

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN 
TİBB JURNALI

AZERBAIJAN MEDICAL JOURNAL
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Rüblük elmi-praktik jurnal **2022, №4**

1925-ci ildən nəşr edilir

REDAKSİYA HEYƏTİ

Rafiq Məmməd həsənov (*baş redaktor*)

Fuad İslamzadə (*baş redaktor müavini*)

Cəmil Əliyev, Elmar Qasimov,
Əhliman Əmiraslanov, İvan Dedov, Mehmet Haberal

EDITORIAL STAFF

Rafiq Mammadhasanov (*Editor-in-Chief*)

Fuad Islamzada (*Deputy Editor-in-Chief*)

Ahliman Amiraslanov, Elmar Gasimov,
Jamil Aliyev, Ivan Dedov, Mehmet Haberal

BAKİ

REDAKSIYA ŞURASI

Adil Baxşəliyev (Bakı, Azərbaycan)
Amaliya Əyyubova (Bakı, Azərbaycan)
Cəbrayıl Məmmədov (Bakı, Azərbaycan)
David Virsaladze (Tbilisi, Gürcüstan)
Əlihüseyn Hidayətov (Bakı, Azərbaycan)
Əzizağa Talışinski (Bakı, Azərbaycan)
Fariz Babayev (Bakı, Azərbaycan)
Məmməd Nəsirov (Bakı, Azərbaycan)
Nadejda Demixova (Sumı, Ukrayna)
Niyazi Novruzov (Naxçıvan, Azərbaycan)
Paşa Musayev (Bakı, Azərbaycan)
Rauf Şahbazov (Sirakuz, ABŞ)
Rəna Şirəliyeva (Bakı, Azərbaycan)
Rizvan Abdullayev (Xarkov, Ukrayna)
Sabir Əliyev (Bakı, Azərbaycan)
Mansur Bünyatov (Bakı, Azərbaycan)
Vaqif Şadlinski (Bakı, Azərbaycan)
Valentin Fadeyev (Moskva, Rusiya)
Yaqub Qurbanov (Bakı, Azərbaycan)

EDITORIAL BOARD

Adil Bakhshaliyev (Baku, Azerbaijan)
Amaliya Ayyubova (Baku, Azerbaijan)
Jabrail Mammadov (Baku, Azerbaijan)
David Virsaladze (Tbilisi, Georgia)
Alihuseyn Hidayatov (Baku, Azerbaijan)
Azizagha Talishinskiy (Baku, Azerbaijan)
Fariz Babayev (Baku, Azerbaijan)
Mammad Nasirov (Baku, Azerbaijan)
Nadiia Demikhova (Sumy, Ukraine)
Niyazi Novruzov (Nakhchivan, Azerbaijan)
Pasha Musayev (Baku, Azerbaijan)
Rauf Shahbazov (Syracuse, USA)
Rana Shiraliyeva (Baku, Azerbaijan)
Rizvan Abdullayev (Kharkiv, Ukraine)
Sabir Aliyev (Baku, Azerbaijan)
Mansur Bunyatov (Baku, Azerbaijan)
Vagif Shadlinski (Baku, Azerbaijan)
Valentin Fadeyev (Moscow, Russia)
Yagub Gurbanov (Baku, Azerbaijan)

Azərbaycan Respublikası
Mətbuat və İnformasiya Nazirliyində
qeydə alınmışdır. Şəhadətnamə №354

Redaksiyanın ünvanı: Azərbaycan,
Bakı-AZ1122, H.Zərdabi küç., 96

ISSN 0005-2523

Tel.: (+99450) 371-66-04

E-mail: tibbjurnali@gmail.com

www.azmedjournal.com

Azərbaycan Tibb Jurnalında
dərc olunan məqalələr haqqında
Elsevier EMBASE
(Excerpta Medica), SCOPUS və
eLIBRARY.RU
bibliyoqrafik dərgilərində
məlumat verilir

İÇİNDƏKİLƏR

KLİNİK TƏDQIQATLAR

Abdullayev İ.Ə.

Peritonitlərin rəşional müalicəsinə kompleks yanaşma strategiyasının klinik əhəmiyyəti

Abdullayeva N.A., Tertşhnik D.Yu., Posoxov Ye.A., Lazurenko V.V.

Hestasion pozuntuları və şəkərli diabeti olan hamilə qadınlarda eriptoz

Abdullaiev R.Ya., Kulikova F.İ., Loqvinenko A.V., Kirichenko A.Q., Leşeva T.V., Tomax N.V., Xomyakov V.N., Kuçyak T.L.

Ağız suyu vəziləri şişlərinin diaqnostikasında ultrasəs müayinəsinin imkanları

Bayramlı G.R. Liposaksiya əməliyyatından sonrakı yumşaq toxuma defektlərinin kök hüceyrə köçürülməsi ilə profilaktikası

Başirov R.M., Kasıyev N.B., Musayev A.İ., Emilbekov U.E.

Qaraciyərin hidatidoz exinokokkozunun müalicəsində radikal cərrahi müdaxilələrin tətbiqi

Çafərov Ə.A., Nəsirli C.Ə., Əyyubov F.Ə., Məmmədov A.Ş., Həmidov Ə.G., Yusifov M.R.

Aşağı ətrafın uzun borulu sümüklərinin odlu silahla yaralanma nəticəsində törənən sınıqlarına erkən cərrahi müdaxilənin nəticələri

Dujiy İ.D., Melnik V.P., Oleşşenko Q.P., Xijnya Ya.V., Sitnik A.L., Əl Yamani N.C., Simonenko İ.A.

Vərəm plevritinin müalicəsində limfotrop antibakterial müalicənin yeri

Dumanski Yu.V., Reşetnyak S.A., Maltsev A.V., Yevtuşenko D.V., Kulikova F.İ., Krijanovskaya İ.V., Kirichenko A.Q., Sipliviy V.A.

Böyrəklərin şişlə zədələnməsi zamanı damarların preoperativ selektiv embolizasiyası və flüoresent vizualizasiya şəraitində retroperitoneoskopik rezeksiyası: funksional nəticələrin təhlili

Hümmətov A.F., Abbasov A.H., Şirinova X.N., Məmmədova E.T., İsmayilov A.N., Qapaqov F.M.

Qalxanabənzər vəzidə cərrahi əməliyyatların ağırlaşmaları

İsakov R.İ., Borisenko V.V., Kazakov O.A., Kidon P.V., Fisun Yu.O., Qrin K.V., Herasimenko L.O.

Damar mənşəli demensiyası və Alsheymer xəstəliyi olan şəxslərə qulluq edənlərin psixososial dezadaptasiyası, həyat keyfiyyəti və sosial fəaliyyəti

İsayev C.P., Cavadzadə V.N., Mətiyeva A.T. Kəskin B-virus hepatiti zamanı premorbid fon xəstəliklərinin düynülü poliarteriitin inkişafında rolu

İsmayilova M.K. Sonsuz qadınlarda ekstrakorporal mayalanma zamanı yumurtaqlıqların hiperstimulyasiyası sindromunun yaranma ehtimalının proqnozlaşdırılması

Karandaşov V.İ., Mustafayev R.D., Aleksandrova N.P., Sadıxov F.Q., Hüseyinov A.İ.

COVID-19 xəstəliyinin kompleks müalicəsində hemostazın korreksiyası məqsədilə fotohemoterapiyanın tətbiqi

Kasımova Ye.B., Başkina O.A., Bəylərov P.O.

Herpesvirus etiologiyalı infeksiyonun mononukleozun diferensial diaqnostikasının təkmilləşdirilməsinə dair

C O N T E N T S

CLINICAL RESEARCH

5 Abdullayev I.A.

The clinical significance of the comprehensive approach strategy for the rational treatment of peritonitis

11 Abdullaieva N.A., Tertshnyk D.Yu., Posokhov Ye.O., Lazurenko V.V.

Eryptosis in patients with gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy

17 Abdullaiev R.Ya., Kulikova F.I., Logvinenko A.V., Kirichenko A.G., Leshcheva T. V., Tomakh N.V., Homyakov V.N., Kutsiak T.L.

Possibilities of ultrasonography in the diagnosis of the tumors of the salivary glands

24 Bayramli G.R.

Prevention of after liposuction soft tissue defects by stem cell transplantation

29 Bashirov R.M., Kasiev N.B., Musaev A.I., Emilbekov U.E.

Radical surgical interventions for hydatidosis echinococcosis of the liver

34 Jafarov A.A., Hamidov A.G., Nasirli J.A., Yusifov M.R., Ayyubov F.A., Mammadov A.Sh.

The results of early surgical intervention in fractures of the tubular bone of the lower extremity after gunshot injuries

43 Duzhyi I.D., Melnyk V.P., Oleshchenko H.P., Hyzhnia Ya.V., Sytnik O.L., Al Yamani N.D., Symonenko I.A.

The place of lymphotropic antibacterial therapy in the treatment of tuberculous pleurisy

49 Dumanskiy Y.V., Reshetniak S.O., Maltsev A.V., Ievtushenko D.V., Kulikova F.I., Kryzhanovskaya I.V., Kirichenko A.Q., Sypliviy V.A.

Retroperitoneoscopic resection with preoperative selective embolization and fluorescence visualization of vessels in kidney cancer. Analysis of functional results

55 Hummatov A.F., Abbasov A.H., Shirinova X.N., Mammadova E.T., Ismayilov A.N., Gapagov F.M.

Complications of thyroid surgery

60 Rustam I. Isakov, Volodymyr V. Borysenko, Oleksii A. Kazakov, Pavlo V. Kydon, Yuri O. Fysun, Kateryna V. Hryn, Larysa O. Herasymenko

Psychosocial maladjustment, quality of life and social functioning of caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease

67 Isayev J.P., Javadzade V.N., Metiyeva A.T.

The role of premorbid diseases in the development of polyarteritis nodosa associated acute hepatitis B

73 Ismailova M.K.

Predicting the probability of developing ovarian hyperstimulation syndrome in infertile women during in vitro fertilization

80 Karandashov V.I., Mustafaev R.D., Aleksandrova N.P., Sadikhov F.G., Guseynov A.I.

Application of photochemotherapy for the correction of hemostasis in the complex treatment of COVID-19

89 Kasymova E.B., Bashkina O.A., Beglyarov R.O.

Improvement of differential diagnosis of infectious mononucleosis of herpes virus etiology

Kolupayev S.M., Lesovoy V.N., Andonyeva N.M., Tovajnyanskaya O.L., Heletka O.O., Chernyak M.E., Qargin V.V.

Translyumbal elektroimpuls stimulyasiyasının ureterolitiazli pasiyentlərdə sidik axarlarının peristaltik aktivliyinə təsiri

Krişen V.P., Trofimov N.V., Çuxrienko A.V., Lukovskaya O.L., Kudryavtseva V.E., Burdaev K.V.

Xora mənşəli qastroduodenal qanaxmaların kardiovaskulyar patologiya ilə ağırlaşmış hallarında immün sistemin vəziyyəti nəzərə alınmaqla aparılan müalicə taktikasının və fiziki terapiyanın xüsusiyyətləri

Maruşak M.İ., Bandas İ.A., Zayets T.A., Prokopçuk V.Yu., Krinitzka İ.Ya.

Qalxanabənzər vəzi disfunksiyası ilə yanaşı keçən 2-ci tip şəkərli diabet xəstəliyinin biokimyəvi laborator göstəriciləri

Nəsirli C.Ə.

Koksartrozlu pasiyentlərdə endoprotezləmə zamanı minimal invaziv cərrahiyyə üsullarının tətbiqinin effektivliyi

Saidazizova Ş.X.

Özbək populyasiyasından olan uşaqlarda insultun klinik və genetik xüsusiyyətləri

Şerbina O.V., Koval O.V., Jayvoronok M.N., Krijanovskaya İ.V., Dudnik T.A.

Düz bağırsağ xərçənginin diaqnostikasında ultrasonoqrafiyanın imkanları

Yeğorov R.İ.

Uşaqlarda alt çənə sınıqlarının klinik-rentgenoloji xüsusiyyətləri

94 Kolupayev S.M., Lesovoy V.N., Andoniev N.M., Tovazhnyanska O.L., Heletka O.O., Chernyak M.E., Gargin V.V.

Translumbal electrical impulse stimulation of peristaltic activity of the ureter in patients with ureterolithiasis

100 Kryshen V.P., Trofimov N.V., Chukhrienko A.V., Lukovska O.L., Kudryavtseva V.E., Burdaev K.V.

Features of treatment tactic and physical therapy, and immune system specifics in ulcerative gastroduodenal bleeding complicated by cardiovascular pathology

108 Marushchak M.I., Bandas I.A., Zaiets T.A., Prokopchuk V.Yu., Krynytska I.Ya.

Biochemical laboratory data of type 2 diabetic patients with comorbid thyroid dysfunction

115 Nasirli J.A.

Efficacy of minimally invasive surgical techniques in arthroprosthetics in patients with coxarthrosis

121 Saidazizova S.H.

Clinical and genetic features of stroke in children of the uzbek population

128 Shcherbina O.V., Koval O.V., Zhaivoronok M.M., Kryzhanovskaya I.V., Dudnik T.A.

Capability of ultrasonography in the diagnosis of rectal cancer

136 Egorov R.I.

Clinical and radiological features of mandible fractures in children

EKSPERİMENTAL VƏ NƏZƏRİ TƏBABƏT

Musayev P.İ., Markitantova Yu.V., Babayev X.F., Ryabtseva A.A., Əkbərova S.İ.

Göz alması toxumalarında hipoksiya ilə induksiya olunmuş apoptoz

Nasonov Ye.L.

Revmatoid artrit müləcəsində İL-6 əleyhinə monoklonal anticisimlərin tətbiqinin perspektivləri

Nəzərova G.E.

Astenozospermiyalı şəxslərdə fruktoza mübadiləsinin pozulmasında azot oksidinin rolu

Əmirova M.F., Əzizova G.İ., Əfəndiyev A.M., Yaqubova V.İ., Şahverdiyeva İ.C., Rzayeva F.F., Daşdəmirova G.S., Həsənzadə N.Ç., Novruzov E.A., Bayramova N.Ş., Nərimanova G.V.

Tünd çay və kofenin gənc kişlərin qanında kortizolun və erqogen amillərinin qatılığına təsiri

Sikora K.A., Lindina Yu.N., Hiryavenko N.İ., Avuah E.V., Abdul-Rahman T., Lindin N.S., Sikora V.V., Romanyuk A.N.

Siçovul balalıqından estrogen və progesteron reseptorlarının ekspresiyasına ağır metalların təsiri

KLİNİK PRAKTİKADAN MƏLUMAT

Kolenko O.İ., Potapov O.A., Demixova N.V., Kuts L.V., Demixov A.A.

Recklinghausen neyrofibratozu: praktik müşahidə

YUBİLEY

Allahverdiyev Mübariz Qasım oğlu – 80

EXPERIMENTAL AND THEORETICAL MEDICINE

142 Musaev P.I., Markitantova Y.V., Babaev Kh.F., Ryabtseva A.A., Akberova S.I.

Hypoxia-induced apoptosis in the tissues of eyeball

148 Nasonov E.L.

Prospects for the clinical application of monoclonal antibodies to IL-6 in rheumatoid arthritis

155 Nazarova G.E.

The role of nitric oxide in fructose metabolism disorders in astenospermic individuals

159 Amirova M.F., Azizova G.I., Efendiyev A.M., Yagubova V.I., Shahverdiyeva I.J., Rzayeva F.F., Dashdamirova G.S., Hasanzade N.Ch., Novruzov E.A., Bayramova N.Sh., Narimanova G.V.

Influence of strong black tea and coffee on cortisol and ergogens in the blood of young men

164 Sikora K., Lyndina Y., Hyriavenko N., Awuah A.W., Abdul-Rahman T., Lyndin M., Sikora V., Romaniuk A.

Heavy metals effect on estrogen and progesterone receptors expression in the rat uterus

INFORMATION FROM THE CLINICAL PRACTICE

170 Kolenko O.I., Potapov O.O., Demikhova N.V., Kuts L.V., Demikhov A.A.

Recklinghausen neurofibromatosis: practice-based view

ANNIVERSARY

174 Allahverdiyev Mubariz Gasim – 80

DOI: 10.34921/amj.2022.4.001

Abdullayev İ.Ə.

**PERİTONİTLƏRİN RASİONAL MÜALİCƏSİNƏ KOMPLEKS YANAŞMA
STRATEGİYASININ KLİNİK ƏHƏMİYYƏTİ**

*Naxçıvan Dövlət Universiteti Tibb fakültəsinin Ümumi Təbabət və Klinik Fənlər kafedrası və
“Naxçıvan Diaqnostika Müalicə Mərkəzi” Publik Hüquqi Şəxsi, NMR, Azərbaycan*

Məqalədə yayılmış peritonit (YP) diaqnozu ilə cərrahi müdaxilə keçirmiş 525 xəstənin müalicəsinin nəticələri təhlil edilmişdir. YP-nin ağırlıq dərəcəsi Manheymin peritenoal indeksi (MPI) ilə qiymətləndirilmişdir. Müqayisə qrupuna (birinci qrupa) 337 xəstə daxil edilmişdir. Bu xəstələrdə ümumən qəbul edilmiş kompleks konservativ terapiya aparılmışdır.

Əsas qrup (188 xəstə) iki yarımqrupa bölünmüşdür. Birinci yarımqrupa daxil olan 84 xəstədə əməliyyatdan qabaq və əməliyyatdan sonrakı dövrdə əlavə olaraq ümumi-venadaxili və yerli – peritondaxili olmaqla ozonoterapiya (OT) və ozonlaşdırılmış perflorandan (OP) istifadə edilmişdir.

Əsas qrupun ikinci yarımqrupunda 104 xəstədə ümumi və yerli ozonoterapiya (OT) və OP müalicə kompleksinə əlavə olaraq metabolik immunomodulyator və detoksikator qlutoksim (Qt) də əlavə edilmişdir. Bütün xəstələrdə əməliyyatdan qabaq və əməliyyatdan sonrakı dövrdə qanda immunitet göstəriciləri (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD19⁺, Ig A, M, G, Fİ, DİK), lipidlərin peroksidləşməsi məhsulları (DK, MDA, KAT), OMP, qalıq azot, kreatinin, karbamid, ümumi zülal, albumin və elektrolitlər, həmçinin ALT, AST, QF və ümumi bilirubin təyin edilmişdir. Hər iki qrupda dinamikada əməliyyatdan qabaq və əməliyyatdan sonrakı 3 və 5-ci sutkalarda TNFα, İL-4 u İL-8 təyin edilmişdir. Ümumiyyətlə hər iki qrupda əməliyyatdan qabaq immunitetin hüceyrə və humoral səviyyəsində, həmçinin iltihab törədici və iltihab əleyhinə təsir göstərən sitokinlərin səviyyəsində YP-nin ağırlıq dərəcəsi ilə əsaslı olan dəyişikliklər aşkar edilir. Əldə olunan nəticələr YP rasionallıq müalicəsinə kompleks yanaşma strategiyasının yüksək klinik effektivliyini göstərir.

Açar sözlər: yayılmış peritonit, kompartimentalizasiya sindromu, ozonoterapiya, immunoterapiya

Ключевые слова: разлитой перитонит, синдром компартментализации, озонотерапия, иммуно-терапия

Key words: diffuse peritonitis, compartment syndrome, ozone therapy, immunotherapy

Yayılmış peritonit (YP) zamanı qarın boşluğundan aqressiv bakterial toksinlərin, yüksək konsentrasiyalı bioloji aktiv metabolitlərin, proteoliz məhsullarının, iltihab mediatorlarının, mübadilənin aralıq məhsulları və digər mənşəli toksinlərin qana daxil olması orqanizmin təbii müdafiə və detoksikasiya mexanizmi sistemlərini zədələyərək ikincili immun çatmazlığına, təbii rezistentlik və antioksidant sistemlərinin fəaliyyətinin zəifləməsinə səbəb olur [1]. Bu zaman orqanizmdə endogen intoksikasiya sindromu (EİS) yaranır [2].

Sağlam orqanizmdə lipidlərin peroksidləşməsi (LPO) hüceyrənin normal fəaliyyəti üçün həyati vacib bir proses olsa da, infeksiya, hipoksiya, travma və s. səbəbdən intensivləşərək antioksidant müdafiə (AOM) – LPO

sisteminin disbalansı fonunda hədsiz miqdarda sərbəst radikallar əmələ gəlməsinə səbəb olur [3]; bu isə hüceyrələrin digər strukturlarını zədələyir [4].

Peritoneal eksudatdakı mikroflora və onun ifraz etdiyi toksinlər qanın biokimyəvi tərkibində, hemodinamikada və immunitətdə baş verən dəyişikliklərdə aparıcı rol oynayır [1,5].

Qarın boşluğunda təzyiqin artması nəticəsində meydana çıxan kompartimentalizasiya sindromu poliorqan çatmazlığı simptomokompleksi olub (11), əksər hallarda YP zamanı meydana çıxır və abdominal sepsislə ağırlaşır [6,7].

Peritonit mənbəyinin ləğvi və peritoneal sanasiya qarın boşluğunun dekontaminasiyasının aparılmasında və Eİ ilə mübarizədə ilkin və vacib mərhələdir. İlkin cərrahi müdaxilə

zamanı aparılan peritoneal sanasiya patoloji ekssudatın mikrobla çirklənməsini əhəmiyyətli dərəcədə azaltmaqla bərabər, onun qana sorularaq verə biləcəyi toksik təsiri də müəyyən qədər aradan qaldıra bilir [8]. YP-nin cərrahi müalicəsi zamanı həlli vacib məsələlərə infeksiya mənbəyinin ləğvi, periton boşluğunun sanasiyası və ilkin ocaqdan toksinlərin qana sorulmasının qarşısının alınması, qarın boşluğunun adekvat drenajlanması və əməliyyatdan sonrakı dövrdə peritoneal sanasiyanın aparılması, mədəbağırsağ traktının intubasiyası və dekompressiya üsulları daxildir [9,10]. Buna görə çürümə YP-nin müalicəsinin optimallaşdırılması məqsədilə EİS-in dərinliyi nəzərə alınmaqla periton boşluğunun ilkin sanasiyası, adekvat drenajlanması, dekompressiya, immunoterapiya və sitokin profilinə təsir göstərməklə müalicənin aparılması məqsədəuyğun sayılır [5,11].

Tədqiqatın məqsədi xəstəliyin patogenetik müalicəsində EİS-in səviyyəsinə, təbii müdafiə və detoksikasiya mexanizmi sistemləri arasındakı müvazinətə, kompartment sindromunun yaranmasına, qarın boşluğunun əməliyyat dövründə və əməliyyatdan sonrakı dövrdə adekvat sanasiyasına, yeni cərrahi texnologiya üsullarının və farmakoterapevtik müalicə tədbirlərinin kompleks tətbiqi yolu ilə müalicənin nəticələrinin yaxşılaşdırılmasına nail olmaqdır.

Tədqiqatın material və metodları. Klinik tədqiqat Naxçıvan Respublika Xəstəxanasının, Ə.Nağıyev adına Naxçıvan şəhər xəstəxanasının, Naxçıvan Dövlət Universitetinin Klinik Xəstəxanasının, Naxçıvan Diaqnostika Müalicə Mərkəzinin cərrahiyyə şöbələrində 1989-2021-ci illərdə YP diaqnozu ilə cərrahi müdaxiləyə məruz qalmış 16-82 yaşlı, 525 xəstəni əhatə edir. Bu xəstələrdən 297-si kişi (56,57%), 228-i isə qadınlar (43,42%) olmuşdur. YP ən çox 18-45 yaşlı şəxslərdə rast gəlməmişdir. Peritonitin səbəbləri arasında ən çox destruktiv appendisitə (106), perforativ gastroduodenal xoraya (88), kəskin destruktiv xolesistitə (84) və qeyri-onkoloji mənşəli bağırsağ keçməzliyinə (76) təsadüf edilmişdir. Xəstələrin 163 nəfəri (31,04%) xəstəliyin başlanmasından 24 saat sonrakı müddətdə əməliyyat olunmuşlar. Xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi Manheymin peritoneal indeksinə (MPİ) görə qiymətləndirilmişdir. Belə ki, 226 xəstədə (43,04%) MPİ-I, 187 xəstədə (35,61%) MPİ-II, 112 xəstədə isə (21,33%) MPİ-III aşkar edilmişdir.

Appendektomiya zamanı soxulcanabənzər çıxıntı güdülünün işlənməsi bizim təklif etdiyimiz üsulla aparılmışdır [7]. Əməliyyat dövründə patoloji ocaq aradan qaldırıldıqdan sonra periton boşluğunun sanasiyası fokuslaşdırılmış, hipertenzion hidropressiv peritoneal lavaj üsulu ilə antiseptik məhlullarının təzyiqli altında vurulması yolu ilə reallaşdırılmışdır [7]. Drenajlamanın sahəsini artırmaq, müddətini uzatmaq və bitişmələrin əmələ gəlməsinin qarşısını almaq məqsədilə novşəkilli və

saçaqlı drenaj borularından və əməliyyatdan sonrakı dövrdə aparılacaq peritoneal lavajın effektivliyini maksimuma çatdırmaq üçün drenaj borusunun drenajlanan boşluqda müvəqqəti fiksasiyası üsulundan [7], həmçinin, intraabdominal endolimfatik ozonoterapiya və idarə olunan davamlı lokal hipotermiya [7] üsullarından istifadə edilmişdir.

Aparılan ümumi müalicənin və peritoneal sanasiyanın xarakterindən asılı olaraq xəstələr iki klinik qrupa bölünmüşdür. Müqayisə qrupuna (birinci qrupa) 337 xəstə daxil edilmişdir. Bu xəstələrdə immuntənzimlənməsiz ümumən qəbul edilmiş bazis konservativ terapiya və peritoneal sanasiya aparılmışdır. Əsas qrupa (ikinci qrupa) daxil olan xəstələr ümumən qəbuledilmiş bazis konservativ terapiya fonunda aparılan ümumi müalicənin və peritoneal sanasiyanın növündən asılı olaraq iki yarımqrupa bölünmüşdür. Birinci yarımqrupa daxil olan 84 xəstədə, xəstənin MPİ üzrə ağırlıq dərəcəsi və Eİ-nin dərinliyi nəzərə alınmaqla ümumi-venadaxili və yerli – peritondaxili olmaqla ozonlaşdırılmış perflordan (OP) istifadə edilmişdir.

Bu xəstələrdə ümumən qəbul edilmiş kompleks bazis-terapiya tədbirlərilə yanaşı əməliyyatözü dövrdən vena daxilinə 1 ml/kq dozada 5 mq/l konsentrasiyada OP yeridilmişdir. Cərrahi əməliyyatın gedişində peritoneal sanasiyanın sonunda qarın boşluğuna 1 ml/kq dozada 2,5 mq/l konsentrasiyada OP vurularaq drenaj boruları 2 saatlığa bağlanmışdır. Əməliyyatdan sonrakı dövrdə MPİ I ağırlıq dərəcəsinə olan xəstələrdən fərqli olaraq OP. II ağırlıq dərəcəsinə olan xəstələrə əməliyyatdan sonrakı dövrün ikinci sutkasında vena daxilinə və qarın boşluğuna 1 ml/kq dozada 2,5 mq/l konsentrasiyada OP yeridilmişdir. MPİ-nin III ağırlıq dərəcəsinə venaya günəşırı cəmi iki dəfə, qarın boşluğuna isə cəmi bir dəfə əməliyyatdan sonrakı dövrün ikinci sutkasında 1 ml/kq dozada 2,5 mq/l konsentrasiyada OP köçürülmüşdür.

Əsas qrupun ikinci yarımqrupunda 104 xəstədə YP-nin bazis müalicə tədbirləri kompleksinə OP və qlutoksim (Qt) müstəqil ümumi və yerli ozonoterapiya (OT) və immunoterapiya əlavə edilmişdir. Müəllifin ilk dəfə işləyib hazırlayaraq klinik praktikaya tətbiq etdiyi bu üsulda OP və Qt peritonitin ağırlıq dərəcəsi, endogen intoksikasiyanın dərinliyi və immunoqramın göstəriciləri nəzərə alınmaqla hər bir xəstə üçün ciddi fərqli və fərdi dozalanmış rejimdə və variantlarda işlədilmişdir. II yarımqrupun bütün xəstələrinə əməliyyatözü dövrdə vena daxilinə 1 ml/kq dozada 5 mq/l konsentrasiyada OP köçürülmüş, 2 ml 1%-li Qt vurulmuş və cərrahi müdaxilə zamanı peritoneal sanasiyanın sonunda periton boşluğuna 1 ml/kq dozada 5 mq/l konsentrasiyada OP çilənərək drenaj boruları 2 saat bağlanmışdır. Drenaj boruları açıldıqdan sonra qarın boşluğuna 2,0 ml 3%-li Qt yeridilmişdir. Əməliyyatdan sonrakı dövrdə MPİ-I ağırlıq dərəcəsinə I dərəcəli endogen intoksikasiya, hüceyrə immunitetinin supressiyası və humoral immunitet aktivliyinin artması fonunda ilk üç gün ərzində hər gün vena daxilinə 2,0 ml 1%-li, periton boşluğuna isə 2,0 ml 3%-li Qt vurulmuşdur. MPİ-II ağırlıq dərəcəsinə dərin endogen intoksikasiyası və immunosupressiyası olan xəstələrə əməliyyatdan sonrakı 2-ci sutkada vena daxilinə və periton boşluğuna bir dəfə 1 ml/kq dozada 2,5 mq/l konsentrasiyada OP vurulmaqla yanaşı, 5 gün venaya 2,0 ml 1%-li və 5 gün isə intraperitoneal 2,0 ml 3%-li Qt

yeridilməsi davam etdirilmişdir. MPİ-III ağırlıq dərəcəsinə III dərəcəli endotoksikozu və immun iflici olan xəstələrdə isə əməliyyatdan sonrakı dövrdə OP 1 ml/kq dozada 2,5 mq/l konsentrasiyada gününə bir dəfə cəmi 2 dəfə venaya, həmən doza və konsentrasiyada əməliyyatdan sonrakı dövrün 2-ci sutkasında bir dəfə qarın boşluğuna yeridilmişdir. Əməliyyatdan sonrakı dövrdə 1%-li Qt 2,0 ml olmaqla 7-10 gün müddətində hər gün venaya və 2,0 ml 3%-li dozada isə 5-7 gün periton boşluğuna yeridilmişdir.

Periferik qanda dinamikada əməliyyata qədər və əməliyyatdansonrakı 1-3, 5-7 və 10-14 sutkada limfositlərin fenotip tərkibi (CD3+ – T-ümumi limfositlər, CD4+ – T-helperlər, CD8+ – T-supressorlar, CD19+ – B-limfositlər) monoklonal antitellərdən istifadə etməklə vasitəli immunoflüoresensiya metodu ilə və serum immunoqlobulinləri (Ig A, M, G) “Pars Azmun” (İran) firmasının reaktiv dəstilə immunoturbodometrik üsulla təyin edilmişdir. Xəstələrdə həmçinin, faqositar indeks (Fİ) və dövr edən immunkomplekslər (DİK) də öyrənilmişdir.

Sitokin profilinin vəziyyəti əməliyyata qədər, əməliyyatdansonrakı 3 və 7-ci sutkalarda qanda TNF α , İL-4 və İL-8 konsentrasiyasının İFA üsulu ilə təyininə əsasən qiymətləndirilmişdir.

Xəstələrdə lipidlərin peroksidləşməsi (LPO) və antioksidant müdafiə (AOM) sistemi göstəricilərindən olan dien konyuqatları (DK), malon dialdehid (MDA) və katalaza aktivliyi (KAT) eritrositlərdə dinamikada əməliyyata qədər və əməliyyatdan sonrakı dövrün 1-3, 5-7, 10-14-cü sutkalarında öyrənilmişdir [12].

Endogen intoksikasiya markerlərindən olan orta molekullu peptidlər (OMP) qanda və sidikdə В.В.Николайчук с соавт. üsulu ilə təyin edilərək, plazmadakı OMP miqdarının sidikdə olan OMP miqdarına nisbəti, yəni ifrazetmə indeksi (İİ) hesablanmışdır. Dinamikada qanda intoksikasiyanın leykositar indeksi (İLİ), qanda qalıq azot, karbamid, kreatinin, ümumi zülal və albumin səviyyəsi də öyrənilmişdir.

Həmçinin, xəstələrdə qaraciyərin bir sıra funksional göstəriciləri (ümumi bilirubin, qələvi fosfataza – QF, alanin aminotransaminaza – ALT, aspartat aminotransaminaza – AST) və bir sıra elektrolitlərin (K⁺, Na⁺ və Ca²⁺) təyin edilmişdir.

16 praktik sağlam şəxsin analoji göstəriciləri norma kimi götürülmüşdür. Alınan nəticələr variasion statistika və Uilkokson-Mann-Uiitni meyarından istifadə edilməklə işlənilmişdir. Alınmış göstəricilərin müqayisəsi və qiymətləndirilməsi üçün müqayisə qruplarında “Şanslar nisbəti” (ŞN) və bu göstəricinin 95%-li “etibarlılıq intervalı” (Eİ) hesablanmışdır.

Nəticələr və onların müzakirəsi. Aparılmış tədqiqatlar YP diaqnozu ilə daxil olan xəstələrin qanında DK, MDA, OMP, İLİ, qalıq azot, karbamid, kreatinin, sidikdə OMP, həmçinin, plazmadakı OMP miqdarının sidikdəki OMP miqdarına nisbəti olan İİ səviyyəsinin artması, qaraciyərin bir sıra funksional göstəricilərinin (ümumi bilirubin, ALT, AST, QF) dəyişməsi fonunda qanda KAT aktivliyinin, ümumi zülal və albumin konsentrasiyasının, K⁺, Na⁺ və Ca²⁺

kimi elektrolitlərin miqdarının azalması müəyyən edilmişdir. Lipoperoksidləşmə proseslərinin intensivləşməsi fonunda antioksidant sistemdəki supressiya halının və Eİ-nin dərinliyi, eləcə də qaraciyərin funksional göstəricilərində və elektrolit balansındakı dəyişikliklər də YP-nin MPİ üzrə ağırlıq dərəcəsinə birbaşa asılı olmuşdur.

Hər iki qrupun xəstələrində MPİ-I ağırlıq dərəcəsinə qanda DK, MDA, OMP, İLİ, kreatinin, qalıq azot, sidik cövhəri, ümumi bilirubin, ALT, AST, QF, KAT aktivliyi kimi göstəricilərin mülayim artımı fonunda ümumi zülalın, İİ-nin, albumin və elektrolitlərin (K⁺, Na⁺ və Ca²⁺) azalması hüceyrə (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ - limfositlərin, Fİ və CD4⁺/CD8⁺ nisbətinin azalması) və humoral immunitətdə (CD19⁺ - limfositlərin, Ig A, M, G konsentrasiyasının və DİK səviyyəsinin), həmçinin, sitokin balansında olan pozulmalarla (normaya nisbətən qan serumunda TNF α konsentrasiyasının 2,9 dəfə, İL-8 və İL-4 səviyyəsinin isə müvafiq olaraq 3,3 və 6,0 dəfə artması) müşahidə olunmuşdur.

Əməliyyatdan sonrakı dövrdə müqayisə qrupunda MPİ-I ağırlıq dərəcəsinə ənənəvi kompleks bazisterapiya tədbirləri fonunda qanda lipoperoksidləşmə məhsullarının və Eİ markerlərinin tədricən azalması, ümumi zülalın, albuminin və elektrolitlərin miqdarının artması, qaraciyərin funksional göstəricilərinin normallaşmağa doğru istiqamətlənməsi qeyd edilir, lakin tam normallaşma baş vermir. Əməliyyatdansonrakı dövrün 10-14-cü sutkasında qanda CD3⁺ – limfositlərin miqdarı: 11,6%, CD4⁺ – 16,3%, CD8⁺ – 3,2%, Fİ – 4,7% aşağı, əksinə CD19⁺ – limfositlərin səviyyəsi 19,2%, Ig A – 25,2%, Ig M – 14,5%, Ig G – 8,1% və DİK – 31,4% kontrol göstəricidən yüksək olaraq qalır. Əməliyyatdansonrakı dövrün 7-ci sutkasında xəstələrdə TNF α və İL-8 konsentrasiyası bir qədər azalsa da, İL-4 səviyyəsi daha da artır.

Əsas qrupun 1-ci yarımqrupunda bazis müalicə tədbirləri kompleksinə OP ilə yerli və ümumi OT-nin daxil edilməsi LPO prosesləri intensivliyini daha erkən dövrdə azaltmağa, Eİ-nin aradan qaldırılmasına, qaraciyərin fermentativ funksiyasının, elektrolit və zülal mübadiləsinin normallaşmasına müsbət təsir göstərir. OP ilə yerli və ümumi OT tətbiqinin sonuna bu xəstələrdə T- və B-immunitet göstəricilərinin normallaşmağa doğru sürətini əhəmiyyətli dərəcə

cədə artırmaqla yanaşı, sitokin disbalansının aradan qalxmasına da pozitiv təsir göstərir.

MPİ-nin II ağırlıq dərəcəsi olan xəstələrdə əməliyyatdan dövrə qanda DK normadan 2,5 dəfə, MDA – 2,3 dəfə, OMP – 72,0%, karbamid – 70,2%, qalıq azot – 94,9%, kreatinin – 90,6%, ümumi bilirubin – 2,2 dəfə, İLİ – 6,1 dəfə, ALT fəallığı – 3,1 dəfə, AST – 3,4 dəfə, QF – 2,1 dəfə çox artmışdır.

Əsas qrupun 2-ci yarımqrupunda cərrahi müdaxilə və ənənəvi bazis müalicə fonunda OP və Qt müştərək yerli və ümumi olmaqla tətbiqi öyrənilən göstəricilərdə daha erkən pozitiv normallaşdırıcı dinamikaya səbəb olur. Belə ki, tədqiqatın sonuna ilkin göstəriciyə nisbətən DK səviyyəsi 50,8%, MDA – 51,5%, OMP – 31,0%, İLİ – 78,5%, CD19⁺ - 33,8%, Ig M – 12,1%, Ig G – 22,9%, DİK – 38,8%, ALT – 63,5%, AST – 70,4%, QF – 42,5%, TNF α – 44,9%, İL-8 – 54,7% azalır, lakin CD3+ sayı 33,5%, CD4+ – 45,0%, CD8+ – 17,6%, CD4+/CD8+ – 27,3%, Ig A – 44,9% artır. Lakin İL-4 konsentrasiyası ilkin göstəriciyə nisbətən artsa da, müqayisə qrupundakı analoji göstəricidən 44,5% az olur.

Müşahidənin sonuna Eİ-nin ağırlığının azalması, immunsupressiyanın və sitokin disbalansının aradan qalxması, zülal və elektrolit mübadiləsinin, qaraciyərin funksional göstəricilərinin daha çox normaya yaxınlaşması qeyd edilir.

Həmçinin, OP ilə intraperitoneal sanasiya tibbi ozonun bakterisid təsiri hesabına əməliyyatdan sonrakı dövrün 3-cü sutkasından etibarən periton boşluğunun tam dekontaminasiyasına nail olmağa və qarın boşluğundakı iltihabi prosesi ləğv etməyə imkan verir. Özündə perftoranın və tibbi ozonun xüsusiyyətlərini birləşdirən OP-nin yerli və ümumi tətbiqi LPO proseslərinin intensivliyini azaldaraq KAT aktivliyini artırmağa imkan verməklə yanaşı, bakterisid, detoksikasiya, iltihab əleyhinə, mikrosirkulyasiyanı yaxşılaşdırıcı təsir göstərir, toxumaların oksigenlə təchizatını yaxşılaşdıraraq metabolizmi aktivləşdirir.

Əməliyyatdan sonrakı dövrə peritoneal sanasiya aparmaq üçün qarın boşluğunun drenajlanması zamanı drenaj borularının öz funksiyalarını uzun müddətə və daha səmərəli yerinə yetirmək məqsədi ilə müəllifin işləyib hazırladığı novşəkili və müxtəlif variantlı saçaqlı drenaj borularından istifadə edilməsi drenajlanan boşluqdakı möhtəviyyatın anti-

septik məhlullarla durulaşaraq asanlıqla xaric olmasına şərait yaradır, həmçinin bağırsağ keçməzliyinin, bitişmələrin və digər qarındaxili ağırlaşmaların əmələ gəlməsinin qarşısını alır. Əməliyyatdan sonrakı dövrə peritoneal sanasiya məqsədi ilə OP-dən və fokuslaşdırılmış hipertenzion-hidropressiv peritoneal lavajdan istifadə edilməsi periton boşluğunun daha effektiv sanasiyasına imkan verir.

Müşahidələrimizdən aydın olmuşdur ki, yayılmış peritonitlər zamanı immunitetin hüceyrə və humoral həlqələrindəki immunsupressiyanın və sitokin profilindəki disbalansın dərinliyi, lipoperoksidləşmə proseslərinin intensivliyi, endogen intoksikasiyanın, zülal və elektrolit mübadiləsinin, qaraciyərin funksional göstəricilərinin səviyyəsi peritonitinin MPİ üzrə ağırlıq dərəcəsi ilə asılı olur.

Xəstənin və MPİ üzrə peritonitinin ağırlıq dərəcəsi nəzərə alınmaqla yayılmış peritonitlərin kompleks müalicəsinə fərdi və fərqli dozada, rejimdə və konsentrasiyada ozonlaşmış perftoranla birgə metabolik immunomodulyator qlutoksimin ümumi və yerli olmaqla daxil edilməsi immun homeostazdakı supressiya halını və sitokin disbalansını daha erkən dövrə tənzimləməyə, lipoperoksidləşmə proseslərinin intensivliyini və endogen intoksikasiyanın dərinliyini azaltmağa, zülal mübadiləsinin, qanın elektrolit tərkibinin və qaraciyərin funksional göstəricilərinin normallaşmasını tezləşdirməyə, peritoneal dekontaminasiyanı və reparativ prosesləri sürətləndirməklə periton boşluğundakı iltihabi prosesi daha tez aradan qaldırmağa və beləliklə də, cərrahi müalicənin nəticələrini əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırmağa imkan verir.

Yayılmış pritonitlər zamanı ənənəvi manipulyasiya və sanasiya üsullarının təkmilləşdirilməsi fonunda ozonlaşmış perftoran və qlutoksimlə sanasiya peritonun daha erkən dövrə dekontaminasiyasına, iltihabi prosesin və drenajlanmamış ocaqların formalaşmasının qarşısını almağa, beləliklə də relaparotomiyaların sayını azaltmağa imkan verir.

Əməliyyatdan sonrakı dövrə qarındaxili kompartman sindromunun qarşısının alınması və irinli-iltihabi ağırlaşmaların erkən aşkarlanması düzgün müalicə taktikası seçməyə və diaqnostik relaparotomiyalardan imtina etməyə imkan verir, ölüm faizini isə əhəmiyyətli dərəcədə azaldır.

ƏDƏBİYYAT

1. Алиева Э.А. Максимальное удаление патогенных микроорганизмов и их токсинов из брюшной полости у больных с разлитым гнойным перитонитом после операции // Клиническая хирургия, 2008, № 10, с. 52-54 [Alieva Je.A. Maksimal'noe udalenie patogennyh mikroorganizmov i ih toksinov iz brjushnoj polosti u bol'nyh s razlitym gnojnym peritonitom posle operacii // Klinicheskaja hirurgija, 2008, № 10, p. 52-54]
2. Гаджиев Н.Дж., Насиров М.Я., Сушков С.В., Климова Е.М. Влияние сочетанной и местной цитокино- и озонотерапии на показатели липопероксидации, эндогенной интоксикации и ферропротеины при распространенном перитоните // Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 2014, № 2, с. 38-41 [Gadzhiev N.Dzh., Nasirov M.Ja., Sushkov S.V., Klimova E.M. Vlijanie sochetannoj i mestnoj citokino- i ozonoterapii na pokazateli lipoperoksidacii, jendogennoj intoksikacii i ferroproteiny pri rasprostranennom peritonite // Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova, 2014, № 2, p. 38-41]
3. Jain S. Oxidative stress and metabolic diseases: Introduction // Pathophysiology, 2006, v.13, p. 127-128
4. Heistad D. Oxidative stress and vascular disease: 2005 Duff Lecture // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol., 2006, v.26, No 4, p. 689-695
5. Qarayev Q.Ş., Əliyev Ş.X., Əliyev Y.Q., Həsənov M.J. Peritoneal intoksikasiya. – Bakı. – 2008. – 184 s.
6. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. Перитонит. М.: Литера, 2006, 206с. [Savelev V.S., Gelfand B.R., Filimonov M.I. Peritonit. M.: Litera, 2006, 206p.]
7. Abdullayev İ.Ə. Peritonitlər–etiologiyası, patogenezı, modelləşdirilməsi, klinikası, diaqnostikası və müalicə taktikası. Monoqrafiya. Bakı Şirvanəşr 2010, 485s.
8. Бондарев Р.В., Селиванов С.С. Дифференцированный подход к выбору метода завершения оперативного вмешательства при перитоните // Украинский медицинский альманах, 2010, № 3, с. 29-31 [Bondarev R.V., Selivanov S.S. Differencirovannyj podhod k vyboru metoda zavershenija operativnogo vmeshatel'stva pri peritonite // Ukrainskij medicinskij al'manah, 2010, № 3, p. 29-31]
9. Abdullayev İ.Ə., Seyidov M.M., Hüseynov B.H. Yayılmış irinli peritonitlərin müalicəsində nazo-intestinal intubasiyanın əhəmiyyəti, Sağlamlıq, 2005, № 8, s. 35-39
10. Saclarides T. Current choices- good or bad for the proactive management of postoperative ileus: A surgeon's view // J. Perianesth. Nurs, 2006, v. 21, p. 7-15
11. Джафаров Ч.М., Абдуллаев И.А. Оценка эффективности применения озонированного перфторана и глутоксима в лечении распространенного перитонита. Вестник экспериментальной и клинической хирургии, 2013, Том VI, №4, с.460-463. [Dzhafarov Ch.M., Abdullaev I.A. Ocenka jeffektivnosti primenenija ozonirovannogo perftorana i glutoksima v lechenii rasprostranennogo peritonita. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii, 2013, Tom VI, №4, p.460-463.]
12. Алешин Д.А. Роль нарушений микроциркуляции стенки тонкой кишки в развитии острой энтеральной недостаточности при распространенном перитоните: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2009, 24с. [Aleshin D.A. Rol' narushenij mikrocirkuljacii stenki tonkoj kishki v razvitii ostroj jeneral'noj nedostatochnosti pri rasprostranennom peritonite: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Astrahan', 2009, 24p.]
13. Бойко В.В., Гаджиев Н.Дж., Насиров М.Я., Гаджиев Н.Дж. и др Прогностическая роль интерлейкина-6, среднемолекулярных пептидов, малонового диальдегида и ферропротеинов в перитонеальном экссудате у больных с распространенным перитонитом // Azərbaycan Tibb Jurnalı. – 2012. – № 3. – с. 19 - 26. [Boyko V.V., Hajiyev N.J., Nasirov M.Y., Hajiyev N.J. et al. Prognostic role of the level of interleukine-6, middle-molecular peptides, malondialdehyde and ferropoteins in generalized peritonitis// Azerbaijan Medical Journal. 2012 (3), pp.19-26]

Абдуллаев И.А.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТРАТЕГИИ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА В РАЦИОНАЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИТОНИТОВ

Кафедра общей медицины и клинических дисциплин медицинского факультета Нахичеванского государственного университета; Лечебно-диагностический центр Нахичевана; НАР, Азербайджан

Резюме. В статье анализируются результаты хирургического лечения 525 больных с распространенным перитонитом (РП). Тяжесть РП оценивали по Мангеймскому перитонеальному индексу (МПИ). В группу сравнения включены 337 больных, которые получали общепринятую комплексную терапию без иммунокоррекции.

Основная группа (188 больных) была разделена на две подгруппы. У первой подгруппы (84 больных) основной группы на фоне комплексных лечебных мероприятий в пред- и послеоперационном периоде дополнительно применяли сочетанную местную и системную озонотерапию (ОТ) с озонированным перфтораном (ОП).

Вторая подгруппа больных (104) на фоне системной и местной ОТ с ОП как и в 1-й подгруппе, дополнительно получали метаболический иммуномодулятор и детоксикатор глутоксим. У всех больных в крови до операции и после операции определяли показатели иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD19+, Ig A, M, G, ФИ, ЦИК), продукты липопероксидации (ДК, МДА, КАТ), СМП, остаточный азот, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин и электролиты, а также АЛТ, АСТ, ЩФ, общий билирубин. У больных обеих групп в крови в динамике до операции, на 3 и 7-е сутки после операции определяли TNF α , IL-4 и IL-8. В целом у больных обеих групп при поступлении было выявлено нарушение в клеточном и гуморальном звене иммунитета, а также баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, глубина которого зависела от тяжести РП по МПИ. Полученные результаты показали высокую эффективность результатов стратегии комплексного подхода в рациональном лечении РП.

Abdullayev I.A.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE COMPREHENSIVE APPROACH STRATEGY FOR THE RATIONAL TREATMENT OF PERITONITIS

*The Department of Basic Medical Sciences of Nakhchivan State University Faculty of Medicine and
Nakhchivan Diagnostics-Treatment Center, Nakhchivan Autonomous Republic, Azerbaijan*

Summary. The article provides information about the surgical results of 525 patients with diffuse peritonitis (DP). The complexity of the DP was evaluated by Mangeym's peritoneal index (MPI). 337 patients were included in the comparison group (first group), which was treated by the generally accepted methods without immune correction. The main group (188 patients) was divided into two separate subgroups. For 84 patients included in the first subgroup in the background of the complex treatment methods in pre and post-operation period, local and systemic ozone therapy (OT) and the ozone perforator (OP) were used. Metabolic immunomodulator and detoxifier glutoxime (Qt) was added to the second subgroup of patients in addition to local and systemic OT and OP treatment complex. The immune indicators (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD19+, Ig A, M, G, FI, CEC), the products of lipid peroxidation (DK, MDA, CAT), average molecular weight peptides, residual nitrogen, creatinine, urea, total protein, albumin and electrolytes, ALT, AST, ALP, total Bilirubin examined in the blood of all the patient before and after the operation. TNF α , IL-4 and IL-8 were identified in both groups in progress before surgical treatment and 3-5 days after treatment.

Before the operation, in all patients of both groups were appeared violations in the cell and humoral levels of immune and the balance between pro and anti-inflammatory cytokines depended on the complexity of the DP by MPI. The obtained results justify the high clinical effectiveness of the comprehensive approach strategy to the rational treatment of DP.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Abdullayev İsa Əli oğlu, Naxçıvan Dövlət Universitetinin Ümumi Tələbət və klinik fənlər kafedrası, Naxçıvan, Naxçıvan Muxtar Respublikası

E-mail: aisa55@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2022.4.002

Abdullayeva N.A.¹, Tertışnik D.Yu.¹, Posoxov Ye.A.², Lazurenko V.V.¹

HESTASİON POZUNTULARI VƏ ŞƏKƏRLİ DİABETİ OLAN HAMİLƏ QADINLARDA ERİPTOZ

¹Xarkov Milli Tibb Universiteti;²Xarkov Milli Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Eksperimental və Klinik Təbabət İnstitutu,
Xarkov, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə hestasion hipertenzialı və şəkərli diabeti olan hamilə qadınların qanında dövr edən eritrositlərin hüceyrə membranlarında baş verən dəyişiklikləri öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir.

Tədqiqata cəlb edilmiş 57 nəfər hamilə qadın 4 qrupa bölünmüşdür. I qrup – hestasion şəkərli diabeti olan 15 qadın (HŞD), II qrup – prehestasion şəkərli diabeti olan 15 qadın (PŞD), III qrup – hipertenziv hamiləlik patologiyası (HHP) olan 15 qadın (HHD) və IV – kontrol qrupu – 12 qadın.

Eriptoza səviyyəsini öyrənmək üçün periferik qanın eritrositləri annexin V-FITC və 2,7-dixlorodihidrofluoresseindiasetatla boyadılmışdır. Fluoressensiyanın səviyyəsi BD FACS Canto™ II Cell Analyzer markalı analizatorada tədqiq edilmişdir. Eritrositar membranların vəziyyəti OIO (2-(2c-hidroksifenil)-5-fenil-1,3-oksazol) fluorescent zondunun köməyi ilə qiymətləndirilmişdir. Eritrosit suspenziyasında fluoresensiya "PerkinElmer FL8500" markalı fluorescent spektrometri vasitəsilə qiymətləndirilmişdir.

Tədqiqat göstərmişdir ki, HHP və PŞD zamanı eritroptoz prosesi aktivləşir. Bu, fosfatidilserinin eritrositar membranlardan xaric olmasının sürətlənməsi və oksigenin aktiv formalarının daha artıq əmələ gəlməsi ilə təzahür edir. Təsvir edilən dəyişikliklər hüceyrə membranlarında baş verən dəyişikliklərlə (məhz lipid spektrinin dəyişiklikləri ilə) təzahür edir. Hestasion şəkərli diabet isə nə membran dəyişiklikləri ilə, nə də eritroptozun aktivləşməsi ilə təzahür edir.

Açar sözlər: eriptoza, hestasion şəkərli diabet, hipertenziv hamiləlik patologiyası, annexin-V

Ключевые слова: эритроцитоз, гестационный сахарный диабет, гипертензивные нарушения беременности, аннексин-V

Key words: eryptosis, gestational diabetes mellitus, pregestational diabetes mellitus, annexin-V, reactive oxygen species

Abdullaieva N.A.¹, Tertyshnyk D.Yu.¹, Posokhov Ye.O.², Lazurenko V.V.¹

ERYPTOSIS IN PATIENTS WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AND HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY

¹National Medical University, Kharkiv, Ukraine;²Research Institute of Experimental and Clinical Medicine,
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Summary. The study was conducted to analyze eryptosis indices and the presence of cell membrane alteration of circulating erythrocytes in patients with gestational hypertension and diabetes mellitus.

This study included 57 pregnant patients, which were divided into four distinct groups: 15 women with gestational diabetes mellitus (GDM), 15 women with pregestational diabetes mellitus (DM), 15 women with hypertensive disorders of pregnancy (HDP) and 12 pregnant women without extragenital and obstetric pathology.

Staining of erythrocytes with annexin V-FITC and 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate was used to assess the degree of eryptosis collected from the patients. Fluorescence was detected on a BD FACSCanto™

II Cell Analyzer. Cell membranes of erythrocytes were assessed using a fluorescent probe O10 (2-(2 ϕ -hydroxy-phenyl)-5-phenyl-1,3-oxazole). Fluorescence in red blood cell suspensions was acquired on a "PerkinElmer FL8500" fluorescence spectrometer.

GDH and DM were associated with eryptosis activation, evidenced by an increased phosphatidylserine externalization and excessive reactive oxygen species (ROS) generation, against the background of cell membrane alterations, namely a decrease in the lipid order. GDM was accompanied by neither membrane changes, no eryptosis activation.

Thus, the results of the study show that ROS-dependent eryptosis and red blood cell membrane alterations are observed in gestational hypertension.

INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM) and hypertensive disorders of pregnancy (HDP) remain the most frequently observed complications in pregnancy [1]. The former is defined as hyperglycemia firstly registered during pregnancy [2], while the latter is associated with an increase in arterial blood pressure during pregnancy and can be classified into chronic hypertension, gestational hypertension, preeclampsia-eclampsia, and chronic hypertension with superimposed preeclampsia [3]. The prevalence is extremely variable worldwide and may reach up to 25 % in some regions [4]. Both GDM and HDP are associated with maternal and neonatal complications, such as pre-term birth, jaundice, respiratory failure, congenital defects, etc. [5].

There is compelling evidence that oxidative stress, which is defined as the imbalance between reactive oxygen species /reactive nitrogen species generation and antioxidant system capacities, plays an important role in the pathophysiology of GDM and HDP [6]. Oxidatively stressed circulating erythrocytes have been reported to undergo eryptosis, a type of programmed cell death typical for red blood cells only [7]. Accelerated eryptosis and damage to erythrocyte membranes has been reported in multiple diseases, including diabetes mellitus and hypertension [8].

Thus, the aim of this research was to study eryptosis indices and features of the physico-chemical state of phospholipid bilayer in cell membranes of circulating erythrocytes in patients with gestational hypertension and diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS

Patients and study design

This study included 57 pregnant women. According to the extragenital and obstetric pathology, patients were divided into three groups: 15 women (26,3%) with gestational

diabetes mellitus (GDM), 15 women (26,3%) with pregestational diabetes mellitus (DM), 15 women (26,3%) with hypertensive disorders of pregnancy (HDP) and 12 pregnant women (21,1%) without extragenital and obstetric pathology (control subjects). There were no differences between the groups regarding pregestational body mass index, age, parity, neonatal results and gestational weight gain.

The age of the examined pregnant women ranged from 18 to 47 years, the average age of pregnant women with gestational diabetes was 32.8 \pm 4.5 years, pregnant women with type 1 diabetes mellitus - 27.4 \pm 4.8 years, women with arterial hypertension - 30.0 \pm 3.6 years, pregnant women of the control group - 25.2 \pm 4.9 years.

Erythrocyte suspension

Erythrocyte suspensions were prepared from fresh whole blood, afterward, 50 μ l of blood was diluted in 1950 μ l phosphate-buffered saline. The diluted blood was centrifuged for 5 min at 500g. Thereafter, the supernatant was decanted and the procedure was repeated. Then 1 μ l of erythrocyte mass from each sample was dissolved in phosphate-buffered saline to perform flow cytometric and spectrofluorimetric measurements.

Annexin V staining

The phosphatidylserine exposure, which is a major sign of both early and late eryptosis, was assessed by annexin V-FITC [9]. Initially, 1 μ l of erythrocyte mass was diluted in 99 μ l 1x annexin-binding buffer. Then 10 μ l of this primary suspension was transferred to a new tube with 85 μ l 1x annexin-binding buffer. To stain erythrocytes, 5 μ l annexin V-FITC was added and the mixture was incubated for 15 minutes in the dark. To provide a volume required for the flow cytometric measurements, 400 μ l 1x annexin-binding buffer was added to each sample. The excitation laser line was 488 nm, while the emitted light was detected at 525 nm.

2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate staining

A cell-permeant 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate dye was used to assess the redox status of circulating erythrocytes of control subjects and patients with DM, GDM, or HDP [10]. Erythrocyte masses were loaded with 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate using a 10 mM stock solution in dimethyl sulfoxide stored at -20 °C. Briefly, 1 μ l of erythrocyte mass was diluted in phosphate-buffered saline and the 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate stock solution was used to stain cells in order to prepare 5 μ M working solutions. The dye-loaded erythrocytes were stored for 30 minutes in the dark, washed with phosphate-buffered saline to remove excess dye and resuspended in phosphate-buffered saline to reach the volume of 500 μ l. The fluorescence of dichlorofluorescein produced intracellularly from 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate, which depends on ROS levels inside the cells, was detected using a BD FACSCanto™ II cytometer with the excitation performed by a 488 nm laser and the detection of emitted light at 525 nm.

Fluorescent probe O1O

The cells were stained with the fluorescent probe via addition of an aliquot of the probe stock solution in acetonitrile to the cell suspensions: the final probe concentration was 5×10^{-6} mol/L and lipid-to-probe molar ratio was 200:1. The cell suspensions were incubated with the probe at room temperature for 1 hour before fluorescence measurements. Fluorescence spectrometer "PerkinElmer FL8500" was used for the measurements of the probe emission in the range of 340-550 nm, with an increment of 0.1 nm.

Fluorescent probe O1O (2-(2 ϕ -hydroxyphenyl)-5-phenyl-1,3-oxazole) was used in our research, because its fluorescence characteristics depend on the proton-donor ability and polarity of the probe environment [10].

The area of glycerol backbones of phospholipids closer to the center of the lipid bilayer, the area of carbonyl groups of phospholipids and the area of hydrocarbon chains of phospholipids near the area of the carbonyl groups of phospholipids are the regions that the probe O1O locates in lipid membranes (Figure) [10].

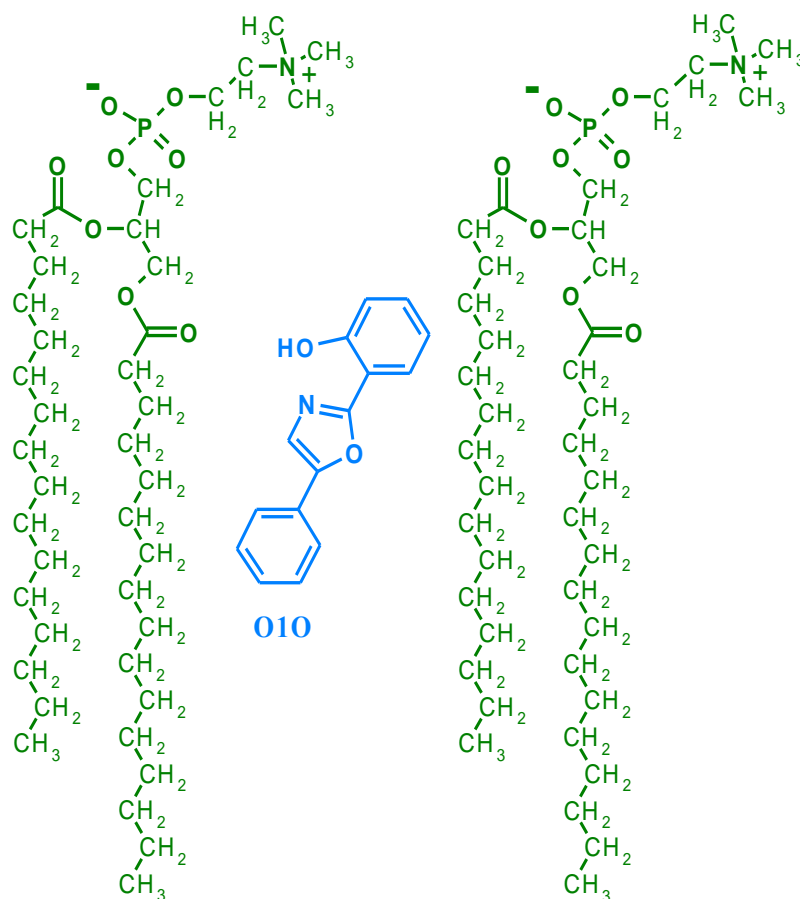


Figure. Localization and orientation of fluorescent probe O1O in the outer leaflet of the phospholipid membranes. Two molecules of 1,2-dipalmitoyl-phosphatidylcholine are displayed to show the location of the probe. (Adapted from [Posokhov Ye.O. 2018]).

In the excited electronic state, the initial (or “normal”) form (N^*) of probe O1O turns into the phototautomer form (T^*). The latter emits in significantly longer wavelengths than the initial form of the probe. The amount of the photoproduct (T^*) depends on the probe microenvironment [10].

Because the probe has two-band fluorescence, ratiometric measurements are possible: the phototautomer fluorescence intensity-to-the initial form fluorescence intensity ratio (I_{T^*}/I_{N^*}) can be used as a parameter to estimate the changes in chemical and physical properties of the microenvironment (e.g., with the increase in hydration of the media, the ratio I_{T^*}/I_{N^*} decreases [10]).

Statistical analysis

Analysis of variance (ANOVA) with a Bonferroni post-hoc test was used to statistically process the data using *GraphPad Prism 5.0* software. The data are represented as the mean and standard deviation. P values lower than 0.05 were regarded as statistically significant.

RESULTS

The results of flow cytometric measurements of eryptosis parameters are summarized in the Table below.

Two parameters were used to characterize

phosphatidylserine externalization. HDP was associated with a statistically significant increase in the amount of annexin V-positive, i.e. phosphatidylserine -displaying eryptotic circulating erythrocytes ($p < 0.0001$), and the median fluorescence intensity of annexin V-FITC in erythrocytes ($p < 0.0001$). These findings indicate activation of eryptosis in pregnant women with HDP (Table). Moreover, these patients had higher median fluorescence intensity of dichlorofluorescein fluorescence ($p < 0.001$) compared with the control subjects, indicating ROS overproduction in erythrocytes (Table).

Unexpectedly, all the parameters outlined above were unaffected in pregnant women with GDM ($p > 0.05$). Thus, it can be assumed that GDM is not accompanied by the activation of eryptosis. In contrast to GDM, DM was accompanied by a statistically significant elevation of both the percentage of annexin V-positive cells and median fluorescence intensity of annexin V-FITC ($p < 0.001$), suggesting a higher degree of eryptosis compared to healthy individuals. However, this increase in eryptosis parameters was less pronounced compared with the patients with HDP (see Table). It is important to note that median fluorescence intensity values of dichlorofluorescein in this group were the highest among all the groups involved in this study (see Table). The difference with the control group was statistically significant ($p < 0.0001$). This indicates that DM is associated with the highest degree of ROS generation.

Table. Eryptosis indices in control subjects and patients with diabetes mellitus (DM), gestational diabetes mellitus (GDM) or hypertensive disorders of pregnancy (HDP)

Group of patients	Control subjects (n = 12)	HDP (n = 15)	GDM (n = 15)	DM (n = 15)
Parameter				
Percentage of annexin V-positive eryptotic cells, %	0.88 ± 0.29	2.10 ± 0.91 , $p < 0.0001$	1.21 ± 0.45 , $p > 0.05$	1.84 ± 0.91 , $p < 0.001$
The mean fluorescence intensity of annexin V-FITC, a.u.	268 ± 29	352 ± 36 , $p < 0.0001$	248 ± 36 , $p > 0.05$	321 ± 30 , $p < 0.001$
The mean fluorescence intensity of dichlorofluorescein, a.u.	266 ± 33	315 ± 24 , $p < 0.001$	255 ± 31 , $p > 0.05$	351 ± 37 , $p < 0.0001$

DISCUSSION

Our findings suggest that the development of GDM is not associated with excessive phosphatidylserine exposure and ROS overproduction, suggesting that eryptosis is not activated in patients with GDM. However, DM was found to be associated with activation of eryptosis. These data corroborate other reports on the impact of DM on eryptosis [8]. Surprisingly, HDP is accompanied by even more pronounced eryptosis intensification compared with DM. No data on eryptosis in patients with HDP are available, but this cell death mode is induced by hypertension [8].

The data indicate that ROS-dependent mechanisms are involved in HDP- and DM-induced eryptosis.

CONCLUSIONS

Thus, the data obtained indicate that erythrocytes in gestational hypertension are more prone to eryptosis and are characterized by cell membrane alterations, which is not observed in gestational diabetes mellitus. Gestational hypertension-induced eryptosis is ROS-dependent. Eryptosis indices are promising biomarkers in gestational hypertension.

REFERENCES

1. Li L.J., Aris I.M., Su L.L., Chong Y.S., Wong T.Y., Tan K.H., Wang J.J. Effect of gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy on postpartum cardiometabolic risk. *Endocr Connect.* 2018 Mar;7(3):433-442. doi: 10.1530/EC-17-0359.
2. Mirghani Dirar A., Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes.* 2017;8(12):489-511. doi:10.4239/wjd.v8.i12.489
3. Wilkerson R.G., Ogunbodede A.C. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am.* 2019;37(2):301-316. doi:10.1016/j.emc.2019.01.0084.
4. Sandsæter, H.L., Horn, J., Rich-Edwards, J.W. et al. Preeclampsia, gestational diabetes and later risk of cardiovascular disease: Women's experiences and motivation for lifestyle changes explored in focus group interviews. *BMC Pregnancy Childbirth* 19, 448 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2591-1>
5. Lin, Y.W., Lin, M.H., Pai, L.W. et al. Population-based study on birth outcomes among women with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Sci Rep* 11, 17391 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96345-0>
6. Phoswa W.N., Khaliq O.P. The Role of Oxidative Stress in Hypertensive Disorders of Pregnancy (Preeclampsia, Gestational Hypertension) and Metabolic Disorder of Pregnancy (Gestational Diabetes Mellitus). *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:5581570. Published 2021 May 31. doi:10.1155/2021/5581570
7. Bissinger R., Bhuyan Al A.M., Qadri S.M., Lang F. Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. *FEBS J.* 2019 Mar;286(5):826-854. doi: 10.1111/febs.14606. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30028073.
8. Restivo I., Attanzio A., Tesoriere L., Allegra M. Suicidal Erythrocyte Death in Metabolic Syndrome. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(2):154. Published 2021 Jan 21. doi:10.3390/antiox10020154.
9. Tkachenko A, Kot Y., Prokopyuk V., Onishchenko A., Bondareva A., Kapustnik V., Chumachenko T., Perskiy Y., Butov D., Nakonechna O. Food additive E407a stimulates eryptosis in a dose-dependent manner. *Wien Med Wochenschr.* 2021 Aug 12. doi: 10.1007/s10354-021-00874-2. Epub ahead of print. PMID: 34383224.
10. Posokhov Ye., Kyrychenko A. Location of fluorescent probes (2-hydroxy derivatives of 2,5-diaryl-1,3-oxazole) in lipid membrane studied by fluorescence spectroscopy and molecular dynamics simulation. *Biophysical Chemistry* 2018; 235:9-18.

Author for correspondence:

Abdullaieva Nubar Azad kyzy - assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

E-mail: nubarabdullaieva@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2014-3629>

Абдуллаева Н.А.¹, Тетрышник Д.Ю.¹, Посохов Е.А.², Лазуренко В.В.¹

ЭРИПТОЗ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина;

²Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина

Резюме. Представлены результаты исследования, проведенного с целью изучения изменений клеточных мембран циркулирующих эритроцитов у пациенток с гестационной гипертензией и сахарным диабетом.

Исследованию были привлечены 57 беременных пациенток, которые были разделены на четыре группы: 15 женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД), 15 женщин с прегестационным сахарным диабетом (ПСД), 15 женщин с гипертензивными расстройствами беременности (ГРБ) и 12 беременных женщин без экстрагенитальной и акушерской патологии.

Для оценки степени эриптоза взятые у пациенток эритроциты окрашивали аннексином V-FITC и 2', 7'-дихлордигирофлуоресцеиндиацетатом. Флуоресценцию определяли на анализаторе клеток BD FACSCanto™ II Ce II Analyzer. Состояние клеточных мембран эритроцитов оценивали с помощью флуоресцентного зонда O1O (2-(2ϕ-гидроксифенил)-5-фенил-1,3-оксазол). Флуоресценцию в суспензиях эритроцитов изучали на флуоресцентном спектрометре «PerkinElmer FL8500».

Исследование показало, что ГРБ и ПСД были связаны с активацией эриптоза, о чем свидетельствует повышенная экстернализация фосфатидилсерина и избыточное образование активных форм кислорода (АФК) на фоне изменений клеточных мембран, а именно снижения липидного порядка. ГСД не сопровождался ни мембранными изменениями, ни активацией эриптоза.

Автор для корреспонденции:

Абдуллаева Нубар Азад кызы, Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

E-mail: nubarabdullayeva@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2022.4.003

Abdullaiev R.Ya.¹, Kulikova F.İ.², Loqvinenko A.V.¹, Kiriçenko A.Q.³,
Leşeva T.V.², Tomax N.V.³, Xomyakov V.N.⁴, Kuçyak T.L.²

AĞIZ SUYU VƏZİLƏRİ ŞİŞLƏRİNİN DİAQNOSTİKASINDA ULTRASƏS MÜAYİNƏSİNİN İMKANLARI

¹Xarkov Diplomdansonrakı Tibb Akademiyası, Xarkov, Ukrayna;

²Dnepr Tibb və İctimai Sağlamlıq İnstitutu, Dnepr, Ukrayna;

³Ukrayna Səhiyyə Nazirliyinin Əlilliyin Tibbi və Sosial Problemləri üzrə
Dövlət Elmi-Tədqiqat İnstitutu, Dnepr, Ukrayna;

⁴Dnepr Ənənəvi və Alternativ Tibb İnstitutu (DMITNM), Dnepr, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə ağız suyu vəzilərində şiş törəməsi olan 59 xəstənin ultrasəs müayinəsinin nəticələrinə dair məlumatlar təqdim edilir. Histoloji olaraq 11 (18,6±5,1%) xəstədə ağız suyu vəzisi xərçəngi, 31 (52,6±6,5%) xəstədə adenoma, 17 (28,8±6,1%) xəstədə Vartin şişi diaqnozu qoyulmuşdur. 5 (8,5±3,6%) halda karsinoma mukoeypidermoid, 4 (6,8±3,3%) halda asinosit, 2 (3,4±2,4%) halda mioepitelial olub.

48 (81,4%) halda xoşxassəli şişlər, onlardan 31 (52,6±6,5%) halda plemorfik adenoma, 17 (28,8±5,9%) halda Vartin şişi diaqnozu qoyulmuşdur. Xoşxassəli şişlərə karsinoma ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə ($p<0,001$)artıq, plemorfik adenomaya isə Vartin şişindən ($p<0,01$) daha çox rast gəlinmişdir.

Ağız suyu vəzisi adenomasının ən əhəmiyyətli ultrasəs əlamətlərinə aydın nəzərə çarpan hamar konturlar, homogen struktur və şişin zəif vaskulyarizasiyası aiddir.

Açar sözlər: ultrasonoqrafiya, ağız suyu vəziləri, adenoma, carcinoma

Ключевые слова: ультразвукография, слюнные железы, аденома, карцинома

Key words: ultrasonography, salivary glands, adenoma, carcinoma

Абдуллаев Р.Я.¹, Куликова Ф.И.², Логвиненко А.В.¹, Кириченко А.Г.³,
Лещева Т.В.², Томах Н.В.³, Хомяков В.Н.⁴, Куцяк Т.Л.²

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина;

²Днепропетровский институт медицины и общественного здоровья Днепр, Украина;

³Украинский государственный научно-исследовательский институт медико-социальных проблем
инвалидности Министерства здравоохранения Украины, Днепр, Украина;

⁴Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины, Днепр, Украина

В статье представлены данные о результатах ультразвукографии у 59 больных с опухолями в слюнных железах. Гистологически карцинома слюнных желез диагностирована у 11 (18,6±5,1%), аденома – у 31 (52,6±6,5%), опухоль Вартина – у 17 (28,8±5,9%) пациентов. В 5 (8,5±3,6%) случаев карцинома была мукоэпидермоидной, 4 (6,8±3,3%) случаев ациноклеточной, в 2 (3,4±2,4%) случаев миоэпителиальной.

Доброкачественные опухоли диагностировались в 48 (81,4%) случаев, из них пlemорфная аденома – в 31 (52,6±6,5%), опухоль Вартина – в 17 (28,8±5,9%) случаев. Доброкачественные опухоли диагностировались достоверно ($p<0,001$) чаще, чем карцинома, а пlemорфная аденома чаще, чем опухоль Вартина ($p<0,01$).

Наиболее значимыми ультразвукографическими признаками аденомы слюнных желез являются четкие, ровные контуры, однородная структура и слабая васкуляризация опухоли.

Среди злокачественных заболеваний головы и шеи около 3-4% приходится на долю слюнных желез [1]. Доброкачественные опухоли составляют около 80% всех опухолей слюнных желез [2]. Злокачественные опухоли наблюдаются чаще среди лиц старше 40 лет и в одинаковой степени у мужчин и женщин, а плеоморфная аденома среди женщин наблюдается в 1,4 раза чаще, чем у мужчин [3, 4].

Среди всех опухолей слюнных желез доля околоушных составляет около 70%, поднижнечелюстных около 10% и подъязычных менее 1%, малых слюнных желез около 20%. Почти половина опухолей малых слюнных желез и всех опухолей подъязычной железы являются злокачественными. Около 50-60% всех опухолей околоушной железы составляют плеоморфные аденомы, 20-30% опухоли Вартина и около 10% мукоэпидермоидные карциномы. Первичные эпителиальные опухоли слюнных желез имеют множественные морфологические типы, что может создавать значительные диагностические трудности для патологоанатомов и онкологов [5-8].

Благодаря внедрению в клинику новых иммуногистохимических маркеров, в последние годы классификация опухолей слюнных желез пополнилась новыми нозологическими формами. К ним могут относиться аденоидно-кистозная карцинома, мукоэпидермоидная карцинома, секреторная карцинома [9, 10].

По степени агрессивности все карциномы гистологически могут быть классифицированы как высокозлокачественные, низкозлокачественные или смешанные. Следует отметить, что эффективность лечения лучше прогнозируется на основании клинической картины, чем гистологически. В то же время, всесторонний учет клинико-гистологической картины позволяет лучше планировать лечение. Одним из видов злокачественных новообразований слюнных желез является секреторная карцинома, аналогами которой являются опухоли молочной железы развивающихся из ацинарных клеток [11]. Есть некоторые сходства и различия между ациноклеточной карциномой и секреторной карциномой. Оба этих типа карциномы имеют почти идентичные

модели роста. В отличие от ациноклеточной карциномы, секреторная карцинома возникает в небольших участках слюны. Папиллярно-кистозное строение опухоли при истинно ациноклеточном раке встречается редко, однако значительно чаще наблюдается при секреторном раке [12].

В каждом третьем случае злокачественные и доброкачественные опухоли слюнных желез имеют схожую клиническую картину. При явно доброкачественном течении опухоли открытая биопсия не рекомендуется из-за риска распространения опухолевого процесса. В то же время пункционная биопсия показана в случаях, когда предполагается радикальное хирургическое вмешательство. При вялотекущем течении опухоль часто маскируется под доброкачественные новообразования и дооперационная гистологическая диагностика в таких случаях может быть упущена. Комплексное рассмотрение клинической картины, результатов визуализации, цитологии и/или гистологии позволяет в 90% случаев дифференцировать злокачественную и доброкачественную опухоль [13].

Ультрасонография является основным методом диагностики патологий слюнных желез [14, 15]. Учитывая большое гистологическое разнообразие опухолей слюнных желез, для повышения эффективности диагностики предлагается следующий алгоритм действий: 1) все опухоли слюнных желез должны быть оценены гистопатологом с использованием тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем; 2) после хирургического удаления всех злокачественных подчелюстных опухолей следует проводить адьювантную лучевую терапию, за исключением низкодифференцированных опухолей; 3) следует провести полное иссечение всех доброкачественных образований околоушной слюнной железы; 4) при удалении опухоли околоушной слюнной железы необходимо принять все меры для сохранения функции лицевого нерва, а в случаях его повреждения во время операции немедленно обеспечить микрохирургическую коррекцию; 5) шейная диссекция необходима в злокачественных опухолях околоушной железы, за исключением мелких малодифференцированных [16, 17].

Ультрасонография является основным диагностическим методом для выявления объемных образований слюнных желез. Только при глубоких опухолевых поражениях или костной инфильтрации ультразвуковое исследование следует дополнить компьютерной томографией шеи [18]. При заглоточной локализации опухоли с распространением на окружающие ткани необходимо выполнение МРТ, КТ, биопсии с последующим цитологическим и гистологическим исследованием [19].

Данные литературы о возможности УСГ в диагностике объемных образований слюнных желез, дифференциации доброкачественных и злокачественных новообразований противоречивы. По данным Anto J Richie и соавт. (2019) диагностическая точность УСГ в диагностике опухолей слюнных желез составила 85,7% [20].

Целью настоящего исследования явилась оценка возможностей ультрасонографии в диагностике опухолей слюнных желез.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ результатов УСГ у 59 больных с опухолями слюнных желез. Возраст больных варьировал в пределах 27-75 лет, в среднем составил 48±6 лет. Среди них женщин было 36 (61,0±6,3%), мужчин 23 (39,0±6,3%). Определены количественные и качественные эхографические параметры. УСГ выполняли микроконвексным датчиком в диапазоне частот 4-9 МГц на сканере Philips HD-11.

Результаты исследований были проанализированы

методом статистической обработки количественных факторов. Для оценки различий количественных показателей между группами использовался t критерий Стьюдента. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение Как видно из таблицы 1, количество женщин составило 61,0±6,3%, мужчин 39,0±6,3%, разница между ними составила статистически значимую ($p < 0,05$) величину. Наибольшее количество больных было в возрасте 31-40 и 41-50 лет (по 23,7±5,5%) и старше 60 лет (22,0±5,4%) – без существенных различий между ними. Наименьшее количество больных было в возрасте 51-60 лет и составило 15,3±4,7%. В возрасте 41-50 лет количество женщин значимо ($p < 0,05$) превышало количество мужчин (18,6±5,1% против 5,1±2,9%).

В таблице 2 представлены результаты гистологического исследования. Плеоморфная аденома диагностирована у 31 (52,6±6,5%), опухоль Вартина – у 17 (28,8±5,9%) пациентов. В 5 (8,5±3,6%) случаях карцинома была мукоэпидермоидной, в 4 (6,8±3,3%) случаях ациноклеточной, 2 (3,4±2,4%) случаев миоэпителиальной. Плеоморфная аденома встречалась значительно чаще, чем опухоли Вартина и мукоэпидермоидная карцинома ($p < 0,05$ и $p < 0,001$).

Таблица 1. Распределение пациентов с учетом их возраста и пола

Возраст пациентов	Женщины	Мужчины	Всего
< 30	5 (8,5±3,6%)	6 (10,2±3,9%)	11 (18,6±5,1%)
31-40	8 (13,6±4,5%)	5 (8,5±3,6%)	14 (23,7±5,5%)
41-50	11 (18,6±5,1%) $p < 0,05$	3 (5,1±2,9%)	14 (23,7±5,5%)
51-60	5 (8,5±3,6%)	4 (6,8±3,2%)	9 (15,3±4,7%)
> 60	7 (11,9±4,2%)	5 (8,5±3,6%)	13 (22,0±5,4%)
Всего	36 (61,0±6,3%) $p < 0,05$	23 (39,0±6,3%)	61 (100%)

Примечание: p – достоверность различий между показателями женщин и мужчин в возрастных группах (по горизонтали)

Таблица 2. Распределение наблюдений с учетом гистологического диагноза

Гистологический диагноз	Количество пациентов n=59
1. Плеоморфная аденома	31 (52,6±6,5%) p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,001
2. Опухоли Вартина	17 (28,8±5,9%) p ₂₋₃ <0,001
3. Мукоэпидермоидная карцинома	5 (8,5±3,6%)
4. Ациноклеточная карцинома	4 (6,8±3,3%)
5. Миеэпителиальная карцинома	2 (3,4±2,4%)

Примечание: p – достоверность различий между частотой встречаемости гистологических форм опухолей слюнных желез (по вертикали)

При диагностике опухолей слюнных желез необходимо учитывать форму, экзогенность, эхоструктуру, особенности васкуляризации образования. Форма опухоли может быть овальной, округлой, неправильной; экзогенность – гипо-, изо-, ги-

перэхогенная; эхоструктура – гомогенная, гетерогенная [табл. 3].

Эхографическая картина опухолей слюнных желез характеризуется полиморфизмом. Как видно из табл. 3, форма доброкачественных опухолей в 39 (81,3±5,6%) случаях была округло-овальной (p<0,001), в 5 (10,4±4,1%) — неправильной, в 4 (8,3±3,9%) случаев дольчатой. Форма злокачественных новообразований в 2 (18,2±11,6%) случаях была округло-овальной, в 6 (54,5±15,0%) — неправильной (p<0,001), в 3 (27,3±13,4%) — дольчатой (рис. 1).

Границы опухоли могут быть четкими и нечеткими. Как видно из таблицы 3, граница доброкачественных опухолей в 37 (77,1±6,1%) случаях была четкой (p<0,001), в 11 (22,9±6,1%) — нечеткой. Граница злокачественного новообразования в 2 (18,2±11,6%) случае была четкой, в 9 (81,8±11,6%) нечеткой (рис. 2).

Эхоструктура образования может быть гомогенной или гетерогенной. Гомогенная эхоструктура злокачественных новообразований наблюдалась в 2 (18,2±11,6%) случаях, доброкачественных опухолей – в 42 (87,5±4,8%) случаях (p<0,001), гетероген-

Таблица 3. Ультрасонографическая картина опухолей слюнных желез

Сонографическая картина		Карцинома n=11	Аденома n=48
Форма	Округло-овальной	2 (18,2±11,6%)	39 (81,3±5,6%) p<0,001
	Неправильной	6 (54,5±15,0%) p<0,01	5 (10,4±4,1%)
	Дольчатая	3 (27,3±13,4%)	4 (8,3±3,9%)
Контур	Четкие	2 (18,2±11,6%)	37 (77,1±6,1%)
	Нечеткие	9 (81,8±11,6%)	11 (22,9±6,1%)
Эхогенность	Изоэхогенный	3 (27,3±13,4%)	6 (12,5±4,8%)
	Гипо-анэхогенный	8 (72,7±13,4%)	23 (47,9±7,2%)
	Гиперэхогенный	-	19 (39,6±7,1%)
Эхоструктура	Гомогенный	2 (18,2±11,6%)	42 (87,5±4,8%) p<0,001
	Гетерогенный	9 (81,8±11,6%) p<0,001	6 (12,5±4,8%)

Примечание. p – достоверность различий между частотой встречаемости эхографических симптомов при карциноме и аденоме (по горизонтали)

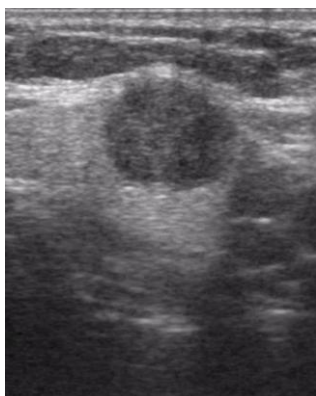


Рис. 1. Плеоморфная аденома. На эхограмме в околоушной слюнной железе визуализируется образование округлой формы, четким контуром, гомогенной структуры



Рис. 2. Эхографическое изображение плеоморфной аденомы. Контур образования четкие, эхоструктура однородная

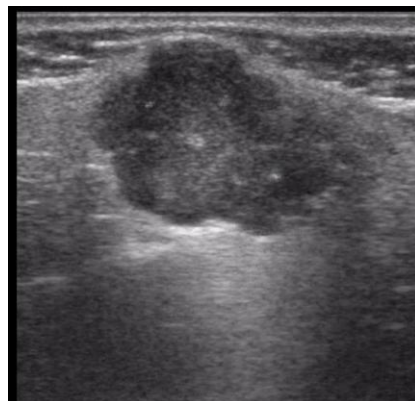


Рис. 3. Плеоморфная аденома. На эхограмме представлено образование в околоушной слюнной железе неправильной формы, местами нечетким контуром, гетерогенной структуры



Рис. 4. Карцинома левой околоушной железы. На эхограмме показано гипозоногенное образование неправильной формы, гетерогенной структуры, нечетким и неровным

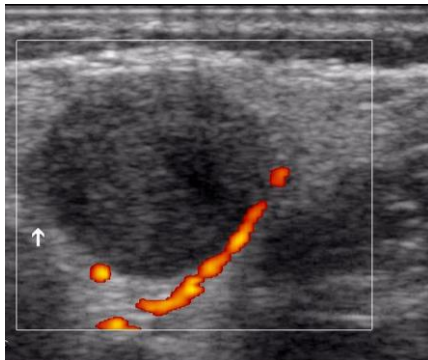


Рис. 5. Отсутствие сосудистых сигналов внутри аденомы околоушной слюнной железы

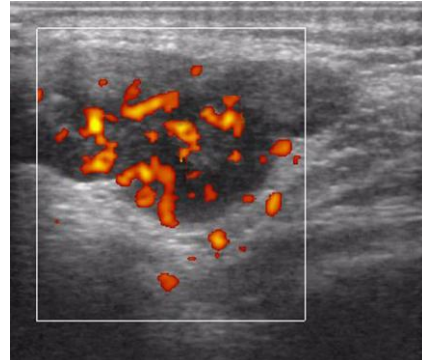


Рис. 6. Усиленная смешанная васкуляризация карциномы поднижнечелюстной слюнной железы

ная эхоструктура – в 9 (81,8±11,6%) случаях ($p < 0,001$) и в 6 (12,5±4,8%) случаях соответственно (рис. 3, 4).

Карцинома чаще имеет гипо-анэхогенную эхоструктуру с усиленной васкуляризацией в режиме цветовой доплерографии. Частота появления густо расположенных цветных сосудистых сигналов по периферии опухоли при аденолимфоме несколько выше, чем при плеоморфной аденоме (рис. 5, 6).

Как известно, опухоли слюнных желез встречаются относительно редко – менее 5 на 100 000 населения в год, причем 4/5 из них доброкачественные [1, 2]. Своевре-

менная диагностика опухолей слюнных желез значительно улучшает результаты хирургических вмешательств и прогноз. Значительная часть (более 80%) всех опухолей локализуется в трех парах крупных слюнных желез, из них 70% исходят из околоушной железы. На поднижнечелюстные и подъязычные железы приходится около 11%. Существует прямая зависимость между размером и частотой выявления опухолей слюнных желез. УСГ является основным методом исследования больших слюнных желез при диагностике различной патологии, в частности новообразований [14, 15]. Даже в двухмерном режиме частота

встречаемости таких ультразвуковых параметров, как четкость контуров, степень неоднородности эхоструктуры, позволяет предварительно оценить степень злокачественности процесса [21]. В цветовом доплеровском режиме преобладание центральной или периферической васкуляризации также способствует сужению диапазона дифференцируемых опухолевых масс. Тем не менее, окончательным методом верификации диагноза является гистопатологическая оценка биопсийного материала, который может быть взят под контролем УСГ.

В нашем исследовании мы проанализировали частоту встречаемости эхографических показателей при различных видах опухолей слюнных желез, которые были диагностированы гистологически. Наиболее часто выявляемой доброкачественной опухолью слюнных желез была плеоморфная аденома [10]. Для плеоморфной аденомы наиболее характерны округло-овальная форма, четкие контуры, гомогенная эхострук-

тура, плохая периферическая васкуляризация. Для опухолей Вартина наиболее характерны: кистозная эхоструктура, менее выраженная центральная васкуляризация. Чандак Р. и соавт. (2011) пришли к выводу, что клиническая диагностика имеет чувствительность и точность 85,7%, а ультразвуковая диагностика имеет чувствительность и точность 98,5% [22]. Мы получили аналогичные результаты.

Выводы

1. Ультрасонография является информативным и доступным методом выявления образований слюнных желез;
2. Плеоморфная аденома встречается достоверно чаще, чем опухоли Уортина и карцинома ($p < 0,05$ и $p < 0,001$);
3. Основными эхографическими признаками доброкачественной опухоли слюнных желез являются четкие ровные контуры, однородная структура и незначительная васкуляризация образования.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Thompson L.D.R., Bishop J.A. eds. Head and neck pathology. 3rd edn. Philadelphia: Elsevier, 2019.
2. Cancer Research U.K. Salivary gland cancer. Aug 2017, [https:// www.cancerresearchuk.org/about-cancer/salivary-gland-cancer/about](https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/salivary-gland-cancer/about) (accessed October 2019).
3. World Health organization classification of head and neck tumours. In: El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T., Sootweg P. eds. Tumours of the salivary glands. 4th edn. Lyon IARC press, 2017; 159e202. Chapter 7;
4. Khurram S.A., Barrett A.W., Speight P.M. Diagnostic difficulties in lesions of the minor salivary glands // *Diagn Histopathology* 2017; 23: 250-9].
5. Lin H.H., Limesand K.H., Ann D.K. Current state of knowledge on salivary gland cancers // *Crit Rev Oncog* 2018; 23: 139-51].
6. Mlika M., Konda N., Benjilani S. Salivary duct carcinoma of the parotid gland // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 16.1 (2012): 134-136.
7. Valstar M.H., de Ridder M., van den Broek E.C. et al. Salivary gland pleomorphic adenoma in The Netherlands: a nationwide observational study of primary tumor incidence, malignant transformation, recurrence, and risk factors for recurrence // *Oral Oncol.*, 2017; 66: 93-99;
8. Speight P.M., Barrett A.W. Salivary gland tumours: diagnostic challenges and an update on the latest WHO classification // *Diagnostic Histopathology*. 2020, Volume 26, Issue 4, P. 147-158].
9. Seethala R.R., Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland // *Head and Neck Pathol.*, 2017, 11:55–67.;
10. Khurram S.A., Sultan-Khan J., Atkey N., Speight P.M. Cytogenetic and immunohistochemical characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2016; 122: 731-42. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016 Dec;122(6):731-742. doi: 10.1016/j.oooo.2016.07.008. Epub 2016 Jul 20.
11. Xu B., Haroon A.I., Rasheed M.R., Antonescu C.R. et al. Pan-Trk immunohistochemistry is a sensitive and specific ancillary tool in diagnosing secretory carcinoma of salivary gland and detecting ETV6-NTRK3 fusion. *Histopathology*, 2020 Feb;76 (3):375-382. doi: 10.1111/his.13981. Epub 2019 Dec 11
12. Bishop J.A., Yonescu R., Batista D., Eisele D.W., Westra W.H. Most nonparotid “acinic cell carcinomas” represent mammary analog secretory carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37(7): 1053–7. doi: 10.1097/ PAS. 0b0 13 e3182841554.
13. Tessa P.J., Jayalekshmy P.S., Cicy P.J., Poothode U. Fine needle aspiration cytology of salivary gland lesions with histopathological correlation: A two year study // *Int J Healthc Biomed Res.*, 2015; 3(4): 91-9.
14. Abdullaev R. Ya. Sialosis. *EC Dental Science*, 2017, 10.1: 11-19.

15. Carotti M., Ciapetti A., Jousse-Joulin S., Salaffi F. Ultrasonography of the salivary glands: the role of grey-scale and colour/power Doppler // *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:S61–70.
16. Sood S., Mc Gurk M., Vaz F. “Management of Salivary Gland Tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guideline” // *Journal of Laryngology and Otology*, 2016, 130.2: S142-S149.
17. Ramirez-Perez F., Gonzalez-Garcia R., Hernandez-Vila C., Monje-Gil F., Ruiz-Laza L. Is fine-needle aspiration a reliable tool in the diagnosis of malignant salivary gland tumors // *J Craniomaxillofac Surg* . 2017 Jul;45(7):1074-1077. doi: 10.1016/j.jcms.2017.03.019.
18. Abd El-latif Ibrahim El-Rasheedy, Alaa Mohamed Abdel Rasoul Abdalla, Shaimaa Abdel-hamid Hassanein, Tarek Abdel Rahman Abdel Hafez and Heba Abdel-rehem Aboel-naga. The role of ultrasound in evaluating salivary glands swellings. *The Egyptian Journal of Otolaryngology* (2021) 37:101. <https://doi.org/10.1186/s43163-021-00165-y>.
19. Kakoty S., Baruah T.D., Babu C.P.G. FNAC and histopathological correlation of salivary gland lesions: An observational study // *Int Surg.*, J 2017;4(7): 2148-52.
20. Anto J. Richie, Mellonie P. Sonological evaluation of major salivary gland lesions with histopathological correlation // *International Journal of Contemporary Medicine Surgery and Radiology*. 2019; 4(2):B91-B94.
21. Vijai Pratap, S. .K Jain. Sonographic Evaluation of Salivary Gland Tumors – A Hospital Based Study // *International Journal of Scientific Study*. 2014;1(4):32- 36.
22. Chandak R., Degwekar S., Bhowte R.R., Motwani M., Banode P., Chandak M., Rawlani S. An evaluation of efficacy of ultrasonography in the diagnosis of head and neck swellings // *Dentomaxillofac Radiol*, 2011; 40(4):213–221.

***Abdullaiev R.Ya.¹, Kulikova F.I.², Logvinenko A.V.¹, Kirichenko A.G.³,
Leshcheva T. V.⁵, Tomakh N.V.³, Homyakov V.N.⁴, Kutsiak T.L.⁵***

POSSIBILITIES OF ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF THE TUMORS OF THE SALIVARY GLANDS

¹*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine;*

²*Dnipro Institute of Medicine and Public Health, Dnipro, Ukraine;*

³*State Institution “ Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Problems of Disability of the
Ministry of Health of Ukraine “, Dnipro, Ukraine;*

⁴*Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine, Dnipro, Ukraine.*

The article presents data on ultrasonography results in 59 patients with tumors in the salivary glands. Histologically salivary gland carcinoma was diagnosed in 11 (18.6±5.1%) patients, adenoma in 31 (52.6±6.5%) patients, and Vartin's tumor in 17 (28.8±5.9%) patients. In 5 (8.5±3.6%) cases the carcinoma was mucoepidermoid, in 4 (6.8±3.3%) cases it was acinoma, in 2 (3.4±2.4%) cases it was myoepithelial.

Benign tumors were diagnosed in 48 (81.4%) cases: pleomorphic adenoma - in 31 (52.6±6.5%) cases, Vartin's tumor - in 17 (28.8±5.9%) cases. Benign tumors were diagnosed significantly high (P<0.001) more often than carcinoma, and pleomorphic adenoma more often than Warthin's tumor (P<0.01).

The most significant ultrasonographic signs of salivary gland adenoma were clear, even contours, homogeneous structure, and weak tumor vascularization.

Автор для корреспонденции:

Абдуллаев Ризван Ягуб оглы – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, Харьков, Украина

E-mail: rizvanabdullaiev@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2022.4.004

Bayramlı G.R.

LİPOSAKSİYA ƏMƏLİYYATINDAN SONRAKI YUMŞAQ TOXUMA DEFEKT LƏRİNİN KÖK HÜCEYRƏ KÖÇÜRÜLMƏSİ İLƏ PROFİLAKTİKASI

Azərbaycan Tibb Universitetinin I Cərrahi xəstəliklər kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Məqalədə liposaksiyadan sonra yarana biləcək ağırlaşmaları, xüsusən yumşaq toxuma defektlərini kök hüceyrə tətbiqi ilə aradan qaldırmaqla estetik nəticələrin yaxşılaşma səviyyəsini öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir.

70 xəstə üzərində qarnın ön divarının liposaksiyası ilə bərabər, dəridə nahamarlıqların qarşısının alınması üçün autoloji piy transplantasiyası həyata keçirilib. Xəstələr 2 qrupa bölünüb. 1-ci qrupda (30 pasiyent) liposaksiya bitdikdən sonra piy olduğu kimi, 2-ci qrupda (40 pasiyent) isə kök hüceyrələrlə zənginləşdirilmiş formada dərialtı toxumaya daxil edilərək paylanılıb. Xəstələrdə 6 ay ərzində müşahidə aparılıb, nəticələr 3 ballıq şkala ilə qiymətləndirilib.

Autolipofilinglə müqayisədə kök hüceyrə ilə lipofiling zamanı seromaların həcmi azalmış və onlara daha az xəstələrdə rast gəlinmişdir. Dərialtı piy toxumasında fibroz atmalar azalmış, nəticə etibarilə yumşaq toxuma defektləri daha az və zəif dərəcədə formalaşmışdır. Kollagen və elastin lifləri 2-ci qrupda daha da artmışdır, bu, dərinin yumşaqlığının və elastikliyinin daha çox bərpa olunmasına şərait yaradır. Damar proliferasiyasının artması dərinin qidalanmasını yaxşılaşdırmışdır. 2-ci qrupda yumşaq toxuma defektləri və korreksiyalara ehtiyac 1-ci qrupa nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır.

Bu araşdırma göstərdi ki, kök hüceyrələrlə zənginləşdirilmiş autoloji piy toxumasının köçürülməsi müsbət klinik effekt verir, xəstə məmnunluğu dərəcəsini artırır.

Açar sözlər: liposaksiya, kök hüceyrə, lipofiling

Ключевые слова: липосакция, стволовые клетки, липофиллинг

Key words: liposuction, stem cells, lipofilling

Liposaksiya geniş yayılmış estetik cərrahi əməliyyatlardan biridir. Həm qadınlar, həm də kişilər gözəl bədən quruluşuna sahib olmaq üçün bu əməliyyata ehtiyac duyurlar [1]. Bütün cərrahi əməliyyatlar kimi liposaksiyadan sonra da ağırlaşmalar mümkündür. Yumşaq toxuma defektləri, dəridə kələ-kötürlüklər estetik nəticənin uğursuz alınmasına səbəb ola bilər. Kök hüceyrənin tətbiqi belə arzu edilməz halların profilaktikası üçün istifadə edilən yeni istiqamətlərdəndir [2]. Autolipofiling profilaktika məqsədilə istifadə edilib ağırlaşmaları azaltsa da, piy toxumasının sorulmasının qarşısının alınması hər zaman əsas məqsədlərdən biridir [3]. Kök hüceyrələrin mənbələri müxtəlifdir. Onları əldə etmək üçün ən çox qırmızı sümük iliyindən və piy toxumasından istifadə edilir [4]. Embrional toxuma, dişlərin pulpası, tük folikulları, əzələlərin sinovial qişaları, periferik qan, göbək ciyəsi qanı da kök hüceyrələrlə

zəngindir. Transplantasiya üçün istifadə ediləcək kök hüceyrələr aşağıdakı tələblərə cavab verməlidir [5]:

1. Hüceyrələrin sayı yetəri qədər olmalıdır (1 ml-də 1 milyon);
2. Ən az travmatik yolla əldə edilməlidir;
3. Müxtəlif hüceyrələrə diferensiasiyə etmə qabiliyyəti yüksək olmalıdır;
4. Köçürülmədən sonra transplantatın dəfəndilmə reaksiyası olmamalıdır.

Liposaksiya nəticəsində piy toxumasından əldə olunmuş MKH (mezenximal kök hüceyrələr) bu standartlara cavab verir. 1 qram piy toxumasında 5 mkq, yəni beyin toxumasından alınan miqdardan 500 dəfə çox kök hüceyrə əldə edilir [6]. Bu fakt metodumuzu digərlərindən daha səmərəli edir.

Kök hüceyrələr embrional mezenximal toxumadan yaranmış bazal hüceyrələrdir, müxtəlif istiqamətlərdə diferensiasiya etmək qabi-

liyyətinə malikdirlər. Bu da onun bir çox sahələrdə istifadəsinə şərait yaradır. Belə ki, estetik olaraq süd vəzilərinin həcmnin böyüdülməsi üçün kök hüceyrə ilə zənginləşdirilmiş lipofiling sahəsində dəfələrlə eksperiment aparılmışdır. Hətta onkoloji səbəbdən mastektomiya olunmuş xəstələrdə bu metod lipofilingin effektivliyini artırır. Bəzi alimlər isə onkoloji xəstələrdə kök hüceyrələrin yerli residivləri artırma biləcəyini düşünürlər [7]. Bu da kök hüceyrələrin yumşaq toxumalara yeridildiyi sahədə spesifik iltihabi mühitin inkişafı, şişkinliyin artması, angiogenezin stimulyasiyası ilə izah edilir. Hazırda qəbul olunmuşdur ki, süd vəzisi xərçənginə görə mastektomiya olunmuş xəstələrdə uzaq residivlər yoxdursa, bu metodun istifadəsi təhlükəsizdir.

Bundan başqa, kök hüceyrələr qırmızı qurdeşənəyi, sümük və qıgırdaq patologiyaları, oynaqların degenerativ xəstəlikləri, üz sümüklərinin atrofiyası, kosmetologiya və digər sahələrdə də müalicə vasitəsi kimi tətbiq edilir.

Tədqiqatın məqsədi liposaksiyadan sonra yarana biləcək ağırlaşmaları, xüsusən yumşaq toxuma defektlərini kök hüceyrə tətbiqi ilə minimuma endirməyin, estetik nəticələrin daha da gözəl olmasına nail olmağın mümkünlüyünü araşdırmaqdır.

Tədqiqatın material və metodları. 2018-2021-ci illər ərzində 70 xəstə üzərində qarının ön divarının liposaksiyası zamanı dəridə nahamarlıqların yaranmasının qarşısını almaq üçün autoloji piy transplantasiyası həyata keçirmişik. Cərrahi texnika aşağıdakı qaydada aparılmışdır: Xəstənin qarın nahiyəsində ayaq üstə vəziyyətdə liposaksiya olunacaq nahiyələr işarələndi. Sonra xəstə arxası üstə uzanmış vəziyyətdə sedasiya edildi. Əməliyyatın başlanğıcında qarın nahiyəsində 3 dəlik açıldı. 20 ml şpris vasitəsilə qarının ön divarından 50 ml piy aspirasiya edildi və kök hüceyrə əldə etmək üçün laboratoriyaya göndərildi. Sonra 5 ədəd 20 ml şprislə və 2 mm diametrlili konyulla 100 ml piy təkrar aspirasiya edildi, şprislərin ağzına iynə və kalpak taxılaraq steril şəraitdə kənara alındı. Qarının ön divarında dərialtı piy toxumasına Klayn məhlulu infiltrasiya edildi. Gözləmədən VASER ultrasəs cihazı ilə infiltrasiya olunan mayenin həcminə müvafiq zaman ərzində piy toxuması işləndi. Daha sonra ərimiş yağlar aspirator vasitəsilə mənfəi təzyiq altında xaric edildi. Kənardə steril şəraitdə saxladığımız 100 ml piy laboratoriyada piy aspiratından əldə olunan kök hüceyrələrlə zənginləşdirildi. Xəstələr 2 qrupa bölünmüşdür. 1-ci qrupda (30 pasiyent) piy liposaksiya bitdikdən sonra olduğu kimi, 2-ci qrupda (40 pasiyent) isə kök hüceyrələrlə zənginləşdirilmiş formada dərialtı toxumaya paylanıldıqdan sonra əməliyyat yekunlaşdırılıb. Xəstələr ilk 6 ay ərzində müşahidə edildi və 3 ballıq şkala ilə qiymətləndirildi (1 – qeyri-kafi, 2 – kafi, 3 – əla). Nəticələri qiymətləndirmək üçün xəstə məmnuniyyəti, qarının ön

divarının dərialtı piy toxumasının göbəkətrafi 3 sm məsafədə – saat 3, 6, 9, 12 istiqamətlərində USM-nin əməliyyatdan əvvəlki və sonrakı nəticələrinin müqayisəsi, histoloji olaraq dərialtı piy qatında hüceyrələrin vəziyyəti əsas götürüldü.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Normal lipofiling pasiyentlərin 1-i kişi, 29-u qadın olmaqla 30 xəstədə tətbiq edilib. Xəstələrin yaşı 19-55 arasındadır. Qadınlardan 11-i normal doğuşla, 10-u Kesar əməliyyatı ilə övlad sahibi olanlar idi, 8 qadın doğuş keçirməmişdir. Pasiyentlərin BKİ (bədən kütləsi indeksi) 19,6-40,4 arasında olmuşdur. Əməliyyatdan sonrakı nəticələr aşağıdakı kimi qiymətləndirildi: 8 (26,6%) pasiyentdə dərialtı seromalar yaranmış və müvafiq müalicə aparılmışdır. 4 pasiyentə (13,3%) kəskin anemiya diaqnozu ilə qanköçürmə tətbiq edilmişdir. 2 pasiyentdə (6,7%) yara infeksiyalaşmış və antibiotiklə müalicə təyin edilmişdir. Ultrasəs müayinəsi (USM) zamanı 20 pasiyentdə dərialtı piy toxumasının aralarında fibroz atmalar görülmüşdür. 2 pasiyentdə aqresiv fibroz müşahidə edilmişdir. Histoloji müayinədə kollagen liflərinin səviyyəsinin 24%, elastin liflərinin isə 23,3% artdığı morfometrik olaraq təsdiqlənmişdir. Əməliyyatdan əvvəl isə normal piy toxumasında bu göstərici kollagen lifləri üçün 9%, elastin lifləri üçün isə 15% təşkil edirdi. Kiçik diametrlili damarlarda proliferativ aktivlik 60%, orta diametrlilərdə 30%, böyük diametrlilərdə isə 10% artmışdır. Pasiyentlərin 2-sində dəri artıqlığı qaldı (6,7%), həmin pasiyentlərə daha sonra abdominoplastika əməliyyatı icra olundu, 7-si (23,3%) 1 dəfə, 2-si (6,7%) 2 dəfə lipokorreksiya edildi. Ümumilikdə 11 pasiyentdə (36,6%) növbəti əməliyyata ehtiyac duyuldu. Nəticələrə görə 10 pasiyent (33,3%) əla (şkala üzrə 3), 16 pasiyent (53,3%) kafi (şkala üzrə 2), 4 pasiyent (13,3%) qeyri-kafi (şkala üzrə 1) olaraq qiymətləndirildi. Pasiyentlərin orta estetik nəticəsi şkala üzrə 2,2 (84%) oldu. Aşağıda klinik müşahidələrimizdən nümunə verilmişdir.

Pasiyent 1. Qadın pasiyentin 35 yaşı var, 2 hamiləlik keçirmişdir. Qarın nahiyəsindəki artıq piylərdən şikayətçidir. Fotolardan da aydın olduğu kimi, artıq piylərlə yanaşı dəri sallanması nəticəsində asimmetriya da yaranmışdır (şəkil 1). Ancaq bu pasiyentimiz problemin dərinliyinə baxmayaraq kəsiksiz, izsiz yolla gözəl bədən quruluşuna sahib olmaq istəyir. Xanımda profilaktik məqsədli əməliyyatın sonunda dərialtı zonaya 100 ml autopiyo toxuması paylanıb.



A

B

Şəkil 1. Qarının ön tərəfdən görünüşü: autoloji lipofilingdən əvvəl (A) və 1 ay sonra (B)

Göründüyü kimi, problem böyük ölçüdə aradan qaldırılmış, dəridə kələ-kötürlük aradan qalxmışdır. Lakin hələ də az miqdarda asimetriya mövcuddur.

Kök hüceyrələri zənginləşdirilmiş lipofiling 40 xəstədə tətbiq edilmişdir. Xəstələrin 1-i kişi 39-u qadın, yaşı 20-dən 63-ə qədər olmuşdur. Qadınlardan 8-i normal doğuşla, 17 nəfər Kesar əməliyyatı ilə ana olanlar, 14 nəfər doğuş keçirməyənlər idi. Pasiyentlərdə BKİ 19,6-40,4 arasında dəyişmişdir. 6 pasiyent əvvəllər 1 dəfə, 1 pasiyent 2 dəfə normal liposaksiya, 1 pasiyent abdominoplastika keçirmişdir, nəticədən məmnun qalmadıqları üçün kök hüceyrəli autolipofilingə müraciət etmişlər. 10 xəstədə USM-də dərialtı fibroz atmalar müşahidə edilmiş, aqressiv fibroza rast gəlinməmişdir. Histoloji müayinədə kollagen liflərinin səviyyəsinin 29,8%, elastin liflərinin səviyyəsinin isə 27% artdığı morfometrik olaraq təsdiqlənmişdir. Əməliyyatdan sonra kiçik diametrlidə damarlarda proliferativ aktivlik 68%, orta diametrlilərdə 37%, böyük diametrlilərdə isə 13% artmışdır. 1 pasiyentdə 2-ci dəfə kök hüceyrə ilə korreksiya ehtiyac yaranmış, razılaşmadığına görə abdominoplastika edilmişdir. 2 pasiyentdə 2 dəfə kök hüceyrəli korreksiya icra edilmişdir. Ümumilikdə 3 (7,5%) pasiyentdə təkrar əməliyyata ehtiyac yaranmışdır. 1 pasiyentdə əməliyyatdan sonra hiperpigmentasiya əmələ gəlmişdir. Nəticələrə görə 29 pasiyent (72,5%) əla (şkala üzrə 3–100%), 9 pasiyent (22,5%) kafi (şkala üzrə 2–80%), 2 pasiyent (5%) qeyri-kafi

(şkala üzrə 1–60%) olaraq qiymətləndirilmişdir. Pasiyentlərin orta estetik nəticəsi şkala üzrə 4,675 (93,5%) olmuşdur. Qruplar üzrə ağırlaşmaların rastgəlmə tezliyi aşağıdakı kimi olmuşdur:

- seroma: I qrup – 8 pasiyent (26,6%), II qrup – 4 pasiyent (10%);
- kəskin anemiya: I qrup – 4 pasiyent (13,3%), II qrup – 8 pasiyent (5%);
- infeksiya: I qrup – 4 pasiyent (13,3) II qrup – 2 pasiyent (2,5%).

Pasiyent 2: 45 yaşlı qadın 3 hamiləlik keçirib. Yaş faktoru və dəri bollağını nəzərə alaraq pasiyentə abdominoplastika məsləhət görülüb. Çünki bu amillər dəridə kələ-kötürlük qalması ehtimalını artırır. Lakin pasiyentimiz kəsiksiz əməliyyat istədiyini bildirdi. Pasiyentə liposaksiya əməliyyatının sonunda profilaktika məqsədilə kök hüceyrə ilə lipofiling tətbiq edildi.

Şəkildən göründüyü kimi, dəri tamamilə hamardır, arzu edilən nəticə alınmışdır. Pasiyentdə əməliyyatdan sonra defektlər formalaşması üçün yetəri qədər səbəblər olduğunu nəzərə alsaq, gördüyümüz kimi kök hüceyrə tətbiqi nəticəsində estetik effekti mükəmməl hesab edə bilərik.

Beləliklə, bu araşdırma göstərmişdir ki, kök hüceyrələrlə zənginləşdirilmiş autoloji piy toxumasının köçürülməsi müsbət klinik effekt verir, məmnunluq dərəcəsini artırır. Araşdırmaların nəticələri gələcəkdə də kök hüceyrələrlə zənginləşdirilmiş autopi transplantasiyasının yumşaq toxuma defektlərinin



Şəkil 2. *Kök hüceyrə ilə lipofiling tətbiq edilmiş pasiyentin əməliyyatdan əvvəl və sonra 45° yan proyeksiyadan görüntüsü*

profilaktikası məqsədilə geniş istifadə edilə biləcəyinə ümid doğurur. Pasiyentlərin bir neçə il sonrakı uzaq nəticələrinin də

araşdırılması bu sahədə daha dəqiq fikirlər səsləndirməyə şərait yarada bilər.

ƏDƏBİYYAT

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. - 2021. - Т. 18. - №1. - С. 5-99. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mel'nichenko G.A., i dr. Mezhdisciplinarnye klinicheskie rekomendacii «Lechenie ozhireniya i komorbidnyh zabolevanij» // Ozhirenije i metabolizm. - 2021. - T. 18. - №1. - p. 5-99.]
2. Berry D.C., Stenesen D., Zeve D., Graff J.M. The developmental origins of adipose tissue // Development. 2013;140(19):3939-3949. <https://doi.org/10.1242/dev.080549>
3. Bendall L.J., Bradstock K.F. G-CSF: From granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent // Cytokine & Growth Factor Reviews. – 2014. Vol. 25 (4). P. 355-367.
4. Blank N., Lisenko K., Pavel P. et al. Low-dose cyclophosphamide effectively mobilizes peripheral blood stem cells in patients with autoimmune disease // Eur J Haematol. – 2016. Vol. 97(1). P.78-82.
5. Ганьшин И.Б. Изменение метаболических показателей крови при липосакции // Анн.пласт., рекон.и эстет.хирургии.- 2009- №1.- С. 49-59.[Ganshin I.B. Izmenenie metabolicheskix pokazatelej krovi pri liposakcii // Ann.plast., rekon.i jestet.hirurgii.- 2009- №1.- p. 49-59.]
6. Карпюк В.Б., Лаврешин П.М., Перова М.Д., Бережной Д.В., Понкина О.Н. Оценка эффективности аутотрансплантации обогащенной васкулярно-стромально-клеточной фракцией жировой ткани при контурной пластике мягких тканей лица // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 4. С. 57-63. [Karpjuk V.B., Lavreshin P.M., Perova M.D., Berezhnoj D.V., Ponkina O.N. Ocenka jeffektivnosti autotransplantacii obogashhennoj vaskuljarno-stromal'no-kletočnoj frakciej zhirovoj tkani pri konturnoj plastike mjagkih tkanej lica // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2016. № 4. p. 57-63.]
7. Kouroukis C.T., Varela N.P., Bredeson C. et al. Plerixafor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients in Ontario // Curr Oncol. – 2016. Vol. 23(4). P.409–430.

Байрамлы Г.Р.

ПРОФИЛАКТИКА ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПОСЛЕ ЛИПОСАКЦИИ ПУТЕМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Кафедра хирургических болезней I Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

В статье представлена информация об исследовательской работе, проведенной с целью выяснения уровня улучшения эстетических результатов за счет устранения осложнений, которые могут возникнуть после липосакции, особенно дефектов мягких тканей с применением стволовых клеток.

70 пациентам была проведена трансплантация аутологичного жира для предотвращения кожных

неровностей наряду с липосакцией передней стенки живота. Больные были разделены на 2 группы. В 1-й группе (30 пациентов) после липосакции был проведен липофиллинг с цельным аутологическим жиром, а во 2-й группе (40 пациентов) в подкожную клетчатку вводим жир, обогащенный стволовыми клетками. Больные наблюдались в течение 6 месяцев и оценивались по 3-балльной шкале (1 – недостаточно, 2 – достаточно, 3 – отлично).

По сравнению с аутолипофиллингом липофиллинг стволовыми клетками уменьшал объем сером и встречался у меньшего числа пациентов. Фиброзные выделения в подкожно-жировой клетчатке уменьшились, в результате дефекты мягких тканей формировались реже и слабее. Коллагеновые и эластиновые волокна увеличились во 2-й группе, что позволило в большей степени восстановить мягкость и эластичность кожи. Увеличение сосудистой пролиферации улучшило питание кожи. Во 2-й группе значительно уменьшились дефекты мягких тканей и потребность в коррекциях по сравнению с 1-й группой.

Это исследование показало, что трансплантация аутологичной жировой ткани, обогащенной стволовыми клетками, оказывает положительный клинический эффект, повышая степень удовлетворенности пациентов.

Bayramli G.R.

PREVENTION OF AFTER LIPOSUCTION SOFT TISSUE DEFECTS BY STEM CELL TRANSPLANTATION

Department I of Surgical Diseases Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Summary. The article provides information on the research work carried out to determine the improvement in aesthetic results by eliminating the complications that may occur after liposuction, significantly decreasing the level of soft tissue defects by using stem cells.

Seventy patients underwent autologous fat grafting to prevent skin irregularities along with liposuction of the anterior abdominal wall. Patients divided into 2 groups: 1st group (30 patients), after liposuction, it was distributed in the form of fat, and in the 2nd group (40 patients), it was injected into the subcutaneous tissue in a form enriched with stem cells. Patients were observed for 6 months and evaluated on a 3-point scale (1 - insufficient, 2 - sufficient, 3 - excellent).

Compared with autolipofilling, stem cell lipofilling reduced the volume of seromas and occurred in fewer patients. Fibrous secretions in the subcutaneous fat decreased, as a result, soft tissue defects were formed less frequently and weaker.

Collagen and elastin fibers increased in the 2nd group, which made it possible to restore the softness and elasticity of the skin to a greater extent. Increased vascular proliferation improved skin nutrition. In the 2nd group, soft tissue defects and the need for corrections significantly decreased compared to the 1st group.

This study showed that transplantation of autologous adipose tissue enriched with stem cells has a positive clinical effect.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Bayramlı Günel Rasim qızı, “Medera” hospitalı, Bakı, Azərbaycan

E-mail: bayramligunel@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2022.4.005

Bəşirov R.M., Kasıyev N.B., Musayev A.İ., Emilbekov U.E.

**QARACİYƏRİN HİDATİDOZ EXİNOKOKKOZUNUN MÜALİCƏSİNDƏ
RADİKAL CƏRRAHİ MÜDAXİLƏLƏRİN TƏTBİQİ***İ.K.Axunbayev adına Qırğızıstan Dövlət Tibb Akademiyasının kombustiologiya kursu ilə ümumi praktik cərrahlik kafedrası, Bişkek şəhəri, Qırğızıstan Respublikası*

Xülasə. Məqalədə qaraciyərin hidatidoz exinokokkozu olan xəstələrdə radikal cərrahi müalicə üsullarının effektivliyini və onlara olan göstərişləri araşdırmaq məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Bu məqsədlə radikal cərrahi müdaxilə aparılmış 204 pasiyentin müalicəsinin nəticələri tədqiq edilmişdir. Qaraciyərin hidatidoz exinokokkozunun radikal müalicə üsullarının tətbiqindən əldə edilmiş təcrübə operasiyadan sonrakı yaxın və uzaq nəticələrin qənaətbəxş olduğunu göstərmişdir.

Açar sözlər: exinokokkektomiya, perisistektomiya, ideal exinokokkektomiya, qaraciyərin rezeksiyası

Ключевые слова: эхинококкэктомия, перицистэктомия, идеальная эхинококкэктомия, резекция печени

Key words: echinococcectomy, pericystectomy, ideal echinococcectomy, liver resection

Баширов Р.М., Касыев Н.Б., Мусаев А.И., Эмилбеков У.Э.

**ПРИМЕНЕНИЕ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИДАТИДОЗНОМ ЭХИНОКОККОЗЕ ПЕЧЕНИ***Кафедра хирургии общей практики с курсом комбустиологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская республика*

В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью представить результаты эффективности радикальных методов оперативного лечения при гидатидозном эхинококкозе печени и определить к ним показания. С данной целью исследованы результаты лечения 204 пациентов, которым выполнено радикальное хирургическое вмешательство. Анализ результатов радикальных методов лечения гидатидозного эхинококкоза печени показало благоприятные результаты как в ближайшем, так в отдаленном послеоперационном периоде.

Несмотря на улучшение методов диагностики и лечения гидатидозного эхинококкоза, проблема профилактики послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания остается актуальной. Одним из частых осложнений является нагноение остаточной полости после открытой эхинококкэктомии (28-69%), при закрытой (21-39%)[1, 2].

Рецидивы заболевания в различные сроки после операции составляют от 12-32%, а показатель летальности при осложненных формах эхинококкоза достигает 4-

16%[2, 3].

В последние годы, наряду с альтернативой традиционного хирургического лечения, часто стали применять радикальные оперативные вмешательства при гидатидозном эхинококкозе печени. С внедрением новых технологий и обеспечением современных операционных условий сторонники радикальных операций рекомендуют выполнять при эхинококкозе печени перицистэктомию, резекцию печени [4, 5, 6]. Выбор оптимального метода радикальной операций, техника выполнения, способ

обработки паразитарных кист, показания и противопоказания к выполнению подобных операций остается спорным в клинической практике [7, 8, 9].

Материал и методы исследования. С 2013 по 2020гг. в клинике ГКБ № 1 г. Бишкек, радикальные хирургические вмешательства были произведены у 204 больных с одним (0,5%) летальным исходом. Мужчин было 95 (46,6%), женщин 109 (53,4), средний возраст составил $47 \pm 8,2$ лет (61%). Локализация кист чаще была в правой доле 124 (60,7%), реже в левой 70 (34,3) и в обеих долях печени у 10 (4,9%). Размеры кисты варьировали: большие – (47%), средние – (37%), малые (18%). Осложненный эхинококкоз выявлен у 22, из них у 8 нагноившиеся паразитарные кисты, прорыв в желчевыводящие пути с развитием механической желтухи, 6 прорыв в плевральную и брюшную полость. Диагноз устанавливали на основании общеклинических, серологических, рентгенологических методов исследования, при этом основным информативным исследованием являлось УЗИ (ультразвуковое исследование), КТ (компьютерная томография) ИОУЗИ (интраоперационное УЗИ), интраоперационная ревизия органов и морфологическая верификация паразитарной кисты.

Результаты исследования и их обсуждение. Клинические симптомы при гидатидозном эхинококкозе печени зависели от стадии заболевания, локализации, размера кист и наличия осложнений.

Основными клиническими проявлениями были: тупые боли и чувство тяжести в области эпигастрия и правом подреберье, пальпаторно определялось опухолевидное образование в правом подреберье. Окончательная диагностика поставлена на основании лабораторно-серологических методов исследования, рентгенологических данных, УЗИ и КТ. При этом точность УЗИ составила 93,4%, КТ- 97,8%.

Серологические методы диагностики эхинококкоза (РНГА, ИФА, ППК, ИХЛ) приме-

няли для дифференциальной диагностики с непаразитарными кистами.

Характер и объём радикальных оперативных вмешательств выполняли с учетом локализации, размеров, количества паразитарных кист, состояния фиброзной капсулы, обширности поражения печени, а также стадии развития заболевания и общего состояния больных и характер сопутствующих патологий (таблица 1).

Наиболее радикальным методом в хирургии эхинококкоза является резекция печени, при этом удаляя, паразитарную кисту с перикистозными тканями печени предотвращаем послеоперационные осложнения: нагноение остаточной полости, формирование желчных свищей, а также рецидив заболевания.

С внедрением в клинику новых технологий, разработке более совершенных методов операции на печени, все более широко начали рекомендовать показания к выполнению резекции печени при гидатидозном эхинококкозе.

В последнее время с накоплением клинического опыта показания к резекции печени шире используется в практике для профилактики рецидива заболевания. Эта операция показана при наличии кист больших и средних величин, расположенных в пределах сегмента, доли или обеих долей печени с развитием атрофии ткани печени над паразитарной кистой, при их кальцинировании, а также при осложнении течения послеоперационного периода. Резекции печени нами выполнены у 62 больных, показатель резектабельности составил 30,4%.

Таблица 1. Характер радикальных операций

№	Характер и объём оперативных вмешательств	Число больных	
		абс.	%
1	Резекция печени:	62	30,4
	- правосторонняя гемигепатэктомия	47	
	- левосторонняя гемигепатэктомия	15	
2	Перицистэктомия:	107	52,5
	- субтотальная	57	
	- тотальная	50	
3	Идеальная эхинококкэктомия	35	17,1
4	Всего	204	100,0

Выбор объема и способа резекции печени осуществлялся на основании дооперационных исследований, интраоперационной ревизии, а также ИОУЗИ для контроля состоянием сосудов и перфорантных желчных протоков во избежание их ранений.

Анатомическая резекция произведена у 34 (54,8%), у 9 больных по поводу рецидива после традиционной эхинококкэктомии печени. Правосторонняя гемигепатэктомия осуществлена у 19, левосторонняя – у 11, расширенная у 4. Атипичная резекция выполнена у 28 (45,2%): правосторонняя – у 19, левосторонняя у 9 больных.

Резекция печени при гидатидозном эхинококкозе печени может выполняться в пределах здоровых тканей с удалением содержимого и антипаразитарной обработкой полости фиброзной капсулы.

При небольших кистах краевой и поверхностной локализации у 14 произведена резекция печени в пределах здоровых тканей без вскрытия полости фиброзной капсулы с обязательным использованием блоковидных и «П» образных гемостатических и механических швов. Данный способ является наиболее радикальным методом лечения эхинококкоза печени. Но к сожалению при больших напряженных кистах данная методика не всегда выполнима. У 23 больных произведена резекция печени, после пункции и предварительной обработки полости фиброзной капсулы с димексидом, удалением всех элементов паразитарных кист с помощью троакара с соблюдением принципа антипаразитарности и паразитарности. Вокруг троакара накладывали кисетный шов и герметично ушивали и в последующем производили резекции печени с минимальным удалением количества функционирующей печеночной ткани. Разделение ткани печени при резекциях производили

методом дигитоклазии, высокочастотной электрокоагуляции.

В послеоперационном периоде по поводу резекции печени специфические осложнения выявили у 4 больных (6,5%). Ранние осложнения были у 4х: кровотечение из области культи печени у двух, которые остановлено консервативным методом, скопление желчи – у 2, оно было успешно дренировано под контролем УЗИ. Печеночная недостаточность не выявлена, летальность составила 0,5%, умер один больной от сердечной недостаточности. Рецидив не выявлен.

Идеальная эхинококкэктомия без вскрытия хитиновой оболочки выполнена у 35 больных: с резекцией печени у 25, без резекции у 10. Идеальная эхинококкэктомия выполнялось, как правило, при небольших кистах, при их краевом или поверхностном расположении кист печени. В этой группе результаты были одним из лучших, так как после операции идеальной эхинококкэктомии ранних послеоперационных осложнений и летальности мы не наблюдали.

Перицистэктомия производилась чаще при расположении кист, вблизи крупных сосудисто-секреторных элементов органа, при плотных, неподатливых стенках фиброзной капсулы, когда невозможно использовать другие методы ликвидации полости фиброзной капсулы. По объему выполненной перицистэктомии делили на 2 вида: тотальную, субтотальную.

Тотальная перицистэктомия произведена у 50 больных. При этом перицистэктомия осуществлялась в полном иссечении паразитарной кисты вместе с фиброзной капсулой, тем самым предотвращали риск развития рецидива эхинококкоза. Показаниям явились размеры кист до 10 см, с кальцинированной фиб-

Таблица 2. Характер и объем оперативных вмешательств при эхинококкозе печени и частота рецидива

№	Тип операции	Число больных		Выявлено рецидива
		Абс.	%	
1	Перицистэктомия	107	52,4	2 (1,8%)
	- субтотальная	57	53,3	2 (1,8%)
	- тотальная	50	46,7	-
2	Резекция печени	62	30,4	-
3	Идеальная эхинококкэктомия	35	17,2	-
4	Всего	204	100	2 (0,9%)

розной капсулой при краевом и поверхностном расположении кист. Противопоказанием считали кисты расположенные в области кавальных и портальных воротах печени, близи крупных сосудов и желчных протоков.

Субтотальная эхинококкэктомия произведена у 57 больных. Суть техники заключается в том, что фиброзная капсула удаляется полностью с оставлением податливой соединительнотканную части капсулы, которая легко удаётся ликвидировать остаточную полость. При больших кистах расположенных в доступных местах, после обеззараживания удаляли два внутренних слоя капсулы, визуальнo выявляли желчные свищи, которые ушивали, а полость заполняли сальником на ножке, фиксировали к дну и краям и дренировали микроиригатором. Всем больным после операции проводили доплерография печени. При этом было установлено, что в послеоперационном периоде гемодинамика печени восстанавливается значительно быстрее, чем

при капитонаже, инвагинации полости фиброзной капсулы после эхинококкэктомии.

Отдаленные результаты радикального хирургического лечения эхинококкоза в сроки от 6 месяцев до 5 лет проследили у 191 больных, что составило 93,6%. Рецидив выявлен у 2 больных, в основном при субтотальной перицистэктомии печени. При резекции печени не отмечены ни в одном случае.

Таким образом, наши клинические наблюдения и данные обзора литературы показали, что радикальное оперативное вмешательства является эффективным методом лечения, позволяющим обеспечить надежную профилактику рецидивов заболевания и риска повторных операций. Радикальные оперативные вмешательства с удалением фиброзной капсулы позволяет снизить интра- и послеоперационных специфических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде и рецидивами заболевания – в отдаленном

ЛИТЕРАТУРА

1. Пантелеев В.С. Анализ ранних и отдаленных результатов различных вариантов ликвидации остаточной полости печени после эхинококкэктомии. Креативная хирургия и онкология, 2018; 8 (3): 203-207. [Panteleev V.S. Analysis of early and long-term results of various options for the elimination of the residual liver cavity after echinococsectomy. Creative surgery and oncology. 2018;8(3):203-207. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-203-207>]
2. Мадаминов Э.М., Манасов М.Ш., Исаев Э.Б., Макеева М.Н. Результаты органосохраняющих операций при эхинококкозе печени. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2018; 3: 79–82. [Madaminov E.M., Manasov M.Sh., Isaev E.B., Makeeva M.N. Results of organ-preserving operations in liver echinococcosis // Vestnik of KSMA im. I.K. Akhunbaeva. 2018; 3:79–82.]
3. Икрамов Р.З., Жаворонкова О.И., Ботиралиев А.Ш., Олифир А.А., Степанова Ю.А., Вишнеvский В.А., Чжао А.В. Современные подходы в лечении эхинококкоза печени // Высokотехнологическая медицина. 2020; 2: 14–27. [Ikramov R.Z., Zhavoronkova O.I., Botiraliyev A.Sh., Olifir A.A., Stepanova Yu.A., Vishnevsky V.A., Zhao A.V. Modern approaches in the treatment of liver echinococcosis. High-tech medicine. 2020; 2:14–27.]
4. Yasuda T., Yoshida H., Ueda J., Mamada Y., Taniai N., Yoshioka M., Matsushita A., Kawano Y., Mizuguchi Y., Shimizu T., Takata H., Uchida E. Surgical resection of hepatic cystic echinococcosis impaired by preoperative diagnosis // Case Rep. Med. 2013; 271256. [Doi.org/10.1155/2013/271256](https://doi.org/10.1155/2013/271256)
5. Alonso-Casado O. Results of 22 years of experience in radical treatment of hepatic hydatid cysts / O.Alonso-Casado [et al.] // Hepatogastroenterology. - 2001. - № 48 (37). - P.235-243
6. Амонов Ш.Ш., Прудков М.И., Орлов О.Г. Результаты хирургического лечения эхинококковых кист печени // Новости хирургии. 2011; 19 (6): 146–149. [Amonov Sh.Sh., Prudkov M.I., Orlov O.G. Results of surgical treatment of echinococcal liver cysts // News of surgery. 2011; 19(6): 146–149.]
7. Kern P., Menezes da Silva A., Akhan O., Mullhaupt B., Vizcajchipi K.A., Budke C., Vuitton D.A. The echinococcoses: diagnosis, clinical management and burden of disease // Adv. Parasitol. 2017; 96: 259–369
8. Мусаев Г.Х., Фатьянова А.С., Левкин В.В. Принципы и современные тенденции лечения эхинококкоза печени // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017; 12: 90–94. [Musaev G.Kh., Fatyanova A.S., Levkin V.V. Principles and current trends in the treatment of liver echinococcosis // Surgery. Journal them. N.I. Pirogov. 2017; 12:90–94. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20171290-94>]
9. Шабунин А.В., Лебедев С.С., Коваленко Ю.А., Карпов А.А. Современное состояние проблемы хирургического лечения эхинококкоза печени. Анналы хирургической гепатологии. [Shabunin A.V., Lebedev S.S., Kovalenko Yu.A., Karpov A.A. Current state of the problem of surgical treatment of liver echinococcosis // Annals of surgical hepatology. 2021; 26(4):87-96. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-4-87-96>]

Bashirov R.M, Kasiev N.B, Musaev A.I, Emilbekov U.E.

**RADICAL SURGICAL INTERVENTIONS FOR HYDATIDOSIS
ECHINOCOCCOSIS OF THE LIVER**

*Department of general practice surgery with a course of combustiology of the
Kyrgyz State Medical Academy. I.K.Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic*

Summary. The article presents the results of the effectiveness of radical methods of surgical treatment for hydatidosis echinococcosis of the liver and determines the indications for them. For this purpose, the treatment results of 204 patients who underwent radical surgery were studied. Analysis of the results of radical methods of treatment of hydatid echinococcosis of the liver showed positive results both in the immediate and late postoperative period.

Адрес для корреспонденции:

Баширов Расул Мамад оглы, – 720052, Кыргызская Республика, г Бишкек, ул. Мусы Джалиля, дом 20, тел.: +996773026001

E-mail: bashirovrasul@mail.ru

DOI: 10.34921/amj.2022.4.006

Cəfərov Ə.A.¹, Nəsirli C.Ə.¹, Əyyubov F.Ə.¹, Məmmədov A.Ş.¹,
Həmidov Ə.G.², Yusifov M.R.³

AŞAĞI ƏTRAFIN UZUN BORULU SÜMÜKLƏRİNİN ODLU SİLƏHLƏ YARALANMA NƏTİCƏSİNDƏ TÖRƏNƏN SİNİQLARINA ERKƏN CƏRRAHİ MÜDAXİLƏNİN NƏTİCƏLƏRİ

¹ Azərbaycan Tibb Universitetinin Travmatologiya və Ortopediya kafedrası;

² Modern Hospital;

³ Elmi-Tədqiqat Travmatologiya və Ortopediya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Məqalədə aşağı ətrafların uzun borulu sümüklərinin odlu silahla yaralanmaları nəticəsində yaranan açıq sınıqlara erkən cərrahi müdaxilədən sonra yara nahiyəsində törənən dəyişiklikləri, sağalma prosesinin gedişini və baş vermiş ağırlaşmaları araşdırmaq məqsədilə aparılmış tədqiqat haqqında məlumat verilmişdir.

Tədqiqata II Qarabağ müharibəsi zamanı 28 sentyabr-14 noyabr 2020-ci il tarixlərində cəbhəyanı N sayılı xəttəxanada bud və baldır sümüklərinin odlu silah yaralanmaları nəticəsində əmələ gələn açıq sınığa görə cərrahi müalicə edilən yaşı 19 yaşdan 42-yə qədər olan 66 xəstənin (78 sınıqdan 40-ı bud və 38-i qamış sümüyü) məlumatları retrospektiv olaraq təhlil edilmişdir.

Əməliyyat stolunda yara nahiyəsinin təkrarən debridement üsulu ilə təmizlənməsindən sonra sınıq fraqmentləri eyni ətrafın oxu nəzərə alınmaqla repozisiya edilmiş, tək tərəfli xarici fiksator (13 ədəd) və İlizarov xarici fiksator aparatı ilə (65 ədəd) osteosintez əməliyyatı həyata keçirilmişdir.

Fiksatorlar sınıq xəttində kifayət qədər konsolidasiya yaranan və ya tam bitişmə baş verən 38 xəstədə (48,7%) əməliyyatdan sonra 6-cı aya qədər çıxarılmışdır. 31 xəstədə (39,7%) isə sınığın bitişməsində gecikmə müşahidə edilmiş və xarici fiksatorlar 7-12 ay ərzində çıxarılmışdır. Ümumilikdə bütün xəstələrin 88,5%-də 12 ay ərzində tam bitişmə müşahidə edilmiş və yüksək nəticə əldə edilmişdir. 2 xəstədə amputasiya və 1 xəstədə xronik osteomyelit ilə nəticələnən ağırlaşmalar qeydə alınmışdır. Tədqiqatda yüksək sağalma faizinin əldə olunması, amputasiya sayının minimal olması, infeksiya faizinin aşağı olması bir daha sübuta yetirmişdir.

Açar sözlər: odlu silah yaralanması, qamış sümüyü sınığı, bud sümüyü sınığı, tək tərəfli xarici fiksator, İlizarov xarici fiksator aparatı

Ключевые слова: огнестрельное ранение, перелом голени, перелом бедренной кости, односторонний аппарат внешней фиксации, аппарат Илизарова

Key words: gunshot wound, tibia fracture, femur fracture, unilateral external fixation device, Ilizarov's device

Müharibə şəraitində odlu silah yaralanmaları (OSY) mənşəyinə, travmaların ağırlığına, xarakterinə və ağrı sindromunun intensivliyinə görə travmatologiyada xüsusi yerə sahibdir. Müasir döyüş silahlarının törətdiyi yaralanmalar geniş toxuma zədələnməsi və kontaminasiya səviyyəsi ilə əlaqədar olaraq olduqca ağır fəsadlar törədir. Xüsusən yaralanmaların çoxsaylı, müştərək və kombinə olunmuş şəkildə olması qarşılıqlı ağırlaşma sindromunun əmələ gəlməsinə, ağırlaşma və ölüm hallarının artmasına gətirib çıxarır. OSY məişətdə, avtomobil və ya iş qəzalarında hər gün rast gəlinən travma-

lardan çox fərqlənir. Bu zaman spesifik, ağır şərtlərdə təxirəsalınmaz tədbirlərə ehtiyac duyulur, məsələn, konkret döyüş şəraitində ilk tibbi yardım və sürətli təxliyə, həyat üçün təhlükəli pozulmaların gecikdirilmədən aradan qaldırılması, yaralılara ixtisaslı yardımın tez və nizamlı göstərilməsi və s. [1,2]. Müharibənin aktiv olduğu ərazilərdə müalicə-təxliyə prosesi, cəbhə xəttinə yaxın müalicə müəssisələrində sürətli qərarların verilməsi və mütəşəkkil sağlq xidməti üçün xüsusi təşkilatçılıq lazımdır, bu zaman sürətli, ardıcıl və nizamlı planlaşdırma tələb olunur.

OSY-da ballistika, güllə və ya qəlpənin bioloji hədəf arasında fiziki təsirinin ağırlığını, yaralanma mexanizmini göstərir. Ballistik tədqiqatlarda güllənin çəkisindən, konfigurasiyasından, şəklindən, yaralanma məsafəsindən və güllənin çıxış anındakı sürətindən asılı olaraq dəyişik tipli zədələnmələr ayırd edilir [3,4]. Bu məlumatlar əhəmiyyətli olsa da, OSY-ni tam xarakterizə etmir. Cərrah üçün daha əhəmiyyətli olan hal isə yad cismin yüksək enerji ilə keçdiyi yolun üzərində toxumalara zərər verərək bədənin hansı orqanına (baş-beyin, döş qəfəsi və qarın boşluğu orqanları, gövdə, ətraflar və s.), hansı toxumasına (sümük toxuması, damar, sinir və s.) daxil olmasıdır. Güllə və ya qəlpə steril deyil, zədələnen sahəyə bir çox canlı bakteriyaları yoluxdurur, xüsusilə keçici kavitasiya ilə meydana gələn vakuum fenomeni ilə çirkli geyim parçalarını, tük və bədən səthindəki mikroorqanizmləri giriş-çıkış yolu boyunca yaranın içinə çəkə bilər [4,5].

Müharibə şəraitində əsgərlərin döyüşlərdə spesifik qoruyucu geyimlərdən, kaskalardan istifadə etməsi və yerində aparılan səriştəli ilk yardım, sürətli nəqliyyat kimi xilasedici tədbirlərin vaxtında görülməsindən asılı olaraq döş-qarın, baş və gövdə nahiyəsini əhatə edən daxili orqanların yaralanma faizi və bununla əlaqədar olaraq ölüm sayında əhəmiyyətli dərəcədə azalma müşahidə edilmişdir [6]. Son zamanlar həmçinin insan əleyhinə olan minaların (anti-personnel minalar) daha çox istifadə edilməsilə əlaqədar olaraq ətrafların yaralanma faizində nisbi artım müşahidə edilir [1,7]. Statistika görə müharibə dövründə odlu silah yaralanmalarının yarısından çoxunu (50-75%) ətrafların yaralanmaları təşkil edir, bunların da 2/3 hissəsi aşağı ətrafların payına düşür [7,8]. I Qarabağ Vətən müharibəsində ətraf yaralanmaları bütün yaralanmaların 58,9%-ni təşkil etmişdir, bunların da 38%-i aşağı ətrafların payına düşmüşdür. Həmçinin tədqiqatlar göstərmişdir ki, döyüş şəraitində və döyüşdən sonra yaralılara xidmət göstərən xəstəxanalarda müalicə və cərrahiyyə yükünün əsasını ətraf yaralanmaları, bununla əlaqədar meydana gələn ağırlaşmalar təşkil edir. Bu növ yaralanmalar nadir halda ölümə səbəb olsa da, əlilliklə nəticələnmələrin əsas hissəsini təşkil edir [8,9].

OSY-lı xəstələrdə sümük sınıqları və damar zədələnmələri ilə birgə çirkli, geniş və mürəkkəb yara kanalı müşahidə edilərsə, aparılan

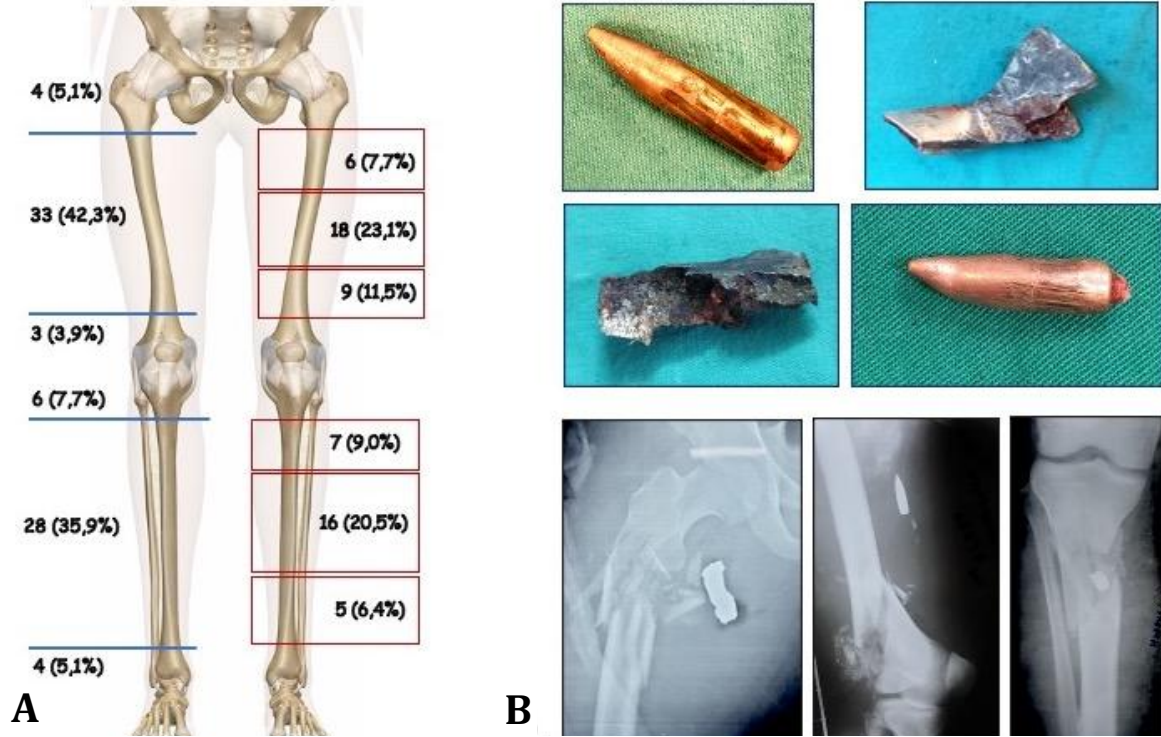
bütün müalicə tədbirlərinə baxmayaraq orqanların amputasiyasına zərurət yarana bilər. Xüsusilə partlayış nəticəsində yaranan ətraf yaralanmaları zamanı 25-50% açıq, çox qəlpəli sınıqlar və eyni zamanda 0,5-1,5 % magistral arteriya zədələnməsi olduğu müşahidə edilmişdir [1,7]. Heç bir damar bərpası aparılmayan II dünya müharibəsində ətraf amputasiyası edilənlərin təxminən 60%-nin damar zədələnməsi də olan açıq sınıqlarla, 42%-nin isə sadəcə tək magistral damar zədələnməsi ilə əlaqədar olduğu bildirilmişdir [9].

OSY-yə güllə, qəlpə və mina partlayışı nəticəsində törənə bilər. Ətraflarda meydana gələn, müvafiq çirkli və açıq sümük sınıqları olan xəstələrə ilk yardımdan sonra aparılan erkən, təxirəsalınmaz müdaxilələr və uyğun stabil fiksasiyalarla ağırlaşmaların minimum səviyyəyə endirmək mümkündür [10]. Böyük zəfərimizlə tarixə yazılan II Qarabağ Vətən müharibəsi dövründə cəbhə xəttinə yaxın xəstəxanaların əsas üstünlüklərindən biri zərərçəkmişlərə gecikdirilmədən, ixtisaslaşdırılmış cərrahi müdaxilə etməkdir.

Bu tədqiqatda məqsəd müharibənin aktiv cərəyan etdiyi dövrdə, döyüş zonasında aşağı ətrafların uzun borulu sümüklərin OSY ilə əlaqədar olan açıq sınıqlarının erkən cərrahi müdaxiləsindən sonra yara sağlamlığını, sümük bitişməsi dövrünü və ağırlaşmalarını araşdırmaq, qalıcı ağırlaşmaları aşkarlamaq və vaxtında həyata keçirilən müdaxilələrin üstünlüklərini, əhəmiyyətini qiymətləndirməkdir.

Tədqiqatın materialı və metodları. II Qarabağ müharibəsi ərəfəsində (28 sentyabr – 14 noyabr 2020-ci il tarixlərində) cəhbəyanı N saylı hospitalda bud və qamış sümüklərinin OSY ilə əlaqəli açıq sınıqlarına görə operativ müalicə edilmiş 66 xəstənin məlumatları retrospektiv olaraq təhlil edilmişdir. Xəstələr hamisi kişi cinsindən idi, orta yaş – 24,8 (19-42) olmuşdur. 8 xəstədə 2 müxtəlif ətraf sümükdə, 2 xəstədə isə 3 müxtəlif ətraf sümükdə sınıq müşahidə edilmişdir. 78 sınıqdan 40-i (51,3%) bud sümüyündə və 38-i (48,7%) qamış sümüyündə olmuşdur. OSY-nın 42-si sağ və 36-sı sol tərəfə təsadüf etmişdir.

OSY-nın anatomik paylanmasına görə bud sümüyündə 4 (5,1%) yuxarı uc, 33 (42,3%) cisim (bunlardan 6 (7,7%) proksimal, 18 (23,1%) orta və 9 (11,5%) distal 1/3 cisim nahiyəsinə) və 3 (3,9%) aşağı uca sınıq müşahidə edilmişdir. Qamış sümüyündə isə 6 (7,7%) yuxarı uc (kondilus), 28 (35,9%) cisim (bunlardan 7 (9,0%) proksimal, 16 (20,5%) orta və 5 (6,4%) distal 1/3 cisim nahiyəsində) və 4 (5,1%) aşağı uca sınıq müşahidə edilmişdir. Mənşəyinə görə 24 güllə, 48 qəlpə və 6 mina partlayışı zədələnməsi aşkar edilmişdir (Şəkil 1). 5 xəstədə arteriya zədələnməsi (ikisi magistral bud arteriyası



Şəkil 1. Odlu silahla yaralanmış şəxslərdə aşağı ətraf sınıqlarının lokalizasiyası və yad cisimlərin növləri: **A** – aşağı ətrafların bud və baldır nahiyəsi odlu silah yaralanmalarında sınıqların anatomik lokalizasiyasına görə sayı və nisbi faizi; **B** – müasir döyüş silahları növləri ilə yaralanmalar zamanı zədə sahələrində rast gəlinən yad cisimlər və onunla əlaqədar meydana gələn sümük sınıqları

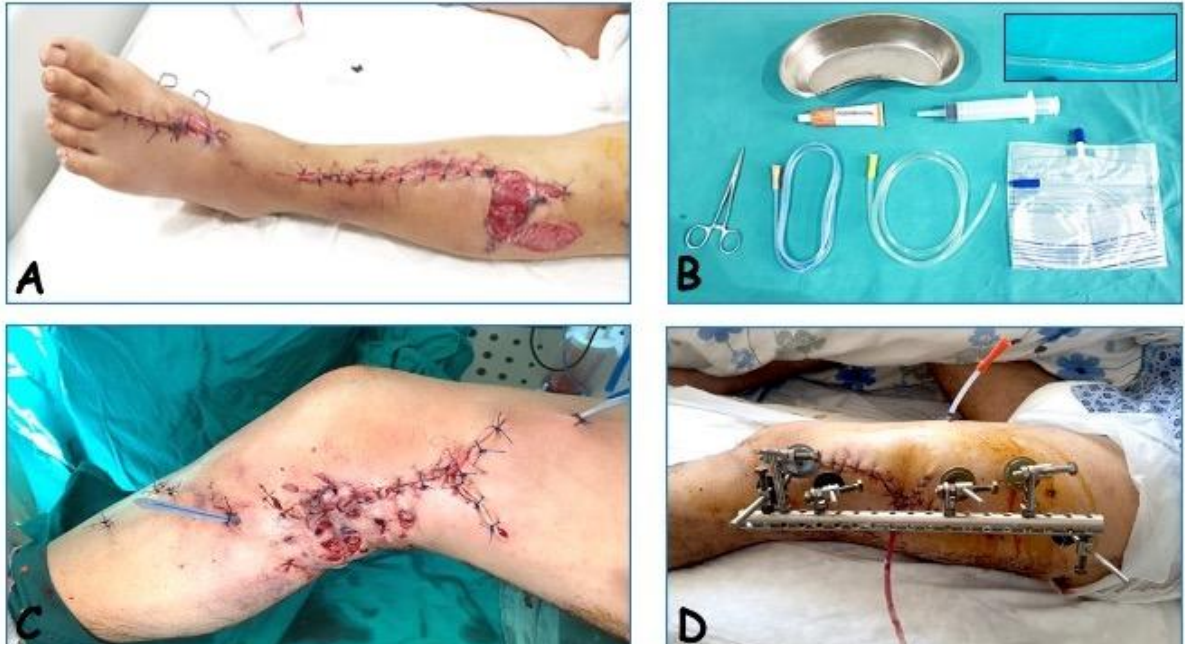
zədələnməsi, biri dizaltı arteriya, digərləri arxa qamış arteriya zədələnmələri), 8 xəstədə periferik sinir zədələnməsi və 18 xəstədə yanaşı digər orqan zədələnmələri müşahidə edilmişdir.

Gustilo Anderson təsnifatına görə bütün yaralanmalar 3-cü tip açıq sınıq növünə aid edilmişdir. 18 halda 3A tipli, 55 halda 3B tipli və 5 halda 3C tipli açıq yaralanmalar qeydə alınmışdır.

Ön cəhbə bölgəsindən ilk yardım və tibbi evakuasiya olunaraq təcili yardıma yetişdirilən xəstələr sistemik müayinələrdən keçirilmişdir. Həyatı təhdid edən baş, qarın və ya döş qəfəsi orqanlarının yaralanmaları zamanı zərərəkmişin vital əlamətlərinin stabilləşməsinə yönələn müalicə tətbiq edilmişdir. Daha sonra ətraflar diqqətlə nəzərdən keçirilmişdir. Güllə və ya qəlpələrin giriş-çixış dəlikləri, keçdiyi yol boyunca əlaqədar orqan yaralanmaları, toxuma defektinin böyüklüyü, kontaminasiya, neyrovaskulyar zədələnmələr və oynaq yaralanmaları qeyd edilmişdir. Distal nəbzlərin zəif hiss olunduğu və ya hiss olunmadığı hallarda damar yaralanmasına şübhə olan pasiyentlərdə Doppler Ultrasonoqrafiya, lazım olduqda isə angiografiya həyata keçirilmişdir. Zədələnmiş ətrafda açıq yara nahiyəsi aseptik məhlullarla yuyularaq, steril sargı qoyulmuş və sonra müvəqqəti gips sarğıları ilə fiksasiya edilmişdir. İki və ya üç istiqamətli rentgenoqrafiya edilən xəstələrdə sınığın anatomik lokalizasiyası, şəkliləri (kəndələn, çəp, parçalı və s.), sümük korteksinin davamlılığı analiz edilmiş və odlu silaha aid yad cisimlərin yerləri təyin edilərək əməliyyatı hazırlığa başlanılmışdır. Damar zədələnməsi, geniş və defektli toxuma zədələnməsi olan 23 xəstə təcili şərtlərdə əməliyyat edilmişdir. Digər xəstələrə skelet dartınması tətbiq edilmiş,

antibiotikoterapiya başlanmış və günlük yara baxımı nəzarətinə götürülmüşdür.

Bütün xəstələrə ilk 72 saat ərzində cərrahi yardım edilmişdir. Bundan ötürü xəstələr ümumi və ya spinal anesteziya altında əməliyyat stoluna belə üstə yatırılır və müvafiq ətrafın distal metafizindən eninə keçirilən Kirschner teli (K-teli) vasitəsilə skelet dartınması tətbiq edilir. C qollu floroskopiyanın istifadəsinə şərait yaradılır. Yaralı ətraflar aseptik izotonik məhlulla yuyulur, müvafiq ətraf tüklərdən tamamilə təmizlənir. Ətraflar aseptik və antiseptikaya riayət edilməklə cərrahi müdaxiləyə uyğun şəkildə steril materiallarla örtülür. Yad cisimlərin giriş-çixış dəlikləri cərrahi kəsiklərlə genişləndirilərək təkrarən debridement üsulu ilə təmizlənmiş, bütün yara cəlbələri təftiş edilmiş, dəri və ya dərialtı yumşaq toxumaların ölü, şübhəli hissələri kəsilib götürülmüş və təkrar aseptik məhlullarla yuyulmuşdur (Şəkil 2). Çirkli, nekroza uğramış və vizual olaraq həyatı qabiliyyətini itirən yumşaq toxuma ilə yanaşı, xırdalı-böyük, sərbəst sümük parçaları və eyni zamanda yad cisimlər (güllə, böyük və ya kiçik qəlpələr) yara nahiyəsindən çıxarılmışdır. Böyük sümük çatışmazlığı əmələ gəlməsinin qarşısını almaq üçün sümüküstlüyü və yumşaq toxumalarla əlaqəsi olan sümük qəlpələri mümkün olduğu qədər qorunmuşdur. Çıxarılmış fraqment ucları dişləyici alətlərlə aradan qaldırılmışdır. Əməliyyat stolunda dartınmaya tətbiq edilmiş ətrafın oxu diqqətə alınaraq, sınıq fraqmentləri sümük morfolojiyasına uyğun repozisiya edilmişdir. Floroskopiya nəzarətində K tellər və Şanz vintləri istifadə edilərək xarici fiksatorlarla (təktərəfli xarici fikstör (XF), İizarov aparatı) osteosintez əməliyyatı həyata keçirilmişdir.



Şəkil 2. Odlu silah yaralanması: dəri örtüyünün təmizlənməsi, debridement və yara nəzarəti üçün istifadə edilən avadanlıqlar: **A** – Baldır nahiyəsinin yara çevrəsində dəri örtüyünün təmizlənməsi, vizual olaraq ölü dəri toxumalarının uzaqlaşdırılaraq canlı toxumaların qat-qat yaxınlaşdırılıb tikilməsi; **B** – Yara zonasının kontrolu və möhtəviyyətinin xaric olunması üçün istifadə edilən tibbi avadanlıqlar (mədə zondu, antiseptik məlhəm, jəne şprisi və s.). Yara həcminin böyüklüyünə görə drenaj üzərində qayçı ilə fərqli istiqamətdə və sayda dəliklər açılmışdır; **C** – Yaranın birincili cərrahi işlənməsindən sonra drenaj sisteminin yerləşdirilməsi; **D** – Xarici fiksatorla osteosintez olunan açıq sınıqda yara və istifadə olunan drenajın görünüşü.

Yara möhtəviyyətinin xaric olunması, yumşaq toxumaların aseptik və antiseptik məhlullarla davamlı infiltrasiyası üçün üzərində dəlikləri olan, giriş və çıxışı kontrol edilə bilən drenajlar (spesifik hazırlanan tibbi borular, mədə zondu) istifadə edilmişdir. Daha sonra toxumalar müvafiq olaraq ağız-ağıza gətirilir və qat-qat tikilir (Şəkil 2). Yara yerləri və xarici fiksatora aid mil dirləri antiseptik məhlulla təmizlənilib sarğı qoyulur.

Müalicədə antibiotiklərdən – 1-ci nəsil sefalosporindən (cefazolin sodium) və aminqlikozidlərdən (gentamisin sulfat) – istifadə edilmişdir. Səthi və dərin yumşaq toxuma infeksiyası olduğu düşünüülən pasiyentlərdə yara yerindən yaxma alınmış və antibiotiklərə həssaslıq yoxlanılmışdır.

İstifadə edilmiş tel və vintlərin ətrafı gündə 2 dəfə antiseptiklərlə təmizlənilmişdir. Eyni zamanda yara sahəsi gündə 2 dəfə olmaqla, operasiya zamanı qoyulmuş drenajlar vasitəsilə aseptik məhlullarla yuyulmuş, daha sonra aşağı ucu bağlanaraq digər ucundan ilıq suda saxlanılmış yumşaq antiseptik məlhəmlə (xloramfenikol və metilurasil tərkibli) doldurulmuşdur. Daha sonra buraxıcı borunun aşağı ucu vasitəsilə möhtəviyyətin öz axarı ilə tədricən boşalmasına şərait yaradılmışdır. Xəstənin ümumi vəziyyətindən və yerli toxumalardan, bədən temperaturundan, laborator analizlərdən (leykosit sayı, EÇS, CRZ və s.), yarıdan gələn möhtəviyyətdən və yuyucu mayeden asılı olaraq əməliyyatdan sonra 3-6-cı günə qədər drenaj sistemi aktiv istifadə edilib, daha sonra çıxarılmışdır.

Müasir döyüş silahları canlılar üzərində yüksək enerjiyə malik olan travmalara səbəb olur; müvafiq ətraf

yaralanmalarından sonra aşağıdakı bioloji ağırlaşmalar daim qaçılmazdır: 1. Periferik damar və sinir zədələnməsi, 2. Sümük-yumşaq toxuma infeksiyası; 3. Sınıqın bitməsinin ləngiməsi və ya heç bitməməsi; 4. Yaralanma nəticəsində tətbiq etdiyimiz ətrafların amputasiyası; və 5. Posttravmatik stres [2].

Tədqiqatımızda tətbiq etdiyimiz cərrahi üsullardan sonra ilk dörd sıradakı ağırlaşmalar araşdırılaraq nəticələr dünya ədəbiyyatı ilə qarşılaşdırılmışdır. Xüsusilə də mexaniki ağırlaşmalar olaraq rotasional və bucaq deformasiyaları, ətrafların qısalması, oynaq kontrakturaları araşdırılmışdır.

Tədqiqata daxil edilən xəstələr retrospektiv olaraq təkrarlayıcı poliklinik kontrollara götürülmüşdür. Cərrahi müdaxilə zamanı, əlavə yaralanmalar, tətbiq olunan əməliyyat növü və eyni zamanda təkrar olunan əməliyyatlar, sınıqlarda bitmə zamanı, qısalıq dərəcəsi, infeksiya yaranma faizi, qonşu oynaqalarda hərəkət məhdudiyyəti (kontrakturalar) araşdırılmışdır.

Tədqiqatın nəticələri. Tədqiqata alınan xəstələr son kontrol müayinələrdən keçirilmiş və orta hesabla müşahidə müddəti 19,1 ay olmuşdur (18-22 aylar arası).

Baldır nahiyəsində OSY olan bütün xəstələr (38 hal) İizarov xarici fiksator aparatı (İXFA) ilə müalicə almışdır. Sınıq xəttində kifayət qədər konsolidasiya olan və ya tam bitmə baş vermiş 17 halda (44,7%) əməliyyatdan sonra 6-cı aya qədər fiksatorlar çıxarılmışdır. 15

halda (39,5%) isə sınıq xəttində bitişmədə gecikmə müşahidə edilmiş və XF-lar 7-10 ay ərzində çıxarılmışdır. Bir xəstədə isə XF intramedulyar ştift ilə əvəz olunmuşdur. Sümük və toxuma defekti OSY olan 7 xəstədə daha sonra müvafiq təkrar əməliyyatlar (İlizarov aparatının remontajı, sümük autotransplantasiyası, dəri və ya yumşaq toxuma plastikası və s.) həyata keçirilmişdir. 6 halda milin ətrafında yumşaq toxuma infeksiyalaşmışdır. 5 halda (13,6%) sınıq sahəsi bitişməmiş və infeksiya törənmişdir. Spesifik müalicə alan 4 xəstə tamamilə sağalmış, 1 xəstədə isə xronik osteomyelit müşahidə edilmişdir. Qamış sümüyünün aşağı ucunda, aşıq baldır oynaqı və ayaq pəncəsini əhatə edən geniş defektli, kontaminasiya olan xronik infeksiyalı yarada aparılan bütün müalicə tədbirlərinə baxmayaraq, sağalma müşahidə edilməmişdir. Plastik cərrah, infeksiyolist və travmatoloqların birgə qərarı və xəstənin öz razılığı ilə əməliyyatdan sonra 7 həftədə dizaltı amputasiya həyata keçirilmişdir.

Bud nahiyəsində OSY qeydə alınan xəstələrdə sınıqlardan 13-ü tək tərəfli XF və 27-si isə İXFA-la (hibridli) osteosintez edilmişdir. 3 halda tək tərəfli XF stabilliyini itirdiyinə görə daha sonra İXFA ilə yenidən remontaj edilmişdir. Bir sınıqda isə XF intramedullar ştift ilə əvəz olunmuşdu. Ümumilikdə tək tərəfli XF istifadə edilən 4 xəstədə yenidən əməliyyat həyata keçirilmişdir.

Sınıq xəttində kifayət qədər konsolidasiya olan və ya tam bitişməsi müşahidə edilən 21 xəstədə (52,5%) fiksatorlar əməliyyatdan sonra 6-cı aya qədər (4-6 aylar arasında) çıxarılmışdır. 16 halda (40,0%) isə sınıq xəttində bitişmədə gecikmə müşahidə edilmiş və XF 8-12 ay ərzində çıxarılmışdır. 3 xəstədə mil dibi infeksiyasına rast gəlinmiş, yara nəzarətə götürülərək problem aradan qaldırılmışdır. 3 xəstədə (7,5 %) sınıq sahəsində yumşaq toxuma infeksiyası və yetərsiz bitişmə müşahidə edilmişdir. Hər üç halda antibiotikoterapeya ilə müalicə tam sağalma ilə nəticələnmişdir. Qanıtırmə ilə əlaqədar olan klinik ölüm vəziyyətində mərkəzə çatdırılan xəstədə odlu silahla yaralanmadan sonra, budun aşağı 1/3 nahiyəsində Gustillo-Anderson 3C tipli açıq yara, bud arteriyasının və oturaq sinirin tam qopması müşahidə edilmişdir. Resussitasiyadan sonra təcili əməliyyata götürülmüş yara debridement edilmiş, damar və sinir təmiri

həyata keçirilmiş, sınıq xətti repozisiya olunaraq İXFA ilə osteosintez edilmişdir. Əməliyyatdan sonra 6-cı gündə revaskulyarizasiya problemi yaşayan xəstədə həyatı təhlükəsi nəzərə alınaraq dizüstü amputasiya olunmasına qərar verilmişdir.

Ümumilikdə bütün xəstələrdən 88,5%-də 12 ay ərzində tam bitişmə müşahidə edilmiş, əla və yaxşı nəticələr əldə edilmişdir. 12 halda (15,4%) təkrar əməliyyatlar həyata keçirilmişdir. 9 (11,5%) halda telin ətrafında yumşaq toxuma infeksiyasına rast gəlinmiş, 7 (8,9%) xəstədə sınıq xəttində infeksiya və bitişmənin baş tutmaması müşahidə edilmişdir, bunlardan yalnız biri xronik osteomyelit ilə nəticələnmişdir. 2 xəstədə həyata keçirilən amputasiyalar da daxil olmaqla cəmi 3 halda (3,8%) ağır fəsad qeydə alınmışdır.

8 xəstədə sinir zədələnməsi qeydə alınmışdır. Bunlardan 3-ü bud nahiyəsində oturaq sinirə, 5-i isə baldır nahiyəsində dizaltı sinirə aid idi. Biri amputasiya ilə nəticələnən və digəri defektli dizaltı sinir zədələnməsi olan iki xəstədən başqa, digər xəstələrdə 20 ay ərzində yüksək faizlərdə sinirin bərpası müşahidə edilmişdir. İXFA-ya uyğun reabilitasiya edilməyən, xüsusən oynaqətrafı açıq sınıqların ağırlığından asılı olaraq 5 xəstədə diz oynaqında, 3 xəstədə aşıq-baldır oynaqında kontrakturalar müşahidə edilmişdir.

Müzakirə. Birinci dünya müharibəsindən sonra 1917-ci ildə Beynəlxalq cərrahi konfransda OSY ilə əlaqədar qəbul olunan cərrahi prinsiplər bugün də qüvvədədir. Yaralılar əməliyyatxanaya mümkün olduğu qədər qısa müddətdə çatdırılmalı, resussitasiya və digər ardıcıl tədbirlər görüldüyü zaman zədələnmiş ətraf aseptik məhlullarla yuyulub, steril sarğı ilə bağlanılıb müvəqqəti şin və ya gips langeti ilə fiksasiya edilməlidir. Yüksək enerjili zərbə nəticəsində törənən zədələnmələrin müalicəsi zamanı yaralar anesteziya altında birincili cərrahi işlənilməlidir [4]. OSY ilə bağlı sınıqlar Gustillo-Anderson təsnifatına görə 3-cü tip açıq sınıq kimi qiymətləndirilir, travmadan sonra ciddi ağırlaşmaların qarşısını almaq üçün geçikdirilmədən cərrahi müdaxilə lazımdır [11]. Ədəbiyyatda xüsusilə ətraflarda aparılan cərrahi debridementdən sonra qorunan sağlam toxumalarla açıq sınıqların örtülərək erkən qapalı hala gətirilməsinin infeksiya riskini azaltdığı, bitişmə faizini artırdığı və amputasiya nisbətini azaltdığı

bildirilir [12]. Bir çox tədqiqatlarda erkən cərrahi müdaxilə ilə yanaşı sınıq xəttində stabilizasiyanın təmin olunması ilə infeksiya riskinin və onunla bağlı ağırlaşmaların xüsusilə azaldığı sübuta yetirilmişdir [10,13].

Fiksasiyanın seçiminə sınığın lokalizasiyası, sınığın şəkli, yumşaq toxumanın zədələnmə dərəcəsi və kontaminasiyası, neyrovaskulyar zədələnmənin varlığı kimi bir çox faktorlar təsir edir [1,11]. Təktərflü XF yara kontrol cərrahiyyəsi, İXFA və ya hibridli fiksatorlarla müalicə, bioloji körpülə lövhə və ya intramedulyar ştiftlə cərrahi müalicə üsulları nümunə göstərilə bilər [14,15]. Son illərdə bioloji kilitləyici lövhələrlə osteosintez əməliyyatlarının infeksiya və bitişmə kimi ağırlaşmalarının azaldılacağı iddia edilir [2,14,16].

Nazik dəri və dərialtı yumşaq toxuma örtüyünə malik qamış sümüyünün vaskulyarizasiya pozulması ilə bəzən baş verən OSY müalicəsi zamanı travmatoloqlar ciddi çətinliklərlə üzləşir. Keeling və həmk. (2008) OSY ilə əlaqədar qamış sümüyünün açıq sınığı olan 36 (38 halda) xəstədə İXFA tətbiq etmiş, 3 halda (8%) infeksiya törəmiş, 3 halda (8%) isə sınıq xəttində bitişmə baş tutmamışdır [17]. Beltisioz və həmkarları (2009) qamış sümüyünün açıq sınığı olan 212 xəstədə təktərflü XF ilə osteosintez həyata keçirmiş, 8% bitişmə, 9,9% bitişmə gecikmə, 2,1% osteomyelit qeydə almış, 19,8% halda isə təkrar əməliyyata tələbat yaranmışdır [18]. Biz qamış sümüyünün açıq sınığının müalicəsi zamanı təktərflü XF istifadə etməmiş, osteosintez üçün İXFA tətbiq etmişik. İXFA-nın üstünlüyü yaraya baxışın asan nəzarəti, erkən əməliyyatdan sonra mobilizasiyanı və lazım olduqda təkrar müdaxiləni təmin etməsi olmuşdur. Tədqiqatımızda 1 xəstədə bitişmə və xronik osteomyelit qeydə alınmış, 1 halda isə dizaltı amputasiya həyata keçirilmişdir. Qamış sümüyünün OSY nəticəsində törənən açıq sınığının müalicəsindən alınan nəticələrimiz ədəbiyyatda bir çox tədqiqatlarla qarşılaşdırılmış, alınan nəticələrin qaneedici və bir çox hallarda üstünlük olduğu müşahidə edilmişdir [19, 20].

OSY ilə əlaqədar bud sümüyü sınıqlarının müalicəsinə təsir edən əsas faktorlardan biri – yumşaq toxumanın travmatik vəziyyətidir. Bu səbəblə bir çox tədqiqatlarda yumşaq toxuma müalicəsi ön plana alınaraq sınıq xətti stabilizasiyasının gecikdirilməsi tövsiyə edilir [14]. Son

zamanlar ədəbiyyatda yaranın sağalmasından sonra bioloji fiksasiya və intramedulyar fiksasiya növlərinin üstünlükləri haqqında məlumatlara rast gəlinir [2,23,25]. Tədqiqatımızda digərlərindən fərqli olaraq bütün xəstələrdə açıq yara müalicəsi və sınıq xəttində XF ilə osteosintez eyni zamanda həyata keçirilmişdir. İstifadə etdiyimiz davamlı drenaj sistemi bu işdə faydalı olmuşdur, ayrıca XF sayəsində erkən mobilizasiya və asan reabilitasiya əldə edilmişdir. 3 xəstədə diz oynaqının kontrakturası yaranmışdır. Damar yaralanmasından sonra amputasiya edilən xəstəni də nəzərə alsaq, bud sümüyünün OSY nəticəsində törənən açıq sınıqlarının müalicəsində 90%-lik əla və yaxşı qaneedici nəticələr əldə edilmişdir.

Ətraf yaralanmaları zamanı ən çox ölüm səbəbinin periferik qanamalar nəticəsində ciddi qan itkisindən və ya müalicəsi çətin və uzun çəkən infeksiyalardan ibarət olduğu göstərilir [1]. Tədqiq etdiyimiz xəstələrdən 11,5%-də mil ətrafında yumşaq toxuma infeksiyası, 8,9% xəstədə isə sınıq xəttində infeksiya və əlaqədar bitişmə müşahidə edilsə də, spesifik müalicələrlə problemlər aradan qaldırılmışdır, septik ölüm müşahidə edilməmişdir. Sadəcə bir xəstədə xronik osteomyelit, bir xəstədə yumşaq toxuma defekti və oynaq infeksiyası ilə bağlı amputasiya göstərilmişdir.

Ümumiyyətlə görülən işləri analiz edərək belə qənaətə gəlmək olar ki, ətraf OSY-nın müalicəsi ilkin tibbi yardımdan və təxliyədən sonra, ilk gündən etibarən aparılmalıdır. Ciddi yanaşma, yaraya düzgün nəzarət, sınığın səviyyəsi və növündən asılı olaraq müxtəlif konstruksiyalı XF aparatlarının tətbiqi ilə gələcəkdə baş verə biləcək OSY-nın açıq sınıqları ilə əlaqədar ağırlaşmaların qarşısı alınabilir. Vaxtında göstərilən ilk tibbi yardım və geniş imkanlı xəstəxanalarda aparılan yerində müdaxilələr ətraf yaralanmalarından qaynaqlanan ölüm faizini və orqanların amputasiyasına zərurəti əhəmiyyətli dərəcədə azalda bilər. Cəbhə xəttinə yaxın xəstəxanaların əsas üstünlüyü yaralanma anından etibarən ilk yardım və ardınca geniş məqsədli lazımı müdaxilələrin vaxtında planlaşdırılmasıdır.

Aşağı ətrafların uzun borulu sümüklərinin OSY ilə əlaqədar açıq sınıqları olan xəstələr gecikdirilmədən birincili cərrahi işlənmə, yaranın təmizlənməsi, davamlı baxımı üçün xüsusi drenaj sisteminin istifadə edilməsi və müalicə

məqsədli XF (təktərflü və ya İlizarov aparatı) ilə osteosintezin həyata keçirilməsi müasir döyüş şəraitində zərərçəkmişlərdə ağırlaşmaların qarşısını almaq və onları azaltmaq məqsədilə güvənli şəkildə istifadə edilə bilər.

Aparığımız tədqiqatda yüksək sağalma faizinin əldə olunması, amputasiya sayının

minimal olması, infeksiya faizinin azaldılması bir daha sübuta yetirmişdir ki, müharibə dövründə zərərçəkmişlərə vaxtında, spesifik tədbirlərlə doğru müdaxilələr, hər növ ixtisaslı həkimlərin olduğu cəhbəyanı mütəşəkill xəstəxanaların yüksək fəaliyyəti olduqca əhəmiyyətli və faydalıdır.

ƏDƏBİYYAT

1. Gianou C., Baldan M., Molde A. War surgery: Working with limited resources in armed conflict and other situations of violence – Volume 2 // International Committee of the Red Cross, 2013: 635 p.
2. Yıldız C., Erdem Y. The devastating complications of gunshot wounds // TOTBİD Dergisi, -2020;19: pp.798 -811.
3. Alonso J.E. Ballistics: a primer for the surgeon // Injury, - 2005; 36: pp. 373-379
4. Bowyer G.W., Rossiter N.D. Management of gunshot wounds to the limbs // J Bone Joint Surg Br., -1997 Nov;79(6): pp.1031-36.
5. Gugala Z., Lindsey R.W. Classification of gunshot injuries in civilians // *Clin Orthop Relat Res.*, -2003; 408: pp. 65-81
6. Yakovenko V.V., Qreçanik Ye.İ., Abdullayev R.Ya., Biçenkov V.V., Humenyuk K.V., Sobko İ.V. Döyüş qoruyucu vasitələri ilə təchiz edilmiş hərbiçinin bioloji toxumalarına hərbi sursat qəlpələrinin təsirinin modelləşdirilməsi // *Azerbaijan Medical Journal – 2020, 4: pp. 107-115* [Yakovenko V.V., Grechanik Ye.I., Abdullayev R.Ya., Bichenkov V.V., Humenyuk K.V., Sobko I.V. Döyüş qoruyucu vasitələri ilə təchiz edilmiş hərbiçinin bioloji toxumalarına hərbi sursat qəlpələrinin təsirinin modelləşdirilməsi // *Azerbaijan Medical Journal – 2020, 4: pp. 107-115*]
7. Wintemute G.J. The epidemiology of firearm violence in the twenty-first century United States // *Annu Rev Public Health*, - 2015;36: pp.5–19
8. Salahov Zahir Ali. Lectures on military field surgery // Bakı: Nurlan, -2004: 600 p.
9. DeBakey M.E., Simeone F.A. Battle injuries of the arteries in World War II: an analysis of 2,471 cases // *Ann Surg.*, - 1946; 123: pp. 534 – 579.
10. Necmioğlu N.S., Subaşı M. Treatment of long bone fractures caused by gunshot wounds // TOTBİD Dergisi, - 2003;2: pp.117 -125.
11. Gustilo R.B., Mendoza R.M., Williams D.N. Problems in the Management of Type III (Severe Open Fractures // *J Trauma*, -1984 Aug;24(8):pp.742-6.
12. Oestern H.J., Tschern H. Pathophysiology and classification of soft tissue injuries associated with fractures // In: *Fractures with soft tissue injuries (German)*, Tschern H, Gotzen L (eds), Springer-Verlag, Berlin, Germany, - 1984: pp.1–9.
13. Khatri J.P., Kumar M., Singh C.M. Primary internal fixation in open fractures of tibia following high-velocity gunshot wounds: a single-centre experience // *International Orthopaedics (SICOT)* 44, - 2020: pp. 685–691
14. Cross W.W., Swiontkowski MF. Treatment principles in the management of open fractures // *Indian J Orthop.*, - 2008;42(4): pp.377-386.
15. Fang X., Jiang L., Wang Y., Zhao L. Treatment of Gustilo grade III tibial fractures with unreamed intramedullary nailing versus external fixators: a meta-analysis. *Med Sci. Monit.*, 18(4): 2012: pp. 49–56
16. Peter H. The management of open tibial fractures // *Eur J Orthop Surg. Trauma.*, - 2008; 14, 4417.
17. Keeling J.J., Gwinn D.E., Tintle S.M., Andersen R.C., McGuigan F.X. Short-term outcomes of severe open wartime tibial fractures treated with ring external fixation // *J Bone Joint Surg Am.*, - 2008 Dec;90(12): pp. 2643-51.
18. Beltsios M., Savvidou O., Kovanis J., Alexandropoulos P., Papagelopoulos P. External fixation as a primary and definitive treatment for tibial diaphyseal fractures // *Strategies Trauma Limb Reconstr.*, -2009 Oct;4(2): pp. 81-87.
19. Farquharson-Roberts M.A., Somerville D.W., Rossiter N.D. Limb injury // In: *Ryan JM, Rich NM, Dale RF, Morgans BT, Cooper GJ Ballistic trauma*. Edward Arnold, London, 1997: pp 123–132
20. Kayalı C., Ağuş H., Eren A., Özlük S. How should open tibia fractures be treated? A retrospective comparative study between intramedullary nailing and biologic plating // *Turk J Trauma Emerg Surg*, - 2009: 15(3), pp. 243–248.
21. Polat G., Balcı H.İ., Ergin O.N., Asma A., Şen C., Kiliçoğlu Ö. A comparison of external fixation and locked intramedullary nailing in the treatment of femoral diaphysis fractures from gunshot injuries // *J Trauma Emerg Surg*. - 2018 Jun;44(3): pp. 451-455.

Джафаров А.А.¹, Гамидов А. Г.², Насирли Дж.А.¹, Юсифов М.Р.³, Аюбов Ф.А.¹, Мамедов А.Ш.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ РАННЕГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ, ВЫЗВАННЫХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫМИ РАНЕНИЯМИ

¹*Кафедра Травматологии и Ортопедии Азербайджанского Медицинского Университета,
Баку, Азербайджан*

²*Модерн Госпиталь, Баку, Азербайджан*

³*Научно-Исследовательский Институт Травматологии и Ортопедии, Баку, Азербайджан*

В статье приведены сведения об исследовании, проведенном с целью изучения изменений в области раны, хода процесса заживления и осложнений, возникших после раннего оперативного вмешательства по поводу открытых переломов длинных трубчатых костей нижних конечностей, вызванных огнестрельными ранениями.

Приведены данные 66 пациентов (из 78 переломов 40 бедренных костей и 38 большеберцовых костей) в возрасте от 19 до 42 лет, пролеченных хирургическим путем по поводу открытых переломов костей бедренной кости и голени в результате огнестрельных ранений в прифронтовом госпитале № Н во время Второй Карабахской войны в период с 28 сентября по 14 ноября 2020 г., и ретроспективно проанализированы.

После повторной санации области раны на операционном столе произведена репозиция фрагментов перелома с учетом оси той же конечности, выполнена операция остеосинтеза аппаратами внешней односторонней фиксации (13 ед.) и аппаратом внешней фиксации Илизарова (65 ед.).

Фиксаторы удалены к 6-му месяцу после операции у 38 пациентов (48,7%) с достаточной консолидацией в области перелома или полным сращением. У 31 пациента (39,7%) наблюдалась задержка сращения линии перелома, аппараты внешней фиксации были удалены в сроки от 7 до 12 мес. В общей сложности у 88,5% всех пациентов наступило полное сращение в течение 12 мес и был достигнут высокий результат. Зафиксированы осложнения, приведшие к ампутации у 2 пациентов и хроническому остеомиелиту у 1 пациента.

Достижение высокой скорости выздоровления, минимального количества ампутаций и низкой заболеваемости в наших исследованиях еще раз доказало, что своевременные конкретные меры и правильное вмешательство являются главным условием для пострадавших во время войны. В то же время очень полезна и важна деятельность прифронтовых организованных госпиталей со всеми видами квалифицированных врачей.

Jafarov A.A.¹, Hamidov A.G.², Nasirli J. A.¹, Yusifov M.R.³, Ayyubov F.A.¹, Mammadov A.Sh.¹

THE RESULTS OF EARLY SURGICAL INTERVENTION IN FRACTURES OF THE TUBULAR BONE OF THE LOWER EXTREMITY AFTER GUNSHOT INJURIES

¹*Department of Traumatology and Orthopedics, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

²*Modern Hospital, Baku, Azerbaijan*

³*Scientific-Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Baku, Azerbaijan*

Summary. In the article, on the eve of the Second Karabakh War, wound healing, bone healing period, and complications after early surgical intervention in open fractures of long tubular bones of the lower extremity caused by gunshot injuries in hospitals close to the front line were investigated, and the advantages of timely interventions were evaluated.

On the eve of the Second Karabakh Homeland War, on September 28–November 14, 2020, 66 patients with an average age of 24.8 (from 19 to 42 years) underwent surgical intervention due to open fractures of the femur and tibia bones caused by gunshot wounds in front-line hospital No. N (out of 78 fractures, 40 femoral and 38 tibial bones) were examined retrospectively after surgery.

After repeated debridement of the wound site on the operating table, fracture fragments were repositioned, taking into account the axis of the same limb. An osteosynthesis operation was performed with a unilateral external fixator (13 units) and Ilizarov external fixator apparatus (65 units).

In 38 patients (48.7%) with sufficient consolidation in the fracture line or complete union, the fixators

were removed by the 6th month after surgery. In 31 patients (39.7%), a delay in fracture line union was observed and external fixators were removed within 7-12 months. In total, 88.5% of all patients had a complete union within 12 months and a high result was achieved. Complications resulting in amputation in 2 patients and chronic osteomyelitis in 1 patient were recorded. Our research proved the achievement of a high recovery rate, a minimal number of amputations, and a low infection rate.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Cəfərov Əfqan Ayaz oğlu, Azərbaycan Tibb Universitetinin Travmatologiya və Ortopediya kafedrası, Bakı

E-mail: eceferov@yahoo.com

DOI: 10.34921/amj.2022.4.007

Dujiy İ.D.¹, Melnik V.P.², Oleşsenko Q.P.¹, Xijnya Ya.V.¹,
Sıtnik A.L.¹, Əl Yamani N.C.¹, Simonenko İ.A.¹

VƏRƏM PLEVRİTİNİN MÜALİCƏSİNDƏ LİMFOTROP ANTİBAKTERİAL MÜALİCƏNİN YERİ

¹Sumı Dövlət Universiteti, Tədris-elmi Tibb İnstitutu, Sumı, Ukrayna

²“Kiyev Tibb Universiteti” Özəl ali təhsil müəssisəsi, Kiyev, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə plevritin antibakterial müalicəsi üçün müəlliflərin təklif etdiyi limfotrop metodun əsaslandırılmasından ötrü aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilir. Tədqiqata vərəm mənsəli plevrit xəstəliyi olan 67 xəstə cəlb edilmişdir. Standart metodlarla müalicə alan 69 nəfər müqayisə qrupunu təşkil etmişdir.

Tədqiqat göstərmişdir ki, müalicənin başlanılmasından 2 ay sonra əsas qrupdan olan bütün xəstələrdə vərəm bakteriyalarının abasilləşməsinə nail olunmuşdur. Bu qrupdakı xəstələrdən yalnız 9 nəfərdə (13,4 %) plevra boşluğunda qalıq dəyişikliklər nəzərə çarpmışdır, halbuki, müqayisə qrupunda 6 %-dən 77,6-ə qədər yayılmış dəyişikliklər müşahidə edilmişdir. Müqayisə qrupundan olan xəstələrdən 10 nəfərdə (14,4 %) prosesin xronik hala keçməsi müşahidə edilmiş və operativ müdaxiləyə-plevrektomiyaya ehtiyac yaranmışdır.

Preparatların limfotrop üsulla tətbiq edildiyi xəstələrdə antibakterial terapiyanın intensivliyi qalıq dəyişikliklərin sahəsinin kiçilməsinə və bu yolla xarici tənəffüs funksiyasının yaxşılaşmasına şərait yaratmışdır. Müqayisə qrupunda qalıq əlamətlərə 6 %-dən 77,6-ə qədər rast gəlinmiş və 10 xəstənin (14,4 %) operativ yolla müalicə edilməsinə ehtiyac yaranmışdır. Bu isə vərəm plevritinin müalicəsi zamanı antibakterial preparatların limfotrop yolla daxil edilməsinin üstünlüyünə dəlalət edir.

Açar sözlər: vərəm plevriti, limfotrop antibakterial terapiya, vərəm

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, лимфотропная антибактериальная терапия, туберкулёз

Keywords: tuberculous pleurisy, lymphotropic antibacterial therapy, tuberculosis

Дужий И.Д.¹, Мельник В.П.², Олещенко Г.П.¹, Хижня Я.В.¹,
Сытник А.Л.¹, Аль Ямани Н.Д.¹, Симоненко И.А.¹

МЕСТО ЛИМФОТРОПНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПЛЕВРИТА

¹ Сумской государственной университет, Учебно-научный медицинский институт,
г. Сумы, Украина;

² Частное высшее учебное заведение «Киевский медицинский университет», г. Киев, Украина

Представлены результаты исследования, проведенного с целью обосновать метод лимфотропной антибактериальной терапии плеврита, разработанного авторами.

Под наблюдением находилось 67 больных туберкулезом плевры, которых лечили по авторской методике. Больных группы сравнения (69 человек) лечили по стандартной методике.

Исследование показало, что через два месяца лечения больных основной группы все бактерионосители были абацилированы, а больные группы сравнения – через четыре месяца. Остаточные изменения в плевральной полости (пристеночные напластования) были у 9 (13,4 %) исследуемых основной группы.

Интенсивность антибактериальной терапии, которая достигалась введением препаратов лимфотропным путём, способствовала уменьшению в основной группе остаточных изменений, влияющих на функцию внешнего дыхания. В группе сравнения остаточные изменения встретились в 6-77,6 %, а хронизация процесса, которая потребовала оперативного вмешательства у 14,4% больных, что свидетельствует о преимуществе лимфотропного способа введения антибактериальных препаратов при туберкулезном плеврите.

Туберкулез продолжает оставаться одним из самых проблемных заболеваний. Достаточно вспомнить, что каждый день от него в мире умирает около 700 детей [1]. В Украине финансовые затраты при лечении туберкулеза составляют 3,5 миллиарда гривен в год [2]. Из внелегочных форм туберкулеза наиболее часто встречается и хуже всего поддается лечению туберкулез плевры [3].

По данным разных авторов, туберкулез плевры встречается от 5-6 до 8-10 % среди впервые диагностированных форм туберкулеза. В зависимости от срока выявления, эффективности и приверженности лечению у 22–44 % больных лечение заканчивается формированием распространенных форм туберкулеза, в том числе и внелегочных [3]. У 10–12 % больных в процессе лечения формируется хронический плеврит, пролонгацией которого бывает развитие легочного сердца, что резко снижает качество жизни больных и быстро ведет к неблагоприятным последствиям. Перечисленное обосновывает актуальность проблемы.

Цель исследования – обосновать эффективность предложенного авторами метода антибактериальной терапии туберкулеза плевры путем введения противотуберкулезных препаратов лимфотропным путем.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 67 больных, которые во всей массе исследованных с синдромом плеврального выпота (СПВ) составили 65 %. Заболеванием, которое явилось основанием для включения больных в группу исследования был туберкулезный плеврит. Показаниями к исключению из группы исследования были другие патологические процессы у 52 (43,7 %) человек. Между ними были больные патологическими процессами сердца (22-18,5 %), онкологическими заболеваниями (7-5,9 %), неспецифическими плевритами (17-14,3 %), антифосфолипидным синдромом (АФС) – 1 (0,8 %), саркоидозом внутригрудной локализации 2 (1,17 %), послетравматическим плевритом 2 (1,17 %), эхинококком печени, осложнившимся плевральным выпотом (1-0,8 %), эндометриозом торакальной локализации (1-0,8 %).

Среди исследованных больных жителей городов было – 52 (43,7 %), а жителей села – 67 (56,4 %). Лиц женского пола оказалось 29 (24,4 %), мужского пола – 68 (57,1 %).

Превалировали лица в возрасте 28-72 лет: среди лиц женского пола – 30–58, среди лиц мужского пола – 28-72 года.

Обследование больных основной группы проводилось по общепринятым методикам: выявление и

уточнение жалоб, анамнез заболевания [4]. Основное внимание уделяли сроку манифестации, то есть продолжительности заболевания до его верификации. Кроме установления воспалительных проявлений крови изучали лейкоцитарный индекс интоксикации, фагоцитарный индекс интоксикации, соотношение CD4/CD8 лимфоцитов. Изучали состояние белков крови, коагулограмму.

При госпитализации сразу проводили микробиологическое исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ), а при его отсутствии собирали промывные воды бронхов путем бронхоскопии. Одновременно выполняли бактериологические исследования. Маркерами, позволяющими верифицировать заболевание, было наличие МБТ в выделениях из трахео-бронхиального дерева и нахождение плементов туберкулезного бугорка в биоптатах плевры и характерных данных эндоскопического исследования. Перечисленные лабораторные исследования выполняли при госпитализации и через 1 и 2 месяца после начала лечения. Наличие выпота в плевральной полости контролировали путём УЗИ и плевральных пункций, место которых определяли ультрасоноскопически. С этой же целью через 2 месяца антенсивной фазы терапии выполняли обзорную, а при необходимости боковую рентгенографию.

Лечение исследованных больных проводили по предложенной методике лимфотропного введения антибактериальных препаратов [5], в основе которой были антибактериальные противотуберкулезные и рассасывающие вещества.

Технологически лимфотропное введение антибактериальных препаратов выполнялось следующим образом: под местным обезболиванием (Sol. Novocaini 0,25%) иглой для внутримышечных инъекций пунктировали паравerteбральную зону на 2 см кнаружи от остистого отростка по линии соединяющей углы лопаток на глубину 1,5 см. После негативной попытки аспирации содержимого в эту же зону поочередно с интервалом в 5 мин, не вынимая иглы, вводили стимуляторы лимфопоэза (лидазу 64 ЕД), спазмолитики (но-шпа, или эуфиллин), антикоагулянты (гепарин 5 000 ЕД), противовоспалительные и рассасывающие средства (нимид). Последними вводили антибактериальные препараты (изониазид 10 % 5 мл и растворенный в нем стрептомицин – 0,75-1,0). Все препараты вводятся медленно. В первые 5 дней манипуляцию выполняли ежедневно, после чего лимфотропное введение медикаментов проводили через день. Одновременно с лимфотропным введением антибактериальных препаратов другие средства, составляющие противотуберкулезную терапию принимали перорально ежедневно.

Группу сравнения, которая составила 69 человек формировали слепым методом из больных за предыдущие годы, лечение которых проводили по существующим в то время стандартным методикам [6], в основе которых, как и в основной группе, были препараты первой группы (изониазид, рифампицин, стрептомицин, пиразинамид, этамбутол) с той разницей, что в основной группе изониазид и стрептомицин вводили лимфотропным путем паравerteбрально в подкожную клетчатку и выпрямляющую

мышцу регионально к пораженной плевральной полости.

Статистическая обработка материала производилась с помощью лицензионных программных продуктов, входящих в пакет Microsoft Office Home & Business 2016 (лицензия X20-34344-01 на персональном компьютере Everest в программе Excel) методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента-Фишера. Различия показателей считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Срок госпитализации и верификации заболевания со времени манифестации заболевания в основной группе находился в пределах 6–48 суток, что в среднем составило 11 суток. В группе сравнения средний срок госпитализации и верификации заболевания был несколько больше основной группы и составил 16 суток ($p > 0,05$).

Превалирующей жалобой у больных обеих групп была относительно интенсивная боль давящего характера в том или ином гемитораксе с иррадиацией в брюшную полость у 5 (7,5 %) лиц основной группы и у 9 (13,4 %) – группы сравнения ($p > 0,05$). У 2 (3,0 %) лиц основной группы боль была более интенсивной в поясничном участке с иррадиацией в зону тазобедренного сустава правой ноги. Среди больных группы сравнения такая боль имела место у 1 (1,5 %) исследованного. Еще у 3 (4,5 %) больных основной группы боль локализовалась слева преимущественно в области сердца. Такая же боль сопровождала манифестацию и течение болезни у 5 (7,5 %) исследованных группы сравнения ($p > 0,05$). Практически все больные отмечали неприятные ощущения (нытье) в области сердца, периодические «перебои». Мы остановились на этой жалобе с целью показать, что «измененные» признаки болезни бывают причиной запоздалого обращения больных к врачу первичного звена, а в дальнейшем – и к специалистам высокоспециализированной помощи, где в конечном итоге верифицируется заболевание, поскольку подобная «задержка» не может не влиять на эффективность лечения.

Артериальное давление имело тенденцию к повышению у лиц старшей возрастной группы (более 50 лет), но статистически достоверной разницы у лиц основной группы и у больных группы сравнения не выявлено. Некоторые изменения ЭКГ у лиц

обеих групп также не отличались, что дает основания сравнивать результаты проведенного лечения. Изменения внешнего дыхания у исследованных обеих групп имели рестриктивный характер, но количественно статистически достоверной разницы между ними не было.

Уже через 2–3 суток после лимфотропного введения препаратов больные основной группы отмечали существенное улучшение: появлялся аппетит, исчезала общая слабость, боли в соответствующем гемитораксе, одышка, исчезали неприятные ощущения и «перебои» в области сердца. У больных группы сравнения приведенные жалобы оставались не менее одной недели, а у 11 человек – до 10–12 суток. На 2–3 сутки выполняли контрольное УЗИ с целью выявления остатков плевральной жидкости. При наличии таковой выполняли плевральную пункцию под контролем ультразвуковой диагностики, иногда – пользуясь физикальными методами. После 3–4 пункций выпот в плевральной полости больных основной группы уже не определялся. Наличие выпота в объеме 10–15 см³ считали не показанным для удаления. Неделю спустя после последней плевральной пункции выполняли контрольное УЗИ, которое во всех случаях подтверждало положительное влияние лимфотропной терапии на воспалительный процесс и правильность нашего решения относительно отказа от дальнейших плевральных пункций. Только у 7 (10,4 %) больных рассасывание выпота затянулось до 6–8 плевральных аспираций. Это были больные, которые госпитализированы со значительной задержкой (20–30 суток) вследствие ложной синдромной диагностики (пневмония – 5, брахиальный плеврит – 1, межреберный неврит – 1).

У больных группы сравнения показания к плевральным пункциям выставлялись подобным образом. Однако постоянное накопление плеврального выпота приводило к потребности 10–12 плевральных пункций, продолжительность которых доходила до 24–28 дней у 58 (86,6 %) исследованных. У 10 (14,9 %) больных группы сравнения уже после 5–6 пункций стали определяться признаки хронизации воспалительного процесса: ощущалось значительное уплотнение

пристеночного листка плевры, сужение межреберных промежутков. Одышка оставалась при подъеме на II–III этаж. Тахикардия носила стойкий характер. Давление в легочной артерии у этих больных было выше 35 мм рт. ст. Рентгенологическое исследование фиксировало уменьшение в объеме пораженного гемиторакса, определялось смещение средестения в этом же направлении. В зависимости от функционального состояния эти больные были оперированы в разные сроки (30–60 дней), выполнялась типичная плеврэктомия. (Этому вмешательству будет посвящена отдельная статья).

В процессе микробиологического исследования при госпитализации среди больных основной группы микобактерии туберкулеза были обнаружены у 4 (6,0%) человек. Результат был подтвержден путем посева, в процессе которого установлена резистентность микобактерий туберкулеза к изониазиду у 2 (3,0%) человек. Однако на особенности антибактериальной терапии и ее последствия это не повлияло, поскольку она сразу назначалась эмпирически, не дожидаясь результатов посева. У больных группы сравнения микроскопически и бактериологически микобактерии туберкулеза обнаружены при госпитализации у 2 (3,0%) лиц, что подтверждено бактериологически ($p > 0,05$). При контрольном исследовании мокроты и промывных вод (конец интенсивной фазы лечения – после 2 месяцев), взятых при бронхоскопии у 3 (75,0%) больных основной группы микобактерии туберкулеза не получены, что было подтверждено бактериологически. У четвертого (25,0%) больного микобактерии туберкулеза в промывных водах трахеобронхиального дерева не обнаружены на исходе 2 месяца поддерживающего лечения, что также подтверждалось бактериологически. У 2 (3,0%) больных группы сравнения в этот же период (интенсивная фаза лечения – 2 месяца) микобактерии в промывных водах бронхов продолжали определяться. Один из этих больных (50,0%) был абацилирован через 2 месяца поддерживающей терапии, а второй – через 4 месяца.

Остаточные изменения в плевральной полости контролировались после окончания

интенсивной фазы антибактериальной терапии рентгенологическим методом (обзорная и боковая рентгенография). Среди больных основной группы незначительные плевральные наслоения остались у 9 (13,4%) человек. Локализовались эти изменения в паракостальной зоне. Понятно, что на функцию внешнего дыхания они практически не влияли. Необходимо отметить, что такие изменения имели место у больных, госпитализированных в отдаленный период после манифестации заболевания (после 20–30 суток). У больных группы сравнения, которым проводили лечение по стандартным методам (по Протоколу Минздрава Украины), остаточные плевральные изменения в значительной степени предопределялись сроком госпитализации в клинику: чем позже больного госпитализировали, тем большие остаточные изменения определялись. Так, паракостальные наслоения на период окончания интенсивной фазы лечения имели место у 52 (77,6%) человек, наслоение в своде плевры в виде «шапочки» зафиксировано у 4 (6,0%) человек, некоторое смещение и деформация средостения – у 4 (6,0%) лиц, деформация свода диафрагмы – у 11 (16,4%), «заполнение» костодиафрагмального синуса – у 19 (28,4%), заполнение правого кардиофрагмального синуса – у 13 (19,4%) исследованных ($p < 0,05$). Подчеркнем, что среди больных с приведенными остаточными изменениями мы не учли тех больных, у которых плевральный процесс принял характер хронизации (10–14,9%), о чем шла речь выше.

Перечисленные остаточные плевральные изменения в значительной степени повлияли на особенности нарушения функции внешнего дыхания. У 11 (16,4%) исследованных больных основной группы на период выписки из стационара после окончания интенсивной фазы антибактериальной терапии зафиксирована недостаточность функции внешнего дыхания I ст. Среди исследованных в группе сравнения недостаточность функции внешнего дыхания I ст. наблюдалась у 30 (44,8%) человек, нарушение функции II степени – у 27 (40,3%) ($p < 0,05$). К этим больным мы отнесли и 10 (14,9%) человек, у которых развился хро-

нический плеврит, что явилось поводом для выполнения в них оперативного вмешательства по типу плеврэктомии.

Обсуждение. При сравнении эффективности лимфотропной антибактериальной терапии со стандартной видим существенно большее ее влияние на предупреждение формирования остаточных изменений в ближайший период антибактериальной терапии (окончание интенсивной фазы лечения) и нарушение функции внешнего дыхания: недостаточность функции внешнего дыхания I ст. в основной группе имела место у 11 (16,4 %), а в группе сравнения – у 30 (44,8%) ($p < 0,05$); недостаточность функции внешнего дыхания II ст. в группе сравнения – 27 (40,3 %) больных, при отсутствии таких нарушений в основной группе ($p < 0,05$). Подчеркнем, что у 10 (14,9 %) человек группы сравнения развился хронический плеврит, который всегда постепенно ведет к развитию хронического легочного сердца. Предупредить последнее возможно путём удаления фиброзно перерожденного плеврального мешка – плеврэктомии. Поскольку среди больных основной группы таких изменений и, соответственно, оперативных вмешательств не было, применение лимфотропной методики антибактериальной терапии можно считать надежным средством предупреждения хронизации плеврита и развития хронического легочного сердца, что психологически, материально и финансово надежно и эффективно.

ВЫВОДЫ

Лимфотропная терапия способствует:

- а) быстрому субъективному улучшению течения туберкулезного плеврита;
- б) абацилированию уже в интенсивную фазу лечения;
- в) минимальным остаточным изменениям в плевральной полости уже к концу интенсивной фазы лечения;
- г) предупреждает развитие недостаточности функции внешнего дыхания и возможную хронизацию туберкулезного плеврита, а стандартная антибактериальная терапия вызывает такие изменения у 14,9 % больных.

Перспективы дальнейших исследований. Изучить эффективность лимфотропного пути введения противотуберкулезных препаратов при легочном и других видах внелегочного туберкулеза.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований медицинского института Сумского государственного университета. Финансовой поддержки со стороны кампаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено комиссией по вопросам соблюдения биоэтики и проведения экспериментальных и клинических исследований Медицинского института Сумского государственного университета № 1 от 22.09.2022 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. UN General assembly on Committing to End Tuberculosis in Children, Adolescents, and Families. New York, 2018. Access mode: <https://www.who.int/publications/m/item/committing-to-end-tb-in-children-adolescents-and-families>.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report / WHO. Geneva: World Health Organization; 2018. 243 p. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2018_main_text_28Feb2019.pdf
3. Стрельцов В.П., Скорняков В.В. Плеврэктомия и декортикация при хроническом плеврите и эмпиеме плевры. Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 9. – С. 37–40. [Streltsov VP, Skornaykov VV. Pleurectomy and decortication in chronic pleurisy and pleural empyema. Issues of tuberculosis. 2001; 9: 37–40.]
4. Doosoo Jeon. Tuberculous Pleurisy: An Update. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2014 Apr; 76(4): 153–159. Published online 2014 Apr 5. doi: 10.4046/trd.2014.6.4.153.
5. Дужий І.Д., Пономаренко І.В., Чумак С.О., Гресько І.Я, винахідники; Сумський державний університет заявник та власник патенту. Спосіб лікування хворих на туберкульозний плеврит. Патент України № 40235. 2009, Бюл. № 6. [Duzhyi I.D., Ponomarenko I.V., Chumak S.O., Hresko I.Ya. vynakhidnyky; Sumy State University applicant and patent owner. Method of treating patients with tuberculous pleurisy. Patent Ukainy 40235. 2009, Ver. 6.]
6. Кошак Ю.Ф. Особливості діагностики та лікування туберкульозної емпієми плеври // Інфекційні хвороби. 2021; 3.: 80–89 DOI 10.11603/1681-2727.2021.3.12499

**Duzhyi I.D.¹, Melnyk V.P.², Oleshchenko H.P.¹, Hyzhnia Ya.V.¹,
Sytnik O.L.¹, Al Yamani N.D.¹, Symonenko I.A.¹**

**THE PLACE OF LYMPHOTROPIC ANTIBACTERIAL THERAPY
IN THE TREATMENT OF TUBERCULOUS PLEURISY**

¹ *Sumy State University, Academic and Research Medical Institute, Sumy, Ukraine*

² *Private higher educational institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine*

Summary. The article provides information about the research carried out to justify the lymphotropic method proposed by the authors for the antibacterial treatment of pleura. 67 patients with pleural tuberculosis were included in the main group. Patients of the comparison group (69 people) were treated according to the standard method. After two months of treatment in patients of the main group, tuberculosis bacteria were abacylated, and in patients of the comparison group – after four months. Residual changes in the pleural cavity (parietal stratification) were in 9 patients (13,4 %) of the studied main group. The intensity of antibiotic therapy, which was achieved by introducing drugs by the lymphotropic route, contributed to a decrease in the leading group of residual changes affecting the function of external respiration. In the comparison group, residual changes occurred in 6 – 77,6 %, and the process became chronic, which required surgical intervention in 14,4 % of patients. This indicates the advantage of the lymphotropic method of administering antibacterial drugs for tuberculous pleurisy.

Сведения об авторах:

Дужий Игорь Дмитриевич, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии, травматологии, ортопедии и фтизиатрии, медицинский институт Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина

<http://orcid.org/0000-0002-4995-0096>

gensurgery@med.sumdu.edu.ua

DOI: 10.34921/amj.2022.4.008

Dumanski Yu.V.¹, Reşetnyak S.A.², Maltsev A.V.², Yevtuşenko D.V.²,
Kulikova F.İ.³, Krijanovskaya İ.V.⁴, Kiriçenko A.Q.⁵, Sipliviy V.A.²

BÖYRƏKLƏRİN ŞİŞLƏ ZƏDƏLƏNMƏSİ ZAMANI DAMARLARIN PREOPERATİV SELEKTİV EMBOLİZASİYASI VƏ FLÜORESSENT VİZUALİZASİYA ŞƏRAİTİNDƏ RETROPERİTONEOSKOPIK REZEKSİYASI: FUNKSIONAL NƏTİCƏLƏRİN TƏHLİLİ

¹R.E.Kavetski adına Ukrayna Milli Elmlər Akademiyası, Eksperimental Patologiya, Onkologiya, Radiobiologiya İnstitutu, Kiyev, Ukrayna;

²Xarkov Milli Tibb Universitetinin "Universitet Klinikası" Təhsil və Elmi Tibb Mərkəzi, Xarkov, Ukrayna;

³Dnipro Dövlət Tibb Universiteti, Dnepr, Ukrayna;

⁴Xarkov Diplomdansonrakı Tibb Akademiyasının Ultrasəs müayinəsi kafedrası, Xarkov, Ukrayna;

⁵Ukrayna Səhiyyə Nazirliyinin Əlilliyin Tibbi və Sosial Problemləri üzrə Ukrayna Dövlət Elmi-Tədqiqat İnstitutu, Dnepr, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə əməliyyatdan əvvəl standart açıq və ya laparoskopik böyrək rezeksiyasından sonra (I qrup – 40 nəfər) və selektiv embolizasiya ilə retroperitoneoskopik rezeksiyadan sonra (II qrup – 25 nəfər) yerli böyrək xərçəngi olan 65 xəstədə böyrəklərin funksional vəziyyətinin müqayisəli təhlili haqqında məlumat verilir.

Əməliyyatdan 1, 6 və 12 ay sonra bütün xəstələrin qan serumunda kreatinin və karbamid konsentrasiyasının təyini, qlomerulyar filtrasiya sürətinin, kreatinin klirensinin, sidikdə albumin səviyyəsinin ölçülməsi vasitəsilə böyrəklərin funksional vəziyyəti araşdırıldı. Aparılan tədqiqatların nəticələrinin təhlili əməliyyatdan əvvəl selektiv embolizasiya və yerli böyrək şişlərində damarların flüorescent vizualizasiyası ilə retroperitoneoskopik rezeksiyanın yüksək effektivliyini göstərdi, bu, haqqında bəhs edilən müalicə üsulunu geniş istifadə üçün tövsiyə etməyə imkan verir.

Açar sözlər: böyrək xərçəngi, retroperitoneoskopik nefrektomiya, böyrək damarlarının selektiv preoperativ embolizasiyası

Ключевые слова: рак почки, ретроперитонеоскопическая резекция почки, селективная предоперационная эмболизация почечных сосудов

Key words: kidney cancer, retroperitoneoscopic nephrectomy, selective preoperative embolization of renal vessels

Думанский Ю.В.¹, Решетняк С.А.², Мальцев А.В.², Евтушенко Д.В.²
Куликова Ф.И.³, Крижановская И.В.⁴, Кириченко А.Г.⁵, Сипливый В.А.²

РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ С ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ СЕЛЕКТИВНОЙ ЭМБОЛИЗАЦИЕЙ И ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИЕЙ СОСУДОВ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ ПОЧЕК: АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

¹Институт экспериментальной патологии, онкологии, радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины, Украина.

²Учебно-научный медицинский центр «Университетская клиника» Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина.

³Днепровский государственный медицинский университет, Днепр, Украина;

⁴Кафедра ультразвуковой диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, Харьков, Украина;

⁵Украинский государственный научно-исследовательский институт медико-социальных проблем инвалидности Министерства здравоохранения Украины, Днепр, Украина

В статье представлены сведения о сравнительном анализе функционального состояния почек у 65 пациентов с локальным раком почки после проведения стандартной резекции почки «открытым» или

лапараскопическим доступом (I группа – 40 человек) и после ретроперитонеоскопической резекции с предоперационной селективной эмболизацией (I группа – 25 человек).

Через 1, 6 и 12 месяцев после операции у всех пациентов исследовали функциональное состояние почек с определением концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, измерением скорости клубочковой фильтрации, клиренса креатинина, экскреции альбумина с мочой. Анализ результатов проведенных исследований показал высокую эффективность ретроперитонео-скопической резекции с предоперационной селективной эмболизацией и флюоресцентной визуализацией сосудов при локальной опухоли почек, что позволяет рекомендовать для широкого применения.

Злокачественные новообразования почек составляют 2-3% среди всех злокачественных опухолей. Анализ статистических данных последних двух десятилетий свидетельствует о постоянном росте частоты возникновения этой патологии во всем мире. Частота выявления злокачественных новообразований почек наибольшая у пациентов возрастной категории 60-70 лет [1, 2]. Среди мужчин частота заболеваемости почечно-клеточным раком (ПКР) в 1,5 раза выше, чем среди женщин. Количество оперированных пациентов по поводу новообразований почки ежегодно увеличивается. Если 40 лет тому назад их число составляло 0,21 на 100 тыс., то 20 лет тому назад – 1,6, а уже в 2012 году – 2,1 на 100 тыс. населения. В 2018 году общая численность первичных пациентов с ПКР в Украине составила 4805 случаев, умерло от этой болезни 1878 пациентов [3, 4].

Сохранение почечной функции является одной из главных задач в лечении опухолевых заболеваний почек. При этом необходимо отметить, что значительная часть пациентов с выявленным опухолевым поражением этого органа, которым планируется оперативное лечение – люди преклонного возраста. У многих из них уже на этапе установления онкологического диагноза существуют доклинические стадии хронической болезни почек (ХБП) вследствие существующей сопутствующей патологии (сахарный диабет, системный атеросклероз, артериальная гипертензия, хронические инфекции мочевыводящих путей и т.д.)

Согласно с определением National Kidney Foundation (NKF, United States), ХБП характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (меньше, чем 60 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела на протяжении 90 дней и больше), с наличием или отсутствием длительной альбуминурии с, или без снижения СКФ [5].

На основании анализа многих эпидемиологических исследований последних лет становится очевидным, что хроническая болезнь почек распространена больше, чем считалась ранее [6, 7]. Использование оценки СКФ для определения ХБП сегодня продемонстрировало значительно большую распространенность этой патологии среди людей преклонного возраста.

Согласно данным медицинской программы «Medicare», в США в 2006 году частота случаев ХБП составила 6,4%, в основном диагноз ХБП устанавливали только на основании определения концентрации креатинина в крови. Этот показатель был значительно ниже, чем фактическая заболеваемость – 44,2%, по результатам, полученным в исследовании National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, United States), где была изучена СКФ в популяции с 1999 по 2006 годам [8].

Значительную распространенность ХБП в популяции населения других стран продемонстрировали большое количество исследований [5, 9–11]. Как правило, от бессимптомного течения ХБП до развития поздних стадий, большинство пациентов отмечают появление некоторых симптомов почечной недостаточности, когда можно предотвратить развитие негативных последствий для здоровья и жизни пациента, нередко является достаточно сложным [12].

Следует отметить, что часто достоверно оценить функцию оперированной почки достаточно затруднительно при наличии удовлетворительно функционирующей здоровой почки. В этом представляет интерес исследование Thompson и соавт. [13]. В исследовании приняли участие 537 пациентов с единственной почкой, которым в связи с опухолевым поражением была выполнена резекция почки. Пациенты были распределены на три группы: первая – резекция почки без ишемии, вторая –

резекция почки с тепловой ишемией, пациентам третьей группы выполняли резекцию почки с холодовой ишемией. Тепловая и холодовая ишемии были связаны со значительным риском развития острой или хронической почечной недостаточности по сравнению с пациентами, которым ишемия не выполнялась [13]. Таким образом, своевременное выявление пациентов с ХБП и предотвращение прогрессирования болезни являются очень важным при лечении опухолевых поражений почек. В то же время, осознание увеличения распространенности ХБП и их тяжелых последствий ознаменовало начало новой эры лечения, ориентированного на максимально возможное сохранение функции почек у пациентов, которым выполняются резекции по поводу злокачественных новообразований.

Целью исследования явился сравнительный анализ функционального состояния почек у пациентов с локальным раком почки после проведения ретроперитонеоскопической резекции почки с предоперационной селективной эмболизацией и после стандартной резекции почки «открытым» или лапароскопическим доступом.

Материал и методы исследования. Были проанализированы истории болезни 65 пациентов с локальным раком почки, которым были выполнены органосохраняющие хирургические вмешательства. Пациенты были распределены на две группы: первая включала 40 пациентов с локальным раком почки, у которых новообразование было выявлено при помощи компьютерной томографии с внутривенным введением контрастного вещества. В дальнейшем им была выполнена стандартная органосохраняющая операция «открытым» или лапароскопическим доступом с использованием тепловой ишемии на протяжении 20 и меньше минут. Во вторую группу было включено 25 пациентов с локальным раком почки, которым на предоперационном этапе была выполнена компьютерная томография с реконструкцией сосудов почки. При помощи изучения артериальной архитектоники сосудов почки идентифицировалась ветка почечной артерии, которая питала участок почки с новообразованием, после чего выполняли селективную эмболизацию таргетной ветки почечной артерии, которая питает зону почки с опухолью. На следующие сутки пациентам выполняли ретроперитонеоскопическую резекцию почки с применением флюоресцентной визуализации в инфракрасном спектре света с использованием индоцианина зеленого (Indocyanine green).

Анализ клинического материала показал, что возраст пациентов в обеих группах колебался в пределах 21-82 лет, медиана – 67 лет, средний возраст

- (58,3 ± 8,1) лет. Пик заболеваемости приходился на возрастную категорию 50-69 лет – 40 пациентов (61,53%). Во время госпитализации пациентов степень распространенности опухолевого процесса устанавливали на основании данных клинического обследования, УЗИ и КТ органов брюшной полости и малого таза. Точную стадию заболевания устанавливали после хирургического лечения.

Анализ частоты стадий заболевания в наших исследованиях показал, что пациенты с локальным раком почки с исходной стадией I (T_{1a}N₀M₀) составили 60%(39 особ), (T_{1b}N₀M₀) – 29,23 % (19 особ), со стадией II (T_{2a-b}N₀M₀) – 10,77 % (7 пациентов).

Во всех случаях диагноз был подтвержден морфологически. Перед операцией и в дальнейшем после проведенного лечения у всех пациентов со сроком 1, 6 и 12 месяцев после операции обследовали функциональное состояние почек с определением концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, измерением СКФ, экскрецию альбумина с мочой, УЗИ или МРТ почек, КТ органов забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием. На основании полученных данных проведен сравнительный анализ между обозначенными группами.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета программ «STATISTICA 10.0». Для определения вероятности полученных данных использовали точный метод Фишера, t-критерий Стьюдента, метод максимально вероятной оценки для малого количества наблюдений, непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскела-Уолиса для сравнения средних данных обозначенных подгрупп, анализ таблиц сопряженности, регрессивный анализ. Вероятность отличий между средними значениями показателей принималась на уровне значимости $p < 0,05$. Все устройства, использованные в процессе работы, прошли метрологическую проверку.

Результаты исследования и их обсуждение. Как было представлено выше, всем пациентам с локальным почечно-клеточным раком почки выполнена резекция. Оперативное вмешательство в среднем продолжалось 88 мин. (68-123 мин.). Уровень интраоперационной кровопотери в среднем составил ± 150 мл (50–750 мл). Анализ осложнений проводили, используя общепринятую шкалу послеоперационных осложнений Клавьен-Диндо. Во время проведения хирургических вмешательств осложнений не зарегистрировано. В послеоперационном периоде всего зарегистрировано четыре осложнения (6,15%). Все они были 1-2 степени, и не требовали повторной хирургической коррекции и не влияли на послеоперационную функцию почек. На дооперационном этапе, а также через 1, 6 и 12 месяцев после операции использовали такие методы исследования почечной функ-

ции: концентрация креатинина и мочевины в сыворотке крови, СКФ (формула Кокрофта-Голта), наличие или отсутствие экскреции альбумина с мочой (табл.).

Полученные данные инструментальных исследований через 1 месяц после оперативного лечения в обеих группах свидетельствовали про наличие приблизительно в 45 % случаев субклинических признаков послеоперационных воспалительных процессов в оперированной почке. Кроме этого, в I группе пациентов при радиоизотопной ренографии и КТ с внутривенным контрастным усилением у 16 пациентов (35,5%) отмечено нарушение перфузии оперированного органа. По нашему мнению, это обусловлено гемостатическими швами с вовлечение необоснованно большим количеством здоровой функционально активной паренхимы.

Лабораторные данные засвидетельствовали о клинически значимом снижении почечной функции в I группе пациентов, которым выполнялась тепловая интра-

операционная ишемия во время резекции почки (табл.). Можно предположить, что свое влияние на развитие почечной дис-функции в группе пациентов, которые перенесли тепловую ишемию при резекции почки обусловил больший объем удаленной паренхимы оперированной почки. По нашим данным у 23 из 45 пациентов (51,1%) средний абсолютный объем оперированной почки уменьшился с 284 до 240 см³. Приблизительно 2/3 объема удаленной ткани занимала опухоль, 1/3 – функционально активная почечная паренхима.

Во II группе пациентов, где использовали предоперационную селективную эмболизацию с флюоресцентной визуализацией, морфологически подтверждено более экономное удаление здоровой паренхимы почки: у 18 из 20 пациентов (90%) средний абсолютный объем оперированной почки уменьшился с 293 до 270 см³, примерно 82% объема удаленной ткани занимала опухоль, 18% - функционально активная паренхима почки.

Таблица. Данные исследования почечной функции у пациентов с локальным злокачественным новообразованием почки до оперативного вмешательства и через 1, 6 и 12 месяцев после операции

Показатели почечной функции	Сроки исследования	I группа n = 40	II группа n = 25
Концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	До операции	74,5 (65; 144)	78,5 (58; 121)
	через 1 мес. после операции	98,9 (87; 164)	81,3* (81; 118)
	- 6 мес.	86,8 (64; 155)	81,3 (60; 118)
	- 12 мес.	89,9 (68; 137)	80,9 (56; 119)
Концентрация мочевины в сыворотке крови, ммоль/л	До операции	6,45 (4,2; 8,7)	7,05 (5,1; 9,0)
	через 1 мес. после операции	8,8 (7,2; 9,6)	6,9 (5,4; 9,7)
	- 6 мес.	7,1 (5,2; 7,6)	6,4 (5,0; 6,9)
	- 12 мес.	7,7 (5,3; 8,3)	7,04 (5,4; 7,9)
СКФ (формула Кокрофта-Голта), мл/мин/1,73 м ²	До операции	88,5 (65; 118)	86,5 (59; 110)
	через 1 мес.	64,1 (49; 90)	84,9* (54; 112)
	- 6 мес.	74,2 (56; 101)	84,9* (58; 112)
	- 12 мес.	74,8 (51; 104)	85,9* (62; 109)
Экскреция альбумина в моче, n (%)	До операции	2 (4,4 %)	1 (4 %)
	через 1 мес.	13 (28,8%)	4* (16%)
	- 6 мес.	3 (6,66%)	1 (4%)
	- 12 мес.	1 (2,22%)	0

Примечание: данные представлены как медиана (95 % доверительный интервал); отличия между группами достоверности, p < 0,05.

Через 6 и 12 месяцев после операции по данным инструментальных методов исследования показателей почечной функции нарушений со стороны мочевыделительной системы в обеих группах выявлено не было.

Заключение. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что наиболее клинически значимое изменение в виде ухудшения почечной функции наблюдались нами у пациентов первой группы через один месяц после выполненной операции (резекция почки с тепловой ишемией). У пациентов этой группы концентрация креатинина и мочевины в сыворотке крови повышалась в среднем на 20%, ухудшалась скорость клубочковой фильтрации, чаще возникала альбуминурия, что в некоторых случаях требовало дополнительной медикаментозной коррекции.

Во второй группе клинически значимого нарушения почечной функции нами зарегистрировано не было. В то же время следует указать, что через 6 и 12 месяцев наблюдения в обеих группах показатели почечной функции были приблизительно одинаковы.

Приведенные нами данные подтверждают то, что предложенная методика выполнения ретроперитонеоскопической резекции с использованием рентгеноваскулярной эмболизации и интраоперационной флюоресцентной визуализации в режиме инфракрасного спектра света при помощи индоцианина зеленого (Indocyanine green) у пациентов с локальным раком почки имеет преимущества и может быть использована у этого контингента пациентов.

ЛИТЕРАТУРА – References

1. *Chow W.H., Dong L.M., Devesa S.S.* Epidemiology and risk factors for kidney cancer // *Nat Rev Urol.* 2010;7(5):245-257. doi: 10.1038/nrurol.2010.46.
2. *Scelo G., Hofmann J.N., Banks R.E., Bhatt R.S., Cancel-Tassin G., Chew S.K. et al.* International cancer seminars: a focus on kidney cancer // *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology.* 2016;27(8):1382-1385. doi: 10.1093/annonc/mdw186.
3. *Fedorenko Z.G., Gulak L.O., Mihailovich U.I., Horokh Ye.L., Ryzhov A.Yu., Sumkina O.V. et al.* [Cancer in Ukraine, 2017–2018. Morbidity, mortality, indicators of oncological service activity] // *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine.* Kyiv: National Cancer Institute; 2019 [cited 2022 Jul 07]. Vol. 20. Available from: CANCER IN UKRAINE, 2017-2018 (ncru.inf.ua). Ukrainian.
4. *Fedorenko Z., Michailovich Yu., Goulak L., Gorokh Ye., Ryzhov A., Soumkina O. et al.* [Cancer in Ukraine, 2014–2015. Incidence, mortality, activities of the oncological service] // *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine.* Kyiv: National Cancer Institute; 2017 [cited 2022 Jul 07]. Vol. 16. Available from: CANCER IN UKRAINE, 2014-2015 (ncru.inf.ua). Ukrainian.
5. *National Kidney Foundation.* K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-S266.
6. *Krstic D., Tomic N., Radosavljevic B., Avramovic N., Dragutinovic V., Skodric S.R. et al.* Biochemical markers of renal function // *Curr Med Chem.* 2016;23(19):2018-2040. doi: 10.2174/0929867323666160115130241.
7. *Bowling C.B., Muntner P.* Epidemiology of chronic kidney disease among older adults: a focus on the oldest old // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(12):1379-1386. doi: 10.1093/gerona/gls173.
8. Excerpts from the United States Renal Data System 2008 Annual Data Report – Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States // *Am J Kidney Dis.* 2009;53(1 Suppl):S1-374.
9. *Afkarian M., Zelnick L.R., Hall Y.N., Heagerty P.J., Tuttle K., Weiss N.S. et al.* Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014 // *JAMA* 2016;316(6):602-610. doi: 10.1001/jama.2016.10924.
10. *Saydah S.H., Xie H., Imperatore G., Burrows N.R., Pavkov M.E.* Trends in albuminuria and GFR among adolescents in the United States, 1988-2014 // *Am J Kidney Dis.* 2018;72(5):644-652. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.04.021.
11. *Grams M.E., Sang Y., Ballew S.H., Gansevoort R.T., Kimm H., Kovesdy C.P. et al.* A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, age, race, and sex with acute kidney injury // *Am J Kidney Dis.* 2015;66(4):591-601. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.337
12. *Smart N.A., Dieberg G., Ladhani M., Titus T.* Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD007333. doi:

10.1002/14651858.CD007333.pub2.

13. *Thompson R.H., Frank I., Lohse C.M., Saad I.R., Fergany A., Zincke H. et al.* The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study // *J Urol.* 2007; 177(2): 471-476. doi: 10.1016/j.juro. 2006. 09.036.

**Dumanskiy Y.V.¹, Reshetniak S.O.², Maltsev A.V.², Ievtushenko D.V.²,
Kulikova F.I.³, Kryzhanovskaya I.V.⁴, Kiriçenko A.Q.⁵, Syplyviy V.A.²**

**RETROPERITONEOSCOPIC RESECTION WITH PREOPERATIVE SELECTIVE EMBOLIZATION
AND FLUORESCENCE VISUALIZATION OF VESSELS IN KIDNEY CANCER. ANALYSIS OF
FUNCTIONAL RESULTS**

¹*Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of R. E. Kavetskiy, Kyiv, Ukraine;*

²*Training and Research Medical Complex «The University Clinic» of the Kharkiv National Medical University,
Kharkiv, Ukraine;*

³*Dneprovsk State Medical University, Dnipro, Ukraine;*

⁴*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine;*

⁵*State Institution “Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Problems of
Disability of the Ministry of Health of Ukraine “Dnipro, Ukraine*

The article presents information on a comparative analysis of the functional state of the kidneys in 65 patients with local kidney cancer after standard open or laparoscopic kidney resection (I group – 40 man) and after retroperitoneoscopic resection with preoperative selective embolization (II group – 25 man).

The functional state of the kidneys was examined in all patients at 1, 6 and 12 months after surgery by determination of the concentration of creatinine and urea in the blood serum, the measurement of the glomerular filtration rate, creatinine clearance, and urinary albumin excretion. The results of the study showed the high efficiency of retroperitoneoscopic resection with preoperative selective embolization and fluorescent visualization of vessels in local kidney tumors, which allows us to recommend the method for widespread use.

Автор для корреспонденции:

Решетняк Сергей Александрович, Харьковский Национальный медицинский университет

E-mail: rewetnyak2011@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2022.4.009

Hümmətov A.F., Abbasov A.H., Şirinova X.N.,
Məmmədova E.T. *, İsmayılov A.N., Qapaqov F.M.

QALXANABƏNZƏR VƏZİDƏ CƏRRAHİ ƏMƏLİYYATLARIN AĞIRLAŞMALARINI

*Azərbaycan Tibb Universitetinin I və *III cərrahi xəstəliklər kafedraları,
Bakı, Azərbaycan*

Məqalədə qalxanabənzər vəzi üzərində aparılan cərrahi əməliyyatların ağırlaşmalarının xarakteri və inkişaf tezliyinin, onlara təsir edən amillərin araşdırılması məqsədilə aparılmış tədqiqat haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqatda 2015–2021-ci illərdə Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Cərrahiyyə Klinikasında və “Real hospital”da (Bakı şəhəri) Qalxanabənzər vəzinin xoş- və bədxassəli xəstəliklərinə görə tiroidektomiya əməliyyatı keçirmiş 481 xəstənin cərrahi müalicəsinin nəticələri retrospektiv olaraq araşdırılmışdır. Əməliyyatlar eyni cərrahi briqada tərəfindən icra edilmişdir. Tədqiqatda qayıdan qırtlaq sinirinin müvəqqəti və daimi iflici ümumilikdə, 2,7% və 4,0% hallarda müşahidə edilmişdir. Tədqiqat işində QV-nin karsinomasının, residiv urun və autoimmun tiroidit xəstəliklərinə görə total tiroidektomiya əməliyyatının, xüsusilə cərrahin təcrübəsi qayıdan qırtlaq sinirinin zədələnmə riskini artıran əsas amillər olduğu aşkar edilmişdir.

Açar sözlər: tiroidektomiyadan sonrakı ağırlaşmalar, hipokalsiemiya, qayıdan qırtlaq sinirinin iflici

Ключевые слова: осложнения после тиреоидэктомии, гипокальциемия, паралич гортанного нерва

Key words: complications after thyroidectomy, hypocalcemia, recurrent laryngeal nerve palsy

Ümumi cərrahi klinikalarda və şöbələrdə qalxanabənzər vəzi (QV) üzərində cərrahi əməliyyatların tezliyi, xüsusilə endemik bölgələr olan ölkələrdə ön sıralarda durur. Cərrahi üsullardan və cərrahi təcrübədən asılı olaraq həmin ağırlaşmaların rastgəlmə tezliyi fərqli olur. Funksional baxımdan əhəmiyyətli orqan olan QV-nin cərrahi əməliyyatları xüsusi bacarıq, səriştə, texniki vərdişlər və zəngin təcrübə tələb edir [1-3]. Son onilliklərdə total tiroidektomiya (TT) əməliyyatı tez-tez tətbiq edilir. Bu orqanın anatomik yerləşməsini və həyati vacib orqanlarla qonşuluğunu nəzərə alaraq cərrahi əməliyyatlardan sonrakı ağırlaşmaların həyatın davamı üçün təhlükəliliyi və ciddiliyi üzə çıxır. Tiroidektomiya əməliyyatı zamanı qayıdan qırtlaq sinirinin(qayıdan qırtlaq siniri) müxtəlif səbəblərdən (iltihabi-infiltrativ dəyişikliklər, bitişmələr və yapışıqlıqlarla bağlı anatomik deformasiyalar və yer-dəyişmələr, vəzinin atipik, xüsusilə retrosternal (döşdaxili) lokalizasiyaları, ektopik lokalizasiyalar və s.) zədələnmə ehtimalının yüksəkliyi, qanaxma, hipokalsiemiya, yuxarı tənəffüs yollarının obstruksiyasına səbəb olan hadisələr əsas təhlükəli ağırlaşmalardır. Qayıdan qırtlaq

sinirinin zədələnməsi davam etmə müddəti və həcmindən asılı olaraq müvəqqəti və daimi ola bilər. Son elmi tədqiqatların nəticələrinə görə belə zədələnməsi olan xəstələrdə sinirin daimi iflici 1,0-1,5%, müvəqqəti iflici isə 0,1-1,8% arasında dəyişir [3-6].

Total tiroidektomiya zamanı müvəqqəti sinir zədələnməsinə 1-10%, subtotal tiroidektomiya əməliyyatı zamanı 0,9-6%, daimi iflicə isə hər 2 əməliyyat zamanı 0-1,4% təsadüf edilir [4,5]. Eyni ilə hər 2 əməliyyatdan sonra daimi hipoparatiroidizm 1% və ya daha aşağı göstəricilərlə rast gəlinir [6-8]. Ölkəmizin bir çox ixtisaslaşmış mərkəzlərində QV-nin xoş- və ya bədxassəli cərrahi xəstəliklərinə görə əksər xəstələrdə hələ də subtotal tiroidektomiya əməliyyatına üstünlük verilir. Subtotal rezeksiyadan sonra residiv vermə ehtimalı 3-30%-ə çatır [7]. Total tiroidektomiya əməliyyatlarından sonra inkişaf etmiş bitişmələrə, birləşmələrə və anatomik deformasiyalara görə QV-də təkrar cərrahi əməliyyatların texniki icrası çətinləşir, bu səbəbdən Qayıdan qırtlaq sinirinin, paratiroid vəzilərin və digər qonşu anatomik strukturların zədələnmələri, zədələnmələrlə bağlı ağırlaşmaların tezliyi 8-10% həddlərinə yük-

səliir. İlk xəstəliklərin residiv göstəriciləri də yüksək rəqəmlərlə (0,2-20%) səciyyəliir [9, 10].

Tədqiqat işi qalxanabənzər vəzinin cərrahi əməliyyatları zamanı baş verən ağırlaşmaların xarakterinin və inkişaf tezliyinin, onlara təsir edən amillərin araşdırılması məqsədilə aparılmışdır.

Tədqiqatın material və metodları. 2015-2021-ci illərdə Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Cərrahiyyə Klinikasında və "Real hospital"da (Bakı şəhəri) QV-nin xoş- və bədxassəli xəstəliklərinə görə tiroidektomiya əməliyyatı keçirmiş 523 xəstənin cərrahi müalicəsinin nəticələri retrospektiv olaraq araşdırılmışdır. Əməliyyatlar eyni endokrinoloji cərrahi briqada tərəfindən icra edilmişdir. Cərrahi əməliyyat zamanı qayıdan qırtlaq sinirinin monitorinqi aparıldığından onun zədələnməsi aşkar edilmədiyinə görə 42 xəstə tədqiqatdan xaric edilmişdir. Həmin xəstələrdən yalnız 1-də sinirin müvəqqəti iflici baş vermişdir.

Ümumilikdə, tədqiqata orta yaşı $44,32 \pm 2,7$ il olan 481 xəstə (422 qadın; 87,7%; 59 kişi; 12,3%) daxil edilmişdir. Xəstələr klinik diaqnoz, icra edilmiş cərrahi əməliyyat üsulu və müalicə müddətlərinə (il) görə qruplara bölünmüşdür. Düyünlü ur diaqnozu 166 (34,5%), çoxdüyünlü ur 185 (38,5%); autoimmun tiroiditin düyünlü 43 (8,9%) və diffuz forması 7 (1,5%); Greyvs xəstəliyi 41 (8,5%); residiv vermiş ur – 20 (4,2%); toksik adenoma 12 (2,5%); düyünlü ur + paratiroid adenoması 5 (1,0%) və ektopik tiroid vəzi diaqnozu ilə 2 xəstə (0,4%) cərrahi müalicə edilmişdir. 425 xəstədə (88,4%) TT, 18-də (3,7%) tamamlayıcı tiroidektomiya (TmTT), 9-da (1,9%) totala yaxın tiroidektomiya (TyTT), 9-da (1,9%) lobektomiya və istmusektomiya, 4-də (0,8%) subtotal tiroidektomiya, 11-də (2,3%) TT + limfodisseksiya (TT + LD), 5-də (1,0%) TT + paratiroidektomiya (PTT) əməliyyatları yerinə yetirilmişdir. İllər üzrə 41 (2015-ci ildə), 44 (2016), 85 (2017), 95 (2018), 63 (2019), 34 (2020) və 119 xəstə (2021) cərrahi əməliyyat edilmişdir.

Xəstələrin yaş, cinsiyyət göstəriciləri, əməliyyata göstərişlər, əməliyyat zamanı və sonrakı ağırlaşmalar, patohistoloji nəticələr illər üzrə dəyərləndirilmişdir. Əməliyyata göstərişlər əsasən sıxılmaya səbəb olan ur, hipertireoidizmə görə medikamentoz müalicənin effektiv olmadığı, incə iynə ilə aspirasiya biopsiyasının (İİAB) nəticəsinin bədxassəli olması və estetik səbəblər olmuşdur. Bütün xəstələrdə əməliyyatdan əvvəl QV-nin funksional analizi, ultrasəs müayinəsi (Strain – kompressiv elastografiya) və şübhəli hallarda İİAB müayinəsi aparılmışdır. Postoperativ dövrdə səs tellərinin iflici (STİ) olan xəstələrdə diaqnoz otorinolaringoloq tərəfindən laringoskopik müayinə əsasında qoyulmuşdur.

Postoperasion dövrdə səs karlaşması olan xəstələrə 3-cü gündə düz laringoskopiya aparılmış və səs telləri iflici olan xəstələr qeydiyyata alınmışdır. Düz laringoskopiya səs tellərinin normal hərəkətləri (ehtizazı) aşkar edilmiş xəstələrdə səs karlaşması səs tellərinin müvəqqəti iflici (STMI) kimi qəbul edilmiş və onların təkrar müayinələrə çağırılmasına zərurət yaranmamışdır. Səs teli iflicinin 12 aydan artıq müddət davam etməsi daimi səs teli iflici kimi qəbul edilmişdir. Postoperasion hipokalsiemiya müəyyən

edilən xəstələr nəzarətə alınmış, hipokalsiemiya simptomları və laborator nəticələr dinamik surətdə dəyərləndirilmişdir. Bu səbəbdən qanda kalsiumun qatılığı azlığı 12 aydan çox davam edən pasiyentlərin vəziyyəti daimi, az davam edən pasiyentlərin vəziyyəti isə müvəqqəti hipokalsiemiya kimi qəbul edilmişdir. Digər ağırlaşmalar (qanaxma, seroma, hematoma və yara infeksiyası) baş verdikdə əməliyyatdan sonrakı ilk günlərdə onların adekvat müayinəsi və müalicəsi aparılmışdır.

Cinsiyyət, yaş, klinik diaqnoz, histopatoloji nəticələr, əməliyyat həyətinin illər üzrə təcrübəsi, əməliyyat üsullarının və həmçinin ağırlaşmaların xarakteri və tezliyinə təsirləri öyrənilmişdir.

Alınmış nəticələr statistik analiz üçün SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) paketinin 16,0 for Windows proqramı vasitəsilə işlənmişdir. Parametrik dəyişənlər üçün Pearson, qeyri-parametrik dəyişənlər üçün Kruskal-Wallis və median metodlarından istifadə edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri. Ağırlaşmaların rastgəlmə tezliyi kişilərdə 9 (15,3%), qadınlarda isə 52 hadisədə (12,3%) müəyyənləşdirilmiş, statistik əhəmiyyətli fərq olmamışdır ($p > 0,1$). QV-də əməliyyatlardan sonrakı ağırlaşmalar və onlara təsir edən amillərin illər üzrə analizinə aid statistik məlumatlar aşağıdakı kimi olmuşdur. Hər 2 cinsə aid pasiyentlərdə ən çox müvəqqəti hipokalsiemiya rast gəlinmişdir: 18 qadın (78,3%) və 5 kişi (21,7%).

Əməliyyat üsuluna görə total tiroidektomiyadan sonra 41 (9,6%), tamamlayıcı tiroidektomiyadan sonra 9 (50%), lobektomiya və istmusektomiyadan sonra 1 (11,1%), subtotal tiroidektomiyadan sonra 1 (25%); total tiroidektomiya + limfodisseksiyadan sonra 6 (54,5%); total tiroidektomiyaya + paratiroidektomiyadan sonra 3 pasiyentdə (60%) ağırlaşmalar meydana çıxmışdır. Kruskal-Wallis üsulu ilə statistik işləmədə əməliyyat növünə görə ağırlaşma tezliyində statistik əhəmiyyətli fərq olmamışdır ($p < 0,1$). Nozoloji vahidlər üzrə: düyünlü ur 15 (9,04%), çoxdüyünlü ur 13 (7,03%), autoimmun tiroiditin düyünlü forması 6 (13,9%), Greyvs xəstəliyi 13 (31,7%), Haşimoto xəstəliyi 1 (14,3%), residiv ur 10 (50,0%) və düyünlü ur+ paratiroid adenoması 3 xəstədə (60,0%) cərrahi əməliyyatlardan sonra fərqli ağırlaşmalar müşahidə edilmişdir. Ağırlaşmaların rastgəlmə tezliyində statistik əhəmiyyətli fərq aşkar olunmamışdır ($p > 0,1$).

Histopatoloji rəylərin nəticələrinə görə xoşxassəli patologiyaları olan (330 xəstədən 33 nəfərdə (10%) ağırlaşma olmuşdur: 5 pasiyentdə (1,5%) daimi, 14-də (4,4%) müvəqqəti hipokalsiemiya; 1-də (0,3%) daimi, 7-də (2,2%)

Cədvəl. Əməliyyatdan sonrakı ağırlaşmaların illər üzrə rastgəlmə tezliyi

Ağırlaşmalar	İllər						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
D/H	-	1	-	2	2	1	-
M/H	4	1	4	7	4	1	2
D/SK	-	-	1	1	-	-	-
M/SK	2	3	2	3	2	-	1
M/H+SK	1	1	-	1	-	-	-
Seroma	1	5	2	1	-	1	-
Qanaxma	-	-	1	-	-	-	1
Qan/Ser	-	-	-	-	-	-	1
Residiv/Mts	-	-	-	-	-	-	1

Qeyd: *DH* – daimi hipokalsiemiya; *MH* – müvəqqəti hipokalsiemiya;
DSK – daimi səs karlaşması; *MSK* – müvəqqəti səs karlaşması

müvəqqəti səs karlaşması; 1-də (0,3%) müvəqqəti hipokalsiemiya və səs karlaşması, 3-də (0,9%) seroma, 1-də (0,3%) qanaxma, 1 xəstədə də (1,3%) seroma və qanaxma; bədxassəli patologiyalar (97 hadisədən 18-də (18,6%) ağırlaşma olmuşdur) olan 7 xəstədə (7,2%) müvəqqəti hipokalsiemiya, 5-də (5,15%) müvəqqəti səs karlaşması, 4-də (4,1%) seroma, 1-də (1,3%) qanaxma, 1-də (1,3%) residiv+metastaz inkişaf etmişdir. Manna-Whitney üsulu ilə statistik işləmədə patohistoloji nəticələrə görə ağırlaşmaların tezliyində statistik əhəmiyyətli fərq aşkar olunmamışdır ($p<0,01$).

Əməliyyatdan sonrakı ağırlaşmaların xarakteri və rastgəlmə tezliyinin cərrahi briqadanın təcrübəsindən asılılığını müəyyən etmək məqsədilə onlar illər üzrə qruplaşdırılmışdır. 2015-ci ildə 11 xəstədə (25,0%), 2016-cı ildə 8-də (19,5%), 2017-ci ildə 15-də (15,8%), 2018-ci ildə 8-də (12,7%), 2019-cu ildə 10-da (11,8%), 2020-ci ildə 3-də (8,8%) və 2021-ci ildə isə 6-da (5,1%) postoperasion ağırlaşmalar müşahidə edilmişdir. Chi-Square statistik metodu ilə işləmədə illər üzrə ağırlaşma tezliyində statistik əhəmiyyətli fərq aşkarlanmışdır ($p<0,001$) (cədvəl).

Müzakirə. QV-nin cərrahi xəstəlikləri çox vaxt tiroidektomiya əməliyyatı vasitəsilə müalicə edilir. Əməliyyatdan sonrakı dövrdə ağırlaşmaların və residivlərin profilaktikası cərrahi tiroidologiyanın qarşısında duran ən mühüm problemlərdən biridir. Bu problem bir çox amillərlə əlaqədar daim gündəmədədir. İlk növbədə əməliyyatın hazırlıq dövrünün keyfiyyəti, müayinə prosesinin ümumi qəbul edilmiş son klinik protokollar əsasında aparıl-

ması və cərrahın təcrübəsi müalicənin əlverişli tamamlanmasında böyük əhəmiyyət kəsb edir [2, 5, 6]. Vəzi üzərində cərrahi əməliyyatlar zamanı qayıdan qırtlaq sinirinin zədələnməsi və hipokalsiemiya ən çox təsadüf edilən ağırlaşmalardır və onların rastgəlmə tezliyi müxtəlif amillərdən asılıdır [4, 6].

Klinikamızda total tiroidektomiya icra edilən 481 xəstə arasında ümumi ağırlaşma göstəricisi 12,7% təşkil etmiş, hipokalsiemiya 6,03% və qayıdan qırtlaq sinirinin zədələnməsinə isə 3,12% hallarda rast gəlinmişdir. Bu göstərici ədəbiyyat məlumatları ilə üst-üstə düşür. QV-nin anatomik xüsusiyyətləri və variasiyaları, bitişmə və ya iltihab prosesi ilə bağlı deformatsiyalar, əməliyyatın davam edən qanaxma şəraitində aparılması, təkrar əməliyyatların icrası və bu səbəblərdən qayıdan qırtlaq sinirinin görünməməsi, əməliyyat briqadasının təcrübəsizliyi sinirin zədələnmə riskini artırır [7]. Bəzi cərrahlar qayıdan qırtlaq sinirinin disseksiyasının onun işemiyasına və fibrozlaşmasına səbəbolma ehtimalına baxmayaraq, tiroidektomiya zamanı sinirin rutin izlənməsinin onun zədələnmə riskini haqlı olaraq minimuma endirə biləcəyini qeyd etmişlər [7, 8].

Total tiroidektomiya əməliyyatı zamanı bir çox ağırlaşmalar qarşıya çıxır. Ədəbiyyat məlumatlarına görə həyati təhlükəli qanaxmaların rastgəlmə göstəricisi 0,25%-2,3% hədlərindədir [3-5].

Əməliyyat zamanı hemostaz tədbirlərinin diqqətli və etibarlı aparılması qanaxmanın profilaktikası üçün yeganə düzgün və əhəmiyyətli tədbirdir. Ünal Y. (2018) TE-dan sonra ağırlaşmaların strukturunu öyrənmiş, 1 xəstədə (0,6%)

qanaxma nəticəsində hematoma və tənəffüsün çətinləşməsi ilə əlaqədar reoperasiya edilməsi, 3-də (1,9%) seromanın təkrar punksiyalarla boşaldılması hadisələrini təqdim etmişdir [9].

Postoperativ hematoma bizim praktikamıda 2 xəstədə (0,4%) müəyyən edilmiş, əməliyyat günü axşam və gecə saatlarında təkrar əməliyyat yerinə yetirilmiş, yerli anesteziya altında etibarlı və güvənli hemostaz edilmişdir.

Artan praktik təcrübə, əməliyyat zamanı qayıdan qırtlaq sinirinin və paratiroid vəzilərin qorunması, əməliyyatın gedişi boyunca ciddi hemostaza nail olunması ağırlaşmaların rastgəlmə tezliyini minimuma endirir. Son ədəbiyyat məlumatlarına görə total tiroidektomiya zamanı qayıdan qırtlaq sinirinin zədələnmə tezliyi 0,3-14% arasında dəyişir, lakin təcrübəli cərrahlar tərəfindən icra edilmiş əməliyyatlar zamanı bu göstərici 0,2-0,3%-ə qədər enir [5, 6]. Bizim tədqiqatda qayıdan qırtlaq sinirinin müvəqqəti və daimi zədələnmələri ümumilikdə, 2,7% və 4,0% hadisələrdə müşahidə edilmişdir. Postoperativ dövrdə səs telinin müvəqqəti iflici xəstələrdən 2,2 %-də aşkar edilmişdir. Bizim tədqiqatda təkrar əməliyyatlardan sonra qayıdan qırtlaq sinirinin zədələnməsi 4 (0,83%) və hipokalsiemiya 5 xəstədə (1,03%) olmuşdur.

Bu tədqiqat zamanı qayıdan qırtlaq sinirinin zədələnmələrinin müvəqqəti ifliclə nəticələnməsi 13 (2,7%), daimi iflic hadisəsi isə 2 xəstədə (0,4%) təsadüf edilmişdir. Son elmi ədəbiyyat məlumatlarına görə, qayıdan qırtlaq sinirinin daimi iflici 1,0-1,5%, müvəqqəti iflici isə 0,1-1,8% arasında dəyişir [3-6]. Digər tədqiqatçılara görə qayıdan qırtlaq sinirinin müvəqqəti zədələnmələri 0-8,1%, daimi zədələnmələri isə 0-5,8% aralığında dəyişmiş, təkrar əməliyyatlarda isə 30%-ə qədər yüksəlmişdir [5, 7, 8].

Hayward və digərlərinə görə (2012) qayıdan qırtlaq sinirinin daimi zədələnmələri 0,3-3%, müvəqqəti zədələnmələri isə 5-8% xəstələrdə aşkar olunmuşdur [10].

Son zamanlardakı ədəbiyyatlarda postoperasion hipokalsiemiyanın yaranma tezliyi 0,5-2,9% arasında dəyişir [8]. Müvəqqəti hipokalsiemiya 11,2%, daimi hipokalsiemiya 1,8% xəstələrdə müəyyən edilmişdir [8-10]. Tədqiqata daxil olan xəstələrin 3,95%-də tiroidektomiyadan sonra hipokalsiemiya (onlardan 0,83 %-də daimi) müşahidə olunmuşdur. Risk amili kimi tiroidektomiya statistik əhəmiyyətli hesab edilmişdir ($p>0,001$). Bu nəticə ağırlaşmaların inkişaf tezliyinə artan praktik təcrübənin əhəmiyyətli səviyyədə müsbət təsirinin sübutudur.

Beləliklə, QV-nin karsinoması, residiv ur və autoimmün tireoidit xəstəliklərinə görə aparılan total tiroidektomiya əməliyyatı zamanı, xüsusilə cərrahın təcrübəsi qayıdan qırtlaq sinirinin zədələnmə riskinə təsir göstərən əsas amillərdən biridir. Ağırlaşmaların rastgəlmə nisbətində görə risk amilləri sırasında QV-nin karsinoması və residiv ur ilk sıralarda dayanmışdır. Təcrübəli cərrahi briqada tərəfindən diqqətli və dəqiq cərrahi əməliyyatın icrası sayəsində ağırlaşmaların başvermə və residiv vermə riskləri minimuma endirilə bilər. Bizim klinik praktikamızda qayıdan qırtlaq sinirinin müvəqqəti və daimi zədələnmələri müvafiq olaraq xəstələrin 2,7% və 4,0%-də müşahidə edilmişdir. Postoperativ dövrdə 13 pasiyentdə (2,7%) səs telinin müvəqqəti iflici aşkar edilmişdir. Tədqiqatda təkrar əməliyyatlardan sonra qayıdan qırtlaq sinirinin zədələnməsi 4 (0,83%) və hipokalsiemiya 5 xəstədə (1,03%) rast gəlinmişdir.

ƏDƏBİYYAT

1. İşgör A., Uludağ M., Makay Ö. Tiroit ve Paratiroid cerrahisinde sinir monitörizasyonu. 2017. // Şişli Etfal Hastanesi Tıp bülteni -380 s. [Ishgor A., Uludag M., Makaj O. Tiroit ve Paratiroid dzherrahisinde sinir monitorizasyonu. 2017. // Shishli Etfal Hastanesi Tıp bülteni -380 s.]
2. Kafadar M.T. Endemik bir bölgede 940 tiroidektomi olgusunun değerlendirilmesi: Tek merkez, tek cerrah deneyimi //Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2016; 13: 207-14. [Kafadar M.T. Endemik bir bölgede 940 tiroidektomi olgusunun degerlendirilmesi: Tek merkez, tek dzherrah denejimi //Harran Universitesi Typ Fakültesi Dergisi. 2016; 13: 207-14.]
3. Rəhimova R. Autoimmün tiroiditi olan xəstələrin qan serumunda neyronspezifik enolazanın səviyyəsi // Azerbaijan Medical Journal, 2022. (1) səh.75–80. <https://doi.org/10.34921/amj.2022.1.012> [Rahimova R.R. Determination of neurodegenerative markers in the blood serum of patients with autoimmune thyroiditis // Azerbaijan Medical Journal, 2022. (1) p.75-80]
4. Rogova O.S., Samsonova L.N., Okminyana G.F., Kiseleva E.V., Latyshev O.Yu., Kasatkina E.P. [et.all]. Outcomes of surgical treatment of thyroid disease in children // *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):107-118. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-3-107-118>

5. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K. C. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. 2016; 26: 1-133
6. Abbasov A.H., Hümətov A.F., Məmmədova E.T. Təkrari və mürəkkəb tiroidektomiyalarda qayıdan qırtlaq sinirinin qorunması // *Cərrahiyyə*. 2018(1) s.45-47 [Abbasov A.H., Hummetov A.F., Memmedova E.T. Tekrari ve murekkeb tiroidektomiyalarda gajydan gyrtlag sinirinin gorunmasy // *Dzherrahijje*. 2018(1) s.45-47]
7. Sercan Yüksel, Ekrem Ferlengez, Gamze Çıtlak. Bilateral Total Tiroidektomi Uygulanan Hastalarda Hipokalsemiyi Etkileyen Faktörler // *Med. Bul. Haseki*. 2019 57. S. 245-248. doi: 10.4274/haseki.galenos.2018.4936 [Serdzhan Juksel, Ekrem Ferlengez, Gamze Chytlak. Bilateral Total Tiroidektomi Uygulanan Hastalarda Hipokalsemiyi Etkileyen Faktorler // *Med. Bul. Haseki*. 2019 57. S. 245-248. doi: 10.4274/haseki.galenos.2018.4936]
8. Kuba S., Yamanouchi K., Hayashida N. et al. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Comparative analysis after propensity score matching: A multicenter study // *Int. J. Surg.* 2017; 38: 143-8
9. Ünal Y. Retrospective analysis of thyroidectomy cases in general surgery clinic of a training and research hospital // *Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg.* 2018; 52/1 : 74-78
10. Hayward N.J., Grodski S., Yeung M., Johnson W.R., Serpell J. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery: a review // *ANZ J Surg.* 2013 Jan;83(1-2):15-21. doi: 10.1111/j.1445-2197.2012.06247.x. Epub 2012 Sep 18. PMID: 2298921

**Гумматов А.Ф., Аббасов А.Х., Ширинова Х.Н.,
Мамедова Э.Т.*, Исмаилов А.Н., Гапагов Ф.М.**

ОСЛОЖНЕНИЯ ОПЕРАЦИИ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

*Азербайджанский Медицинский Университет, I и *III кафедры хирургических болезней,
Баку, Азербайджан*

Резюме. В статье представлены сведения о характере и частоте осложнений, связанных с операциями на щитовидной железе, и факторах, влияющих на них. В исследовании ретроспективно изучены результаты хирургического лечения 481 пациента, перенесших тиреоидэктомию операции по поводу доброкачественных и злокачественных заболеваний щитовидной железы в Учебно-хирургической клинике Азербайджанского медицинского университета и больницы Реаль (г. Баку) в 2015–2021 гг. Операции проводились той же хирургической эндокринологической бригадой. Больные были разделены на группы в зависимости от клинического диагноза, способа выполненного оперативного вмешательства и продолжительности лечения (в годах). Временные и постоянные поражения возвратного гортанного нерва наблюдались соответственно в 2,7% и 4,0% случаев. В исследовании было обнаружено, что тотальная тиреоидэктомию по поводу рака щитовидной железы, рецидивирующего зоба и аутоиммунного тиреоидита, особенно опыт хирурга, являются основными факторами риска рецидивного повреждения гортанного нерва.

**Hummatov A.F., Abbasov A.H., Shirinova X.N.,
Mammadova E.T.*, Ismayilov A.N., Gapagov F.M.**

COMPLICATIONS OF THYROID SURGERY

*Azerbaijan Medical University, I- and * III departments of surgical diseases, Baku, Azerbaijan*

Summary. The article provides information on the nature and frequency of complications associated with thyroid surgery and the factors that affect them. The study retrospectively examined the results of surgical treatment of 481 patients who underwent thyroidectomy (TE) surgery for benign and malignant thyroid diseases at the Teaching Surgery Clinic of the Azerbaijan Medical University and Real Hospital (Baku) in 2015–2021. The same surgical team performed the operations. Temporary and permanent lesions of the recurrent laryngeal nerve were observed in a total of 2.7% and 4.0% of cases. Transient vocal cord paralysis was detected in 13 patients (2.7%) in the postoperative period. Total thyroidectomy for thyroid carcinoma, recurrent goiter, and autoimmune thyroiditis, especially the surgeon's experience, were found to be major risk factors for recurrent laryngeal nerve damage.

Müəlliflə əlaqə üçün: Hümətov Azər Fərahim oğlu – tibb üzrə fəlsəfə doktoru, Azərbaycan Tibb Universitetinin I Cərrahi xəstəliklər kafedrasının assistenti, Bakı, Azərbaycan

E-mail: azer_h_30@mail.ru

DOI: 10.34921/amj.2022.4.010

İsakov R.İ., Borisenko V.V., Kazakov O.A., Kidon P.V.,
Fisun Yu.O., Qrin K.V., Herasimenko L.O.

**DAMAR MƏNŞƏLİ DEMENSIYASI VƏ ALSHEYMER XƏSTƏLİYİ OLAN
ŞƏXSLƏRƏ QULLUQ EDƏNLƏRİN PSIXOSOSIAL DEZADAPTASIYASI,
HƏYAT KEYFİYYƏTİ VƏ SOSIAL FƏALİYYƏTİ**

Poltava Dövlət Universitetinin Psixiatriya, narkologiya və tibbi psixologiya kafedrası, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə damar demensiyası və Alsheymer xəstəliyi olanlara qulluq edən şəxslərin psixososial dezadaptasiyası, həyat keyfiyyəti və ictimai fəaliyyətinin öyrənilməsindən alınmış nəticələr şərh edilmişdir.

Tədqiqata adı çəkilən xəstəliklərdən əziyyət çəkən şəxslərə qulluqla məşğul olan 103 nəfər cəlb edilmişdir. Qulluq edən şəxslərin himayəsində olan xəstələr xəstəliklərin Beynəlxalq Təsnifatının 10-cu versiyası üzrə F00-F01 diaqnozu qoyulmuş, psixiatriya dispanser müşahidəsində olan şəxslər olmuşdur. Damar demensiyası və Alsheymer xəstəlikləri olan xəstələrə qulluq edən şəxslərin şikayətlərinin ətraflı öyrənilməsi və statistik analizi əsasında onların fəaliyyətinin müxtəlif sahələri üzrə aşkar edilmiş funksional problemlərin ümumi "bankı" tərtib edilmiş, sonra isə bu funksional pozuntuların əks edildiyi ən mühüm dezadaptasiya istiqamətləri ayırd edilmişdir.

Tədqiqat nəticəsində aydınlaşdırılmışdır ki, müvafiq xəstələrə qulluq edən şəxslərin həyat keyfiyyətinin pisləşməsində əsas rol psixososial dezadaptasiya oynayır. Onların öz işlərindən həzz almaması fəaliyyətlərinin çətinliyinin əsasını təşkil edir.

Açar sözlər: psixososial dezadaptasiya, həyat keyfiyyəti, damar mənşəli demensiya, Alsheymer xəstəliyi

Ключевые слова: психосоциальная дезадаптация, качество жизни, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера

Key words: psychosocial maladjustment, quality of life, vascular dementia, Alzheimer's disease

**Rustam I. Isakov, Volodymyr V. Borysenko, Oleksii A. Kazakov, Pavlo V. Kydon,
Yurii O. Fysun, Kateryna V. Hryn, Larysa O. Herasymenko**

**PSYCHOSOCIAL MALADJUSTMENT, QUALITY OF LIFE AND SOCIAL
FUNCTIONING OF CAREGIVERS OF PATIENTS WITH VASCULAR
DEMENTIA AND ALZHEIMER'S DISEASE**

*Poltava State Medical University
Psychiatry, Narcology and Medical Psychology Department, Ukraine*

This article covers the issues of studying psychosocial maladjustment, quality of life and social functioning of caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease.

The study involved 103 caregivers of patients with Alzheimer's disease or vascular dementia. Patients were diagnosed F00-F01 according to ICD-10 and were registered in a psychiatric dispensary. According to detailed study and statistical analysis of the caregivers' complaints, a general corpus of data on the identified performance problems in various spheres of activity was formed. The most important directions of maladjustment that reflect the great bulk of the identified functional disorders were identified.

According to the results of the study it was found that psychosocial maladjustment plays a decisive role in the deterioration of the quality of life in caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease. Dissatisfaction with their own functioning in various areas reveals the leading sources of difficulties.

Epidemiological data indicate the considerable prevalence of Alzheimer's disease both throughout the world and in Ukraine. A significant number of patients with dementia, in particular Alzheimer's disease, in our country receive therapy at home and their relatives (caregivers) take care of them. The burden of caring for the patient falls entirely on the family due to the underdevelopment in our country of specialized services for the provision of specialized outpatient care. Caring for seriously ill relatives is not only an exhausting life situation, but also a constant reminding of the possibility of one's own death or illness. The progression of the disease leads to the need for round-the-clock observation and care of the patient, which causes a constant emotional stress and exhaustion of the caregivers, disruption of their adaptive mechanisms at the level of the body and personality [1,2,3].

Psychiatry has considered the problem of all kinds of states of psychosocial maladjustment for a long time. In particular, attempts were made to describe them in the form of the following categories: nostalgia, psych emotional stress syndrome, premorbid forms of emotional stress, mental maladjustment, psychosocial maladjustment, prenosological conditions, maladjustment or non-pathological neurotic manifestations.

In this context, the concept of a barrier to mental adaptation is extremely important. It is an individual functional-dynamic formation that prevents overstrain of the mechanisms of mental adaptation, which may result in the formation of a state of mental maladjustment and mental disorders, in particular neuroses.

The mental adaptation barrier is dynamic. It approaches the individual critical value in a state of mental stress. At the same time, a person uses all his reserve capabilities and in the case of a harmonious psychological attitude to a stressful situation sometimes becomes able to perform especially difficult activities without feeling anxiety, fear and confusion, which impede the most adaptive behavior [4,5].

But long-term and especially harsh tension of the functional activity of the adaptation barrier leads to its overstrain, which is manifested by the state of maladjustment [6,7]. If the pressure on the mental adaptation mechanisms increases and the reserve ca-

pabilities are exhausted, then there is a "tearing of the barrier" and the formation of borderline mental pathology [8].

Schematically, the process of maladjustment develops according to the principle of a "vicious circle", where the trigger, as a rule, is a sudden change in living conditions or familiar environment, the presence of a stable psycho-traumatic situation. In the future, maladjustment aggravates the existing mental and somatic disorders leading to even greater maladjustment and further functioning deviations. The literature describes in sufficient detail, in particular, numerous neurotic and psychosomatic symptoms accompanying psychosocial maladjustment [9]. With social maladjustment, we are talking about a violation of the process of social development of an individual, when there is a violation of both the functional and content side of socialization. In essence, this implies a person's social inadequacy, his inability to fulfill the usual role for his own status in society due to limited functionality. This can lead to a loss of the ability for independent existence, the establishment of social bonds, dependence on the help of others, and disruption of professional activity. When this condition protracts for a long time, there is a risk of emotional exhaustion: irritability, breakdowns, insomnia, psychosomatic diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, obesity). In addition to clinical consequences, the prevalence is accompanied by significant negative socio-economic consequences for both the caregiver and society as a whole, significantly worsening the quality of life and the level of social functioning.

The aim of the study was to study psychosocial maladjustment, quality of life and social functioning of caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease.

Material and methods. The study involved 103 caregivers who were caring for patients with Alzheimer's disease or vascular dementia. All caregivers sought advice from the staff of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Poltava State Medical University and provided written informed consent to participate in the study. All patients who received the care of caregivers had an established diagnosis of F00-F01 according to ICD-10 and were under dispensary supervision in the Poltava region. 42 patients previously received inpatient treatment at the 7th department of the Public Institution, Poltava Regional Council "Regional center for psychiatric support".

To achieve the goal and implement the objectives of

this study, the following methods were used: information and analytical, clinical anamnestic, clinical and psychopathological, psych diagnostic, psychometric and statistical methods of mathematical processing of the received results.

Selected psychodiagnostic techniques supplemented clinical and psychopathological research and were used to obtain a quantitative assessment of clinical indicators.

1. To identify and measure the severity of psychosocial maladjustment in caregivers of patients with Alzheimer's disease or vascular dementia, the "Scale for a comprehensive assessment of the degree of psychosocial maladjustment in different spheres" was used according to Larysa O. Herasymenko, Rustam I. Isakov [10].
2. "Scales for assessing the quality of life" N. Mezzich, N. Cohen, M. Ruiperez, I. Lin, G. Yoon adapted by N.A. Maruta [11,12] was used to assess mental status and psychological state influenced by emotional, financial and social well-being. The quality of life is a state of an individual in the context of social life, culture, value systems of the environment and the goals of the individual himself, his capabilities and the degree of general arrangement, which has a relationship with psychosocial maladjustment.
3. The questionnaire "The degree of satisfaction with one's own functioning in various areas" I. Karler, adapted by B. D. Karvasarsky (2016), provided us with the opportunity to establish the sources of difficulties in four areas of the caregiver: married life, relationships with relatives, professional and social spheres [13]. This questionnaire was used to supplement and identify specific sources of difficulties in the functioning of caregivers in various spheres of their life, and also provided an opportunity to establish the targets of psychotherapeutic influence. Additionally, a specially designed structured questionnaire containing 26 questions was used [14-15].

Research results and discussion. Significant gender differences are observed, in particular, the vast majority of caregivers (94%) were women aged 25 to 63 who lived with the patient in the same house and were patients' daughters (33%), daughters-in-law (22%), granddaughters (21%), sisters (12%), remote relatives (8%) and neighbors (4%). Caregivers and their patients lived in the cities - 67.2%, in rural areas - 33.8%. The marital status of caretakers was the follows: first marriage - 48.6%, remarriage - 20.6%, civil marriage - 9.3%, single (divorced, widowed) - 21.5%. A significant part of the considered had secondary (31.9%) and specialized secondary (29.1%) education, higher and incomplete higher education - 15.5%, and 45.5%, respectively. Employed caregivers were 15.8%, had a part-time job (from 2 to 4 hours a day) - 35.6%, pensioners were 17.7%, unemployed - 30.9%.

On the basis of a detailed study and statis-

tical analysis of the complaints of caregivers a general corpus of data of the identified functioning problems in various fields of activity was formed. The most important areas of maladjustment, which reflect the bulk of the identified dysfunctions, were identified. The main complaints of caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease were feelings of grief and sorrow, despair and helplessness, shame of the patient's behavior, irritability and outbursts of anger, guilt, loneliness, exhaustion, fatigue, lack of time for themselves and other members. The feeling of grief and sorrow, despair and helplessness is a quite common psychological state of family members who learnt about a serious incurable illness of their closest relative and happened in 98% of cases. However, vascular dementia and Alzheimer's disease are experienced by the patient relatives much harder than their somatic pathology, since psychological contact with a loved one is gradually lost. The vast majority of relatives consider that the gradual destruction of the mental abilities of the patient cannot be helped in any way and you just need to come to terms with an unfortunate fate. The caregivers of such patients experience shame for the behavior of the patient, his anger, manifestations of the disease state (89%). Shame often literally haunts the relatives of patients, because they are hurt for their helplessness in the face of the disease, for the fact that sometimes negative feelings for the patient appear, they are embarrassed of others for his unacceptable actions and ashamed of the patient for their embarrassment. A similar situation develops because the caregivers of such patients feel lonely and subconsciously perceive the illness of a loved one as a punishment: "Why us?" Almost all (98%) relatives of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease first experience inconvenience for the patient's behavior in front of other people. Caregivers also have a feeling of guilt (87%) towards the patient for the fact that it is difficult to care for them almost giving up their personal life, work, social contacts. Constant being with the patient makes a person a hostage to such a situation and lonely, because the patient is no longer a companion and other social contacts are lost. In 79% of cases caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease

cease to maintain social contacts and avoid social life spending most of their time at home. Loneliness is especially acutely felt by socially active people who are forced to leave their favorite work and social activities in order to take care of a relative. Organizing family and social gatherings is also becoming a problem, as patients with vascular dementia and Alzheimer's disease do not tolerate the presence of large number of people. As dementia progresses, caregivers gradually assume responsibility for the patient's daily and financial responsibilities: paying utility bills, housekeeping, cooking, etc. Such an increase in the number of duties of the caregiver leads to constant stress and fatigue without assistance or the help of other family members. You can often hear the standard statements from caregivers: "I was torn between my family and my sick parents", "I don't know much about my parents' illness", "I can't cope on my own". The consequence of chronic fatigue, stress, disruption of the schedule of work and rest is the occurrence of symptoms of general exhaustion of the nervous system - irritability and bouts of anger. Irritation and anger arose predominantly among caregivers who had long-term self-care of patients with moderate and severe Alzheimer's disease. The emergence of these symptoms coincided with the stage of clinical manifestations of the disease (stage of moderate dementia).

As a result, six blocks of problems were identified. They correspond to the main areas of impaired psychosocial functioning: family, parental, professional, interpersonal, economic and property, informational. In most cases, there was a combination of several lesions of the listed components of adjustment. There were also situations when the defeat of one of the components according to the principle of the "domino effect" led to a violation of other areas of activity.

The methodology covers three main clusters of the caregivers' psychosocial functioning: macrosocial, which includes an assessment of socio-economic and informational and social maladjustment; mesosocial, including an assessment of professional and interpersonal maladjustment; and microsocial, including an assessment of family and parental maladjustment. These six areas cover the main areas of psychosocial adjustment (maladjustment) and

made it possible to find violations of psychosocial functioning in all key areas.

Socio-economic maladjustment is a violation of the adjustment of an individual in a social environment under the influence of property, economic and financial factors. Informational and social maladjustment is a violation of the adjustment of an individual in a social environment under the influence of information factors. Professional maladjustment is a violation of the adjustment of an individual in a social (industrial) environment and the implementation of professional functions, associated with the influence of psychosocial factors. Interpersonal maladjustment is a violation of interpersonal interaction, microsocial relations and the formation of social bondings. Family maladjustment is a violation of family functioning and a violation of adjustment in the social environment under the influence of family relations. Parental maladjustment is a violation of the performance of parental functions and a violation of social functioning in connection with the performance of parental responsibilities. In addition to assessing each of the areas, an integral indicator of macrosocial, mesosocial and microsocial maladjustment was calculated. It was determined as the sum of indicators for the relevant areas, as well as an integral indicator of psychosocial maladjustment, which was determined as the sum of indicators for all areas of psychosocial functioning [16]. Based on the results of assessing the degree of psychosocial maladjustment the surveyed caregivers were divided into two groups.

The first group included 29 women, whose index did not exceed 19 points in any of the areas of psychosocial functioning, which corresponded to the absence of signs of maladjustment.

The second group numbered 74 caregivers, who had indicators of more than 20 points on at least one of the scales. It corresponded to the signs of maladjustment.

Among the caregivers without signs of psychosocial maladjustment were 11 people with psychogenic depression, 4 with adjustment disorder, 6 with anxiety-depressive disorder. An analysis of the features of psychosocial maladjustment in the studied contingent made it possible to obtain the following results.

Table 1

Mean values of psychosocial maladjustment degree on a scale for a comprehensive assessment of psychosocial maladjustment degree in different areas with and without signs of psychosocial maladjustment

<i>Areas of psychosocial maladjustment of caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease</i>	<i>Mean values, M±m (points)</i>	
	<i>with signs of maladjustment</i>	<i>without signs of maladjustment</i>
Socio-economic maladjustment	10,48±2,77	23,69±8,56
Information and social maladjustment	11,38±2,71	23,59±8,55
<i>Integral index of macrosocial maladjustment</i>	21,86±5,40	47,28±17,10
Professional maladjustment	12,88±2,61	29,36±6,58
Interpersonal maladjustment	13,04±2,68	31,31±7,46
<i>Integral index of mesosocial maladjustment</i>	25,92±5,21	60,67±14,00
Family maladjustment	14,79±2,56	17,80±8,13
Parental maladjustment	14,27±3,13	16,24±8,06
<i>Integral index of microsocal maladjustment</i>	29,06±5,54	74,04±16,19
Integral index of psychosocial maladjustment	29,06±5,54	74,04±16,13

In the course of the work, the features of the quality of life (QoL) of caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease with and without signs of psychosocial maladjustment were analyzed. Mean values in all areas of QoL and findings related to disagreements between them indicate a significant deterioration in the areas of socio-emotional support, social and service support, personal fulfillment and psychological (emotional) well-being.

In general, caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease have two main trends: quality indexes are the

highest in long-term caregivers (more than a year) and the period of care occurs at the stage of clinical manifestations of the disease (moderate dementia stages).

It was also found that caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease with signs of psychosocial maladjustment have significantly worse quality of life indexes than caregivers without signs of psychosocial maladjustment.

The study of the degree of satisfaction with own functioning and the identification of sources of difficulties in various spheres of caregivers activities is shown in Table 2.

Table 2

The degree of satisfaction with their own performance in various spheres of the caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease

Spheres of activity	Without signs of psychosocial maladjustment		With signs of psychosocial maladjustment	
	Aбс.	% ± m	Aбс.	% ± m
Family life	49	66,3% ± 4,8	47	68,1% ± 2,9
Relationships with relatives	52	70,9% ± 2,5	48	69,5% ± 4,1
Professional sphere	36	53,5% ± 3,7	34	52,8% ± 3,3
Social sphere	28	58,1% ± 2,9	27	48,6% ± 4,7

According to the results of a study of caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease, relationships with relatives ($69,5\% \pm 4,1$) and relationships in family ($68,1\% \pm 2,9$) life were the most widespread and severe dissatisfaction with their own performance. Also, noticeable difficulties prevailed in the following areas of performance: the professional sphere – $52,8\% \pm 3,3$ and in the social sphere – $48,6\% \pm 4,7$.

It must be noted that the difficulties in the performance in various spheres were observed equally in caregivers both with psychosocial maladjustment and without clinically defined psychosocial maladjustment.

Conclusions. Analysis of psychosocial maladjustment, quality of life and social performance of caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease shows the need for specialized highly qualified medical and psychological assistance from specialized services that provide specialized outpatient care for patients with dementia and their families.

This makes it possible to identify and evaluate the key spheres of psychosocial

maladjustment in caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease.

The study underscores that the presence of psychosocial maladjustment plays a decisive role in the deterioration of the quality of life in caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease while genesis of a neurotic disorder affects the quality of life but is of secondary importance.

A direct correlation was found between high points of the degree of dissatisfaction with one's own functioning in various areas with a high degree of severity of psychosocial maladjustment in caregivers of patients with vascular dementia and Alzheimer's disease. This facilitates the identifying the sources of performance difficulties that promote the disruption of general adaptive mechanisms.

The data obtained make it possible to influence the etiopathogenetic links in the formation of psychosocial maladaptive behavior and, accordingly, to improve the quality of diagnostic, therapeutic and preventive measures. These regularities should be taken into account when developing medical diagnostic and rehabilitation measures.

REFERENCES

1. Gavrilova S.I. (2012) *Bolezn' Al'cgejmerya: sovremennyye predstavleniya o diagnostike i terapii* [Alzheimer's disease: modern concepts of diagnosis and therapy]. Moscow: Avtorskaya akademiya, 80 p. (in Russian)
2. Lipgart N.K., Radchenko V.P. (1982) Tipy techeniya zatyazhnykh form nevrastenii i istericheskogo nevroza v zavisimosti ot ih pochvy [Types of the course of protracted forms of neurasthenia and hysterical neurosis, depending on their soil]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii Psihogennyye (reaktivnyye) zabolevaniya na izmenennoy pochve* [Materials of the scientific-practical conference Psychogenic (reactive) diseases on altered soil]. Voronezh, pp. 27–30. (in Russian)
3. Herasymenko L.O. (2017) Psykhosotsialna dezadaptatsiia osib, yaki dohliadaiut patsientiv iz khvoroboiu Altshimera [Psychosocial maladaptation of people caring for patients with Alzheimer's disease]. *Medychna psykholohiia*, no 1, pp. 9–13. (in Ukrainian)
4. Goldberger L., Breznitz S. (2012). *Handbook of stress. Theoretical and clinical aspects*. New York: The Free Press, 969 p.
5. Pearlin L.I. (2012) The social contexts of stress. *Handbook of stress. Theoretical and clinical aspects*, New York: The Free Press, pp. 367–379.
6. Chaban O.S., Khaustova O.O. (2009) Dezadaptatsiia liudyny v umovakh suspilnoi kryzy: novi syndromy ta napriamky yikh podolannya [Human maladaptation in a social crisis: new syndromes and ways to overcome them]. *Zhurnal psichiatrii i medicheskoy psichologii*, no 23 (3), pp. 13–21. (in Ukrainian)
7. Herasymenko L.O. (2018) Psykhosotsialna dezadaptatsiia (suchasni kontseptualni modeli) [Psychosocial maladaptation (modern conceptual models)]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohi*, vol. 26, no 1 (94), pp. 62–65. (in Ukrainian)
8. Breslau N., Kessler R., Howard D., Schultz L., Davis G., Andreski P. (1998) Trauma and posttraumatic stress disorder in the community. *Archives of General Psychiatry*, no 55 (7), pp. 626–632.
9. Isakov R.I. (2020) Yakist zhyttia zhinok z depresiieiu riznogo henezu ta riznoi vyrazhenosti makro-, mezo- i mikrosotsialnoi dezadaptatsii [Quality of life of women with depression of different genesis and different severity of macro-, meso- and microsocial maladaptation]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*, no 1 (83), pp. 31–41. (in Ukrainian)
10. Maruta N.A. (2000) *Emocional'nye narusheniya pri nevroticheskikh rasstrojstvakh: Monografiya* [Emotional disorders in neurotic disorders: Monograph]. Kharkiv: RIF «ArsisLTD», 159 p. (in Russian)

11. Karvasarskij B.D. (2016) *Klinicheskaya psihologiya* [Clinical psychology]. Saint Petersburg: Piter, 960 p. (in Russian)
12. Matsumoto N., Akatsu H. et al. (2007) Caregiver burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly people in the local community. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*, no 23, pp. 219–224.
13. Das'ko T.P., Ivanova O.P. (2000) Pomoshch' pacientam s boleznyu Al'cgejmera i ih sem'yam [Helping patients with Alzheimer's disease and their families]. *Medicinskaya Sestra*, no 2, pp. 2-3. (in Russian)
14. Herasyenko L. O. Psychosocial aspects of adjustment disorders in women // *Wiadomosci Lekarskie* (2020)T. LXXIII, № 2. – P. 352–354.
15. Maruta N.A., Maruta N.A., Markova, M.V., Kozhyna, H.M., Pshuk, N.G., Skrypnikov, A.M. Psychological factors and consequences of psychosocial stress during the pandemic *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland, 1960) (2021) 74(9 cz 1), pp. 2175–2181
16. Voskresensky O.N., Zhutaev I.A.; Bobyrev V.N.; Bezugly Yu. V (1982) The antioxidant system, ontogenesis and ageing *Voprosy Meditsinskoj Khimii* T.28, 1, pp. 14 – 27 (in Russian)

**Исаков Р.И., Борисенко В.В., Казаков О.А., Кидонь П.В., Фисун Ю.О.,
Гринь К.В., Герасименко Л.О.**

ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ ДЕЗАДАПТАЦИЯ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СОЦИАЛЬНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ УХАЖИВАЮЩИХ ЛИЦ ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ И БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

*Кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии
Полтавского государственного университета, Украина*

Резюме. Данная статья освещает вопросы изучения психосоциальной дезадаптации, качества жизни и социального функционирования ухаживающих лиц за пациентами с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера. В исследовании принимали участие 103 человека, которые ухаживали за пациентами с болезнью Альцгеймера или сосудистой деменцией. Пациенты, получавшие помощь от ухаживающего лица, имели установленный диагноз по МКБ-10 F00-F01 и находились на диспансерном наблюдении у психиатра. На основании детального изучения и статистического анализа жалоб лиц, оказывающих уход за пациентами с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера, сформирован общий «банк» выявленной проблематики функционирования в различных сферах их деятельности, а затем выделены основные наиболее важные направления дезадаптации, отражающие основную массу выявленных нарушений функционирования.

По результатам проведенного исследования выявлено, что решающую роль в ухудшении качества жизни лиц, оказывающих уход за пациентами с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера, играет наличие психосоциальной дезадаптации, а неудовлетворенность собственным функционированием в различных областях опекунов выявляет ведущие источники трудностей.

Автор для корреспонденции:

Герасименко Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Полтавского государственного медицинского университета, Полтава, Украина

E-mail: larysaherasyenko@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2022.4.011

İsayev C.P., Cavadzadə V.N., Mətiyeva A.T.

KƏSKİN B-VİRUS HEPATİTİ ZAMANI PREMORBİD FON XƏSTƏLİKLƏRİNİN DÜYÜNLÜ POLİARTERİİTİN İNKİŞAFINDA ROLU

Azərbaycan Tibb Universitetinin Yoluxucu xəstəliklər kafedrası, Bakı

Xülasə. Məqalədə kəskin B virus hepatitli (KBH) xəstələrdə düyünlü poliarteriitin (DP) inkişafında premorbid fon xəstəliklərin polunun öyrənilməsi məqsədilə aparılmış tədqiqatın nəticələri şəhr edilmişdir. Tədqiqata DP ilə ağırlaşmış 61 və belə ağırlaşma olmayan 97 KBH-li xəstə cəlb edilmişdir. DP-nin diaqnostikası üçün 1990-cı ildə “Amerika Revmatoloqlar Kolleci”nin təklif etdiyi təsnifat meyarlarından istifadə edilmişdir. Tədqiqat zamanı xəstələrdə aşkar edilən premorbid fon xəstəliklərinin, DP-nin olub-olmamasından asılı olaraq, fərqlənməsi və müxtəlif xarakterli olması qeyd edilmişdir. Premorbid fonda autoummun və allergik patologiyaların olmasına DP ilə ağırlaşmış KBH-li xəstələrdə, ağırlaşması olmayanlarla müqayisədə müvafiq olaraq 2,1 və 3,2 dəfə çox rast gəlinmişdir. Beləliklə, yanaşı gedən autoimmun və allergik mənşəli xronik somatik xəstəliklər KBH zamanı DP-nin inkişaf etməsini göstərən risk amilləri kimi qəbul edilə bilər. Buna görə də hepatitli xəstələrdə DP ilə ağırlaşmanı vaxtında aşkar etmək, diaqnozunu qoymaq məqsədilə yanaşı gedən premorbid fon patologiyaların, xüsusən autoimmun və allergik xəstəliklərin olmasına xüsusi diqqət yetirmək lazımdır.

Açar sözlər: düyünlü poliarteriit, kəskin B virus hepatiti, premorbid fon xəstəliklər

Ключевые слова: узелковый полиартериит, острый вирусный гепатит В, сопутствующая патология

Key words: polyarteritis nodosa, acute viral hepatitis B, premorbid diseases

Исаев Дж.П., Джавадзаде В.Н., Метиева А.Т.

РОЛЬ ПРЕМОРБИДНЫХ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАЗВИТИИ УЗЕЛКОВОГО ПОЛИАРТЕРИИТА ПРИ ОСТРОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В

Кафедра инфекционных болезней Азербайджанского Медицинского Университета, Баку, Азербайджан

В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью изучения фона преморбидных заболеваний в развитии узелкового полиартериита (УП) у больных острым гепатитом В (ОГВ). Под наблюдением находился 61 больной с ОГВ, осложненный УП, и 97 без таковых осложнений. Для диагностики УП были использованы классификационные критерии, разработанные «Американского Колледжа Ревматологов» в 1990 году. Результаты анализа показали, что у больных встречались патогенетические различные типы фоновых заболеваний. Однако, частота развития отдельных патологий среди пациентов с неосложненным течением ОГВ и с развитием УП несколько различалась. Так, УП у больных с аллергическими заболеваниями при ОГВ развивается в 3,2 раза, а аутоиммунной – в 2,1 раз чаще, чем у больных гепатитом, не имеющих такой патологии.

С целью своевременной диагностики УП при ОГВ врачам инфекционистам рекомендуется учитывать преморбидный фон и проявлять повышенную настороженность в отношении больных с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями. Таким образом, выявлено, что хронические соматические заболевания аутоиммунного и аллергического генеза являются факторами риска развития узелкового полиартериита у больных острым гепатитом В.

Актуальность проблемы вирусных гепатитов (ВГ) определяется высокой распространенностью этой инфекции среди

населения Земного шара. По данным Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ), в мире около 2 миллиардов человек

инфицированы вирусом гепатита В (ВГВ), а у 300 миллионов человек имеется хронический гепатит В, что делает данную инфекцию одной из важнейших проблем современной медицины. В последнее время значимость парентеральных гепатитов как медико-социальная проблема возрастает в связи с выраженной тенденцией к увеличению заболеваемости среди молодых лиц от 15 до 29 лет и ростом количества вирусоносителей [1].

В Азербайджане общая частота выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ изолированно или в сочетании с ВГС среди лиц, принадлежащих к группам высокого риска парентерального инфицирования, составляет 45,4% [2].

ВГВ может сопровождаться поражением других органов и систем. Внепеченочные проявления при инфицировании ВГВ встречаются у 10%-84% больных [3]. Одним из наиболее грозных внепеченочных проявлений гепатита В (ГВ) является узелковый полиартериит (УП). В большинстве случаев он встречается при острой форме инфекции [3,4].

Остаются недостаточно ясными патогенетические факторы, предрасполагающие к УП [5]. Предполагают, что осложнения острого гепатита В виде узелкового полиартериита не связаны с функцией печени, а имеют иммунокомплексную природу. В ранний продромальный период заболевания в крови больного наблюдается низкое содержание антител к HBsAg и HBcAg в большом количестве. Диссоциация между количеством антигена и антител может приводить к возникновению «патогенных» циркулирующих иммунных комплексов, которые при соответствующих условиях могут откладываться в стенках сосудов. Однако, условия, предрасполагающие к отложению иммунных комплексов, остаются неясными [6].

Научные исследования узелкового полиартериита выявили важную роль аллергической реакции III (иммунокомплексного) типа в патогенезе заболевания. При этом циркулирующие иммунные комплексы адсорбируются в эндотелии сосудов [6,7,8]. Следует отметить особую возможность влияния сопутствующих заболе-

ваний при остром вирусном гепатите - В на развитие узелкового полиартериита.

Цель работы – изучить сопутствующие патологии у больных гепатитом В и исследовать влияние преморбидного фона больных на развитие узелкового полиартериита.

Материалы и методы исследования. Всего обследовали 158 пациентов, из них 97 больных неосложненным острым гепатитом - В (ОГВ) и 61 больной ОГВ, осложненный узелковым полиартериитом. Среди больных неосложненным острым гепатитом В 47 человек имели легкую степень течения заболевания (I группа) и 50 – среднетяжелое течение (II группа), а с осложненным узелковым полиартериитом соответственно – 32 и 29 больных (III и IV группы). Все пациенты были в возрасте от 18 до 65 лет. Количество больных мужского и женского пола в группах было сопоставимо.

Больные были обследованы в сроки от 8 недель до 5 месяцев после предполагаемого заражения при развитии клинических симптомов заболевания. В диагностике ОГВ использовали клинико-anamnestические, лабораторно-биохимические показатели и серологические тесты.

Серологическая диагностика проводилась с определением в крови больных анти-HAV суммарных и IgM, анти-HBs, HBsAg, анти-HBe, HBeAg, анти-HBc суммарных и IgM, анти-HDV суммарных и IgM-антител, а также суммарных анти-HCV и анти-HEV антител методами иммуноферментного анализа и анализа ПЦР на ДНК вирусного ГВ, РНК HCV и РНК HDV.

Тяжесть течения ОГВ оценивали в соответствии с общепринятыми критериями [1]. У всех обследованных больных тесты на наличие криоглобулинов, ревматоидного фактора и анти-нейтрофильных цитоплазматических антител были отрицательными.

Первоначальную диагностику УП установили на основании изменений показателей клинико-лабораторных проявлений по классификационным критериям УП Американской коллегии ревматологов [9]. У всех больных с УП диагностировали при наличии три и более критериев.

Результаты исследования и их обсуждение. При обследовании больных было выявлено, что у многих ОГВ развивался на фоне различной патологии инфекционного и неинфекционного генеза. Изучив полученные данные, мы проанализировали влияние преморбидного фона на развитие узелкового полиартериита у больных с легким и среднетяжелым течением острого гепатита В. Хроническая фоновая (соматическая) патология была обнаружена у 93 пациентов, что составило 59,0% от общего числа обследованных. Частота наблюдения сопутствующих фоновых заболеваний у больных с ОГВ, осложненным УП указана в таблице 1.

Таблица 1. Сопутствующая патология у разных групп больных острым гепатитом В

Сопутствующая патология	Группа больных			
	I	II	III	IV
Заболевания сердечно-сосудистой системы				
Гипертоническая болезнь I–II ст.	4	4	3	3
Ишемическая болезнь сердца	3	4	3	2
Заболевания дыхательной системы				
Частые острые респираторные забол.	6	-	2	1
Хрон. обструктивная болезнь легких	2	2	2	1
Хроническая пневмония	3	2	1	-
Заболевания желудочно-кишечного тракта				
Хронический гастрит	2	2	1	3
Язвен. болезнь желудка /12 п. кишки	1	2	1	1
Хронический холецистит	3	2	2	3
Хронический энтероколит	-	1	1	-
Язвенный колит	-	-	1	-
Заболевания мочевыделительной системы				
Хронический пиелонефрит	-	-	1	1
Аллергические заболевания				
Бронхиальная астма атопическая	1	-	1	1
Аллергический рино-конъюнктивит	-	-	2	-
Пищевая аллергия	1	-	1	1
Лекарственная аллергия	1	-	-	-
Эндокринные заболевания				
Сахарный диабет I типа	1	-	-	1
Сахарный диабет II типа	-	1	-	1
Аутоиммунный тиреоидит	-	1	1	-
Заболевания нервной системы				
Рассеянный склероз	1	-	-	1
Итого, абс. кол-во (%)	29 (61,7%)	21 (42,0%)	23 (71,9%)	20 (69,0%)

Примечание: I группа – больные ОГВ неосложненным УП, легкая степень течения (47 человек)
 II группа – больные ОГВ неосложненным УП среднетяжелое течение (50 человек)
 III группа – больные ОГВ, осложненным УП легкая степень течения (32 человек)
 IV группы – больные ОГВ, осложненным УП среднетяжелое течение (29 человек)

Из таблицы 1 видно, что общее количество больных с преморбидной соматической патологией у 26 человек имели место заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь I – II ст., ишемическая болезнь сердца), у 22 больных – заболевания дыхательной системы (частые респираторные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая пневмония), у 26 пациентов – заболевания желудочно-кишечного тракта, у 2 больных – хронический пиелонефрит, у 9 больных аллергические заболевания/состояния (бронхиальная астма, пищевая и лекарственная аллергия, аллергический рино-конъюнктивит), у 6 больных – эндокринная патология (сахарный диабет I и II типов,

аутоиммунный тиреоидит) и у 2 больных заболевание нервной системы (рассеянный склероз). При этом больных ОГВ без УП хроническая соматическая патология обнаружена у 50 (51,5%) пациентов, у больных с УП хроническая соматическая патология выявлялась несколько чаще – в 43 (70,5%) случаях.

Нами проведен анализ зависимости развития УП при ОГВ от вида хронической фоновой патологии. Встречавшиеся у больных хронические фоновые заболевания были подразделены по их патогенетическим особенностям на 4 группы: неинфекционные, инфекционные, аллергические и аутоиммунные. В группу неинфекционных были отнесены гипертоническая болезнь,

Таблица 2. Особенности фоновой патологии у больных с острым вирусным гепатитом В осложненным узелковым полиартериитом

Сопутствующая патология	Группа больных	
	Острый ГВ n=97 (абс. кол-во / %)	Острый ГВ осложненный узелковым полиартериитом n=61 (абс. кол-во / %)
Неинфекционные	20/20,6%	16/26,2%
Инфекционные	24/24,7%	17/28%
Аллергические	3/3,1%	6/9,8%
Аутоиммунные	3/3,1%	4/6,6%
Всего	50/51,5%	43/70,5%

ишемическая болезнь сердца, хронический гастрит, сахарный диабет II типа. К группе инфекционных заболеваний – частые острые респираторные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая пневмония, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, хронический энтероколит, хронический пиелонефрит. К аллергическим болезням были отнесены бронхиальная астма, аллергический рино-конъюнктивит, пищевая и лекарственная аллергия. В группу аутоиммунных заболеваний включены язвенный колит, сахарный диабет I типа, аутоиммунный тиреоидит и рассеянный склероз.

Наблюдения показали, что частота преморбидных фоновых заболеваний у больных с ОГВ с УП и без него оказалась неодинаковой (таблица 2).

При проведении наблюдений было обнаружено, что у больных ОГВ без УП неинфекционные заболевания наблюдались у 20 (20,6%) больных, инфекционные заболевания – у 24 (24,7%) пациентов, аллергические и аутоиммунные заболевания каждое в отдельности – у 3 (3,1%) пациентов. В группе больных ОГВ с УП выше названные заболевания встречались соответственно у 16 (26,2%), 17 (28%), 6 (9,8%) и 4 (6,6%) больных.

Анализ полученных результатов показал, что у обследованных больных встречались патогенетические различные типы фоновых заболеваний и состояний, однако, частота

развития отдельных видов патологий среди пациентов с неосложненным течением ОГВ (I и II группы) и с развитием узелкового полиартериита (группы III и IV) несколько различалась. В особенности это касалось частоты обнаружения аутоиммунных и аллергических заболеваний/состояний. Так, если у больных ОГВ без узелкового полиартериита количество аутоиммунной и аллергической патологии в обоих случаях было выявлено в 3,1% случаев, то у пациентов с узелковым полиартериитом количество аутоиммунных заболеваний составляло 6,6% случаев, аллергических – 9,8%.

Полученные данные позволяют констатировать, что хронические преморбидные заболевания аллергического/атопического и аутоиммунного генеза при ОГВ являются факторами риска развития узелкового полиартериита. Узелковый полиартериит у больных с аллергическими заболеваниями при ОГВ развивается в 3,2 раза, а аутоиммунными – в 2,1 раз чаще, чем у больных гепатитом, не имеющих такой патологии.

С целью своевременной диагностики УП при ОГВ врачам инфекционистам рекомендуется учитывать преморбидный фон и проявлять повышенную настороженность в отношении больных с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями. Полученные данные необходимо учитывать также при назначении вакцинопрофилактики гепатита В лицам повышенного риска инфицирования ВГВ.

Описанные выше наблюдения дали основание полагать, что развитие узелкового полиартериита при ОГВ тесно связано с иммунными нарушениями в организме больных.

Таким образом, хронические соматические заболевания аутоиммунного и аллер-

гического генеза являются факторами риска развития узелкового полиартериита у больных острым гепатитом В. У больных с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями рекомендуется настроженное отношение к вакцинопрофилактике гепатита В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Кирпичникова Г.И. и др. Вирусные гепатиты (этиопатогенез, эпидемиология, диагностика и терапия). - СПб.: Питер, 2001 - 57с [Rachmanova A.G., Neverov V.A., Kirpichnikova G.I. Virusnie gepatiti (etiopatogenez, epidemiologiya, diagnoz i terapiya). - St. Petersburg: Peter, 2001 - 57p]
2. Михайлов М. И., Мамедов М. К., Дадашева А. Э. Сравнительная оценка распространенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С, среди лиц из разных групп с высоким риском инфицирования // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2013. - № 4. - С.44-48 [Michaylov M.I., Mamedov M.K., Dadasheva A.E. Comparative assessment of the prevalence of infections caused by hepatitis B and C viruses among individuals from different groups with a high risk of infection // Jurnal Microbiologii, Epidemiologii i Immunobiologii. - 2013. - No. 4. - P.44-48 (in russian)]
3. Байкова Т.А. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения // Терапевтический архив. - 2013. - Т. 85, № 4. - С.106-110 [Baykova T.A. Variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C, general principles of treatment // Terapevticheskiy archiv. - 2013. - T. 85, No. 4. - P.106-110 (in russian)]
4. Абдурахманов Д.Т., Розина Т.П., Новиков П.И. HBV-ассоциированный узелковый полиартериит // Мед. вестник. - 2012. №3. - С.747-749. [Abdurachmanov D.T., Rozina T.P., Novikov P.I. HBV-associated polyarteritis nodosa // Med. vestnik. - 2012. No. 3. - P.747-749 (in russian)]
5. Glleven L., Mach A., Callard P. et al. Hepatitis B virus associated with polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome and impact of treatment of 115 patients // Medicine. - 2005. - Vol. 84, no 5. - P.313-322.
6. Трепо С.Г., Зучерман А.Д., Бирд Р.С., Принс А.М. The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa // J. Clin. Pathol.- 1974. - Vol. 27, no11. - P.863-868.
7. Shah S. Hormonal Link to Autoimmune Allergies // ISRN Allergy/ - 2012. – Vol. 2012. - P.1-5
8. Егорова Е.Н. Показатели системы комплемента у больных вирусными гепатитами В и С // Материалы VI российского съезда врачей-инфекционистов. – С.Петербург 2003. - С.120. Yeqorova Y.N. Indicators of complement system in patients with B and C virus hepatitis. // Materiali VI rossiyskoqo syezda vrachey-infekcionistov. - St. Petersburg, 2003. -120 p.(in russian)
9. Lightfoot R.W., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa // Arthritis Rheum.1990; 33(8):1088-1093.

Isayev J.P., Javadzade V.N., Metiyeva A.T.

THE ROLE OF PREMORBID DISEASES IN THE DEVELOPMENT OF POLYARTERITIS NODOSA ASSOCIATED ACUTE HEPATITIS B

Department of Infectious Diseases, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Summary. The article presents the results of a study investigating the role of premorbid diseases in the development of polyarteritis nodosa in patients with acute hepatitis B. The main group consisted of 158 patients with acute hepatitis B: 61 of them complicated with polyarteritis nodosa and 97 without complications. The "American College of Rheumatologists" classification criteria proposed in 1990 were used to diagnose polyarteritis nodosa. During the observations in patients premorbid diseases have been detected in various types, and it differed depending on whether polyarteritis nodosa. Thus, in patients without extrahepatic complications such as polyarteritis nodosa with acute hepatitis B both autoimmune and allergic disorders were found in 3,1% and in patients with polyarteritis nodosa 6,6% of autoimmune diseases, 9,8% of allergic diseases were noted. As it seems, polyarteritis nodosa is 2,1 and 3,2 times more common in patients with allergic and autoimmune pathologies compared to patients without pathology during acute hepatitis B.

Thus, it was revealed that chronic somatic diseases of autoimmune and allergic genesis are risk factors for the development of polyarteritis nodosa in patients with acute hepatitis B. Therefore, it is necessary to discover polyarteritis nodosa in time, to investigate premorbid pathologies, especially paying attention to autoimmune and allergic diseases.

Для корреспонденции:

Исаев Джалал Паша оглы – Кафедра инфекционных болезней Азербайджанского Медицинского Университета, Баку

For correspondence:

Isayev Jalal Pasha oglu, Ph.D. honey. Sciences, dosent, head. of the Department of Infectious Diseases, AMU

E-mail: celalpasa@ mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-1541-8974>

DOI: 10.34921/amj.2022.4.012

İsmayılova M.K.

**SONSUZ QADINLARDA EKSTRAKORPORAL MAYALANMA ZAMANI
YUMURTAQLIQLARIN HİPERSTİMULYASIYASI SİNDROMUNUN
YARANMA EHTİMALININ PROQNOZLAŞDIRILMASI**

Mərkəzi Klinika, Bakı

Xülasə. Məqalədə sonsuz qadınlarda yumurtalıqların hiperstimulyasiya sindromunun əmələ gəlməsinin proqnozlaşdırılması üçün optimal modelin işlənilib hazırlanması məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir.

EKM müalicəsi alan qadınlar ovulyasiya stimulyasiyasının aparılması zamanı ağırlaşma törənməsindən asılı olaraq iki qrupa bölünmüşdür: I qrupa yumurtalıqların hiperstimulyasiya sindromu olan 55 nəfər, II qrupa isə yumurtalıq hiperstimulyasiyası qeyd edilməyən 69 qadın daxil edilmişdir. EKM nəticələrinə və onun ağırlaşmalarına (YHS olması) təsir göstərən amillər statistika 10 (ABS) proqramında loqistik regressiyon analizinin köməyi ilə tədqiq edilmişdir. Asılı olan kəmiyyət binar olduqda hə/yox (vardır/yoxdur) kimi dəyərlər götürülür, məsələn: EKM-in nəticəsi müsbətdir və ya EKM-in nəticəsi mənfidir loqistik regressiyadan istifadə edilmiş, öyrənilən əlamətlərin təsiri altında bu iki ifadədən birini qəbul etmək ehtimalı qiymətləndirilmişdir. Bu ehtimalın loqiti – təbii loqarifm “müsbət effekt” (p) ehtimalının “mənfi effekt” (Ip) ehtimalına olan nisbətidir.

Tədqiqat göstərmişdir ki, sonsuz qadınlarda EKM prosedurunun aparılması zamanı YHS-nin inkişaf etməsinin əsas prediktorları bunlardır: yaş, BKİ, yumurtalıqların antral follikullarının sayı, polikistoz yumurtalıqlar sindromu və ya polikistoz yumurtalıqlar və AMH. Sonsuz qadınlarda EKM prosedurunun aparılması zamanı YHS-nin inkişaf etmə ehtimalının proqnozlaşdırılması üçün olan proqnostik model 83,74 % dəqiq proqnozlaşdırma ilə, 83,63 % həssaslıqla və 83,82 % spəsifikliklə loqistik regressiya üsulunun köməyi ilə yaradılmışdır; sonsuz qadınlarda EKM prosedurunun aparılması zamanı YHS-nin inkişaf etmə ehtimalının proqnozlaşdırılmasının informativ prediktorları bunlardır: yaş, BKİ, yumurtalıqların antral follikullarının sayı, polikistoz yumurtalıqlar sindromu və AMH.

Açar sözlər: ekstrakorporal mayalanma, sonsuzluq, yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromu, yumurtalıqların polikistozu, loqistik regressiya

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, бесплодие, синдром гиперстимуляции яичников, поликистозные яичники, логистическая регрессия

Key words: In vitro fertilization, infertility, ovarian hyperstimulation syndrome, polycystic ovaries, logistic regression

Исмайлова М.К.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА
ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

Центральная Клиника, г. Баку

В статье представлены результаты исследования проведенного с целью разработать оптимальную модель прогнозирования вероятности наступления синдрома гиперстимуляции яичников у бесплодных женщин в программе вспомогательных репродуктивных технологий.

Объектом исследования являлись женщины с бесплодием (первичным и вторичным), направленные на лечение бесплодия методом ЭКО/ИКСИ в Центральную Клиническую больницу г.Баку. Ретроспективная часть работы состояла в исследовании 518 пациенток с бесплодием, которые прошли 690 циклов ЭКО ИКСИ. По результатам ЭКО-ИКСИ все пациентки разделены на

две группы: пациентки с наступившей беременностью – группа А основная (234 человек) и пациентки с отрицательными попытками ЭКО ИКСИ – группа Б контрольная (284 человек), у которых после процедуры ЭКО-ИКСИ беременность не наступила. На проспективном этапе работы женщины, которым проводили лечение методом ЭКО/ИКСИ были разделены на две подгруппы (наличие осложнений при проведении стимуляции овуляции – синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – 1-я подгруппа (55 человек) и без осложнений (без СГЯ) – 2-я подгруппа (69 человек). Полученные данные клинических и лабораторных исследований обработаны методами вариационной статистики в системе статистического анализа STATISTICA 10.

Исследование показало, что основными предикторами развития СГЯ при проведении процедур ЭКО у бесплодных женщин являются: возраст, индекс массы тела (ИМТ), число антральных фолликулов яичников (ЧАФ), синдром поликистозных яичников (СПЯ) и АМГ.

Информативными предикторами прогноза вероятности развития СГЯ при проведении процедур ЭКО у бесплодных женщин являются возраст, ИМТ, ЧАФ, СПЯ и АМГ, при этом, возраст и ИМТ отрицательно ассоциируются с вероятностью развития СГЯ, а повышение значения ЧАФ левого и правого яичников, уровень АМГ и СПЯ – положительно ассоциируются с вероятностью развития СГЯ при выполнении ЭКО.

Целью программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) являются получение адекватного количества ооцитов и эмбрионов при минимизации рисков осложнений, наиболее серьезным из которых является синдром гиперстимуляции яичников СГЯ (синдром гиперстимуляции яичников) [1,2].

СГЯ – ятрогенное осложнение, в основе которого лежит гиперэргический неконтролируемый ответ яичников на введение гонадотропинов в циклах стимуляции овуляции и программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (вспомогательные репродуктивные технологии). В некоторых случаях синдром может манифестировать после индукции овуляции кломифеном или при наступлении беременности в спонтанном цикле. Данный синдром является следствием гормональной стимуляции яичников [3,5]. Частота СГЯ варьирует от 0,5% до 14% при различных схемах стимуляции овуляции и не имеет тенденции к снижению. Тяжелые формы синдрома, при которых необходима госпитализация, диагностируют в 0,2–10% случаев. Заболевание протекает с различной степенью тяжести и может заканчиваться летальным исходом в связи с развившимися тромбоемболическими осложнениями или РДС (респираторный дистресс-синдром) взрослых. Ожидаемая летальность – 1 на 450–500 тыс. женщин [6,7,8].

Ключом к предотвращению развития СГЯ является своевременное выявление пациентов группы риска. Для этой цели разработан ряд клинико-лабораторных парамет-

ров, служащих предикторами развития СГЯ, позволяющими вовремя применить меры профилактики [4,9,10]. В литературе имеются сообщения [6,11,12] о важной роли ряда лабораторных и клинических параметров для предсказания вероятности возникновения СГЯ, в частности, возраста, ИМТ (индекс массы тела), АМГ (антимюллеровый гормон). Обладая высокой чувствительностью, вышеперечисленные параметры могут использоваться в качестве скрининга на выявление группы риска развития СГЯ, однако специфичность этих маркеров невысока [13,16]. Вопрос прогностической ценности вышеуказанных клинико-лабораторных маркеров развития СГЯ остается актуальным и изучается многими авторами [15,17, 18,19].

Материал и методы исследования. Объектом исследования являлись женщины с бесплодием (первичным и вторичным) направленные на лечение бесплодия методом ЭКО/ИКСИ (внутрицитоплазматическое введение сперматозоида - intracytoplasmic sperm injection) в Центральную Клиническую больницу г. Баку. На проспективном этапе работы женщины, которым проводили лечение методом ЭКО/ИКСИ в соответствии с задачами исследования были разделены на две подгруппы (в зависимости от наличия осложнений при проведении стимуляции овуляции – СГЯ (синдром гиперстимуляции яичников) – 1-я подгруппа (55 человек) и без осложнений (без СГЯ) – 2-я подгруппа (69 человек).

Полученные данные клинических и лабораторных исследований обработаны методами вариационной статистики в системе статистического анализа STATISTICA 10 (программный пакет STATISTICA США, версия 10 для Windows 8). Во всех выбор-

ках определен характер распределения на нормальность по критериям Колмогорова-Смирнова, Шапиро – Уилки и Левена. Для сравнительного анализа использованы параметрический критерий Стьюдента, если распределение нормальное или количество объектов исследований слишком большое (более 100). При распределении показателей, отличным от нормального применялся метод Манна-Уитни.

Влияние отдельных признаков пациентов и их весовых коэффициентов на результаты ЭКО и его осложнений (на наличие СГЯ) исследовали с помощью логистического регрессионного анализа в программе Статистика 10 (США).

Логистическая регрессия используется, когда зависимая величина является бинарной (т.е. принимает значения да/нет, имеет/не имеет, например, исход ЭКО положительный, или исход ЭКО отрицательный) и на ее исход влияют независимые переменные различного характера (качественные и/или количественные) [20, 21]. Фактически оценивается вероятность принять одно из этих двух утверждений под влиянием изучаемых признаков. Логит этой вероятности – натуральный логарифм отношения вероятности «положительный эффект» (p) к вероятности «отрицательный эффект» ($1-p$).

$$\text{Logit}(p) = \ln \frac{p}{1-p}$$

Величина $\text{Logit}(p)$ является непрерывной и принимает значения в интервале от 0 до 1 (от отрицательного эффекта к положительному эффекту).

Процедура логистической регрессии заключается в создании и оценке уравнения вида

$$\text{Logit}(p) = Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots$$

x_1, x_2, x_3 – независимые переменные.

b_0, b_1, b_2, b_3 – постоянные коэффициенты

Тогда вероятность положительного эффекта

$$p = Y = \frac{1}{1 + e^{-Y}} = \frac{1}{1 + 2,72^{-Y}} = A$$

Вероятность отрицательного исхода ЭКО равно "А", а положительного исхода ЭКО (1-А). Или вероятность отрицательного ис-

хода ЭКО равно $(A \times 100) \%$, а положительного исхода ЭКО $[(1-A) \times 100] \%$.

Поставляются средние значения полученных в ходе исследования параметров (при числовых значениях) или цифр 1 (при наличии признака) и 0 (при отсутствии признака), получается значение Y .

Целью регрессионного анализа является измерение связи между зависимой переменной и одной (парный регрессионный анализ) или несколькими (множественный) независимыми переменными. Независимые переменные называют также факторными, объясняющими, определяющими, регрессорами и предикторами. Зависимую переменную иногда называют определяемой, объясняемой, «откликом». Независимыми переменными в настоящей работе являются отдельные признаки, характеризующие пациентов, а зависимой переменной является исход ЭКО, в частности – наступление беременности (то есть эффективный ЭКО) или отсутствие беременности после проведения курса ЭКО (то есть не эффективный ЭКО). Зависимой переменной является также возникновение СГЯ или отсутствие данного осложнения.

Для включения в регрессионный анализ необходимых признаков, характеризующих бесплодных женщин, предварительно проводится выявление информативности независимых признаков. Отбор информативных признаков для формирования классификационных функций проводится на основе выявления достоверности сравниваемых признаков у пациенток с положительными и отрицательными результатами ЭКО.

По данным максимальных значений линейных классификационных функций (ЛКФ больных относили к той или иной группе прогнозирования).

Для оценки эффективности линейных уравнений прогнозирования применялись таблицы сопряженности 2x2 и такие показатели, как чувствительность и специфичность.

Чувствительность – доля лиц с положительным результатом ЭКО у обследуемых пациенток. Этот показатель характеризует вероятность истинно положительного результата ЭКО. Его значения рассчитывали по формуле ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

ИП/ИП+ЛО.

Специфичность – доля лиц с отрицательным результатом ЭКО у пациенток. Показатель рассчитывали по формуле: СПЕЦИФИЧНОСТЬ – ИО/ЛП+ИО.

ИП – истинно положительные; ЛО – ложно отрицательные; ИО – истинно отрицательные; ЛП – ложно положительные

Для прогнозирования развития СГЯ при проведении процедур ЭКО проведен логистический регрессионный анализ общепринятых клинико-лабораторных предикторов развития СГЯ (возраст, ИМТ, гормональный профиль – эстрадиол, ФСГ, ЛГ, кортизол, АМГ, анализ менструальной функции, наличие кисты яичника, наличие гинекологических заболеваний на момент обследования. Хронический эндометрит, ПКЯ (поликистозные яичники) или СПКЯ (синдром поликистозных яичники), эндометриоз, гидросальпинкс, киста яичника; Сальпингоовариолизис, Показатели овариального резерва, различных методах стимуляции).

У женщин с СГЯ и без СГЯ при помощи логистической регрессии исследовались следующие показатели: возраст, ИМТ, данные лапароскопии (сальпингоовариолизис, синдром поликистозных яичников или поликистозные яичники), овариальный резерв (число антральных фолликулов в правом яичнике, число антральных фолликулов в левом яичнике), а также гистологический изменения в эндометрии – наличие железистой гиперплазии эндометрия.

Результаты полученного прогноза представлены в таблице 1. Как видно, общая модель регрессионного анализа оказалась статистически достоверной, $XI^2=80,249$, $p=0,000$, то есть данная модель прогноза адекватна и может прогнозировать вероятность возникновения или не возникновения СГЯ.

СГЯ – является зависимой переменной, остальные показатели, перечисленные выше – независимыми переменными. Как показано в таблице 1, ассоциированы с СГЯ при проведении процедур ЭКО, такие параметры, как возраст, ИМТ (индекс массы тела), ЖГЭ (железистая гиперплазия эндометрия), число антральных фолликулов правого и левого яичника и сальпингоовариолизис. Отрицательно ассоциированы с СГЯ возраст, ИМТ

и положительно ассоциированы – ЖГЯ (железистая гиперплазия яичников), ЧАФ (число антральных фолликулов) правого и левого яичника, АМГ и сальпингоовариолизис.

Подставляя коэффициенты при независимых переменных получаем следующее уравнение регрессии (1).

Уравнение 1

$$\text{Logit (p)} = Y = -2,48 - 0,11x \text{ Возраст} - 0,14x \text{ ИМТ} + 0,86x \text{ ЖГЭ} + 0,31x \text{ ЧАФЯП} + 0,21x \text{ ЧАФЯЛ} + 3,72x \text{ СПЯ/ПЯ} + 0,21x \text{ АМГ} + 0,97x \text{ СО}$$

Logit (p) = Y – вероятность развития СГЯ

В – возраст

ИМТ – индекс массы тела

ЖГЭ – Железистая гиперплазия эндометрия

ЧАФЯП – Овариальный резерв число антральных фолликулов в правом яичнике

ЧАФЯЛ – Овариальный резерв число антральных фолликулов в левом яичнике

СПЯ–ПЯ – синдром поликистозных яичников – поликистозные яичники

АМГ – антимюллеровый гормон

СО – сальпингоовариолизис

Но проведенный статистический анализ показал, что статистически значимые коэффициенты выявлены для следующих параметров: возраст, ИМТ, синдром поликистозных яичников или поликистозные яичники, число антральных фолликулов в правом яичнике, число антральных фолликулов в левом яичнике и АМГ. Коэффициенты при показателях сальпингоовариолизис (-0,97), железистая гиперплазия эндометрия (-0,86) статистически не значимы (таблица 1), поэтому не вошли в конечную формулу логистической регрессии (уравнение 2).

Уравнение 2

$$\text{Logit (p)} = Y = -2,48 - 0,11x \text{ Возраст} - 0,14x \text{ ИМТ} + 0,31x \text{ ЧАФЯП} + 0,21x \text{ ЧАФЯЛ} + 3,72x \text{ СПЯ} + 0,21x \text{ АМГ}$$

Из уравнения 2 видно, что достоверно информативными показателями являются возраст, ИМТ, число антральных фолликулов левого и правого яичника и синдром поликистозных яичников или поликистозные яичники и АМГ.

Таблица 1. Коэффициенты регрессии для прогнозирования вероятности развития СГЯ (синдром гиперстимуляции яичников) по некоторым параметрам женщин при проведении ЭКО

Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 55 1's: 68 (Spreadsheet1 СПЯ) Dep. var: СГЯ Loss: Max likelihood (MS-err. scaled to 1) Final loss: 44,444085173 Chi ² (7)=80,249 p=,00000 Include cases: 1:124									
	Const.B0	Возраст	ИМТ	Гистол железистая гиперплазия эндометрия	Овариальный резерв число антральных фолликулов в правом яичнике	Овариальный резерв число антральных фолликулов в левом яичнике	ПКЯ или СПКЯ	АМГ	сальпингоовариолизис
Estimate	-2,48	0,116	0,142	-0,867	-0,3139	-0,21337	-3,72	-0,211	-0,973
Standard Error	2,09	0,05163	0,0403	0,8684	0,10234	0,08721	1,069	0,0845	0,61320
t(229)	-1,18	2,2496	3,523	-0,998	-3,0680	-2,4464	-3,48	-2,498	-1,588
p-value	0,23	0,026	0,0006	0,320	0,00268	0,0159	0,000	0,0134	0,11500
-95%CL	-6,62	0,01388	0,062	-2,58	-0,5167	-0,38614	-5,83	-0,3782	-2,1884
+95%CL	1,66	0,21844	0,2223	0,8530	-0,1112	-0,0406	-1,60	-0,0442	0,24079
Wald's Chi-square	1,40	5,06098	12,417	0,9971	9,412738	5,985227	12,11	6,2416	2,52212
p-value	0,23	0,02447	0,0004	0,3180	0,002156	0,014431	0,000	0,0124	0,11226
Odds ratio (unit ch)	0,0834 65	1,12317	1,1529	0,4201	0,7305	0,807851	0,024	0,8095	0,37763
-95%CL	0,00	1,01397	1,0643	0,0752	0,596471	0,679674	0,002	0,6850	0,11208
+95%CL	5,26	1,24413	1,2490	2,3468	0,894696	0,960199	0,201	0,9567	1,27226
Odds ratio (range)		14,4651	62,048	0,4201	0,01687	0,050424	0,024	0,0519	0,37763
-95%CL		1,37616	6,0952	0,0752	0,001209	0,004489	0,002	0,0050	0,11208
+95%CL		152,045	631,64	2,3468	0,235387	0,566315	0,201	0,5381	1,27226

Примечание: Estimate – свободный член уравнения, Standard Error – Стандартная ошибка, p – value – уровень значимости коэффициентов уравнения -95%CL +95%CL – доверительный интервал, Wald's Chi-square – хи квадрат Вальда, p – value уровень значимости Вальда

Повышение возраста и ИМТ уменьшают вероятность СГЯ, а повышение значения ЧАФ левого и правого яичников, уровня АМГ и СПЯ – повышают вероятность развития СГЯ при выполнении ЭКО. Следует отметить, что наибольший коэффициент установлен для СПЯ/ПЯ и числе антральных фолликулов в яичниках, за ними, по значимости, следует уровень АМГ, ИМТ и возраст с коэффициентами 0,14 и 0,11, соответственно.

Подставляя средние значения полученных статистически значимых признаков в изучаемой популяции (в частности в азербайджанской) в формулу уравнения логистической регрессии получают опреде-

ленное значение (цифру). Данное значение является пограничной между СГЯ и без СГЯ. Для прогнозирования вероятности развития СГЯ у обследуемых женщин, полученные значения этих женщин подставляют в уравнение регрессии. И если полученное значение меньше пограничного, то диагностируется СГЯ, если полученное значение больше пограничного – то вероятность возникновения СГЯ резко уменьшается.

Как показано выше, построенная прогностическая модель статистически достоверна, $p < 0,05$. В целом прогностическая ценность данной модели равна 83,74 % . Чувствительность модели равна 83,63% и специфичность равна 83,82 % (таблица 2).

Таблица 2. Чувствительность и специфичность уравнения регрессии для прогнозирования вероятности развития СГЯ (синдром гиперстимуляции яичников) при проведении ЭКО

Решение по тестируемому методу	Фактическое состояние объектов		% правильных предсказаний
	положительное	отрицательное	
положительное	46	11	83,63636
отрицательное	9	57	83,82353

Прогнозирование вероятности возникновения СГЯ в ходе выполнения ЭКО по построенной модели в 26,48 раз точнее, по сравнению с предсказанием вероятности СГЯ без данной прогностической модели (таблица 2).

Таким образом, основными предикторами развития СГЯ при проведении процедур ЭКО у бесплодных женщин являются: возраст, ИМТ, число антральных фолликулов яичников, синдром поликистозных яичников или поликистозные яичники и АМГ. Прогностическая модель для предсказания вероятности развития СГЯ при проведении процедур ЭКО у бесплодных женщин создана при помощи логистической регрессии с точностью прогноза 83,74 %, чувствительностью 83,63% и специфичностью 83,82%. Информативными предикторами прогноза вероятности развития СГЯ при проведении процедур ЭКО у бесплодных женщин являются возраст, ИМТ, число антральных фолликулов яичников, синдром поликистозных яичников яичники и АМГ, при этом, возраст и ИМТ отрицательно ассоциируются с вероятностью развития СГЯ, а повышение значения ЧАФ левого и правого яичников, уровень АМГ и

СПЯ – положительно ассоциируются с вероятностью развития СГЯ при выполнении ЭКО. Параметры, достоверно различающиеся между обследуемыми бесплодными женщинами с различными исходами ЭКО не всегда могут служить в качестве прогностических факторов для предсказания исхода ЭКО или вероятности развития СГЯ при выполнении процедур ЭКО.

В заключение необходимо подчеркнуть, что, несмотря на многообразие функциональных, клинико-лабораторных параметров (возраст, ИМТ, АМГ, СПЯ/ПЯ, число антральных фолликулов), наиболее объективными могут считаться лишь некоторые из них (АМГ, число антральных фолликулов и СПЯ). Эти маркеры дают основание для принятия клиницистом решения, какой протокол и дозу гонадотропинов использовать для конкретной пациентки. Однако следует отметить, что несмотря на столь высокие показатели построенной модели прогноза СГЯ у женщин при проведении процедур ЭКО указанные выше, на сегодняшний день не существует универсального предиктора ответа яичников на стимуляцию и, как следствие, развития и течения СГЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beall S.A., Decherney A. The history and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of Infertility // *Fertil Steril.* 2012;97(4):795–801.
2. Blumenfeld Z. The ovarian Hyperstimulation syndrome // *Vitam Horm.* 2018;107:423–51.
3. Bellapu S., Guttman J. Use of point-of-care ultrasound for the diagnosis of ovarian hyperstimulation syndrome // *J Emerg Med.* 2017;52(4):e101–4.
4. Balu Jancy Kalpana, Subramonian Aarthy, Shunmugiah Karutha Pandian [et al.] -Antibiofilm Activity of α -Amylase from *Bacillus subtilis* S8-18 Against Biofilm Forming Human Bacterial Pathogens [Text] // *Appl. Biochem Biotechnol.* - 2012. - Vol. 167. - P. 1778-1794.
5. Nastri C.O., Teixeira D.M., Moroni R.M., et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:377–93.
6. Dahan M.H., Tannus S., Seyhan A., et al. Combined modalities for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome following an excessive response to stimulation // *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(3):252–5.
7. Eskew A.M., Omurtag K.R. Ovarian hyperstimulation syndrome management strategies: where are we going // *Minerva Endocrinol.* 2018;43(1):50–6.
8. Feinberg E.C. Ovarian hyperstimulation: past, present, and future. *Fertil Steril.* 2016;106(6):1330.
9. Rackow, B.W. Reproductive performance of women with müllerian anomalies [Text] / B.W. Rackow, A. Arici // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* - 2007. - Vol. 19. - P.229-237.

10. T. Garrido-Gómez, M. Ruiz-Alonso, D. Blesa [et al.] -Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results [Text] // Fertil. Steril. - 2013. - Vol. 99. - P. 1078-1085.
11. Jahromi B.N., Parsanezhad M.E., Shomali Z. Ovarian hyperstimulation syndrome: a narrative review of its pathophysiology, risk factors, prevention, classification, and management. IJMS. 2018;43(3):248–60.
12. Hill M.J., Levens E.D. Is there a benefit in follicular flushing in assisted reproductive technology // Curr Opin Obstet Gynecol 2010;22:208-212.
13. Humaidan P., Nelson S.M., Devroey P., et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. Hum Reprod. 2016;31(9):1997–2004.
14. Kristy Red-Horse, Yan Zhou, Olga Genbacev [et al.] - Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface [Text] // The J. of Clin. Invest. - 2004. - Sept., Vol. 114, № 6. - P.744-754.
15. Manzanares M.A., Gomez-Palomares J.L., Ricciarelli E., Hernandez E.R. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonist in vitro fertilization patients with polycystic ovaries does not cause ovarian hyperstimulation syndrome despite very high estradiol levels // Fertil Steril 2010;93:1215-1219.
16. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Fertil Steril. 2016;106:1634–47.
17. Controlled Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group. February 2019, pp.115–120.
18. Shi J., Ren X., Tian Q., et al. Persistent megalocystic ovaries after ovarian hyperstimulation syndrome in a postpartum patient with polycystic ovarian syndrome: a case report // J. Ovarian Res. 2018;11(1):79.
19. Youssef M.A., Mourad S., Volume expanders for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome // Cochrane Database Syst Rev. 2016;(8):CD001302.
20. Jill C. Stoltzfus - Logistic Regression: A Brief Primer // Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine/ doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01185.x/1099-1104
21. Haykin S. New directions in statistical signal processing: from systems to brain. – Cambridge, London: The MIT press. - 2007

Ismailova M.K.

PREDICTING THE PROBABILITY OF DEVELOPING OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME IN INFERTILE WOMEN DURING IN VITRO FERTILIZATION

Central Clinic, Baku, Azerbaijan

Summary. The article presents the results of a study conducted to develop an optimal model for predicting the probability of ovarian hyperstimulation syndrome in infertile women in the program of assisted reproductive technologies.

The object of the study was women with infertility (primary and secondary) referred for infertility treatment by in vitro fertilization (IVF/ICSI) at the Central Clinical Hospital in Baku. The retrospective part of the work consisted of a study of 518 infertile patients who underwent 690 cycles of IVF ICSI. According to the results of IVF-ICSI, all patients were divided into two groups: patients with pregnancy - A - group - main (234 women) and patients with negative IVF ICSI attempts - B - control group (284 women), who after the IVF procedure - ICSI pregnancy did not occur. At the prospective stage of the work, women who underwent IVF/ICSI treatment were divided into two subgroups (presence of complications during ovulation stimulation - ovarian hyperstimulation syndrome - OHSS) - 1st subgroup (55 women) and without complications (without OHSS) - 2nd subgroup (69 women). The data obtained from clinical and laboratory studies were processed by the methods of variation statistics in the statistical analysis system STATISTICA 10.

The main predictors of OHSS development during IVF procedures in infertile women are age, body mass index (BMI), antral ovarian follicle number (AOF), polycystic ovary syndrome (PCOS) and antimüllerian hormone (AMH).

Informative predictors of the likelihood of developing OHSS during IVF procedures in infertile women are age, BMI, AOF, PCOS and AMH, while age and BMI are negatively associated with the likelihood of developing OHSS, and an increase in the AOF of the left and right ovaries, the level of AMH and PCOS – are positively associated with the likelihood of developing OHSS during IVF.

Для корреспонденции:

Махира Камиль кызы Исмаилова, Центральная Клиника, г. Баку

E-mail: mahiremka@hotmail.com

DOI: 10.34921/amj.2022.4.013

¹Karandaşov V.İ., ¹Mustafayev R.D., ²Aleksandrova N.P., ³Sadıxov F.Q., ¹Hüseynov A.İ.

COVID-19 XƏSTƏLİYİNİN KOMPLEKS MÜALİCƏSİNDƏ HEMOSTAZIN KORREKSİYASI MƏQSƏDİLƏ FOTHEMOTERAPİYANIN TƏTBİQİ

¹Federal Tibbi və Bioloji Agentliyin “O.K.Skobelkin adına Lazer Təbabəti Dövlət Elmi Mərkəzi”
Federal Dövlət Büdcə Müəssisəsi, Moskva, Rusiya;²Moskva Şəhər Səhiyyə Departamentinin Tibbi Reabilitasiya, Bərpaedici və İdman Təbabəti üzrə
Elmi-Praktik Mərkəzi, Moskva, Rusiya;³M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan Respublikası

Xülasə. Məqalədə SARS-CoV-2 koronavirusunun törətdiyi COVID-19 xəstəliyinin kompleks müalicəsində hemostazın korreksiyası üçün fotohemoterapiyadan (qanın UB şüalandırılması) istifadənin səmərəsini öyrənmək məqsədilə aparılan elmi araşdırma haqqında məlumat verilir. Araşdırmaya COVID-19 diaqnozu qoyulmuş 21 xəstə daxil edilmişdir. Xəstələr iki qrupa bölünmüşdür: əsas qrup (11 xəstə), qanın ultrabənövşəyi şüalandırılmasını əsas müalicə ilə birlikdə alanlar və yalnız ümumi qəbul olunmuş əsas müalicə alanlar – kontrol qrupu (10 xəstə). Hemostaz sisteminin parametrlərinin stabilləşmə dinamikası, qanın turşu-qələvi müvazinətinin normallaşması və eritrositlərdə hemoqlobinin maksimum saturasiyası göstəriciləri kontrol qrupunda olan xəstələrin müvafiq göstəriciləri ilə müqayisəli dəyərləndirilmişdir.

Müəyyən edilmişdir ki, COVID-19 xəstələrinin qanının venadaxili UB şüalandırılması ilə kombinasiyada əsas müalicə almış xəstələrdə yuxarıda göstərilən sistemlərin vəziyyəti yaxşılaşmaqla yanaşı, hər 2 ağciyərin KT müayinəsində sağalma və ağız-udlaq, burun-udlaq yaxmalarında mənfi PCR nəticələri kontrol qrupunun xəstələrinə nisbətən 5-6 gün əvvəl başlanması ilə nəticələnmişdir. Əsas qrup xəstələrin həyati vacib funksiyaları normallaşdıqdan, ağciyərlərin KT müayinəsində xəstəlik əlamətlərinin aradan qalxmasından və klinik-laborator göstəricilərin yaxşılaşmasından sonra kontrol qrupunda olan xəstələrdən 5-6 gün əvvəl evə yazıla bilər.

Açar sözlər: fotohemoterapiya, hemostaz, protrombin müddəti, protrombin indeksi, fibrinogen**Ключевые слова:** фотогемотерапия, гемостаз, протромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген**Key words:** photohemotherapy, hemostasis, prothrombin time, prothrombin index, fibrinogen¹Карандашов В.И., ¹Мустафаев Р.Д., ²Александрова Н.П.,
³Садыхов Ф.Г., ¹Гусейнов А.И.

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГЕМОСТАЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ COVID-19

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр лазерной
медицины им. О.К.Скобелкина Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия;²ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и
спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;³Научный центр хирургии им. М.А.Топчубашева, г. Баку, Республика Азербайджан

В статье представлена информация о научном исследовании, проведенном с целью изучения возможности использования фотогемотерапии (УФ-облучения крови) для коррекции гемостаза в комплексном лечении COVID-19 вызванным коронавирусом SARS-CoV-2. В исследование были включены 21 пациентов с диагнозом COVID-19. Пациенты составили две группы: основную (11

человек), которой в комплексе с базовой терапией проводили УФ-воздействие на кровь и контрольную (10 человек), где использовали лечение в соответствии с общепринятой базовой терапией. Оценивали динамику стабилизации параметров системы гемостаза, нормализацией кислотно-щелочного состояния крови и максимальной сатурацией гемоглобина эритроцитов по сравнению с результатами лечения больных контрольной группы.

Установлены что у больных с COVID-19, которым проводили базовую терапию в комплексе с внутривенным УФ-облучением крови, помимо улучшения состояния вышеуказанных систем, отмечены: наступление КТ 1-2 легких и отрицательных результатов ПЦР при исследовании мазков из рото - и носоглотки на 5-6 дней раньше, чем у пациентов контрольной группы. Больные основной группы выписаны после нормализации жизненно важных функций, КТ картины легких и клинико-лабораторных показателей на 5-6 дней раньше, чем пациенты контрольной группы.

Реакция организма на воздействие физических факторов выражается в различных изменениях показателей центральной и периферической гемодинамики, гомеостаза, трофики, дыхания, реактивности и сопротивляемости организма. Лечебный эффект физического фактора зависит от особенностей распределения его энергии и от физических свойств тканей-мишеней, осуществляющих поглощение его энергии. К таким физическим факторам, в частности, относятся электромагнитные колебания оптического диапазона или фототерапия. Об эффективности применения фотогемотерапии (ФГТ), в частности, ультрафиолетового (УФ) облучения крови, при лечении заболеваний вирусной этиологии известно давно. Также установлено положительное влияние фотогемотерапии на гемореологию и свертывающую систему крови [1, 2]. Это и определило актуальность настоящего исследования.

Эффективность применения фотогемотерапии – коротковолнового спектра оптического излучения «синего», «красного» и ультрафиолетового (УФ) диапазонов для облучения крови, как вариант немедикаментозного метода коррекции различных гомеостатических расстройств, сопровождающих многочисленные заболевания, изложена в многочисленных исследованиях [2, 3]. Выявлена высокая эффективность фотогемотерапии при коррекции гемореологических расстройств, в улучшении микрогемодинамики и нормализации свертывающей системы крови [4, 5]. Помимо этого, среди многочисленных исследований, посвященных эффективности применения фотогемотерапии при различных заболеваниях в комплексе с базовой терапией, есть

сообщения об использовании электромагнитных колебаний оптического диапазона при заболеваниях вирусной этиологии, например, гепатита и ВИЧ. Наши клинические исследования показали высокую эффективность ультрафиолетового облучения крови (УФОК) при obstructивных заболеваниях легких, осложненных хронической легочной недостаточностью, что объясняется снижением вязкости крови, улучшением ее кислородтранспортной функции и гемодинамики [6, 7, 8, 9].

Поэтому, данные о высокой эффективности фотогемотерапии при лечении заболеваний вирусной этиологии, а также возможность реабилитации с помощью фотогемотерапии определенных систем организма, определила актуальность настоящего исследования, целью которого было установить возможности использования фотогемотерапии в комплексном лечении коронавируса SARS-CoV-2, в том числе, для коррекции свертывающей системы крови, нарушение которой при данном заболевании зачастую сопровождается развитием тромбоза.

Анализ литературных данных по клиническому опыту ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, позволил выделить несколько препаратов этиологической направленности, которые используются в настоящее время клиницистами в комплексной терапии для лечения COVID-19. К ним относятся лопинавир+ритонавир, рибавирин и препараты интерферонов.

Данные о том, что УФ-облучение (УФО) при воздействии на кровь способствует улучшению циркуляции крови и активизирует рудиментарные механизмы, запускающие адаптационные системы организма, ранее не

функционирующие, способствовали тому, что клиницистами было принято решение использовать УФО крови (УФОК) в комплексном лечении больных коронавирусом SARS-CoV-2 для предотвращения тромбоза и улучшения показателей гомеостаза в целом.

Цель исследования явилась установить возможности использования фотогемотерапии (УФ-облучения крови) для коррекции гемостаза в комплексном лечении коронавируса SARS-CoV-2.

Материал и методы исследования. Комплексное клиничко-лабораторное обследование после одобрения исследования этическим комитетом было произведено у 21 пациента (у 10 – мужского пола в возрасте от 52 до 84 лет и у 11 – женского пола в возрасте от 57 до 81 года) с диагнозом COVID-19, находящихся на лечении в госпитале для ветеранов войны №2 Департамента здравоохранения города Москвы. Всем обследованным больным проводили лечение в соответствии с протоколами временных методических рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 5 (08.04.2020) (утв. Министерством здравоохранения РФ).

Применяли комбинированный препарат лопинавир+ритонавир, комбинированная антибактериальная терапия цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) внутривенно + азитромицин. Проводили инфузионно-дезинтоксикационную терапию, симптоматическое лечение включало купирование лихорадки, терапию ринита или ринофарингита, бронхита (мукоактивные, бронхолитические препараты). Обязательным компонентом лечения было назначения низкомолекулярных гепаринов (надропарин кальций).

В группу, пациентов, которых лечили только по вышеуказанной схеме, вошло 10 больных (контроль группа). В целях выявления, дополнительных эффективных способов лечения SARS-(CoV-2) основной группе больных из 11 человек в комплексе с базовой терапией проводили УФ воздействие на кровь с помощью светодиодного аппарата АФС-Соларис (Россия) с одноразовым световодом с иглой (КИВЛ-01), излучающим УФ лучи с длиной волны 365 ± 10 нм (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08725 от 30.08.2010). Волоконно-оптические насадки вводили в локтевую вену пациента; мощность на конце световодов составляла 1,0-1,5 мВт. Воздействие продолжалось 35-40 минут, проводилось через день и в целом составляло 5-6 процедур.

Для измерения показателей гемостаза использовали автоматический коагулограф ACL ELITE PRO

(USA) (по лицензии ООО «Сервисинструмент», Россия). Определяли протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), МНО, АЧТВ (активированное частичное протромбиновое время), концентрацию фибриногена – по методу Клауса, D-димер. Количество тромбоцитов определяли на целлоскопе-401 фирмы AB Lars Ljunberg (Швеция).

Газы крови и уровень лактата исследовали на анализаторе GEM Premier 3500 (Lab Tech, USA) (по лицензии Россия). Насыщение крови кислородом определяли с помощью пульсоксиметра. Все исследования проводили в соответствии с инструкциями применительно к конкретному прибору.

Статистический анализ данных осуществляли посредством статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США) с соблюдением принципов и требований к статистической обработке материала в биологических и медицинских исследованиях. Для анализа соответствия вида распределения признака закону нормального распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. Для описания количественных данных использовали среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m). Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У всех больных при поступлении в клинику выявлены изменения легких КТ – 3,4; частота дыхания – больше 24 вдохов/мин; ЧСС – больше 125 уд/мин; SpO₂ – меньше 90% в атмосферном воздухе. Клиническое состояние больных с COVID-19 соответствует появившемуся в настоящее время в зарубежной литературе термину «тихая гипоксемия» (Silent Hypoxemia), указывающему на довольно большой процент пациентов, поступающих в больницу с острой нехваткой кислорода, непропорциональной симптомам [10]. Лабораторные исследования показали, что у больных уровень креатинфосфокиназы – в два раза выше верхнего предела нормы, С-реактивного белка – больше 100 мг/л; лактатдегидрогеназы – больше 245 Ед/л; повышенный тропонин; количество лимфоцитов при поступлении – меньше 0,8/мкл; ферритина – больше 300 мкг/л.

Анализ показателей системы гемостаза у больных SARS-CoV-2 при поступлении в клинику во обеих группах больных также выявил изменение некоторых его параметров (табл. 1, табл. 1А).

Таблица 1. Динамика показателей системы гемостаза у больных с SARS-CoV-2 (M+/-m)

Показатели	Исходное значение		6 сутки лечения		12 сутки лечения	
	Контрольная группа (n = 10)	Основная группа (n = 11)	Контрольная группа (n = 10)	Основная группа (n = 11)	Контрольная группа (n = 10)	Основная группа (n = 11)
Количество тромбоцитов (мм ³)	306±3,8	310±3,6	340±3,6*	320±2,1*	351±3,1*z	325±1,9
ПВ (сек)	16,5±1,2	17,0±1,7	22,4±0,9*	17,4±0,8	25,4±0,8*	18,4±0,7
МНО (ед)	1,35±0,12	1,31±0,09	1,6±0,14	1,32±0,11	1,66±0,13	1,24±0,18
ПИ (%)	55±3,1	57±2,5	65±2,6*	45±3,4*	72±3,6*	46±3,8*
АЧТВ (сек)	31±2,3	34±1,9	46±3,1*	35±3,2	48±3,2*	37±3,0
Фибриноген (г/л)	6,6±0,6	6,1±0,7	3,8±1,1*	6,2±1,3	4,3±0,8*	5,7±1,2
D-димер (мкг/л)	750±4,3	770±5,1	554±3,5*	670±3,3*	300±3,8*	530±3,4*

Примечание: *p<0,05 – различия статистически значимы по сравнению с нормальными значениями

Таблица 1 (А). Референсные значения показателей системы гемостаза

Показатели	Референсные значения
Количество тромбоцитов (кол-во/мм ³)	200-400 тыс.
ПВ (протромбиновое время) (сек)	11-16 сек
МНО (международное нормальное отношение) (ед)	0,85-1,15 ед.
ПИ (протромбиновый индекс) (%)	77-120 %
АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) (сек)	21-39 сек
Фибриноген (г/л)	2-4 г/л)
D-димер (мкг/л)	250 мкг/л

В частности, установлено снижение в 2,1 раза относительно верхней границы референсных значений протромбинового индекса, в 1,2 раза увеличение МНО, в 1,7 раза возрастание концентрации фибриногена и в 3 раза – D-димера. Показатель АЧТВ у больных приближался к максимальному референсному значению, что в целом свидетельствует о сдвиге свертывающей системы крови в сторону гипокоагуляции с возможным последующим развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Полученные нами данные совпадают с многочисленными результатами исследования состояния системы гемостаза у больных с SARS-CoV-2 зарубежных и отечественных авторов [11-14].

Многочисленными исследованиями было установлено, что внедрение в организм коронавируса инициирует «цитокиновый шторм» – реакцию выброса значительного количества противовоспалительных цитокинов.

Последние провоцируют интерстициальное воспаление и повреждение эндотелиаль-

ных клеток сосудов легких с последующей активацией тканевого фактора, запускающего свертывание крови. В результате образуется тромбин, что приводит к тромбозам альвеолярных капилляров, получивший в настоящее время название «лёгочная интраваскулярная коагуляция» – это процесс внутрисосудистого свертывания в капиллярах лёгкого, запускающего развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Таким образом, можно заключить, что короновирусная инфекция на начальных этапах заболевания провоцирует активацию свертывающей системы, которая по мере нарастания интоксикации, может перейти в стадию гипокоагуляции по причине развития генерированного внутрисосудистого свертывания и активного потребления тромбоцитов и факторов свертывания. В условия выраженной интоксикации нарушается белково-синтезирующая функция печени и снижается выработка факторов свертывания на фоне их активного потребления в микро-макротромбы [15-18].

Поэтому при тяжелых формах течения

SARS-CoV-2, когда острая генерализованная воспалительная реакция провоцирует обширное повреждение эндотелия сосудов, возникает опасность развития острого ДВС-синдрома с последующей ишемией тканей, ведущей к развитию полиорганной недостаточности. Помимо диффузного повреждения альвеол у скончавшихся от SARS-CoV-2 пациентов, установлено множество тромбозов мелких сосудов лёгких и связанных с этим множественных геморрагий в альвеолах [19].

Следовательно, патогенез возможного развития ДВС-синдрома у больных SARS-CoV-2 может быть обусловлен взаимодействием связанных между собой процессами: повреждающим действием вируса на эндотелиальные клетки сосудов, «цитокиновым штормом», стимулирующим активацию как плазменного, так и тромбоцитарного путей свёртывания крови, и развитием системного васкулита, вызывающего поражение сосудов мелкого и среднего калибра [20].

Все вышесказанное обусловило необходимость поиска средств, предотвращающих или хотя бы приостанавливающих развитие тромботического процесса у больных с COVID-19. В этой связи клиницистами было принято решение включить в общепринятый протокол терапии одной из групп больных сеансы УФ-облучения крови.

Как свидетельствуют полученные результаты на 6 сутки лечения в контрольной группе больных, получавших базовую терапию, на 11% статистически достоверно увеличилось количество тромбоцитов, в 1,3 раза возросло протромбиновое время, на 18% увеличился протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, увеличилось на 48%, концентрация фибриногена снизилась на 43% по сравнению с исходными данными и D-димер снизился в 1,3 раза.

На 12 сутки лечения количество тромбоцитов, протромбиновое время, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время и концентрация фибриногена не изменились по сравнению с 6 сутками. Исключение составляет концентрация D-димера – она снизилась в 1,8 раза

по сравнению с 6 сутками лечения.

Несколько иная картина выявлена в группе больных SARS-CoV-2, в комплексную терапию которых, было включено УФОК. Количество тромбоцитов, протромбиновое время, активизированное частичное тромбопластиновое время и концентрация фибриногена у больных основной группы на 6 сутки лечения, не изменились по сравнению с аналогичными показателями при поступлении. При этом в 1,1 раза снизился протромбиновый индекс и на 22% уменьшилась концентрация D-димера. На 12 сутки лечения статистически достоверных изменений показателей системы гемостаза по сравнению с 6 сутками лечения у больных контрольной группы не выявлено. Исключение составляет концентрация D-димера, которая снизилась по сравнению с 6 сутками лечения в 1,3 раза.

При сравнении показателей системы гемостаза у больных основной и контрольной группы при поступлении и на 12 сутки лечения было установлено, что в контрольной группе больных отмечается статистически достоверное повышение на 6% количества тромбоцитов по сравнению с исходным значением; в 1,5 раза увеличилось протромбиновое время; в 1,4 возрос протромбиновый индекс; в 1,5 раза увеличилось активированное частичное тромбопластиновое время; на 35% снизилась концентрация фибриногена и в 2,5 раза снизилась концентрация D-димера (табл.1).

В основной группе больных к 12 суткам лечения по сравнению с показателями гемостаза при поступлении была отмечена тенденция к увеличению количества тромбоцитов; АЧТВ – не изменилось; протромбиновый индекс статистически достоверно снизился на 20%; D-димер снизился в 1,4 раза.

Динамика изменения показателя МНО, отражающего временной промежуток, в течение которого осуществляется свертывание крови, свидетельствует о том, что в контрольной группе больных его значение возрастает. Данный факт характеризует сдвиг свертывающей системы крови в сторону гипокоагуляции, с потреблением фибриногена и тромбоцитов (табл. 2).

Таблица 2. Показатели газового состава венозной крови и концентрации лактата у больных SARS-CoV-2 в динамике лечения

Показатели	Исходное значение		6 сутки лечения		12 сутки лечения	
	Контрольная группа (n = 10)	Основная группа (n = 11)	Контрольная группа (n = 10)	Основная группа (n = 11)	Контрольная группа (n = 10)	Основная группа (n = 11)
pH	7,31±0,02	7,32±0,01	7,32±0,02	7,35±0,03*	7,33±0,02	7,36±0,01*
p CO ₂ , (мм.рт.ст.)	46,0±2,3	44,0±2,7	37,3±4,3	36,5±3,0	36,1±5,5	37,0±3,0
pO ₂ , (мм.рт.ст.)	69±2,1	67±2,4	90,8±2,3*	93,2±2,0*	95,3±2,3*	98,4±2,5*
HCO ₃ , (mmol/l)	19,12±1,2	18,27±1,7	24,1±2,5	22,63±2,3	25,6±2,2*	23,1±2,4
SpO ₂ , (%)	92,6±1,2	92,8±1,3	93,2±1,2*	97,2±1,1*	95,3±1,1*	99,4±1,2*
Лактат, (ммоль/л)	2,09±0,4	2,07±0,2	1,89±0,45	1,69±0,6	1,7±0,5*	1,1±0,4

Примечание: *p<0,05 – различия статистически значимы по сравнению с нормальными значениями

В основной группе больных показатель МНО снижается, что в совокупности с другими параметрами системы гемостаза, сложившимися к 12 суткам комплексного лечения с УФ-облучением крови, свидетельствует о стабилизации процесса тромбообразования. Помимо исследования параметров системы гемостаза у больных основной и контрольной групп производилось определение показателей газового состава крови и концентрации лактата при их поступлении в стационар и в процессе лечения.

У всех больных при поступлении в стационар отмечается выраженный ацидоз на фоне верхней границы концентрации p CO₂, значительного снижения p O₂, сатурации крови кислородом и содержания HCO₃⁻. Концентрация лактата в крови в обеих группах больных при поступлении повышена до верхней границы допустимых значений, что свидетельствует о дефиците кислорода в клетках. В целом, картина газового состояния крови свидетельствует о метаболическом ацидозе гомеостаза больных с SARS-CoV-2.

В процессе лечения в обеих группах больных была отмечена динамика изменения газового состава крови и концентрации лактата в сторону нормализации всех показателей. Коррекция кислотно-щелочного состояния крови у больных с

SARS-CoV-2 при лечении пациентов как базовой терапией, так и при включении в протокол лечения УФ-облучения крови, продемонстрировал высокую их эффективность. В обеих группах больных на 12 сутки лечения отмечается нормализация всех показателей кислотно-щелочного состояния крови. В то же время следует отметить, что сатурация гемоглобина кислородом в группе больных, которым производилось комплексное лечение, включающим УФ-облучение крови, как на 6, так и на 12 сутки лечения, статистически достоверно была на 4% выше, чем у больных, получавших только базовую терапию. Поэтому можно предположить, что улучшение данного показателя, обусловлено УФ-облучением крови.

Как свидетельствуют полученные нами результаты при внутривенном воздействии на кровь УФ-лучей, отмечается стабильное увеличение показателя насыщения гемоглобина кислородом. Так, как уже на 3 сутки сатурация крови была на нижней границе референсного диапазона до очередного сеанса УФ-облучения крови, а к 6 суткам достигла нормы, при этом каждое последующее влияние УФО на насыщение крови гемоглобином было менее интенсивным, чем в начале лечения, но повышалось всегда на 1-2% и уже после четвертой процедуры достигало верхней границы нормы.

Заключение. Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что применение в комплексной терапии больных с SARS-CoV-2 процедуры УФ-облучения крови, сопровождается стабилизацией параметров системы гемостаза, нормализацией кислотно-щелочного состояния крови и максимальной сатурацией гемоглобина эритроцитов.

Помимо этого, у больных с SARS-CoV-2, которым проводили базовую терапию в комплексе с внутривенным УФ-облучением крови, помимо улучшения состояния вышеуказанных систем, отмечены: наступление КТ 1-2 легких и отрицательных

результатов ПЦР при исследовании мазков из рото- и носоглотки на 5-6 дней раньше, чем у пациентов основной группы. Важно отметить значительное улучшение психоэмоционального состояния пациентов до и после процедуры: после процедуры наблюдалась выраженная положительная эмоциональная динамика. Больные контрольной группы выписаны после нормализации жизненно важных функций, улучшения КТ картины легких и клинико-лабораторных показателей на 5-6 дней раньше, чем пациенты основной группы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Карандашов В.И. Петухов Е.Б., Зродников В.С. Квантовая терапия. – Москва: Медицина, -2004. – 335 с. [Karandashov V.I. Petukhov E.B., Zrodnikov V.S. Quantum therapy. – M.: Medicine, - 2004. – 335 p. (In Russ.)]
2. Garsa Z.C.F., Born M., Hiblers P.A.J., Van Riel N.A.W., Liebmann J. Visible blue light therapy: molecular mechanisms and therapeutic opportunities // *Cur. Med. Chem.* - 2018. - vol. 25 (40). - p. 5564–77. DOI: 10.2174/09298673246661707271122060
3. Маркевич П.С., Алехнович А.Д., Кисленко А.М., Есипов А.А. Применение УФ-излучения в современной медицине (обзор литературы) // *Военно-медицинский журнал.* -2019. - том. 67 (3). - с. 30-36. [Markevich P.S., Alekhnovich A.D., Kislenko A.M., Esipov A.A. The use of UV radiation in modern medicine (literature review) // *Military Medical Journal.* - 2019. - vol. 67 (3). - p. 30-36. (In Russ.)]
4. Комарова Л.А., Кирьянова В.В. Применение ультрафиолетового излучения в физиотерапии и косметологии. – Санкт-Петербург: МАПО, - 2006. - с. 31-47. [Komarova L.A., Kiryanova V.V. The use of ultraviolet radiation in physiotherapy and cosmetology. - St. Petersburg: MAPO, - 2006. - p. 31-47. (In Russ.)]
5. Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения: Справочник. 4-е изд., перераб. и доп. Санкт-Петербург: ВМедА; - 2011. - 336 с. [Ponomarenko G.N. Physical Therapies: A Handbook. 4th ed., revised. and additional St. Petersburg; VMEDA; - 2011. - 336 p. (In Russ.)]
6. Гавришева И.А., Дуткевич И.Г., Плешаков В.Г., Колесник В.С. Влияние разных методов фототерапии на реологические свойства крови у больных с ИБС // *Вестник хирургии им. Н.Н.Грекова.* – 2000. - том. 159 (2). - с. 60-64. [Gavrisheva I.A., Dutkevich I.G., Pleshakov V.G., Kolesnik V.S. Influence of different methods of phototherapy on the rheological properties of blood in patients with coronary artery disease. *Vestnik khirurgii im. N.N. Grekova.* - 2000. - vol. 159 (2). - p. 60-64. (In Russ.)]
7. Александрова Н.П., Карандашов В.И. Влияние оптического излучения синего диапазона на реологические свойства крови у больных инфекционно-аллергическим миокардитом // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* - 2019. - том. 96 (1). - с.11-17. [Alexandrova N.P., Karandashov V.I. Influence of optical radiation of the blue range on the rheological properties of blood in patients with infectious-allergic myocarditis. *Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy.* - 2019. - vol. 96 (1). - p. 11-17. (In Russ.)]
8. Павлов В.И., Александрова Н.П., Карандашов В.И. Фототерапия плазменных факторов свертывания крови у спортсмена с генетической предрасположенностью к тромбозу глубоких вен // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2019. - том. 1 (77). - с. 39-42. [Pavlov V.I., Aleksandrova N.P., Karandashov V.I. Phototherapy of plasma coagulation factors in an athlete with a genetic predisposition to deep vein thrombosis. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* – 2019. - vol. 1 (77). - p. 39-42. (In Russ.)]
9. Александрова Н.П., Погонченкова И.В. Действие преформированных факторов на реологические свойства крови у больных с хронической постэмболической гипертензией // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2021. – том. 65 (3). – с. 64-72. [Alexandrova N.P., Pogonchenkova I.V. The effect of preformed factors on the rheological properties of blood in patients with chronic postembolic hypertension. *Pathological Physiology and Experimental Therapy.* – 2021. – vol. 65 (3). – p. 64-72. (In Russ.)]
10. Пальман А.Д., Андреев Д.А., Сучкова С.А. Немая гипоксемия у пациента с тяжелой SAR-CoV2-пневмонией // *Сеченовский вестник.* – 2020. – том. 11 (2). – с. 87-91. [Palman A.D., Andreev D.A., Suchkova S.A. Silent hypoxemia in a patient with severe SAR-CoV2 pneumonia // *Sechenovskiy vestnik.* - 2020. - vol. 11 (2). - p. 87-91. (In Russ.)]

11. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., Шкловский-Корди Н.Е. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия // Гематология и трансфузиология. – 2016. – том. 61 (3). – с. 116-122. [Vorobyov A.I., Vasilev S.A., Gorodetskii V.M., Shevelev A.A., Gorgidze L.A., Kremenetskaya O.S., Shklovsky-Kordi N.E. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnosis, therapy // Hematology and transfusiology. - 2016. - vol. 61 (3). - p. 116-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122>
12. Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Григорьева Н.Ю. [и др.] Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови // Кардиология. – 2020. – том. 60 (5). – с. 9-19. [Arutyunov G.P., Koziolova N.A., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Grigorjeva N.Yu. [et al.] The Agreed Experts' Position of the Eurasian Association of Therapists on Some new Mechanisms of COVID-19 Pathways: Focus on Hemostasis, Hemotransfusion Issues and Blood gas Exchange. Kardiologija. - 2020. - vol. 60 (5). – p. 9-19. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1132.
13. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции // Южно-Российский журнал терапевтической практики. - 2021. – том. 2 (2). – с. 6-15. [Shatohin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V. Violation of hemostasis in coronavirus infection. South Russian Journal of Therapeutic Practice. – 2021. – vol. 2 (2). – p. 6-15. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15>
14. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // J. Thromb. Haemost. - 2020. - vol. 18 (4). - p. 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
15. Матвиенко О.Ю., Корсакова Н.Е., Лернер А.А., Шведова Т.Н. [и др.] Состояние плазменного звена гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS - COV -2 // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 4. – с. 52-56. [Matvienko O.Yu., Korsakova N.E., Lerner A.A., Shvedova T.N. [et al.] The state of the plasma link of hemostasis in patients with coronavirus infection caused by the SARS-COV-2 virus // Thrombosis, hemostasis and rheology. – 2020. – № 4. – p. 52-56. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25555/THR.2020.4.0945>
16. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Риццо Д. COVID-19. - Септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Вестник РАМН- часть 2. – 2020. – том. 75 (3). – с. 214-225. [Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Makatsaria A.D., Slukhanchuk E.V., Tretyakova M.V., Rizzio D. COVID-19. - Septic shock and disseminated intravascular coagulation syndrome // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences - part 2. - 2020. – vol. 75 (3). – p. 214-225. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vramn1336>.
17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, He J. [et al.] Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. – 2020. – vol. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. 382 (18). – p. 1708-1720.
18. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X. [et al.] High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // Intensive Care Med. - 2020. – vol. 46 (6). – p. 1089-1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
19. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V. [et al.] Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis // J Thromb Haemost. - 2020. – vol. 18 (7). – p. 1738-1742. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
20. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. - том. 7 (8). - с. 3-96. [Recommendations for the management of patients with coronavirus infection COVID-19 in the acute phase and with post-covid syndrome on an outpatient basis. Ed. prof. Vorobeve P.A. Problems of standardization in health care. – 2021. – vol. 7 (8). - p. 3-96. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>

¹Karandashov V.I., ¹Mustafaev R.D., ²Aleksandrova N.P., ³Sadikhov F.G., ¹Guseynov A.I.

APPLICATION OF PHOTOCHEMOTHERAPY FOR THE CORRECTION OF HEMOSTASIS IN THE COMPLEX TREATMENT OF COVID-19

¹*K.Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine Under the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;*

²*Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia;*

³*Scientific Surgical Center named after Academician M. Topchubashov, Baku, Azerbaijan*

Summary. This article provides information about a scientific study conducted to explore the possibility of using photochemotherapy (UV blood irradiation) to correct hemostasis in the complex treatment of the

SARS-CoV-2 coronavirus. The study included 21 patients diagnosed with SARS-CoV-2. The patients consisted of two groups: the main group (11 people), in which ultraviolet exposure to the blood was carried out in combination with the basic therapy, and the control group (10 people), where the treatment was used in accordance with the generally accepted basic therapy. The dynamics of stabilization of the parameters of the hemostasis system, the normalization of the acid-base durability of the blood, and the maximum saturation of erythrocyte hemoglobin were evaluated in comparison with the treatment results of patients in the control group.

It was established that in patients with COVID-19 who underwent basic therapy in combination with intravenous UV irradiation of blood, in addition to improvement in the condition of the above systems, the following were noted: healing in CT scans of both lungs and negative PCR results in the study of swabs from the oropharynx and nasopharynx started 5-6 days earlier than in patients of the control group. Patients of the main group can be discharged after normalization of vital functions, CT scan of the lungs, and clinical and laboratory parameters 5-6 days earlier than patients in the control group.

Информация о финансировании: работа выполнена только за счет личных средств авторов.

Автор для корреспонденции:

Александрова Наталья Павловна – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГБУЗ «МНПЦ МРВСМ ДЗМ».

E-mail: anatalyp@yandex.ru. ***ORCID:*** <https://orcid.org/0000-0003-4647-4351>. ***Scopus Author ID:*** 7003276044.

DOI: 10.34921/amj.2022.4.014

Kasımova Ye.B.¹, Başkina O.A.¹, Bəylərov P.O.²**HERPESVİRUS ETİOLOGİYALI İNFEKSİON MONONUKLEOZUN DİFERENSİAL DİAQNOSTİKASININ TƏKMİLLƏŞDİRİLMƏSİNƏ DAİR**¹Rusiya Səhiyyə Nazirliyinin Astraxan Dövlət Tibb Universiteti, Astraxan, RF²Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı, Azərbaycan

Məqalədə IV və V tip herpesvirusların təsirindən törənən infeksiyon mononukleoz zamanı xəstələrdə aparılan klinik-laborator analizlərin nəticələrinin müqayisəli təhlili şərh edilmişdir. Tədqiqata yaşı 1-dən 15-ə qədər olan uşaqlar cəlb edilmişdir. Xəstələrin diaqnozunun qoyulması üçün qan serumunda, ağız suyunda və sidikdə törədicilərin DNT-sinin identifikasiyası məqsədilə zəncirşəkilli polimeraza reaksiyası tətbiq edilmişdir. İmmun-ferment analizi üsulu ilə IV və V tip herpesvirus antigenləri əleyhinə İgM və İgG sinfindən olan spesifik anticisimciklər təyin edilmişdir.

Tədqiqat göstərmişdir ki, IV tip herpesviruslarla infeksiyalaşmış xəstələrdə və Epşteyn-Barr virusu ilə eyni vaxtda sitomeqalovirusla infeksiyalaşan pasiyentlərdə limfoproliferativ sindrom, qızdırma, əsnəyin ekssudatlaşması ilə keçən angina daha aydın təzahür edir, və heterofil anticisimlərə görə aparılan test daha çox hallarda müsbət (müvafiq olaraq 57,9 % və 50 %) nəticə verir. Sitomeqalovirus etiologiyalı infeksiyon mononukleozun klinik təzahürləri daha mülayim qızdırma reaksiyası ilə, limfoproliferativ sindromla, kataral, tontillitlə təzahür edir və bu zaman heterofil anticisimciklər testinin müsbət olması müşahidə edilmir.

Açar sözlər: herpes virusları, infeksiyon mononukleoz, Epşteyn-Barr virusu, sitomeqalovirus,

Ключевые слова: герпесвирусы, инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус

Key words: herpesviruses, infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus

Касымова Е.Б.¹, Башкина О.А.¹, Бегляров Р.О.²**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**¹Астраханский Государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, Россия²Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

В статье представлены результаты сравнительного анализа клинико-лабораторных данных больных инфекционным мононуклеозом, вызванного вирусами семейства герпеса IV и V типов. Обследуемый контингент составили дети в возрасте от 1 до 15 лет. Для постановки диагноза использовали метод полимеразной цепной реакции, для идентификации ДНК возбудителя в сыворотке крови, слюне и моче. Методом иммуноферментного анализа определялись отдельно специфические антитела классов IgM и IgG к антигенам герпеса IV и V типов.

Показано, что для больных инфекционным мононуклеозом, вызываемым герпесвирусом IV типа и со смешанным инфицированием вирусами Эпштейна-Барр и цитомегаловирусом характерны более выраженные лимфопролиферативный синдром, высокая лихорадка, ангина с наложениями и положительная проба на гетерофильные антитела (в 57,9% случаев и 50% соответственно). Клиническая картина инфекционного мононуклеоза цитомегаловирусной этиологии характеризовалась умеренно выраженными лихорадкой, лимфопролиферативным синдромом, наличием катарального тонзиллита и отсутствием положительной реакции на гетерофильные антитела.

Инфекционный мононуклеоз заслуживает особого внимания среди всех герпесвирусных инфекций, учитывая широкое распространение этого заболевания в детском возрасте и возможность длительной персистенции вируса после клинического выздоровления, что может приводить к формированию вторичного иммунодефицитного состояния [1-3].

В России такие клинические формы герпесвирусных инфекций, как инфекционный мононуклеоз входит в перечень заболеваний, имеющих наибольшую экономическую значимость, наряду с ОРВИ, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С [4]. По данным Управления Роспотребнадзора по Астраханской области, отмечается увеличение заболеваемости инфекционным мононуклеозом в 4,7 раз: от 4,63 случаев на 100 тыс. населения в 2000 г. до 21,86 в 2016 г., что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом заболевания [годовая Форма №2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», 2000-2016 гг.].

Большинство клиницистов связывают инфекционный мононуклеоз с вирусом Эпштейна-Барр (вирус герпеса 4 типа – EBV). Однако его также могут вызывать другие вирусы семейства *Herpesviridae*: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV-1, HSV-2), цитомегаловирус (CMV), вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6) и 8-го типа (HHV-8) [5-6]. Многообразие этиологических агентов, задействованных в развитии этой нозологии, создает трудности для дифференциальной диагностики на ранних этапах заболевания и определения дальнейшей терапевтической тактики [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей течения инфекционного мононуклеоза у детей, вызываемого различными вирусами семейства герпеса.

Материалы и методы исследования. Участниками исследования были 120 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, поступившие в инфекционно-боксовое отделение ГБУЗ АО ОИКБ им. А.М.Ничоги г. Астрахани с диагнозом инфекционный мононуклеоз в весенне-осенний период 2016-2018 гг. При проведении исследования были учтены все законодательные и этические требования.

Критерии включения: госпитализированные боль-

ные в возрасте от 1 года до 15 лет с установленным диагнозом инфекционный мононуклеоз герпесвирусной этиологии, наличие информированного согласия родителей на участие их ребенка в исследовании.

Критерии исключения: инфекционный мононуклеоз неуточненной этиологии, бактериальные инфекции, наличие тяжелых соматических заболеваний, отказ родителей принимать участие в исследовании.

Для верификации возбудителя методом иммуноферментного анализа определяли раздельно специфические антитела классов IgM и IgG к капсидному (VCA) антигену Эпштейна-Барр вирусу, цитомегаловирусу (IgM и IgG) (наборами реагентов фирмы «Вектор-Бест» Новосибирск, Россия). Методом полимеразной цепной реакции определяли ДНК исследуемых вирусов в сыворотке крови, слюне и моче с помощью тест-систем производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва): «Ампли-Сенс® цитомегаловирус-500/ВКО-800» и «Ампли-Сенс® EBV-Eph». Интерпретация серологических и вирусологических данных проводилась в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Проведение реакции Пауля-Буннеля для выявления гетерофильных антител в сыворотке.

Статистическая обработка программами Statistica 12.6 и Microsoft Excel. Результаты представлены в виде среднего (M) и ошибки среднего (m). Для оценки достоверности межгрупповых различий применяли t -критерий Стьюдента, оказываемый эффект считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что среди госпитализированных 74 (61,7%) мальчика и девочек – 46 (38,3%). Наиболее часто инфекционным мононуклеозом болели дети в возрасте от 1 до 3 лет – 59 (49,2%) человек, 4-6 лет – 43 (35,8%) человека, 7-15 лет – 18 (15%) человек.

По выраженности и длительности клинических симптомов определяли тяжесть болезни. Критерии тяжести заболевания оценивались, опираясь на клинические рекомендации и данные Тимченко В.Н. с соавт. (2015 г.). Ведущим вариантом являлись среднетяжелые формы заболевания у 115 (95,8%) детей, тяжелые варианты – у 5 (4,2%) детей.

Можно отметить довольно позднюю госпитализацию (в среднем на 5-е сутки от начала заболевания), как правило связанную с диагностическим поиском на амбулаторном этапе: инфекционный мононуклеоз был заподозрен только у 39 (32,5%) из 120 детей. Чаще больные поступали с диагнозом «ОРВИ» – 52 (43,3%) и «Острый тонзиллит» – 19 (15,8%) человек. В качестве правильного диагноза фигурировали «Лихорадка неясного генеза», «Грипп», «Аденови-

русная инфекция».

Наиболее частым этиологическим вариантом (в 47,5% случаев) являлся Эпштейна-Барр вирусный мононуклеоз, у 46 (38,3%) – инфекционный мононуклеоз, вызванный цитомегаловирусом, у 17 (14,2%) – инфекционный мононуклеоз со смешанным инфицированием (вирус Эпштейна-Барр + цитомегаловирус).

Инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной этиологии. У 57 (47,5%) детей был верифицирован инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной этиологии. У всех наблюдаемых выявлялись на диагностическом уровне и выше анти-VCA класса IgG (титр > 1:320 – у 38,6%, титр > 1:160 – у 61,4%). У 38 (66,7%) из 57 больных диагноз подтверждался наличием в сыворотке крови специфических антител к VCA антигену ЭБВ класса IgM. В ПЦР ДНК ЭБВ в слюне определялась у 44 (77,2%) больных, в крови – у 36 (63,1%) (рис. 1).

Клиническая картина у всех больных инфекционным мононуклеозом, вызываемым вирусом Эпштейна-Барр характеризовалась лихорадкой (100%), ангиной с наложениями на миндалины – у 100% больных, увеличением лимфоузлов разных групп (100%), гепатомегалией – у 91,2%, у 45,6% из них сопровождавшаяся повышением активности трансаминаз (АЛТ, АСТ). Спленомегалия

была выявлена у 38 (66,6%) детей, у 10,5% больных отмечалась аллергическая сыпь, в основном мелкоточечная. Кроме того, у 26,3% детей отмечалась головная боль, слабость – у 77,2%, снижение аппетита – у 59,6%, пастозность лица – 5,3%, заложенность носа – 94,7%, кашель – у 35,0%, гастроинтестинальные проявления (в основном виде болей в животе, рвоты) – у 10,5% детей.

Гетерофильные антитела в реакции Пауля-Буннеля были обнаружены в 57,9% случаев. Атипичные мононуклеары – один из патогномичных признаков – определялись в 94,7%, при этом из них диагностически значимый уровень >10%, определялся только у 73,7%, лимфоцитоз – у 100% наблюдаемых этой группы.

Инфекционный мононуклеоз цитомегаловирусной этиологии. У 46 (38,3%) больных был диагностирован инфекционный мононуклеоз, вызываемый герпес-вирусом V типа. У всех больных выявлялись анти-ЦМВ IgG на уровне, превышающем диагностический в 2 и более раз (титр $\geq 1:8100$ – у 25 (54,3%), титр $\geq 1:13200$ – у 12 (26,1%), титр $\geq 1:20300$ – у 9 (19,6%)). У 60,8% больных диагноз подтверждался наличием в сыворотке крови анти-ЦМВ IgM. В ПЦР ДНК ЦМВ в слюне регистрировали у 69,5% больных, крови – у 15,2%, моче – у 73,9% (рис. 2).

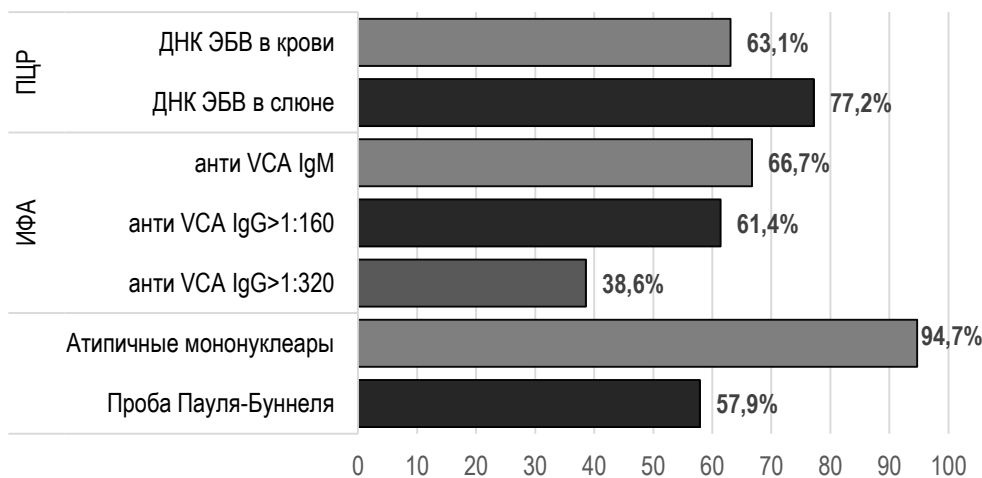


Рис. 1. Лабораторные маркеры инфекционного мононуклеоза ЭБВ этиологии

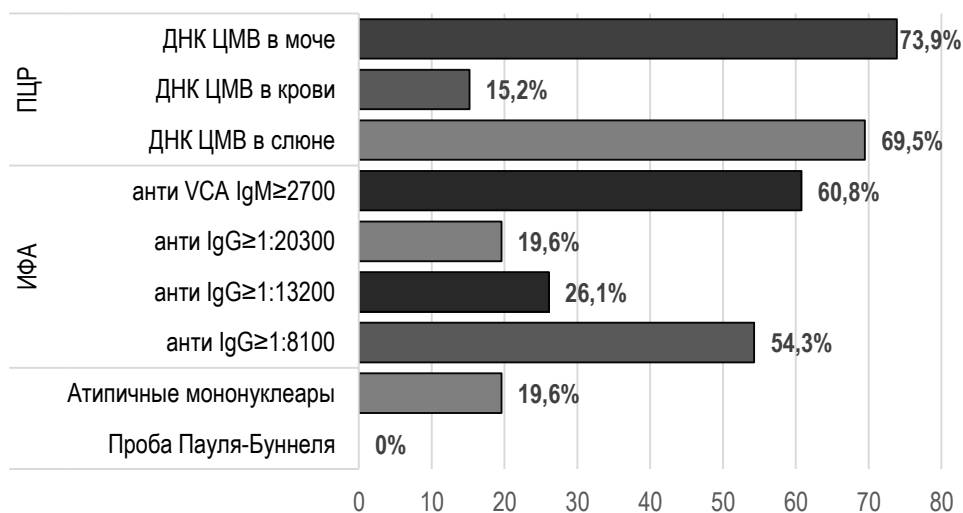


Рис. 2. Лабораторные маркеры инфекционного мононуклеоза ЦМВ этиологии

Клиническая картина инфекционного мононуклеоза цитомегаловирусной этиологии была представлена лихорадкой (89,1%), явлениями фарингита (82,6%), ангиной с наложениями (47,8%), увеличением лимфоузлов (91,3%), гепатомегалией (60,8%), увеличением селезенки (56,5%). У 52,2% больных наблюдали слабость, снижение аппетита (39,1%), заложенность носа (26,1%), кашель (23,9%), аллергическая сыпь (8,7%), гастроинтестинальный синдром (17,4%). При анализе гемограммы у всех больных регистрировался лимфоцитоз, атипичные мононуклеары обнаруживались в 19,6% случаев. Реакция Пауля-Буннеля в этой группе наблюдаемых всегда была отрицательной.

Инфекционный мононуклеоз со смешанным инфицированием (вирус Эпштейна-Барр+цитомегаловирус) У 17 больных (14,2%) был диагностирован инфекционный мононуклеоз со смешанным инфицированием. Результаты серологического и вирусологического тестирования свидетельствовали о наличии маркеров нескольких герпетических вирусов – ЭБВИ+ЦМВИ.

Анализ данных свидетельствует о том, что у всех больных отмечался выраженный общеинфекционный синдром в виде лихорадки, слабости, снижения активности, аппетита (100%). С высокой частотой регистрировался синдром тонзиллита, который проявлялся гиперемией зева, увеличением небных миндалин, наличием гнойных налетов – в 100% случаев. Затруднение носового дыхания с умеренным слизистым отделяемым – 100% случаев. Лимфадено-

патия, клинически проявляющаяся увеличением размеров лимфатических узлов, была установлена у 17 больных (100%). При инфекционном мононуклеозе смешанной этиологии, чаще регистрировалась генерализованная лимфаденопатия, а размер лимфатических узлов достигал до 2,5-3 см в диаметре. Симптомы гепатомегалии обнаруживались в 100% случаев с повышением уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) – 88,2%. У 64,7% больных регистрировали увеличение селезенки. Аллергическая сыпь – у 29,4% больных, гастроинтестинальные проявления – у 58,8%. Наблюдаемая динамика также подтверждалась соответствующими изменениями лабораторных показателей: появление атипичных мононуклеаров в 76,5% случаев, наличие гетерофильных антител (50%).

Таким образом, результаты сравнительного анализа продемонстрировали особенности патогенетического воздействия герпетических вирусов IV и V типов – возбудителей инфекционного мононуклеоза.

Выводы

1. Инфекционный мононуклеоз является полиэтиологическим заболеванием, при этом возможно участие одного типа герпес-вируса или различных сочетанных герпес-вирусных инфекций.

2. Различия, выявленные при анализе клинических, гематологических и биохимических данных вероятно связаны с особенностями патогенетического воздействия герпетических вирусов IV и V типов – возбудителей инфекционного мононуклеоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боковой, А.Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте / А.Г.Боковой // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 6. – С. 34–38. [Bokovoj, A.G. Gerpeticheskie infekcii kak vedushhij faktor formirovaniya vtorichnyh immunodeficitov v detskom vozraste / A.G.Bokovoj // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. – 2007. – № 6. – S. 34–38.]
2. Иванова, В.В. Современное представление об инфекционном мононуклеозе / В.В.Иванова, И.В.Бабаченко, А.С.Левина // Материалы конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. – СПб., 2011. – С. 39–47. [Ivanova, V.V. Sovremennoe predstavlenie ob infekcionnom mononukleoze / V.V.Ivanova, I.V.Babachenko, A.S.Levina // Materialy konferencii «Starye» i «novye» infekcii u detej v sovremennyh uslovijah. – SPb., 2011. – S. 39–47.]
3. Кан Н.Ю. Значение персистирующей герпесвирусной инфекции в формировании вторичного иммунодефицита у часто болеющих детей // Детские инфекции. – 2008. – №2. – С. 64-66. [Kan N.Ju. Znachenie persistirujushhej gerpesvirusnoj infekcii v formirovanii vtorichnogo immunodeficitu u chasto bolejušhij detej // Detskie infekcii. – 2008. – №2. – S. 64-66.]
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. [O sostojanii sanitarno-jepidemiologičeskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2018 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija čeloveka, 2018.]
5. Крамарь Л.В. Этиологическая структура и клинико-лабораторная характеристика мононуклеозоподобного синдрома у детей / Л.В.Крамарь, О.А.Карпухина, А.А.Арова // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т. 7. – № 1. – С. 92-95. [Kramar' L.V. Jetiologičeskaja struktura i kliniko-laboratornaja harakteristika mononukleozopodobnogo sindroma u detej / L.V.Kramar', O.A.Karpuhina, A.A.Arova // Fundamental'nye issledovaniya. – 2012. – T. 7. – № 1. – S. 92-95.]
6. Бабаченко И.В. Современные подходы к диагностике инфекционного мононуклеоза у детей / И.В.Бабаченко, Е.В.Шарипова, Е.А.Мурина // Клиническая больница. – 2012. – № 4. – С. 62-66. [Babachenko I.V. Sovremennye podhody k diagnostike infekcionnogo mononukleozu u detej / I.V.Babachenko, E.V.Sharipova, E.A.Murina // Kliničeskaja bol'nica. – 2012. – № 4. – S. 62-66.]
7. Wakiguchi, H. Infectious mononucleosis / H. Wakiguchi // Nippon Rinsho: Japan. J. Clinic. Med. – 2006. – V. 64. – № 3. – P. 625–629.

Kasymova¹ E.B., Bashkina¹ O.A., Beglyarov² R.O.

IMPROVEMENT OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS OF HERPES VIRUS ETIOLOGY

¹*Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Bakinskaya 121, Astrakhan, 414000 Russia*

²*Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

Summary. The article presents the results of a comparative analysis of clinical and laboratory data of patients with infectious mononucleosis caused by viruses of the herpes family IV and V types. The surveyed contingent consisted of children aged 1 to 15 years. To make a diagnosis, the polymerase chain reaction method was used to identify the DNA of the pathogen in blood serum, saliva and urine. The enzyme immunoassay method was used to determine separately specific antibodies of the IgM and IgG classes to antigens of herpes types IV and V.

It was shown that patients with infectious mononucleosis caused by herpesvirus type IV and with mixed infection (EBVI + CMVI) are characterized by more pronounced lymphoproliferative syndrome, high fever, tonsillitis with overlaps and a positive test for heterophile antibodies (in 57.9% of cases and 50%, respectively). The clinical picture of infectious mononucleosis of cytomegalovirus etiology was characterized by moderately severe fever, lymphoproliferative syndrome, the presence of catarrhal tonsillitis and the absence of a positive reaction to heterophile antibodies.

Автор для корреспонденции:

Екатерина Башировна Касымова – доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, katerina.kasymova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5694-5394.

DOI: 10.34921/amj.2022.4.015

Kolupayev S.M.^{1,2}, Lesovoy V.N.^{1,2}, Andonyeva N.M.^{1,2}, Tovajnyanskaya O.L.¹,
Heletka O.O.¹, Chernyak M.E.¹, Qargin V.V.^{1,3}

TRANSLYUMBAL ELEKTROİMPULS STİMULYASIYASININ URETEROLİTİAZLI PASİYENTLƏRDƏ SİDİK AXARLARININ PERİSTALTİK AKTİVLİYİNƏ TƏSİRİ

¹Xarkov Milli Tibb Universiteti, Xarkov, Ukrayna; ²V.Şapoval ad. Vilayət Klinik Tibbi Urologiya və Nefrologiya Mərkəzi, Xarkov, Ukrayna; ³Xarkov Beynəlxalq Tibb Universiteti, Xarkov, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə böyrək ləyancıyinin və pielouretal seqmentin peysmeyker zonalarının translyumbal elektroimpuls stimulyasiyasının urolitiazlı xəstələrdə sidik axarlarının peristaltik aktivliyinə təsirini öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat haqqında məlumat verilmişdir.

Tədqiqata yaşı 20-dən 67-yə qədər olan 54 (31 kişi, 23 qadın) ureterolitizalı xəstə cəlb edilmişdir. Daşların ölçüləri 4-7 mm arasında olmuş, xəstələrdən 40 nəfərdə (71%) tək, 14 nəfərdə (25,9%) çoxsaylı sidik daşları olmuşdur. Urolitiazlı xəstələrdə sidik axarlarının yığılmasının ilkin tezliyi müəyyənləşdirildikdən sonra elektromioqrafiyadan istifadə edilməklə obstruksiya olan tərəfdə orijinal metod üzrə elektroimpuls stimulyasiyası aparılmışdır.

Tədqiqat zamanı sidik axarlarının peristaltik aktivliyi tədqiq edilmişdir. Xəstələr bu proseduru yaxşı keçirmişlər; hemodinamik göstəriciləri dəyişikliyə uğramayıb.

Beləliklə, böyrək ləyənlərinin və pielouretal seqmentin peysmeyker zonalarının translyumbal elektroimpuls stimulyasiyası onların peristaltik aktivliyinə təsir göstərən effektiv metoddur və bu metoddan ureterolitiazlı xəstələrin müalicə kompleksində istifadə edilə bilər.

Açar sözlər: ureterolitiaz, translyumbal elektroimpuls stimulyasiyası, peristaltika

Ключевые слова: уретеролитиаз, транслюмбальная электроимпульсная стимуляция, перистальтика

Key words: ureterolithiasis, translumbar electrical impulse stimulation, peristalsis

Колупаев С.М.^{1,2}, Лесовой В.Н.^{1,2}, Андоньева Н.М.^{1,2}, Товажнянская Е.Л.¹,
Гелетка А.А.¹, Черняк М.Е.¹, Гаргин В.В.^{1,3}

ТРАНСЛЮМБАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПЕРИСТАЛЬТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЧЕТОЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С УРЕТЕРОЛИТИАЗОМ

¹Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина; ²Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии им. В. Шаповала, Харьков, Украина; ³Харьковский международный медицинский университет, Харьков, Украина

В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью изучения влияния транслюмбальной электроимпульсной стимуляции пейсмейкерной зоны почечной лоханки и пиелoureterального сегмента на перистальтическую активность мочеточника у пациентов с уретеролитиазом.

В исследование были включены 54 пациента, в возрасте 22-67 лет, мужчин – 31, женщин – 23, с камнями мочеточников. Размеры камней варьировали в диапазоне 4-7 мм, единичные камни имели место у 40 (74,1%) больных, множественные – у 14 (25,9%) обследуемых. После оценки исходной частоты мочеточниковых выбросов у больных с уретеролитиазом проводили транслюмбальную электроимпульсную стимуляцию на стороне обструкции с помощью электромиографа по оригинальной методике.

В ходе исследования установлено изменение перистальтической активности мочеточника. Воздействие хорошо переносилось пациентами. Изменений показателей гемодинамики выявлено не было.

Таким образом, транслюмбальная электроимпульсная стимуляция пейсмейкерной зоны почечной лоханки и пиелоуретерального сегмента является эффективным методом стимуляции перистальтической активности мочеточника и может применяться в комплексе лечебных мероприятий экспульсивной терапии у пациентов с уретеролитиазом.

Патология мочеполовой системы различной этиологии и патогенеза продолжает оставаться одной из важной составляющей в структуре заболеваемости и смертности [1-4]. При этом, мочекаменная болезнь широко распространена в современной популяции, доля уретеролитиаза в ее структуре составляет 20% [5, 6]. Современным трендом в лечении данного заболевания является применение широкого спектра неинвазивных и малоинвазивных методик, среди которых ведущая роль принадлежит экстракорпоральной ударно-волновой и контактной уретеролитотрипсии [7]. Не потеряла своей актуальности экспульсивная терапия, направленная на ускорение отхождения конкрементов дистального отдела мочеточника, а также фрагментов камня после проведения экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии [8]. В качестве медикаментозной экспульсивной терапии традиционно используются блокаторы альфа-адренорецепторов, механизм действия которых обусловлен расслабляющим действием на гладкую мускулатуру мочеточника [9]. Однако литокинезу способствует не только релаксация мочеточника, но также его адекватная перистальтическая активность, индуцируемая клетками пейсмейкерной зоны почечной лоханки [10]. Наличие конкремента в мочеточнике может способствовать снижению частоты и амплитуды перистальтических волн, что усложняет движение камня по мочеточнику. Современная медицина старается максимально инвазивные методики диагностики и лечения в разных сферах [11, 12], что позволяет избегать неблагоприятных последствий лечения [13, 14]. С нашей точки зрения неинвазивная стимуляция перистальтической активности мочеточника является целесообразной в аспекте повышения эффективности экспульсивной терапии у пациентов с уретеролитиазом. В связи с вышеизло-

женным, **целью** нашей работы явилось изучение влияния транслюмбальной электроимпульсной стимуляции (ТЭИС) пейсмейкерной зоны почечной лоханки и пиелоуретерального сегмента на перистальтическую активность мочеточника у пациентов с уретеролитиазом.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 54 пациента, в возрасте 22-67 лет (средний возраст $39,4 \pm 7,3$), мужчин – 31, женщин – 23, с камнями мочеточников, которые находились на лечении в КНПХОР «Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала». Размеры камней варьировали в диапазоне 4-7 мм, единичные камни имели место у 40 (74,1%) больных, множественные – у 14 (25,9%) обследуемых. Множественные камни явились следствием фрагментации исходного конкремента после проведения экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии. Камни правого мочеточника имели место у 23 (42,6%) пациентов, камни левого мочеточника определялись у 31 (57,4%) больного.

Перистальтическая активность мочеточника на стороне поражения оценивалась путем определения частоты мочеточниковых выбросов, которые регистрировались во время проведения доплеровской ультрасонографии мочевого пузыря на аппарате «НАWK 2102» (В-Ка Medical (Дания) с использованием конвексного датчика 3,5-6 МГц. Сканирование проводили в положении лежа, мочевой пузырь визуализировали в поперечной плоскости для одновременной оценки устьев левого и правого мочеточников на уровне треугольника. Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе оценивались исходная частота мочеточниковых выбросов, на стороне локализации камня, а также на контралатеральной, здоровой стороне. Второй этап исследования предусматривал оценку данного показателя на фоне проведения транслюмбальной электроимпульсной стимуляции на стороне обструкции. Время регистрации исходной, а также стимулированной перистальтической активности мочеточника составляло от 5 до 10 минут.

ТЭИС проводилась с помощью электромиографа M-Test (DX-Systems, Украина) в режиме стимуляции. Предварительно у всех пациентов выполнялось ультразвуковое сканирование из транслюмбального доступа, при котором определялась проекция почки, пиелоуретерального сегмента и верхней трети мочеточника на поясничную область, а также расстояние от поверхности кожи до почеч-

ной лоханки на стороне локализации камня. Негативный электрод квадратной формы, площадью 8 см², накладывали в поясничной области, в зоне проекции почечной лоханки, кнаружи от латерального края глубокой мышцы спины. Позитивный электрод располагали в проекции верхней трети мочеточника, на расстоянии 5-7 см от негативного электрода. Для снижения импеданса каждого электрода в зону контакта наносился токопроводящий гель.

Стимуляция проводилась одиночными импульсами прямоугольной формы, негативной полярности, длительностью 200 мксек, силой тока от 15 до 30 мА, с интервалом 15-20 сек. Величина силы тока зависела от расстояния от кожи до почечной лоханки, которое определяли при ультразвуковом сканировании. Временной момент подачи импульса зависел от исходной частоты перистальтики и определялся следующим образом: вначале определяли базовый временной интервал между двумя последовательными мочеточниковыми выбросами, после чего подавали электрический импульс через время, равное половине базового интервала. При фиксации следующего мочеточникового выброса, также регистрировали время прошедшее после предыдущего и подавали электрический стимул во временном диапазоне, соответствующем последней трети последнего интервала.

Схема расположения электродов и физические параметры электрической стимуляции не оказывали сопутствующего воздействия на мышечную стенку мочеточника и глубокой мышцы спины. С целью оценки безопасности воздействия у всех пациентов контролировались показатели гемодинамики: пульс и артериальное давление.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом КНПХОР «Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала». Перед началом исследования все пациенты были информированы о целях, задачах и методе исследования, после чего добровольно подписали информированное согласие.

Статистическая обработка данных, полученных в процессе исследования, проводилась с использованием электронных таблиц Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США) и программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Соответствие полученных данных закону нормального распределения оценивалось с помощью критерия Шапиро-Вилка (Shapiro-Wilk's W-test). Все показатели соответствовали закону нормального распределения. При статистическом анализе вычислялось среднее значение и стандартное отклонение. Для оценки достоверности разницы между независимыми группами параметрических показателей использовали t-критерий Стьюдента. Оценка значимости отличий признаков зависимых группировок с признаками нормального распределения проводилась по четному критерию Стьюдента (t-критерий зависимых выборок). Результаты представлены как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD). Различия определяли по уровню значимости p≤0,05.

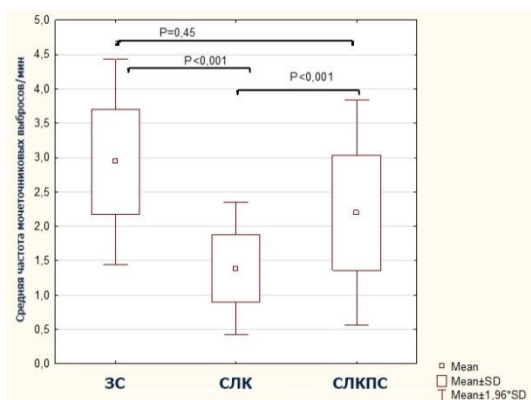
Результаты исследования. В ходе работы получено достоверное отличие показателей частоты мочеточниковых выбросов, а также длительности интервала между последовательными мочеточниковыми выбросами на стороне обструкции и противоположной стороны, где мочевыводящие пути были интактны (табл. 1).

При проведении ТЭИС по вышеуказанной методике у пациентов с уретеролитиазом частота мочеточниковых выбросов увеличилась в среднем на 59,4%, по сравнению с исходным уровнем, при этом длительность интервала между последовательными мочеточниковыми выбросами была достоверно ниже исходных значений (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1. Показатели перистальтической активности мочеточника у пациентов с односторонним уретеролитиазом

Показатели	Здоровая сторона	Сторона локализации камня	Сторона локализации камня после ТЭИС
	M±SD (Min-max)	M±SD (Min-max)	M±SD (Min-max)
Средняя частота мочеточниковых выбросов, мин	2,94±0,76 (1,09- 4,58)	1,38±0,49 ^{1,3} (0,46-2,45)	2,20±0,84 ² 0,52-3,99
Средняя длительность интервала между двумя последовательными мочеточниковыми выбросами, сек	19,63±2,61 12,98 -25,54	44,48 ±4,89 ^{1,3} 26,58- 63,86	27,96±2,89 ^{1,2} 19,49-39,92

Прим.: степень достоверности различий (p<0,05) по сравнению: ¹ – с показателями здоровой стороны; ² – с показателями стороны локализации камня; ³ – с показателями стороны локализации камня после ТЭИС.



M – среднее значение, *SD* – стандартное отклонение.

Рис. 1. Средняя частота мочеточниковых выбросов у пациентов с односторонним уретеролитиазом. ЗС – здоровая сторона, СЛК – сторона локализации камня, СЛКПС – сторона локализации камня после стимуляции.

Данное воздействие легко переносилось пациентами. Изменений показателей гемодинамики выявлено не было.

Обсуждение. Электростимуляция, как методика физического воздействия на организм, получила широкое распространение в различных отраслях медицины [14, 15]. Воздействие электрическим током активизирует мембраны нервных клеток, внутриклеточные сигнальные пути, процессы клеточной пролиферации и дифференцировки [16, 17]. Применение электростимуляции в медицине требует адекватного обоснования.

Современным трендом экспульсивной терапии, направленной на элиминацию камня при уретеролитиазе, является применение α -адреноблокаторов, механизм действия которых обусловлен релакси-

рующим действием на гладкую мускулатуру мочеточника [18, 19]. Патогенетически обоснованным вариантом экспульсивной терапии может являться стимуляция перистальтической активности мочеточника путем воздействия на клетки пейсмейкерной зоны почечной лоханки и пиелoureтерального сегмента. С целью достижения данного эффекта в настоящей работе нами была применена транслюмбальная электроимпульсная стимуляция почечной лоханки и пиелoureтерального сегмента. В современной литературе имеются сведения об успешном применении трансабдоминальной электрической стимуляции для активизации моторики желудочно-кишечного тракта, транскраниальной электрической стимуляции с целью воздействия на возбудимость коры головного мозга [20-22].

Последствия уролитиаза зависят от многих факторов, в том числе от состояния иммунной системы, которая меняется в различных условиях, качественного состава микрофлоры и ее резистентности к проводимой терапии [23-25]. Безусловно взаимосвязь указанных факторов с составом камней требует дальнейшего изучения.

Таким образом, транслюмбальная электроимпульсная стимуляция пейсмейкерной зоны почечной лоханки и пиелoureтерального сегмента является эффективным методом стимуляции перистальтической активности мочеточника и может применяться в комплексе лечебных мероприятий экспульсивной терапии у пациентов с уретеролитиазом.

Литература

1. Polyvianna Y., Chumachenko D., Chumachenko T. Computer aided system of time series analysis methods for forecasting the epidemics outbreaks // 2019 15th International Conference on the Experience of Designing and Application of CAD Systems, CADSM 2019:1-4. doi: 10.1109/CADSM.2019.8779344
2. Lytvynenko M., Bondarenko A., Gargin V. The effect of alcohol on ovarian state in HIV-infected women // Azerbaijan Med J 2021(1):61-68. doi:10.34921/amj.2021.1.008
3. Shepherd L., Borges Á., Ledergerber B., et al. Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population // HIV Med. 2016;17(8):590-600. doi:10.1111/hiv.12359
4. Giwerzman A., Rylander L., Rignell-Hydbom A., et al. Androgen receptor gene CAG repeat length as a modifier of the association between persistent organohalogen pollutant exposure markers and semen charac-

- teristics // *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(6):391-401. doi:10.1097/01.fpc.0000236329.26551.78
5. Serdar C., Firat A. Muge A.Y., Ozan B. et al. Computed tomography findings predicting the success of silodosin for medical expulsive therapy of ureteral stones // *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2017; 33:290-294.
 6. Romaniuk A., Sikora V., Lyndina Y., Lyndin M., Hyriavenko N., Sikora V., et al. Effect of heavy metals on the readaptive processes in the urinary bladder // *Bangladesh J Med Sci*. 2019;18(1):100-106.
 7. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
 8. Ouyang W., Sun G., Long G., Liu M., Xu H., Chen Z., Ye Z., Li H., Zhang Y. Adjunctive medical expulsive therapy with tamsulosin for repeated extracorporeal shock wave lithotripsy: a systematic review and meta-analysis // *Int Braz J Urol*. 2021 Jan-Feb;47(1):23-35. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0093.
 9. Campschroer T., Zhu X., Vernooij R.W.M, Lock M. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD008509. doi: 10.1002/14651858.CD008509.pub3
 10. Canda A.E., Turna B., Cinar G.M., Nazli O. Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments // *Urol Int*. 2007;78(4):289-98. doi: 10.1159/000100830.
 11. Gargin V., Radutny R., Titova G., Bibik D., Kirichenko A., Bazhenov O. Application of the computer vision system for evaluation of pathomorphological images // 2020 IEEE 40th International Conference on Electronics and Nanotechnology, ELNANO 2020 - Proceedings; 2020. 469-473, doi:10.1109/ELNANO50318.2020.9088898.
 12. Alekseeva V., Lupyr A., Urevich N., Nazaryan R., Gargin V. Significance of anatomical variations of maxillary sinus and ostiomeatal components complex in surgical treatment of sinusitis // *Nov Khir*. 2019;27(2):168-76.
 13. Muller C. Antibiotics and Antimicrobials Resistance: Mechanisms and New Strategies to Fight Resistant Bacteria // *Antibiotics (Basel)*. 2022 Mar; 11(3): 400. doi: 10.3390/antibiotics11030400
 14. Trullas J.C., Mocroft A., Cofan F., et al. Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients: a European survey // *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(5):582-589. doi:10.1097/QAI.0b013e3181efbe59
 15. Romaniuk A., Sikora V., Lyndin M., et al. The features of morphological changes in the urinary bladder under combined effect of heavy metal salts // *Interv Med Appl Sci*. 2017;9(2):105-111. doi:10.1556/1646.9.2017.2.09
 16. Chumachenko D., Chumachenko T. Intelligent Agent-Based Simulation of HIV Epidemic Process // *Adv Intell Sys Comput*. 2020;1020:175-188. doi: 10.1007/978-3-030-26474-1_13
 17. Romaniuk A., Lyndin M., Lyndina Y., Sikora V., Hrintsova N., Timakova O., Gudymenko O., Gladchenko O. Changes in the Hematopoietic System and Blood Under the Influence of Heavy Metal Salts Can Be Reduced with Vitamin E // *Turk Patoloji Derg*. 2018;34(1):73-81. doi: 10.5146/tjpath.2017.01412. PMID: 28984345.
 18. Lazko O., Byshevets N., Kashuba V., Lazakovych Y., Grygus I., Andreieva N., Skalski D. Prerequisites for the development of preventive measures against office syndrome among women of working age // *Phys Educ Theory Methodol*. 2021;21(3):227-34.
 19. Kolupayev S.M., Lesovoy V.N., Andoniev N.M., Berezhnyak E.P., Lisova M.A. Crystal-optical characteristics and features of the mineral composition of urinary tract stones // *Azerbaijan Med J*. 2022(1):111-6.
 20. Hafidz A., Prianto D.A., Hidayat T. Eight-week functional training with ascending amrap model and for time constant load model to increase abdominal muscle strength and maximal oxygen consumption levels in adolescent males // *Phys Educ Theory Methodol*. 2022;22(3):366-72.
 21. Kolupayev S.M., Yaroslavskaya J.J., Mikhailenko N.M., Gargin V.V., Lisovyi V.M. Peculiarities of the immunological status in stone formation of combined localization // *Azerbaijan Med J*. 2021;2021(4): 50-56.
 22. Reed T., Cohen Kadosh R. Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity // *J Inherit Metab Dis*. 2018 Jul 13;41(6):1123-30. doi: 10.1007/s10545-018-0181-4.
 23. Aliev M.G., Museibov E.A. The structure of infectious and inflammatory complications of urolithiasis treatment // *Azerbaijan Med J*. 2020;2020(1):139-145.
 24. Khmiz T., Tkachenko M., Kovalenko N., et al. Importance of antimicrobial factors for microbiocenosis and local immunity of the oral cavity in children with mucoviscidosis // *Pol Merkur Lekarski*.

2022;50(297):190-194.

25. Dikiy N.P., Lisovoy V.N., Berezhnyak E.P., Kolupayev S.M., Lyashko Y.V., Medvedeva E.P., et al. Analysis of uranium mobility and concentration process in objects of environment and patients' kidney stones in Kharkiv region // Probl Atomic Sci Technol. 2021;133(3):119-122.

**Kolupayev S.M.^{1,2}, Lesovoy V.N.^{1,2}, Andoniev N.M.^{1,2}, Tovazhnyanska O.L.¹,
Heletka O.O.¹, Chernyak M.E.¹, Gargin V.V.^{1,3}**

TRANSLUMBAR ELECTRICAL IMPULSE STIMULATION OF PERISTALTIC ACTIVITY OF THE URETER IN PATIENTS WITH URETEROLITHIASIS

¹*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;* ²*Regional Medical Clinical Center
of Urology and Nephrology named after V. Shapoval, Kharkov, Ukraine;*

³*Kharkiv International Medical University, Kharkiv, Ukraine*

Summary. The article presents the results of a study conducted in order to study the effect of translumbar electrical impulse stimulation of the pacemaker zone of the renal pelvis and pyeloureteral segment on the peristaltic activity of the ureter in patients with ureterolithiasis.

The study included 54 patients aged 22-67 years, 31 men and 23 women with ureteral stones. The size of the stones varied in the range of 4-7 mm, single stones occurred in 40 (74.1%) patients, multiple – in 14 (25.9%) patients. After assessing the initial frequency of ureteral emissions in patients with ureterolithiasis, translumbar electrical impulse stimulation was performed on the side of obstruction using an electromyograph according to the original method.

During the study, a change in the peristaltic activity of the ureter was established. The impact was well tolerated by patients. There were no changes in hemodynamic parameters.

Summarizing, translumbar electrical impulse stimulation of the pacemaker zone of the renal pelvis and pyeloureteral segment is an effective method of stimulating the peristaltic activity of the ureter and can be used in a complex of therapeutic measures of expulsive therapy in patients with ureterolithiasis.

Автор для корреспонденции:

Колупаев Сергей Михайлович – доцент кафедры урологии, нефрологии и андрологии имени проф. А.Г.Подреза Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина

E-mail: sm_kolupayev@ukr.net

Author for correspondence:

Sergey Kolupayev – associated professor of the Department of Urology, Nephrology and Andrology named after A.Podrez, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

E-mail: sm_kolupayev@ukr.net

DOI: 10.34921/amj.2022.4.016

Krişen V.P.¹, Trofimov N.V.¹, Çuxrienko A.V.¹, Lukovskaya O.L.²,
Kudryavtseva V.E.², Burdaev K.V.²

XORA MƏNŞƏLİ QASTRODUODENAL QANAXMALARIN KARDİOVASKULYAR PATOLOGİYA İLƏ AĞIRLAŞMIŞ HALLARINDA İMMUN SİSTEMİN VƏZİYYƏTİ NƏZƏRƏ ALINMAQLA APARILAN MÜALİCƏ TAKTİKASININ VƏ FİZİKİ TERAPİYANIN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

¹Dnepr Dövlət Tibb Universiteti, Dnepr ş., Ukrayna;

²Dnepryanı Dövlət Bədən Tərbiyəsi və İdman Akademiyası, Dnepr ş., Ukrayna

Məqalədə yaşı 61-dən 90-a qədər olan 635 nəfər xoramənşəli gastroduodenal qanaxmaya (QDQ) məruz qalmış xəstənin məlumatlarının retrospektiv təhlilinin nəticələri şərh edilmişdir. Birinci qrupa daxil edilmiş 565 (89 %) pasiyent hipertenzinçevirici fermentin inhibitorlarından, beta-blokatorlardan, kalsium kanallarının blokatorundan və diuretiklərdən daxil olan klassik müalicə almışdır. 70 nəfər (11 %) pasiyentdən ibarət olan ikinci qrupda “ikiqat” müalicə tətbiq edilmişdir. Bu müalicə üsuluna bilavasitə və ya vasitəli yolda təsir göstərən antikoagulyantlar və ya varfarin və antikoagulyantlarla birgə yuxarıda adı çəkilən hipotenziv təsirli komponent daxil edilmişdir.

Xəstələrdə yerli hemostaz özəfaqogastroduodenoskopiya vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. Qanda İL-6, İL-10, α-şiş nekrozu amili (ŞNA-alfa) və 1-ci transformasiyaedici böyümə amili (transforming growth factor-1) TGF-1 təyin edilmişdir.

Ürək-damar sisteminin patologiyası olduğuna görə gücləndirilmiş (“ikili”) müalicə almış xəstələr arasında vəziyyəti qanaxma və ya qeyri-stabil homostazla ağırlaşmalar daha çox olmuşdur (70 xəstə – 11 %). 21 xəstə (3,2 %) davam edən aktiv qanaxmaya görə təxirəsalınmaz operativ müdaxiləyə məruz qalmışdır. Postoperasion letallıq 13,6 % olmuşdur. Xəstələrin əksəriyyəti (96,6 %) konservativ üsulla müalicə edilmişdir. Kəskin kardiovaskulyar patologiyası olan xəstələr istisnasız olaraq gastroduodenal qanaxmadan (QDQ) palliativ üsulla cərrahi müalicə edilmişdir. QDQ ilə birgə ağır ürək-damar patologiyası olan və “ikili” müalicə alan xəstələrdə massiv qanaxma daha böyük tezliklə müşahidə edilmişdir. Bu kateqoriyadan olan xəstələrdə sitokinlərin səviyyəsi xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi ilə korrelyasiyada idi.

Açar sözlər: mədə-bağırsaq qanaxmaları, ürək-damar sistemi patologiyası, Forrest təsnifatı

Ключевые слова: желудочно-кишечные кровотечения, патология сердечно-сосудистой системы, классификация Forrest

Key words: gastrointestinal hemorrhage, pathology of cardio-vascular system, Forrest scale.

Крышень В.П.¹, Трофимов Н.В.¹, Чухриенко А.В.¹, Луковская О.Л.²,
Кудрявцева В.Е.², Бурдаев К.В.²

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ И ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ ОСЛОЖНЕННЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹Днепро́вский госуда́рственный медицинский университет, г. Днепр, Украина

²Приднепровская государственная академия физической культуры и спорта, г. Днепр, Украина

Представлен ретроспективный анализ лечения 635 пациентов, в возрасте от 61 до 89 лет с гастроудоденальными кровотечениями язвенной этиологии. У всех больных оценивали местный

гемостаз с помощью эзофагогастродуоденоскопии. Определяли уровень интерлейкинов крови (интерлейкин-6, интерлейкин-10, фактор некроза опухолей- α (TNF- α), transforming growth factor-1 (TGF-1).

Состояние пациентов, которые получали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) для лечения фоновой патологии (70 человек – 11,0 %) было в большей степени отягощено кровопотерей, нестабильным гомеостазом. Прооперирован в экстренном порядке 21 (3,2 %) пациент в связи с активным продолжающимся кровотечением. Послеоперационная летальность составила 13,6 %. Консервативное лечение без хирургических вмешательств проводилось у подавляющего большинства больных (96,6 %).

Лечение дополнялось адекватными средствами физической терапии. У пациентов с острой кардиоваскулярной патологией применялись исключительно паллиативные методы хирургического лечения гастродуоденальных кровотечений. У лиц, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, у которых желудочно-кишечные кровотечения сочетались с тяжелой патологией системы кровообращения наблюдался наиболее значительный процент массивной кровопотери. Изменения уровня цитокинов у данной категории больных коррелирует с тяжестью течения заболевания.

На сегодняшний день проблема желудочно-кишечных кровотечений в ургентной хирургии остается актуальной. Особое внимание уделяется лицам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, рецидив кровотечения у которых является наиболее частой причиной летального исхода. На данный момент, благодаря развитию эндоскопии в решении данной проблемы виден существенный прогресс. Как известно, эндоскопия является малоинвазивным и весьма информативным методом, что обосновывает ее широкое применение в диагностике и лечении гастродуоденальных кровотечений (ГДК) и позволяет уменьшить долю оперативных вмешательств, проведенных на высоте кровотечения, так называемых «операций отчаянья». Тем не менее, показатель послеоперационной летальности, особенно у пациентов с кардиоваскулярной патологией, составляет 20–50% [1, 2, 3].

Столь высокая послеоперационная летальность обуславливает необходимость разработки более эффективных методов хирургического и консервативного лечения данной категории больных, а также выбора адекватных средств физической терапии для быстрой реабилитации пациентов.

В свою очередь, интерлейкинам принадлежит важная роль в развитии и течении заболеваний разных органов и систем, в том числе органов пищеварения и кровообращения [4]. В связи с этим, изучение содержания показателей иммунной системы представляет научный и практический интерес.

Цель исследования – определение лечебно-диагностической тактики, а также

базовой физической терапии с учетом динамики интерлейкинов у пациентов с гастродуоденальными кровотечениями, на фоне патологии сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы исследования. Проанализирована лечебно-диагностическая тактика у 635 пациентов в возрасте от 61 до 89 лет (средний возраст $71 \pm 5,34$ лет) с желудочно-кишечными кровотечениями язвенной этиологии в период с 2017 по 2019 гг. У всех больных состояние было отягощено сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы: хронической ишемической болезнью сердца – в 94,7 % случаев, острым коронарным синдромом – в 5,3 %.

Проводилась оценка состояния местного эндоскопического гемостаза по классификации Forrest, а также определялся уровень интерлейкинов в сыворотке крови. Для исследования показателей иммунной системы (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , TGF-1) использовали трехстадийный «сендвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител к данным интерлейкинам на высокоскоростном иммуноферментном автоматическом анализаторе Stat fax + (USA), тест-системами ТОВ «Вектор-Бест-Украина» (код ЕРДПОУ 37331574). Их определяли в первые сутки после поступления и на момент выписки пациента из стационара.

В работе применены также следующие методы: лабораторные – общий анализ крови (гемоглобин, количество эритроцитов, цветовой показатель, гематокрит) – для установления степени кровопотери, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) для определения локализации дефекта, его размеров и состояния местного гемостаза (по классификации Forrest). Первая группа пациентов (565 человек – 89,0 %) получала моноантиромбоцитарную терапию, в состав которой входили ацетилсалициловая кислота (75-100 мг/сут) или клопидогрель 75 мг в сутки. Вторую группу составила 70 пациентов (11,0 %), которые получали двойную антиромбоцитарную терапию, в состав которой входили ацетилсалициловая кислота (75-100 мг/сут) и клопидогрель (75 мг 2 раза в сутки) или

тикагрелор (90 мг 2 раза в сутки), а также обычно пациенты получали парентеральное введение антикоагулянта (эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в сутки или фондапарин 2,5 мг 1 раз в сутки подкожно) на протяжении 5-8 суток с использованием ингибиторов протонной помпы (пантопразол 40-80 мг 2 раза в сутки), ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторов, статинов. 15 пациентов

Лечение дополнялось адекватными средствами физической терапии с учетом степени кровопотери и тяжести кардиоваскулярной патологии. Материалы исследования подвергнуты математической обработке с помощью электронных пакетов Microsoft Access 2010, Statistica 6.0. Графики построены с помощью инструментов, встроенных в программу Microsoft Word 2010. Результаты представлены с учетом стандартного отклонения выборочного среднего ($M \pm m$; M – среднее значение показателя, m_M – средняя ошибка определения среднего). Определяли t -критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей. Данные иммунного статуса представлены в виде абсолютных величин и процентов, медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м процентилями [LQ ; UQ], минимальных и максимальных значений (min ; max). Корреляционный анализ проводили с помощью метода Пирсона [5,6]. За уровень ошибки первого рода было выбрано значение $p = 0,05$. Значение $p < 0,05$ ($< 5\%$) считалось критически значимым для всех проведенных видов анализа.

Результаты исследования и их обсуждение. Лечебно-диагностическая тактика определялась степенью кровопотери, особенностями местного гемостаза и общим состоянием пациента. Всем госпитализированным пациентам с язвенными кровотечениями проводилось эндоскопическое исследование, во время которого определялись локализация дефекта, размеры и состояние местного гемостаза, а также выполнялась профилактика рецидива кровотечения или эндоскопический гемостаз. В 98,1 % случаев использовали комбинированный эндоскопический гемостаз, то есть комплексное действие механических и физических методов остановки кровотечения. У 12 пациентов (1,9 %) физические методы гемостаза были противопоказаны (кардиостимуляторы, пейсмейкеры и другие искусственные водители ритма). При невозможности эндоскопической остановки кровотечения хирурги прибегали к выполнению неотложных операций [7].

Из 635 наблюдаемых больных было прооперировано 21 (3,31 %) пациента. Оперативное лечение чаще всего выполнялось в

течение первых суток – у 13 пациентов (61,9 %), один из которых был прооперирован в течение 1-го часа с момента поступления в стационар; в 7 случаях (33,3 %) – от 2 до 6 суток; 1 пациент прооперирован через 7 суток (4,8 %). Резекционные методы применялись у 6 (28,57 % \pm 9,86) больных, из них у 1 (4,76 % \pm 4,65) – резекция желудка по Ру, у 4 (19,05 % \pm 8,57) резекция желудка по Бильрот-II, клиновидная резекция желудка – 1 (4,76 % \pm 4,65). Условно-радикальные методы – у 10 (47,62 % \pm 10,90) пациентов. У 2 (9,52 % \pm 6,40) пациентов выполнено иссечение язвенного дефекта с пилоропластикой по Финнею, у 7 (33,33 % \pm 10,29) – с пилоропластикой по Гейнеке-Микуличу, одному больному (4,76 % \pm 4,65) выполнена антрумэктомия и стволовая ваготомия (СтВ). Паллиативных операций было 5 (23,81 % \pm 9,29) – в объеме прошивания или иссечения язвенного дефекта. В подобных случаях выполняли оригинальную операцию авторов Трофимова Н.В., Крышня В.П., Чухриенко А.В., заключающуюся в более надежном местном гемостазе за счет усовершенствования тампонады дефекта слизистой оболочкой [8].

Послеоперационная летальность составила 14,3 % и была связана с наличием тяжелой кардиоваскулярной патологии, а также послеоперационных осложнений. У 2 больных (9,52 % \pm 6,40) наблюдались несостоятельность культи двенадцатиперстной кишки и швов после пилоропластики соответственно и у 1 (4,76 % \pm 4,65) – сердечно-сосудистая недостаточность на фоне постгеморрагической анемии и ранее перенесенного острого инфаркта миокарда.

Исключительно консервативное лечение данной категории больных проводилось в 96,69 % случаев. Критерием для выбора терапии служила степень кровопотери, состояние местного гемостаза и общее состояние больного, лабораторные показатели крови.

Состояние местного гемостаза у больных с различными схемами приема препаратов оценивалось по классификации Forrest (табл.1).

Критерием при оценке степени кровопотери был дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК), который определяется в % по классификации Marino (табл. 2).

Таблица 1. Состояние местного гемостаза у больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии на фоне кардиоваскулярной патологии, получающих лекарственные препараты по различным схемам (абс., %)

Состояние местного гемостаза по классификации Forrest	Схемы приема лекарственных препаратов для лечения патологии сердечно-сосудистой системы			
	МАТ (n=565)		ДАТ (n=70)	
	Абсолютные числа	%	Абсолютные числа	%
Активное кровотечение, F I	39	6,9	10	14,3
Нестабильный гемостаз с высоким риском развития кровотечения, F II	437	77,3	56	80,0
Стабильный гемостаз, F III	89	15,8	4	5,7
Всего:	565	100	70	100

Таблица 2. Степень кровопотери у больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии на фоне кардиоваскулярной патологии, получающих лекарственные препараты по различным схемам (абс., %)

Степень кровопотери по классификации Marino	Схемы приема лекарственных препаратов для лечения патологии сердечно-сосудистой системы			
	МАТ (n=565)		ДАТ (n=70)	
	Абсолютные числа	%	Абсолютные числа	%
Малая кровопотеря	252	44,6	8	11,4
Средняя кровопотеря	123	21,8	31	44,3
Большая кровопотеря	88	15,6	18	25,7
Массивная кровопотеря	102	18,0	13	18,6
Всего:	565	100	70	100

Данные таблиц свидетельствуют о том, что исходное состояние больных группы, которые принимали ДАТ было тяжелее, чем у тех, кто принимал МАТ. У них чаще наблюдалось активное кровотечение и нестабильный гемостаз (соответственно 14,3 % и 80,0 % против 6,9 % и 77,3 % соответственно). Значительно чаще отмечалась большая кровопотеря (в 25,7 % случаев против 15,6 %), в то время как массивная кровопотеря у лиц, получавших ДАТ встречалась практически с той же частотой, что и в группе МАТ (18,6 % против 18,0 %).

Исследование уровня интерлейкинов как одного из маркеров реакции организма

на воспаление, было проведено в обеих группах больных (табл. 3).

В группе МАТ больных отмечается повышение уровня IL-6 ($p > 0,05$) в сыворотке крови у 28,6 % больных, TNF- α - (в 1,6 раза) в 28,6 % ($p < 0,05$) и TGF- β 1 ($p < 0,05$) (в 5,5 раза) в 64,3 % больных. IL-10 у больных группы МАТ был в пределах нормы. Определены корреляционная связь между уровнем IL-10 и активностью воспаления ($r = - 0,77$; $p < 0,01$), уровнем IL-6 ($r = + 0,65$; $p < 0,05$), уровнем TNF- α ($r = + 0,76$; $p < 0,01$). Уровень провоспалительных IL-6 коррелировал: с уровнем СОЭ ($r = + 0,86$; $p < 0,01$), с уровнем TNF- α ($r = + 0,86$; $p < 0,01$), с уровнем TGF- β 1 ($r = + 0,69$;

Таблица 3. Уровень цитокинов у больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии на фоне кардиоваскулярной патологии, получающих лекарственные препараты по различным схемам

Показатель, ед. изм.	МАТ (n=565) (min; max)	ДАТ (n=70) (min; max)	Контрольная группа (n=15)	p ₁	p ₂	p ₃
IL-6, пг/мл	3,6 (0,7;9,7)	6,2 (3,02;22,3)	5,60 (1,2;7,8)			p<0,05
IL-10, пг/мл	16,9 (11,3;24,8)	17,3 (13,5;23,6)	18,60 (0,5;20,6)			
TNF-α, пг/мл	3,45 (0,28; 7,1)	5,1 (1,4; 12)	2,20 (0,1; 4,3)		p<0,05	
TGF-β1, пг/мл	47028 (19584; 69978)	42176 (21172; 60783)	8625 (4958; 9467)	p<0,05	p<0,05	

Примечание:

1. p₁ – достоверность изменений группы МАТ больных в сравнении с контрольной группой;
2. p₂ – достоверность изменений группы ДАТ больных в сравнении с контрольной группой;
3. p₃ – достоверность изменений между МАТ и ДАТ группой больных.
4. min; max – минимальное и максимальное значение содержания изучаемых показателей в сыворотке крови.

p<0,01). Кроме того, установлено положительные корреляционные связи между уровнем TNF-α и степенью кровотечения (r=+0,61; p<0,05), уровнем СОЭ (r = + 0,77; p<0,01), длительностью заболевания (r=+ 0,54; p < 0,05), уровнем TGF-β1 (r = + 0,57; p < 0,05). Анализ полученных результатов исследования показал, что у больных группы ДАТ отмечается повышение уровня IL-6 в сыворотке крови в 47,9 % больных (p < 0,05), TNF-α (в 2,4 раза) - в 43,8 % больных (p < 0,05) и TGF-β1 (в 4,9 раза) – в 77,1 % (p < 0,05) больных. Уровень IL-6 в сыворотке крови больных группы ДАТ достоверно повышен в 1,8 раза (p < 0,05) по сравнению с его уровнем в группы больных с МАТ. Это указывает на активность воспалительного процесса. Уровень противовоспалительного IL-10, который тормозит пролиферативный ответ Т-клеток был в пределах нормы. Установлена корреляционная связь уровня IL-6 в сыворотке крови с уровнем полиморфноядерных лейкоцитов (r = + 0,4; p < 0,01), с интенсивностью боли (r = + 0,29; p < 0,05), с уровнем TNF-α в сыворотке крови (r = + 0,64; p < 0,01) и уровнем IL-10 в сыворотке крови (r = + 0,47; p < 0,01). Уровень TGF-β1 в сыворотке крови больных группы ДАТ коррелировал со степенью кровотечения (r = + 0,34; p < 0,05). Высокий

уровень провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-α и низкая активность противовоспалительного медиатора IL-10 чаще всего выявлялись у пациентов с более тяжелой степенью кровопотери.

В лечебный комплекс входило не только консервативное лечение и выполнение хирургических интервенций по экстренным показаниям, но и физические методы, направленные на восстановление здоровья пациента. В этом вопросе нельзя недооценивать роль физической терапии [9, 10]. В этой связи нами внедрен комплекс физической терапии, который был направлен на стабилизацию гомеостаза, улучшение общего физического и психоэмоционального состояния пациентов, восстановление баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, нормализацию перистальтики желудочно-кишечного тракта, улучшение микроциркуляции в дистальных отделах конечностей. Данный комплекс включал лечебную гимнастику, аурикулярный массаж, массаж кистей, стоп и шейно-воротниковой зоны. Упражнения для мелких суставов конечностей начинали на вторые сутки после оперативного вмешательства, по 1-2 минуты 2-3 раза в день, в зависимости от состояния пациента. На 3-4-е сутки при хорошей переносимости физической нагруз-

ки постепенно подключали упражнения для крупных суставов с малым числом повторений, постепенно расширяя спектр используемых упражнений, увеличивая число повторений и общее время занятий.

У группы пациентов, которые принимали ДАТ, как показывает комплексное обследование, уровень интерлейкинов был выше, чем у тех, кто принимал МАТ, что соответствовало более высокому проценту массивных кровотечений и продолжающихся активных кровотечений (Forrest IA, IB). Наряду с этим представляется клинически значимым проведение кластерного анализа эффективности методов физической терапии. С этой целью 34 пациента второй группы, получавших ДАТ, были разделены на две идентичные по возрасту, полу и основным клиническим показателям подгруппы – основную (ОП) и подгруппу сравнения (ПС) – по 17 человек в каждой. У больных ОП был применен комплекс специальной физической терапии, тогда как пациентам ПС применялась общепринятая схема физической реабилитации. Пациентам ОП в первые 2-3 дня после поступления в стационар начинали массаж ушных раковин, который, как известно, способствует улучшению мозгового кровообращения и повышает общий тонус организма. При аурикулярном массаже особое внимание уделяли зонам, в которых расположены биологически активные точки, способствующие остановке желудочно-кишечных кровотечений [11]. Это следующие зоны ушной раковины:

- зона (начала) завитка (точка зеро и точка диафрагмы);
- зона противозавитка на границе с зоной раковины (точки грудного отдела позвоночника, солнечного сплетения, печени и селезенки);
- зона козелка и межкозелковой вырезки (точки вершины козелка, аденогипофиза и надпочечников).

Проводили также массаж кистей и стоп. Лечебную гимнастику начинали в исходном положении лежа с обучения грудному типу дыхания (дыхание спокойное, не форсированное), при этом использовали дыхательные упражнения по типу Йога. Для улучшения периферического кровообращения

постепенно присоединяли упражнения для мелких суставов конечностей, а также для лучезапястных и голеностопных суставов. При стабильном гемостазе подключали упражнения для локтевых и плечевых суставов в положении сидя, а для коленных и тазобедренных – лежа, не отрывая стоп от кровати, в медленном темпе, с небольшим числом повторений. Расширяя спектр используемых упражнений, полностью исключали те, которые повышают внутрибрюшное давление, чаще использовали исходное положение сидя, а также подключали упражнения в положении стоя, в медленном и среднем темпе, без резких движений. С целью улучшения психоэмоционального состояния, снятия стресса и снижения тонуса сосудов проводили массаж шейно-воротниковой зоны (не затрагивая межлопаточную зону), первые дни в положении лежа на боку, а затем – сидя. Пациентов обучали аурикулярному самомассажу и с 4-5 дня они проводили его самостоятельно (под контролем медицинского персонала).

По динамике наблюдаемых изменений оценивали эффективность используемых комплексов физической терапии.

Перед выпиской пациентов из стационара (10-15 суток) проводили сравнительное изучение уровня цитокинов в основной и подгруппе сравнения (табл. 4).

Сравнение цитокинового профиля у больных, получавших ДАТ показало, что у представителей ПС группы определялся повышенный уровень IL-6 в сыворотке крови в 2,1 раза и 2,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем ОП больных и с группой контроля соответственно. Это указывает на большую активацию воспалительного процесса у больных ПС группы. В то же время содержание TNF- α повышен в обеих группах, соответственно в 7,1 раза ($p < 0,05$) у больных ОП и 6,9 раза ($p < 0,05$) у больных ПС. Уровень TGF- β 1 у больных ПС группы повышен в 3,9 ($p < 0,05$) и в 1,7 раза по сравнению с уровнем в группе контроля и наблюдения (ОП).

При сопоставлении клинических показателей после проведенного курса специальной физической терапии выявлено, что у пациентов определяется улучшение общего состояния, более быстрое восстанов-

ление перистальтики в послеоперационном периоде. Клинически значимых осложнений со стороны легочной системы не наблюдалось, в отличие от единичных случаев респираторных расстройств в группе ПС.

Выводы

1. Наличие у пациентов с гастроуденальными кровотечениями патологии сердечно-сосудистой системы в значительной степени определяет клиническое течение и прогноз язвенной болезни, осложненной кровотечением, что необходимо учитывать при выборе консервативного, оперативного лечения и физической терапии.

2. Уровень изученных цитокинов имеет соответствующую корреляцию с тяжестью клинической картины и может быть одним из факторов прогнозирования течения заболевания. Так, уровень провоспалительного IL-6 наиболее отчетливо коррелировал с СОЭ ($r = + 0,86$; $p < 0,01$), с TNF- α ($r = + 0,86$; $p < 0,01$).

3. Операциями выбора у пациентов с гастроуденальными кровотечениями язвенной этиологии на фоне кардиоваскулярной патологии в 47,7 % случаев были

условно-радикальные, в 23,7 % – паллиативные и в 28,6 % – радикальные хирургические вмешательства, объём которых определялся общим состоянием больного, анатомическими предпосылками в зоне язвенного кровотечения.

4. Неотъемлемой частью лечебных мероприятий у пациентов с гастроуденальными кровотечениями язвенной этиологии на фоне кардиоваскулярной патологии была физическая реабилитация, которая может выполняться как самим пациентом, так и медицинским персоналом. Ранняя физическая активность в предложенном нами варианте положительно влияет на общее состояние пациента, двигательную способность, перистальтику кишечника, уменьшает частоту и тяжесть легочных осложнений.

5. Кластерный анализ данных пациентов, которые принимают двойную антитромбоцитарную терапию показал, что уровень цитокинов в подгруппе сравнения в отличие от больных основной подгруппы имеет тенденцию к более выраженной активации провоспалительных цитокинов, что может оказывать влияние на течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук Л.Я, Шепетько Є.М., Шапринський В.О. Інноваційні технології хірургічного лікування гострих шлунково-кишкових кровотеч. Київ: Фенікс. 2014; с. 7-10.
2. Лавро З.Я., Лебедь Г.Б., Ястремська О.О., Максимюк Г.В., Дем'янчук Н.Р., Порохнавець Л.Є. Оцінка стану системи гемостазу у пацієнтів із шлунково-кишковою кровотечею. Науковий журнал «Вісник проблем біології і медицини». 2019; Вип.3(152): С.138-143.
3. Трофімов М.В, Кришень В.П, Мунтян С.О. Лікувальна тактика при шлунково-кишковій кровотечі виразкового генезу. Клініч. хірургія. 2016;9:11-3.
4. Нікітін Є.В., Чабан Т.В., Сервецький С.К. Сучасні уявлення про систему цитокінів. Інфекційні хвороби. 2007;2:108-11.
5. Годин А.М. Статистика: учебник. Москва: Дашков и К°; 2016. 451 с.
6. Петри А. Наглядная статистика в медицине. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 143 с.
7. Sood R., Mancinetti M., Betticher D., Cantin B., Ebnetter A. Management of bleeding in palliative care patients in the general internal medicine ward: a systematic review. *Annals of medicine and surgery.* 2020; T.50: P.14-23.
8. Трофімов М.В., Кришень В.П., Чухрієнко А.В. Патент на корисну модель №139011 України «Спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка». Заявка № u201906812; подана 08.06.2019; вид. 10.12.2019. Опубл. 10.12.2019. Бюл. №23.
9. Пархолик И.И. Физическая реабилитация при заболеваниях органов брюшной полости. Киев: Олимпийская литература; 2003. 224 с.
10. Чернігівська С.В., Канюка Є.В., Саніна В.Б., Бакурідзе-Маніна В.Б. Основи ерготерапії. Науково-методичні рекомендації. Дніпро: ТОВ«Акцент ПП»; 2019. 96 с.
11. Песиков Я.С., Рыбалко С.Я. Аурикулярная акупунктура. Донецк: Три дракона. 1994. С.544.

References

1. Kovalchuk L.Ia., Shepetko Ye.M., Shaprynskyi V.O. Innovatsiini tekhnolohii khirurgichnoho likuvannia hostrykh shlunkovo-kyshkovykh krvotech. Kyiv: Feniks; 2014. s. 7-10.
2. Lavro Z.Ia., Lebed H.B., Yastremska O.O., Maksymiuk H.V., Demianchuk N.R., Porokhnavecs L.Ie. Otsinka

stanu systemy hemostazu u patsientiv iz shlunkovo-kyshkovoiou krovotechoiu. Naukovyi zhurnal «Visnyk problem biolohii i medytsyny». 2019. – Vyp.3 (152). – S.138-143. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-138-143.

3. Osipov B.B., Lyzikov A.A., Prizencov A.A., Skuratov A.G., Kurek M.F. ZHeludochno-kishechnye krovotecheniya. Uchebno-metodicheskoe posobie. Gomel': GomGMU; 2016. 26 s.

4. Nikitin Ye.V., Chaban T.V., Servetskyi S.K. Suchasni uiavlennia pro systemu tsytokiniv. Infektsiini khvoroby. 2007;2:108-11.

5. Godin A.M. Statistika: uchebnik. Moskva: Dashkov i K°; 2016. 451 s.

6. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 143 с.

7. Sood R., Mancinetti M., Betticher D., Cantin B., Ebnetter A. Management of bleeding in palliative care patients in the general internal medicine ward: a systematic review. Annals of medicine and surgery. – 2020. – Т.50. – P.14-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2019.12.002>

8. Trofimov M.V., Kryshen V.P., Chukhriienko A.V. Patent na korysnu model №139011 Ukrainy «Sposib khirurgichnoho likuvannia krovotochyvoi vyrazky pilorobulbarnoho viddilu shlunka», Zaiavka № u201906812; podana 08.06.2019; vyd. 10.12.2019. Opubl. 10.12.2019, Biul. №23.

9. Parhotik I.I. Fizicheskaya reabilitaciya pri zabolevaniyah organov bryushnoj polosti. Kiev: Olimpijskaya literatura; 2003. 224 s.

10. Chernihivska S.V., Kaniuka Ye.V., Sanina V.B., Bakuridze-Manina V.B. Osnovy erhoterapii. Naukovo-metodychni rekomendatsii. Dnipro: TOV«Aktsent PP»; 2019. 96 s.

11. Pesikov Ya.S., Rybalko S.Ya. Aurikulyarnaya akupunktura. Doneck: Tri drakona. 1994. S.544.

**Kryshen V.P.¹, Trofimov N.V.¹, Chukhriienko A.V.¹, Lukovska O.L.²,
Kudryavtseva V.E.², Burdaiev K.V.²**

FEATURES OF TREATMENT TACTIC AND PHYSICAL THERAPY, AND IMMUNE SYSTEM SPECIFICS IN ULCERATIVE GASTRODUODENAL BLEEDING COMPLICATED BY CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

*Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine¹
State academy of physical culture and sports, Dnipro, Ukraine²*

Summary. A retrospective analysis of the treatment data of 635 patients aged 61 to 89 years with gastroduodenal ulcerative bleeding was demonstrated in this study. 565 (89 %) patients included in the first group received classical treatment – monoantiplatelet therapy (MAT), including inhibitors of hypertensive enzymes, beta-blockers, blockers of calcium channels and diuretics. The second group consisting of 70 (11%) patients received dual antiplatelet therapy (DAT). Anticoagulants acting directly or indirectly or warfarin and anticoagulants together with the aforementioned hypotensive component are included in the treatment method.

In all patients, local hemostasis was assessed using esophagogastroduodenoscopy. The level of blood interleukins (interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α), transforming growth factor-1 (TGF-1)) was determined.

Complications with bleeding or unstable homeostasis were more common among patients who received DAT (70 people – 11,0%). 21 (3,2%) patients underwent emergency surgery due to active ongoing bleeding. Postoperative mortality was 13,6%. Conservative treatment without surgical interventions was carried out in 96,6% of patients.

In patients with acute cardiovascular pathology, only palliative methods of surgical treatment of gastroduodenal bleeding were used. Individuals receiving dual antiplatelet therapy, in whom gastrointestinal bleeding was combined with severe pathology of the circulatory system, had the most significant percentage of massive blood loss. Changes in the level of cytokines in this category of patients correlate with the severity of the disease.

Для коррекспонденции:

Чухриенко Алла Викторовна, PhD с медицины, ассистент кафедры общей хирургии, хирургии №3, травматологии и ортопедии ФПО, Днепроvский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина

<http://orcid.org/0000-0002-3439-1631>

E-mail: alla.chyhrienko@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2022.4.017

Maruşak M.İ.¹, Bandas İ.A.², Zayets T.A.¹, Prokopçuk V.Yu.³, Krinitska İ.Ya.¹

QALXANABƏNZƏR VƏZİ DİSFUNKSIYASI İLƏ YANAŞI KEÇƏN 2-Cİ TİP ŞƏKƏRLİ DİABET XƏSTƏLİYİNİN BİOKİMYƏVİ LABORATOR GÖSTƏRİCİLƏRİ

¹İ.Ya.Qorbaçevski ad. Ternopol Milli Universitetinin Funksional və laborator diaqnostika kafedrası, Ternopol, Ukrayna; ²İ.Ya.Qorbaçevski ad. Ternopol Milli Universitetinin Tibbi biokimya kafedrası, Ternopol, Ukrayna; ³“Rovno Tibb Akademiyası” Kommunal Ali Təhsil Müəssisəsinin Fiziki müalicə və erqoterapiya kafedrası, Rovno, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə 2-ci tip şəkərli diabetin qalxanabənzər vəzi disfunksiyası ilə müşayiət edilməyən və komorbid hipotireozla (HT) və/və ya qeyri-toksik urla (DQTU) keçən hallarında xəstələrin biokimyəvi laborator göstəricilərinin fərqli cəhətlərini öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqına məlumat verilmişdir. Bu məqsədlə retrospektiv olaraq 596 ŞD2 xəstəsinin xəstəlik tarixləri araşdırılmışdır. Tədqiqatın nəticələri göstərmişdir ki, komorbid HT ilə keçən və ŞD 2 olan xəstələrin qan serumunun lipid profili yüksəksıxlıqlı lipoprotein xolesterolunun aydın ifadə edilən azalması ilə, həmçinin qalıq xolesterolun və triqliseridlərin qalxanabənzər vəzi disfunksiyası ilə müşayiət edilməyən ŞD2 olan xəstələrlə müqayisədə artması ilə xarakterizə edilir. Qalxanabənzər vəzi disfunksiyası ilə müşayiət edilməyən və/və ya diffuz qeyri-toksik uru olan ŞD-li xəstələrdə biokimyəvi profilli laborator göstəricilər arasında aspartatamintransferaza (AST) müstəsna olmaqla, statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilməmişdir. Yalnız qan serumunun AST aktivliyi komorbid HT və DQTU olan xəstələrdə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur. Bundan əlavə, ŞD2-nin komorbid HT və ya DQTU ilə müşayiət edildiyi xəstələrdə tireotrop hormonun qan serumundakı konsentrasiyası ilə AST aktivliyi arasında birbaşa korrelyasiya asılılığı müşahidə edilmişdir.

Açar sözlər: 2-ci tip şəkərli diabet, qalxanabənzər vəzi disfunksiyası, diffuz qeyri-toksik ur

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, дисфункция щитовидной железы, гипотиреоз, диффузный нетоксический зоб

Keywords: type 2 diabetes mellitus, thyroid dysfunction, hypothyroidism, diffuse nontoxic goiter

Marushchak M.I.¹, Bandas I.A.², Zaiets T.A.¹, Prokopchuk V. Yu.³, Krynytska I.Ya.¹

BIOCHEMICAL LABORATORY DATA OF TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH COMORBID THYROID DYSFUNCTION

¹Department of Functional and Laboratory Diagnostics, I Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; ²Department of Medical Biochemistry, I Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; ³Department of Physical Therapy and Ergotherapy, Rivne Medical Academy of Rivne Regional Council, Rivne, Ukraine

The article presents the results of a study conducted to analyze and compare biochemical laboratory data of type 2 diabetic patients without thyroid dysfunction and type 2 diabetic patients with comorbid hypothyroidism (HT) and/or diffuse nontoxic goiter (DNTG). A retrospective analysis of 596 medical records of T2DM patients was carried out.

Serum lipid profile in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with comorbid HT was characterized by a significant decrease of high-density lipoprotein cholesterol level, as well as an increase of remnant cholesterol and triglyceride levels compared with T2DM patients without thyroid dysfunction, as well as T2DM patients with comorbid DNTG. Biochemical profile data significantly did not differ in T2DM patients without thyroid dysfunction and T2DM patients with comorbid HT and/or DNTG, except aspartate aminotransferase (AST) activity, which was significantly higher in T2DM patients with comorbid HT and DNTG. Moreover, significant direct correlation was observed between serum TSH level and AST activity in T2DM patients with comorbid HT and DNTG.

Diabetes mellitus (DM) is a multifactorial metabolic disorder, which became a global health problem. The number of people with diabetes in Ukraine is growing every year and currently more than 1.3 million DM patients are enrolled in an official registry, however, the total number of diabetics in the country may reach 3.5 million people [1]. Complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM) are detected in more than 80% of patients, of which 50% have two or more complications. Excessive body weight, obesity, dyslipidemia and hypertension have been found to contribute to further risk of T2DM and its complications [2]. In recent years, researchers have paid more attention to the comorbid course of T2DM with thyroid dysfunction [3]. Among patients with T2DM, thyroid dysfunction is more common than in the general population. The prevalence of thyroid dysfunction among patients with T2DM has been reported to range from 2.2 to 17.0% [4]. Hypothyroidism (HT) and diffuse non-toxic goiter (DNTG) are common thyroid disorders. In regions with sufficient iodine intake, the prevalence of primary HT ranges from 1.0 to 2.0% [5]. On the other hand, in patients with T2DM, according to various authors, the prevalence of HT ranges from 5.7 to 37.1% [6, 7]. The prevalence of DNTG increases with increasing iodine deficiency and becomes endemic in populations where iodine intake is insufficient [8]. Thus, in the world population, the prevalence is 15.8%, ranging from 4.7% in America to 28.3% in Africa [8-10]. Recently, routine laboratory investigations, including serum biochemical profile, have attracted attention in their potential use for adverse outcomes risk stratification in diabetic patients, especially in comorbid course of T2DM.

The aim of our study was to analyse and compare serum biochemical profile of type 2 diabetic patients without thyroid dysfunction and type 2 diabetic patients with comorbid HT and/or DNTG.

Materials and methods. We made a retrospective analysis of 596 medical records of the type 2 diabetic patients who were hospitalized to the Endocrinology department of the municipal non-profit enterprise "Ternopil University Hospital" of Ternopil Regional Council in 2019. Patients were divided into 4 groups: group 1 (501 patients without comorbid thyroid dysfunction), group 2 (37 patients with comorbid HT),

group 3 (40 patients with comorbid DNTG) and group 4 (18 patients with comorbid HT and DNTG).

The diagnosis of T2DM was confirmed according to the recommendations of the American Diabetes Association [11]. HT was diagnosed according to the criteria of the European Thyroid Association [12]. If T4 values were within normal limits, subclinical hypothyroidism (SCH) was diagnosed. The diagnosis of DNTG was confirmed according to the WHO guidelines [13].

Patients with a history of other thyroid diseases (than HT and DNTG), patients which were prescribed thyroid hormone-related drugs, patients with pregnancy or lactation, as well as with cancer, infectious diseases, neurological or mental diseases (depression, anxiety and schizophrenia) were excluded from the study.

Thyroid sonography was performed for all participants that included transverse and longitudinal location.

Serum biochemical profile (total protein, total amylase, urea, creatinine, total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) in blood serum was determined using a standard kits with a COBAS INTEGRA® Diagnostics automatic biochemical analyser in the Biochemical Laboratory of Ternopil University Hospital, Ternopil, Ukraine. Serum lipid profile (total cholesterol (TC), triacylglycerols (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)) were determined with commercially available kits on a Cobas 6000 analyzer (Roche Hitachi, Germany) in the Biochemical Laboratory of Ternopil University Hospital, Ternopil, Ukraine. Friedewald's formula was used to calculate low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels: $LDL-C \text{ (mmol/L)} = TC - HDL-C - (0.45 \times TG)$. Non-HDL-cholesterol was calculated using the formula: $non-HDL-C = TC - HDL-C$. Remnant cholesterol (RC) was calculated using the formula: $RC \text{ (mmol/L)} = TC - (HDL-C + LDL-C)$.

Plasma insulin level was determined by the help of enzyme-linked immunosorbent analyzer "Thermo Scientific Multiskan FC" using DRG set (Germany). HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) index was used to determine IR. It was calculated using the formula: $HOMA-IR = (\text{fasting plasma glucose, mmol/l} \times \text{fasting plasma insulin, } \mu\text{IU/ml}) / 22.5$ [14].

Body mass index (BMI) was calculated using the formula: $\text{body weight (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$.

Study results were analysed using STATISTICA 7.0. The Kolmogorov-Smirnov test was used to compare probability distributions. Quantitative values, due to their non-parametric distribution, are compared using the Mann-Whitney test and were presented as median (Me) and interquartile range. The results were considered statistically significant at the probability level (p-value) <0.05. The association between the studied indices was established based on the results of the correlation analysis using Spearman's rank correlation coefficient.

Results and discussion. Analysis of the data of type 2 diabetic patients included in the

Table 1. The indices of carbohydrate metabolism in T2DM without comorbid thyroid dysfunction and type 2 diabetic patients with comorbid HT and/or DNTG, Median (Min; Max)

Group	Glucose, mmol/l	HbA1c, %	Insulin, μ IU/ml	HOMA-IR
T2DM	9.4 (7.5;12.1)	8.1 (6.99;9.3)	13.85 (9.87;17.34)	5.59 (4.58;6.87)
p ₁	0.9751	0.00528*	0.3124	0.1383
T2DM + HT	9.92 (8.04;12.4)	9 (7.47; 10)	14.32 (10.25;17.15)	6.09 (4.52;7.71)
p ₂	0.6216	0.1537	0.5009	0.8085
T2DM + DNTG	8.49 (7.84;10.18)	8.7 (7.6;10.09)	15.02 (10.75;18.71)	5.85 (4.56;6.72)
p ₃	0.4441	0.1603	0.8863	0.1868
T2DM + HT + DNTG	9.44 (7.92;10.71)	9.75 (8.05;11.09)	16.28 (11.67;17.31)	6.44 (5.94;7.06)

Note: p₁ - T2DM vs T2DM + HT + DNTG, p₂ - T2DM + HT vs T2DM + HT + DNTG, p₃ - T2DM + DNTG vs T2DM + HT + DNTG; * - statistically significant difference.

study showed that the average age of patients in the group T2DM was 56 (50; 62) years, 56 (52; 61) years in the group T2DM + HT, 58 (55; 64.25) years in the group T2DM + DNTG and 58 (57; 68) years in the group T2DM + HT + DNTG. BMI in the group T2DM + HT + DNTG was significantly higher by 15.88% compared with the group T2DM without thyroid pathology, by 11.77% compared with the group T2DM + HT and by 12.41% compared with the group T2DM + DNTG.

The evaluation of carbohydrate metabolism (table 1) revealed significantly higher levels of HbA1c by 20.37% in the group T2DM + HT + DNTG compared with only T2DM

group. Comparing data of insulin, fasting glucose and HOMA-IR index, no significant differences were found between the study groups.

Evaluating the data of the serum lipid profile (table 2), we found significantly higher levels of RC (by 64.00%) and lower levels of HDL-C (by 23.63%) in the group T2DM + HT + DNTG compared with T2DM only group. There was also a 49.73% increase of TG level in patients with comorbid T2DM, HT and DNTG compared with T2DM only patients. Significantly higher levels of RC (p=0.01436) and TG (p=0.0144) were also found in the group T2DM + HT + DNTG compared to T2DM + DNTG group.

Table 2. The indices of lipid metabolism in type 2 diabetic patients without comorbid thyroid dysfunction and T2DM with comorbid HT and/or DNTG, Median (Min; Max)

Group	TC, mmol/L	HDL-C, mmol/L	LDL-C, mmol/L	RC, mmol/L	non-HDL-C, mmol/L	TG, mmol/L
T2DM	4.99 (4.28;5.88)	1.1 (0.95;1.24)	3.05 (2.4;3.9)	0.75 (0.44;1.18)	3.92 (3.21;4.68)	1.83 (1.09;2.8)
p ₁	0.8334	0.0003678*	0.4941	0.0003299*	0.2785	0.008401*
T2DM + HT	5.28 (4.8;5.96)	0.98 (0.82;1.17)	3.34 (2.64;3.91)	1.06 (0.72;1.29)	4.5 (3.74;4.88)	2.53 (1.9;2.92)
p ₂	0.1694	0.1866	0.09682	0.09306	0.346	0.1641
T2DM + DNTG	5.25 (4.72;5.98)	1.04 (0.82;1.32)	3.2 (2.75;4.07)	0.96 (0.64;1.2)	4.06 (3.58;4.83)	2.14 (1.41;2.66)
p ₃	0.4145	0.07049	0.1504	0.01436*	0.7685	0.0144*
T2DM + HT+DNTG	4.96 (4.8;5.6)	0.84 (0.78;1.02)	2.93 (2.6;3.34)	1.23 (1.14;1.31)	3.96 (3.74;4.58)	2.74 (2.53;2.92)

Note: p₁ - T2DM vs T2DM + HT + DNTG, p₂ - T2DM + HT vs T2DM + HT + DNTG, p₃ - T2DM + DNTG vs T2DM + HT + DNTG; * - statistically significant difference

During the study of serum biochemical profile we found significant changes only in one parameter – AST activity in the group T2DM + HT + DNTG – 25.2 (22; 30.6) U/l compared to T2DM + DNTG –18.2 (13.25; 24.68) U/l ($p=0.02819$) and compared to T2DM only – 18.1 (14.2; 25.8) U/l ($p=0.01379$). No statistically significant difference was found between other studied biochemical parameters in type 2 diabetic patients without comorbid thyroid dysfunction and type 2 diabetic patients with comorbid HT and/or DNTG.

When evaluating the level of thyroid hormones, significantly lower TSH levels were obtained in the group of type 2 diabetic patients without thyroid dysfunction compared to the group of T2DM + HT + DNTG ($p<0.001$) and significantly higher by 64.9% T4 levels ($p<0.001$), respectively. There are also higher levels of TSH ($p<0.001$) and lower levels of T4 ($p<0.001$) in the group T2DM + HT + DNTG compared with T2DM + DNTG group.

An increase in the size of the thyroid gland in the group T2DM + HT + DNTG compared with T2DM only and T2DM + HT groups was found by the help of ultrasound investigation. Thus, the total thyroid volume was by 47.41% and by 51.32% significantly higher in the group T2DM + HT + DNTG compared with the groups T2DM only and T2DM + HT, respectively.

We analyzed correlations between serum TSH and T4 levels and HbA1c, TG levels and AST activity in all study groups. Significant direct correlations were observed only between serum TSH level and HbA1c ($r=0.42$, $p=0.031$), TG levels ($r=0.34$, $p=0.048$) and AST activity ($r=0.38$, $p=0.042$) in type 2 diabetic patients with comorbid HT and DNTG.

Thyroid dysfunction and T2DM often tend to coexist in patients [15-17]. There are data available that the prevalence of HT in T2DM patients ranges from 6.0% to 20.0% across different ethnic groups [3, 6]. On the contrary, M. Smithson reported lower prevalence rates for thyroid dysfunction in type 2 diabetic patients [18]. These inconsistencies could be explained by differences in age, sex, and iodine intake in the populations surveyed

[19]. Undiagnosed thyroid dysfunction may affect the metabolic control and enhance cardiovascular, and other chronic complication risks in diabetic patients [20], therefore, it is very important to determine risk factors for thyroid dysfunction development among T2DM patients.

The evaluation of glucose metabolism indices established significantly higher levels of HbA1c in the group T2DM + HT + DNTG compared with T2DM only group. Barmpari et al. reported higher levels of HbA1c in patients with T2DM and HT compared with diabetic patients without HT [7]. According to Kim et al. HT falsely raises HbA1c due to decreased erythropoiesis [21]. Thyroid hormone replacement is associated with a decrease in HbA1c level, which is influenced by increased erythropoiesis rather than by changes in glucose level. Moreover, we found significant direct correlation between serum TSH level and HbA1c in type 2 diabetic patients with comorbid HT and DNTG. T. Karar et al. showed a weak positive correlation ($r=0.212$, $P=0.034$) between HbA1c and TSH levels in type 2 diabetic patients [22].

Our result of a dyslipidaemia in patients with T2DM and comorbid thyroid dysfunction is consistent with the results by Du et al. who identified low levels of HDL-C in T2DM patients as a risk factor for thyroid dysfunction [23]. Elgazar et al. [24] also reported in their study a significant increase of TG levels in T2DM patients with comorbid thyroid dysfunction compared with T2DM only patients.

X. Wanjia et al. reported that TSH levels were correlated in a positive linear manner with the TC and TG levels in Chinese population with newly diagnosed asymptomatic coronary heart disease [25]. L. Tian et al. indicated that TSH might up-regulate hepatic 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase expression, which suggested a potential direct role of TSH in the cholesterol biosynthesis in the liver [26]. X. Wanjia et al. found that the TSH level was significantly higher in the hypercholesterolemic and hypertriglyceridemic subjects vs patients with normal levels of TC and TG [25]. Similar results have been obtained by

Lai et al. [27], who demonstrated that the TSH level in the hypertriglyceridemia group was much higher than in the normal control group. In case of lipid profiles, the concentrations of TC, TG and non-HDL-C were significantly higher in patients whose TSH level were in the upper limits than those whose TSH levels were in the lower limits of the normal range. This phenomenon was supported by the HUNT study [28], which suggested that within the clinically normal TSH range, the increasing level of TSH was associated with less favorable lipid concentrations.

Evaluating the data of serum biochemical profile, we found significant changes only in one parameter – AST activity. A.M. Kucharska et al. analysed biochemical laboratory data of patients with severe HT due to autoimmune thyroiditis [29]. They observed a preponderance of AST elevation: it was detected in 82% of patients and ALT increased in 65%. The value of TSH correlated positively only with AST activity. Most researchers suggest that AST elevation in HT results from associated myopathy, not only the liver injury. On the other hand, other factors could also be involved in

pathophysiology of the injury, including oxidative stress and decreased ceruloplasmin level, which is reported in hypothyroid patients [30].

Conclusions

1. Type 2 diabetic patients with comorbid HT and/or DNTG had significantly higher BMI and increased level of HbA1c compared with diabetic patients without thyroid dysfunction.
2. Serum lipid profile in T2DM patients with comorbid HT was characterized by a significant decrease of HDL-C level, as well as an increased of RC and TG levels compared with T2DM patients without thyroid dysfunction, as well as T2DM patients with comorbid DNTG.
3. Biochemical profile data significantly did not differ in T2DM patients without thyroid dysfunction and T2DM patients with comorbid HT and/or DNTG, except AST activity, which was significantly higher in T2DM patients with comorbid HT and DNTG. Moreover, significant direct correlation was observed between serum TSH level and AST activity in T2DM patients with comorbid HT and DNTG.

References

1. Marushchak M., Maksiv K., Krynytska I., Stechyshyn I. Glutathione antioxidant system of lymphocytes in the blood of patients in a setting of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Pol Merkur Lekarski*, 2019, vol. XLVII (281), pp. 35-39.
2. Jelinek H.F., Osman W.M., Khandoker A.H., Khalaf K., Lee S., Almahmeed W., et al. Clinical profiles, comorbidities and complications of type 2 diabetes mellitus in patients from United Arab Emirates. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2017, vol. 5 (1), p. e000427. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000427.
3. Mahdavi M., Amouzegar A., Mehran L., Madreseh E., Tohidi M., Azizi F. Investigating the prevalence of primary thyroid dysfunction in obese and overweight individuals: Tehran thyroid study. *BMC Endocr Disord*, 2021, vol. 21 (1), p. 89. doi: 10.1186/s12902-021-00743-4.
4. Subekti I., Pramono L.A., Dewiasty E., Harbuwono D.S. Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Acta Med Indones*, 2017, vol. 49 (4), pp.314-323.
5. Vanderpump M.P.J. *Epidemiology of Thyroid Disease*, 2018, pp. 486-495.
6. Talwalkar P., Deshmukh V., Bhole M. Prevalence of hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension in India: a cross-sectional observational study. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, vol. 12, pp. 369-376.
7. Barmpari M.E., Kokkorou M., Micheli A., Alexiou I., Spanou E., Noutsou M., et al. Thyroid Dysfunction among Greek Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus as a Disregarded Comorbidity. *J Diabetes Res*, 2017, vol. 2017, p. 6505814. doi: 10.1155/2017/6505814.
8. de Benoist B., Andersson M., Takkouche B., Egli I. Prevalence of iodine deficiency worldwide. *Lancet*, 2003, vol. 362(9398), pp. 1859-1860.
9. Mesele M., Degu G., Gebrehiwot H. Prevalence and associated factors of goiter among rural children aged 6-12 years old in Northwest Ethiopia, cross-sectional study. *BMC Public Health*, 2014, vol.14, p. 130.

10. Anusha A., Gopalakrishnan S., Savitha A. Evaluation of Gotre and its sociodemographic risk factors among rural school children of Kancheepuram, Tamil Nadu, India. *J Clin Diagn Res*, 2018, vol. 12 (6), pp. 10-14. doi:10.7860/JCDR/2018/34477.11638.
11. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 2019, vol. 42, suppl. 1, pp. S103-S23. doi: 10.2337/dc19-S010.
12. Okosieme O., Gilbert J., Abraham P., Boelaert K., Dayan C., Gurnell M., et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84 (6), pp. 799-808. doi: 10.1111/cen.12824.
13. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers 3rd ed. Geneva: World Health Organization [Internet], 2007. http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827_eng.pdf
14. Bonora E., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Saggiani F., Zenere M.B., et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2000, vol. 23 (1), pp. 57-63. doi: 10.2337/diacare.23.1.57.
15. Marushchak M.I., Lisnyanska N.V., Krynytska I.Y. The features of oxidative processes in the wall of small intestine in rats with chronic enterocolitis combined with experimental diabetes. *Azerbaijan Medical Journal*, 2019, vol. 1, pp. 102-106.
16. Bilous I., Korda M., Krynytska I., Kamyshnyi A. Nerve impulse transmission pathway-focused genes expression analysis in patients with primary hypothyroidism and autoimmune thyroiditis. *Endocrine Regulations*, 2020, vol. 54 (2), pp. 109-118.
17. Bilous I., Pavlovych L., Krynytska I., Marushchak M., Kamyshnyi A. Apoptosis and Cell Cycle Pathway-focused Genes Expression Analysis in Patients with Different Forms of Thyroid Pathology. *Open Access Maced J Med Sci*, 2020, vol. 8(B), pp. 784-792.
18. Smithson M. Screening for thyroid dysfunction in a community population of diabetic patients. *Diabet Med*, 1998, vol. 15 (2), pp.148-150. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199802)15:23.0.
19. Biondi B., Kahaly G., Robertson R. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev*, 2019, vol. 40 (3), pp. 789-824. doi:10.1210/er.2018-00163.
20. Mohamed G., Elsayed A. Subclinical hypothyroidism ups the risk of vascular complications in type 2 diabetes. *Alexandria Journal of Medicine*, 2017, vol. 53 (3), pp. 285-288.
21. Kim M.K., Kwon H.S., Baek K., Lee J.H., Park W.C., Sohn H.S., et al. Effects of thyroid hormone on A1C and glycated albumin levels in nondiabetic subjects with overt hypothyroidism. *Diabetes Care*, 2010, vol. 33, pp. 2546–2548.
22. Karar T., Alhammad R.I., Fattah M.A., Alanazi A., Qureshi S. Relation between glycosylated hemoglobin and lipid and thyroid hormone among patients with type 2 diabetes mellitus at King Abdulaziz Medical City, Riyadh. *J Nat Sci Biol Med*, 2015, vol. 6, suppl. 1, pp. S75-79.
23. Du W., Wang F., Zhao M., Zhang H., Zhang X., Zhao E., et al. Prevalence of thyroid disorders and associated risk factors with various glycemic status in North China. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2019, vol. 33 (1), pp. 1244-1250. doi:10.1080/13102818.2019.1656106.
24. Elgazar E.H., Esheba N.E., Shalaby S.A., Mohamed W.F. Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, vol. 13 (4), pp. 2513-2517. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.020.
25. Wanjia X., Chenggang W., Aihong W., Xiaomei Y., Jiajun Z., Chunxiao Y., Jin X., Yinglong H., Ling G. A high normal TSH level is associated with an atherogenic lipid profile in euthyroid non-smokers with newly diagnosed asymptomatic coronary heart disease. *Lipids Health Dis*, 2012, vol. 11, p. 44.
26. Tian L., Song Y., Xing M., Zhang W., Ning G., Li X., et al. A novel role for thyroid-stimulating hormone: up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase expression through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein pathway. *Hepatology*, 2010, vol. 52, pp. 1401–1409.
27. Lai Y., Wang J., Jiang F., Wang B., Chen Y., Li M., et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J*, 2011, vol. 58, pp. 23–30.
28. Asvold B.O., Vatten L.J., Nilsen T.I., Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol*, 2007, vol. 156, pp.181–186.

29. Kucharska A.M., Witkowska-Sedek E., Labochka D., Ruminska M. Clinical and Biochemical Characteristics of Severe Hypothyroidism Due to Autoimmune Thyroiditis in Children. *Front Endocrinol*, 2020, vol. 11, p. 364. doi: 10.3389/fendo.2020.00364
30. Valenzise M., Porcaro F., Zirilli G., De Luca F., Cinquegrani M., Aversa T. Hypoceruloplasminemia: an unusual biochemical finding in a girl with Hashimoto's thyroiditis and severe hypothyroidism. *Pediatr Med Chir*, 2018. doi: 10.4081/pmc.2018.179

Марущак М.И.¹, Бандас И.А.², Заец Т.А.¹, Прокопчук В.Ю.³, Криницкая И.Я.¹

БИОХИМИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С КОМОРБИДНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ *Кафедра функциональной и лабораторной диагностики, Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина;*

² *Кафедра медицинской биохимии, Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина;* ³ *Кафедра физической терапии, эрготерапии, Коммунальное Учреждение Высшего Образования «Ровенская медицинская академия», Ровно, Украина*

Резюме. В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью анализа и сравнения биохимических лабораторных данных больных СД 2 без дисфункции щитовидной железы и больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) с коморбидным гипотиреозом (ГТ) и/или диффузным нетоксическим зобом (ДНТЗ). Был проведен ретроспективный анализ 596 историй болезни больных СД2.

Результаты исследования показали, что липидный профиль сыворотки крови больных СД2 с коморбидным ГТ характеризовался достоверным снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, а также повышением уровня остаточного холестерина и триглицеридов по сравнению с больными СД2 без дисфункции щитовидной железы, а также с больными СД2 с коморбидным ДНТЗ. Данные биохимического профиля у больных СД2 без дисфункции щитовидной железы и у больных СД2 с коморбидным ГТ и/или ДНТЗ достоверно не различались, за исключением активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), которая была достоверно выше у больных СД2 с коморбидным ГТ и ДНТЗ. Кроме того, наблюдалась достоверная прямая корреляция между уровнем ТТГ в сыворотке крови и активностью АСТ у больных СД2 с коморбидным ГТ и ДНТЗ.

Author for correspondence:

Mariya Marushchak – Department of Functional and Laboratory Diagnostics, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

E-mail: marushchak@tdmu.edu.ua

DOI: 10.34921/amj.2022.4.018

Nəsirli C.Ə.

KOKSARTROZLU PASİYENTLƏRDƏ ENDOPROTEZLƏMƏ ZAMANI MİNİMAL İNVAZİV CƏRRAHİYYƏ ÜSULLARININ TƏTBİQİNİN EFFEKTİVLİYİ

Azərbaycan Tibb Universitetinin Travmatologiya və Ortopediya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

2003-2018-ci tarixlər arasında koksartrozla əlaqədar həyata keçirilən endoprotezləşdirmə əməliyyatlarının yaşa və cinsiyyətə görə retrospektiv analizi aparılmışdır. Bud-çanaq oynağında endoprotezləmə əməliyyatı aparılmış 791 nəfər pasiyentdən 619 nəfərini qadınlar təşkil etmişdir. Müvafiq tədqiqat obyektlərinin xəstəliklərinin analizi zamanı pasiyentlər 17-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 və 70 və daha yuxarı yaş olmaqla qruplara bölünmüş və onlarda yaş qrupları üzrə 25 parametr üzrə qiymətləndirmə aparılmışdır. Koksartrozlu pasiyentlərdə müxtəlif üsullarla endoprotezləmədən əvvəl və sonra oynaq xəstəliklərinin aktivlik indeksi göstəricilərinin və qanda EÇS və C-reaktiv zülal səviyyələrinin müqayisəli şəkildə müəyyənləşdirilməsi məqsədilə 25 nəfərdə posterolateral, 25 nəfərdə Hardinge üsulu ilə və 30 nəfərdə müəllifin təklif etdiyi üsulla endoprotezləmə həyata keçirilmiş, ümumilikdə 80 nəfər tədqiqata cəlb edilmişdir. Tədqiqat zamanı posterolateral texnika ilə endoprotezləmə edilmiş qrupda VAS-ağrı şkalasının orta göstəricisi $26,6 \pm 0,40$ mm olmasına baxmayaraq, endoprotezləmədən sonrakı 6-cı ayda bu göstərici bir qədər azalaraq, qrup üzrə orta hesabla $23,1 \pm 0,21$ mm-ə enmişdir, müəllifin təklif etdiyi texnika ilə endoprotezləmə edilmiş tədqiqat qrupunda əməliyyatdan əvvəl pasiyentlərin DAS28 parametrlərinin orta göstəricisi $27,5 \pm 0,36$ müəyyənləşdirilmişdir. Qan nümunələrində qeydə alınan minimal və maksimal CRP səviyyəsi müvafiq olaraq, $6,6$ mq/L və $10,7$ mq/L olmuşdur. 12-ci ayda qan müayinələrinin analizi zamanı müşahidə edilən maksimal və minimal CRP-nin qrup üzrə orta göstəricisi azalaraq, $5,4 \pm 0,11$ mq/L səviyyəsində olmuşdur.

Açar sözlər: koksartroz, endoprotezləmə, VAS şkalası, DAS28, EÇS, C-reaktiv zülal

Ключевые слова: коксартроз, эндопротез, шкала ВАШ, DAS28, СОЭ, С-реактивный белок

Key words: coxarthrosis, endoprosthesis, VAS scale, DAS28, ESR, C-reactive protein

Bud-çanaq və diz oynaqlarının sağlamlıq vəziyyəti ilə insanın həyat keyfiyyəti göstəriciləri və əmək qabiliyyəti arasında qarşılıqlı əlaqə vardır [1, 2, 3]. Əhali arasında müvafiq oynaqların funksiyalarının geri dönməyən pozulması zamanı endoprotezləşdirmənin vaxtında aparılması həmin pasiyentlərin əmək qabiliyyətinin bərpa edilməsi və həyat keyfiyyəti göstəricilərinin yüksəltməsi baxımından böyük əhəmiyyətə malikdir [4, 5]. Bud-çanaq oynağının koksartrozu, o cümlədən də, digər oynaq problemlərinin meydana gəlməsində bədən kütləsinin yüksək olması, revmatizm, irsi amillər, oturaq həyat tərz, oynaqların zədələnməsinə gətirib çıxaran bruselyoz və s. kimi infeksiya proseslər, uşaqlıqda ağır infeksiya proseslərinin istinad-hərəkət sisteminin elementlərinə sirayət etməsi, kollagenozlar və bir sıra iltihabi-distrofik proseslər aid edilə bilər. Sada-

lanan patoloji proseslərin koksartroza görə, endoprotezləmə həyata keçirilmiş pasiyentlərdə rast gəlinməsinin öyrənilməsi bu baxımdan əhəmiyyətlidir [6, 7].

Revmatoid artrit koksartrozun meydana gəlməsində rolu bir sıra tədqiqatlarda qeydə alınmışdır. Osteoartritlərin, xüsusilə bud-çanaq oynağının osteoartritlərinin meydana gəlməsində genetik amillərin iştirakı bir sıra tədqiqatlar zamanı təsdiq edilmişdir [8].

Qohum evliliyi öz növbəsində bir sıra genetik xəstəliklərin homoziqot genetik kombinasiya təşkil edərək fenotipdə üzə çıxmasına şərait yaradır. Sığaqetçəkmənin oynaqların problemlərində rolu mübahisəlidir. Bəzi tədqiqatlar sığaqetçəkmənin bud-çanaq oynağının patologiyalarında rolu olmadığını göstərsə də, az sayda tədqiqatçılar adı çəkilən oynaqda osteoartrozun meydana gəlməsinin qarşısını

aldığını əsaslandırmağa çalışmışdır [9]. Alkohollu içkilərdən istifadənin bud-çanaq oynaqına təsirlərinin öyrənilməsinə dair tədqiqatlar da olduqca azdır. Oturaq həyat tərzini bud-çanaq və diz onyaqlarında durğunluqla bərabər, həm də bədən kütləsinin normadan artıq olması ilə nəticələnir [10, 11]. Bununla birgə intensiv şəkildə idmanla məşğul olmaq da, ciddi oynaq problemlərinə gətirib çıxara bilər [12]. İnsanın bədən ağırlığı əsasən bud-çanaq və diz oynaqlarının üzərinə düşdüynə görə müvafiq oynaqların intensiv məşqlərdən zədələnmə ehtimalı digərləri ilə müqayisədə daha yüksəkdir [13, 14]. Bir sıra infeksiyon xəstəlikləri istinad-hərəkət sisteminin komponentlərinə sirayət edərək sonradan onların strukturunda dəyişikliklərə gətirib çıxara bilər [15-17]. Müasir dövrdə endoprotezləmənin müasir texnologiyası və pasiyentlərin reabilitasiyasına erkən başlamasını mümkün edən cərrahi girişlər tədqiq və tətbiq edilməyə başlanılmışdır. Hazırda cərrahi əməliyyatlar zamanı Avropa və ABŞ istehsalı olan endoprotezlərdən istifadə edilir.

Tədqiqat işi koksartroza görə tətbiq edilən endoprotezləmə zamanı mini-invaziv cərrahi yanaşmanın səmərəliliyinin klinik-laborator müəyyənəşdirilməsi məqsədilə aparılmışdır.

Tədqiqatın materialı və metodları: 01.01.2003-23.12.2018-ci tarixlər arasında koksartroza görə həyata keçirilən endoprotezləşdirmə əməliyyatlarının yaşa və cinsiyyətə görə retrospektiv analizi aparılmışdır. Qeyd edilən illər üzrə pasiyentlərin endoprotezlənmə səbəbi, daxil olduğu yaş intervalı, cinsiyyət üzrə bölgüsü araşdırılmışdır. Koksartrozlu pasiyentlərdə müxtəlif üsullarla endoprotezləmədən əvvəl və sonra qanda EÇS və C-reaktiv zülalın səviyyəsi və VAS-ağrı və DAS28 (Disease Activity Score) oynaq xəstəliklərinin aktivlik indeksi göstəricilərini müqayisəli şəkildə öyrənilmək məqsədilə 25 nəfər posterolateral, 25 nəfər Hardinge və 30 nəfər öz təklif etdiyimiz üsullarla endoprotezləmə həyata keçirdiyimiz ümumilikdə 80 nəfəri tədqiqata cəlb etmişik. Endoprotezləmə üsulları aşağıdakı qaydalara uyğun həyata keçirilmişdir: posterolateral texnika; Hardinge üsulu; müəllifin təklif etdiyi mini-invaziv üsul – Kəsik budun troxanterik xətti üzərindən 5-6 sm ölçüdə

aparılır. Dərialtı kəsildikdən sonra enli fassia üzərindən sıyrılır. Fassiyada Z-şəkilli kəsik aparılır. Daha sonra bud lateral rotasiya etdirilir, daxili rotator əzələ arasından girilərək oynaq kapsulu kəsilib çıxarılır. Budun başı ön tərəfə çıxarılır. Troxanter 1 sm yuxarıdan bud başına uyğun sahədən kəsilir. Daha sonra kobra retraktorları sirkə kasasının ön və arxa tərəflərinə sürüşdürülərək sirkə kasasının görünməsi təmin edilir. Sirkə kasası oyulur, bu, kiçik ölçüdə başlamaqla, böyüyən ölçülərə qədər – subxondral sümük ortaya çıxana qədər – davam edilir. Prosesin yerdə qalan hissəsi posterolateral texnika ilə eyniyyət təşkil edir. Alınmış ədədi verilənlər müasir tələblərə nəzərə alınmaqla statistik metodlarla işlənmişdir. Qrup göstəriciləri üçün orta qiymətlər (M), onların orta xətası (m), sıraların minimal (min) və maksimal (max) qiymətləri, həmçinin qruplarda keyfiyyət göstəricilərinin rastgəlmə tezliyi müəyyən edilmişdir. Tədqiqat işi zamanı alınan nəticələrin statistik işlənməsi Statistica for Windows - 7.0 tətbiqi kompüter programının köməyiylə aparılmışdır, nəticələr cədvəlləşdirilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. 2003-2018 illər üzrə koksartrozla əlaqədar olaraq, bud-çanaq oynaqında endoprotezləmə əməliyyatı aparılan ümumi 791 nəfər pasiyentdən 172 nəfəri kişi cinsinə mənsub olmuşdur. Pasiyentlərin yaşa və cinsiyyətə görə bölgüsü 1-ci cədvəldə əks etdirilmişdir.

Tədqiqat zamanı posterolateral texnika ilə endoprotezləmə aparılmış qrupda (n=25) VAS-ağrı şkalasının orta göstəricisi $26,6 \pm 0,40$ mm olmuş, endoprotezləmədən sonrakı 6-cı ayda bu göstərici bir qədər azalaraq, qrup üzrə orta hesabla $23,1 \pm 0,21$ mm-ə enmişdir (cədvəl 2). Bu zaman endoprotezləmədən əvvəlki anoloji göstərici ilə statistik münasibət göstəricisi $p < 0,001$ müəyyən edilmişdir. Tədqiqatın bu mərhələsində qrupdakı tədqiqat obyektləri arasında minimal VAS-ağrı şkalası göstəricisi 22 mm, maksimal göstəricisi isə 25 mm olmuşdur. Müvafiq tədqiqat qrupunda endoprotezləmə həyata keçirildikdən sonrakı 12-ci ayda VAS-ağrı şkalası üzə sorğulama nəticəsində pasiyentlər arasında qeydə alınan minimal göstərici 18 mm, maksimal göstərici isə 24 mm olmaqla, qrup üzrə orta hesabla

Cədvəl 1. Koksartrozla əlaqədar operativ müalicə edilmiş pasiyentlərin yaşa və cinsiyyətə görə bölgüsü

Cinsiyyət	17-19 yaş	20-29 yaş	30-39 yaş	40-49 yaş	50-59 yaş	60-69 yaş	70 və daha yuxarı yaş	Cəmi
Kişi	3	11	18	69	44	18	9	172
Qadın	13	29	73	198	141	90	75	619
Cəmi	16	40	91	267	185	108	84	791
%-lə	2,02%	5,05%	11,50%	33,75%	23,38%	13,65%	10,61%	100,00%

Cədvəl 2. Müxtəlif endoprotezləmə texnikası tətbiq edilmiş qruplarda VAS-ağrı göstəriciləri (M±m; min-max)

Tədqiqat qrupları	VAS-ağrı şkalası göstəriciləri, mm-lə				
	Endoprotezləmədən əvvəl	Endoprotezləmədən 6 ay sonra	P _{endo.əvvəl.}	Endoprotezləmədən 12 ay sonra	P _{endo.əvvəl.}
Posterolateral texnika (n=25)	26,6±0,40 (23-29)	23,1±0,21 (22-25)	<0,001	22,2±0,30 (18-24)	<0,001
Handinge texnikası (n=25)	27,5±0,34 (25-32)	22,3±0,33 (19-24)	<0,001	21,3±0,41 (18-25)	<0,001
P ₁	>0,05	>0,05		>0,05	
Təklif edilən texnika (n=30)	26,8±0,37 (23-32)	20,8±0,43 (16-24)	<0,001	20,1±0,38 (17-23)	<0,001
P ₁	>0,05	<0,001		<0,001	
P ₂	<0,05	<0,05		<0,05	

Qeyd: p – qruplararası fərqin statistik etibarlılığı (t-Styudent meyarı)

22,2±0,30 mm-ə enmişdir. Bu zaman şkalanın bu dövründə əldə etdiyimiz göstərici ilə endoprotezləmədən əvvəlki anoloji şkala göstəricisi arasındakı fərq statistik baxımından etibarlı (p<0,001) olmuşdur.

Tədqiqatın Handinge texnikası ilə bud-çanaq oynaqında endoprotezləmə edilmiş pasiyentlər qrupunda (n=25) əməliyyatdan əvvəl fərdi qaydada pasiyentlər arasında qeydə alınan maksimal VAS-ağrı şkalası göstəricisi 32 mm, minimal göstəricisi isə 25 mm olmuşdur. Pasiyentlərdə qeydə alınan şkala göstəricilərinin orta dəyəri 27,5±0,34 mm olmuşdur. Müvafiq tədqiqat qrupunda endoprotezləmə həyata

keçirildikdən sonra müşahidələrin 6-cı ayında pasiyentlərdə VAS-ağrı şkalası üzrə sorğulanın nəticəsinə görə onun minimal göstəricisi 19 mm, maksimal göstəricisi isə 24 mm olmaqla qrup üzrə orta hesabla 22,3±0,33 mm-ə endiyinin şahidi oluruq. Qeyd etmək lazımdır ki, tədqiqatın endoprotezləmədən sonrakı 6-cı ayında əldə edilmiş orta DAS 28 göstəricisi ilə endoprotezləmədən əvvəlki anoloji orta göstərici arasındakı fərqin statistiki etibarlılığı p<0,001 müəyyən olmuşdur. Endoprotezləmə əməliyyatından sonrakı 12-ci ayda uyğun indeks üzrə qiymətləndirmənin orta göstəricisi 24,7±0,51 hesablanmışdır.

Cədvəl 3. Endoprotezləmədən sonrakı dövrlərdə pasiyentlərin DAS28 göstəriciləri, (M±m; min-max)

Tədqiqat qrupları	Müşahidə dövrləri				
	Endoprotezləmədən əvvəl	Endoprotezləmədən 6 ay sonra	P	Endoprotezləmədən 12 ay sonra	P
Posterolateral texnika (n=25)	26,5±0,42 (23-30)	24,6±0,34 (22-27)	<0,01	25,1±0,26 (23-27)	<0,05
Handinge texnikası (n=25)	26,9±0,37 (24-29)	23,4±0,46 (19-27)	<0,001	24,7±0,51 (20-30)	<0,01
P ₁	>0,05	>0,05		>0,05	
Təklif edilən texnika (n=30)	27,5±0,36 (24-32)	21,6±0,54 (17-27)	<0,001	23,4±0,37 (19-27)	<0,001
P ₁	>0,05	<0,001		<0,001	
P ₂	<0,05	<0,05		<0,05	

Qeyd: p – qruplararası fərqin statistik etibarlılığı (t-Styudent meyarı).

Cədvəl 4. Müxtəlif texniki üsullarla endoprotezləmə aparılmış pasiyentlərdə eritrositlərin çökmə sürəti (M±m, min-max)

Tədqiqat qrupları	EÇS göstəriciləri, mm/saat-la		P
	Endoprotezləmədən əvvəl	Endoprotezləmədən 12 ay sonra	
Posterolateral texnika (n=25)	12,1±0,24 (10,5-15,0)	11,6±0,18 (9,0-13,3)	>0,05
Handinge texnikası (n=25)	12,7±0,36 (9,5-15,0)	9,1±0,18 (7,8-11,0)	<0,001
P ₁	>0,05	<0,001	
Təklif olunan texnika (n=30)	14,2±0,38 (11,0-17,0)	8,7±0,28 (6,0-11,0)	<0,001
P ₁	<0,001	<0,001	
P ₂	<0,01	>0,05	

Qeyd: p – qruplararası fərqin statistik etibarlılığı (t-Styudent meyarı).

Müəllifin təklif etdiyi üsulla həyata keçirilmiş endoprotezləmədən əvvəl DAS28 göstəricilərinin orta səviyyəsi 27,5±0,36 olmuşdur. Bu zaman müvafiq şkala üzrə pasiyentlərdə qeydə alınan maksimal göstərici 32, minimal göstəricisi isə 24 olmuşdur. Tədqiqatın 12-ci ayında müşahidə zamanı pasiyentlərdə orta EÇS göstəricisi ilə tədqiqatın endoprotezləmədən əvvəlki dövründə anoloji göstəricininin fərqi statistik etibarlı (p<0,001) olmuşdur.

Bizim təklif etdiyimiz üsulla endoprotezləmə edilmiş pasiyentlər qrupunda (n=30) minimal, maksimal və orta EÇS göstəriciləri müvafiq olaraq, 11,0 mm/saat, 17,0 mm/saat və 14,2±0,38 mm/saat olmuşdur. Uğurlu keçən bud-çanaq oynağı endoprotezləməsindən sonrakı 12-ci ayda tədqiqat obyektlərində orta

EÇS göstəricisi əvvəlki dövrlə müqayisədə azalaraq, 8,7±0,28 mm/saat-a enmiş, orta CRP göstəricisi 8,8±0,25 mq/l olmuşdur. Bu parametrlə endoprotezləmədən əvvəlki uyğun göstərici arasındakı fərq statistik baxımından etibarlı (p>0,05) olmuşdur. Tədqiqatın bu mərhələsində pasiyentlərdə CRP-nin minimal səviyyəsi 6,7 mq/l, maksimal səviyyəsi isə 10,5 mq/l olmuşdur (cədvəl 5). Hardinge texnikasından istifadə edilmiş pasiyentlər qrupunda (n=25) əməliyyatdan əvvəl qan nümunələrində orta CRP səviyyəsi 7,9±0,23 mq/l idi (maksimal CRP səviyyəsi göstəricisi 10,7 mq/l, minimal —5,8 mq/l). Endoprotezləmə əməliyyatlarından 1 il sonra pasiyentlərdən götürülmüş qan nümunələrində CRP-nin orta səviyyəsi nəzərəcarpacaq dərəcədə azalaraq, 5,6±0,12 mq/l olmuşdur.

Cədvəl 5. Pasient qruplarında endoprotezləmədən sonrakı dövrlərdə qanda C-reaktiv zülalın səviyyəsi (M±m; min-max)

Tədqiqat qrupları	C-reaktiv zülal (mq/l-lə)		P
	Endoprotezləmədən əvvəl	Endoprotezləmədən 12 ay sonra	
Posterolateral texnika (n=25)	8,6±0,30 (6,2-11,3)	8,8±0,25 (6,7-10,5)	>0,05
Handinge texnikası (n=25)	7,9±0,23 (5,8-10,7)	5,6±0,12 (5,0-7,5)	<0,001
P ₁	>0,05	<0,001	
Təklif olunan texnika (n=30)	8,4±0,26 (6,6-10,7)	5,4±0,11 (4,6-6,5)	<0,001
P ₁	>0,05	<0,001	
P ₂	>0,05	>0,05	

Qeyd: p – qruplararası fərqin statistik etibarlılığı (t-Styudent kriteriyası).

Bizim təklif etdiyimiz əməliyyat texnikası ilə endoprotezləmə aparılmış qrupda (n=30) operativ müalicədən əvvəl pasiyentlərin qanında CRP-nin minimal və maksimal göstəriciləri müvafiq olaraq, 6,6 mq/l və 10,7 mq/l olmuşdur. Tədqiqatın bu dövründə pasiyentlərin ümumilikdə orta CRP göstəricisi $8,4 \pm 0,26$ mq/l olmuşdur.

Beləliklə, bizim təklif etdiyimiz üsulun aşağıdakı üstünlüklərini müşahidə edilmişdir:

–Operativ müdaxilənin invazivliyi minimal

olduğundan ağrılaşma riskləri də az olur;

– Endoprotezləmə heç bir əzələ qrupu sümükdən ayrılmadan aparılır;

– Heç bir əzələ qrupu kəsilmədiyindən pasiyent oynaq xəstəliklərinin aktivlik indeksi (DAS28) göstəricilərinə əsasən tez bir zamanda hərəkət qabiliyyətinə yiyələnə bilir, bərpa müddəti azalır;

– VAS-ağrı indeksinə əsasən ağrı göstəriciləri daha az olur.

ƏDƏBİYYAT

1. Черкасов М.А., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. и др. Удовлетворенность пациентов после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава: предикторы успеха // Травматология и ортопедия России 2018; 24 (3): 45–54. [Cherkasov M.A., Tihilov R.M., Shubnjakov I.I. i dr. Udovletvorennost' pacientov posle pervichnogo jendoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava: prediktory uspeha // Travmatologiya i ortopediya Rossii 2018; 24 (3): 45–54].
2. Moarrefzadeh, A., Sarveazad, A., Mohammadpour, M. et al. Evaluation of health-related quality of life before and after total hip arthroplasty in the elderly in Iran: a prospective cohort study // BMC Psychol 10, 64 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40359-022-00762-3>
3. Shalhoub M., Anaya M., Deek, S. et al. The impact of pain on quality of life in patients with osteoarthritis: a cross-sectional study from Palestine // BMC Musculoskelet Disord 23, 248 (2022).
4. Ишекова, Н. И., Ишеков, А. Н., & Горянная, Н. А. Динамика функционального состояния тазобедренного сустава и качества жизни пациентов после эндопротезирования (на фоне реабилитации) // Журнал медико-биологических исследований, 2021. 9(4), 426–434. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z080> [Ishekova, N. I., Ishekov, A.N., & Gorjannaja, N.A. Dinamika funktsional'nogo sostojaniya tazobedrennogo sustava i kachestva zhizni pacientov posle jendoprotezirovaniya (na fone rehabilitacii) // Zhurnal mediko-biologicheskix issledovaniy, 2021. 9(4), 426–434. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z080>]
5. Smith T.O, Parsons S., Ooms A., Dutton S., Fordham B., Garrett A., Hing C., Lamb S.; PEP-TALK Trial Collaborators. Randomised controlled trial of a behaviour change physiotherapy intervention to increase physical activity following hip and knee replacement: the PEP-TALK trial // BMJ Open. 2022;12(5):e061373. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061373.
6. Palazzo C., Christelle N., Marie-Martine L., Francois R., Serge P. Risk factors and burden of osteoarthritis // Ann Phys Rehabil Med (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2016.01.006>
7. Radu A.F, Bungau S.G, Tit D.M, Behl T., Uivaraseanu B., Marcu M.F. Highlighting the Benefits of Rehabilitation Treatments in Hip Osteoarthritis // Medicina (Kaunas). 2022 Mar 30;58(4):494. doi: 10.3390/medicina58040494.
8. Vaquero-Picado A., González-Morán, G., Garay, E. G., & Moraleda, L. (2019). Developmental dysplasia of the hip: update of management // *EFORT Open Reviews*, 4(9), 548-556. Retrieved Aug 26, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180019>
9. Yucesoy B., Charles L.E., Baker B., Burchfiel C.M. Occupational and genetic risk factors for osteoarthritis: a review // Work. 2015 Jan 1;50(2):261-73. doi: 10.3233/WOR-131739.
10. Johnsen M.B., Pihl, K., Nissen, N. et al. The association between smoking and knee osteoarthritis in a cohort of Danish patients undergoing knee arthroscopy // BMC Musculoskelet Disord 20, 141 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2518-z>
11. To K., Mak C., Zhang C. et al. The association between alcohol consumption and osteoarthritis: a meta-analysis and meta-regression of observational studies // *Rheumatol Int* 41, 1577–1591 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04844-0>
12. Wiecezorek M., Gwinnutt J.M., Ransay-Colle M. et al Smoking, alcohol consumption and disease-specific outcomes in rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic reviews informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMD // RMD Open. 2022 Mar;8(1):e002170. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002170.
13. Hall M., Allison K., Hinman R.S. et al. Effects of adding aerobic physical activity to strengthening exercise on hip osteoarthritis symptoms: protocol for the PHOENIX randomised controlled trial // BMC Musculoskelet Disord 23, 361 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05282-0>
14. Kunutsor S.K., Whitehouse M.R. & Blom A.W. Obesity paradox in joint replacement for osteoarthritis — truth or paradox?. *GeroScience* 44, 651–659 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00442-x>
15. Nedunchezhiyan U., Varughese I., Sun A.R., Wu X., Crawford R. Prasadam I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol*. 2022 Jul 4;13:907750. doi: 10.3389/fimmu.2022.907750.
16. Lauwers M., Au M., Yuan S., Wen C. COVID-19 in Joint Ageing and Osteoarthritis: Current Status and Perspectives.

- Int J Mol Sci. 2022 Jan 10; 23(2):720. doi:10.3390/ijms 23020720. 16 Lu V., Zhou A., Hussain H.A., Thahir A., Krkovic M. Risk factors for septic arthritis and multiple arthroscopic washouts: minimum 2-year follow-up at a major trauma centre. Clin Rheumatol. 2022 Aug;41(8):2513-2523. doi: 10.1007/s10067-022-06151-w.
17. Roussotte M., Massy E. Case report of arthritis caused by Legionella anisa and review of the literature. BMC Infect Dis 22, 633 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07475-3>

Насирли Дж.А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МИНИ-ИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ У БОЛЬНЫХ КОКСОАРТРОЗОМ

Кафедра травматологии и ортопедии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

Резюме. Проведен ретроспективный анализ операций эндопротезирования, выполненных по коксартрозу, в зависимости от возраста и пола. В результате исследования 619 из 791 пациентов, которым были выполнены эндопротезирование тазобедренного сустава по поводу коксартроза в 2003-2018 гг., были женщины. Изучены истории болезни больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава по возрастным группам: 17-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 и 70 лет и старше. В исследовании приняли участие 80 человек, из них 25 заднелатеральный доступ, 25 по Хардингу и 30 по предложенной автором методике. С целью сравнения изучались показатели индекса ВАШ-боли и DAS28, а также СОЭ и С-реактивного белка в крови до и после эндопротезирования разными методами у пациентов при коксартрозе на 6-м и 12-м месяцах эндопротезирования до и после эндопротезирования. Несмотря на то, что средний показатель ВАШ-шкалы боли был рассчитан как $26,6 \pm 0,40$ мм в группе, где применялась заднелатеральная методика в ходе исследования, этот показатель несколько снизился на 6-м месяце после эндопротезирования, а средний показатель для группы составил $23,1 \pm 0,21$ мм. В основной группе, где в ходе исследования выполняли эндопротезирование по предложенной автором методике, средний показатель DAS28, полученный у пациентов до эндопротезирования, определялся как $27,5 \pm 0,36$. Минимальный и максимальный уровни СРБ, зарегистрированные в образцах крови пациентов до эндопротезирования, составили 6,6 мг/л и 10,7 мг/л, соответственно. Максимальные и минимальные значения СРБ, наблюдаемые при анализах крови, которые мы проводили на 12-м месяце, составляли 6,5 мг/л и 4,6 мг/л.

Nasirli J.A.

EFFICACY OF MINIMALLY INVASIVE SURGICAL TECHNIQUES IN ARTHROPROSTHETICS IN PATIENTS WITH COXOARTHROSIS

Azerbaijan Medical University, Department of Traumatology and Orthopedics, Baku, Azerbaijan

Summary. In the period 2003-2018, a retrospective analysis of arthroplasty operations performed for coxarthrosis was carried out depending on age and gender. As a result of the study, 619 of the 791 patients in who performed arthroplasty for coxarthrosis were women. According to the age groups, patients were divided into 17-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 and 70 years and older groups; 25 parameters were evaluated by age groups. The study involved 80 people, including 25 posterolateral approaches, 25 according to Harding and 30 according to our proposed method. For the purpose of comparison, the parameters of the VAS-pain index and DAS28, as well as the ESR and C-reactive protein, were studied at the 6th and 12th months before and after arthroplasty. Although the mean VAS pain score was calculated as 26.6 ± 0.40 mm in the posterolateral technique group, this score decreased slightly at 6 months post arthroplasty, and the mean score for the group was 23.1 ± 0.21 mm. In the main group, it was performed arthroplasty according to the proposed method, and the average DAS28 value obtained in patients before arthroplasty was determined as 27.5 ± 0.36 . The maximum indicator of the corresponding scale was 3.2, and the minimum indicator was 2.4. The minimum and maximum levels of CRP recorded in blood samples before arthroplasty were 6.6 mg/l and 10.7 mg/l, respectively. The maximum and minimum values of CRP observed in the 12th month were 6.5 mg/l and 4.6 mg/l, respectively; the average level was 5.4 ± 0.11 mg/L.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Cəfər Əliabbas oğlu Nəsirli, Azərbaycan Tibb Universitetinin Travmatologiya və ortopediya kafedrası

E-mail: drcafernesirli@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2022.4.019

Saidazizova Ş.X.

ÖZBƏK POPULYASIYASINDAN OLAN UŞAQLARDA İNSULTUN KLİNİK VƏ GENETİK XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Tibb işçilərinin Peşə Kamilliyinin İnkişafı Mərkəzi, Daşkənd, Özbəkistan

Xülasə. Məqalədə insultun müxtəlif tipləri olan uşaqlarda aparılmış klinik və genetik tədqiqatın nəticələri təqdim edilmişdir. Tədqiqata cəlb edilən 200 uşaqdan 103 nəfəri (yaşı 0-dan 18-ə qədər olan 72 oğlan və 31 qız) insultun müxtəlif tiplərini keçirənlər olmuş, kontrol qrupunu isə 97 nəfər şərti sağlam uşaq (68 oğlan, 29 qız) təşkil etmişdir. Beyin qan dövranının kəskin pozulması olan 103 xəstə uşaq diaqnozun tipindən asılı olaraq 3 qrupa bölünmüşdür: isemik insult (İİ) – 48 uşaq, hemorragik insult (Hİ) – 36 uşaq və hemorragik transformasiya (HT) – 19 uşaq.

Tədqiqatdan alınan nəticələr göstərmişdir ki, xəstəlik keçirmiş uşaqlarda PAI-1 (4G(-675)5G/4G FII 20210G/A və FV 1691 G/A genlərinin polimorfizmində statistik əhəmiyyətli fərq yoxdur. Lakin 4G allelinin və 4G/5G geninin PAI-1 genotipinin, həmçinin VEGF (g634 C) geninin g allelinin toplanmasına meyl müşahidə edilmişdir. MTHFR geninin polimorfizminə gəldikdə isə, alınmış nəticələr bu genin T allelinin daşıyıcılığı ilə uşaq yaşlarında insultra məruzqalma arasında aydın ifadəli əlaqə müşahidə edilir.

Açar sözlər: isemik insult, hemorragik insult, hemorraqiya transformasiya edən isemik insult, genetik polimorfizm

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт с геморрагической трансформацией, генетический полиморфизм

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, hemorrhagic transformation of ischemic stroke, genetic polymorphisms

Саидазизова Ш.Х.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

*Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Ташкент, Узбекистан*

В статье приведены результаты клинического и генетического исследования детей с различным типом инсульта. В исследование включены 200 детей. В основную группу вошли 103 пациента (72 – мальчика и 31 – девочка) в возрасте 0-18 лет. Контрольную группу составили 97 условно здоровых детей (68 – мальчиков и 29 – девочек) аналогичного возраста, без неврологических или тромбоэмболических заболеваний в анамнезе. В соответствии с диагнозом 103 пациента с острым нарушением мозгового кровообращения разделены на 3 подгруппы: ишемический инсульт – 48 детей, геморрагический инсульт – 36 детей и геморрагическая трансформация – 19 пациентов.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимой связи между полиморфизмом генов PAI-1 675 5G/4G, FII 20210 G/A и FV 1691 G/A. Однако отмечалась тенденция к накоплению аллеля 4G и генотипа 4G/5G гена PAI-1 и аллеля G гена VEGF (G634C) в группе детей с ИТ. Что же касается полиморфизма гена MTHFR, то согласно полученным данным, отмечается четкая связь между носительством аллеля T и развитием инсульта у детей.

Инсульт у детей встречается сравнительно редко, тем не менее может стать

причиной инвалидизации и летальных исходов, вследствие несвоевременной диаг-

ностики. Летальность среди детей с инсультом встречается приблизительно в 10-25% случаев, частота рецидивов составляет до 25%, около 70% будут иметь стойкую неврологический симптоматику или последующие судорожные расстройства, проблемы с обучением или развитием [1; 2; 3].

В Республике Узбекистан (РУз) начало изучению острых нарушений мозгового кровообращения у детей было положено в начале 2000-х годов.

Анализ нейровизуальной локализации патологических очагов в головном мозге в зависимости от типа инсульта выявил преобладание смешанного поражения головного мозга у 43,5% пациентов с геморрагическим (ГИ), у 29,6% с ишемическим (ИИ) инсультом и у 20% с геморрагической трансформацией ишемического инсульта в геморрагический. Геморрагическая трансформация (ГТ) инфаркта мозга считается осложнением ИИ, значительно ухудшает отсроченный прогноз, а также возможности лечения и реабилитации [4]. По своей феноменологии, ГТ является многофакторным патологическим процессом, включающим ишемию мозга, развитие коагулопатии, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера и реперфузионное повреждение мозговой ткани. В педиатрической неврологической практике геморрагическая трансформация – результат первичного ишемического повреждения связанной гипоксически-ишемической энцефалопатией, церебрального венозного синустромбоза [5].

На сегодняшний день актуальным является изучение вклада генетических факторов в развитие инсульта у детей, что позволит прогнозировать группу высокого риска осложнений на доклиническом этапе. Кроме того, проведение молекулярно-генетических исследований будет способствовать персонифицированному подходу в ведении и реабилитации пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Цель настоящего исследования – изучение генов системы свертывания крови, генов фолатного цикла и гена семейства факторов роста сосудистого эндотелия у детей с различными типами инсульта.

Материалы и методы исследования. В исследование случай-контроль было включено 200 детей. Основная группа состояла из 103 детей (72 – мальчика и 31 – девочка) в возрасте 0-18 лет (4,0; 1,5-7,0). Диагноз был выставлен после тщательного анализа анамнеза, физического и неврологического обследования на основании клинических симптомов, а также подтвержден во всех случаях визуализационными методами диагностики. В контрольную группу вошли 97 условно здоровых детей (68 – мальчиков и 29 – девочек) аналогичного возраста, без неврологических или тромбоэмболических заболеваний в анамнезе.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 года. Информированное согласие получено от всех обследованных пациентов или родителей/законных представителей. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ташкентского Института Усовершенствования Врачей.

Изучены гены-кандидаты, кодирующие плазменные факторы свертывания крови (FII G20210A, rs1799963; FV Лейдена G1691A, rs6025), ген ингибитора активатора плазминогена 1 PAI-1 (4G(-675)5G, rs1799889), ген семейства факторов роста сосудистого эндотелия (VEGF C634G, rs2010963) а также ген фолатного цикла (метилентетрагидрофолат-редуктазы MTHFR (C677T, rs1801133) в зависимости от типа инсульта у детей.

Анализ проводился с применением методик генетических моделей наследования (онлайн-программа «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль»» http://genexpert.ru/calculator_or.php, и онлайн-калькулятора Института генетики человека (Мюнхен, Германия) <https://ihg.helmholtz-muenchen.de/ihg/index>).

Распределения частот генотипов полиморфизма FII G20210A, FV G1691A, PAI-1 4G(-675)5G, VEGF C634G и MTHFR C677T в основной и контрольной группах соответствовали популяционному равновесию Харди-Вайнберга (наблюдаемые и ожидаемые частоты статистически значимо не различались).

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ данных 103 пациентов с ОНМК показал, что ИИ диагностирован у 48 детей, ГИ – у 36 детей и ГТ – у 19 пациентов.

Установлено преобладание мальчиков во всех группах (ИИ – в 1,7 раз; ГИ – в 3,5 раз; ГТ – в 2,8 раз). Возраст на момент обследования и момент постановки диагноза в группах существенно не различались. Большинство обследованных были в возрасте от 29 дней до 18 лет.

Наличие в анамнезе наследственной отягощенности по ОНМК (31,6%), близкородственный брак (10,5%), а также присутствие в семье другого ребенка с инсультом (21,1%) были характерны для пациентов

группы ГТ. По данным Al-Sharydah A. et al. [6], инсульты чаще наблюдаются у пациентов с больными братьями и сестрами (33%), чем у пациентов с больными матерями или отцами (9% и 4% соответственно). Кроме того, близкородственный брак встречается 9,09% случаев.

Одним из существенных факторов риска развития перинатальной патологии является железодефицитная анемия, которая была выявлена у 80,6% матерей во время беременности.

Кроме того в нашем исследовании из анамнестических данных матерей установлено, что они являлись носителями TORCH-инфекций, выявленных до и во время беременности. В структуре инфекционной патологии матерей значительное место (40,8%) занимали ЦМВ и ВПГ, причем более половины из них микст-инфекции (ВПГ и ЦМВ).

В популяции обследованных нами детей инфекционные заболевания отмечались в 15,5% случаев. Следует отметить, что среди них только 2 ребенка были неонатального периода (3 и 4 дня жизни), матери которых были носителями микст-инфекций. Инфекционные заболевания в группе ГТ встречаются в 1,3 и 2 раза чаще, чем при других типах инсульта. В общей сложности 9,7% обследованных переболели ветряной оспой

до инсульта, преимущественно это дети из группы ИИ (14,6%). Геморрагические проявления в виде кожной сыпи и кровотечений в 1,5 и 5 раз чаще отмечались у детей с ГТ, чем у пациентов из групп ГИ и ИИ соответственно. Сосудистые аномалии, такие как артериальная диссекция и болезнь мойя-мойя также преобладали в группе ГТ.

Дефекты межпредсердной перегородки в виде изолированного открытого овального окна (ООО) выявлены в 8,7% случаев, преимущественно у детей с ИИ (12,5%). Повторные инсульты тоже преобладали при ИИ.

На сегодняшний день возрастает интерес исследователей к выявлению новых генетических предикторов, а также их ассоциаций, связанных с развитием инсульта у детей. Исследования генетических факторов риска и инсульта у детей ограничены.

Значительная часть исследований инсульта у детей проводилось у детей европейского происхождения, и экстраполировать полученные данные на другие этнические группы вряд ли возможно в виду, как различной базовой геномной архитектуры, так и различных экологических проблем.

Распределение частот генотипов исследованных полиморфизмов у детей с инсультом и контрольной группы представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение частот генотипов исследованных полиморфизмов у детей с инсультом и контролем

Полиморфизм	Генотип	Контроль n (%) (N=97)	Инсульт n (%)			
			Пациенты (N=103)	ИИ (N=48)	ГИ (N=36)	ГТ (N=19)
FII G20210A	GG	96 (99,0)	99 (96,1)	45 (93,8)	36 (100)	18 (94,7)
	GA	1(1,0)	4(3,9)	3 (6,3)	0 (0)	1 (5,3)
	AA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
FV Leiden	GG	97(100)	101 (98,1)	46 (95,8)	36 (100)	19 (100)
	GA	0 (0)	2 (1,9)	2 (4,2)	0 (0)	0 (0)
	AA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PAI-1 4G/5G	4G4G	62 (63,9)	69(67,0)	34 (70,8)	26(72,2)	9 (47,4)
	4G5G	32 (33,0)	29 (28,1)	12 (25,0)	9(25,0)	8 (42,1)
	5G5G	3(3,1)	5 (4,9)	2 (4,2)	1 (2,8)	2 (10,5)
VEGF C634G	CC	37 (38,1)	28 (27,2)	12 (25,0)	16 (44,4)	0 (0)
	CG	51 (52,6)	57 (55,3)	30 (62,5)	18 (50,0)	9 (47,4)
	GG	9 (9,3)	18 (17,5)	6 (12,5)	2 (5,6)	10 (52,6)
MTHFR C677T	CC	67(69,1)	56(54,4)	28(58,3)	22(61,1)	6(31,6)
	CT	29(29,9)	44(42,7)	18(37,5)	14(38,9)	12(63,2)
	TT	1(1,0)	3(2,9)	2(4,2)	0(0)	1(5,3)

Примечание: ИИ – Ишемический инсульт; ГИ – Геморрагический инсульт; ГТ – Геморрагическая трансформация; N – количество обследованных; n – количество пациентов с определенным полиморфизмом генотипа в конкретной группе. FII – factor II; FV – factor V; PAI – ингибитор активатора пламиногена; VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия; MTHFR – метилентетрагидрофолат-редуктаза

Проведенные нами исследования показали, что полиморфный маркер GA гена FII встречался в 4 случаях в основной группе и в 1 случае в группе контроля. Гомозиготный генотип по мутантному аллелю (AA гена FII) не выявлен в исследуемой группе детей, что не позволяет определить статистическую значимость различий. При анализе распределения полиморфизмов гена FII в зависимости от типа инсульта статистически значимых различий не выявлено.

Нами установлено полное отсутствие гомозиготного генотипа AA гена FV Лейдена как в основной, так и контрольной группах. Вследствие однородности групп не удалось оценить вклад генотипов в развитие инсульта у детей.

Мы не смогли провести анализ распределения полиморфизмов гена FV в зависимости от типа инсульта, так как при ГИ и ГТ типах инсульта гетерозиготный генотип G/A не представлен.

В ходе анализа распределения частот генотипов 4G/5G-полиморфного маркера гена PAI у детей основной и контрольной групп установлено, что как в основной, так и в контрольной группе гомозиготный мажорный генотип 4G/4G (соответственно 67,0% и 63,9%; $p=0,65$) встречается чаще, чем гетерозиготный (соответственно 28,1% и 33,0%) и гомозиготный минорный (соответственно 4,9% и 3,1%) генотипы. В общей когорте отмечается низкая частота мутантного аллеля 5G (18,9% – в основной группе, 19,6% – в контрольной; $p=0,87$). В нашем исследовании при анализе распределения полиморфизмов гена PAI в зависимости от типа инсульта статистически значимых различий не выявлено.

Данные, полученные Колесниковой М.А. [7] свидетельствуют о достоверно высокой встречаемости гетерозиготный генотипа 4G/5G гена PAI-1 у больных с ОНМК (65,5%) по сравнению со здоровыми детьми (47,0%; $p=0,032$). Гетерозиготный полиморфный вариант гена FV Лейден не регистрировался у детей с ОНМК, тогда как в контрольной группе обнаружен – у 7,8% детей. Ranellou K. et al. [8] обнаружена высокая частота генотипа 4G/5G гена PAI у

молодых людей с инсультом по сравнению со здоровыми людьми. Авторы предположили, что защитную роль играет генотип 5G/5G. Не установлено различий в распределении G20210A FII ($p=0,410$) и G1691A FV Leiden ($p=0,199$).

Одним из важных активаторов ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который может быть вовлечен в патогенетические механизмы развития инсульта. В литературе встречаются единичные статьи, посвященные проблеме взаимосвязи полиморфизма гена VEGF и инсульта у детей [9].

По результатам исследования статистически значимых различий по распространенности гетерозиготного варианта генотипа C/G VEGF в изученных группах не выявлено (55,3% против 52,6%; $p=0,70$).

Сравнительный анализ по гомозиготным генотипам показал, что в обеих группах значимо чаще отмечаются носители генотипа CC, чем генотипа G/G (в основной – 27,2% против 17,5%; ОШ 2,42; 95% ДИ 1,05-5,59; $p=0,04$ и контрольной 38,1 % против 9,3%; ОШ 16,9; 95% ДИ 6,03-47,4; $p<0,0001$). Минорный аллель G в основной группе регистрируется на пределе статистической значимости (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,0-2,23; $p=0,05$). При анализе распределения полиморфизмов гена VEGF в зависимости от типа инсульта статистически значимые различия обнаружены только в группе больных с ГТ, возможно это связано со значительным преобладанием аллеля G в этой группе (76,3% против 35,6% ОШ 5,84; 95% ДИ 2,61-13,0; $p<0,0001$). Однако, несмотря на полученные достоверные данные мы не можем утверждать, что носительство аллеля G является фактором риска развития ГТ (Таблица 2). По нашему мнению, в дальнейших исследованиях требуется значительное увеличение выборки для выявления статистически значимых различий.

В мета-анализе, проведенном Wu T. et al. [10] показано, что +936C/T гена VEGF может быть фактором риска инсульта, особенно у азиатов. Тогда как -1154G/A гена VEGF не был связан с инсультом.

Таблица 2. Результаты теста на ассоциацию риска инсульта у детей по группам

Полиморфизм	ИИ (N=48)		ГИ (N=36)		ГТ (N=19)	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
<i>VEGF C634G</i>						
CC	1,00		1,00		1,00	
CG	1,81(0,82-4,0)	0,13	0,82(0,37-1,81)	0,62	13,8(0,78-245,2)	0,01
GG	2,06(0,61-6,97)	0,24	0,51(0,10-2,65)	0,42	82,9(4,45-1544)	0,001
GG/GC+CC (dominant)	1,85(0,86-4,0)	0,11	0,77(0,35-1,67)	0,51	24,2(1,42-412,3)	0,001
GG+GC/CC (recessive)	0,72(0,24-2,14)	0,36	1,74(0,36-8,46)	0,49	0,09(0,03-0,29)	0,001
<i>MTHFR C677T</i>						
CC	1,00		1,00		1,00	
CT	1,49(0,71-3,10)	0,29	1,47(0,66-3,27)	0,34	4,62(1,58-13,5)	0,003
TT	4,79(0,42-54,9)	0,17	1,0(0,04-25,4)	0,57	11,2(0,62-201,9)	0,05
CC/CT+TT (dominant)	1,6(0,78-3,27)	0,21	1,42(0,64-3,15)	0,39	4,84(1,68-14,0)	0,002
CC+CT/TT (recessive)	0,24(0,02-2,71)	0,21	1,14(0,05-28,5)	0,54	0,19(0,01-3,14)	0,19

По мнению Qiu S. et al. [11] +1192C/T и +1719A/T гена VEGF-2 могут быть связаны с инсультом. Результаты мета-анализа Xu B. et al. [12] продемонстрировали, что VEGF +936C/T и -2578C/A может быть связан с риском инсульта, особенно в азиатской популяции. Kim O. et al. [9] предполагают, что изученные полиморфизмы – 2578C/A и 936C/T возможно являются генетическими факторами риска инсульта и 634G/C у больных с множественными закупорками мелких артерий.

Известно, что генетические дефекты ферментов фолатного цикла приводят к снижению концентрации фолиевой кислоты и/или гипергомоцистеинемии. Одной из причин понижения ферментативной активности может быть гомозиготное носительство мутации С677Т в гене МТНFR. Носители гомозиготного (ТТ) варианта гена МТНFR имеют высокий уровень го-моцистеина, который может является одним из значимых предрасполагающих факторов риска развития тромбоза. На данном этапе был изучен полиморфный маркер гена фолатного цикла МТНFR С677Т среди больных, перенесших инсульт и условно здоровых детей. Проведенный анализ показал, что в основной группе гомозиготный по генотипу СС (54,4%) встречается недостоверно, но чаще, чем гетерозиготный СТ и редкий ТТ генотипы

(45,6%; $p=0,21$). Тогда как в контрольной группе мажорный генотип СС (69,1%) пред-

ставлен существенно чаще по сравнению генотипами СТ и ТТ (30,9%; ОШ 4,99; 95% ДИ 2,71-9,17; $p<0,0001$). Нами изучена связь носительства аллелей с риском развития инсульта у детей. Так для гетерозиготных носителей аллеля Т гена МТНFR риск развития заболевания увеличивается в 1,8 раз (ОШ 1,82; 95%ДИ 1,01-3,27; $p=0,04$), а для гетеро- и гомозигот по минорному аллелю Т – в 1,9 раз (доминантная модель: ОШ 1,87; 95%ДИ 1,05-3,35; $p=0,03$).

На наличие связи полиморфизма гена МТНFR и инсульта указывает показатель общего риска 1,8 (ОШ 0,53; 95%ДИ 0,30-0,95; $p=0,03$). Редкий аллель Т достоверно чаще представлен в когорте пациентов, перенесших инсульт (мультипликативная модель – ОШ 1,69; 95%ДИ 1,02-2,78; $p=0,04$). При анализе распределения полиморфизмов гена МТНFR в зависимости от типа инсульта статистически значимые различия обнаружены только в группе больных с ГТ, по-видимому, это связано с превалированием редкого аллеля Т в этой группе (36,8% против 22,9% – ИИ и 19,4% – ГИ; ОШ 2,14; 95%ДИ 1,01 – 4,55; $p=0,04$).

Для гетерозиготных носителей аллеля Т гена МТНFR риск развития ГТ увеличивается почти в 5 раз (ОШ 4,62; 95%ДИ 1,58-13,5; $p=0,003$), аналогично для гетеро- и гомозигот по минорному аллелю Т (доминантная модель: ОШ 4,84; 95%ДИ 1,68-14,0; $p=0,002$).

На наличие связи полиморфизма гена MTHFR и ГТ указывает значение общего риска (ОШ 4,02; 95% ДИ 1,44-11,2; $p=0,001$). Редкий аллель Т достоверно чаще представлен в когорте пациентов, перенесших инсульт (мультипликативная модель – ОШ 3,07; 95% ДИ 1,43-6,58; $p=0,003$).

В своем исследовании Kalita J. et al. [13] показали, что полиморфизм гена MTHFR (C677T) встречается у 19 (32,8%) пациентов с инсультом, среди них 3 пациента были гомозиготными (ТТ) и 16 гетерозиготными (СТ). В исследовании Скоромец А.А. и др. [14] полиморфизм MTHFR C677T установлен у 77,7% больных с ОНМК, в контрольной группе таковых было 41,7%. Гомозиготный вариант (ТТ) чаще встречался среди пациентов с НМК 27,7% против 7,7% в контрольной группе ($p<0,01$). Мета-анализа, проведенный по результатам исследований случай-контроль (138 592 случая и 159 314 контроля) для всех генетических моделей показали, что полиморфизм MTHFR 677C>Т повышает риск ишемического инсульта [15].

Таким образом, в нашем исследовании статистически значимой связи между полиморфизмом генов PAI-I 675 5G/4G, и FII 20210 G/A и FV 1691 G/A не выявлено. Однако отмечалась тенденция к накоплению аллеля 4G и генотипа 4G/5G гена PAI-I и аллеля G гена VEGF (G634C) в группе детей с ГТ. Что же касается полиморфизма гена MTHFR, то согласно полученным данным, отмечается четкая связь между носительством аллеля Т и развитием инсульта у детей.

Однако, мы не можем утверждать, что полиморфизмы генов 1 PAI-1 (4G/5G), фактора II (G20210A), фактора FV Лейдена (G1691A) и VEGF (G634C) ассоциированы с инсультом по крайней мере для этой когорты детей. Возможно, чтобы подтвердить или опровергнуть роль изученных генотипов в развитии ОНМК требуется проведение исследований с большим количеством участников.

Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют, что для прогнозирования инсульта у детей, изучение монофакторов не имеет прогностической значимости. Кроме того, анализ литературы показал, что массовое тестирование на эти мутации не способно снизить затраты на лечение и риск рецидива (а также осложнений), если ограничиться только тестированием без учета других факторов риска и семейного анамнеза. К сожалению, данные о роли генетических полиморфизмов в развитии инсульта у детей как правило проведены на небольшой выборке, что возможно оказывает влияние на результаты, как в положительную, так и в отрицательную сторону. Также неоднозначность полученных результатов может быть связана с этническими различиями анализируемых популяций.

Благодарность

Автор выражает благодарность за содействие в проведении генетических исследований Бабаеву К.Т. и коллективу лаборатории.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в отношении исследования.

REFERENCES

1. Lanni G., Catalucci A., Conti L. et al. Pediatric stroke: clinical findings and radiological approach // *Stroke Res Treat.* - 2011. – Vol.2011. - P.1–11. doi:10.4061/2011/172168
2. Medley T., Miteff C., Andrews I. et al. Australian clinical consensus guideline: the diagnosis and acute management of childhood stroke // *Int J Stroke.* - 2019. – Vol.14(1). - P.94–106. doi:10.1177/1747493018799958
3. Tsze D., Valente J. Pediatric stroke: a review // *Emerg Med Int.* - 2011. – Vol.2011. - P.734506. doi: 10.1155/2011/734506.
4. Туляганова Н.М. Нейровизуализационная характеристика структурных изменений при церебральном инсульте у детей//*Вестник экстренной медицины.* – 2017. - №2. – С.21-27. [Tuljaganova N.M. Nejrovizualizacionnaja harakteristika strukturnyh izmenenij pri cerebral'nom insul'te u detej//*Vestnik jekstrenoj mediciny.* – 2017. - №2. – p.21-27.]
5. Cole L., Dewey D., Letourneau N. et al. Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes Associated With Neonatal Hemorrhagic Stroke: A Population-Based Case-Control Study// *JAMA Pediatr.* – 2017. – Vol.171(3). – P.230-238. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4151
6. Al-Sharydah A., Al-Arfaj H., Al-Suhibani S. et al. Pediatric Stroke from Bench to Bedside: A Single-Center Experience in Saudi Arabia // *Vasc Health Risk Manag.* - 2022. – Vol.18. - P.529-540. doi: 10.2147/VHRM.S367452.

7. Колесникова М.А. Факторы тромбогенного риска у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения: дис ... канд. мед. наук: Барнаул, 2018. – 168с. [Kolesnikova M.A. Faktory trombogenного riska u detej s ostrymi narushenijami mozgovogo krovoobrashhenija: dis ... kand. med. nauk: Barnaul, 2018. – 168p.]
8. Ranellou K., Paraskeva A., Kyriazopoulos P. et al. Polymorphisms in prothrombotic genes in young stroke patients in Greece: a case-controlled study//Blood Coagul Fibrinolysis. - 2015. - Vol.26(4). - P.430-435. doi: 10.1097/MBC.0000000000000274.
9. Kim O., Hong S., Oh S. et al. Association between VEGF polymorphisms and homocysteine levels in patients with ischemic stroke and silent brain infarction//Stroke. – 2011. – Vol.42(9). – P.2393-402. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.607739.
10. Wu T., Qiu S., Wang P. et al. The association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and stroke: a meta-analysis//Brain Behav. - 2016. – Vol.6(7). – P.e00482. doi: 10.1002/brb3.482. PMID: 27247852
11. Qiu S., Wu T., Wang P. et al. The Association between VEGFR Gene Polymorphisms and Stroke: A Meta-Analysis//PLoS One. - 2016. – Vol.11(3). – P.e0151371. doi: 10.1371/journal.pone.0151371.
12. Xu B., Zhan R., Mai H. et al. The association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and stroke: A PRISMA-compliant meta-analysis//Medicine (Baltimore). - 2019. – Vol.98(11). – P.e14696. doi: 10.1097/MD.00000000000014696.
13. Kalita J., Srivastava R., Bansal V. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in Indian stroke patients//Neurol India. - 2006. - Vol.54. - P.260-263. doi: 10.4103/0028-3886.27148.
14. Скоромец А.А., Тадтаева З.Г., Пак Т.Е., Скоромец А.П. Генетические признаки тромбофилии у детей и подростков при инсульте//Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2011. - №4. – С.62-68. [Skoromec A.A., Tadtayeva Z.G., Pak T.E., Skoromec A.P. Geneticheskie priznaki trombofilii u detej i podrostkov pri insul'te//Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. – 2011. - №4. – p.62-68.]
15. Wei L., Au A., Menon S. et al. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis//J Stroke Cerebrovasc Dis. - 2017. - Vol.26(11). – P.2482-2493. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.048.

Saidazizova S.H.

CLINICAL AND GENETIC FEATURES OF STROKE IN CHILDREN OF THE UZBEK POPULATION

Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan

The article presents the results of a clinical and genetic study of children with various types of strokes. The study included 200 children. The main group included 103 patients (72 boys and 31 girls) aged 0-18 years. The control group consisted of 97 conditionally healthy children (68 boys and 29 girls) of the same age, without a history of neurological or thromboembolic diseases. According to the diagnosis, 103 patients with ONMC were divided into 3 subgroups: IS - 48 children, HS -36 children and HT -19 patients.

The data obtained indicate the absence of a statistically significant relationship between the polymorphism of the genes PAI-I 675 5G/4G, FII 20210 G/A and FV 1691 G/A. However, there was a tendency to accumulation of the 4G allele and 4G/5G genotype of the PAI-I gene and the G allele of the VEGF gene (G634C) in the group of children with HT type of stroke. As for the polymorphism of the MTHFR gene, according to the data obtained, there is a clear link between the carrier of the T allele and the development of stroke in children.

Author for correspondence:

Saidazizova Shahlo Hibziddinovna - PhD, Assistant Professor of Child Neurology Department, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Republic of Uzbekistan

E-mail: shahlo_7@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6522-9592>

Автор для корреспонденции:

Саидазизова Шахло Хибзиддиновна – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии детского возраста Ташкентского института усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан

E-mail: shahlo_7@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6522-9592>

DOI: 10.34921/amj.2022.4.020

Şerbina O.V.¹, Koval O. V.¹, Jayvoronok M.N.¹,
Krijanovskaya İ.V.², Dudnik T.A.³

DÜZ BAĞIRSAQ XƏRÇƏNGİNİN DİAQNOSTİKASINDA ULTRASONOQRAFİYANIN İMKANLARI

¹P.L.Şupik adına Milli Səhiyyə Universitetinin Nüvə təbabəti, radiasion onkologiya və radiasiya təhlükəsizliyi kafedrası, Kiyev, Ukrayna;

²Xarkov Diplomdansonrakı Tibb Akademiyasının Ultrasəs müayinəsi kafedrası, Xarkov, Ukrayna;

³Ukrayna Tibbi-Stomatologiya Akademiyasının Cərrahlik və radiologiya kafedrası, Poltava, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə düz bağırsağ xərçənginin (DBX) diaqnostikasında ultrasonoqrafiyanın tətbiqindən alınan (USQ) nəticələr haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqata düz bağırsağ xərçəngi olan 49 xəstənin USQ müayinəsinin nəticələri daxil edilmişdir. Onlardan 2 xəstədə rektal xərçəng T₁ mərhələdə, 11 xəstədə T₂ mərhələdə, 27 xəstədə T₃ və 9 xəstədə T₄ mərhələdə idi. 4 xəstədə şiş əsasən polipəbənzər, 39 xəstədə xorali-infiltrativ və 6 xəstədə ekzofit tipli olmuşdur.

Göstərilmişdir ki, düz bağırsağ xərçənginin (DBX) xorali infiltrativ formasına etibarlı şəkildə (79,6±5,8%) daha tez-tez rast gəlinir. DBX-nin son mərhələsi (T₃+T₄) 73,5%, erkən mərhələsi isə 26,5% (p<0,001) hallarda diaqnozlaşdırılıb. Rektal ultrasonoqrafiya düz bağırsağ xərçənginin erkən mərhələsini 11 (22,4±6,0%) xəstədə, kompüter tomoqrafiyası isə 5 (10,2±4,3%) xəstədə aşkar edib. Kiçik çanağın limfa düyünlərinin metastazi kompüter tomoqrafiyası ilə 23 (74,2±7,9%) xəstədə, rektal ultrasonoqrafiya isə 8 (25,8±7,9%) xəstədə (p<0,001) aşkar edilib.

Tədqiqata əsasən belə nəticəyə gəlmək olar ki, rektal ultrasonoqrafiya düz bağırsağ xərçənginin erkən mərhələsində kompüter tomoqrafiyadan daha effektivdir. Ancaq kompüter tomoqrafiya vasitəsilə kiçik çanağın limfa düyünlərinin metastazi rektal ultrasonoqrafiyadan daha yaxşı aşkar edilir.

Açar sözlər: rektal xərçəng, ultrasonoqrafiya

Ключевые слова: ректальный рак, ультрасонография

Key words: rectal carcinoma, ultrasonography

Щербина О.В.¹, Коваль О.В.¹, Жайворонок М.Н.¹
Крижановская И.В.², Дудник Т.А.³

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

¹Кафедра ядерной медицины, радиационной онкологии и радиационной безопасности Национального университета охраны здоровья Украины имени П.Л.Шупика, Киев, Украина;

²Кафедра ультразвуковой диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, Харьков, Украина;

³Кафедра хирургии и радиологии Украинской медицинской стоматологической академии, Полтава, Украина

В статье представлены сведения о результатах ректальной ультрасонографии (УСГ) в диагностике рака прямой кишки (РПК). Были проанализированы результаты УСГ 49 больных раком прямой кишки. Среди них рак прямой кишки имел стадию T₁ у 2 пациентов, стадию T₂ у 11 пациентов, стадию T₃ у 27 пациентов и стадию T₄ у 9 пациентов. У 4 больных

опухоль была преимущественно полиповидной, у 39 – язвенно-инфильтративной, у 6 – экзофитной.

Показано, что достоверно ($p < 0,001$) чаще ($79,6 \pm 5,8\%$) встречается язвенно-инфильтративная форма рака прямой кишки. Поздняя стадия рака ПК (T3+T4) была диагностирована в 73,5%, а ранняя стадия – в 26,5% ($p < 0,001$) случаев. При УЗИ прямой кишки ранняя стадия рака ПК была выявлена у 11 ($22,4 \pm 6,0\%$) больных, при компьютерной томографии — у 5 ($10,2 \pm 4,3\%$). Метастазы в тазовые лимфатические узлы выявлены при КТ у 23 ($74,2 \pm 7,9\%$) больных, при УЗИ у 8 ($25,8 \pm 7,9\%$) больных ($p < 0,001$).

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что УЗИ прямой кишки более эффективно, чем компьютерная томография, на ранней стадии рака прямой кишки. Однако компьютерная томография выявляет метастазы в тазовых лимфатических узлах лучше, чем ректальное УЗИ.

Во всем мире колоректальный рак занимает третье место по распространенности [1]. Он также занимает третье место в США после рака простаты и легких у мужчин, и после рака молочной железы и легких у женщины. Ежегодно в США диагностируется около 151 030 новых случаев колоректального рака, из которых 106 180 — поражение ободочной и сигмовидной кишки, а остальные — прямой кишки [2].

Более 90% колоректальных карцином являются аденокарциномами, происходящими из эпителиальных клеток слизистой оболочки толстой кишки. При хорошо дифференцированной аденокарциноме более 95% опухолей являются железистыми. В умеренно дифференцированной аденокарциноме железистые структуры составляют 50-95%. Низкодифференцированная аденокарцинома чаще представлена солидным образованием, состоящим до 50% из железистых структур. Около 70% колоректальных аденокарцином являются умеренно дифференцированными. На долю низкодифференцированной карциномы приходится 10-20% всех аденокарцином [3].

Эндоскопия является наиболее распространенным методом диагностики рака толстой кишки. Она позволяет лучше оценить состояние слизистой оболочки кишечника и обеспечивает взятие биопсийного материала для гистологического исследования [4]. Однако метод не дает возможность визуализировать глубокие слои стенки кишечника. Патологические изменения стенки, окружающих тканей и органов могут быть исследованы с помощью методов визуализации поперечного сечения, таких как УСГ, мультidetекторной компьютерной томографии

(МДКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Точное определение локализации опухоли, ее размеров, структуры, степени локальной инвазии очень важно для принятия решения о проведении тотального мезоректального иссечения или предоперационной неоадьювантной радиохимиотерапии на поздних стадиях опухоли. В настоящее время среди различных методов диагностики рака прямой кишки МРТ считается наиболее эффективным для определения стадии опухоли [5].

В ранее опубликованных статьях показана роль КТ в оценке поражения отдаленных лимфатических узлов при раке прямой кишки. В этих работах представлена противоречивость диагностической возможности КТ при определении стадии рака прямой кишки. В то же время КТ позволяет лучше исследовать всю брюшную полость, таз и грудную клетку, определить отдаленные метастазы [6-8].

КТ с контрастированием имеет преимущество перед МРТ при определении степени инвазии рака прямой кишки. После в/в введения контраста опухоль при КТ выглядит как внутрипросветное полиповидное образование или в виде асимметричного, локального утолщения стенки (> 6 мм) [9] с сужением просвета или без него (с резким переходом от нормальной к аномально толстостенной прямой кишке) и гладкие внешние края кишечника. Мезоректальная фасция визуализируется как тонкая криволинейная структура, окружающая мезоректальный жир с плотностью мышц, прилежающих к прямой кишке [10]. Основным признаком инвазии является вовлечение

мезоректальной фасции в патологический процесс.

УСГ кишечника является безопасным, широко доступным, дешевым, неинвазивным методом визуализации, которая позволяет исследовать кишечник в режиме реального времени без лучевой нагрузки и может быть выполнена многократно в любое время [11]. Основными недостатками метода является его зависимость от опыта оператора, степени ожирения и наличия метеоризма у пациента [12]. Обычная трансабдоминальная УСГ имеет низкую специфичность, в связи с этим результаты метода в диагностике патологий кишечника становятся все более сомнительными, и его часто заменяют на КТ или МРТ.

В отличие от трансабдоминальной УСГ трансректальная УСГ позволяет лучше дифференцировать слои стенки прямой кишки. Размер и экзогенность лимфатических узлов в области прямой кишки и мезоректальных лимфатических узлов можно использовать в качестве эталонных показателей стадии рака. ТРУЗИ может идентифицировать опухоли стадии T₁ и T₂ более точно, чем КТ [13]. Важным ограничением методов оценки ТРУЗИ является ограниченный обзор всей брыжейки прямой кишки и таза для исключения опухолевых отложений, инвазии сосудов и вовлечения в процесс мезоректальной фасции [14]. Это показывает, что комбинированное использование различных доступов и режимов ультразвуковой визуализации повышает эффективность диагностики рака прямой кишки.

Целью исследования явилась оценка возможности трансректальной ультрасонографии (ТРУСГ) в диагностике рака прямой

кишки.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ результатов ультрасонографии у 49 пациентов оперированных по поводу рака прямой кишки (ПК). Для полной характеристики ректальной карциномы всем пациентам проводили пальцевое ректальное исследование, эндоректальную УСГ, полную ректальную ректоскопию с биопсией. Кроме того, стадию отдаленного заболевания устанавливали с помощью КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

Возраст обследуемых варьировал в пределах 41-78 лет, среди них 35 (71,4%) мужчин и 14 (28,6%) женщин.

Достоверность отличий средних показателей оценивали по методу углового преобразования Фишера и методом статистики показателей альтернативного варьирования.

Результаты исследования и их обсуждение При оценке типа опухоли мы учитывали классификацию, предложенную Kim J.E. и соавт. (2015). Форма опухоли была классифицирована как а) полиповидная, б) язвенно-инфильтративная; в) экзофитная [15]. Если опухоль имела тенденцию к росту в виде выпячивания образования в просвет кишки или локального утолщения стенки с острым краем от прилежащей нормальной стенки кишки, без нарушения наружного края, ее расценивали как полиповидное поражение. Если опухоль представлена в виде локального утолщения стенки с прилеганием к периректальной клетчатке, а наибольшая толщина не более 10 мм, ее расценивали как язвенно-инфильтративное образование. Если опухоль имела тенденцию к наружному росту с непропорционально расширяющимся компонентом за пределы воображаемой линии основной опухоли толщиной более 10 мм, она расценивалась как экзофитная (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов с учетом типа рака прямой кишки

Стадия опухоли	Тип опухоли			Всего
	Полиповидный	Язвенно-инфильтративный	Экзофитный	
	1	2	3	
T ₁	2 (4,1±2,8%)	0	0	2 (4,1±2,8%)
T ₂	2 (4,1±2,8%)	9 (18,4±5,5%)	0	11 (22,4±6,0%)
T ₃	0	27 (55,1±7,1%)	0	27 (55,1±7,1%)
T ₄	0	3 (6,1±3,4%)	6 (12,2±4,7%)	9 (18,4±5,5%)
Всего	4 (8,2±3,9%)	39 (79,6±5,8%)	6 (12,2±4,7%)	49 (100%)
		P 2-1<0,001		
		P 2-3<0,001		

Полиповидный тип рака прямой кишки (РПК) выявлялся случайно при исследовании по поводу доброкачественной гиперплазии простаты и подтверждался после гистологического исследования биопсийного материала, полученного с помощью ректоскопии. Полиповидный тип рака РПК диагностировался в 4 случаев – в 2 (4,1±2,8%) на стадии T₁ и столько же – на стадии T₂. Язвенно-инфильтративный тип рака РПК в 9 (18,4±5,5%) случаев диагностировался на стадии T₂, в 27 (55,1±7,1%) на стадии T₃ и в 3 (6,1±3,4%) – на стадии T₄. Экзофитный тип рака РПК диагностировался только на стадии T₄ – в 6 (12,2±4,7%) случаев. Как видно из таблицы, язвенно-инфильтративная форма рака РПК с высокой достоверностью (p<0,001) диагностировалась чаще, чем полиповидный и экзофитный типы.

Нами был проведен анализ частоты локализации рака РПК с учетом стадии процесса. На основании классификации Wijenayake W. и соавт. (2011), опухоль расположенную на расстоянии до 6 см от анального канала мы расценивали как проксимальный, а от 6 до 12 см как дистальный рак РПК [16]. Всего проксимальный рак РПК диагностировался в 24 (49,0±7,1%) случаев – из них в 6 (12,2±4,7%) – на стадии T₂, в 14 (28,6±6,4%) – на стадии T₃ и в 4 (6,1±3,4%) – на стадии T₄. Дистальный рак РПК диагностировался в 25 (51,0±7,1%) случаев – из них на стадии T₁ – в 2 (4,1±2,8%), на стадии T₂ – в 5 (10,2±4,3%), на стадии T₃ – в 13 (26,5±6,3%) и на стадии T₄ – в 5 (10,2±4,3%) случаев, соответственно

(табл. 2).

Ранняя стадия (T₁+T₂) проксимального рака РПК (T₁+T₂) отмечалась в 6 (12,2±4,7%), поздняя (T₃+T₄) – в 18 (36,8±6,9%) случаев, дистального рака РПК – в 7 (14,3±5,0%) и в 18 (36,8±6,9%) случаев, соответственно. Как видно из таблицы 2 поздняя стадия рака диагностировалась достоверно (p<0,01) чаще, чем ранняя как в проксимальном, так и дистальном отделе прямой кишки.

В таблице 3 представлены результаты трансабдоминальной и трансректальной УСГ, а также МДКТ в определении T стадии рака прямой кишки. Как видно из таблицы, стадия T₁ с помощью ТРУСГ диагностировалась в двух, с МДКТ в одном, с ТА УСГ не в одном случае. Стадия T₂ с помощью МДКТ диагностировалась в 4 (36,4±14,5%), а при ТРУСГ в 9 (81,8±11,6%) случаев (p<0,05). При ТАУСГ стадия T₃ диагностировалась в 15 (55,6±9,6%) случаев, при ТРУСГ – в 25 (92,6±5,0%) случаев (p<0,001), при МДКТ – в 23 (85,2±6,8%) случаев (p<0,05), соответственно. Стадия T₄ при ТАУСГ диагностировалась в 6 (66,1±13,9%) случаев, при ТРУСГ и МДКТ – во всех 9 (100,0±3,3%) случаях (p<0,05). В целом, ТАУСГ позволила диагностировать рак РПК в 21 (42,9±7,1%) случаев, ТРУСГ – в 45 (91,8±3,9%), МДКТ – в 36 (73,5±6,3%) случаях. ТРУСГ и МДКТ позволили диагностировать рак РПК достоверно (p<0,001 и p<0,01), чем ТАУСГ, а ТРУСГ с минимальной достоверностью (p<0,05) чаще, чем МДКТ (рис. 1-3).

Таблица 2. Распределение пациентов с учетом T стадии и локализации рака РПК

Стадия РПК	Проксимальный РПК	Дистальный РПК	Всего
T ₁	-	2 (4,1±2,8%)	13 (26,5±6,3%)
T ₂	6 (12,2±4,7%)	5 (10,2±4,3%)	
T ₁ +T ₂	6 (12,2±4,7%)	7 (14,3±5,0%)	
T ₃	14 (28,6±6,4%)	13 (26,5±6,3%)	36 (73,5±6,3%) p<0,001
T ₄	4 (6,1±3,4%)	5 (10,2±4,3%)	
T ₃ +T ₄	18 (36,8±6,9%)	18 (36,8±6,9%)	
Всего	24 (49,0±7,1%)	25 (51,0±7,1%)	49 (100,0%)

Таблица 3. Сравнение различных видов визуализации в определении Т стадии рака прямой кишки

Гистологическая стадия	Методы исследования			Всего
	ТАУСГ	ТРУСГ	КТ	
	1	2	3	
T ₁	0	2 (100,0±7,1)	1 (50,0±35,4%)	2
T ₂	0	9 (81,8±11,6%) p<0,05	4 (36,4±14,5%)	11
T ₃	15 (55,6±9,6%)	25 (92,6±5,0%) p<0,001	23 (85,2±6,8%) p<0,05	27
T ₄	6 (66,7±13,9%)	9 (100,0±3,3%) p<0,05	9 (100,0±3,3%) p<0,05	9
	21 (42,9±7,1%)	45 (91,8±3,9%) p 2-1<0,001 p 2-3<0,05	36 (73,5±6,3%) p 3-1<0,01	49

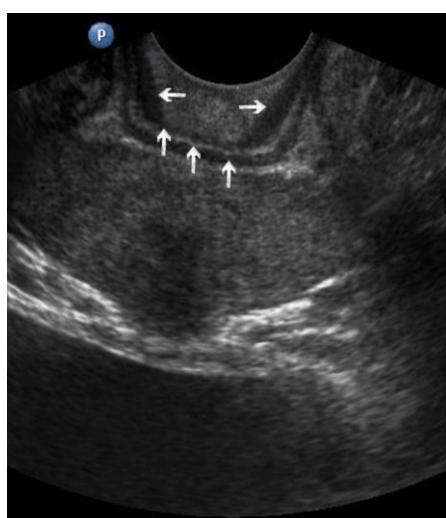


Рис. 1. Трансректальная визуализация мышц тазового дна (горизонтальные стрелки) и слоев стенки прямой кишки (вертикальные стрелки) у мужчины.



Рис. 2. Язвенно-инфильтративная форма рака прямой кишки у женщины (стрелки)

Нами сравнивалась частота выявления метастазов в периректальные и тазовые лимфатические узлы (ЛУ) с помощью ТРУСГ и МДКТ (таблица 4). При ТРУСГ метастазы в периректальные ЛУ выявлены в 17 (73,9±9,1%), при МДКТ – в 16 (69,6±9,6%) случаях, а в тазовые ЛУ – в 8

(25,8±7,9%) и 23 (74,2±7,9%) случаях. N стадия рака ПК при МДКТ определялась с высокой достоверностью (p<0,001) чаще, чем при ТРУСГ.

Как известно, визуализирующие методы имеют решающие значения в диагностике рака прямой кишки. Стенка кишки состоит

Таблица 4. Сравнение трансректальной УСГ и МДКТ в определении N стадии рака прямой кишки

Метастазы в ЛУ	Методы исследования		Всего
	ТРУСГ	КТ	
периректальные	17 (73,9±9,1%)	16 (69,6±9,6%)	23
тазовые	8 (25,8±7,9%)	23 (74,2±7,9%) p<0,001	31

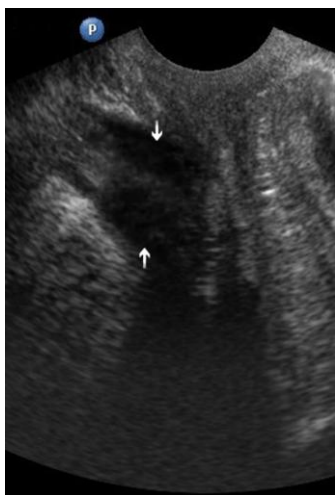


Рис. 3. Продольный вид рака среднеампулярного отдела прямой кишки (стрелки)

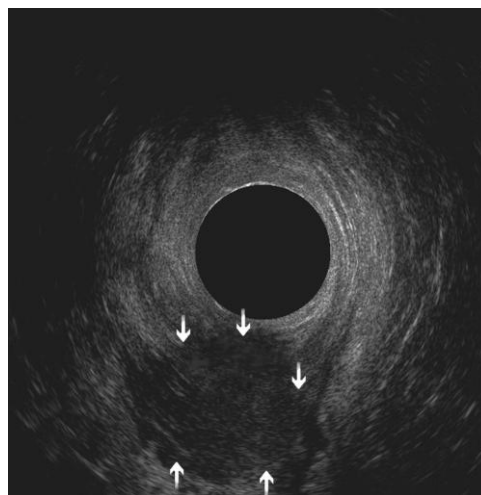


Рис. 4. Экзофитный тип рака прямой кишки (стрелки). Преимущественное увеличение толщины пораженного сегмента кишки

из нескольких слоев и тип роста опухоли значительно влияет на ее выявление. Язвенно-инфильтративные типы рака встречаются наиболее часто, и на ранних стадиях развития их выявление требует высокую визуализирующую способность метода. При этом наилучшие результаты имеет трансабдоминальная УСГ, а трансректальная УСГ имеет преимущество перед КТ. По данным Samee A и соавт. (2011). при определении T стадии рака ПК чувствительность ТРУСГ составила 87%, а КТ – 76% [17]. В наших исследованиях эти цифры составляли 91,8% и 73,5%, соответственно.

Yimei J. и соавт. (2012) сравнивали результаты ТРУСГ, МРТ и КТ в диагностике рака прямой кишки на ранних стадиях развития опухолевого процесса. Результаты УСГ и МРТ по оценке чувствительности составляли 88%, а КТ – 76% [18]. Литературные данные показывают преимущества КТ перед УСГ и МРТ в определении N стадии рака прямой кишки. Метастазы в тазовые лимфатические узлы с помощью КТ выявляются лучше, чем при ТРУСГ [19–21]. В наших исследованиях достоверное различие по результатам ТРУСГ и КТ в диагностике метастазов в периректальные ЛУ не было выявлено, однако тазовые лимфатические узлы при КТ были выявлены достоверно чаще.

С точки зрения анатомии прямая кишка может быть разделена мышечными пространствами на несколько сегментов. Однако в клинической практике анатомические границы могут определяться с трудом из-за опухолевой инфильтрации. Для упрощения анализа результатов исследования прямая кишка нами разделена на нижний и верхний отделы. Мы сравнивали частоту ракового поражения проксимального и дистального отделов прямой кишки. Достоверной разницы между проксимальным и дистальным раком ПК не была выявлена.

Выводы

1. Язвенно-инфильтративная форма рака прямой кишки наблюдается значительно чаще, чем другие формы;
2. Трансректальная ультрасонография на ранних стадиях рака прямой кишки является более эффективной, чем компьютерная томография;
3. Компьютерная томография достоверно чаще выявляет метастазы в тазовые лимфатические узлы, чем трансректальная ультрасонография.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов в отношении исследования, авторства и/или публикации этой статьи.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Keller D.S., Berho M., Perez R.O., Wexner S.D., Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(7): 414–29.

2. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022 // *Ca Cancer J Clin* 2022; 72:7.
3. Fleming M., Ravula S., Tatishchev S.F., Wang H.L. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects // *J Gastrointest Oncol* 2012;3(3):153-173.
4. Tanaka S., Kashida H., Saito Y., et al. JGES guideline for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection // *Dig Endosc.* 2015;27(4):417–34.
5. Beets-Tan R.G., Lambregts D.M., Maas M., Bipat S., Barbaro B. et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting // *Eur Radiol* 2013; 23: 2522-2531 [PMID: 23743687 DOI: 10.1007/s00330-013-2864-4.
6. Heo S.H., Kim J.W., Shin S.S., Jeong Y.Y., Kang H.K. Multimodal imaging evaluation in staging of rectal cancer // *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4244-4255 [PMID: 24764662 DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4244].
7. Dewhurst C., Rosen M.P., Blake M.A., Baker M.E. et al. ACR Appropriateness Criteria pretreatment staging of colorectal cancer // *J Am Coll Radiol* 2012; 9: 775-781 [PMID: 23122343 DOI: 10.1016/j.jacr.2012.07.025]
8. Van de Velde C.J., Boelens P.G., Borrás J.M., Coebergh J.W. Et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & amp; rectum // *Eur J Cancer* 2014; 50: 1.e1-1.e34 [PMID: 24183379 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.048].
9. Raman S.P., Chen Y., Fishman E.K. Evolution of imaging in rectal cancer: multimodality imaging with MDCT, MRI, and PET // *J Gastrointest Oncol* 2015; 6: 172-184 [PMID: 25830037 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.108].
10. Dar R.A., Chowdri N.A., Parry F.Q., Shaheen F., Wani S.H., Mushtaque M. Pre-operative staging of rectal cancer using multidetector row computed tomography with multiplanar reformations: single center experience // *Indian J Cancer* 2014; 51: 170-175 [PMID: 25104203 DOI: 10.4103/0019-509X.138292]
11. Muradali D., Goldberg D.R. US of gastrointestinal tract disease // *Radiographics* 2015; 35: 50-68 [PMID: 25590387 DOI: 10.1148/rg.351140003]
12. Novak K.L., Wilson S.R. Sonography for surveillance of patients with Crohn disease // *J Ultrasound Med* 2012; 31: 1147-1152 [PMID: 22837277]
13. Zhang B., Sun Z., Song M. et al. Ultrasound/CT combined with serum CEA/CA19.9 in the diagnosis and prognosis of rectal cancer // *Journal of the Balkan Union of Oncology* 2018; 23(3): 592–597.
14. Chan B.P., Patel R., Mbuagbaw L., Thabane L., Yaghoobi M. EUS versus magnetic resonance imaging in staging rectal adenocarcinoma: a diagnostic test accuracy meta-analysis // *Gastrointest Endosc.* 2019;90(2):196–203
15. Kim J.E., Lee J.M., Baek J.H., Moon S.K., Kim S.H., Han J.K. et al. Differentiation of poorly differentiated colorectal adenocarcinomas from well- or moderately differentiated colorectal adenocarcinomas at contrast-enhanced multidetector CT // *Abdom Imaging.* 2015;40(1):1–10.
16. Wijenayake W., Perera M., Balawardena J., Deen R., Wijesuriya S.R., Kumarage S.K., Deen K.I. Proximal and distal rectal cancers differ in curative resectability and local recurrence // *World J Gastrointest Surg* 2011 August 27; 3(8): 113-118.
17. Samee A., Selvasekar C.R. Current trends in staging rectal cancer // *World J Gastroenterol* 2011; 17: 828-834.
18. Yimei J., Ren Z., Lu X., Huan Z. A comparison between the reference values of MRI and EUS and their usefulness to surgeons in rectal cancer // *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 2069-2077.
19. Cesmeli E. Anorectal staging: is EUS necessary? *Minerva Med* 2014; 105: 423-436.
20. Feng Y., Peng C., Zhu Y., Liu L.B.M.C. Biplane transrectal ultrasonography plus ultrasonic elastosonography and contrast-enhanced ultrasonography in T staging of rectal cancer // *Cancer* . 2020 Sep 7;20 (1):862.
21. Reginelli A., Clemente A., Sangiovanni A., Nardone V. et al. Endorectal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging for Rectal Cancer Staging: A Modern Multimodality Approach // *J. Clin. Med.* 2021; 10: 641. <https://doi.org/10.3390/jcm10040641>

**Shcherbina O.V.¹, Koval O.V.¹, Zhaivoronok M.M.¹
Kryzhanovskaya I.V.², Dudnik T.A.³**

CAPABILITY OF ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF RECTAL CANCER

¹ *Department of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

² *Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine;*

³ *Ukrainian Medical Stomatological Academy Department of surgery and radiology, Poltava, Ukraine*

The article presents information about the results of rectal USG in the diagnosis of rectal cancer (RC). For this purpose, the results of USG were analyzed in 49 patients with rectal cancer. Among them, rectal cancer had stage T₁ in 2 patients, stage T₂ in 11 patients, stage T₃ in 27 patients, and stage T₄ in 9 patients. In 4 patients, the tumor was predominantly polypoid, in 39 - ulcerative-infiltrative, in 6 - exophytic.

It was shown that the ulcerative-infiltrative form of rectal cancer occurs significantly ($p < 0.001$) more often ($79.6 \pm 5.8\%$). Late stage of rectal cancer ($T_3 + T_4$) was diagnosed in 73.5%, and early stage in 26.5% ($p < 0.001$) of cases. Ultrasound of the rectum revealed an early stage of rectal cancer in 11 ($22.4 \pm 6.0\%$) patients, and in 5 ($10.2 \pm 4.3\%$) patients with computed tomography. Metastases in the pelvic lymph nodes were detected by CT in 23 ($74.2 \pm 7.9\%$) patients, by ultrasound in 8 ($25.8 \pm 7.9\%$) patients ($p < 0.001$).

Based on the conducted studies, it can be concluded that rectal ultrasound is more effective than computed tomography in the early stage of rectal cancer. However, computed tomography detects pelvic lymph node metastases better than rectal ultrasound.

Автор для корреспонденции:

Коваль Оксана Владимировна, аспирант кафедры ядерной медицины, радиационной онкологии и радиационной безопасности Национального университета охраны здоров'я Украины имени П.Л.Шупика; заведующая рентгенологического отделения Киевской клинической больницы на железнодорожном транспорте №2, г. Киев, Украина

E-mail : drkovalov@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2022.4.021

Yeğorov R.İ.

UŞAQLARDA ALT ÇƏNƏ SINIQLARININ KLİNİK-RENTGENOLOJİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

A.A.Boqomolets adına Ukrayna Milli Tibb Universiteti, Kiyev, Ukrayna

Məqalədə uşaq və yeniyetmələrdə alt çənənin travmatik sınıqlarının klinik-rentgenoloji xüsusiyyətlərinin təhlilinə dair tədqiqat işinin nəticələri şərh edilmişdir. Bundan ötrü yaşı 4 aylıqdan 17 ilə qədər olan 34 uşaq üzərində müşahidə aparılmışdır. Xəstələrdən 23 nəfəri (67,6 %) oğlanlar, 11 nəfəri (32,4 %) qızlar idi (oğlan/qız nisbəti – 2,1:1). Alt çənənin cisminin ayrılıqda sınığı halları 74 % (n=25), çənə sümüyünün tac çıxıntısının müştərək sınıqları 26% olmuşdur. Tədqiqat göstərmişdir ki, alt çənə sümüyünün travmatik sınıqlarının sayı uşaqlar arasında yaş artdıqca çoxalır, 13-17 yaş arasında xüsusilə çox rast gəlinir və oğlanlarda daha çox törənir.

Alt çənənin ayrıca sınıqları arasında mental dəlik və parasimfiz sahələrinin sınıqları üstünlük təşkil edir. İkili və çoxsaylı sınıqlara isə əsasən parasimfiz və tac çıxıntı nahiyələrində rast gəlinmişdir.

Açar sözlər: çənə sümüyü, alt çənə sümüyünün travmatik sınıqları

Ключевые слова: нижняя челюсть, травматический перелом нижней челюсти

Key words: mandible, traumatic fractures of the mandible

Егоров Р.И.

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕЛОМОВ ТЕЛА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ДЕТЕЙ

*Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца,
г. Киев, Украина*

В данном исследовании проводится анализ клинических и рентгенологических признаков травматических переломов нижней челюсти. Под наблюдением находились 34 ребенка в возрасте от 4 месяцев до 17 лет. Из 34 пациентов 23 (67,6%) мальчика и 11 (32,4%) девочек с соотношением полов 2,1:1. Изолированные переломы тела нижней челюсти диагностированы в 74% (n=25) случаев, а в 26% (n=9) случаев сочетанный перелом мышечковых отростков. Количество переломов нижней челюсти увеличивается с возрастом, чаще они наблюдаются у детей в возрасте 13-17 лет, со значительным преобладанием мальчиков. Среди изолированных переломов тела нижней челюсти преобладали переломы в области ментального отверстия и парасимфиза. Двойные и множественные переломы чаще наблюдались в области парасимфиза и мышечковых отростков.

Переломы костей лицевого черепа у детей составляют 15% всех травматических повреждений, при этом переломы нижней челюсти диагностируются у 56% пострадавших с травмой лицевого черепа. Чаще это дети в возрасте от 13 до 17 лет, реже переломы нижней челюсти наблюдаются в младших возрастных группах. Согласно данным литературы только 1%

переломов нижней челюсти встречается у детей дошкольного возраста [1,2,3].

Анатомо-физиологические особенности организма в детском возрасте, строение и развитие тканей челюстно-лицевой области оказывают существенное влияние на характер повреждения, и определяют возрастные различия в клинико-рентгенологических характеристиках переломов нижней челюсти. Мягкие ткани лица у детей

богаты жировой клетчаткой, кровеносными и лимфатическими сосудами, поэтому переломы нижней челюсти сопровождаются более выраженным отеком и гематомами. Наличие зон роста, фолликулов зубов, временных и постоянных зубов с разной степенью резорбции или сформированности корней, минерализации костей обуславливают особенности смещения фрагментов нижней челюсти. Кроме того, у детей наблюдается «стертость» ряда клинических симптомов («ступеньки», подвижности отломков и т.п.) [4,5]. Авторы отмечают, что из-за этого верная оценка клинических признаков и данных дополнительных методов исследований, определение их корреляционных связей в возрастном аспекте является первоочередной задачей врача для назначения своевременного и адекватного метода лечения.

Цель исследования – определить наиболее частые клинические симптомы при переломах тела нижней челюсти.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ клинико-рентгенологических признаков травматических переломов нижней челюсти у 34 детей, которые проходили лечение на базе кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии детского возраста НМУ имени А.А.Богомольца с 01.01.2021г. по 31.12.2021г. Анализ клинико-рентгенологической характеристики переломов нижней челюсти проводился по собственно разработанной карте, которая включала данные о возрасте, гендерной принадлежности, клинических признаках и результатах рентгенологических исследований.

Критерии включения в исследование было наличие у пациента с травматическим повреждением челюстно-лицевой области хотя бы одного перелома нижней челюсти в области тела.

Критерии исключения – возраст старше 18 лет, отказ родителей пациента от участия в исследовании, отсутствие полного клинического и рентгенологического документирования, переломы с локализацией – ветвь нижней челюсти.

Для получения соответствующей информации были изучены медицинские записи и оцифрованные рентгенограммы, включая компьютерную томографию, проведен статистический анализ.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы IBM SPSS statistic 23.

Результаты исследования. Под наблюдением находились 34 ребенка в возрасте от 4 месяцев до 17 лет. Из 34 пациентов 23 (67,6%) были мальчиками и 11 (32,4%)

девочек с соотношением по полу 2,1:1. Все дети были распределены на возрастные группы: наибольшую группу составили дети в возрасте 13-17 лет – 50% (n=17), среди них мальчиков – 82% (n=14), во вторую группу от 7-12 лет вошли 32% пациентов (n=11) детей с преобладанием мальчиков – 64% (n=6). В группе детей 2,5-6 лет – было 9% больных (n=3), из них мальчики составляли 67% (n=2), в группе до двух лет – 9% (n=3), преобладали девочки – 67% (n=2).

Изолированные переломы тела нижней челюсти были диагностированы в 74% (n=25) случаев, а в сочетании с мышечковыми отростками в 26% (n=9).

Наиболее частыми клиническими симптомами при переломах нижней челюсти были: боль, асимметрия лица, наличие ран на кожных покровах и слизистой, ограничение открывания рта, нарушение прикуса, смещение центральной линии, подвижность зубов.

В большинстве случаев – 91% (n=31) у пациентов определяли асимметрию лица, при этом у 71% (n=22) – за счет отека мягких тканей больше чем в 2-х областях. Наиболее частой локализацией отека были щечная и подчелюстная области – 45% (n = 10) случаев. Лишь у 29% (n =9) детей определялся отек тканей одной области. Распределение отеков по анатомическим областям было с преобладанием в околоушно-жевательной и поднижнечелюстных, и составили 60% (рис.1).

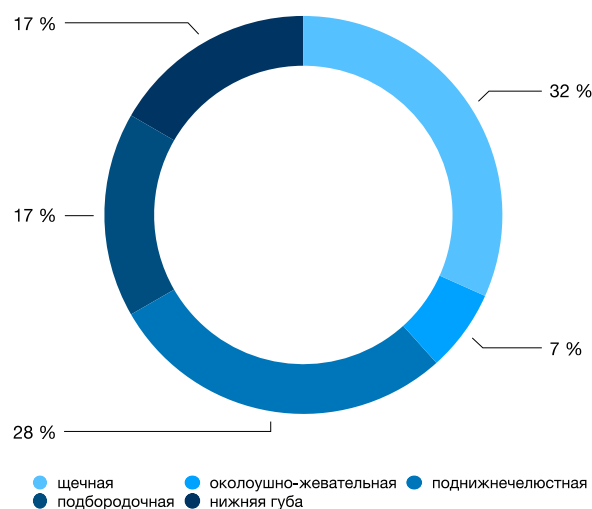


Рис. 1. Локализация отека мягких тканей лица у пациентов с переломами тела нижней челюсти

Гематомы мягких тканей обнаружены у 47% (n=16) детей, в основном с локализацией в подбородочной – 31% (n=5), щечной – 25% (n=4) и поднижнечелюстной – 19% (n=3) области. Эмфизема мягких тканей диагностирована у 12% (n = 4) в поднижнечелюстной области и дна полости рта.

Повреждения целостности мягких тканей в виде ран диагностировано у 24% (n=8) детей. Среди них у 75% (n=6) наблюдались раны одной анатомической области с локализацией на нижней губе, у 25% (n=2) детей были две области – щечная или подбородочная и нижняя губа.

Открывание рта было ограничено до 1см у 56% (n=19) детей, до 3-х см - у 24% (n=8), а у 20% (n=7) было свободным.

Смещение срединной линии наблюдалось в 70% (n=24) случаев. Парестезия зубов в области перелома отмечалась у 18% (n = 6) и нижней губы у 6% (n = 2) больных.

Подвижность близлежащих зубов к линии перелома отмечали у 76% (n=26) детей. Утрата зубов диагностирована в 23% (n=6), переломы корня или коронки зубов в 15% (n=4) случаев.

Нарушение целостности слизистой оболочки полости рта отмечено в 71% (n=24), подслизистые гематомы в 38%

(n=13) случаев. Оба эти признака наблюдались в 32% (n=11) случаев.

Общее количество переломов, обнаруженных рентгенологически у всех 34 обследованных детей, составило 63. По локализации они распределились следующим образом: в участке симфиза -8% (n=5), парасимфиза – 21% (n=13), тела в проекции ментального отверстия 22% (n=14), тела в проекции моляров 6% (n=4), угла – 19% (n=12), мышечковых отростков 21% (n=13), альвеолярного отростка 3% (n=2) (рис .2).

По отношению к средней линии у 59% (n=20) детей диагностированы двусторонние переломы и односторонние – 41% (n=14). По количеству линий переломов: одиночные составили 29% (n=10) случаев, двойные – 53% (n=18) и множественные – 18% (n=6). Среди односторонних преобладали одиночные линейные переломы – 64% (n=9), двусторонние – двойные линейные 50% (n=10) и осколочные 25% (n=5) переломы.

Переломы со смещением фрагментов зафиксированы у 59% (n=20) пациентов и превалировали над переломами без смещения – 41% (n=14). Диастаз фрагментов был более 5 мм в 36% случаев, в остальных – до 5мм (рис.3).

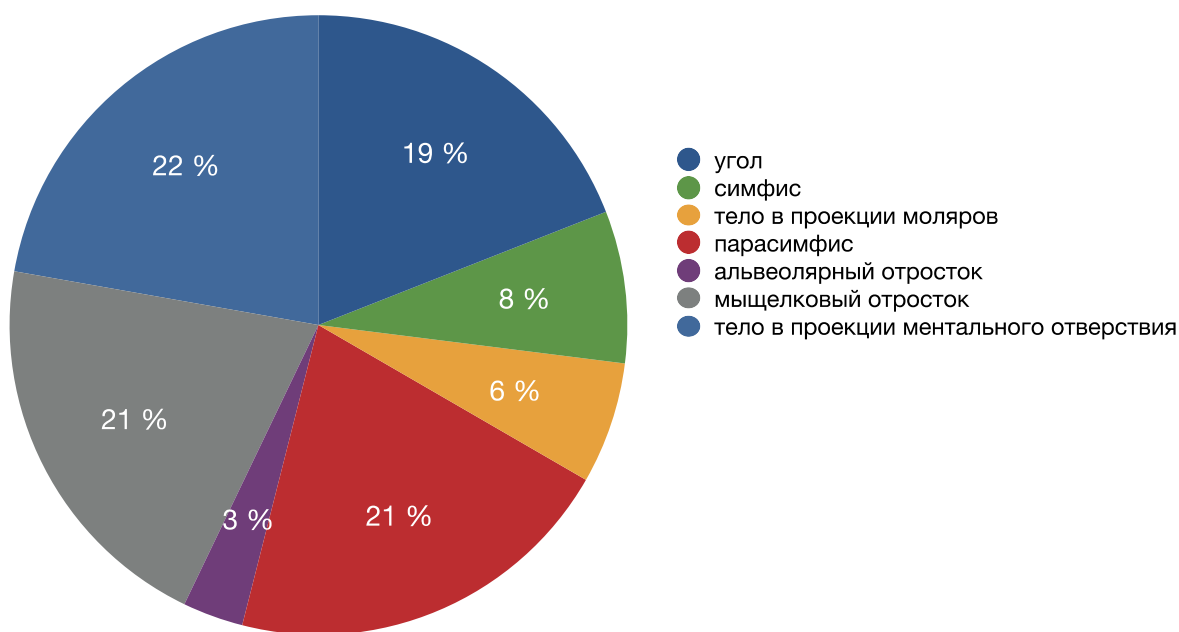


Рис. 2. Локализация переломов нижней челюсти

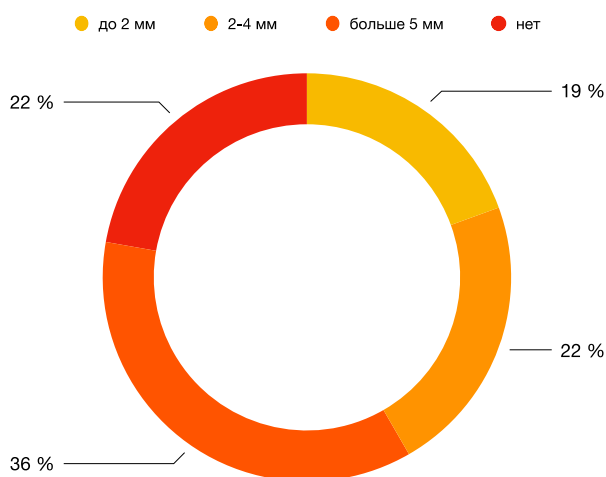


Рис.3. Величина диастаза между фрагментами у пациентов с переломами нижней челюсти

Наличие зубов в линии перелома наблюдали у 97% (n=33) детей, при этом из них постоянных – 67% (n=23) и временных – в 33% (n=10) зубов. У 73% (n=24) пациентов корни зубов были сформированы.

Корни временных зубов были не сформированы у одного больного (10%) и у 3 (30%) они находились на стадии резорбции. Корни постоянных зубов у 3 детей (13%) были с незавершенным апексогенезом, а у 2 (9%) корни были сформированы наполовину.

В линии перелома у 74% (n=25) детей располагались два зуба, один – у 26% (n=9), при этом подвижность зубов в области перелома была у всех детей. Среди временных и постоянных зубов чаще находились клыки и латеральные резцы.

Наличие фолликулов в области нарушения целостности костной ткани нижней челюсти отмечалось в 19 случаях, что составило 56% от общего количества больных. Среди фолликулов постоянных зубов в зоне перелома чаще находились третьи моляры – 37% (n=7) и первые премоляры – 26% (n=5), только у одного больного наблюдали фолликул временного зуба.

Обсуждение. Проведенное исследование установило, что частота переломов нижней челюсти увеличивается с возрастом. Такая закономерность может объясняться развитием черепно-челюстно-лицевой области ребенка [6,7].

Относительно возрастного аспекта следует отметить, что половина переломов была отмечена в возрастной группе от 13-17

лет с преобладанием мальчиков. Это связано с повышенной физической нагрузкой при занятиях в спортивных секциях, ростом социальной активности, поиском себя, проявлениями крайностей в поведении – юношеского максимализма, межличностного насилия среди мужского населения [8,9].

В группе детей от 7 до 12 лет, которая находится на втором месте по частоте травм нижней челюсти, переломам способствует не только физическая активность, но и местные факторы – сменный прикус, формирующиеся зоны роста и контрфорсы.

В группе до 6 лет количество переломов нижней челюсти меньше. Этот факт объясняется эластичностью костной ткани и возрастными особенностями строения надкостницы, а также тем фактом, что дети этого возраста находятся под более пристальным наблюдением родителей.

Боль, ограниченное открывание рта и нарушение целостности кожных покровов были наиболее распространенными симптомами у пациентов с переломами нижней челюсти.

В более чем 2/3 случаев наблюдались выраженные отеки мягких тканей в двух и более анатомических участках. Наличие ран и гематом на кожных покровах и слизистой были статистически значимыми симптомами, за счет наличия выраженной жировой клетчатки, пронизанной большим количеством кровеносных и лимфатических сосудов, участвующих в стремительном развитии отека. Превалирование отеков щечного, подбородочного и поднижнечелюстного участков объяснялось местом приложения силы «травмирующего агента», степенью смещения фрагментов и «бурной» реакцией надкостницы. Чашей локализацией ушибов и гематом были подбородок и нижняя губа – места, которые чаще повреждались вследствие падений (включая падение с велосипеда). Авторы указывают на существующую связь между ранами и гематомами подбородка и переломы в этом участке или в зоне мышечковых отростков [10]. Наличие гематом на слизистой в проекции перелома в большинстве случаев объясняется высокой степенью васкуляризации надкостницы и быстрыми гемодинамическими измене-

ниями у детей [1,2,3].

Кортикальная пластинка нижней челюсти у детей в проекции симфиза, парасимфиза и тела нижней челюсти в области ментального отверстия высокая и тонкая, также содержит зачатки временных и постоянных зубов, что делает ее уязвимой к переломам [1,2]. В нашем исследовании на эти области пришлось более половины случаев. Общая частота переломов парасимфиза (21%) сравнима с результатами Amarista Rojas F.J., Bordoy Soto M.A., Cachazo M., et al., наблюдавших подобную частоту переломов парасимфиза (22,1%) [13]. У детей до 6-лет локализация переломов в данных областях составила 100%.

При локализации перелома в проекции ментального отверстия со значительным смещением наблюдалась парестезия в области травмированных зубов и нижней губы за счет сжатия сосудисто-нервного пучка или его повреждения [11,12]. Такие переломы наблюдались в большинстве случаев в группе от 13-17 лет.

Кроме того, более чем у половины пациентов (53%) имелись переломы более чем в одном участке. Двойные и множественные переломы чаще всего наблюдались в области парасимфиза и мышечковых отростков, что совпадает с данными других авторов [14,15].

Высокий процент отраженных переломов мышечковых отростков объясняется анатомическими особенностями: тонкая шейка, объемная головка, высокое содержание костного мозга, степень минерализации костной ткани с превалированием хрящевых структур и соотношение отростков к другим элементам височно-нижнечелюстного сустава [16]. Данные переломы чаще наблюдались в возрасте от 7 лет и старше.

В нашем исследовании переломы с локализацией в области угла наблюдались у 19%, и частота переломов в этом участке увеличивалась с возрастом и диагностирована только в старшей возрастной группе (13-17 лет). Эта тенденция подтверждается наблюдениями Mukhopadhyay S., которые также сообщили, что переломы угла нижней челюсти увеличиваются с возрастом [4,14]. Переломы в области угла часто сочетались с ментальными, причины которых можно объяснить так называемыми криминальными травмами (полученными во время драки) и характерными боковыми ударами.

Проводя анализ в возрастном аспекте, следует отметить изменение локализации переломов нижней челюсти от переднего отдела включающего симфиз и парасимфиз к боковым отделам, а именно в области ментального отверстия и угла нижней челюсти. Так у детей в до 6-ти лет переломы в области симфиза, парасимфиза составили 67% случаев, а в 13-17 лет их количество сократилось до 18%.

С переломами в области ментального отверстия и угла нижней челюсти наблюдается зеркальная динамика, до 6 лет такие переломы диагностированы в 33% случаев, а в 13-17 летнем возрасте - 82%.

Заключение. Таким образом, исследование показало, что количество переломов нижней челюсти увеличивается с возрастом, они чаще наблюдаются у детей в возрасте 13-17 лет с преобладанием мальчиков. Среди изолированных переломов тела нижней челюсти превалировали переломы в проекции ментального отдела и парасимфиза. Двойные и множественные переломы чаще наблюдались в области парасимфиза и мышечковых отростков нижней челюсти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sharma A., Patidar D.C., Gandhi G., Soodan K.S., Patidar D. Mandibular Fracture in Children: A New Approach for Management and Review of Literature // Int J ClinPediatr Dent. 2019 Jul-Aug; 12(4):356-359.
2. Lodhi T.G., Patil S.B., Bahetwar S.K., Nimonkar P.V., Peter B.K., Sharma A.B. Management of Fracture Mandible by Open Occlusal Acrylic Splint in Pediatric Patients: A Case Series // Int J ClinPediatr Dent. 2021 Nov-Dec; 14(6):812-815.
3. Nezam S., Kumar A., Shukla J.N., et al. Management of mandibular fracture in pediatric patient // Natl J Maxillofac Surg. 2018; 9(01):106-109.
4. Mukhopadhyay S. A retrospective study of mandibular fractures in children // J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2018; 44:269-74.

5. Khan M.A., Ishfaq M., Akhtar M., Rana SAA, Kashif M. Frequency of paediatric facial trauma in a tertiary care dental hospital // *IntSurg J.* 2018; 5:310–4.
6. Kellman R.M, Tatum S.A. Pediatric craniomaxillofacial trauma // *Facial PlastSurgClin North Am* 2014; 22(4):559–72.
7. UlHaq M.E., Khan A.S. A retrospective study of causes, management, and complications of pediatric facial fractures // *Eur J Dent.* 2018; 12:247–52.
8. Zimmermann C.E., Troulis M.J., Kaban L.B. Pediatric facial fractures: recent advances in prevention, diagnosis and management // *Int J Oral MaxillofacSurg* 2006; 35(1): 2–13.
9. Namdev R., Jindal A., Bhargava S., Dutta S., Singhal P., Grewal P. Patterns of mandible fracture in children under 12 years in a district trauma center in India // *Dent Traumatol.* 2016; 32:32–36.
10. Ferreira P.C., Barbosa J., Braga J.M., Rodrigues A., Silva A.C., Amarante JM. Pediatric facial fractures: a review of 2071 fractures // *Ann Plast Surg* 2016;77(1):54–60.
11. Pickrell B.B., Serebrakian A.T., Maricevich R.S. Mandible Fractures // *SeminPlast Surg.* 2017 May; 31(2):100-107.
12. Susarla S.M., Swanson E.W., Peacock Z.S. Bilateral mandibular fractures // *Eplasty.* 2014; 14:ic38.
13. Amarista Rojas F.J., Bordoy Soto M.A., Cachazo M., et al. The epidemiology of mandibular fractures in Caracas, Venezuela: incidence and its combination patterns // *Dent Traumatol* 2017; 33: 427–432.
14. Mukhopadhyay S., Galui S., Biswas R., Saha S., Sarkar S. Oral and maxillofacial injuries in children: a retrospective study // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2020 Jun 30; 46(3):183-190.
15. Chen Y.T., Chiu Y.W., Chang Y.C., Lin C.W. Ten-year retrospective study on mandibular fractures in central Taiwan // *J Int Med Res.* 2020 Jul; 48(7):300060520915059.
16. Wang H.D., Susarla S.M., Yang R., Mundinger G.S., Schultz B.D., Banda A., MacMillan A., Manson P.N., Nam A.J., Dorafshar A.H. Does Fracture Pattern Influence Functional Outcomes in the Management of Bilateral Mandibular Condylar Injuries // *Craniomaxillofac Trauma Reconstr.* 2019 Sep; 12(3):211-220.

Egorov R.I.

CLINICAL AND RADIOLOGICAL FEATURES OF MANDIBLE FRACTURES IN CHILDREN

*A.A. Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine*

Summary. The article presents the study results of clinical and radiological signs of traumatic fractures of the mandible in children and adolescents. For this purpose, 34 children aged from 4 months to 17 years were monitored. Of the 34 patients, 23 (67.6%) were boys, and 11 (32.4%) were girls (gender ratio of 2.1:1). Isolated mandibular fractures were diagnosed in 74% (n=25) of cases, and in 26% (n=9) of cases there was a concurrent fracture of the condylar processes (CP). The number of fractures of the mandible increases with age; they are more often observed in children aged 13-17 years, with a significant predominance of boys. Among the isolated mandible fractures in the projection of the mental foramen and parasymphysis prevailed. Double and multiple fractures were most often observed in the area of the parasymphysis and CP.

Конфликт интересов. Автор информирует об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторе:

Егоров Ростислав Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии детского возраста имени А. А. Богомольца.

For correspondence:

Yehorov Rostyslav, PhD, associate professor

Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of Childhood Department, Bogomolets National Medical University, 13, T. Shevchenko Blvd, Kyiv,

DOI: 10.34921/amj.2022.4.022

Musayev P.İ.¹, Markitantova Yu.V.², Babayev X.F.³,
Ryabtseva A.A., Əkbərova S.İ.⁴GÖZ ALMASI TOXUMALARINDA HİPOKSIYA İLƏ
İNDUKSIYA OLUNMUŞ APOPTOZ¹Azərbaycan Tibb Universitetinin Oftalmologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan;²REA Koltsov adına İnkişaf Biologiyası İnstitutu, Moskva, RF;³Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası A.İ. Qarayev ad. Fiziologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan;⁴“MedKvadrat” Tibb Klinikası, Moskva, RF

Xülasə. Məqalədə kəskin hipoksik hipoksiyanın və kəskin hipobarik hipoksiyanın göz toxuması hüceyrələrinə təsirini öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir.

Wistar xəttindən olan erkək siçovullardan istifadə edilmişdir (hər qrupda 8 heyvan, cəmi 24 siçovul), tədqiqat obyektləri üç qrupa ayrılmışdır: I qrup – intakt (control), II qrup – hipoksiyadan 1 saat sonra, III qrup – hipoksiyadan 3 saat sonra. Göz toxumalarında apoptotik hüceyrələrin identifikasiyası dondurulmuş göz alması kəsiklərində TUNEL metodu ilə aparılaraq, sonradan Hoechst 33342 nüvə flüoressent boyası ilə əlavə boyanılmışdır. Zədələnmiş hüceyrələrdə flüoressensiyanın lokalizasiyası və intensivliyi Image J kompyuter programından istifadə edilərək flüoressent mikroskop altında müşahidə edilmişdir.

Tədqiqat göstərmişdir ki, heyvanlar kəskin hipobarik hipoksiyaya məruz qaldıqda, yalnız konyunktiva hüceyrələrində və buynuz qişanın ön epitelində ilkin apoptotik zədələnmə törənir. Ancag modelləşdirilmiş kəskin hipoksik hipoksiya şəraitində konyunktivanın, buynuz qişa epitelinin, həmçinin xorioid və tor qişanın fotoreseptor təbəqəsinin də apoptotik zədələnməsi müşahidə edildi.

Beləliklə, müxtəlif üsullarla törədilmiş hipoksiya zamanı yetkin siçovullarda gözün müxtəlif hissələrində göz toxumasının hüceyrələri apoptotik zədələnməyə fərqli həssaslıqla cavab verir.

Açar sözlər: kəskin hipoksiya, göz, apoptoz

Ключевые слова: острая гипоксия, глаз, апоптоз

Key words: acute hypoxia, eye, apoptosis

Мусаев П.И.¹, Маркитантова Ю.В.², Бабаев Х.Ф.³,
Рябцева А.А., Акберова С.И.⁴

ГИПОКСИЯ-ИНДУЦИРОВАННЫЙ АПОПТОЗ В ТКАНЯХ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА

¹Азербайджанский медицинский университет, кафедра офтальмологии, г. Баку,
Азербайджан;²Институт биологии развития им. Н.К.Кольцова РАН, Москва, РФ;³Институт физиологии им. А.И.Караева национальной академии наук Азербайджана, Баку,
Азербайджан;⁴Медицинская клиника «МедКвадрат», Москва, РФ

Представлены результаты экспериментального исследования проведенного с целью изучения влияния острой гипоксической гипоксии и острой гипобарической гипоксии на клетки тканей глаза у взрослых крыс.

В каждом эксперименте с острой гипоксической гипоксии и острой гипобарической гипоксии было использовано 24 (в каждой группе по 8 животных) самцов крыс линии Wistar (в каждом эксперименте 16 глаза, всего 48 глаз), разделенных на 3 групп: I группа – интактный контроль, II группа – через 1 час после гипоксии, III группа – через 3 часа после гипоксии. Идентификацию апоптотических клеток в тканях глаза проводили методом TUNEL на замороженных срезах глаза с дополнительным окрашиванием ядерным флуоресцентным красителем Hoechst 33342. Локализацию

и интенсивность флуоресцентного свечения в поврежденных клетках анализировали под флуоресцентным микроскопом с использованием компьютерной программы Image J.

Исследование показало, что при воздействии острой гипобарической гипоксии обнаружено избирательное первичное апоптотическое повреждение клеток конъюнктивы и переднего эпителия роговицы. А в условиях моделируемой острой гипоксической гипоксии наблюдалось апоптотическое поражение конъюнктивы, эпителия роговицы, хориоидеи и фоторецепторного слоя сетчатки.

Клетки различных отделов глаза взрослых крыс характеризуются разной чувствительностью в отношении апоптотического повреждения при моделируемой острой гипоксии.

Гипоксия стоит в ряду серьезных факторов внешней среды повреждающих органа зрения, с которыми современный человек сталкивается в повседневной жизни. Это связано, прежде всего, с негативным влиянием некоторых производств, последствием природных катастроф и антропогенных факторов. Гипоксия играет важную роль в патогенезе синдрома сухого глаза, наследственных, дистрофических, ишемических, воспалительных, инфекционных и других заболеваний глазного яблока [1,2]. При гипоксии нарушаются условия поддержания нормального метаболизма и функционирования клеток, что может приводить к их гибели. При многих заболеваниях глаза у человека: глаукоме, катаракте, диабетической ретинопатии, дистрофии сетчатки наблюдается гибель клеток по механизму апоптоза [3-5].

Экспериментальные исследования влияния гипоксии на апоптотический гибель клеток проводились на отдельных тканях глаза, в условиях *in vitro*. Так, в культуре очищенных ганглиозных клеток сетчатки крыс, а также кератоцитах роговицы показано, гипоксия индуцирует апоптоз в этих клетках [6,7].

Цель работы – исследование влияния острой гипоксической гипоксии и острой гипобарической гипоксии на ткани глаза взрослых крыс при разных экспериментальных моделях гипоксии *in vivo*.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 24 половозрелых самцах крыс *Wistar*, в возрасте 3-4 месяцев. В каждом эксперименте использовано 8 крыс (16 глаз): I группа – интактный контроль (8 крыс); II группа – после гипоксии через 1 час (8 крыс); III – группа (8 крыс) – после гипоксии через 3 часа. Контрольные животные (8 крыс) действительно гипоксии не подвергались. Глаза животных опытных групп исследовали через 1 и 3 часа после гипоксии.

Экспериментальное моделирование острой гипоксической гипоксии. В опыт-

ной группе животных подвергали однократному воздействию острой гипоксической гипоксии. Гипоксия достигалась путем замещения воздуха азотом в герметической камере объемом 0,12 м³, где помещались подопытные животные, в течение 7-10 минут – до возникновения судорог. Глаза животных из опытной группы анализировали через три часа после гипоксического воздействия. Контрольная группа животных, не подвергавшихся гипоксии, содержалась в условиях комнатной температуры. Животных из обеих групп выводили из эксперимента, путем наркотизации в эфире, после чего у крыс из обеих групп энуклировали глаза, проводили их гистологическое исследование, а также анализировали распределение в тканях глаза апоптотических клеток.

Экспериментальное моделирование острой гипобарической гипоксии. В опытной группе животные были подвергнуты однократному действию острой гипоксии, которая достигалась путем откачивания воздуха в течении 1 мин до достижения давления в барокамере 180 мм ртутного столба. В этих условиях крысы находились в течении 3 мин до появления судорог. Результаты опытов регистрировали через 3 ч после гипоксии. Животных выводили из эксперимента путем внутрибрюшинной инъекции хлоралгидрата (“Riedel-de-Haen”, Германия) с последующей евтаназией парами эфира до выхода животных из наркоза. У подопытных и контрольных крыс энуклировали глаза.

Эксперименты проводили в соответствии с Правилами содержания и использования лабораторных животных и положениями Европейской конвенции о защите животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. Для выявления апоптоза в тканях глаза применяли традиционный метод TUNEL (Terminal desoxynucleotidyl

transferase – mediated desoxyuridine triphosphate (UTP) – nick end – labeling), используя набор реагентов «DeadEnd Fluorometric TUNEL System» (Promega Corporation, USA).

Гистологическое исследование. Материал для световой микроскопии обрабатывался общепринятыми гистологическими методами. Для гистологического анализа глаза крыс фиксировали в жидкости Буэна, заливали в парафин и использовали для приготовления срезов согласно стандартному протоколу [8]. Срезы толщиной 7 мкм приклеивали на стекла с адгезивным покрытием (Silane-Prep Slides, Sigma) и после депарафинирования срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовали под световым микроскопом фирмы Leica (Германия).

Подготовка материала и проведение реакции мечения ДНК по методу TUNEL.

Глаза фиксировали в 4%-ном нейтральном формалине, приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4) в течение 4 ч. Затем образцы отмывали в фосфатном буфере, в трех сменах фосфатного буфера с 5% сахарозой, трех сменах фосфатного буфера с 10% сахарозой, затем 20% сахарозой (в каждом растворе по 15 минут) и оставляли на ночь в фосфатном буфере с 20% сахарозой при 4°C. После замораживания глаз в специальной среде (Tissue-Tec OCT, Leica, Германия), с помощью криостата (Leica M1900, Германия), были получены поперечные срезы глазного яблока и отобраны для анализа. Толщина срезов составляла 12 мкм.

Мечение фрагментированной ДНК по методу TUNEL проводили по протоколу фирмы-производителя. Перед проведением энзиматической реакции, срезы отмывали в 0,1 М PBS, фиксировали в 4% параформальдегиде в течение 5 минут, затем отмывали от фиксатора в 0,1 М PBS трижды в течение 5 минут. Реакцию проводили в течение часа при температуре 37°C, затем реакцию останавливали путем отмывания срезов в 2-х кратном растворе SSC. Для подтверждения специфичности реакции, также проводили стандартную контрольную реакцию в отсутствие фермента rTdT. Ядра клеток окрашивали Hoechst 33342, разведенном в 0,1 М PBS (1:1000, Leica, Германия), в течение двух минут. После окрашивания

срезы отмывали в нескольких сменах 0,1 М PBS, по 15 минут в каждом растворе, и заключали в специальную среду для препаратов с флуоресцентной меткой – Vectashield (Vector, США).

Микроскопия и компьютерный анализ изображения. Локализацию флуоресцентного свечения и его интенсивность в клетках тканей глаза анализировали с использованием флуоресцентного микроскопа Leica DM RXA2 (Германия), с передачей изображения на компьютерную приставку, оснащенную программой Leica for Windows. В контрольных препаратах флуоресцентного свечения не наблюдали. Изображения обрабатывали с помощью компьютерной программы Image J.

Результаты исследования. Просмотр отобранных поперечных срезов для выявления апоптотических клеток в тканях глаза отчетливо показал, что в условиях острой гипоксической гипоксии, первичное поражение происходит во всех слоях конъюнктивы, в переднем эпителии роговицы, собственной хориоиде, также в фоторецепторном слое сетчатки (рис.). В динамике отмечается нарастание повреждение клеток путем апоптоза, т. е. через 3 часа после гипоксии отмечается более интенсивное свечение поврежденных клеток, чем через 1 час.

Показано, что моделируемые условия гипоксии, вызывают выраженную реакцию клеток конъюнктивы, в переднем эпителии роговицы и в фоторецепторном слое сетчатки, что приводит к апоптотической гибели значительную их части. Окраска красителем ДНК Hoechst 33342 подтверждает локализацию апоптоза в ядрах клеток. В других тканях глаза – хрусталике, радужке, цилиарном теле, апоптотические клетки отсутствовали при данном типе поражения (рис.). На всех изученных глазах наблюдали одинаковую картину. В исследуемых тканях глаза животных из контрольной группы (без воздействия гипоксии) встречались лишь единичные апоптотические клетки в конъюнктиве и в переднем эпителии роговицы. В контрольной группе животных в хрусталике, радужке, цилиарном теле и сетчатке апоптотические клетки отсутствовали. В контрольных препаратах, служивших отрицательным контролем для

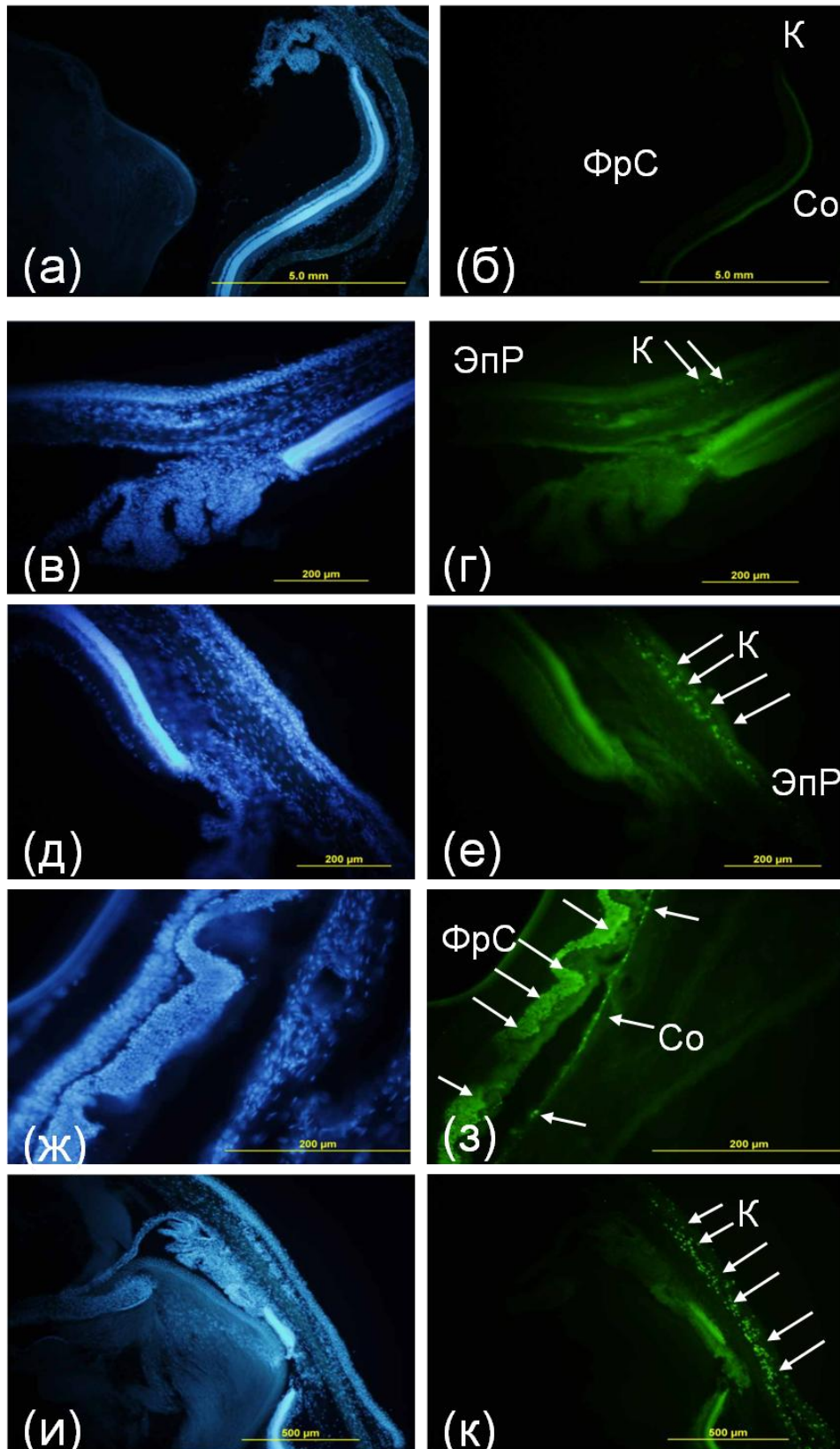


Рис. Апоптотические клетки в тканях глаза крыс в норме и после экспериментальной гипоксии. Стрелки – TUNEL-положительные клетки в конъюнктиве и эпителии роговицы. Ядра окрашены Hoechst33342. Интактный отрицательный контроль: (а,б); интактный контроль конъюнктивы (в,г); фиксация после однократной гипоксии: через 1 ч конъюнктивы (д,е), сетчатки (ж,з); фиксация через 3 ч, конъюнктивы (и,к). ЭпР – эпителий роговицы, К – конъюнктивы; ФрС – фоторецепторный слой сетчатки; Со – сосудистая оболочка (хориоидея). Масштаб: 200 (а-е), 500 мкм (ж-з).

подтверждения специфичности реакции в опыте, меченых клеток не наблюдали (рис.).

Таким образом, при острой гипоксической гипоксии в моделируемых в настоящей работе условиях вызывает интенсивный процесс фрагментации ДНК и апоптоза в клетках тканей передней поверхности глаза, собственной хориоидеи и фоторецепторном слоя сетчатки.

При острой гипобарической гипоксии мы обнаружили однотипную, избирательную локализацию клеток с поврежденной ДНК переднем эпителии роговицы и в конъюнктиве (рис.). Эти клетки были подвергнуты апоптозу, что было подтверждено окрашиванием срезов глаза флюоресцентным ДНК-связывающим красителем Hochest 33342. В динамике отмечается нарастание повреждение клеток путем апоптоза, т. е. через 3 часа после гипоксии отмечается более интенсивное свечение поврежденных клеток, чем через 1 час.

В исследуемых тканях глаза животных из контрольной группы (без воздействия гипоксии) встречались лишь единичные апоптотические клетки. В хрусталике, радужке, цилиарном теле, хориоидеи и сетчатке апоптотические клетки отсутствовали, как в опытной так и в контрольной группе. В контрольных препаратах, служивших отрицательным контролем для подтверждения специфичности реакции в опыте, меченых клеток не наблюдали (рис.).

Обсуждение. Острая гипоксия моделируемые в настоящей работе вызывает интенсивный процесс фрагментации ДНК и апоптоза в клетках тканей передней поверхности глаза – конъюнктивы и переднем эпителии

роговицы. В отличие от острой гипобарической гипоксии, при гипоксической гипоксии также происходит апоптотическое поражение собственной хориоидеи и сетчатки. Острая гипоксия в условиях настоящих экспериментов в хрусталике, радужке, цилиарном теле не происходит апоптотические изменения клеток, т. е. они остаются не поврежденными. Таким образом, клетки различных отделов глаза взрослых крыс характеризуются разной чувствительностью к моделируемой в настоящем исследовании гипоксии.

Полученные нами результаты открывают дальнейшие перспективы экспериментальных исследований механизмов патологии тканей глаза, в условиях гипоксии разного генеза. Учитывая роль апоптоза в патогенезе патологий поверхности глаза и сетчатки, на данных экспериментальных моделях возможно исследование фундаментальных механизмов эффективности определенных лекарственных препаратов в лечении заболеваний глаза.

ВЫВОДЫ

1. Острая гипобарическая гипоксия вызывает интенсивный процесс фрагментации ДНК и апоптоза только в клетках тканей передней поверхности глаза – конъюнктивы и переднем эпителии роговицы;
2. Острая гипоксическая гипоксия вызывает интенсивный процесс фрагментации ДНК и апоптоза в клетках тканей передней поверхности глаза – конъюнктивы и переднем эпителии роговицы, хориоидеи и сетчатке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chao H.M., Chuang M.J., Liu J.H., Liu X.Q., Ho L.K., Pan W.H., Zhang X.M., Liu C.M., Tsai S.K., Kong C.W., Lee S.D., Chen M.M., Chao F.P. Baicalein protects against retinal ischemia by antioxidation, antiapoptosis, downregulation of HIF-1 α , VEGF, and MMP-9 and upregulation of HO-1 // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2013. V. 29. № 6. P. 539-549
2. Xu H., Chen M., Forrester J.V. Para-inflammation in the aging retina // *Prog. Retin. Eye Res.* 2009. V. 28. P. 348-368
3. Cervellati F., Cervellati C., Romani A., Cremonini E., Sticozzi C., Belmonte G., Pessina F., Valacchi G. Hypoxia induces cell damage via oxidative stress in retinal epithelial cells // *Free Radic. Res.* 2014. V. 48. № 3. P. 303-312
4. Kaur C., Foulds W.S., Ling E.A. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage // *Clinic. Ophthalmol.* 2008. V. 2. № 4. P. 879-889.
5. Saccà S.C., Izzotti A. Oxidative stress and glaucoma: injury in the anterior segment of the eye // *Prog. Brain Res.* 2008. V. 173. P. 385-407
6. Unterlauff J.D., Claudepierre T.M., Müller K., Yafai Y., Wiedemann P., Reichenbach A., Eichler W. Enhanced

survival of retinal ganglion cells is mediated by Müller glial cell-derived PEDF // Exp. Eye. Res. 2014. V. 127. P. 206-214

7. Yang X., Wei A., Liu Y., He G., Zhou Z., Yu Z. IGF-1 protects retinal ganglion cells from hypoxia-induced apoptosis by activating the Erk-1/2 and Akt pathways // Mol. Vis. 2013. V. 19. P. 1901-1912
8. Sennlaub F., Courtois Y., Goureau O. Inducible Nitric Oxide Synthase Mediates Retinal Apoptosis in Ischemic Proliferative Retinopathy // The J. of Neuroscience. 2002. 22. № 10. P. 3987-3993

**Musaev P.I.¹, Markitantova Y.V.², Babaev Kh.F.³,
Ryabtseva A.A., Akberova S.I.⁴**

HYPOXIA-INDUCED APOPTOSIS IN THE TISSUES OF EYEBALL

¹*Azerbaijan Medical University, Department of Ophthalmology, Baku*

²*Institute of Developmental Biology named after N.K.Koltsova RAS,*

³*Institute of Physiology named after A.I.Karaev of the National Academy of Sciences of Azerbaijan,*

⁴*Medical clinic "MedKvadrat"*

Summary. The article provides information about the study of the effects of acute hypoxic hypoxia and acute hypobaric hypoxia on eye tissue cells in rats. In each experiment with acute hypoxic hypoxia and acute hypobaric hypoxia (24 eyes in each experiment, 48 eyes in total), 16 male Wistar rats (8 animals in each group, 24 rats in total) were used and divided into 3 groups: Group I - intact control, group II - 1 hour after hypoxia, group III - 3 hours after hypoxia. Identification of apoptotic cells in the eye's tissues was performed by the TUNEL method on frozen eye sections with additional staining with nuclear fluorescent dye Hoechst 33342. The localisation and intensity of fluorescent emission in damaged cells were analysed under a fluorescent microscope using Image J software.

When exposed to acute hypobaric hypoxia, selective primary apoptotic damage to the conjunctiva cells and the cornea's anterior epithelium was found. But under conditions of simulated acute hypoxic hypoxia, apoptotic damage to the conjunctiva, corneal epithelium, choroid and photoreceptor layer of the retina was observed. Cells of different parts of the eye of adult rats are characterised by different sensitivity to apoptotic damage in acute hypoxia modelled in this study.

Автор для корреспонденции:

Акперова Севиндж Исмаил кызы, Медицинская клиника «МедКвадрат», Москва

E-mail: seving_@mail.ru

DOI: 10.34921/amj.2022.4.023

Nasonov Ye.L.

REVMATOİD ARTRİTİN MÜALİCƏSİNDƏ İL-6 ƏLEYHİNƏ MONOKLONAL ANTİCİSİMLƏRİN TƏTBİQİNİN PERSPEKTİVLƏRİ

V.A.Nasonova ad. Elmi-Tədqiqat Revmatologiya İnstitutu;
İ.M.Seçenov ad. I Moskva Tibb Universiteti, Moskva, Rusiya

Xülasə. Təqdim edilmiş məqalədə revmatoid artritin 3-cü fazasında olokizumabın (OKZ) effektivliyini 2 tətbiq rejimində öyrənmək üçün aparılmış 3 tədqiqat işinin müqayisəli təhlili şərh edilmişdir. 2 tətbiq rejimində qiymətləndirmə aparılmışdır: OKZ-nin 64 mq-lıq dozada hər 2 həftədən bir və hər dörd həftədən bir tətbiqi plasebo və adalimumabla (CREDO 2) metotreksat (MT) əlavə edilməklə tədqiq edilmişdir.

Tədqiqat metotreksata (CREDO 1 və CREDO 2) və şiş nekrozu faktorunun inhibitoruna (CREDO 3) qeyri-kafi reaksiyası olan insan populyasiyası ilə müqayisədə aparılmışdır. Tədqiqat OKZ-nin adalimumab (ADA) ilə müqayisədə daha effektiv olduğunu göstərmişdir: ikihəftədən bir OKZ alan xəstələrdən 70,3 %-də, dördhəftədən bir alanlardan isə 71,4 %-də müsbət effekt alındığı halda ADA-nın tətbiqi zamanı nisbi yaxşılaşma xəstələrdən 66,9 %-də plasebonun tətbiqi zamanı isə 44,4 %-də qeydə alınmışdır.

ACR 20 (American College of Rheumatology – 20) meyarları üzrə cavab tezliyi cinsiyyətdən, yaşdan, bədən kütləsi indeksindən, RA-nın ağırlıq dərəcəsindən, metotreksatla müalicənin müddətindən, tsiklik sitrullinləşmiş zülalların və revmatoid faktorunun qandakı qatılığından asılı olmamışdır.

OKZ ilə müalicə alan xəstələrdə müxtəlif effektivlik göstəricilərinin, o cümlədən həyat keyfiyyətinin müsbət dinamikası qeydə alınmışdır. CREDO 3 tədqiqatında da analoji nəticələr əldə edilmişdir. Eyni zamanda OKZ ilə müalicənin "Faydalılıq-risk" nisbətinin qiymətləndirilməsinə mənfi təsir göstərə biləcək heç bir əlamət müşahidə edilməmişdir.

Açar sözlər: revmatoid artrit, monoklonal anticisimciklər, olokizumab, interleykin-6

Ключевые слова: ревматоидный артрит, моноклональные антитела, олокизумаб, интерлейкин-6

Key words: rheumatoid arthritis, monoclonal antibodies, olokizumab, interleukin-6

Насонов Е.Л.

ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ИЛ-6 ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой;
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.Т.Сеченова, Москва,
Россия

В настоящем обзоре рассматриваются данные по безопасности и эффективности применения олокizумаба (OKZ) при ревматоидном артрите на основе анализа данных трех исследований третьей фазы. Была проведена оценка двух режимов применения OKZ 64 мг (каждые 2 недели/к2н и каждые 4 недели/к4н) в сравнении с плацебо и адалимумабом (CREDO2) в дополнении к метотрексату (MT) в популяции пациентов с недостаточным ответом на MT (CREDO1 и CREDO2) и ингибиторы ФНО (CREDO3).

Была доказана эффективность олокizумаба, при этом, сравнительная эффективность OKZ с АДА у пациентов была сопоставимой и составляла: 70,3% пациентов, получавших OKZ (к2н), 71,4% - OKZ (к4н), 66,9% – адалимумаб в отличие от 44,4% – на плацебо ($p < 0,0001$) по первичной конечной точке ACR20. Частота ответа ACR20 не зависела от пола, возраста, индекса массы тела, исходной тяжести РА, длительности предшествующей терапии MT, обнаружением антител к циклическим цитруллинированным белкам и ревматоидного фактора.

Отмечена положительная динамика со стороны многочисленных показателей эффективности, включая оценку качества жизни. Аналогичные результаты были получены в исследовании CREDO 3.

При этом не было получено данных, которые могли отрицательно повлиять на оценку соотношения «польза-риски» для ОКЗ.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [1]. В начале 21 века для лечения этого заболевания разработан (и продолжает разрабатываться) широкий спектр инновационных лекарственных препаратов [2-5]. Однако, несмотря на большие успехи в ранней диагностике и лечении РА, приведшие к кардинальному улучшению прогноза у многих пациентов, проблема фармакотерапии РА далека от разрешения [6].

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе РА (и других ИВРЗ), большое значение придают интерлейкину (ИЛ) 6 [7-12]. В настоящее время разработано несколько генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), специфичных в отношении как рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6Р), так и самого ИЛ-6. Наиболее изученными являются тоцилизумаб (ТЦЗ) – гуманизированные МАТ к ИЛ-6Р [13,14] и сарилумаб (САР) (Sarilumab, Kevzara), – человеческие МАТ к ИЛ-6Р [15,16]. К МАТ, блокирующим активность самого ИЛ-6, относятся сирукумаб [17,18], клазакизумаб [19] и олокизумаб (ОКЗ) – препарат, разработанный Российской компанией «Р-ФАРМ» в рамках лицензионного соглашения с UCB Pharma [20], которому и посвящен настоящий обзор.

Эффективность и безопасность ОКЗ изучена в нескольких многоцентровых РПКИ. (CREDO-1) с участием 428 пациентов, рандомизированных в соотношении 1:1:1 в следующие группы лечения: ОКЗ 64 мг каждые 2 нед (ОКЗ к2н), ОКЗ 64 мг каждые 4 нед (ОКЗ к4н) и плацебо (ПЛ) [21].

Первичная конечная точка, эффект по ACR20 (American College of Rheumatology), была достигнута у 63,6% пациентов, получавших ОКЗ (к2н) и у 70,4% ОКЗ (к4н), и только у 25,9% в группе ПЛ ($p < 0,001$). Частота снижения DAS (disease activity

score)-28 (СРБ) $\leq 3,2$ составила 33,6% (ОКЗ к2н), 38,7% (ОКЗ к4н) и 3,5% (в группе ПЛ) ($p < 0,0001$). Значительное улучшение физической функции (HAQ-DI) отмечено через 12 нед у пациентов, леченых ОКЗ по сравнению с ПЛ: -0,54 (ОКЗ к2н), -0,56 (ОКЗ к4н) и 0,20 (ПЛ) ($p < 0,0001$ во всех случаях). Ремиссия (CDAI (Clinical Disease Activity Index) $\leq 2,8$), через 24 нед была достигнута у 8,4% (ОКЗ к2н) и 7,7% (ОКЗ к4н) и ни у одного из пациентов в группе ПЛ ($p < 0,0003$ и $p < 0,0002$, соответственно). Кроме того, отмечена более выраженная положительная динамика со стороны показателей качества жизни.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), в подавляющем большинстве случаев нетяжелые, имели место примерно у половины пациентов, в то время как тяжелые НЛР, приведшие к прерыванию лечения, только у 4,9% (ОКЗ к2н), 3,5% (ОКЗ к4н) и 0,7%, пациентов в группе ПЛ. Всего зарегистрировано 20 серьезных НЛР: у 5,6% пациентов (ОКЗ к2н и ОКЗ к4н) и у 2,8% в группе ПЛ. Наиболее частыми серьезными НЛР были инфекции – 2,8% (ОКЗ к2н), 0% (ОКЗ к4н) и 1,4% - ПЛ. Единственный летальный исход, зарегистрированный у пациентки, получавшей ОКЗ (к2н), был связан с развитием стафилококкового сепсиса, приведшего к токсическому шоку. Как и на фоне лечения другими ингибиторами ИЛ-6, лечение ОКЗ ассоциировалось с увеличением уровня липидов, но развития сердечно-сосудистых осложнений не наблюдалось. Очень редко имело место развитие умеренной тромбоцитопении и нейтропении. Увеличение концентрации сывороточных аминотрансфераз (> 3 от нормы) отмечено у 9,2% (ОКЗ к2н), 11,4% (ОКЗ к4н) и 5,0% (ПЛ) пациентов. Анти-лекарственные антитела (АЛА) обнаружены у 4,4% пациентов, получавших ОКЗ (к2н) и у 6,6% пациентов ОКЗ (к4н). Нейтрализующие АЛА обнаружены не были.

В исследовании CREDO-3 [22] эффективность по первичной конечной точке (ACR20) через 12 нед отмечена у 60,9%

пациентов (ОКЗ к2н), 59,6% пациентов (ОКЗ к4н) и у 40,6% пациентов в группе ПЛ. Различия между пациентами, получавшими ОКЗ (к2н), ОКЗ (к4н) и ПЛ отмечены и по DAS-28-СРБ \leq 3,2 (вторичная конечная точка) ($p < 0,0001$ и $p < 0,0035$, соответственно). Кроме того, на фоне ОКЗ наблюдалась положительная динамика показателей качества жизни пациентов.

Согласно результатам исследований CREDO-1 и CREDO-3 эффективность ОКЗ (ACR20) не зависела от пола, возраста, индекса массы тела, исходной тяжести РА, длительности предшествующей терапии МТ, обнаружения антител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ).

На фоне лечения ОКЗ, общая частота НЛР составила 64,7%, в том числе у 65,5% пациентов в группе ОКЗ (к2н), у 65,0% пациентов в группе ОКЗ (к4н) и у 50,7% пациентов, получавших ПЛ. Подавляющее большинство НЛР были нетяжелые, а наиболее частыми из них были инфекционные осложнения. Серьезные НЛР отмечены у 8,6% пациентов, получавших ОКЗ (к2н), у 3,8% - ОКЗ (к4н) и ни у кого в группе ПЛ. Увеличение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) отмечено у 12,2% пациентов (ОКЗ к2н), 7,5% пациентов (ОКЗ к4н) и у 8,7% в группе ПЛ, АЛА (не нейтрализующие) были обнаружены у 6,9% пациентов. Связь между обнаружением АЛА, эффективностью терапии и развитием НЛР отсутствовала.

Среди РПКИ, посвященных изучению эффективности МАТ к ИЛ-6Р или ИЛ-6 особый интерес представляет исследование CREDO-2 [23], целью которого было изучение сравнительной эффективности ОКЗ и МАТ к ФНО- α – адалимумаба (АДА) у пациентов, резистентных к терапии МТ.

Через 12 нед лечения эффект (ACR20) имел место у 70,3% пациентов, получавших ОКЗ (к2н) у 71,4% – ОКЗ (к4н), у 66,9% - АДА и у 44,4% – ПЛ ($p < 0,0001$). Число пациентов, достигнувших DAS28-СРБ $< 3,2$ составило в группе ОКЗ (к2н) 45,3%, ОКЗ (к4н) – 45,7%, АДА – 38,3%, а в группе ПЛ – только 12,8% ($p < 0,0001$, во всех случаях). Эффект (ACR50) и частота развития ремиссии (CDAI \leq 2,8), чаще имели место на

фоне лечения ОКЗ и АДА, чем ПЛ.

В целом НЛР отмечены у 68% пациентов. Наиболее частыми из них были инфекции (назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей и мочевиная инфекция). В подавляющем большинстве случаев НЛР были нетяжелыми: приводили к прерыванию лечения только у 4,5% (ОКЗ к2н), 6,3% (ОКЗ к4н), 5,6% (АДА) и 3,7% (ПЛ). Частота серьезных НЛР составила 4,8%, 4,2%, 5,6% и 4,9%, соответственно. У 2 пациентов были выявлены нейтрализующие АЛА (ОКЗ к4н), и только у 1 из них не отмечено эффекта терапии (ACR20).

Таким образом, результаты широко-масштабных, международных РПКИ (фаза III) ОКЗ при РА, полностью соответствуют общепринятым стандартам оценки эффективности и безопасности ГИБП при РА [24]. В настоящее время не ясно, отличаются ли биологические и клинические эффекты МАТ, блокирующих ИЛ-6Р или сам ИЛ-6. В целом, эффективность и безопасность всех ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с РА, резистентных к МТ, ингибиторам ФНО α , достоверно не отличается, хотя лечение сирукумабом ассоциировалось с более высокой частотой НЛР, чем ТЦЗ и САР.

Согласно консенсусу, подготовленному группой авторитетных ревматологов [25,26], препараты, ингибирующие ИЛ-6Р или ИЛ-6, занимают центральное место в лечении РА (уровень доказательности 1А), и хотя в международных рекомендациях (EULAR и ACR) [27,28], включены только МАТ к ИЛ-6Р (ТЦЗ и САР) в клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России и федеральные рекомендации Минздрава России по фармакотерапии РА ОКЗ включен.

У пациентов, резистентных к МТ, все ГИБП, применяющиеся для лечения РА обладают одинаковой эффективностью [29-31]. Это соответствует полученным нами данным по сравнению эффективности ОКЗ и АДА [23]. В то же время ингибиторы ИЛ-6Р более эффективны, чем ингибиторы ФНО α при монотерапии, у пациентов, имеющих противопоказания для применения МТ [32,33] и, вероятно, превосходят монотерапию МТ [34,35]. Кроме того, у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α , применение ингибиторов ИЛ-6Р рассматривается

как более эффективная стратегия, чем «переход» с одного ингибитора ФНО α на другой препарат этого класса [36], хотя это положение пока не нашло своего отражения в международных рекомендациях по лечению РА [37,38]. Необходимо иметь в виду, что комбинированная терапия ингибиторами ИЛ-6 (ТЦЗ) и МТ, более эффективна, чем монотерапия ингибиторами ИЛ-6Р [39-42]. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что назначение ингибиторов JAK иногда позволяет преодолеть резистентность к ингибиторам ФНО α и ингибиторам ИЛ-6Р (ТЦЗ) [43].

Как и при применении других противоревматических препаратов, на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6, эффективность терапии следует оценивать каждые 3 мес до достижения низкой активности и 6 мес при достижении ремиссии [43]. При проведении такой оценки необходимо принимать во внимание способность ингибиторов ИЛ-6 снижать уровень СРБ в большей степени, чем влиять на клинические проявления РА. Это затрудняет использование индексов активности, включающих СРБ (DAS-28, SDAI) [44,45]. Полагают, что динамика индекса CDAI более информативна для характеристики эффективности ингибиторов ИЛ-6. Следует подчеркнуть, что по нашим данным (CREDO 2) по индексу CDAI эффективность ОКЗ не уступает АДА [23].

Имеются данные о возможности прогнозирования эффективности ингибиторов ИЛ-6 при РА, что может иметь значения для выбора терапии. Низкий базальный уровень ИЛ-6 ассоциируется с эффективностью лечения ТЦЗ или сохранением эффекта после снижения дозы или отмены препарата [46], напротив высокий базальный уровень

СРБ является более адекватным предиктором эффективности лечения ингибиторами ИЛ-6 по сравнению с ингибиторами ФНО α [47]. Данные, касающиеся связи между индексом массы тела и эффективностью ингибиторов ИЛ-6 противоречивы [48,49]. Материалы мета-анализа свидетельствуют об отсутствии валидированных клинических и лабораторных биомаркеров, которые позволяют прогнозировать эффективность ингибиторов ИЛ-6 при РА [50].

Перспективы и программа исследований

Несмотря на длительное применение ингибиторов ИЛ-6 в ревматологии [9,10], многие теоретические и практические проблемы использования этих препаратов в лечении РА требуют дальнейших исследований. Это, в первую очередь, касается ОКЗ, который только закончил клинические испытания фазы 3 и начинает набирать опыт применения в клинической практике. В ходе дальнейших исследований ОКЗ предстоит решить ряд важных задач, включая изучение различий в эффективности и безопасности ингибиторов ИЛ-6 и возможности экстраполяции данных, полученных в отношении МАТ к ИЛ-6Р, эффективности и безопасности «перехода» между данными группами препаратов, влияние ОКЗ на риск развития и течение коморбидных заболеваний, характерных для РА (и на мультиморбидную патологию) в аспекте возможности персонализации терапии РА. Не менее важным представляется проведение исследований по изучению лабораторных биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность и резистентность к терапии ОКЗ, а также по оценке возможности расширения показаний для терапии ОКЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
2. McInnes I.B., Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2017;389(10086):2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
3. Burmester G.R., Bijlsma J.W.J., Cutolo M., McInnes I.B. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(7):443-8. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-419. Nasonov E.L. PHARMACOTHERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: NEW STRATEGY, NEW TARGETS. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):409-419. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-409-419>

5. Burmester G.R., Pope J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
6. Winthrop K.L., Weinblatt M.E., Bathon J., Burmester G.R., Mease P.J., et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2019. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):88-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216151.
7. Schett G., McInnes I.B., Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628-639. doi: 10.1056/NEJMra1909094
8. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153
9. Choy E.H., De Benedetti F., Takeuchi T. et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16, 335–345. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>
10. Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026.
11. Kishimoto T., Kang S. IL-6 Revisited: From Rheumatoid Arthritis to CAR T Cell Therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol*. 2022;40:323-348. doi: 10.1146/annurev-immunol-101220-023458.
12. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М. Ингибиция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 (In Russ.)].
13. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(6):46-56. Nasonov E.L. Use of tocilizumab for rheumatoid arthritis: new evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):46-56.
14. Scott L.J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(17):1865-1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
15. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):564-577. [Nasonov E.L., Lila A.M. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: new evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564-577.] (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-564-57>
16. Raimondo M.G., Biggioggero M., Crotti C., Becciolini A., Favalli E.G. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1593-1603. doi: 10.2147/DDDT.S100302.
17. Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Sirukumab: a promising therapy for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(6):755-763. doi: 10.1080/14712598.2017.1315099
18. Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1595-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205002.
19. Serio I, Tovoli F. Rheumatoid arthritis: new monoclonal antibodies. *Drugs Today (Barc)*. 2018;54(3):219-230. doi: 10.1358/dot.2018.54.3.2788019.
20. Shaw S., Bourne T., Meier C., Carrington B., Gelinas R. et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014;6 (3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612.
21. Nasonov E., Fatenejad S., Feist E., Ivanova M., Korneva E. et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876.
22. Smolen J.S., Feist E., Fatenejad S., Grishin S.A., Korneva E.V., Nasonov E.L. et al. on behalf of The CREDO2 Group. Olokizumab versus Placebo and Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *New Engl J Med* 2022 in press.
23. Feist E., Fatenejad S., Grishin S.A., Korneva E.V., Luggen M., Nasonov E. Olokizumab, a monoclonal antibody against Interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumor necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomized controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*, 2022, in press
24. Administration USFD (2020). New Drug Application (NDA): 009768, Original Approvals or Tentative Approvals. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=009768> (Accessed May 3, 2020).
25. Aletaha D., Kerschbaumer A., Kastrati K., Dejaco C., Dougados M. et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update. *Ann Rheum Dis* 2022. doi:10.1136/annrheumdis-2022-222784
26. Kastrati K., Aletaha D., Burmester G.R., Chwala E., Dejaco C. et al. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open* 2022;8:e002359. doi:

10.1136/rmdopen-2022-002359

27. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
28. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., St Clair E.W., Arayssi T. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596.
29. Hetland M.L., Haavardsholm E.A., Rudin A., Nordström D., Nurmohamed M. et al.; NORD-STAR study group. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ.* 2020;371:m4328. doi: 10.1136/bmj.m4328.
30. Humby F., Durez P., Buch M.H. et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate Responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397:305–17.
31. Pappas D.A., St John G., Etzel C.J., Fiore S., Blachley T. et al. Comparative effectiveness of first-line tumour necrosis factor inhibitor versus non-tumour necrosis factor inhibitor biologics and targeted synthetic agents in patients with rheumatoid arthritis: results from a large US registry study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):96-102. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217209.
32. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R., Dikranian A., Alten R. et al.; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0.
33. Burmester G.R., Lin Y., Patel R., van Adelsberg J., Mangan E.K. et al.. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310.
34. Bijlsma J.W.J., Welsing P.M.J., Woodworth T.G., Middelink L.M., Pethö-Schramm A. et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet.* 2016;388(10042):343-355. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30363-4.
35. Burmester G.R., Rigby W.F., van Vollenhoven R.F., Kay J., Rubbert-Roth A. et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1279-1284. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210561.
36. Gottenberg J.E., Morel J., Perrodeau E., Bardin T., Combe B. et al.; French Society of Rheumatology and the investigators participating in AIR, ORA, and REGATE registries. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ.* 2019;364:l67. doi: 10.1136/bmj.l67.
37. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
38. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596.
39. Dougados M., Kissel K., Conaghan P.G., Mola E.M., Schett G. et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):803-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204761.
40. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, Dimonaco S, Mitchell N. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628.
41. Kaneko Y., Atsumi T., Tanaka Y., Inoo M., Kobayashi-Haraoka H. et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1917-1923. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208426.
42. Teitsma X.M., Marijnissen A.K., Bijlsma J.W., Lafeber F.P., Jacobs J.W. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):211. doi: 10.1186/s13075-016-1108-9.
43. Genovese M.C., Kremer J., Zamani O., Ludvico C., Krogulec M. et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247
44. Aletaha D., Smolen J.S. Remission in rheumatoid arthritis: missing objectives by using inadequate DAS28 targets. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(11):633-634. doi: 10.1038/s41584-019-0279-6.
45. Felson D.T., Lacaille D., LaValley M.P., Aletaha D. Reexamining Remission Definitions in Rheumatoid Arthritis: Considering Disease Activity Score in 28 Joints, C-Reactive Protein, and Patient Global Assessment. *ACR Open Rheumatol.* 2022;4(2):123-127. doi: 10.1002/acr2.11345.

46. Shimamoto K., Ito T., Ozaki Y., Amuro H., Tanaka A. et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(7):1074-81. doi: 10.3899/jrheum.121389.
47. Shafran I.H., Alasti F., Smolen J.S., Aletaha D. Implication of baseline levels and early changes of C-reactive protein for subsequent clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):874-882. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215987.
48. Gardette A., Ottaviani S., Sellam J., Berenbaum F., Lioté F. et al. Body mass index and response to tocilizumab in rheumatoid arthritis: a real life study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(4):857-61. doi: 10.1007/s10067-016-3183-3
49. Davies R., Vivekanantham A., Lunt M. et al. The effect of bodyweight on response to intravenous or subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:981. doi:10.1136/annrheumdis-2020-eular.4164
50. Nouri B., Nair N., Barton A. Predicting treatment response to IL6R blockers in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(12):3603-3610. doi: 10.1093/rheumatology/keaa529.

Nasonov E.L.

PROSPECTS FOR THE CLINICAL APPLICATION OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO IL-6 IN RHEUMATOID ARTHRITIS

*Research Institute of Rheumatology. V.A. Nasonova
First Moscow State University. I.T. Sechenov, Moscow, Russia*

Summary. This article provides a review of olokizumab (OKZ) efficacy in 2 modes in phase III rheumatoid arthritis. Treatment with OKZ 64 mg every 2 weeks and 4 weeks was compared to placebo and adalimumab (CREDO 2) in combination with methotrexate (MTX) in populations of patients with inadequate response to MTX (CREDO 1 and CREDO 2) and to TNF inhibitors (CREDO 3).

Olokizumab efficacy was confirmed in all studies. The primary endpoint of the ACR20 (American College of Rheumatology - 20) response was achieved in the comparable number of patients in OKZ and adalimumab (ADA) treatment. It was registered in 70.3% of patients receiving OKZ 2 weeks group, 71.4% of patients receiving OKZ 4 weeks group, 66.9% of patients in the ADA group and 44.4% of patients in the placebo group ($p < 0.0001$) (CREDO2). The percentage of ACR20 response in treatment arms did not depend on gender, age, body mass index, initial RA severity, previous duration of MTX treatment, presence of antibodies to cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor (CREDO1, CREDO2).

Positive dynamics of various efficiency indicators, including quality of life, were recorded in patients treated with OKZ. Similar results were obtained in the CREDO 3 study. At the same time, there were no signs that could have a negative impact on the evaluation of the "Benefit-risk" ratio of treatment with OKZ.

Автор для корреспонденции:

Евгений Львович Насонов, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой, Москва, Россия; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

E-mail: nasonov@iramn.ru

DOI: 10.34921/amj.2022.4.024

Nəzərova G.E.

ASTENOSPERMIYALI ŞƏXSLƏRDƏ FRUKTOZA MÜBADİLƏSİNİN POZULMASINDA AZOT OKSİDİNİN ROLU*Azərbaycan Tibb Universitetinin Bioloji kimya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

Məqalədə sonsuz kişilərin sperma mayesində olan fruktozanın qatılığı ilə, spermatozoidin hərəkətliliyi və qan serumunda azot oksidinin konsentrasiyası arasındakı əlaqəni müəyyən etmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. 50 kişinin sperma və qan nümunələri müayinə edilmişdir. 20 nəfər praktik sağlam şəxs kontrol qrupunu təşkil etmişdir. Tədqiqata cəlb edilmiş kişilərə müayinədən 3-5 gün əvvəl cinsi əlaqədə olmamaq tapşırılmışdır. Diaqnoz spermanın morfoloji müayinəsinə əsasən müəyyən edilmişdir. Fruktosa və azot oksidinin qatılığı uyğun olaraq "B.I.R.D semen fructose", "R&D system" reaktiv dəsti vasitəsilə kolormetrik üsulla təyin edilmişdir. Tədqiqat qruplarında aparılan müayinələr göstərmişdir ki, azot oksidinin konsentrasiyası artdıqca spermatozoidin hərəkətliliyi azalır, sperma mayesində isə fruktozanın qatılığının artması müşahidə edilir.

Açar sözlər: kişi sonsuzluğu, fruktoza, spermatogenez, azot oksid

Keywords: male infertility, fructose, spermatogenesis, nitric oxide

Ключевые слова: мужское бесплодие, фруктоза, сперматогенез, оксид азота

Kişi sonsuzluğu global problem olub, 1 il davamlı cinsi fəaliyyətdən sonra müqabil tərəfdə döllənmənin baş tutmaması halıdır [1, 2]. Kişilərin 7 %-də sonsuzluğa rast gəlinir və bu, ümumi sonsuzluq hallarının 40-50 %-ni təşkil edir.

Spermatozoidin əsas enerji mənbəyi fruktozadır. Fruktosa seminal vezikullarda sintez edilir. Mitoxondrilərdə fruktoza tamamilə karbon qazı və suya qədər metabolizmə uğrayır. Spermada olan spermatozoidin enerji mənbəyi fruktozadır. Spermatozoidin miqdarı çox, aktivliyi yüksək olan mühitdə enerjiyə tələbat çox olduğuna görə fruktozanın qatılığı azalır [3]. Bu o deməkdir ki, yalnız hərəkətli spermatozoid fruktozadan istifadə edir. Bu da astenzoospermiyalı xəstələrin diaqnostikasında önəmlidir. Fruktosa sperma mayesinin əsas katabolizmə uğraya bilən enerji substratıdır və vezikulların funksiyası haqda önəmli informasiya verir. İltihabi proseslər (seminal vezikulların atrofiyası) aşağı fruktoza səviyyəsinin səbəbi ola bilər. Seminal vezikulların disfunksiyası da fruktozanın qatılığının azalmasına səbəb olur [4]. Bundan başqa, toxumçılarıcı kanallarının obstruksiyası da spermada fruktoza azlığına və ya heç olmamasına gətirib çıxarır [5].

Azot oksidi (NO) hüceyrədaxili və hüceyrə-

dənkənar tənzimləyici funksiyasına malik xırdamolekullu sərbəst radikaldır. Bu birləşməyə insan bədənindəki bir çox hüceyrələrdə (endotelial, sayə əzələ, fibroblast və makrofaq) təsadüf edilir. [6].

NO transkripsiya zamanı aktivasiyaedici faktor olaraq mRNT-nin translyasiyasında, dəmir metabolizmində, apoptozda, qlikoliz və mitoxondrial elektron transportunda, dezoksinukleotidlərin sintezində, trombosit adheziyasında, kişi cinsi orqanının ereksiyasında, arterial təzyiqini nizamlanmasında iştirak edir [7]. Aşağı qatılıqda isə spermatozoidin hərəkətliliyini, canlılığını, metabolizmini nizamlayır. Lakin NO-nun yüksək konsentrasiyada spermatozoidin hərəkətliliyini zəiflədir, zülalların fosforlaşması azalır və nəticə olaraq spermatozoid immobilizasiyaya uğrayır. Eyni zamanda hüceyrə daxilində qlutasionun qatılığını azaldır. Nəticə olaraq spermal antioksidantların qatılığı da azalır [8]. Belə ki, spermatozoid membranı doymamış piy turşuları ilə və xolesterolla zəngin olduğundan sərbəst radikalların təsirinə qarşı olduqca həssasdır. Qoruyucu mexanizmlərin (antioksidantların) azalması nəticəsində membranın axıcılıq xüsusiyyəti pozulur və bu səbəbdən membranın mühafizəedici rolu zəiflə-

yir, kalsium, hidrogen və digər ionların membranından keçməsi sürətlənir. İon qradientinin pozulmasına əlavə olaraq, hüceyrədəki sintez prosesləri pozulur və metabolik proseslər inhibisiya olunur. Hüceyrədaxili kalsiumun artması ilə əlaqədar olaraq proteazaların aktivliyi yüksəlir və hüceyrənin membran quruluşu sürətlə pozulur. Membran quruluşunun pozulması litik fermentlərin sərbəstləşməsinə və nəticədə hüceyrə zədələnməsinə yol açır ki, nəticədə spermal aktivlik azalır.

Buna görə də, kişi sonsuzluğu zamanı fruktozanın və azot oksidin qatılığının təyininin önəmli olması ilə əlaqədar olaraq, şərh edilən tədqiqatın planlaşdırılmasında əsas məqsəd: sonsuz kişilərin sperma mayesində fruktozanın və qan serumunda azot oksidinin konsentrasiyasını müəyyənləşdirmək və onların kişi sonsuzluğunda rolunu öyrənmək olmuşdur.

Tədqiqatın materialı və metodları. Tədqiqat obyektinin əsas materialını cinsi əlaqəsini 3-5 gün ərzində saxlamış, yaşı 25-dən 35-ə qədər olan 70 nəfərin sperma və qan nümunəsi təşkil etmişdir. Onlardan 20 nəfər praktik sağlam şəxs kontrol qrupunu, 50 nəfər sonsuz şəxs əsas tədqiqat qrupunu təşkil edir. 2-ci tədqiqat qrupuna daxil olan şəxslərin hamısında astenozoospermiya (sperma sayı normal, irəli hərəkətlilik aşağı) qeydə alınmışdır.

Sperma mayesində fruktozanın və azot oksidinin qatılığı uyğun olaraq B.İ.R.D "semen fructose", "R&D system" reaktiv dəstəsinin köməyi ilə kolormetrik üsulla təyin edilmişdir. Alınmış nəticələrin statistik təhlilini apararkən Excel-2017 proqram paketindən istifadə edilmişdir. Struktur xarakteristika orta ədədi qiymət (M), orta xəta (m) hesablanmış, ancaq tədqiqat qrupları ilə kontrol qrup arasında fruktozanın və azot oksidinin qatılığının kəmiyyət göstəricilərinin fərqlilik dərəcəsini qiymətləndirmək üçün Vilkokson-Mann-Uitni-nin qeyri-parametrik meyarı tətbiq edilib. $p < 0,05$ olduqda qruplar arasındakı fərqlər statistik əhəmiyyətli hesab edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Tədqiq edilən qruplarda total sperma sayı, irəli

hərəkətlilik, total hərəkətlilik, qan serumunda azot oksidinin qatılığı sperma mayesindəki fruktozanın konsentrasiyası ilə müqayisəli şəkildə araşdırılmış, alınmış statistik göstəricilər cədvəldə əks etdirilmişdir.

Aparılan tədqiqat nəticəsində astenozoospermiyalı qrupda fruktozanın qatılığı kontrol qrupu ilə müqayisədə 1,26 dəfə ($p=0,02$), azot oksidinin qatılığı isə 1,93 dəfə yüksək olmuşdur ($p=0,017$). Sperma mayesindəki fruktozanın qatılığı ilə irəli hərəkətlilik arasında tərs-mütənasib asılılıq müşahidə edilmişdir.

Məlumdur ki, azot oksidi kiçik qatılıqda orqanizmində bir çox bioloji funksiyaların gedişində fəal iştirak edir. Lakin NO hematotestikulyar baryerin daxili funksiyaları üçün də vacib faktordur. Bu baryer toksinlərin testikulyar borucuqların daxilinə keçməsinin qarşısını alır. Spesifik olaraq NO, spermatogenez, germinal hüceyrələrin yetişməsi və inkişafı üçün vacib olduğu müəyyənləşdirilən bu baryerin vaxtında açılıb-bağlanmasını kontrol edir. Ümumiyyətlə mayalanma spermatozoidin 2 əsas funksiyası hesabına baş tutur. Bunlardan biri spermatozoidin aktiv hərəkətliliyidir. Spermatozoidin digər vacib funksiyası isə akrosom reaksiyasıdır. Bu zaman spermatozoid şəffaf qişa ilə qarşılıqlı təsirdə olur və bir neçə ardıcıl proses baş verir: spermatozoid öz reseptoru ilə birləşir, akrosom reaksiyası, akrosomal fermentlərin iştirakı ilə zona pellucida komponentlərinin parçalanması, yumurta-hüceyrənin plazma membranında spermatozoidin keçməsi üçün kanalın əmələ gəlməsi. Spermatozoidin şəffaf qişa ilə təsiri 2 etapda gedir: Əvvəlcə şəffaf qişaya zəif birləşən spermatozoid bu etapda qeyri-stabil olub, asanlıqla ayrılı bilər. İkinci

Cədvəl. Praktik sağlam və astenozoospermiyalı kişilərdə spermatozoidlərin hərəkətliliyi, qanda azot-oksidi və sperma mayesində fruktozanın qatılığı (M±m)

	<i>Fruktozanın qatılığı (mq/dl)</i>	<i>Azot oksidin qatılığı (mmol/l)</i>	<i>Yaş intervalı (il)</i>	<i>İrəli hərəkət qabiliyyətinə malik spermatozoidlər (%)</i>
Kontrol qrup (n=20)	238,4± 3,15*	65,2±7,0*	31,1± 0,96*	33,68±3,6*
Astenozoospermiya (Tədqiqat qrupu)	300,4± 10,7*	125,9±13,7*	30,2±0,63*	16,7±0,86*

Qeyd :*- qrupların göstəriciləri arasındakı fərqlər statistik baxımdan etibarlıdır ($p < 0,05$).

mərhələdə isə spermatozoidlər öz reseptorları ilə daha möhkəm birləşirlər. Bu spesifik təsir olub, akrosom reaksiyası zamanı azad olan akrozinin hesabına təmin olunur. Hər iki reaksiyanın normal getməsi üçün azot oksidi vacib faktordur. Lakin hər hansı daxili və xarici faktorların təsirindən azot oksidinin qatılığının artması oksidativ stressə səbəb olur. Bu zaman NO sərbəst radikal funksiyası yerinə yetirir. Sərbəst radikalların spermatozoid hüceyrəsində 2 əsas hədəfi vardır. Birinci hədəf spermatozoidin membranıdır. Membran doymamış piy turşularının çoxluğu səbəbi ilə sərbəst radikalın təsirinə daha həssasdır. Spermatozoidin enerjiyə tələbatı yüksəkdir və bu hüceyrələr mitoxondri ilə zəngindir. Məhz buna görə ikinci hədəf mitoxondrial membrandır. Nəticədə sərbəst radikalların təsirindən hüceyrə keçiriciliyi

artır, mitoxondrilər şişir və spermatozoidin hərəkəti dayanır. Spermal aktivlik azaldığı üçün sperma mayesində fruktoza sərfiyyatı da azalır. Buna görə də sperma mayesində fruktozanın qatılığı artır.

Aparılmış araşdırmanın nəticəsi olaraq belə fikir yürütmək olar ki, sperma mayesində fruktozanın qatılığı ilə spermal aktivlik arasında tərs-mütənasib asılılıq mövcuddur. Ehtimal etmək olar ki, azot oksidin qatılığı yüksək olduqda spermal aktivlik azalır. Bu zaman sperma mayesində olan fruktozadan daha az istifadə edilir. Aktiv spermatozoidlər isə çox enerji sərf etdiyi üçün fruktozadan daha çox istifadə edir. Məhz buna görə də fruktoza və azot oksidi spermatozoidin aktivliyinin göstəricisi olaraq sonsuzluq probleminə önəmli rola malik ola bilər.

ƏDƏBİYYAT

1. Sharma A. Male Infertility; Evidences, Risk Factors, Causes, Diagnosis and Management in Human// Ann Clin Lab Res. 2017;5; (3) 1– 10.
2. Toragall M.M., Satapathy S.K., Kadadevaru G.G., Hiremath M.B. ;Evaluation of seminal fructose and citric acid levels in men with fertility problem // J Hum Reprod Sci 2019;12(3):199-203
3. Ndovi T.T, Choi L, Caffo B, et al. ; Quantitative assessment of seminal vesicle and prostate drug concentrations by use of a noninvasive method // Clin Pharmacol Ther. 2006;80(2):146–158.
4. Al-Khazali I.H.A, Al-Fartosy A.J.M, Al-Sawaad H.Z. ; Studying the effect of seminal fructose and citric acid level in men with infertility // Ann Trop Med & Public Health; 2020: 23(S13B): SP231375. DOI
5. Franken D.R, Oehninger S. ; Semen analysis and sperm function testing// Asian Journal Androl. 2012;14(1):6–13
6. Agarwal A, Allamaneni SS. Free Radicals and Male Reproduction// J Indian Med Assoc. 2011, 109:184-187
7. Garg V, Garg S. P; Role of Nitric Oxide in Male Infertility//J Indian Acad Forensic Med. 2011, 33: 65-68.
8. Lefièvre L, Chen Y, Conner SJ, Scott JL, Publicover SJ, Ford WC, Barratt CL; Human Spermatozoa Contain Multiple Targets for Protein S-Nitrosylation: an Alternative Mechanism of the Modulation of Sperm Function by Nitric Oxide Proteomics// 2007, 7: 3066-3084.

Назарова Г.Э.

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В НАРУШЕНИИ МЕТАБОЛИЗМА ФРУКТОЗЫ У ЛИЦ С АСТЕНОЗОСПЕРМИЕЙ

Кафедра Биологической химии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

Резюме. В статье представлена информация об исследовательской работе, проведенной с целью выявления связи между вязкостью фруктозы в семенной жидкости мужчин, страдающих бесплодием, подвижностью сперматозоидов и концентрацией оксида азота в сыворотке крови. Было проведено исследование образцов спермы и крови у 50 мужчин. 20 человек (практически здоровые) составили контрольную группу людей. Мужчинам, принимавшим участие в исследовании, было поручено не вступать в половую связь за 3-5 дней до исследования. Диагноз был поставлен на основании морфологического исследования спермы. Вязкость фруктозы и оксида азота были соответственно определены колориметрическим методом с помощью набора реактивов “B.I.R.D semen fructose”, “R&D system”. Исследования, показали, что по мере увеличения концентрации оксида азота, подвижность сперматозоидов снижается, в то время как в семенной жидкости наблюдается увеличение вязкости фруктозы.

Nazarova G.E.

**THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN FRUCTOSE METABOLISM DISORDERS
IN ASTENOSPERMIC INDIVIDUALS**

Department of Biological Chemistry of Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Summary. The article provides information about the study that was conducted in order to determine the relationship between the viscosity of fructose in the seminal fluid of infertile men, sperm motility, and the concentration of nitrogen oxide in the serum. The study of semen and blood samples from 50 men was conducted. 20 people were included in a control group of practically healthy people. The men who took part in the study were instructed not to have sexual relations 3-5 days before the study. The diagnosis was made based on the morphological examination of sperm. The viscosity of fructose and nitrogen oxide were respectively determined by colourimetric method using "B.I.R.D semen fructose", and "R&D system" reagent kits. The studies conducted in the study groups have shown that as the concentration of nitrogen oxide increases, sperm motility decreases, while an increase in the viscosity of the fructose is observed in seminal fluid.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Nəzərova Günay Elşən qızı, Azərbaycan Tibb Universitetinin Bioloji kimya kafedrasının doktorantı

E-mail: gunay.nezerova.93@mail.ru

DOI: 10.34921/amj.2022.4.025

Əmirova M.F., Əzizova G.İ., Əfəndiyev A.M.,
Yaqubova V.İ., Şahverdiyeva İ.C., Rzayeva F.F., Daşdəmirova G.S.,
Həsənzadə N.Ç., Novruzov E.A., Bayramova N.Ş., Nərimanova G.V.

TÜND ÇAY VƏ KOFENİNİN GƏNC KİŞLƏRİN QANINDA KORTİZOLUN VƏ ERQOGEN AMİLLƏRİNİN QATILIĞINA TƏSİRİ

Azərbaycan Tibb Universitetinin Biokimya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Məqalədə çay və kofenin sağlam gənc kişilərin qanında testosteron, kortizol, adrenalinin, habelə erqogen amillərin, yəni sərbəst piy turşularının və qlükozanın qatılığına təsirini öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işinin nəticələri şərh edilmişdir. Tədqiqat acqarına tünd çay və ya kofe qəbul edən 19 sağlam könüllü gənc kişinin qanında baş verən dəyişiklikləri analiz etməklə aparılmışdır. Bir stəkan tünd çay qəbul edənlər növbəti analizlərin nəticələrinə görə iki qrupa bölünüb: birinci qrupa çay içdikdən sonra qanda kortizolun səviyyəsi artanlar, ikinci qrupa isə çaydan sonra kortizolun səviyyəsi azalanlar daxil edilmişdir. Üçüncü qrup, təzə üyüdülmüş və dəmlənmiş tünd dəmləli kofe qəbul edən şəxslərdən ibarət idi. Hormonal panel olaraq kortizol, adrenalin və testosteronun səviyyələri təyin edildi. Erqogen amillərin hormonal dəyişikliklərə cavabını qiymətləndirmək üçün qanda paralel olaraq qlükoza və sərbəst piy turşularının səviyyəsi yoxlanıldı. Aparılan tədqiqat göstərdi ki, kofe hətta istirahət vəziyyətində belə kortizolu əhəmiyyətli dərəcədə azaldır, lakin çay bu baxımdan fərqli effektdə malikdir. Yəni tədqiqata cəlb edilən şəxslərin bir qrupunda çayın təsirindən kortizolun səviyyəsi artır, digər qrupda isə azalır.

Açar sözlər: alkaloidlər, erqogen amillər, qlükoza, çay, kofe, kortizol

Ключевые слова: алкалоиды, эргогенные факторы, глюкоза, чай, кофе, кортизол

Key words: alkaloids, ergogens, glucose, tea, coffee, cortisol

Çay və qəhvə zəmanəmizin iki ən geniş istifadə edilən içkisidir. Dünyada gün ərzində təxminən 1,6 milyard fincan kofe içilir. Çay və kofedə aşkarlanan alkaloidlərdən orqanizmə daha güclü təsir göstərən kofeindir. Kofein yalnız böyük dozalarda maddələr mübadiləsini ləngidir, orta dozada isə enerjियaranma prosesinə stimullaşdırıcı (erqogen) təsir göstərdiyinə dair məlumat verilmişdir. Kofein kiçik, yəni 3 mq/kg-dan aşağı dozalarda belə erqogen xassəyə malik ola bilər. Lakin kofeinin və ya kofein tərkibli preparatların həddindən artıq qəbulu nəticəsində onun qandakı konsentrasiyasının 80 mq/l-dən yüksəyə qalxması həyat üçün təhlükə yarada bilər [1].

Bəzi müəlliflər müəyyən ediblər ki, məşqdən əvvəl və/yaxud məşq zamanı ~200 mq kofeinin qəbulu erqogen təsir göstərir, yəni qanda enerji substratlarının qatılığını artırır, bu isə yorğunluq və yuxululuqla mübarizəyə xidmət edir. Bu fenomen bir neçə mexanizm üzrə reallaşa bilər, onlardan biri də kofeinin hor-

monal statusa, xüsusilə kortizola təsir göstərməsi ilə bağlı ola bilər. Belə ki, stress hormonu olan kortizol ATF mənbələrinin depodan qana ötürülməsində əsas rol oynayır [2]. Məlumdur ki, idmançılar çaydan, qəhvədən, şokoladdan, koko-koladan və “Enerji içkiləri”-ndən xüsusilə çox istifadə edirlər.

Çayın əsas tərkib hissəsi olan kofein analeptik, kardiotonik və psixostimulyator farmakoloji təsiri olan alkaloidlər sinfinə aid edilir. Kofein əsasən sinir, ürək-damar, tənəffüs, ifrazat orqanlarına və orqanizmin digər sistemlərinə stimullaşdırıcı təsir göstərir. Kofein adenzin reseptorlarına birləşə bildiyinə görə, orqanlara birbaşa təsir göstərir, yorğunluqdan sonra yaranan vəziyyətdən çıxmaq üçün yuxululuq gətirməklə bədəni yeni stimulları qəbul edə biləcək vəziyyətə hazırlayır.

Məlumdur ki, qanda adenzinin qatılığı uzunmüddətli oyancılıq və ya fiziki iş zamanı artır, istirahətdən sonra isə azalır. Kofeinin kimyəvi quruluşu adenzinə bənzədiyinə görə,

o, adenzin reseptorlarına rəqabətli şəkildə birləşə bilir və bu yolla adenzinin hədəf hüceyrələrə ötürəcəyi siqnalı aradan qaldırır. Bu o deməkdir ki, əslində kofein orqanizmin yorğunluq hissini aradan qaldırır [3]. Kofein neyrotransmitter olmadığına görə, təkcə beyinə deyil, həm də adenzin reseptorları olan digər orqanlara təsir göstərə bilər. İnsanın hüceyrə membralarında dörd növ adenzin reseptoru vardır: onlardan ikisi sinir sistemini stimullaşdırır, digər ikisi isə ona inhibisiyaedici təsir göstərir. Əksər insanların hüceyrə mediatorlarında adenzinin inhibitor tipli reseptorları üstünlük təşkil etdiyindən, kofeinin bu reseptorlarla birləşməsi onlarda inhibitor təsiri aradan qaldıraraq, stimullaşdırıcı siqnalların artmasına səbəb olur. Bununla əlaqədar olaraq, kofein vasitəsilə stimullaşdırıldıqdan sonra sinir sistemində əlavə olaraq inhibisiya mexanizmi işə düşür. Buna görə də qəhvə içməkdə belə şəxslərdə (qəhvə həvəskarlarında), daha ağır yuxululuq hissi yaranır; üstəlik orqanizmin kompensator reaksiyası sayəsində onlar, əvvəlki qəhvə effektini əldə etmək üçün hər dəfə qəhvənin dozasını artırmalıdılar. Lakin bu vəziyyət, narkomaniyadakı kimi acınacaqlı deyil: belə ki, müəyyən müddət ərzində kofein tərkibli içkilərdən (çay, qəhvə və s.) imtina etdikdə, adenzin reseptorlarının sayı normaya qaydır.

Məlumdur ki, kortikosteroid hormonlar və adrenalın xarici stimullarla daxili mühit arasında tarazlığın saxlanmasına xidmət edir. Onlar katabolik funksiya yerinə yetirərək orqanizmi xronik stress vəziyyətinə uyğunlaşdırır, testosteron isə anabolik təsirli hormon olub, əzələ kütləsinin artımına və cinsi aktivliyə təsir göstərir. Yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq bu hormonların səviyyəsini stressor stimullar olmadan təyin etməyi və sakitlik vəziyyətində kofeinin bu hormonların sekresiyasına təsiretmə dərəcəsini öyrənməyi qarşıya məqsəd qoyduq. Çay və qəhvə kimi kofeinlə zəngin təbii içkilərin qandakı erqogenlərə, yəni sərbəst piy turşuları və qlükozaya təsir edib-ətmədiyini öyrənməyi də qərara aldığımız.

Biz yuxarıda göstərilənləri nəzərə alaraq, tünd çay və ya qəhvə içdikdən sonra sağlam gənclərin qanında testosteron və kortizolun səviyyəsinə, habelə endogen, erqogen amillərə təsirinə öyrənmək məqsədilə tədqiqat aparmaq qərarına gəldik.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqata 19 nəfər gənc praktik sağlam könüllü cəlb edilmişdir. Kofeinə qarşı dözümsüzlüyü olan insanlar tədqiqatdan kənarlaşdırıldı. Tədqiqatda iştirak edən subyektlərə laboratoriya müayinəsindən əvvəl kofeinli qidalardan və spirtdən imtina etmək və siyahısı tərtib edilmiş standart qida qəbul etmək tövsiyə edilmişdir. Könüllülərin sağlamlığı anamnezlə müəyyən edilmişdir; Bundan əlavə, ürək-damar sisteminin vəziyyətini izləmək üçün laboratoriyanın girişində subyektlərin arterial təzyiqi və nəbzi ölçüldü. Taxikardiya halları olan şəxslər tədqiqatdan kənarlaşdırıldı. Qanda kortizolun səviyyəsinə sirkad ritmin təsir edəcəyini nəzərə alaraq analiz üçün material bütün tədqiq edilən şəxslərdən eyni vaxtda götürüldü. Kortizolun ilkin səviyyəsi bütün tədqiq edilən şəxslərdə səhər saat 9:00-da analiz edildi. Bundan sonra hər iştirakçı bir stəkan tünd "Azərçay" çayı və ya *ex tempore* üyüdülmüş təzə dəmlənmiş italyan qəhvəsi içdi. Nəhayət, bütün tədqiqat iştirakçıları 3 qrupa bölündü. Tünd çay içən 12 iştirakçı kortizolun səviyyəsinə görə 2 qrupa bölünmüşdür. I qrupda (N=7) kortizolun səviyyəsinin artması, II qrupda isə (N=5) azalması müşahidə edilmişdir. Qalan 7 iştirakçı (qəhvə içənlər) isə üçüncü qrupu təşkil etdi. Beləliklə, çayın qan parametrlərinə təsirinə öyrənmək üçün subyektlər kortizolun reaksiyasından asılı olaraq iki qrupa ayrıldı. Bütün iştirakçılarda (N=19) kofeinli maye qəbulundan sonra testosteronun səviyyəsi yoxlanıldı. Bütün tədqiqat iştirakçıları tədqiqat aparılan zaman (bir saat ərzində) istirahət edib, fiziki və psixoloji gərginlikdən uzaq olublar. Bir saat sonra onların qanındakı hormonların və erqogen amillərin səviyyəsi yenidən müəyyənləşdirildi və hər bir subyektin məlumatları özünün acqarına göstəriciləri ilə müqayisə edildi.

Qandakı qlükozanın səviyyəsi Almaniyanın "Human" dəstindən istifadə edilməklə, qlükozaoksidaza üsulu ilə təyin edilib, analiz edilən nümunənin optik sıxlığı "Bio.screen-200" biokimyəvi analizatorunda 500 nm dalğa uzunluğunda ölçülüb. Sərbəst piy turşularının analizi qan lipidlərinin xloroform ekstraktında mis ionları ilə sabunlaşma reaksiyasına əsaslanır. Adrenalinin qan serumunda qatılığı "IBC" (ABŞ) şirkətinin reagent dəsti vasitəsilə bərk fazalı sendviç üsulu ilə təyin edilmişdir (ELİSA). İmmunofərment analizinin nəticələri Stat faks 4700 (ABŞ) ELİSA aparatında oxundu. Steroid hormonların təyini "Hema" (Rusiya) və "Steroid İFA-kortizol" (Rusiya) dəstindən istifadə etməklə immunofərment üsulla aparılmışdır.

Tədqiqatdan alınan nəticələr parametrik və qeyri-parametrik Mann-Whitney üsulu ilə işlənmiş və müvafiq nümunələr Wilkokson əmsalından istifadə edilməklə müqayisə edilmişdir. Bütün göstəricilər ilkin olaraq acqarına və çay ya qəhvə içildikdən 60 dəqiqə sonra təyin edildi. Korrelyasiya əmsalı Spirmenə görə müəyyən edilmişdir. Bütün təhlillər IBM SPSS Statics 26 proqramından istifadə etməklə aparılmışdır.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Aldığımız nəticələrə əsasən, bir stəkan tünd çay içdikdən sonra birinci qrupda kortizolun səviyyəsi orta hesabla 1,31 dəfə artmışdır. Belə ki, acqarına kortizolun orta səviyyəsi $115,6 \pm 42,44$ nq/ml bir stəkan tünd çaydan bir

saat sonra bu parametr $152,49 \pm 33,76$ nq/ml-ə yüksəlmişdir. Bu qrupda kortizolun acqarna səviyyəsi ilə tünd çaydan sonrakı orta göstərici arasında güclü korrelyasiya (Spirmen korrelyasiya əmsalı =1) müşahidə edildi: acqarna kortizolun səviyyəsi nə qədər yüksək idisə, çay içildikdən sonra bir o qədər də artmışdır. Belə ki, birinci qrupda tünd çayın birdəfəlik qəbulundan əvvəl və sonra orta kortizol dəyərləri arasındakı fərq $36,89 \pm 11,03$ nq/ml təşkil etmişdir; tünd çaydan əvvəl və sonrakı kortizol səviyyələrindəki fərq statistik cəhətdən etibarlı olmuşdur.

Birinci qrupda kortizolun səviyyəsinin dəyişiklikləri heç bir halda göstəricilərlə üst-üstə düşmür (təsadüf halları yoxdur), acqarına və çay-kortizol dəyəri arasındakı fərq statistik baxımdan etibarlıdır.

İkinci qrupda kortizolun səviyyəsi acqarına azalmağa meyli olmuşdur (tədqiqatdan əvvəl $140,92 \pm 30,48$ nq/ml, çay içdikdən sonra isə $103,62 \pm 45,46$ nq/ml). Bu qrupda qandakı kortizolun ilkin səviyyəsi ilə bir stəkan tünd çaydan sonra azalma dərəcəsi arasında korrelyasiya mövcuddur (Spirmen korrelyasiyası 0,9-a bərabərdir).

Üçüncü qrupda qlükoza səviyyəsi, eləcə də sərbəst piy turşularının qatılığı azalmağa meyli olmuşdur; bu da həmin fərdlərdə adrenalin qatılığının azalması ilə əlaqələndirilə bilər. Beləliklə, bu qrupda adrenalinin azalması onlarda sərbəst piy turşularının $18,8 \pm 4,2$ mq/dl-dən $14,6 \pm 4,1$ mq/dl-ə, qlükozanın isə $5,5 \pm 0,6$ mmol / l-dən $4,8 \pm 0,98$ mmol/l-ə qədər azalmasına gətirib çıxarır, adrenalin isə $119,0 \pm 53,18$ nq/ml-dən $82,14 \pm 46,22$ -yə qədər (1,45 dəfə) enir. Qəhvə içənlər qrupunda adrenalinin ($119,0 \pm 53,18$ nq/ml), çay içənlərlə ($70 \pm 23,77$ nq/ml – birinci qrupda və $73 \pm 34,15$ nq/ml – ikinci qrupda) müqayisədə nisbətən yüksək (orta hesabla 1,65 dəfə çox) olması diqqəti cəlb edir.

Dincəlmə halında kofeinli içkilərin (çay və qəhvə) təsirindən qandakı testosteronun səviyyəsində yaranan dəyişikliklərə gəldikdə isə tünd qəhvə içildikdən sonra əksər fərdlərdə bu göstəricinin cüzi azalması müşahidə edilmişdir; bu göstərici tünd çaydan sonra demək olar ki, dəyişməyib. Lakin bu hormonun artması halları da müşahidə edildi; və hər iki halda (həm artma, həm azalma halında) testosteronun qatılığı normal diapazondan kənara çıxmamışdır. Be-

ləliklə, dincəlmə zamanı kofeinli içkilər qəbulundan əvvəl və sonra testosteronun müqayisəsi göstərir ki, bu parametrdə müəyyən fərq yarınsa da, bu dəyişikliklər statistik baxımdan etibarlı deyil.

Diqqəti cəlb edən faktıdır ki, acqarına muntəzəm olaraq bir neçə fincan qəhvə və ya tünd çay qəbul edən fərdlərin qanında kortizolun səviyyəsində əhəmiyyətli fərq müşahidə edilir. Belə ki, çoxlu qəhvə və ya çay içən şəxslərin orta postabsorbktiv göstəricilərini digərlərlə müqayisə etdikdə maraqlı mənzərə ortaya çıxır.

Birinci qrupda tünd çayın təsirindən sərbəst piy turşuları ilə yanaşı, kortizol və adrenalin də artır, ikinci qrupda isə bu rəqəm faktik olaraq dəyişməz qalır. Nəticələrimiz göstərir ki, bəzi fərdlərin qanında kofeinli içki qəbulundan sonra adrenalin artır, bu da çox guman ki kortizolun artması ilə əlaqədardır. Sinha R.A. kofenin uzun müddət istifadəsinin autofagiyaya səbəb olduğunu bildirir. Belə ki, kofeinlə induksiya olunan autofaqosomlarda tez-tez lipid damcıları aşkarlanır ki, bu da lipofagiyanın induksiya edildiyini göstərir. Bununla yanaşı, autofaqosom biogenezi zamanı induksiya olunan autofagiya geni siRNA Atg5 kofeinin təsiri altında aktivləşmiş mitoxondrial β -oksidləşmənin qarşısını alır [4].

Bəzi müəlliflər qəhvənin tərkibində olan kofeinin qlükoza mübadiləsinə mənfi təsirindən orqanizmdə arzu edilməz dəyişikliklər yaranma biləcəyini aşkar ediblər. Müəyyən edilib ki, hətta bir dəfə kofeinin istifadəsi sağlam insanlarda insulində həssaslığı, insulində rezistentliyi və qlükozaya qarşı tolerantlığı azaldır. Bu fenomen sağlam insanlarda qlükoza qəbulu zamanı adenozin reseptorlarının 1A və 2A subtiplərinin antaqonizmi ilə əlaqələndirilir. Bəzi müəlliflər bildirirlər ki, kofein və adrenalinin təsirində sinergizm vardır. Belə ki, kofein qəbulundan sonra gənclərdə adrenalin qatılığının 500%-ə qədər artması haqqında məlumatlar verilmişdir, bizim tədqiqatda isə adrenalin ilkin səviyyədə olduğuna nisbətən bir qədər artsa da, bu səviyyəyə çatmamışdır. Biz bu hadisəni tədqiqatda iştirak edən subyektlərin istirahət vəziyyətində olması ilə əlaqələndirdik. Qeyd etmək lazımdır ki, birinci qrupda adrenalinin səviyyəsi aclıq vəziyyətinə nisbətən 1,7 dəfə artıb, çayın təsiri altında qanda kortizolun artdığı qrupda isə bu göstərici azalmağa meyli olmuşdur. Kortizoldan fərqli olaraq, adrenalin stresə cəld cavab verən hormondur [5].

Beləliklə, kortizol və adrenalın səviyyəsinin yüksəldiyi qrupda qlükoza və sərbəst piy turşuları artımının səbəbi çox güman ki, steroid hormon deyil, katexolaminlərdir.

Biz üçüncü qrupda kortizolun ilkin səviyyəsi ilə kofedən sonrakı kortizolun səviyyəsi arasında korrelyasiya müşahidə etmədik, bu o deməkdir ki, çay komponentləri ilə hormonların tənzimlənməsinin sıx əlaqələndirilmiş mexanizmindən fərqli olaraq, kofenin komponentləri bu hormonun sekresiyasını bir qədər fərqli mexanizm əsasında tənzimləyir. Bu səbəbdən çayın istifadəsi zamanı müəyyən qrup insanlarda stress hormonunun nə qədər artıb-azalacağını proqnozlaşdırmaq olar, lakin kofenin istifadəsi zamanı korrelyasiya olmaması səbəbindən belə proqnozlaşdırılma mümkün deyil. Üçüncü qrupdakı şəxslərdə qlükoza və sərbəst piy turşuları adrenalınla yanaşı azalmağa meyilli olmuş və bu göstəricilər adrenalinin azalması ilə parallel surətdə dəyişmişdir. Məsələn, sərbəst piy turşuları $-1,29$ dəfə, qlükoza $-1,15$ dəfə azalıb və bu göstəricilər adrenalinin $1,45$ dəfə

azalması ilə üst-üstə düşüb. Qəhvə içməyi adət edənlər qrupunda çay içənlərlə müqayisədə adrenalın səviyyəsinin nisbətən yüksək (təxminən $1,65$ dəfə) olması diqqəti cəlb edir (müvafiq olaraq kofe içildikdən sonra $119,0 \pm 53,18$ nq/ml, çay içmiş şəxslərdə isə I və II qruplarda müvafiq olaraq $73 \pm 34,15$ pq/ml və $70 \pm 23,77$ pq/ml).

Beləliklə, ədəbiyyatda kofeinin orta dozalarının orqanizmə stimullaşdırıcı və yalnız böyük dozaların inhibitor təsiri haqqındakı məlumatlardan fərqli olaraq, biz müəyyən etdik ki, orqanizmin tipindən asılı olaraq kofeinli içkilər sakitlik vəziyyətində eyni dozada həm inhibitor, həm də stimullaşdırıcı təsir göstərə bilər. Səhər acqarına kofe içmiş şəxslərin qanında kortizolun səviyyəsi artır. İstirahət zamanı tünd qara çay içmək kortizol səviyyəsinin bir qrup insanda statistik dürüst azalmasına, diqərində də artmasına səbəb ola bilər. Çayın təsirindən kortizolun səviyyəsinin azalması kofe qəbuluna nisbətən intensiv olur və beləliklə stressi aradan qaldırmaq üçün tövsiyə oluna bilər.

ƏDƏBİYYAT

1. Willson C. The clinical toxicology of caffeine: A review and case study // Toxicol Rep. 2018 Nov 3;5:1140-1152. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.11.002. PMID: 30505695; PMCID: PMC6247400.
2. What does caffeine do to your body? Medical News Today. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/285194>
3. Lovallo W.R., Farag N.H., Vincent A.S. [et al.]. Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women // Pharmacol Biochem Behav. 2006; 83(3): 441-447. doi:10.1016/j.pbb.2006.03.005.
4. Sinha R.A., Farah B.L., Singh B.K. [et al.]. Caffeine stimulates hepatic lipid metabolism by the autophagy-lysosomal pathway in mice // Hepatology. 2014 Apr; 59(4):1366-80. doi: 10.1002/hep.26667. Epub 2014 Feb 18. PMID: 23929677.
5. Reis C.E.G., Dórea J.G., da Costa T.H.M. Effects of coffee consumption on qlükozaucoze metabolism: A systematic review of clinical trials // J Tradit Complement Med. 2018 May 3; 9(3):184-191. doi: 10.1016/j.jtcme.2018.01.001. PMID: 31193893; PMCID: PMC6544578.
6. Koelsch S., Boehlig A., Hohenadel M. [et al.]. The impact of acute stress on hormones and cytokines, and how their recovery is affected by music-evoked positive mood // Sci Rep. 2016 Mar 29;6:23008. doi: 10.1038/srep23008. PMID: 27020850; PMCID: PMC4810374.

Амирова М.Ф., Азизова Г.И., Эфендиев А.М., Ягубова В.И., Шахвердийева И.Дж., Рзаева Ф.Ф., Дашдамирова Г.С., Гасанзаде Н.Ч., Новрузов Э.А., Байрамова Н.Ш., Нариманова Г.В.

ВЛИЯНИЕ КРЕПКОГО ЧАЯ И КОФЕ НА КОРТИЗОЛ И ЭРГОГЕНЫ В КРОВИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН

Кафедра биохимии Азербайджанского Медицинского Университета, Баку, Азербайджан

Резюме. В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью определения влияния чая и кофе на концентрацию тестостерона, кортизола и адреналина в крови, а также на основные эргогенные факторы крови, т.е. свободные жирные кислоты (СЖК) и глюкозу у молодых мужчин в состоянии покоя. Анализы собраны с 19 здорового молодого добровольца мужского пола, принимавших натошак темный чай или кофе. Принявшие чашку темного чая были разделены на две

группы: в первую группу вошли те, у кого после употребления чая уровень кортизола в крови повысился, а во вторую группу – те, у кого уровень кортизола после чая снизился. Третью группу составили лица, получавшие темный зерновой свежесваренный кофе. В качестве гормональной панели определяли уровни кортизола, адреналина и тестостерона. Для оценки изменения показателей обмена энергии параллельно с гормональными изменениями проверяли уровни глюкозы и СЖК в крови. Исследование показало, что кофе значительно снижает уровень кортизола даже в состоянии покоя, но чай снижает уровень кортизола больше, чем кофе.

**Amirova M.F., Azizova G.I., Efendiyev A.M., Yagubova V.I., Shahverdiyeva I.J.,
Rzayeva F.F., Dashdamirova G.S., Hasanzade N.Ch., Novruzov E.A.,
Bayramova N.Sh., Narimanova G.V.**

**INFLUENCE OF STRONG BLACK TEA AND COFFEE ON
CORTISOL AND ERGOGENS IN THE BLOOD OF YOUNG MEN**

Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Summary. The article presents the results of a study conducted to determine the effect of tea and coffee on the level of testosterone, cortisol and adrenaline, as well as on the main ergogenic blood factors in young men. The results of 19 healthy young male volunteers who took dark tea or coffee on an empty stomach were included in the study. Further, those who drank a cup of dark tea were divided into two groups: the first group included those whose cortisol levels in the blood were increased after strong tea, while the second group comprised those whose cortisol levels were declined. The third group consisted of persons who drank a strong dark coffee. As hormonal panel, the cortisol, adrenaline and testosterone levels were determined. Blood glucose and FFA levels were measured to assess response of ergogens on hormonal changes. Our study also showed that coffee significantly lowered cortisol even at rest, but tea decreased cortisol even more than coffee.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Əmirova Mahirə, Azərbaycan Tibb Universitetinin Biokimya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

E-mail: bayramova@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2022.4.026

Sikora K.A.¹, Lindina Yu.N.², Hiryaenko N.İ.¹, Avuah E.V.¹,
Abdul-Rahman T.¹, Lindin N.S.¹, Sikora V.V.¹, Romanyuk A.N.¹

SİÇOVUL BALALIĞINDAN ESTROGEN VƏ PROGESTERON RESEPTORLARININ EKSPRESSİYASINA AĞIR METALLARIN TƏSİRİ

¹Sumı Dövlət Universitetinin Patoloji anatomiya və ²Morfologiya kafedraları, Sumı, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə ağır metalların (AM) siçovul balalıqından estrogen (ER) və progesteron (PR) reseptorlarının ekspressiyasına təsirini və E vitamininin mühafizəedici effektini araşdırmaq məqsədilə aparılmış tədqiqat haqqında məlumat verilmişdir.

Bu məqsədlə dişi siçovullar 90 gün ərzində ağır metal birləşmələri ilə (sink, mis, dəmir, manqan, qurğuşun və xrom) suyun təsirinə uğradılmışdır. Təcrübə aparılan heyvanlar 3 qrupa bölünmüşdür: I qrup – adi içməli su verilən heyvanlar; II qrup – peroral yolla vaxtaşırı AM-lə zəngilləndirilmiş su içirdirilənlər; III qrup – AM-lə birgə E vitamini alan heyvanlar. Estrogen və progesteron reseptorlarının immunkimyəvi metodla tədqiqi üçün heyvanların balalıq toxumasının kəsikləri “Ultra Vision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen” sistemi ilə boyadılmışdır.

Tədqiqat göstərmişdir ki, II və III qrup heyvanların balalıqının stroma və endometriumundan ER kontrol qrupdakına nisbətən az ekspressiya edilir və bu, hüceyrələrin boyaq maddəsini zəif qəbul etməsi ilə təzahür edir. Analoji vəziyyət (zəif boyanma və boyanmış hüceyrələrin azlığı) miometriumda da müşahidə edilir. Tədqiqatdan aydın olmuşdur ki, endometriumun stromadan, epitel qişasından və boylama əzələ liflərindən progesteron reseptorlarının ekspressiyası azalsa da, həlqəvi əzələlərdə belə dəyişiklik baş vermir. Bundan əlavə, III qrupda (AM-lə birgə E vitamini alan heyvanlar) estrogen və progesteron reseptorlarının ekspressiyası II qrupun heyvanlarındakından (yalnız ağır metallar alanlardan) fərqli olmuşdur.

Açar sözlər: balalıq, ağır metallar, reseptorlar, estrogen, progesteron

Ключевые слова: матка, тяжелые металлы, рецепторы, эстроген, прогестерон

Key words: uterus, heavy metals, receptors, estrogen, progesterone

Sikora K.¹, Lyndina Y.², Hyriavenko N.¹, Awuah A.W.¹,
Abdul-Rahman T.¹, Lyndin M.¹, Sikora V.¹, Romaniuk A.¹

HEAVY METALS EFFECT ON ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS EXPRESSION IN THE RAT UTERUS

¹Department of Pathology and ²Department of Morphology, Sumy State University, Sumy, Ukraine

The results of the study present the effect of heavy metals (HMs) on estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors expression in the rat's uterus and the possible protective effect of vitamin E treatment.

Female rats were exposed to heavy metal salts (zinc, copper, iron, manganese, lead, and chromium) via contaminated water for 90 days. Animals were assigned to three Groups: control animals (Group I) that received ordinary drinking water; animals (Group II) that were orally administered with HMs substances given with a reference range; and rats (Group III) were administered with HMs and treated with vitamin E. The Ultra Vision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen with primary antibodies to ER and PR were used for the immunohistochemical research.

The results of the study showed a decrease of ER expression (weaker staining with a smaller proportion of stained cells) in the stroma and epithelium of the endometrium from animals of experimental groups II (HMs exposure only) and III (HMs exposure with vitamin E treatment) compared to the control. A similar tendency (weak staining and an insufficient number of stained cells) was found in the uterus myometrium. The study showed a reduction (weak staining with an insufficient number of stained cells) of PR expression in the endometrium stroma and epithelium and longitudinal muscular layer, while its level in the circular muscle cells remained unchanged. Furthermore, a significant difference in the ER and PR expression was observed in the endometrial epithelium and longitudinal muscular layer in Group III compared to Group II.

The pathology of the uterus, the largest organ of the female reproductive system in humans and vertebrates, remains an actual problem. Despite the progress achieved in improving diagnostic methods and treatment tactics, diseases with non-specific symptoms of the course remain neglected in animals and humans. This applies to oncological, inflammatory and non-inflammatory processes in the uterus, especially those of mysterious origin [1-3]. This includes pathological lesions of the female reproductive system organs caused by the action of exogenous environmental pollutants (chemical substances or elements exogenous to the organism). It is well known that there is a clear etiological and pathological link between controlled (smoking, drugs, alcohol, chemical food additives, chemotherapy, etc.) and uncontrolled (living in urbanized locations with an unfavorable ecological background) exogenous agents of influence. [3-7]. Moreover, the latter has a more global and massive nature and is accompanied by high risks of worsening the quality of life and unpredictable consequences for health [5-9].

The top place among dangerous environmental pollutants is occupied by heavy metals (HMs). Their adverse effect on health occurs through the release of artificial chemicals and/or the disposal of wastes by polluting the water we drink, the air we breathe, and the soil in which plants grow [7]. Taking into account the fact that HMs are able to external and internal influence, they can be toxic to cells, tissues and organs homeostasis and perturb physiological processes (endogenous metabolism and molecular mechanisms), leading to detrimental pathological outcomes in all organisms in general [7, 10, 11]. To date, it is well known that xenobiotic influence may induce changes in uterine sexual health and lesions in different organs. However, the information on sex hormone imbalance and signaling pathways in the uterus varies and generally depends on the timing of HMs intoxication. At the same time, much attention is paid to the search for natural biological compounds that could protect the body from exogenous influence [9-13]. The response of estrogen (ER) and progesterone (PR) expression in the uterus to

pollutants differ from that of other target organs, and they may serve as indicators of the deleterious effects of environmental pollution on reproductive health.

Therefore, the aim of this research was to study the effect of HMs on estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors expression in the rat's uterus and the possible protective effect of vitamin E treatment.

Materials and methods. Experimental design involved the administration of heavy metals by contaminated water that was supplied in a drinking bottle for oral exposure for 90 days by female rats. The list of six common HMs was dissolved in ordinary water in the following concentrations: zinc ($\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$) – 5 mg/l, copper ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) – 1 mg/l, iron (FeSO_4) – 10 mg/l, manganese ($\text{MnSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) – 0.1 mg/l, lead ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$) – 0.1 mg/l, and chromium ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) – 0.1 mg/l. At the same time, alpha-tocopherol (vitamin E) was used as a prophylactic compound at an average daily dose (2,02 mg, considering species' characteristics). Based on this, twenty-four female rats, weighing 221.7 ± 17.1 g, were randomly assigned to three groups (8 rats per Group) in this study: control animals (Group I) that received ordinary drinking water; animals (Group II) that were orally treated with HMs substances; and rats (Group III) were administrated with HMs and vitamin E (via the oral gavage technique). Animals were kept in polypropylene cages with individual ventilation and were maintained under environmentally controlled laboratory conditions of temperature ($22^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$), relative humidity ($55 \pm 5\%$), and light/dark (12 hours) cycle. The rats had *ad libitum* access to standard pellets and water. The experiment has been conducted in the European Community Guide for the Care and Use of Laboratory Animals guidelines, ethical and responsible manner and is in full compliance with all relevant codes of experimentation (institutional and national) and legislation. This study was approved by the Bioethics Committee of the Medical Institute of Sumy State University (No. 2/10 from 10.10.2019).

Upon expiration of the experiment duration, the experimental animals were euthanized by CO_2 inhalation followed by cervical dislocation and their uteruses were immediately exposed to a low abdominal midline incision. The uteruses were collected, fixed in 10% neutral buffered formalin for 24 h, dehydrated (in ascending grades of ethanol 70–96%), and then embedded in the paraffin block (4% wax) for later use. Formalin-Fixed Paraffin-Embedded tissue specimens were sectioned using a rotary ultramicrotome Shandon Finnesse 325 (Thermo Scientific, USA) and distributed onto glass slides (Thermo Scientific, USA). For the immunohistochemical assay, the Ultra Vision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen (Thermo Fisher Scientific, USA) with primary antibodies to ER (E115 clone) and PR (SP2 clone) were used in accordance with the technique presented in the preliminary report [14]. The ER and PR expression levels were evaluated in the nuclei of the luminal and

glandular endometrial epithelium, endometrial stroma, and myometrium. The immunostaining was quantified on five randomly selected fields in each compartment. Immunoreactivity of ER and PR was evaluated, graded, and scored by a combined score based on nuclear staining intensity and percentage of cell staining on the principle of the standard IRS scoring system. The immunohistochemical staining of the percentage of positive cells was estimated as 0 – negative (0%); 1 – low (1–30% of positive cells); 2 – moderate (31–70% of positive cells); 3 – high (71–100% of positive cells). The immunostaining intensity of specifically stained cells was also scored based on the following grades: 0 – negative staining; 1 – weak positive staining; 2 – moderate positive staining; 3 – strong positive staining. An immunohistochemical score was calculated for each case by the sum of the proportion of percentage and intensity rating as follows: –, 0 points; +, 1–2 points; ++, 3–4 points; +++, 5–6 points. Two independent pathologists additionally evaluated the immunohistochemical study with the following discussion of the results. The immunohistochemical analysis was evaluated with the Zeiss Axio Primo Star microscope, Zeiss AxioCam ERc 5s digital camera, and ZEN 2 (blue edition) software package (Germany). The computer vision system used for the evaluation of pathomorphological images is a generally recommended technique and was carried out to avoid errors in the assessment of visual fields [15]. All values were tested for the Kolmogorov-Smirnov normality criterion and were analyzed by Student's t-test (unpaired) through the computer software Graph Pad Prism, version 6.0 (San Diego, CA, USA) to determine the level of significance. A p-value < 0.05 was considered to be statistically significant.

Results. Expression of ER and PR in the uterine of control animals was represented by positive nuclear staining of luminal and glandular epithelial cells, in endometrial stroma and myometrium (strong staining with a sufficient proportion of stained cells).

Strongly positive staining of cells for the corresponding female sex hormones was visualized in almost all epithelium cells. At the same time, ER and PR immunoreactivity of the endometrial stroma was heterogeneous (located singly or grouped). In the myometrium, the indicators of the generation of hormone receptors were at a high level but lower compared to the endometrium.

On the 90th day of the experiment, the levels of ER and PR expression in the uterus of rats in Group II and Group III showed changes in the immunohistochemical pattern (Fig. 1). A significant overall decrease in staining intensity and expression levels of ER and PR expression compared to control levels was found (Table 1).

Thus, the level of ER expression in the stroma, luminal and glandular epithelium of the endometrium sharply decreased (weaker staining with a smaller proportion of stained cells) in animals of Group II and animals of Group III, compared to the control. A similar tendency (weak staining and an insufficient number of stained cells) was found in the uterus myometrium of Group II animals. However, a difference in the expression of ER in the uterus depending on the compartment was also established between Group II and Group III. In the endometrial epithelium and longitudinal muscular layer in animals of Group III the immunostaining and cells number were less changed compared to Group II.

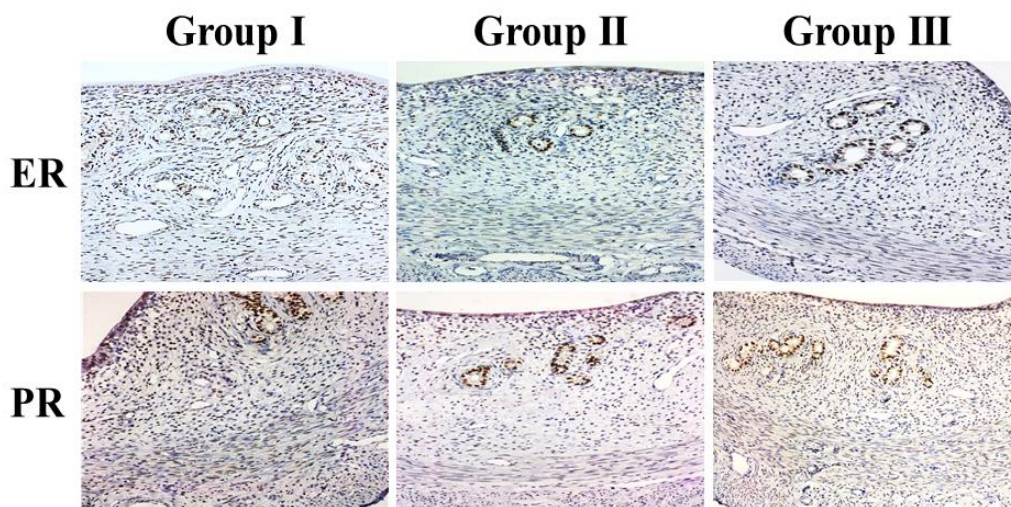


Fig. 1. Rat uterus. Immunohistochemical staining assay of ER and PR expressions in Group I, Group II and Group III. Chromogen – diaminobenzidin; nuclei were counterstained with Mayer's hematoxylin. Magnification: ×200

Table 1. ER and PR expression levels in the uterus of rats

	Endometrium				Myometrium			
	Epithelium		Stroma		Circular layer		Longitudinal layer	
	ER	PR	ER	PR	ER	PR	ER	PR
Group I	+++	+++	++	++	++	++	++	++
Group II	+*	++*	+**	+*	+/**	++	+*	+*
Group III	++* [#]	+++ [#]	+*	+*	++	++	++ [#]	++

Note: significant difference between Groups, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; [#] $p < 0.05$. * – compared to Group I; [#] – compared to Group II

At the same time, changes in PR expression in the rat uterine tissue from experimental groups II (HMs exposure only) and III (HMs exposure with vitamin E treatment) were less pronounced, compared to the ER study. The study of PR expression also showed a decrease in both the immunostaining proportion of percentage and intensity in the endometrial epithelium and stroma (weak staining with an insufficient number of stained cells), like in the longitudinal muscular layer in experimental groups, compared to the control. However, a significant difference in the PR expression was observed in the endometrial epithelium against the treatment background in Group III compared to Group II.

Discussions. It has long been known that the most preferred experimental biomodel among vertebral animals is rats. This especially applies to their similarity of the structure and functions of the female reproductive system with humans to determine the molecular peculiarities of various pathological processes [14]. That is why the analogous studies' findings are essential in understanding the role of HMs as a negative exogenous factor in the pathophysiological pathways related to uterus diseases, possible complications and prognosis.

One of the important prognostic factors of the uterus state is its receptors' sensitivity to sex hormones. Estrogen and progesterone are steroid hormones that have an important role in the growth and differentiation of the reproductive tissue, fertility, and maintaining organism development in general [16]. The

ovaries secrete these hormones (in the frame of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis) and can easily be determined in serum for screening. They are well-known regulators of ER and PR expression in the stromal-epithelial interactions of the rat uterus, which provides the cyclic changes in the uterine tissues during the estrous cycle via binding to specific intracellular receptors in the target cells. It is important to note that PR exists in A and B isoforms when ER exists in α , β and γ forms [14,16-17].

A careful analysis of literature data showed a link between various female ER and PR expressions and sensitivity to organism exposure by HMs as agonists or antagonists. In a series of cases, some metals in medium and high doses cause a decrease in the levels of sex hormones in rats: aluminum suppresses the production of testosterone, estrogen and progesterone; cobalt interferes with the secretion of progesterone; depending on the dose, cadmium induct of estrogen and progesterone-sensitive uterine gene expression; etc. Also, the action of the metal may depend on its concentration and ability to accumulate in the body. Indeed, high levels of zinc and nickel can cause a decrease in estrogen production, whereas low levels have the opposite effect. On the other hand, it is believed that other metals such as cadmium, vanadium, iron, chromium, lead, nickel, and copper can be linked to ER α by mimicking the function of estrogen and lead to increasing cases of inflammation, hyperplasia or tumor progression. Moreover, over time, such endocrine fluctuations are accompanied by a loss of sensitivity of receptors of the target

cells to the corresponding hormones and a decrease in fertility [16,18,19].

The results demonstrate changes in ER and PR expression levels in the uterus after 90 days of heavy metals exposure. Thus, a significant decrease in receptors expression to both female sex hormones was shown mainly in the endometrium (as for epithelial as stromal compartment). At the same time, ER and PR expression in the myometrium changed only in the longitudinal muscular layer of Group II and Group III. It is important to note the positive effect of vitamin E administration as a protector. The vitamin E treatment did not completely stabilize the expression level changes. However, its effect had a significant difference in PR expression in the endometrial epithelium, the same for ER expression in the longitudinal layer of the myometrium.

Moreover, the reduction of hormonal expression is observed not only when xenobiotics affect the organism but also during such lesions as inflammation and cancer progression. Lastly, it is important to note that loss of differentiation in cancer progression is also often conditioned by the participation of HMs in carcinogenesis, which may indicate their role in common complex cell signaling pathways involved in gynecologic disorders processes [1, 16, 20]. That is why the ER and PR indicators of the uterus

and level of sex hormones in serum can serve as specific indicators of the effect of HMs on the body for predicting probable consequences and developing preventive protocols. Much additional work will be required before a complete understanding of this phenomenon between the dependence of receptor sensitivity of sex hormones and HMs exposure. These findings are essential in understanding the presence and role of metals in the ER and PR expression in the female reproductive system and its pathology. This will also stimulate further investigations in this field.

Summarizing, long-term administration by HMs on the organism contributes to the reduction of the ER and PR expression in the uterus of rats. In contrast, the vitamin E treatment showed a protective effect against HMs exposure and decreased their effect on both ER and PR expression in the uterus of female rats. The ER and PR expression variation in endometrium and myometrium had different tendencies.

Funding: This research has been performed with financial support by the Ministry of Education and Science of Ukraine [Grant № 0121U100472] and the research theme of the Department of Pathology of Sumy State University [Grant № 0119U100887].

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

REFERENCES

1. Mleko M., Pitynski K., Pluta E., et al. Role of Systemic Inflammatory Reaction in Female Genital Organ Malignancies - State of the Art // *Cancer Manag Res.* 2021 Jul 9;13:5491-5508. doi: 10.2147/CMAR.S312828.
2. Lytvynenko M.V., Narbutova T.Y., Vasylyev V.V., Gargin V.V. Indicators of proliferative activity of endometrium in women with immunodeficiency // *Azerbaijan Medical Journal.* 2021;2:53-60. doi: 10.34921/amj.2021.2.008
3. AlAshqar A., Reschke L., Kirschen G.W., Borahay M.A. Role of inflammation in benign gynecologic disorders: from pathogenesis to novel therapies // *Biol Reprod.* 2021 Jul 2;105(1):7-31. doi: 10.1093/biolre/ioab054.
4. Lytvynenko M., Narbutova T., Vasylyev V., Bondarenko A., Gargin V. Morphofunctional changes in endometrium under the influence of chronic alcoholism // *Georgian Med News.* 2021;(315):160-164.
5. Lytvynenko M., Bocharova T., Zhelezniakova N., Narbutova T., Gargin V. Cervical transformation in alcohol abuse patients // *Georgian Med News.* 2017;(271):12-17.
6. Klyuchko K.O., Gargin V.V. Influence of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer // *Pol Merkur Lekarski.* 2020;48(288):406-409.
7. Manisalidis I., Stavropoulou E., Stavropoulos A., Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review // *Front Public Health.* 2020 Feb 20;8:14. doi: 10.3389/fpubh.2020.00014.
8. Avilova O., Shyian D., Marakushin D., Erokhina V., Gargin V. Ultrastructural changes in the organs of the immune system under the influence of xenobiotics // *Georgian Med News.* 2018;(279):132-137.
9. Avilova O., Marakushin D., Nakonechna O., Gargin V. Microscopic features of the spleen under the influence of laproxides // *Georgian Med News.* 2018;(Issue):163-167.
10. Romaniuk A., Lyndin M., Lyndina Y., et al. Changes in the Hematopoietic System and Blood Under the Influence of Heavy Metal Salts Can Be Reduced with Vitamin E // *Turk Patoloji Derg.* 2018;34(1):73-81. doi: 10.5146/tjpath.2017.01412.

11. Romaniuk A., Sikora V., Lyndin M., et al. The features of morphological changes in the urinary bladder under combined effect of heavy metal salts // *Interv Med Appl Sci.* 2017;9(2):105–11. doi: 10.1556/1646.9.2017.2.09.
12. Mosavat M., Mohamed M., Ooi F.K., et al. Histological changes of female reproductive organs subjected to different jumping exercise intensities and honey supplementation in rats // *PeerJ.* 2019 Sep 10;7:e7646. doi: 10.7717/peerj.7646.
13. Romaniuk A., Sikora V., Lyndina Yu., et al. Effect of heavy metals on the readaptive processes in the urinary bladder // *Bangladesh Journal of Medical Science.* 2019;18(1):100–6. doi: 10.3329/bjms.v18i1.39558
14. Sikora K., Lyndin M., Hyriavenko N., et al. Morphological features of the rat uterus // *Pol Merkur Lekarski.* 2021;49(294):420-425. PMID: 34919085.
15. Gargin V., Radutny R., Titova G., et al. Application of the computer vision system for evaluation of pathomorphological images // 2020 IEEE 40th International Conference on Electronics and Nanotechnology, ELNANO 2020 - Proceedings; 2020:469-473 doi: 10.1109/ELNANO50318.2020.9088898.
16. Mohammad H.S., Hossein M.A., Amani R., et al. Subchronic effects of different doses of Zinc oxide nanoparticle on reproductive organs of female rats: An experimental study // *Int J Reprod Biomed.* 2019;17(2):107-118. Published 2019 Mar 19. doi:10.18502/ijrm.v17i2.3988
17. Lytvynenko M.V., Narbutova T.Ye., Oliynyk N.N., et al. Estrogen and progesterone receptors in endometrial, cervical and breast tissues in immunodeficient conditions // *Azerbaijan Medical Journal.* 2021;3:70-77.
18. Höfer N., Diel P., Wittsiepe J., Wilhelm M., Degen G.H. Dose- and route-dependent hormonal activity of the metalloestrogen cadmium in the rat uterus // *Toxicol Lett.* 2009 Dec 15;191(2-3):123-31. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.08.014.
19. Lukacinova A., Benacka R., Sedlakova E., Lovasova E., Nistiar F. Multigenerational lifetime low-dose exposure to heavy metals on selected reproductive parameters in rats // *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2012;47(9):1280-7. doi: 10.1080/10934529.2012.672132.
20. Lytvynenko M.V., Gargin V.V. Triple-negative transformation of the endometrium, cervix and mammary gland on the background of immunodeficiency // *Medicni perspektivi.* 2022;27(2):119-124

*Сикора К.А.¹, Лындина Ю.Н.², Гирявенко Н.И.¹, Авуах Э.В.¹,
Абдул-Рахман Т.¹, Лындин Н.С.¹, Сикора В.В.¹, Романюк А.Н.¹*

ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ЭКСПРЕССИЮ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНА И ПРОГЕСТЕРОНА В МАТКЕ КРЫС

¹*Кафедра патологической анатомии и* ²*Кафедра морфологии Сумского государственного университета, Сумы, Украина*

Резюме. В статье представлены результаты исследования проведенные с целью изучения влияния тяжелых металлов (ТМ) на экспрессию рецепторов эстрогена (ЭР) и прогестерона (ПР) в матке крыс и возможного защитного эффекту витамина Е.

Самки крыс подвергались воздействию солей ТМ (цинка, меди, железа, марганца, свинца и хрома) через загрязненную воду в течение 90 дней. Животные были разделены на три группы: контрольные животные (группа I), получавшие обычную питьевую воду; животные (группа II), которым перорально вводили ТМ в референтном диапазоне; крысы (группа III), которым вводили ТМ и витамин Е. Для иммуногистохимического исследования использовали систему Ultra Vision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen с первичными антителами к ЭР и ПР.

Результаты исследования показали снижение экспрессии ЭР (более слабое окрашивание с меньшей долей окрашенных клеток) в строме и эпителии эндометрия у животных II (воздействие только ТМ) и III (воздействие ТМ с обработкой витамином Е) экспериментальных групп по сравнению с контрольными параметрами. Аналогичная тенденция (слабая окраска и недостаточное количество окрашенных клеток) обнаружена в миометрии матки. Исследование показало снижение (слабое окрашивание с недостаточным количеством окрашенных клеток) экспрессии ПР в строме эндометрия, эпителии и продольном мышечном слое, в то время как его уровень в клетках циркулярной мускулатуры оставался неизменным. Кроме того, значительная разница в экспрессии ЭР и ПР наблюдалась в эпителии эндометрия и продольном мышечном слое в группе III, по сравнению с группой II.

Author for correspondence:

Vladyslav Sikora – Associate professor at the Department of Pathology, Sumy State University, Sumy, Ukraine

E-mail: v.sikora@med.sumdu.edu.ua

DOI: 10.34921/amj.2022.4.027

Kolenko O.İ., Potapov O.A., Demixova N.V., Kuts L.V., Demixov A.A.

REKLİNQHAUZEN NEYROFİBROMATOZU: PRAKTİK MÜŞAHİDƏ*Sumı Dövlət Universiteti, Sumı, Ukrayna*

Neyrofibromatoz (NF) – sinir sisteminin genetik mənşəli xəstəliyidir. Bu xəstəliyin əsas mahiyyəti mərkəzi sinir sistemində və periferik sinirlərdə çoxsaylı şişşəkilli törəmələrin əmələ gəlməsindən ibarətdir.

Məqalədə müəlliflərin klinik praktikada rast gəldikləri 2-ci tip neyrofibromatozun manifestasiya edən forması fonunda insult keçirmiş gənc qadının vəziyyəti haqqında məlumat verilmişdir.

Xəstəliyin müalicə üsulu haqqında məlumat verilir və insultun inkişafının əsas amillərindən birinin neyrofibromatoz ola bildiyi əsaslandırılır.

Açar sözlər: neyrofibromatoz, nevrinoma, fakomatoz, insult

Ключевые слова: нейрофиброматоз, невринома, факоматоз, инсульт

Key words: neurofibromatosis, neurinoma, phacomatosis, stroke

Коленко О.И., Потапов А.А., Демихова Н.В., Куц Л.В., Демихов А.А.

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ РЕКЛИНГАУЗЕНА: ВЗГЛЯД ИЗ ПРАКТИКИ*Сумской государственной университет, Сумы, Украина*

Нейрофиброматоз (НФ) — это генетически обусловленное заболевание нервной системы, сутью которого является образование множественных опухолевидных образований в центральной нервной системе и периферических нервах.

В данной статье приведен случай наблюдения молодой женщины, перенесшей инсульт, клинической манифестации нейрофиброматоза 2 типа.

Обоснованы подходы к лечению. Высказано предположение о значимости нейрофиброматоза как фактора развития инсульта.

Нейрофиброматоз (НФ) – это генетически обусловленное заболевание нервной системы, сутью которого является образование множественных опухолевидных образований в центральной нервной системе и периферических нервах [1-11]. На сегодняшний день в литературе описано 8 типов этого факоматоза из которых только нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) и нейрофиброматоз 2 типа (НФ2) авторы считают отдельными нозологическими единицами. НФ1 проявляется характерными аномалиями кожи и периферической нервной системы, в то время как НФ2 проявляется шванномами различной локализации, менингиомами и глиомами [3,4,8]. Диагноз НФ2 обычно

ставится на втором и третьем десятилетиях жизни, и средний возраст большинства пациентов составляет 18-24 года. По мнению исследователей, пациенты с семейным анамнезом НФ2 должны проходить первичный скрининг уже в возрасте 10-12 лет с последующим ежегодным МРТ-скринингом до достижения ими 40-летнего возраста [1,4,7,8,12,13]. НФ2 вызывается мутацией гена NF2 в 22-й хромосоме. Следует отметить, что 50% случаев являются аутосомно-доминантными, а остальные 50% связаны с мутацией de novo. Продукт соответствующего гена известен как «merlin» и является супрессором опухолей. Его поломка или отсутствие вызывает предрасположенность

к развитию различных новообразований центральной и периферической нервной системы [1,2,5,8,9]. Опухоли, как правило, доброкачественные, но могут вызывать значимую неврологическую симптоматику в зависимости от их местоположения. Диагноз основывается на клинических данных и визуализации. Биопсия, если она проводится, считается вспомогательным методом, а генетическое тестирование требуется редко. Не существует профилактики или лечения НФ2. Хирургия остается в центре внимания, как единственный возможный метод терапии (симптоматической), хотя определенную роль играют выжидательная тактика и, в некоторых случаях, лучевая терапия [9,10,11,14]. В настоящее время мы являемся свидетелями появления экспериментальных данных, касающихся лекарственных препаратов, действие которых возможно на уровне генетического кода, и, которые должны обеспечить прорыв в лечении наследственных и врожденных заболеваний.

Описание случая. В неврологическом стационаре КНП «4-я городская клиническая больница» длительное время под наблюдением находилась больная М., 33 лет.

Жалобы и анамнез. Впервые поступила в неврологическое отделение в возрасте 22 лет с острой очаговой симптоматикой в виде нарушенной координации, диплопии, нистагма. На основании клинического обследования и результатов компьютерной томографии был выставлен диагноз острого нарушения мозгового кровообращения стволовой локализации. Следует отметить, что традиционные факторы риска инсульта (артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания сердца, антифосфолипидный синдром) на момент постановки диагноза выявлены не были. После этого эпизода пациентка регулярно проходила реабилитационное лечение в условиях профильного стационара. В 32 года обратилась в приемное отделение в связи с ухудшением состояния. Отметила «похудение» левой руки и ощущение «выпираания» ребер слева. В течение двух месяцев развилась слабость верхней конечности с той же стороны. Кроме того, присутствовали покалывание,

онемение и скованность.

Объективно. Больная среднего роста, астенического телосложения. Ориентирована во времени и месте. Речь внятная, грамматически правильная. Эмоционально лабильна. Тоны сердца ритмичные, дыхание везикулярное. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст., частота дыхательных движений 18 в 1 мин, живот мягкий, безболезненный, Печень не увеличена. Физиологические отправления в норме. Визуально левое плечо опущено, больная не в состоянии уверенно поднять руки выше горизонтальной линии, не может пожать плечами, левая лопатка отстоит от туловища. Исследование черепных нервов: недостаточность акта конвергенции, непостоянный горизонтальный нистагм, асимметрия носогубных складок. Положительный симптом Манна при движении глазных яблок в горизонтальной плоскости, болезненность точек выхода тройничного нерва, что является косвенным признаком ликворно-венозной дистензии. Функции остальных черепно-мозговых нервов в пределах нормы. Что касается двигательных функций, тонуса мышц плечевого пояса слева и тонуса снижены. Мышечная сила снижена в проксимальных отделах левой руки до 3,5 баллов, в дистальных – около 4 баллов. В нижних конечностях мышечная сила оценена в 5 баллов. Дисметрия и адиадохокinez слева, также возможно обусловленные снижением силы. Сухожильные рефлексy с верхних конечностей оживлены, D>S. С нижних – оживлены, симметричные. Походка обычная.

Консультация окулиста: ангиопатия сетчатки обоих глаз. Консультация терапевта: нейроциркуляторная дистония по гипотезивному типу с умеренно выраженными сосудистыми расстройствами.

Клинико-лабораторные данные. Общий анализ крови: Эр – $4,1 \cdot 10^{12}$ /л,

Нб – 128 г/л, КП – 0,9, Л – $5,1 \cdot 10^9$ Г/л, СОЭ – 2 мм/час. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи без особенностей. ЭКГ – без патологии. ЭЭГ – диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга.

На МРТ головного мозга в проекции ствола выявлен участок изменения сигнала

неправильной формы 0,5x0,4x0,7 см с четкими контурами, гиперинтенсивный в T2 и FLAIR взвешенных изображениях, интенсивный в T1 взвешенном изображении. На видимых сканах шейного отдела позвоночника интрадурально определяется экстрамедуллярное объемное образование в левых отделах позвоночного канала на уровне C₃-C₄ округлой формы диаметром до 1,4 см, вызывающее сдавление спинного мозга по левому контуру, имеющее изоинтенсивный в T1 и гипоинтенсивный в T2 взвешенном изображении. Наличие экстрадуральных экстрамедуллярных объемных образований изоинтенсивных в T1 и гипоинтенсивных в T2 взвешенных изображениях в корешковых каналах C₂-C₃ слева размером 1,1x2,0 см и C₅-C₆ справа размером 1,5x2,5 см, распространяется паравертебрально по ходу соответствующего корешка. Таким образом, МРТ позвоночника позволило выявить изменения соответствующие очагу глиоза, как результате перенесенного нарушения мозгового кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне. Множественные невриномы шейного отдела позвоночника соответствуют картине нейрофиброматоза II типа. Следует сказать, что какой либо семейный анамнез, позволяющий заподозрить наследственное заболевание не выявлен. Пациентка консультирована в Институте нейрохирургии имени А.П.Ромоданова НАМН Украины. Ввиду множественного поражения, высокой вероятности рецидива или появления новых опухолей, а также отсутствия прогрессирования функциональных изменений, иссечение не было выполнено. Больной рекомендовано наблюдение.

Хирургия является основным методом лечения при опухолях позвоночника. Резекцию опухоли следует планировать при рентгенологически очевидной прогрессии

опухоли, даже если опухоль позвоночника протекает бессимптомно, чтобы сохранить неврологическую функцию и обеспечить хорошее качество жизни. В некоторых случаях больные могут быть бессимптомными.

На момент постановки диагноза у нашей пациентки были признаки распространенных спинальных поражений. Тем не менее, данных литературы о временной зависимости появления черепных и спинальных симптомов у пациентов немного. Опухоли позвоночника встречаются в 89% случаев НФ2. Однако множественность обнаруживается примерно в 56% из них [5,6]. Нет предрасположенности к какой-либо области позвоночника – могут быть затронуты шейный, грудной или поясничный отделы. Экстрамедуллярные поражения представлены менингиомами, невриномами и шванномами, и они составляют большинство опухолевидных образований позвоночника. С другой стороны, интрамедуллярные процессы составляют менее одной трети поражений позвоночника. В различных исследованиях сообщалось о симптоматических поражениях позвоночника, требующих хирургического вмешательства, с частотой 30% или менее. У нашей пациентки были как интрамедуллярные, так и экстрамедуллярные поражения. Опухоли локализовались в шейном и грудном отделах.

Таким образом, мы описали вариант диагностики одного из факотомозов. Клиническая картина и обнаруженные изменения ставят проблему на стыке неврологии и нейрохирургии. Наличие в анамнезе перенесенного нарушения мозгового кровообращения позволяет вновь поднять вопрос о нейрофиброматозе, как о возможном факторе риска ишемических нарушений мозгового кровообращения.

На момент создания отчета, данные о конфликте интересов отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ardern-Holmes S, Fisher G, North K. Neurofibromatosis Type 2 // J Child Neurol. 2017 Jan;32(1):9-22.
2. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA et al. Neurofibromatosis type 2 // Lancet. 2009 Jun 6;373(9679):1974-86.
3. Banerjee S, Agarwal A. Neurofibromatosis Type Two: A Case With Both Intracranial and Spinal Lesions // Cureus. 2021 Dec 20;13(12):e20535.
4. Calvez S., Levy R., Calvez R. et al. Focal Areas of High Signal Intensity in Children with Neurofibromatosis Type 1: Expected Evolution on MRI // Am J Neuroradiol. 2020 Sep;41(9):1733-1739.

5. Evans D.G. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review // *Orphanet J Rare Dis.* 2009 Jun 19;4:16.
6. Halliday D., Parry A., Evans D.G. Neurofibromatosis type 2 and related disorders // *Curr Opin Oncol.* 2019 Nov;31(6):562-567.
7. Moshref R., Mirdad A. Intradural Extramedullary Lesions in the Cervical Spine in Neurofibromatosis // *Am J Case Rep.* 2021 Sep 13;22:e933090.
8. Slattery W.H. Neurofibromatosis type 2 // *Otolaryngol Clin North Am.* 2015 Jun;48(3):443-60.
9. Roman Souza G., Abdalla A., Mahadevan D. Clinical trials targeting neurofibromatosis-associated tumors: a systematic review // *Neurooncol Adv.* 2022 Jan 16;4(1):vdac005.
10. Ruggieri M., Gentile A.E., Ferrara V., Papi M., Praticò A.D., Mudry A., Taruscio D., Micali G., Polizzi A. Neurocutaneous syndromes in art and antiquities // *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2021 Jun;187(2):224-234.
11. Tosi U., Maayan O., An A., Lavieri MET, Guadix S.W., DeRosa A.P., Christos P.J., Pannullo S., Stieg P.E., Brandmaier A. et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2022 Jan;156(2):431-441.
12. Mazur T., Demikhova N., Rudenko T. et al. Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, 2021, 4, 36–43.
13. Demikhov O., Dehtyarova I., Rud O. et al. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 2020, 19(4), 722–729.
14. Mankovskiy D.S. Stroke after cardiac surgery: prognostic potential and personalized risk factors assessment. *Azerbaijan Medical Journal*, 2021, 3, 78–86.

Kolenko O.I., Potapov O.O., Demikhova N.V., Kuts L.V., Demikhov A.A.

RECKLINGHAUSEN NEUROFIBROMATOSIS: PRACTICE-BASED VIEW

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Summary. Neurofibromatosis (NF) is a genetically determined disease of the nervous system, the essence of which is the multiple tumor-like formations in the central nervous system and peripheral nerves. A case of clinical observation of neurofibromatosis type 2 in a young woman who had a stroke is presented and treatment approaches are substantiated. The importance of neurofibromatosis as a factor in the development of stroke has been suggested.

Автор, ответственный за переписку:

Коленко Оксана Ивановна,

E-mail: o.kolenko@med.sumdu.edu.ua

MÜBARİZ QASIM oğlu ALLAHVERDİYEV – 80



Azərbaycan Tibb Universitetinin İnsan anatomiyası və tibbi terminologiya kafedrasının professoru, Azərbaycan Respublikasının əməkdar müəllimi, “Qızıl Qələm” mükafatı laureatı, tibb elmləri doktoru Mübariz Qasım oğlu Allahverdiyevin anadan olmasından 80 il keçir.

M.Q.Allahverdiyev 1942-ci il noyabrın 19-da Xocalı kəndində anadan olub, 1966-cı ildə N.Nərimanov adına Azərbaycan Dövlət Tibb İnstitutunu bitirdikdən sonra Qarabağın Naxçıvanik (Pir Camal) kəndinə göndərilib. Bir ilin tamamında iş yeri erməni millətindən olan səhiyyə rəhbərinin fitnəsi ilə məqsədyönlü şəkildə ixtisara salınıb və işsiz qalan M.Q.Allahverdiyev Türkmənistana gedib 1968-ci ilin aprel ayında Taşauz (Dış Oğuz) Vilayətinin Köhnə Ürgənc rayonunda sahə xəstəxanasının baş həkimi vəzifəsinə təyin edilib, həmin ilin sentyabr

ayından 1969-cu ilin fevral ayına qədər Türkmənistan Dövlət Tibb İnstitutu nəzdində ixtisaslaşma kursu keçərək ümumi cərrah ixtisasına yiyələnib. 1969-cu ildə ADTİ-nin Normal anatomiya kafedrasının müəllimi vəzifəsinə qəbul edilib, kafedrada assistent, baş müəllim, dosent vəzifələrində çalışıb. 1985-ci ildə Tbilisidə «Budun dəri sinirlərinin makromikroskopik anatomiyası və mieloarxitektonikası» mövzusunda namizədlik dissertasiyası müdafiə edib. Əldə etdiyi dəyərli elmi nəticələr «Bel-oma kələfi, bud sinirləri» adlı monoqrafiyada dolğun əksini tapıb. Elmi-tədqiqat işlərini davam etdirən M.Q.Allahverdiyev 2008-ci ildə «Postnatal ontogenezdə insanın qaraciyərdənkənar öd yollarının vəzi və limfoid aparatlarının struktur-funksional səciyyəsi və morfogenezinin qanunauyğunluqları» mövzusunda doktorluq dissertasiyası müdafiə edib, 2010-cu ildə kafedranın professoru vəzifəsinə seçilib. O, 305 elmi və elmi-kütləvi işin, o cümlədən 4 monoqrafiya və 4 bibliografik məlumat kitabının, çoxsaylı dərslilər və dərslər vəsaitlərinin, 2 səmərələşdirici təklifin, işlədiyi kafedranın 90-illik yubileyinə həsr edilmiş üç kitabın müəllifi və həmmüəlliflərindəndir.

Professor M.Q.Allahverdiyev Universitetin ictimai həyatında yaxından iştirak edir. Bacarıqlı və işgüzar alim 1993-2000-ci illərdə ATU-nun Böyük Elmi Şurasının Elmi katibi, 2008-ci ildən 2022-ci ilə qədər I MPF Elmi Şurasının üzvü olub. Müxtəlif illərdə o, I MPF və Pediatriya fakültələrinin dekan müavini, 5 il (2001-2006) İnternatura Şöbəsinin müdiri, «anatomiya», «histologiya» və «patoloji anatomiya» üzrə İxtisaslaşdırılmış müdafiə

şurasının elmi katibi, 19 il insan anatomiyası kafedrasının tədris hissə müdiri, 21 il (1975-1996) Azərbaycan Respublikası Anatom, Histoloq və Embrioloqlar Elmi Cəmiyyətinin katibi, 2000-2006-cı illərdə kafedranın Tələbə Elmi Cəmiyyətinin sədri, 2006-2018-ci illərdə kafedra müdirinin elmi işlər üzrə müavini, 2005-2013-cü illərdə ictimai əsaslarla ATU-nun Mətbuat xidmətinin rəhbəri, 2008-2019-cü illərdə Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının ATU nəzdində təşkil etdiyi FD 03.013, 2019-2021-ci illərdə FD 2.08 Dissertasiya şuralarının elmi katibi vəzifələrini yerinə yetirib. İstedadlı alim və müəllim kimi tanınan Mübariz Allahverdiyev hazırda «Qarabağ Müharibə Veteranları Birliyinin», «Azərbaycan Respublikası Jurnalistlər Birliyi»nin, nəzəri fənlər üzrə Problem Komissiyasının, Azərbaycan “Anatom, Histoloq və Embrioloqlar Elmi Cəmiyyəti” İctimai Birliyinin, “Nəzəri, Klinik və Eksperimental Morfologiya Jurnalı”nın Redaksiyası Şurasının üzvü, ATU Rektorumun müşaviridir. O, 2007-2022-ci illərdə «Xocalı soyqırımını tanıtma» İctimai Birliyi Ağsaqqallar Şurasının sədri olub. 2021-ci ildən Nəsimi rayonu Ağsaqqallar Şurasının üzvüdür.

Professor M.Q.Allahverdiyevin 1977-ci ildə «Sosializm yarışının qalibi» döş nişanına, 1999 və 2009-cu illərdə elm, təhsil və tibb kadrları hazırlığındakı xidmətlərinə görə Səhiyyə Nazirliyinin «Fəxri Fərman»larına, 2002, 2012-ci illərdə ATU-nun «Fəxri Fərmanları»na, 2007-ci ildə «Qızıl Qələm» mükafatına, 2010-cu ildə Azərbaycan Respublikasının «Əməkdar müəllimi» fəxri adına, 2022-ci ildə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə İşçiləri Həmkarlar İttifaqı Konfederasiyasının “Fəxri Fərmanına” layiq görülməsi alimin fəaliyyətinin diqqətdən kənar qalmamasının göstəricilərindəndir.

M.Q.Allahverdiyev yüksək səviyyəli pedaqoqluq məharətinə, qayğıkeşliyinə, vətənsəvərliyinə, təvazökarlığına, səmimiyyətinə, mədəni rəftarı və məntiqli intellekt səviyyəsinə, işgüzarlığına, əmək fədakarlığına görə haqlı olaraq ATU-nun professor-müəllim heyəti və tələbələrinin hörmət və rəğbətini qazanıb.

Mübariz müəllimi anadan olmasının 80-ci ildönümü münasibətilə ürəkdən təbrik edir, ona möhkəm cansağlığı diləyir, gələcək işlərində yeni uğurlar arzulayırıq.

ATU-nun İnsan anatomiyası və tibbi terminologiya kafedrasının kollektivi

Hörmətli müəlliflər!

Azərbaycan Tibb Jurnalına (ATJ) təqdim olunan məqalələr «Biotibbi jurnallara təqdim olunan məqalələrə qoyulan vahid tələblər» (**Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals**. Ann Intern Med 1997; 126; 36-47) uyğun şəkildə qəbul edilir; məqalələr 6-12 ay ərzində dərc olunur. **Azərbaycan dilində məqalələrə üstünlük verilir.**

Məqalələrin vaxtında dərc olunması üçün aşağıdakı qaydalara əməl edilməlidir:

1. Məqalə müəssisənin rəhbərliyi adından yazılmış göndəriş məktubu ilə müşayiət olunur (imzalanmış və möhürlənmiş). **Məqalənin sonunda bütün müəlliflərin imzası vacibdir.**

2. Məqalələr həm elektron (Microsoft Word proqramında, CD-də), həm də çap olunmuş şəkildə göndərilir. Bunun üçün Times New Roman (rusca və ingiliscə mətnlər üçün) və Times Roman Azlat (azərbaycanca mətnlər üçün) şriftlərindən istifadə edilməlidir. Məqalə A4 ölçülü kağızda çap edilir. Sətirdə 60 işarə olmaqla bir səhifədə 30-dən artıq olmamalıdır. Şriftin ölçüsü 14, sətirarası məsafə 1,5 interval olmalıdır. Məqalələrin həcmi – şəkillər, ədəbiyyat siyahısı ilə birlikdə – 8 səhifəni ötməməlidir. Məqalələr 2 nüsxədə qəbul edilir və çap olub-olmamasından asılı olmayaraq geri qaytarılır.

3. Birinci səhifədə müəlliflərin adı, fəmiliası, məqalənin adı (yığcam şəkildə), müəssisə və kafedranın (şöbənin) tam adı, şəhər və ölkə, açar sözlər (3-dən artıq olmamaq şərtilə) göstərilir.

4. **Orijinal məqalələr (tədqiqatlar) aşağıdakı bölmələrdən ibarət olur:**

a) **giriş** – problemin aktuallığı, ədəbiyyata istinad, araşdırmanın məqsədi.

b) **tədqiqatın material və metodları** – tədqiqat obyektini haqqında müfəssəl məlumat verilir, statistik metodlar göstərilir.

c) **tədqiqatın nəticələri** – aparılan tədqiqatın nəticələri məntiqi ardıcılıqla verilir;

ç) **müzakirə** – tədqiqatın ən vacib nəticələri müzakirə edilir; **tədqiqatın nəticələri və müzakirə həm ayrılıqda, həm də birgə verilə bilər.**

5. Məqalənin tərtibatı zamanı cədvəl əvəzinə daha çox qrafik və diaqramalara üstünlük verilməlidir. Hər bir şəklin (fotonun) arxasında onun sıra sayı, müəllifin adı və soyadı, şəklin «yuxarı» və «aşağı» hissələri göstərilir. Rentgenqramların fotoları pozitiv şəkildə təqdim edilir. **Şəkilaltı yazıda şəklin sıra sayı, adı, şərti işarələrin izahı, mikrofotografiyaların, materialın rənglənmə və böyüdülmə üsulu verilir.** Cədvəllərin tərtibatı zamanı yuxarı hissədə onun sıra sayı, adı, aşağıda («Qeyd» hissəsində) cədvəldə rast gəlinən şərti işarələr, abbreviaturalar, statistik hesablama işarələri göstərilir. İllüstrasiyaların mətndə yeri göstərilir və onların sayı ümumilikdə 3-dən artıq olmamalıdır.

6. **Ədəbiyyat siyahısı aşağıdakı qaydada tərtib edilir:**

a) orijinal məqalələr üçün son illərdə dərc edilmiş 10, icmallar üçün 25-dən artıq olmayan ədəbiyyat siyahısı;

b) ədəbiyyat siyahısı orijinalda olduğu kimi göstərilir;

c) siyahıdakı ardıcılıq əlifba qaydasında deyil, mətndəki ilk istinadlara uyğun ardıcılıqla olmalıdır;

ç) mətnə istinad edilən mənbənin ədəbiyyat siyahısındakı sıra sayı kvadrat mötərizədə [...] göstərilir;

d) müəlliflərin sayı 6-dan çox olduqda ilk 6 müəllif «həmmüəlliflər» əlavəsi ilə göstərilir.

7. Redaksiya məqalələrin xülasəsinin yazılmasına xüsusi diqqət ayırır, belə ki, məhz məqalənin ingilis dilinə tərcümə edilmiş xülasəsi beynəlxalq məlumat bazasında dərc olunur və xülasənin yazılmasına olan məsuliyyətli münasibət işin dəyərini – ona istinadları artırır.

Xülasələr aşağıdakı qaydada hazırlanır: məqalənin adı, müəlliflər, müəssisə; tədqiqatın məqsədi, tədqiqatın material və metodları, tədqiqatın nəticələri.

Redaksiyanın göndərilən məqalələri ixtisar etmək və düzəlişlər aparmaq səlahiyyəti vardır.