight that menstrual cycle disorders were recorded in 22 cases (73.3%) in Group I and in 72 cases (84.7%) in Group II. We also conducted ultrasound examinations that allowed us to diagnose central placenta previa in this group of pregnant women.

Conclusions

1. Risk factors for the development of central placenta previa include both gynecological and extragenital diseases. Among gynecological diseases, significant factors include vaginitis (19.1%), uterine fibroids (12.1%), endometritis, and cervicitis (7%), as well as cervical ectopia (7%). Extragenital factors include anemia (41.7%), respiratory system diseases (15.6%), hypertensive conditions (8.7%), and endocrine pathologies such as diabetes, hypothyroidism, and autoimmune thyroiditis (6.1%).
2. The age factor also plays a significant role in the history of women with central placenta previa: 38.3% of patients were aged 20-29 years, and 27.8% were over 35 years old. The frequency of medical abortions reached 53.9%, which is a significant risk factor for abnormal placentation.
3. Among patients with central placenta previa, reproductive disorders are frequently observed. Early onset of menstruation (at ages 10-12) was noted in 33.9%, and menstrual cycle disorders were present in 81.7% of women, indicating a connection between these factors and abnormal placental implantation.
4. Premature births were registered in 91.3% of women with central placenta previa, indicating a high likelihood of complications during pregnancy in this group.

Thus, central placenta previa (placenta previa centralis) is a significant medical and social issue in modern society. The conducted research indicates the presence of significant factors in the obstetric history of women with central placenta previa, which may suggest more pronounced reproductive disorders and risk factors for developing complications. The most commonly encountered extragenital diseases in pregnant women with central placenta previa, such as anemia, respiratory system diseases, and hypertensive conditions, pose a serious threat to the health of both the mother and the fetus. These pathologies require a comprehensive approach to monitoring and treatment to minimize the risks of

complications during pregnancy and childbirth. The presence of gynecological diseases in pregnant women with central placenta previa highlights the need for preventive measures, which require further study. It is important to note that an individual risk assessment and the development of screening programs for early detection and treatment of these diseases are necessary.

Thus, this study emphasizes the importance of monitoring the health of pregnant women, especially considering placenta previa, to reduce the risk of complications and improve pregnancy outcomes.

XÜLASƏ

Mərkəzi cift gəlişi - müasir cəmiyyətin aktual tibbi-sosial problemidir

A.A. Qasımova
Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu
Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *ciftin yerləşməsi, plasenta previa, hamiləlik zamanı qanaxmalar, mərkəzi cift gəlişi, histerektomiya*

Aparılan tədqiqatda mərkəzi cift gəlişi diaqnozu qoyulmuş 115 hamilə qadın iştirak edib. Bütün pasiyentlərə qeysəriyyə əməliyyatı ilə doğuş edilmişdir. Statistik təhlilin nəticələri göstərdi ki, bu patologiyanın inkişafında risk faktorları həm ginekoloji, həm də ekstragenital xəstəliklərlə əlaqəlidir. Ginekoloji patologiyalar arasında ən əhəmiyyətli faktorlar kolpit (19,1%), uşaqlıq mioması (12,1%), endometrit və servisit (7%), həmçinin uşaqlıq boynunun ektopiyası (7%) olmuşdur. Ekstragenital risk faktorları sırasında ən çox anemiya (41,7%), tənəffüs orqanlarının xəstəlikləri (15,6%), hipertenziv vəziyyətlər (8,7%) və endokrin patologiyalar, məsələn, şəkərli diabet, hipotiroidizm və autoimmun tireoidit (6,1%) aşkar olunmuşdur.

Yaş faktoru da əhəmiyyətli rol oynayır: 38,3% pasiyentlər 20-29 yaş arasında, 27,8% isə 35 yaşdan yuxarı olmuşdur. Tibbi abortların tezliyi 53,9%-ə çatmışdır ki, bu da anormal cift yerləşməsinin inkişafında mühüm risk faktoru sayılır. Mərkəzi cift gəlişi olan qadınlar arasında reproduktiv funksiyaların pozulması geniş yayılmışdır. Menstruasiyanın erkən başlaması (10-12 yaşda) 33,9% pasiyentdə müşahidə olunmuş, menstruasiya dövrünün pozulmaları isə 81,7%-də qeydə alınmışdır ki, bu da bu faktorların anormal cift implantasiyası ilə əlaqəsi olduğunu göstərir.

РЕЗЮМЕ

Центральное предлежание плаценты – актуальная медико-социальная проблема современного общества

А.А. Гасымова
Научно-Исследовательский Институт
Акушерства и Гинекологии
Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *расположение плаценты, предлежание плаценты, кровотечения при беременности, placenta previa centralis, гистерэктомия*

В проведённом исследовании приняли участие 115 беременных женщин с диагнозом центрального предлежания плаценты. Все пациентки были родоразрешены путём операции кесарева сечения. Результаты статистического анализа выявили, что факторами риска развития данной патологии являются как гинекологические, так и экстрагенитальные заболевания. Среди гинекологических патологий наиболее значимыми оказались кольпит (19,1%), миома матки (12,1%), эндометрит и цервицит (7%), а также эктопия шейки матки (7%). В числе экстрагенитальных факторов риска наибольшее значение имели анемии (41,7%), заболевания органов дыхания (15,6%), гипертензивные состояния (8,7%) и эндокринные патологии, такие как сахарный диабет, гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит (6,1%). Возрастной фактор также играет значительную роль: 38,3% пациенток были в возрасте от 20 до 29 лет, а 27,8% - старше 35 лет. Частота медицинских абортов достигала 53,9%, что представляет собой значимый фактор риска развития аномальной плацентации. Среди женщин с центральным предлежанием плаценты были широко распространены нарушения репродуктивной функции. Раннее начало менструации (в возрасте 10-12 лет) отмечалось у 33,9% пациенток, а нарушения

Bundan əlavə, mərkəzi cift yerləşməsi olan qadınların 91,3%-ində vaxtından əvvəl doğuş qeydə alınmışdır ki, bu da hamiləliyin idarə olunmasında yüksək ağırlaşma riskini göstərir.

Beləliklə, bu tədqiqat, xüsusilə ciftin yerləşməsi ilə bağlı hamilə qadınların sağlamlığının monitorinqinin ağırlaşma riskini azaltmaq və hamiləlik nəticələrini yaxşılaşdırmaq üçün vacibliyini vurğulayır.

менструального цикла - у 81,7%, что указывает на возможную связь этих факторов с аномальной имплантацией плаценты. Кроме того, преждевременные роды были зарегистрированы у 91,3% пациенток с центральным предлежанием плаценты, что свидетельствует о высоком риске осложнений при ведении беременности в этой группе.

Таким образом, данное исследование подчеркивает важность мониторинга здоровья беременных женщин, особенно с учетом предлежания плаценты, для снижения риска осложнений и улучшения исходов беременности.

REFERENCES

1. Буштырев А.В. Предикция и профилактика акушерских кровотечений при аномалиях плацентации. Дис. … на соиск. уч.ст. к.м.н. Санкт-Петербург, 2017, 148 стр.
2. Грищенко В.И. Предлежание плаценты. Большая медицинская энциклопедия Изд. 3-е // Большая советская энциклопедия. 2019 https://ru.wikipedia.org/wiki/
3. Ляшенко Е.Н., Довгань А.А. с соавт. Исходы оперативного родоразрешения беременных с предлежанием плаценты. // Таврический медико-биологический вестник. 2019, том 22 № 3, стр. 23-26
4. Предлежание плаценты: причины, факторы риска. 2022, дек. 29 https://www.emergency-live.com/health-and-safety/placenta-previa-definition-causes-risk-factors-symptoms-classification/ (электронный ресурс)
5. Ahn, K.H., Lee, E.H., Cho, G.J. et al. Anterior placenta previa in the mid-trimester of pregnancy as a risk factor for neonatal respiratory distress syndrome. //J. PLoS One. 2018, vol. 13(11): e0207061. PMID: 30388184. DOI: 10.1371/journal.pone.020761
6. Gringas G., El Gelany S., Oppenheimer C. et al. Placenta previa and placenta accreta: risk factors, morbidity and mortality. Obstetrics and Gynecology International, 2019. doi: 10.1155/2019/5328547
7. Usta I.M., Hobeika E.M., Abu Musa A.A. et al. Placenta previa-accreta: risk factors and complications. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018; 197(5): 435-439. doi: 10.1016/j.ajog.2018.06.034
8. Wang, Y., Hu, C., Pan, N. et al. Prophylactic uterine artery embolization in second-trimester pregnancy termination with complete placenta previa. //J. Int. Med. Res. 2019, Jan; vol.47(1), p.345-352. PubMed: 30318981

HESTASİON ŞƏKƏRLİ DİABET: SON YENİLİKLƏR, KONTRAVERSİYALAR VƏ GƏLƏCƏK PERSPEKTİVLƏR

Aydan Aslanova
Respublika Perinatal Mərkəz, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *hestation şəkərli diabetin (HŞD), patofiziologiya, risk faktorları, diaqnostik strategiyalar, müalicə metodları*

Hestasion şəkərli diabet (HŞD) hamiləlik zamanı, adətən ikinci və ya üçüncü trimestrdə aşkarlanan hiperqlikemiya kimi təyin edilir [1,2]. HŞD dünya miqyasında təxminən 5-25% hamiləliklərdə müşahidə olunur və onun yayılma dərəcəsi coğrafi yerləşmə, istifadə olunan diaqnostik meyarlar və piylənmə, irəli yaşlı hamiləlik və ailədə şəkərli diabetin olması kimi risk faktorlarına görə dəyişir [1,3]. Azərbaycandakı hestasion ŞD statistikasına aid dəqiq məlumatlar olmasa da, qonşu ölkələrdə bu göstərici 2021-ci ildə Türkiyədə 9,5% (~146,600 canlı doğuş), İranda 9,8% (~176,100 canlı doğuş), Rusiyada 9,0% (101,8 hər 1000 doğuşa) olmuşdur [4].

Hestasion şəkərli diabet hamiləliyi ağırlaşdıran və perinatal göstəricilərə birbaşa təsir edən ciddi tibbi-sosial problemlərdən biridir [5.] Hiperqlikemik vəziyyətlər həm ana, həm döl tərəfindən ağırlaşmalara səbəb ola bilər: hestasiya yaşına görə iri döl (makrosomiya), polihidroamnion, preeklampsiya, çiyin distosiyası və doğuş travması, ölüdoğulma, neonatal fəsadlar, ana və uşaq tərəfindən uzaq fəsadlar (gələcəkdə qadında və uşaqda tip 2 şəkərli diabet, metabolik sindrom, kardiovaskulyar xəstəliklərin riski, uşaqlarda piylənmə riski, qlükozotolerantlığın pozulması, neyrokoqnitiv fuknsiyalara təsir) və s. [5–7]

Son illərdə digər hiperqlikemik vəziyyətlər kimi hestasion diabetin də yayılması dünya miqyasında artmağa davam edir. Bu artım bir sıra faktorla bağlıdır: hamilələrin yaşının artması, reproduktiv yaşda qadınlarda piylənmə və metabolik sindrom, gizli gedən, vaxtında aşkarlanıb müalicə olunmayan şəkərli diabetin olması, yaşayış tərzinin xüsusiyyətləri (fiziki aktivliyin azalması, karbohidratlı qidaların rasionda artması) və s. [3,7,8]

Problemin aktuallığı mütəxəssisləri erkən skrininq və effektiv müalicənin zəruriliyinə daha çox diqqət yetirməyə vadar edir ki, bu da hestasion diabetin yaratdığı fəsadları azalda bilər [9]. Hərçənd HŞD ilə bağlı geniş elmi biliklər toplansa da, mövcud beynəlxalq təlimatlarda yüksək effektivliyə malik vahid skrininq metodu, optimal diaqnostika və effektiv müalicə strategiyaları barədə hələ də konsensus yoxdur [2,10–16]. Bu məqalədə hestasion diabetin patofiziologiyası, risk faktorları, həmçinin diaqnostik və müalicə strategiyaları ilə bağlı mübahisələr araşdırılacaq və gələcək tədqiqat istiqamətləri qeyd ediləcəkdir.

Hestasion diabetin patofiziologiyası. Hestasion diabetin patofiziologiyası, hamiləliyin ikinci və üçüncü trimestrində artan insulin dirənci ilə xarakterizə olunur. Normalda, hamiləlik zamanı yüngül dərəcəli insulin rezistentliyi inkişaf edir, çünki plasentar hormonlar rezistentliyi artırmaqla dölün qlükoza tələbatını təmin edir [1]. Lakin hestasion şəkərli diabet inkişaf edən qadınlarda mədəaltı vəzin β-hüceyrələrinin funksiyasının pozulması nəticəsində bədən artmış insulin dirəncinə adaptasiya ola bilmir və qanda qlükoza səviyyəsi artır [7]. Bir çox amillər insulin rezistentliyin inkişafında rol oynayır. Bunlar arasında genetik səbəblər, iltihabi markerlər və bağırsaq mikrobiomunda dəyişikliklər daxildir [1]. Piylənmə hestasion diabetin ən böyük risk faktorlarından biri olmaqla, şiş nekrozu faktoru-alfa (TNF-α) və interleykin-6 (IL-6) kimi iltihabi adipokinlər hesabına insulin rezistentliyini daha da artırır. Oksidativ stress və sərbəst yağ turşuları da insulinin siqnalizasiya yollarını zəiflədir [7].

Risk Faktorları. Hestasion şəkərli diabetin inkişaf etməsi ilə əlaqəli olan bir neçə risk faktoru var [8-18]. Bunlara aiddir:

- Piylənmə: piylənmə hestasion diabetin ən böyük risk faktorlarından biridir. Tədqiqatlar göstərir ki, bədən kütlə indeksi (BKİ) ≥30 kq/m² olan qadınlarda HŞD-in inkişaf riski əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdir. Yağ toxumasının artması insulin dirəncinin artmasına səbəb olan sərbəst yağ turşularını və iltihabi sitokinləri artırır [7].
- İrəli yaşda hamiləlik: 35 yaşdan yuxarı qadınlarda hestasion diabetin inkişaf riski daha yüksəkdir. Bu, yaş artdıqca β-hüceyrələrin funksiyasının zəifləməsi və hamiləlik zamanı artan insulin

dirəncinə qarşı bədənin adaptasiya qabiliyyətinin azalması ilə bağlıdır [17].

- Ailə anamnezində şəkərli diabet: ailə anamnezində 2-ci tip şəkərli diabet olan qadınlarda hestasion diabet riski daha yüksəkdir ki, bu da genetik meylliliyi göstərir [18].
- Etnik mənsubiyyət: afrika-amerikalı, ispan, cənubi Asiya və yerli amerikalı qadınlarda hestasion diabetin yayılma tezliyi daha yüksəkdir. Bu, genetik, ekoloji və sosial-iqtisadi faktorların kombinasiyası ilə izah olunur [3].
- Digər risk faktorları: öncəki hamiləlikdə hestasion diabet, makrosomiya, anamnezdə polikistik yumurtalıqlar sindromu hestasion diabetin inkişaf riskini artıran digər faktorlardandır [2,7]. Araşdırmalar həmçinin HŞD-in mövsümi variasiyasını göstərir, belə ki, yay aylarında yayılma tezliyi daha yüksək, qışda isə daha aşağı olur [7].

Skrininq və Diaqnostika. Ənənəvi Yanaşmalar. Gestational diabetin skrininqi adətən hamiləliyin 24-28-ci həftələrində aparılır. İki əsas yanaşma mövcuddur: iki mərhələli Carpenter-Coustan metodu və bir mərhələli IADPSG metodu [3,10–13,16,17].

- İki mərhələli yanaşma: bu yanaşma zamanı ilk mərhələdə 50 q qlükoza yükləmə testi (QYT) keçirilir. Əgər plazma qlükoza səviyyəsi müəyyən edilmiş həddən yüksək olarsa (adətən 130-140 mq/dL), ikinci mərhələdə 100 q oral qlükoza tolerantlıq testi (OQTT) aparılır. Qlükoza səviyyəsi aclıqdan sonra və qlükoza qəbulundan 1, 2 və 3 saat sonra ölçülür [3,17]. Bu metod ABŞ və Kanadada geniş istifadə olunur, lakin daha yüngül hestasion diabet halları bu metodun istifadəsi zamanı qaçırıla bilər [18]
- Bir mərhələli yanaşma: Beynəlxalq Hamiləlikdə Diabet və Tədqiqat Qrupları Assosiasiyası (IADPSG) tərəfindən tövsiyə olunan bir mərhələli yanaşma 75 q OQTT ilə həyata keçirilir və qlükoza səviyyələri aclıqda, qlükoza qəbulundan 1 saat və 2 saat sonra ölçülür. Bu metod daha sadədir və daha çox qadını əhatə edir, lakin bəziləri bu yanaşmanın hestasion diabetin göstəricilərini artırdığı və hamiləlik nəticələrini yaxşılaşdırmağa dair kifayət qədər dəlil olmadığı barədə tənqid edirlər [18,19].

Mübahisələr və Qlobal Fərqliliklər. Hansı skrininq strategiyasının daha uyğun olduğu ilə bağlı davam edən mübahisələr mövcuddur. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı (WHO) və Amerika Diabet Assosiasiyası (ADA) bir mərhələli IADPSG yanaşmasını dəstəkləyir, lakin Amerika Mama və Ginekoloqlar Kolleci (ACOG) və İngiltərənin Milli Sağlamlıq və Qayğı İnstitutu (NICE) iki mərhələli yanaşmanı tövsiyə edirlər [2,12,16,18]. IADPSG meyarlarına görə diaqnozların sayının əhəmiyyətli dərəcədə artması, lakin nəticələrin yaxşılaşdırılmasına dair kifayət qədər dəlilin olmaması diaqnostik strategiyaların uyğunluğu ilə bağlı suallar yaradır [2,3,10].

Həmçinin, müxtəlif bölgələrdə skrininq yanaşmaları arasında fərqliliklər var. Bəzi ölkələr seçici skrininq (məsələn, risk faktorlarına əsaslanan) yanaşmasını tövsiyə edir, digər ölkələr isə universal skrininq strategiyasını həyata keçirirlər [18,19]. Aşağı resurslu bölgələrdə aclıq plazma qlükozası (fasting plasma glucose - FPG) və ya qlikohemoqlobin (HbA1c) kimi sadə testlər OQTT-yə alternativ olaraq istifadə edilə bilər, baxmayaraq ki, onların həssaslığı daha aşağıdır [19,20].

Erkən Skrininq. Hamiləliyin erkən mərhələlərində (24 həftədən əvvəl) hestasion diabet skrininqi ilə bağlı da mübahisələr mövcuddur. Erkən testləşdirmə əvvəllər aşkarlanmamış hiperqlikemiyası olan qadınları müəyyən etməyə yönəlib. Lakin, IADPSG meyarları erkən hamiləlik dövründə istifadəsi üçün təsdiqlənməyib və erkən müalicənin klinik faydaları hələ də aydın deyil [17,19]. Bəzi müşahidə tədqiqatları erkən aşkarlanma və müalicənin hamiləlik nəticələrini yaxşılaşdıra biləcəyini göstərsə də, bu tapıntıları təsdiq etmək üçün daha geniş miqyaslı randomizə olunmuş tədqiqatlara ehtiyac var [17,18].

Menecment Strategiyaları. Hestasion şəkərli diabetin effektiv idarə olunması həm ana, həm də döl üçün fəsadların qarşısını almaq üçün çox vacibdir. HŞD müalicəsində əsas məqsəd qanda qlükoza səviyyəsini nəzarətdə saxlamaqdır. Bu, əsasən həyat tərzi dəyişiklikləri və lazım olduqda farmakoloji müdaxilələr vasitəsilə əldə olunur.

Həyat tərzi dəyişiklikləri. Hestasion diabetin müalicəsinin əsasını həyat tərzi dəyişiklikləri, xüsusən də pəhriz və fiziki aktivlik təşkil edir [7,9]. Tibbi qidalanma terapiyası (medical nutrition therapy - MNT) qlükoza səviyyəsinin normallaşdırılması üçün əsas müdaxilələrdən biridir [18]. Araşdırmalar göstərir ki, hestasion diabeti olan qadınların təxminən 70-85%-i yalnız pəhriz vasitəsilə qlükoza səviyyələrini hədəflənən səviyyəyə çatdıra bilirlər [9].

- Pəhriz müdaxiləsi: aşağı qlikemik indeksli pəhriz postprandial qlükoza səviyyələrinin idarə olunmasında təsirli olmuşdur. Amerika Diabet Assosiasiyası (ADA) bütöv taxıllarla, yağsız zülallarla və sağlam yağlarla zəngin pəhrizi tövsiyə edir, eyni zamanda sadə şəkərləri

məhdudlaşdırmağı təklif edir [18]. Karbohidrat qəbulunun diqqətlə izlənməsi və gün ərzində bərabər paylanması qanda qlükoza səviyyəsində dalğalanmaların qarşısını almaq üçün vacibdir [7].

- Fiziki aktivlik: Orta dərəcədə fiziki aktivlik, məsələn, gəzinti və ya üzgüçülük, GDM olan hamilə qadınlar üçün tövsiyə edilir [2]. Fiziki aktivlik insulinə həssaslığı yaxşılaşdırır və dərman müalicəsinə olan ehtiyacı azalda bilər. Gündə ən azı 30 dəqiqə idmanla məşğul olmaq daha yaxşı qlikemik nəzarətlə əlaqələndirilmişdir [18].

Farmakoloji Müalicə. Həyat tərzi dəyişiklikləri qlikemik nəzarəti təmin edə bilmədikdə, farmakoloji müalicə tələb olunur. İnsulin hestasion diabetin müalicəsində qızıl standartdır, lakin bəzi hallarda oral hipoqlikemik vasitələr, məsələn, metformin və ya qliburid də istifadə olunur [2].

- İnsulin terapiyası: insulin hestasion diabetin müalicəsində ən təhlükəsiz dərman hesab edilir, çünki o, plasentaya keçmir və bu səbəbdən döl üçün zərərli təsirlər yaratmır [2]. Məqsəd qlükoza səviyyəsini aclıqda ≤5,3 mmol/L və postprandial səviyyədə ≤7,8 mmol/L saxlamaqdır [9]. İnsulin dozaları fərdi olaraq təyin edilir və bir çox qadın gündəlik çoxsaylı inyeksiyalara ehtiyac duyur [18]
- Oral hipoqlikemik vasitələr: metformin və qliburid getdikcə daha çox insulinə alternativ olaraq istifadə olunur, xüsusən də insulin qəbul etmək istəməyən və ya qəbul edə bilməyən xəstələrdə [18]. Metformin hipoqlikemiya, preeklampsiya və hamiləlik zamanı çəkinin çox artmasının azalması ilə əlaqələndirilmişdir. Bununla belə, metforminin uzunmüddətli fetal təsirləri haqqında məlumatlar hələ də məhduddur [2,18].

Monitorinq. Hestasion şəkərli diabet olan qadınlarda qanda qlükoza səviyyəsinin tez-tez monitorinqi çox vacibdir. Pasient tərəfdən qlükoza səviyyəsinin özünün monitorinqi (self-monitoring of blood glucose - SMBG) real vaxt rejimində həyat tərzi dəyişikliklərini, fiziki aktivliyi və dərman qəbulunu tənzimləmək üçün məlumat verir [3]. Davamlı qlükoza monitorinqi (continuous glucose monitoring - CGM) texnologiyasının istifadəsi artmaqdadır və daha dəqiq məlumatlar təqdim edərək qlisemik dəyişkənliyin daha yaxşı idarə olunmasına kömək edir [7]

Ana və Döl Üçün Nəticələr. Hestasion şəkərli diabet bir çox maternal və fetal fəsadlarla əlaqədardır. Effektiv idarəetmə hamiləlik və doğuş zamanı komplikasiyaların qarşısını almaq üçün vacibdir.

Ana tərəfdən yaxın fəsadlar. Hestasion diabet olan qadınlar bir sıra hamiləlik ağırlaşmaları üçün artan risk altındadır:

- Preeklampsiya: HŞD preeklampsiyanın inkişafı üçün tanınmış risk faktorudur, bu da hipertoniya və orqan funksiyasının pozulması ilə xarakterizə olunan ciddi bir hamiləlik komplikasiyasıdır. Araşdırmalar göstərir ki, GDM preeklampsiya riskini iki dəfədən çox artırır [1,9].
- Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatı: fetal makrosomiya riski yüksək olduğuna görə, hestasion diabeti olan qadınlarda Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatı ilə doğuş riski artır [3,9]. Makrosomiya doğuş zamanı fəsadlara səbəb ola bilər, bu da əməliyyatla doğuş ehtimalını artırır [1].
- Vaxtından əvvəl doğuş: qlikemiyası çətin idarə olunan qadınlarda vaxtından əvvəl doğuş riski daha yüksəkdir. Xüsusən də, preeklampsiya inkişaf edən qadınlarda bu risk daha da artır [3].

Döl tərəfindən yaxın fəsadlar:

- Makrosomiya: hestasion diabetin ən çox görülən fəsadlarından biri fetal makrosomiyadır, bu, körpənin doğum çəkisinin 4000 qramdan çox olması ilə xarakterizə olunur. Bu vəziyyət doğuş zamanı çiyin distosiyası və doğuş travmaları kimi problemlərə səbəb ola bilər [1,2].
- Neonatal hipoqlikemiya: doğuşdan sonra hestasion diabeti olan analaın körpələri neonatal hipoqlikemiya riskinin artması ilə üzləşirlər, çünki doğumdan əvvəl fetusun mədəaltı vəzi həddindən artıq insulin ifraz edir [1,7].
- Respirator distress sindrom: hestasion diabeti olan analaın körpələrində, xüsusən vaxtından əvvəl doğulmuş körpələrdə tənəffüs çətinliyi sindromu inkişaf riski yüksəkdir [1].

Ana tərəfdən uzaq fəsadlar:

- 2-ci tip şəkərli diabet: hestasion diabet olan qadınlarda doğumdan sonra 2-ci tip şəkərli diabetin inkişaf riski əhəmiyyətli dərəcədə artır. HŞD olan qadınların təxminən 50%-i 5-10 il ərzində 2-ci tip diabet inkişaf etdirir [1,3]. Həyat tərzi dəyişiklikləri və doğumdan sonrakı qlükoza monitorinqi bu xəstəliyin inkişafını gecikdirməmək və ya qarşısını almaq üçün vacibdir [7].
- Ürək-damar xəstəlikləri: hestasion diabet ürək-damar xəstəlikləri riskinin artması ilə əlaqədardır, çünki bir çox HŞD olan qadınlarda insulin rezistentliyi, dislipidemiya və hipertoniya kimi metabolik pozuntular mövcuddur [7].

Döl tərəfdən uzaq fəsadlar: Hestasion şəkərli diabeti olan analardan doğulmuş uşaqlar həyatlarının sonrakı dövrlərində piylənmə, qlükozaya qarşı tolerantlığın pozulması və 2-ci tip şəkərli diabet kimi metabolik xəstəliklərə daha çox meyllidirlər [2,3]. Araşdırmalar göstərir ki, doğumdan əvvəl anaların hiperqlikemiyasına məruz qalan uşaqlarda fetal hiperinsulinemiya inkişaf edir ki, bu da uşaqda metabolik pozulmalar riskini artırır [1,7].

Son Nailiyyətlər və Gələcək İstiqamətlər. Hestasion şəkərli diabetin araşdırılması davam etdikcə, bir neçə yeni inkişaf və potensial irəliləyişlər bu vəziyyətin idarə olunmasını və anlaşılmasını yaxşılaşdırmağa istiqamətlənmişdir. Bu yeniliklər erkən aşkarlanma və daha fərdi müalicə imkanları təklif edir.

Yeni Biomarkerlər vasitəsilə Erkən Aşkarlanma. Son tədqiqatlar hestasion diabetin erkən aşkarlanması üçün biokimyəvi və molekulyar biomarkerlərin müəyyənləşdirilməsinə yönəlib. Onlardan bəziləri hamiləliyin rutin skrininq dövründən əvvəl HŞD-in proqnozlaşdırılmasında potensial göstərmişdir [7,20]. Məsələn, yeni tədqiqatlarda adiponektin, leptin, kemerin, omentin-1, rezistin, irizin, lipokalin-2 və s. kimi biomarkerlər, metabolitlər, cinsi hormonu birləşdirən qlobulin kimi proteinlər, sirkulyator və mikro RNT-lar, tək gen polimorfizmləri vasitəsilə hestasion diabetin erkən skrininqi və diaqnostikasında rolu tədqiq edilir [20–23]. Bu biomarkerlərin gələcəkdə diaqnostikanın effektivliyini artırması mümkün ola bilər, lakin bu istiqamətdə hələ kifayət qədər iri, yüksək keyfiyyətli tədqiqatların aparılması lazımdır. Əsas məqsəd oral qlükoza tolerantlıq testi (OQTT) kimi ənənəvi invaziv diaqnostik testi tamamlayacaq və ya əvəz edəcək qeyri-invaziv, dəqiq biomarkerlərin aşkar edilməsidir [20].

Davamlı Qlükoza Monitorinqi (DQM). Davamlı qlükoza monitorinqi texnologiyasının inkişafı hestasion diabetin idarə olunmasında inqilab edə bilər. DQM real vaxt rejimində qlükoza məlumatlarını təmin edir və bununla da qlikemik dəyişkənliyin daha yaxşı aşkarlanmasına və daha fərdi müdaxilələrin həyata keçirilməsinə imkan yaradır [3]. Erkən tədqiqatlar göstərir ki, DQM istifadəsi qlikemik nəzarəti yaxşılaşdırır, hestasiya yaşına görə iri körpələrin sayını və Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatlarınınn sayını azaldır [7].

Yeni Farmakoloji Müalicələr. İnsulin hestasion şəkərli diabetin müalicəsinin əsasını təşkil etsə də, metformin və digər oral hipoqlikemik vasitələrdən istifadəyə maraq artır [2]. Xüsusilə, metforminin qlükoza səviyyəsinin idarə olunmasında təsirli olduğu və az yan təsirlərlə əlaqəli olduğu göstərilmişdir, məsələn, hipoqlikemiya və ananın çəkisinin çox artması. Lakin metforminin uzunmüddətli fetal təhlükəsizliyi ilə bağlı narahatlıqlar hələ də mövcuddur, çünki bu dərman ciftdən keçə bilir [18]. Bundan əlavə, mio-inozitol kimi yeni maddələrin istifadəsi araşdırılır. Bu maddə insulin rezistentliyi azaldır və yüksək riskli qadınlarda hestasion diabetin qarşısının alınmasında potensial göstərmişdir [3].

Davam edən Tədqiqatlar və Gələcək İstiqamətlər. Hazırda daha hədəflənmiş yanaşmaların inkişafı üzərində iş aparılır. Erkən skrininq və erkən müdaxilənin ana və döl nəticələrinə təsirini müəyyən etmək üçün geniş miqyaslı randomizə olunmuş klinik tədqiqatlar davam edir [17]. Bundan əlavə, hestasion diabetin inkişafında genetik və epigenetik faktorlar araşdırılır ki, bu da nəticədə daha fərdi müalicə planlarının yaradılmasına kömək edə bilər [7]. Bundan başqa, hestasion şəkərli diabetin təsirinə məruz qalan anaların və uşaqların uzunmüddətli izlənməsi üzrə tədqiqatlar davam etdirilir. HŞD ilə əlaqəli olan həyat boyu davam edən risklərin, məsələn, 2-ci tip diabet və ürək-damar xəstəliklərinin araşdırılması vacibdir [3,18].

Nəticə. Hestasion şəkərli diabet həm ana, həm də döl üçün qısamüddətli və uzunmüddətli təsirləri olan əhəmiyyətli bir ictimai səhiyyə problemidir. Piylənmə, irəli yaşda hamiləlik və hərəkətsiz həyat tərzinin artan nisbətləri HŞD hallarının qlobal səviyyədə artmasına səbəb olur. Hestasion diabetin diaqnostik meyarları və skrininqi ilə bağlı son illərdə bir sıra dəyişikliklər baş vermişdir, lakin optimal skrininq strategiyası ilə bağlı hələ də mübahisələr davam edir. Həyat tərzi dəyişiklikləri, xüsusən də tibbi qidalanma terapiyası və fiziki aktivlik, hestasion diabetin idarə edilməsinin əsasını təşkil edir. Bu tədbirlər kifayət etmədikdə, insulin və ya metformin kimi oral dərmanlarla farmakoloji müalicə tələb oluna bilər. Bununla belə, bəzi müalicələrin uzunmüddətli təhlükəsizliyi ilə bağlı mübahisələr hələ də davam edir. Davamlı qlükoza monitorinqi və yeni biomarkerlər hestasion diabetin erkən aşkarlanması və idarə olunmasını yaxşılaşdırmaq üçün ümidverici yeniliklər təqdim edir. Gələcəkdə fərdi müalicə strategiyalarının inkişaf etdirilməsi GDM-in təsirlərini azaltmaq üçün çox əhəmiyyətli ola bilər. Bu irəliləyişlərə baxmayaraq, hələ də bəzi məsələlərə dair, xüsusən də erkən skrininq, optimal müalicə strategiyaları, ana və uşaq üçün uzunmüddətli nəticələr baxımından məlumat boşluqları qalmaqdadır. Gələcək tədqiqatlar bu sahələrə diqqət yetirərək klinik praktikaları

yaxşılaşdırmalı və hestasion diabetin yaratdığı ictimai sağlamlıq yükünü azaltmalıdır.

Xülasə

Məqalənin məqsədi hestation şəkərli diabetin (HŞD) patofiziologiyası, risk faktorları, diaqnostik strategiyaları və müalicə metodlarını nəzərdən keçirməkdir. Burada hestasion diabetin erkən aşkarlanmasının əhəmiyyəti, diaqnostika üçün mövcud mübahisəli yanaşmalar (bir mərhələli və iki mərhələli diaqnostik üsullar) və HŞD-in hamiləlik nəticələrinə təsiri kimi məsələlər araşdırılır. Məqalədə həmçinin beynəlxalq tibb cəmiyyətlərinin (WHO, IADPS, ACOG, ADA və s.) tövsiyyələrinə və biomarkerlər kimi yeni diaqnostik yanaşmalara diqqət yetirilir. Tədqiqatın nəticələrinə görə, hestasion diabet effektiv həyat tərzi dəyişiklikləri və farmakoloji müdaxilələrlə idarə oluna bilər. Erkən aşkarlama və fərdi müalicə yanaşmalarının inkişafı HŞD-in uzunmüddətli nəticələrini yaxşılaşdırmaqda vacibdir. Gələcək tədqiqatlar erkən skrininq və müalicə üsullarının effektivliyinə dair boşluqları doldurmalıdır.

SUMMARY

Gestational diabetes: recent events, contradictions and prospects for the future

Aydan Aslanova
Republican Perinatal Center, Baku, Azerbaijan

Keywords: *gestational diabetes mellitus (GSD), pathophysiology, risk factors, diagnostic strategies, treatment methods*

The purpose of the article is to review the pathophysiology, risk factors, diagnostic strategies and treatment methods for gestational diabetes mellitus (GSD). Such questions as the importance of early detection of gestational diabetes, modern conflicting approaches to diagnosis (one-stage and two-stage diagnostic methods), the influence of GSD on pregnancy outcomes are considered here. The article also pays attention to the recommendations of international medical societies (WHO, IADPS, ACOG, ADA, etc.) and new diagnostic approaches, such as biomarkers. According to the study, gestational diabetes can be controlled with effective lifestyle changes and pharmacological interventions. Early detection and development of individual approaches to treatment are important for improving the long-term complications of GSD. Future studies should fill in the gaps regarding the effectiveness of early screening and treatment methods.

РЕЗЮМЕ

Гестационный сахарный диабет: последние события, противоречия и перспективы на будущее

Айдан Асланова
Республиканский Перинатальный Центр Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *гестационный сахарный диабет (ГСД), патофизиология, факторы риска, стратегии диагностики, методы лечения*

Цель статьи - рассмотреть патофизиологию, факторы риска, стратегии диагностики и методы лечения гестационного сахарного диабета (ГСД). Здесь рассматриваются такие вопросы, как важность раннего выявления гестационного диабета, современные противоречивые подходы к диагностике (одноэтапные и двухэтапные методы диагностики), влияние ГСД на исходы беременности. В статье также уделяется внимание рекомендациям международных медицинских обществ (ВОЗ, IADPS, ACOG, ADA и др.) и новым диагностическим подходам, таким как биомаркеры. Согласно исследованию, гестационный диабет можно контролировать с помощью эффективных изменений образа жизни и фармакологических вмешательств. Раннее выявление и разработка индивидуальных подходов к лечению важны для улучшения отдаленных осложнений ГСД. Будущие исследования должны заполнить пробелы в отношении эффективности методов раннего скрининга и лечения.

REFERENCES

1. Vince K, Perković P, Matijević R. What is known and what remains unresolved regarding gestational diabetes mellitus (GDM). J Perinat Med. 2020 Oct 25;48(8):757–63.
2. Zera CA, Seely EW. Controversies in Gestational Diabetes. touchREV Endocrinol. 2021 Nov;17(2):102-107.
3. Moon JH, Jang HC. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. Diabetes Metab J. 2022 Jan 31;46(1):3–14.
4. Magliano D, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
5. Silva CM, Arnegard ME, Maric-Bilkan C. Dysglycemia in Pregnancy and Maternal/Fetal Outcomes. J Womens Health. 2021 Feb 1;30(2):187–93.
6. Gestational diabetes mellitus: Screening, diagnosis, and prevention - UpToDate.
7. Karami M, Mousavi SH, Rafiee M, Heidari R, Shahrokhi SZ. Biochemical and molecular biomarkers: unraveling their role in gestational diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2023 Jan 11;15(1):5.
8. Diabetes Facts and Figures | International Diabetes Federation.
9. Ramezani Tehrani F, Naz MSG, Yarandi RB, Behboudi-Gandevani S. The Impact of Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes Mellitus on Adverse Maternal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Feb 9;10(4):666.
10. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care. 2010 Mar 1;33(3):676–82.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee; Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S5–S10.
12. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol. 2018 Feb 1;131(2):e49–64.
13. Berger H, Gagnon R, Sermer M. Guideline No. 393-Diabetes in Pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2019 Dec;41(12):1814-1825.e1.
14. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Gestational Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021 Aug 10;326(6):531.
15. shekerlidiabet2021.pdf [Internet]. [cited 2024 Oct 1]. Available from: https://isim.az/upload/File/reports/shekerlidiabet2021.pdf
16. NICE 2020. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG3.
17. Raets L, Beunen K, Benhalima K. Screening for Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: What Is the Evidence? J Clin Med. 2021 Mar 18;10(6):1257.
18. Bhattacharya S, Nagendra L, Krishnamurthy A, Lakhani OJ, Kapoor N, Kalra B, et al. Early Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Strategies and Clinical Implications. Med Sci. 2021 Sep 23;9(4):59.
19. Minschart C, Beunen K, Benhalima K. An Update on Screening Strategies for Gestational Diabetes Mellitus: A Narrative Review. Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther. 2021 Jul; Volume 14:3047–76.
20. Di Filippo D, Wanniarachchi T, Wei D, Yang JJ, Mc Sweeney A, Havard A, et al. The diagnostic indicators of gestational diabetes mellitus from second trimester to birth: a systematic review. Clin Diabetes Endocrinol. 2021 Oct 11;7(1):19.
21. Ruszała M, Niebrzydowska M, Pilszyk A, Kimber-Trojnar Ż, Trojnar M, Leszczyńska-Gorzelak B. Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2021 Oct 27;22(21):11578.
22. Gu ZJ, Song QJ, Gu WQ, Zhang GP, Su Y, Tang Y, Wang MF, Guo Y, Wu WM, Chen J. New approaches in the diagnosis and prognosis of gestational diabetes mellitus. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 Nov;27(21):10583-10594.
23. Lu W, Hu C. Molecular biomarkers for gestational diabetes mellitus and postpartum diabetes. Chin Med J (Engl). 2022 Aug 20;135(16):1940–51.

ADENOMİOZUN DİAQNOSTİKA VƏ MÜALİCƏSİNDƏ OPTİMAL YANAŞMALAR

Hüseynova Flora Fərəc qızı
Özəl klinika "Nuranə Tibb Mərkəzi", Cəlilabad, Azərbaycan

Açar sözlər: *endometrioz, adenomioz, medikamentoz müalicə, cərrahi müalicə, sitoreduktiv cərrahiyyə*

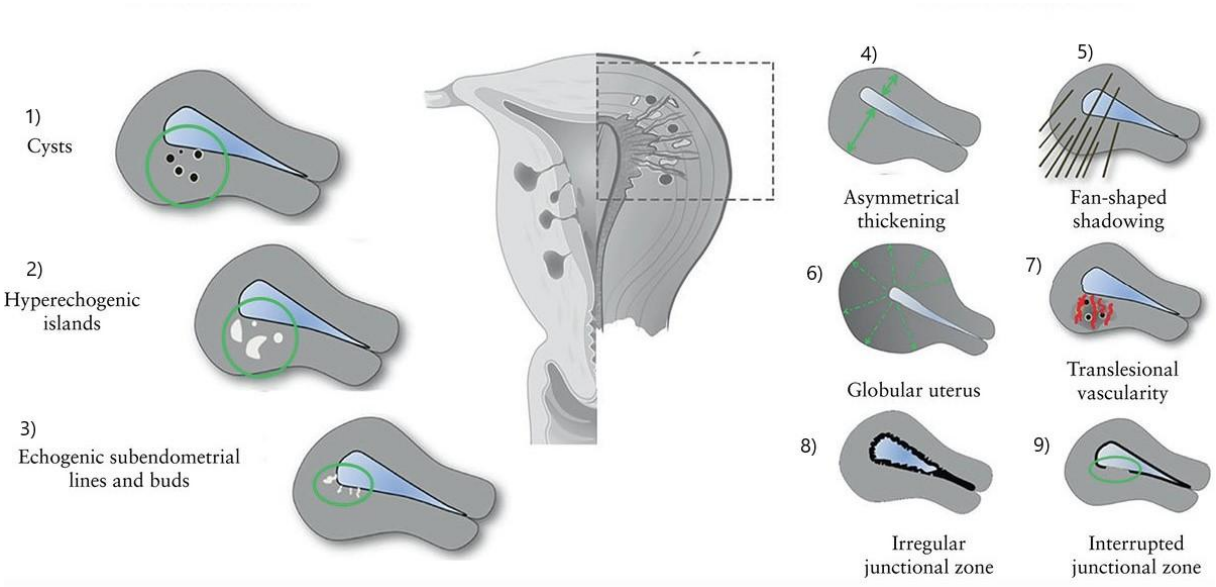
Adenomioz uşaqlığın selikli qişasının toxumasının (endometrial toxumanın) uşaqlığın əzələ divarının daxilində yerləşməsidir. İlk dəfə 1860-cı ildə alman patoloqu Carl von Rokitansky tərəfindən histopatoloji təsvir edilən tapıntı "cystosarcoma adenoids uterinum" adlandırıldı. Əvvəllər xəstəyə əməliyyat sonrası histopatoloji nəticəyə əsasən diaqnoz qoyulurdu. Lakin, ultrasəs və MRT kimi diaqnostik müayinələrin təkmilləşdirilməsinin nəticəsində uşaqlığın adenomiozu diaqnozu histopotoloji nəticəsi olmadan əməliyyatdan öncə qoyulur. Təxminən adenomiozun yayılma tezliyi 5% -dən 70% -ə qədər dəyişir, daha yeni məlumatlar 20%-dən 35%-ə qədər yayılmasını təklif edir. Klassik olaraq adenomioz 30-40 yaşlarında reproduktiv dövrdə olan çox doğuş etmiş qadınların xəstəliyi kimi təsvir edilir. Yetkinlik yaşına çatmayan yuvenil kistik adenomioz adlanan xəstəliyin nadir bir forması miometrial kistlər daxilində daha geniş qanaxma ilə xarakterizə olunan və adətən 30 yaşdan kiçik qadınlarda müşahidə olunan formasıdır. Adenomioz üçün risk faktorlarına estrogen ifrazının artmasına səbəb olan hallar aiddir: artan doğuş sayı, erkən menarxe, qısa menstrual dövrlər, yüksək bədən kütləsi indeksi, KOK-ların istifadəsi, tamoksifen istifadəsi və keçirilmiş uşaqlıq cərrahiyyəsi (dilatasiya və küretaj, Qeysəriyyə, miomektomiya və s.), ektopik hamiləlik, siqaret çəkmə, depressiya və antidepressant istifadəsi [1]. Adenomiozun üç növü var:1.Fokal adenomioz- uşaqlığın müəyyən bir yerində meydana gəlir; 2.Adenomioma -fokal adenomiozun bir formasıdır, lakin daha genişdir, çünki bu, uşaqlığın fibromasına bənzər xoşxassəli şişlə nəticələnir; 3.Diffuz adenomioz- digər iki növdən fərqli olaraq, uşaqlıq boyunca yayılır. Adenomiozun bir çox simptomları vardır. Adenomiozun klinik diaqnozu çətindir, çünki müxtəlif ümumi ginekoloji vəziyyətlər əlamət və simptomlarla birgə rast gəlinir. Adenomiozu olan hər üç xəstədən biri asimptomatikdir, digərləri isə menorragiya, çanaq nahiyəsində ağrı və ya sonsuzluq kimi simptomlarla özünü göstərə bilir. Simptomlar adətən 40-50 yaş arasında yaranır. Daha az rast gəlinən simptomlara disparuniya və xroniki çanaq ağrısı daxildir. Menorragiya adenomiozlu xəstələrin 40-60%-də baş verir. Ehtimal olunur ki buna səbəb endometrium və endometrial vəzilərin ümumi həcminin artması və ya endometriumun selikli qişasının vaskulyarizasiyasının artması ilə və birbaşa miometrial invaziyanın dərəcəsi ilə əlaqələndirilir. Tədqiqatlar müəyyən etmişdir ki, aromataza və sulfatazanın aktivləşməsi nəticəsində lokal hiperestrogenizm, progesteron reseptorlarının azalması, progesteron müqaviməti, iltihab, dəyişdirilmiş hüceyrə proliferasiyası və neyro-angiogenez ağrının, anormal uşaqlıq qanaxmasının, sonsuzluğun ehtimal olunan əsas patogenetik mexanizmləridir [2,3].

Adenomioz Amerika Mamalıq və Ginekoloqlar Kollecinin reproduktiv yaşda olan xəstələrdə anormal uşaqlıq qanaxmasının qiymətləndirilməsi üçün olan PALM-COEIN təsnifatına daxildir. Dismenoreya adenomiozlu xəstələrin 15-30%-də baş verir. Dismenoreyanın endometriumda oksitosin reseptorlarının sayının artması ilə əlaqədardır və dismenoreyaya səbəb olan uşaqlıq yığılmaları prostaqlandin istehsalının artması ilə əlaqəli olduğu güman edilir. Adenomiyozun ümumi əlamətlərinə böyük ölçülü uşaqlıq daxildir. Leyomioma kimi birlikdə mövcud olan vəziyyətlər uşaqlığın ölçülərinin böyüməsinə kömək edə bilər. Adenomiyozlu xəstələrin 50% -də leyomiomalar vardır; 11%-də endometrioz vardır. Mioma səbəbi ilə histerektomiya edilən xəstələrin histopatoloji nəticələrində 15%-dən 57%-ə qədərində adenomioz bildirilmişdir. Endometriozlu xəstələrin 25% -dən 70% -ə qədər adenomioz olduğu bildirildi; dərin endometriozlu xəstələrdə adenomiozun yayılması 49 - 66% arasındadır. Adenomiozda reproduktiv funksiyanın pozulmasının miometriumun birləşmə zonasının (juntcional zone) anormal qalınlaşması, anormal uşaqlıq boru peristaltikası və spermatozoidlərin hərəkət dəyişməsi ilə əlaqəli olduğu düşünülür [4].

Lakin, bir meta-analiz aşkar etdi ki, adenomiozlu xəstələrdə in-vitro mayalanma/intrasitoplazmik sperma inyeksiyasından istifadə etməklə klinik hamiləlik olma ehtimalı adenomioz olmayan xəstələrə nisbətən 28% azalmışdır [5]. Son zamanlar diaqnoz əsəsan radioloji müayinələr əsasında təsdiqlənir. Adenomiyozun diaqnozu transvaginal ultrasəs müayinəsi (USM) və ya MRT vasitəsilə qoyulur, lakin tam dəqiq diaqnoz histopatoloji olaraq təsdiqlənir. Əvvəllər üstünlük verilən üsul MRT idi; lakin son məlumatlar transvaginal ultrasəs müayinəsinin MRT-nin həssaslığına və spesifikliyinə (89% həssaslıq, 86% spesifiklik) uyğun olduğunu göstərdi. Ultrasəsin mövcudluğu və MRT-nin xərclərinin yüksək olması ultrasəsin ilkin qiymətləndirmə üçün üstünlük təşkil edən üsula çevrilməsinə səbəb olmuşdur. Lakin, qeyri-müəyyən hallar üçün MRT müayinəsi öz üstünlüyü təşkil edir [6].

Transvaginal USM adenomioz müəyyənləşdirmək üçün olan müayinə üsullarından ən əhəmiyyətlisidir. Xarakteristik əlamətlər xəstəliyin histopatoloji olan dəyişikliklərini göstərir və 3 kateqoriyaya bölünür:1) Endometrial infiltrasiya: Exogen zolaqlar və düyünlər, miometrial kistlər və "lolipop" divertikulları (kistik zolaqlar); 2) Düz əzələ proliferasiyası: incə xətti kölgələrin "venesiya kor" görünüşü kimi özünü göstərən, daha çox arxa dibdə (fundusda) və heterojen ekotekstura ilə müyyənləşən qeyri-müəyyən sərhədləri olan fokal və ya diffuz miometrial qalınlaşma; 3) damarlanma - Rəngli Doppler ilə damarları sıxışdıran leyomiomalardan fərqli olaraq, adenomioz cəlb olunmuş hissədə olan miometriumda spiral damarların sayının artdığı görünür. Tamoksifen istifadəsi, əvvəllər endometrial ablasiya, endometrioz, damar malformasiyaları, leyomiomlar və xərçəng kimi bir sıra xəstəliklər ultrasəs müayinəsində görüntülərə malik ola bilər. Aşağı tezlikli, 3D ultrasəs, rəngli Doppler və salin infuziya sonohisteroqrafiyası (SIS) kimi müəyyən üsullar bu obyektləri fərqləndirmək üçün istifadə edilə bilər [7].

Beynəlxalq Mamalıq və Ginekoloji Ultrasonoqrafiya Cəmiyyəti (İSUOG) miometriumda olan patoloji dəyişiklikləri qeyd etmək üçün MUSA (Morfoloji Uşaqlıq Sonoqrafik Qiymətləndirmə) –nı yaratmışdır. MUSA boz miqyaslı sonoqrafiya, rəngli Doppler və üçölçülü ultrasəs istifadə edərək miyometriumun sonoqrafik xüsusiyyətlərini təsvir etmək və bildirmək üçün istifadə edilə bilən terminlər, təriflər və ölçmələr üzrə konsensus bəyanatıdır. MUSA-da adenomiozlu uşaqlıq üçün xarakterik olan USM əlamətlərinə daxildir (şəkil): normadan böyük kürəvari uşaqlıq, uşaqlığın ön və arxa divar miometrumun assimetrik qalınlaşması, miometrial kistlər, qovşaq zonanın (Junctional zone) bərabərsizliyi və hissəvi müəyyən olunmaması,exogenik subendometrial xətlər və qönçələr, hiperexogen adalar, yelpik şəklində kölgəlik, miometriumdakı kistlər, Dopplerdə nizamsız zona və artmış ocaqlar arası vaskulyarlıq [8].



Şəkil. *Adenomioz diaqnozu üçün MUSA (Morfoloji Uşaqlıq Sonoqrafik Qiymətləndirmə) meyarları :1) Miometriumdakı kistlər; 2) Hiperexogen adalar; 3) Exogenik subendometrial xətlər və qönçələr; 4) Uşaqlığın ön və arxa divar miometrumun assimetrik qalınlaşması; 5) Yelpik şəklində kölgəlik; 6) Normadan böyük kürəvari uşaqlıq, 7) Dopplerdə nizamsız zona və artmış ocaqlar arası vaskulyarlıq, 8-9) Qovşaq zonanın (Junctional zone) bərabərsizliyi və hissəvi müəyyən olunmaması.*

Adenomiozun yeri ön, arxa, yan sol, yan sağ divar və ya fundal kimi təsvir edilməlidir. Dəqiq yeri müəyyən etmək üçün uşaqlıq həm sagittal, həm də eninə müstəvilərdə müayinə olunmalıdır. Adenomiozun miometriumda yayılmasına görə diffuz, fokal və adenomioma növləri vardır. Adenomioz ocaqları ətrafındakı normal miometrium >25% olduqda fokal olaraq təyin edilməlidir. Adenomioz diffuz o zaman sayılır ki, ətrafındakı normal miometrium <25% -dir. Həm diffuz, həm də fokal adenomioz uşaqlığın müxtəlif yerlərində olduqda "qarışıq tipli adenomioz" kimi təsnif edilir. Adenomioz kistik və qeyri-kistik olaraq təsnif edilir. Kistlər adenomiozun bütün növlərində rast gəlinir (fokus, diffuz, qarışıq tip və adenomioma). Miometriumda ən böyüyünün diametri ≥2 mm olan miometrial kist olduğu zaman adenomioz kistik sayılır. Kistik maye adətən anexogendir və ən böyüyü ölçmək kifayətdir. Adenomioz uşaqlıq divarının qatlarının zədələnməsinə görə 3 tipi vardır: Tip I-qovşaq zona (Junctional zone), Tip II-orta miometrium və Tip III - xarici miometrium. Adenomiozun dərəcəsi miometriumun bu prosesə hansı həcmdə cəlb olunmasına görə dərəcələndirilir: yüngül (<25% zədələnmə), orta (25-50% zədələnmə) və ağır (>50% zədələnmə) [8,9].

Adenomioz menorragiya, xroniki çanaq ağrısı, dismenoreya və sonsuzluq kimi simptomlarla özünü göstərirsə müalicə tələb olunur. Hal-hazırda, həm tibbi, həm də cərrahi xarakterli çoxsaylı müalicələrə baxmayaraq, adenomiozun idarə edilməsinə dair heç bir dəqiq protokol mövcud deyil. Histerektomiya qəti müalicəsini təmin etsə də, reproduktiv funksiyanı qorumaq istəyən və ya tibbi cəhətdən əməliyyat üçün uyğun olmayan xəstələr üçün seçim üsulu deyil. Gec yaşda ana olmaq tendensiyası fonunda müxtəlif adenomiozu müalicə etmək üçün farmakoloji müalicələr və reproduktiv funksiyanı qoruyan cərrahiyyə üsulları meydana gəlmişdir. Adenomioz xəstəliyi diaqnozu reproduktiv istəyi olan gənc qadınlarda qoyulan diaqnoz sayı getdikcə artdığı üçün konservativ müalicə üsullarının tətbiq edilməsinə üstünlük verilir. Qeyri-steroid iltihab əleyhinə dərmanlar (QSİƏP) dismenoreyanın müalicəsində effektivliyi sübut edilmişdir. QSİƏP-lar və digər analgetiklər reproduktiv istəyi olan adenomiozlu qadınlarda yeganə müalicə üsulu olaraq qalır. Reproduktiv istəyi olmayan qadınlarda xroniki anormal uşaqlıq qanaxması və ağrıları aradan qaldırmaq üçün hormonal müalicələrə üstünlük verilir. QSİƏP-lar yalnız kəskinləşmələrdə təyin edilir. Levonorgestrel ifraz edən uşaqlıqdaxili vasitə (LNG-UDV) gündəlik 20 μg/gün levonorgestrel ifraz edir, anormal uşaqlıq qanaxması olan adenomiozla qadınlarda tez-tez istifadə olunur. Spiral yüksək miqdarda progestin ifraz edərək hipoestrogenik vəziyyət yaratmaqla endometrial toxumanın desidualizasiyası və atrofiyası vasitəsilə öz təsirini həyata keçirir. LNG-UDV hal-hazırda adenomiozun müalicəsində simptomlara təsir edən ən təsirli müalicə olmaqla yanaşı minimal yan təsirləri və histerektomiyaya bənzər həyat keyfiyyətinin yaxşılaşması ilə ən yaxşı müalicə üsulu sayılır. Progestinlər antiproliferativ və iltihab əleyhinə təsir göstərir, bu da endometrial toxumanın desidualizasiyasına və atrofiyasına gətirib çıxarır ki, sonradan qanaxmanın əhəmiyyətli dərəcədə azalmasına səbəb olur. Dienogest (DNG) endometriozun uzunmüddətli müalicəsində istifadə edilən 19-noprogesteron və 17α-hidroksiprogesteron törəmələrinin xüsusiyyətlərinə malik sintetik progestogendir. Birincili və ikincili dismenoreyanı yaxşılaşdırdığı sübut edilmişdir, lakin adenomiozla əlaqəli simptomların müalicəsində istifadə edilməsinə baxmayaraq, hazırda adenomiozun müalicəsində istifadəsi üçün düzgün terapevtik idarəetmə protokolu yoxdur. Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) agonistləri və kombinə olunmuş oral kontraseptivlər (KOK) adenomiozun müalicəsində istifadə olunan digər hormonal preparatlardır. GnRH agonistləri tərəfindən davamlı uzun müddətli stimullaşdırma, gonadotropin ifrazının azaldılması ilə mərkəzi requlyasiyaya səbəb olur və nəticədə miometriumda antiproliferativ təsirə əlavə olaraq hipoestrogenik vəziyyətin yaranmasına səbəb olur. Bundan əlavə, KOK-ların istifadəsi dismenoreya müalicəsində təsirli olduğu aşkar edilmişdir. Həm KOK, həm də GnRH agonistləri adenomiozun reqressiyasını stimullaşdırmaq və simptomların şiddətini yaxşılaşdırmaq üçün üstün hormonal müalicə kimi istifadə olunur. GnRH antaqonistləri təbii GnRH kimi bir quruluşa sahib olan və hipofiz vəzindəki GnRH reseptorlarına dərhal antaqonist təsir göstərən, gonadotropin ifrazını manea törədən peptid birləşmələridir. GnRH antaqonistlərinin GnRH agonistləri ilə müqayisədə əsas üstünlüyü sümük demineralizasiyası və estrogen çatışmazlığı əlamətlərinin qarşısını almaq üçün müəyyən qədər estradiol səviyyəsini saxlamaq qabiliyyətidir. GnRH antaqonistləri üçün hal-hazırda endometriozun və uşaqlıq leyomiomlarının uzunmüddətli müalicəsi üçün protokol hazırlanır [10].

Cərrahi yanaşma mübahisəli mövzu olaraq qalır, lakin minimal invaziv cərrahi müalicələr konkret hallarda aparılmalı və xəstəni hamiləlik zamanı

potensial riskləri barədə məlumatlandırmalıdır. Konservativ cərrahi üsullara endometrial ablasiya, histeroskopik adenomioz ocaqların rezeksiyası, adenomiozun laparoskopik rezeksiyası və uşaqlıq arteriyasının embolizasiyası daxildir [11]. Adenomiozun cərrahi konservativ müalicəsi anormal uşaqlıq qanaxması və çanaq ağrılarını yaxşılaşdırmaqda və uşaqlıq həcmini azaltmaqla bərabər bəzi postoperativ risklər və mamalıq ağırlaşmaları olur. Histereskopik olaraq fokal adenomioz ocaq 1,5 sm-dən az və endometrial boşluğa yaxın yerləşməsi zamanı, submukozal miomaların miomektomiyası kimi ambulator şəraitdə mexaniki alətlər və ya bipolyar elektrodlar vasitəsilə miomektomiya edilə bilər. Əksinə, daha böyük ocaqlar və ya diffuz səthi adenomioz halında rezektoskopik müalicə mümkün bir seçim ola bilər. Mini-rezektoskop mövcud olduqda bu, ofis şəraitində həyata keçirilə bilər. Reproduktiv istəyi olmayan qadınlarda endometrial ablasiya aparıla bilər [12].

Adenomioz üçün ilk uşaqlıq qoruyucu müalicə üsulları 1952-ci ildə Hyams tərəfindən təqdim edilmiş və adenomiomektomiyadan ibarət olmuşdur. Adenomiomektomiya, adenomiomun normal miometriumdan ayrıldığı fokal adenomioz üçün faydalıdır. Sitoreduktiv cərrahi müdaxilə həm fokal, həm də diffuz adenomiozun müalicəsində faydalı ola bilər. Sitoreduktiv cərrahiyənin əsas məqsədi böyük miqdarda sağlam miometrium olan adenomiyoz ocaqlarının geniş şəkildə çıxarılmasından ibarətdir. Adenomioz üçün sitoreduktiv cərrahiyyə hissəvi və ya tam ola bilər. Wedge rezeksiyası adenomiozun yerləşdiyi seromuskolar təbəqənin müəyyən edilməsini və sonra serozun və adenomiozun bir hissəsinin çıxarılmasını tələb edən hissəvi üsuldur. Bu üsul uşaqlıq dib hissədə transvers H kəsiyinin edildiyi və adenomiotik toxumanın nazik dilimlərə kəsilərək çıxarılmasıdır. Bundan sonra miyometrium bir və ya iki təbəqədə tikilir və seroz qatları kəsilmiş subserosal tikişlərlə bağlanır. Bu üsul həm laparoskopik, həm də laparotomik ilə həyata keçirilə bilər. Triple-flap metodu gələcək reproduktiv istəyi olan qadınlar üçün tam sitoreduktiv cərrahiyyə üsulu kimi hazırlanmışdır. Uşaqlıq orta sagittal xətt üzrə adenomiotik toxuma tamamilə çıxardılana qədər endometriuma qədər iki hissəyə bölünür. Bundan sonra uşaqlıq boşluğunun tikilməsi (first flap) uşaqlığın bir tərəfində (ikinci qapaq) muskulyar və serozanın anterior-posterior olaraq uşaqlığın bir hissəsindı tikilməsi (second flap) və nəhayət sonda bir tərəfin seromuskolar təbəqəsi qarşı tərəfin qismən üzərini örtəcək formada tikilir (third flap). Tikişin qoyulmasının çox çətin olduğunu və adenomiotik toxumanın çıxarılmasının əl palpasiyasına ehtiyacı olduğunu nəzərə alaraq bu üsulda laparotomiyaya daha çox üstünlük verilir. Adenomioz üçün konservativ cərrahiyyə vasitəsi ilə simptomların, xüsusəndə pelvik ağrı (12 ayda >70%) və anormal uşaqlıq qanaxması (12 ayda >70%), uşaqlıq həciminin kiçildilməsi əldə edilir. Osada və başqaları adenomiomektomiya əməliyyatı keçirmiş xəstələrdə hamiləlik zamanı uşaqlığın 5%-lik cırılma dərəcəsini təsvir etmişdir. Süni abort, hamiləliyin ağırlaşmaları, plasenta anomaliyaları (məsələn, plasenta previa və plasenta akreta spektri) yüksək yayılma olmasa belə adenomiomektomiya əməliyyatı keçirmiş xəstələrdə müəyyən edilmişdir. Adenomiyozun uşaqlıq qoruyucu cərrahi müalicəsi çoxlu medikamentoz müalicə uğursuzluğu olan və uşaqlığını qorumaq istəyən qadınlar üçün uyğun ola bilər. Adenomioz üçün bir neçə konservativ cərrahi variantın mövcud olduğunu və onlardan heç birinin üstün olmadığını nəzərə alaraq, müalicə fərdiləşdirilməli və xəstənin ehtiyaclarına və əməliyyatdan əvvəl görüntüləmə qiymətləndirməsinə (çanaq orqanlarının ultrasəs müayinəsi və MRT ilə lokalizasiyanın və xəstəliyin dərəcəsinin qiymətləndirilməsi) əsaslanmalıdır. Medikamenroz terapiyaya tabe olmayan reproduktiv istəyi olmayan qadınlarda adenomioz üçün ən düzgün cərrahi müalicə histerektomiyadır [13].

Beləliklə, adenomioz qadınların həyat keyfiyyətinə və reproduktiv funksiyasına dərindən təsir edən ciddi və yorucu bir xəstəlikdir. Adenomioz uşaqlığın ümumi xoşxassəli xəstəliklərindən biridir və xəstələrdə dismenoreya, disparuniya, anormal uşaqlıq qanaxması (AUB) və sonsuzluq kimi simptomlarla müşahidə edilə bilər. Müalicə medikamentoz və cərrahi ola bilər. Hormonal dərmanlar adenomiozun ilk sıra terapiyasını təmsil edir, simptomlar və uşaqlığın həcmini azaltmaq üçün yüksək effektivdir. Medikamentoz terapiya effektsiz olduğu hallarda cərrahi müalicə təklif oluna bilər. Cərrahi müalicədə histerektomiya yeganə mövcud qəti müalicə olaraq qalır, lakin son onilliklərdə uşaqlıq qoruyucu cərrahi müalicə çox yayılmışdır. Digər tərəfdən, adenomiozun cərrahi-konservativ müalicəsi anormal uşaqlıq qanaxması və çanaq ağrılarını yaxşılaşdırmaqla bərabər uşaqlığın həcmini azaltmaqda çox təsirli olur. Adenomioz çox zaman endometriozun digər formaları ilə müştərək rast gəlindiyi üçün sitoreduktiv cərrahiyyə çox mürəkkəb ola bilər, buna görə də, hər şeydən əvvəl təcrübəli cərrahlar tərəfindən xüsusi mərkəzlərdə aparılmalıdır.

РЕЗЮМЕ

Оптимальные подходы в диагностике и лечении аденомиоза

Гусейнова Флора Фарадж кызы
Частная клиника «Медицинский центр Нурана»
Джалилабад, Азербайджан

Ключевые слова: *эндометриоз, аденомиоз, медикаментозное лечение, хирургическое лечение, циторедуктивная хирургия*

Аденомиоз — серьезное и изнурительное заболевание, которое серьезно влияет на качество жизни и репродуктивную функцию женщин. Аденомиоз является одним из распространенных доброкачественных заболеваний матки, и у пациенток могут наблюдаться такие симптомы, как дисменорея, диспареуния, аномальные маточные кровотечения (АМК) и бесплодие. Лечение может быть медикаментозным и хирургическим. Гормональные препараты представляют собой терапию первой линии аденомиоза и высокоэффективны для уменьшения симптомов и объема матки. В случаях, когда медикаментозная терапия неэффективна, может быть предложено хирургическое лечение. При хирургическом лечении гистерэктомия остается единственным доступным радикальным методом лечения, но в последние десятилетия все более распространенным стало хирургическое лечение с сохранением матки. С другой стороны, хирургическо-консервативное лечение аденомиоза очень эффективно уменьшает объем матки, уменьшая при этом аномальные маточные кровотечения и боли в области таза. Поскольку аденомиоз часто встречается вместе с другими формами эндометриоза, циторедуктивная операция может быть очень сложной, поэтому ее должны выполнять преимущественно опытные хирурги в специализированных центрах.

SUMMARY

Optimal approaches in the diagnosis and treatment of adenomyosis

Huseynova Flora Faraj
Private clinic "Nurana Medical Center"
Jalilabad, Azerbaijan

Key words: *endometriosis, adenomyosis, medical treatment, surgical treatment, cytoreductive surgery*

Adenomyosis is a serious and debilitating disease that profoundly affects women's quality of life and reproductive function. Adenomyosis is one of the common benign diseases of the uterus, and patients may present with symptoms such as dysmenorrhea, dyspareunia, abnormal uterine bleeding (AUB), and infertility. Treatment can be medical and surgical. Hormonal drugs represent the first-line therapy of adenomyosis, and are highly effective in reducing symptoms and uterine volume. In cases where medical therapy is ineffective, surgical treatment may be offered. In surgical treatment, hysterectomy remains the only definitive treatment available, but in recent decades, uterine-preserving surgical treatment has become more common. On the other hand, surgical-conservative treatment of adenomyosis is very effective in reducing uterine volume while improving abnormal uterine bleeding and pelvic pain. Because adenomyosis is often found together with other forms of endometriosis, cytoreductive surgery can be very complicated, therefore, it should be performed primarily by experienced surgeons in specialized centers.

ƏDƏBİYYAT

1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539868/
2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6419978/#:~:text=Adenomyosis%20is%20a%20benign%20uterine,%3B%20ovulatory%20dysfunction%3B%20endometrial%3B%20iatrogenic
3. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028211005097
4. https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.19096

5. https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0100/p33.html
6. https://deptobsgyn.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/19/2021/01/Article_Sonographic_class_adenomyosis.pdf
7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10381628/
8. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 576–582, Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.19096-Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis
9. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1701216323003079
10. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10573655/
11. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197987/
12. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6419978/
13. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693424000531

Qeydlər / Notes / Заметки